Н.П.ШАБАЛОВ

НЕОНАТОЛОГИЯ

В 2 томах

Том I

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по специальности 040200-Педиатрия

3-е издание, дополненное и исправленное

Москва
«МЕДпресс-информ»
2004

УДК 616-053.3 (078.5)
ББК57.3я73
Ш12

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.

Рецензенты: профессор кафедры неонатологии Рос. мед. академии последипломного образования, д.м.н. ***Н.И.Ахмина;***
профессор кафедры неонатологии ФУВ РГМУ, д.м.н. *Д.Н.Дегтярев*

Шабалов Н.П.

Неонатология : Учебн. пособие : В 2 т. / Н.П.Шабалов. — Т. I. — 3-е изд., испр. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. — 608 с. : илл.

ISBN 598322-032-2 (т. 1)

ISBN 598322-031-4

В учебном пособии разбираются особенности течения периода адаптации к условиям внеутробной жизни доношенных и недоношенных новорожденных, тактика их выхаживания в этот период. Дана систематизированная информация об основных патологических состояниях и заболеваниях, встречающихся в период новорожденное™. Отражены вопросы организации неонатологической помощи и истории неонатологии.

Учебное пособие соответствует программе по детским болезням, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации в 1990 г., он предназначен для студентов, интернов педиатрических факультетов медицинских вузов и врачей последипломного обучения.

УДК 616-053.3 (078.5)
ББК57.3я73

ISBN 598322-032-2 **(т. 1)**
ISBN 598322-031-4

О Шабалов Н.П., 1997
© Шабалов Н.П., 2004, с изменениями
© Оформление, оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», **2004**

Посвящается матерям,
таким как моя –
ЛАВА СТЕПАНОВНА КУЗЬМИНОВА,
для которых основная цель жизни –
формирование и поддержка наших душ

ОГЛАВЛЕНИЕ I ТОМА

Предисловие . . . 6

Предисловие к 3-му изданию . . . 6

Глава I. Неонатология: определение, история, терминология, современное состояние неонатологии в России . . . 7

Краткий исторический очерк . . . 7

Терминология . . . 16

Современное состояние неонатологической службы в России . . . 17

Глава II. Этика и деонтология в работе неонатолога . . . 28

Деонтология неонатолога . . . 29

Неонатолог и новорожденный ребенок . . . 29

Неонатолог и мать, родственники новорожденного . . . 33

Неонатолог и коллеги . . . 35

Глава III. Антенатальная патология . . . 38

Группы новорожденных высокого риска . . . 86

Задержка внутриутробного роста и развития . . . 88

Глава IV. Адаптация детей к рождению и условиям внеутробной жизни. Транзиторные состояния. Уход за новорожденным . . . 109

Пограничные состояния . . . 109

Уход за новорожденным . . . 145

Глава V. Клиническое обследование новорожденного . . . 154

Внешний осмотр . . . 154

Осмотр по системам . . . 167

Неврологический осмотр . . . 178

Оценка неврологического статуса новорожденного (рекомендации Комитета экспертов ВОЗ, 2001) . . . 208

Глава VI. Питание новорожденных . . . 222

Потребность в энергии . . . 224

Потребность в белках . . . 225

Потребность в жирах . . . 226

Потребность в углеводах . . . 227

Потребность в витаминах . . . 228

Преимущества грудного вскармливания . . . 230

Организация кормления детей в родильном доме . . . 239

Зондовое питание . . . 263

Инфузионная терапия и парентеральное питание . . . 271

Глава VII. Первичная помощь новорожденному в родильной комнате. Асфиксия новорожденных . . . 288

Глава VIII. Недоношенные дети *(Л.Н.Софронова, Н.П.Шабалов)* . . . 324

Стандарты выхаживания гестационно незрелых детей . . . 329

Тепловой режим (температурная защита) . . . 329

Влияние сенсорных раздражителей на недоношенного новорожденного (тактильные раздражители, свет, звук) . . . 344

Недоношенный новорожденный в родильном доме . . . 347

Организация работы отделений патологии недоношенных детей . . . 351

Вскармливание недоношенных детей . . . 354

Парентеральное питание . . . 355

Энтеральное питание . . . 367

Ретинопатия недоношенных . . . 379

Дальнейшее развитие детей, родившихся недоношенными . . . 384

Глава IX. Метаболические нарушения. Расстройства водно-электролитного и кислотно-основного баланса **394**
Гипогликемия 394
Гипергликемия 404
Транзиторный неонатальный сахарный диабет 405
Гипокальциемия 406
Гиперкальциемия 409
Гипомагниемия 412
Гипермагниемия 414
Гипонатриемия 415
Гипернатриемия 417
Гипокалиемия 417
Гиперкалиемия 418
Ацидоз 419
Алкалоз 424
Смешанные нарушения КОС 427
Нарушения водного обмена 427
Дегидратация (обезвоживание) 432
Отеки кожи и подкожной клетчатки 434
Гипераммониемия 439

Глава X. Родовая травма **441**

Глава XI. Перинатальная патология нервной системы **454**
Внутричерепные кровоизлияния 460
Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия 473
Судорожный синдром 488
Инфекционные поражения головного мозга. Бактериальные менингиты 498

Глава XII. Болезни легких **507**
Синдром дыхательных расстройств 508
Транзиторное тахипноэ новорожденных (синдром «влажных» легких, синдром задержки внутриутробной легочной жидкости, СДР II типа) 529
Синдром аспирации мекония 530
Ателектазы 533
Респираторный дистресс-синдром взрослого типа 534
Отек легких 538
Кровоизлияния в легкие 539
Синдромы «утечки воздуха» 540
Легочная гипертензия 543
Хронические заболевания легких 550
Бронхолегочная дисплазия 550
Синдром Вильсона—Микити 562
Хроническая легочная недостаточность недоношенных 562
Приступы апноэ 563
Пневмонии 567

Глава XIII. Болезни кожи, подкожной клетчатки, пуповинного остатка и пупочной ранки **584**
Врожденные и наследственные заболевания кожи 584
Неонатальная красная волчанка 593
Приобретенные неинфекционные состояния и болезни кожи 594
Инфекционные заболевания кожи и подкожной клетчатки 698
Заболевания пуповинного остатка и пупочной ранки 604
Неинфекционные заболевания 604
Инфекционные заболевания пупочной ранки 606

ПРЕДИСЛОВИЕ

Данная книга — первый учебник по неонатологии в России, но в основе его лежит изданное в 1988 г. учебное пособие «Неонатология», которое было в корне переработано, и объем его увеличен более чем в три раза. С чем это связано?

Прежде всего с бурным развитием неонатологии, обусловленным четким осознанием факта ведущей роли перинатальных факторов в этиологии и патогенезе очень многих, если ни большинства, хронических болезней человека. Несомненно, что активное формирование здоровья человека, эффективная первичная профилактика должны осуществляться в анте- и перинатальном периодах. Несмотря на высокие репаративные возможности в раннем постнатальном онтогенезе, многие патологические процессы новорожденных оставляют глубокий след и проявляются в последующей жизни, приводя к диспропорциям роста, приобретенным порокам развития, являясь основой для формирования хронической иммунной, неврологической, эндокринной и другой патологии у детей и взрослых.

Другая причина расширения объема учебника — активное изменение в настоящее время системы медицинского образования в России, приближение его к зарубежному опыту. Это диктует необходимость создания учебников, с одной стороны, предназначенных для учащихся всех уровней — студентов, интернов, врачей постдипломного обучения, с другой — соответствующих современному мировому уровню понимания проблемы. Именно эти задачи мы и пытались решить в настоящем учебнике. Мы старались соединить опыт школы Александра Федоровича Тура и отечественной школы педиатров-неонатологов со знаниями, полученными в ходе работы на протяжении ряда лет в Санкт-Петербурге бок о бок с неонатологами крупнейшего в США неонатального центра интенсивной терапии, возглавляемого доктором Бэрри Филипсом. Как это получилось, судить читателям.

ПРЕДИСЛОВИЕ К 3-МУ ИЗДАНИЮ

С момента сдачи в печать рукописи предыдущего издания учебника прошло 10 лет, поэтому при подготовке настоящего издания материал большинства глав был пересмотрен и уточнен, написаны новые главы, посвященные этике неонатолога, иатрогении, ВИЧ-инфекции, боли и обезболиванию у новорожденных и др.

Европейское бюро ВОЗ в течение 1990-х годов приняло программу «Содействие повышению эффективности перинатальной помощи в Европейском регионе (СПЭП)» и предприняло много усилий для внедрения ее в жизнь, в частности в странах, образовавшихся после распада СССР. Экспертами ВОЗ был разработан ряд учебных курсов: «Основы ухода за новорожденными и грудное вскармливание», «Основная дородовая, перинатальная и постнатальная помощь», «Оказание помощи при осложненном течении беременности и родов», переведенных на русский язык (последнее издание — в 2002 г.). Безусловно, эти материалы, несколько адаптированные, учтены при переработке 2-го издания данного учебника.

Важно подчеркнуть, что учебник «Неонатология» — составная часть нашего учебника «Детские болезни», 5-е издание которого выпущено в 2002 г. в издательстве «Питер». Во избежание повторений мы неоднократно даем ссылки на этот учебник.

Глава I. НЕОНАТОЛОГИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ИСТОРИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЯ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ НЕОНАТОЛОГИИ В РОССИИ

Неонатология — раздел педиатрии, наука о выхаживании новорожденных. Суть неонатологии: изыскание оптимальных методов диагностики и лечения болезней у детей первых четырех недель жизни, реабилитация больных новорожденных, создание в неонатальном периоде условий, необходимых для формирования состояния здоровья во всей последующей жизни человека. Именно в перинатальном периоде (с 28-й недели внутриутробной жизни человека по 7-е сутки жизни после рождения) высокоэффективна первичная и вторичная профилактика очень многих хронических заболеваний человека. Неонатология — молодая наука: если педиатрия как самостоятельный раздел медицины возникла лишь в первой половине XIX в., то неонатология — в XX в. Термины «неонатология» и «неонатолог» предложены американским педиатром Александром Шаффером в 1960 г. в руководстве «Болезни новорожденных». В ноябре 1987 г. в номенклатуру врачебных специальностей и должностей нашей страны внесена специальность врач педиатр-неонатолог.

КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

С глубокой древности вплоть до прошлого века выхаживанием новорожденных занимались лишь повивальные бабки, акушерки. В Библии упомянуты две повивальные бабки — Шифра и Фуа. Среди древнегреческих повивальных бабок известна подруга Перикла — Аспазия. Однако, несмотря на помощь повивальных бабок, в древности приблизительно 10% детей, родившихся живыми, умирали в первый месяц жизни, а потому Суршута в Аюрведе рекомендовал давать ребенку имя лишь через 10 дней после рождения, а Аристотель в трактатах «История животных» — на 7-й день. В том же трактате Аристотель пишет, что греческие акушерки с целью оживить новорожденного при отсутствии у него дыхания выжимали кровь из пуповины по направлению к его туловищу, что нередко приводило к смерти младенца от судорог в первые дни после рождения. Это наблюдение врача (Аристотель был сыном врача и по профессии врачом), так же как афоризмы основоположника научной медицины Гиппократа в его книге «О природе человека», приведено попутно при разборе патологии взрослых. В то время большинство лечебных и гигиенических мероприятий переносилось на детей механически. Несмотря на общий прогресс медицины, отношение к детям в Древней Греции было таким же, как в Индии и Китае. Платон, Аристотель, Перикл оправдывали убийство слабых и уродливых детей, отказ от лечения хронических болезней и подбрасывание новорожденных. Перикл разрешал продажу в рабство незаконнорожденных

детей. Христианство и другие великие религии провозгласили человеческую жизнь священной, и в 313 г. император Константин издал закон, запрещающий инфантицид (детоубийство). В православии даже есть покровитель новорожденных и младенцев — Святой Стилианос.

Считается, что первым трактатом, в котором содержался раздел о выхаживании новорожденных, был трактат, включенный Сораном из Эфеса (98—138 гг. н.э.) в книгу «О болезнях женщин». Однако в нем наряду с рекомендациями, которыми пользовались столетиями (например, определение качества женского молока путем наблюдения за каплей его на ногте исследующего), содержатся такие советы, как «подсаливание» и плотное пеленание новорожденных, которые еще за 7 столетий до него отнесены пророком Иезекиилем к варварским.

В первой печатной книге по педиатрии («Книжка о болезнях детей». Падуя, Италия, 1472) Паоло Багеллярд пишет: «Как только младенец волею божьей выйдет из утробы материнской, повитухе следует быстрой и бережной рукой запеленать его в льняную (полотняную) пеленку, не жесткую, но возможно более мягкую, не новую, и положить новорожденного себе на колени. Нужно посмотреть, дышит ли ребенок. Когда повитуха убедится, что тельце его теплое, ей следует подуть ребенку в ротик, если дыхание не заметно...» Далее говорится о ванне, в которой следует выкупать новорожденного. Вода в такой ванне должна быть «приятно теплой, не обжигающе горячей, не холодной, не соленой, согласно обычаю древних греков». Затем идет такой совет: «Постельку младенца следует ставить в комнату с умеренной температурой; в ней не должно быть слишком много света, так как чрезмерно яркий свет может ослепить ребенка».

Первый русский профессор-медик С.Г.Зыбелин в сочинении «Слово о правильном воспитании с младенчества в рассуждении тела, служащее к размножению в обществе народа» (Москва, 1775) пишет: «Младенец иногда столько слаб родится, что он тихо или совсем не кричит, или дышит трудно, мало, редко, движение его едва приметно, тело пятнами или вовсе посинело, побагровело, почернело, то всякую помощь подать ему сперва легчайшими средствами... Итак, во-первых, надлежит прыскать на младенца теплою водою, искусно тереть его полотенцем или губкою, намоченную крепительного, несколько душистою водою; в рот пустить ему несколько капель вина белого или той же воды душистой и курить ладаном, потереть подошвы щеткою, также и на руках его качать полезно. Впрочем, лучший способ есть: в носу легонько махровым концом перышка как бы пощекотать. При сем находящуюся во рту прилипшую вокруг сих мест всякую мокроту стараться искусно очистить и вынуть. Если же сии способы не дают пользу или младенец без всякого движения и посинел, то при первом его усмотрении должно ему в рот дышать, зажав нос, или дышать в нос, сжавши рот, чтобы воздух пропустить в его легкие». Здесь мы уже видим этапность помощи — от простого и легкого к сложному и более затруднительному. Важно и обращение внимания на необходимость очистки носоглотки. Английский врач П.Пагх в 1754 г. предложил специальный воздуховод, через который рекомендовал очищать дыхательные пути детей с асфиксией и вдувать им воздух.

В первые детские больницы (1802 г. — Париж; 1834 г. — Санкт-Петербургская Демидовская, далее Николаевская детская больница, ныне детская боль-

ница им. Н.Ф.Филатова; 1842 г. - Москва, Софийская, ныне детская больница им. Н.Ф.Филатова), так же как и в первые детские клиники (1806 г. — при Медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге и 1866 г. — при Московском университете) больных новорожденных не принимали.

Во второй половине XVIII в. возникает русское научное акушерство, основоположником которого считают профессора Санкт-Петербургской «бабьичей школы» Н.М.Максимовича-Амбодика. Его перу принадлежит первое оригинальное отечественное руководство «Искусство повивания, или наука о бабьичем деле» (1784—1786). Пятая часть книги посвящена вопросам физиологии и гигиены, а также заболеваниям новорожденных и детей раннего возраста.

Основоположником русской педиатрии считают заведующего кафедрой «акушерства и вообще учения о женских и детских болезнях» Петербургской медико-хирургической академии Степана Фомича Хотовицкого, первым в России разработавшего и начавшего читать самостоятельный курс детских болезней, автора первого оригинального обстоятельного руководства по детским болезням «Педиатрика» (1847). Он добивался клинического преподавания педиатрии и повторного открытия детских коек в акушерской клинике (1835 г.), ибо первое детское клиническое отделение просуществовало в Медико-хирургической академии с 1806 по 1809 г.

Заведующий кафедрой акушерства, женских и детских болезней Киевского университета А.П.Матвеев в 1853 г. предложил метод профилактики гонобленнореи у новорожденных — закапывание в глазную щель после рождения 2% раствора азотнокислого серебра (ляписа); этот метод не утратил своего значения до сих пор. Немецкий акушер К.С.Креде (в 1880 г.) разработал аналогичный метод независимо от А.П.Матвеева.

Вообще вклад акушеров XIX в. в совершенствование выхаживания новорожденных очень велик; благодаря их деятельности были созданы предпосылки для формирования неонатологии. Особенно следует подчеркнуть роль французского акушера Пьера Б удина (1846—1907 гг.), который работал в госпитале Шерите и Материнском госпитале в Париже. Его исследования показали, что изоляция недоношенных и больных новорожденных позволяет снизить неонатальную смертность, а также выявили важную роль энтерального питания и грудного вскармливания в рациональном выхаживании новорожденных. Основная же заслуга П.Будина в неонатологии — это то, что он сформулировал вечные принципы ухода за новорожденными (табл. 1.1) и доказал в серии работ значительную роль охлаждения детей (особенно недоношенных) сразу после рождения как причины повышенной неонатальной заболеваемости и смертности: если ректальная температура у детей с массой тела менее 2 кг падает ниже 32°, неонатальная смертность составляет 98%, если колеблется между 32 и 35° — 90%, а если выше 35°, то 23% (показатель на конец XIX в.).

Стоит подчеркнуть, что важная роль согревания в выхаживании недоношенных детей была известна и раньше. Так, врач-ординатор Императорского воспитательного дома Санкт-Петербурга Иохан Г. фон Рюль в 1835 г. предложил кувез с двойными металлическими стенками для таких детей. Особенно большую популярность приобрела в XIX в. ванночка-кроватка, разработанная в 1860 г. Карлом Креде (Лейпциг).

Таблица 1.1

Вечные принципы основного ухода за новорожденными Пьера Будина (Costello etal., 2000)

Воздух	Очистить дыхательные пути и осуществлять реанимационные мероприятия
Тепло	Содержать новорожденного в тепле и избегать гипотермии или холодового стресса
Пища	Содействовать раннему грудному вскармливанию
Гигиена	Соблюдать гигиену во время родов и перерезания пуповины, своевременно лечить инфекцию
Любовь	Новорожденный должен находиться рядом с матерью; в том случае, если ребенок нуждается в специальном уходе, мать должна иметь к нему открытый доступ

Вообще во второй половине XIX в. было сделано очень много для формирования неонатологии, но принципиальное значение имеет следующее:

- установление В.Литтлем ведущей патогенетической роли асфиксии новорожденных в формировании детского церебрального паралича (1861);
- выявление кристаллов билирубина в ядрах основания мозга у новорожденных с тяжелой желтухой (Орт Дж., 1875) и создание К.Шморлем (1903) представления о ядерной желтухе;
- введение асептики (еще до Д.Листера) в практику родовспомогательных учреждений, основанием для чего послужили блестящие работы венгерского акушера И.Ф.Земмельвейса и американского — О.В.Холмса (60—70-е годы), что привело к резкому снижению смертности не только среди родильниц, но и среди новорожденных;
- возникновение во второй половине XIX в. благодаря великим открытиям Л.Пастера, Р.Коха и их сотрудников бактериологии и вакцинации и благодаря работам Р.Вирхова — современной патанатомии;
- предложение А.Маршантом в 1850 г. кормления недоношенных детей через желудочный зонд и установление М.Рубнером и О.Гейбнером в 1898 г. больших пищевых потребностей у недоношенных — 120—150 ккал/кг/сух;
- введение французским акушером Ст.Тернером (1891) в практику выхаживания больных новорожденных ингаляций кислорода и Ф.Бидертом (1882) — способа обеззараживания молока путем помещения его в кипящую водяную баню;
- описание в 1858 г. Дж.Гетчисоном триады признаков, характерной для поздних проявлений врожденного сифилиса («изъеденность» резцов, кератит, глухота), и Р.Вирховым — перивентрикулярной лейкомаляции, патоморфологии мозга у детей с врожденным сифилисом и в то же время гениальное предвидение им того, что внутриутробные инфекции не сводятся только к врожденному сифилису, круг их гораздо шире.

В XIX в. для первичной помощи детям, родившимся в асфиксии, помимо обрызгивания лица, грудной клетки и других упомянутых выше способов, применяли также попеременное опускание ребенка в ведро с холодной и теплой водой (Филатов Н.Ф., 1890), подвешивание его вниз головой (Нобл Е.), кача-

ние на вытянутых руках (Шультце Б., 1866), ритмичное сгибание его головы и ног (Соколов Д.А.), ритмичное сдавливание рукой врача грудной клетки ребенка, находящегося в положении вниз головой (Пороховник Р.В.), и некоторые другие способы. В настоящее время установлено, что все способы «ручного искусственного дыхания» травматичны для новорожденного и не являются адекватными методами первичной помощи. Французский акушер Ф.Шаусьер при реанимации новорожденных впервые применил ручной респиратор с ручным приводом, состоящий из маски и сжимаемого мешка. Первый автоматический респиратор с ручным приводом типа надувного жакета для оказания помощи детям в асфиксии разработал в 1882 г. изобретатель телефона А.Бэлл. Его прибор получил название «спасатель новорожденных» (цит. по Зильберу А.П., 1986). В 1868 г. И.Гвоздев предложил специальный аппарат, при помощи которого можно было нагнетать и отсасывать воздух из легких детей, родившихся в асфиксии.

Неонатология — ветвь педиатрии, и истоки ее лежат именно в педиатрии. Формирование отечественной педиатрии как самостоятельной отрасли медицины связано с именами таких выдающихся ученых, как С.Ф.Хотовицкий, Н.И.Быстров, Н.А.Тольский, Н.Ф.Филатов, К.А.Раухфус, Н.П.Гундобин. Причем, если отцом русской клинической педиатрии по праву считают Нила Федоровича Филатова, то отцом научной — Николая Петровича Гундобина. Под руководством Н.П.Гундобина за первые 6–7 лет заведования им кафедрой детских болезней в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга выполнено около ста докторских диссертаций, большая часть которых была посвящена изучению анатомических и гистологических особенностей органов и тканей детей, в том числе и новорожденных. Все они были обобщены им в классическом труде «Особенности детского возраста» (1906), вошедшим в золотой фонд отечественной и мировой педиатрии.

В 1879 г. издана книга профессора Харьковского университета М.Д.Пономарева «Болезни новорожденных» — первая русская монография по неонатологии. В 1885 г. опубликована небольшая книга (16 с.) главного врача Московского воспитательного дома Н.Ф.Миллера «Дети-недоноски и особенности их болезней». Первый «приют» для недоношенных детей (на 30 коек) был открыт в 1901 г. в Петербурге по инициативе Н.П.Гундобина и Д.А.Соколова. Н.Ф.Миллер в 1869 г. предложил впервые в мире считать недоношенными детей весом при рождении менее 2500 г. Этот критерий продержался в клинической практике почти 100 лет. В 1896 и 1897 гг. в Киеве и Санкт-Петербурге опубликованы два издания лекций приват-доцента Военно-медицинской академии Василия Павловича Жуковского «Болезни новорожденных», который в то время одновременно работал педиатром-консультантом в Надеждинском родильном доме (ныне роддом №6 им. В.Ф.Снегирева).

В 1898 г. в России было 168 родильных приютов на 1411 коек (общее количество родов в них за год составило 55 813), а в 1906 г. число приютов выросло уже до 566, а число коек в них - до 4735 (число родов за год - 173 662). В 1906 г. педиатры стали уже постоянно работать в родильных домах. Александр Львович Владыкин был назначен заведующим отделением новорожденных в Клиническом повивальном институте в Петербурге (основан в 1797 г. Н.М.Максимовичем-Амбодиком на средства великой княжны Елены Павловны; ныне

Институт акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта), где и проработал четверть века, организовал там кафедру физиологии и патологии новорожденных и заведовал ею с 1923 по 1937 г., издал книги «Новорожденные, пол, размеры, мертворождаемость, смертность и заболевания» (1912), «Уход за новорожденными» (1915); *он был первым профессором-неонатологом* (1925). В том же 1906 году Г.Н.Сперанский начал консультировать новорожденных в Абрикосовском родильном доме в Москве.

Открытие в Москве Государственного научного института охраны материнства и младенчества в 1922 г. (ныне Институт педиатрии РАМН) и Института охраны материнства и младенчества им. Клары Цеткин в 1925 г. в Ленинграде (ныне Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия) привело, в частности, и к появлению двух крупнейших в стране методических центров по всестороннему изучению новорожденных и организации им медицинской помощи. В Москве школу педиатров, изучавшую физиологию и патологию новорожденных детей, возглавил выдающийся педиатр академик АМН СССР Георгий Нестерович Сперанский, а в Ленинграде — академик АМН СССР Александр Федорович Тур.

Г.Н.Сперанский был первым педиатром в стране, разрабатывавшим (вместе с акушерами) принципы перинатальной охраны ребенка, инициатором создания первого отечественного учебника по болезням детей раннего возраста (1937) и главным редактором журнала «Педиатрия» в течение 45 лет. Он организовал первые детские консультации (к сожалению, после Великой Отечественной войны закрытые), специализированные роддома для резус-сенсибилизированных женщин.

Руководство А.Ф.Тура «Физиология и патология новорожденных детей», издававшееся четырежды в период с 1936 по 1967 г., являлось настольной книгой педиатров страны. Десятки крупных ученых-педиатров вышли из школ Г.Н.Сперанского и А.Ф.Тура, которых, безусловно, можно назвать основоположниками современной отечественной неонатологии.

С момента открытия двух вышеупомянутых институтов в нашей стране впервые были созданы отделения второго этапа для выхаживания недоношенных и уже через несколько лет изданы первые монографии, посвященные лечению и уходу за недоношенными (Чеботаревская Т.Н. «К физиологии, патологии и клинике недоносков». М., 1927; Ивенская Е.А. «Вскармливание недоношенных детей». М., 1929; «Недоноски». М., 1930). В дальнейшем существенный вклад в совершенствование помощи недоношенным детям в стране внесли научные данные, обобщенные в монографиях Э.М.Кравец «Недоношенные дети» (М., 1950), Е.Ч.Новиковой и соавт. «Недоношенные дети» (М., 1971) и А.И.Хазанова «Недоношенные дети» (Л., 1977, 1981, 1987), «Выхаживание недоношенных детей» (Л., 1973, 1978), а также появление отечественного открытого кувеза — электрической грелки-кровати М.С.Пампулова (1951).

В 70-х годах в стране стали создавать отделения патологии новорожденных в детских больницах. К середине 80-х годов таких отделений было несколько сотен. В 1974 г. в Центральном институте усовершенствования врачей была открыта кафедра неонатологии (зав. — проф. Виктор Васильевич Гаврюшов). В 1981 г. построен и начал работать Всесоюзный научно-исследовательский центр по охране здоровья матери и ребенка (ныне Российский научно-иссле-

довательский центр перинатологии, акушерства и гинекологии РАМН). Первый в стране курс перинатологии организован при кафедре педиатрии факультета усовершенствования врачей Ленинградского педиатрического медицинского института в 1985 г.

В 1993 г. по инициативе проф. В.В.Гаврюшова в России создана Ассоциация специалистов перинатальной медицины, президентом которой в настоящее время является акад. РАМН, проф. Николай Николаевич Володин. Проведено 4 съезда перинатологов России, на которых обсужден, принят и далее издан ряд согласованных документов по первичной помощи новорожденным в родильном зале, перинатальным поражениям мозга, внутриутробным инфекциям. Сейчас в стране более 70 перинатальных центров и около трехсот центров планирования семьи.

Основные направления работ ведущих отечественных педиатров второй половины XXв., внесших вместе со своими сотрудниками и учениками наиболее существенный вклад в развитие отечественной неонатологии, следующие:

- А.Ф.Тур — адаптация детей к переходу из условий внутриутробного развития к внеутробному, т.е. транзиторные, пограничные состояния, питание новорожденных, неонатальный гемостаз и его расстройства, гемолитическая болезнь новорожденных, внутриутробные инфекции;
- Б.Ф.Шаган — организация помощи новорожденным, внутричерепные кровоизлияния, гемолитическая болезнь новорожденных;
- Г.П.Полякова, И.И.Евсюкова — перинатальные поражения мозга, нейрофизиология и метаболические особенности новорожденных, хламидиоз;
- В.А.Таболин — неонатальные желтухи, функция надпочечников у здоровых и больных новорожденных, хронобиология неонатального периода, патология и выхаживание недоношенных детей;
- Е.Ч.Новикова — инфекционная и церебральная патология новорожденных, особенно недоношенных;
- К.А.Сотникова — организация медицинской помощи в неонатальном периоде, легочная патология у новорожденных;
- В.В.Гаврюшов — хирургическая помощь новорожденным, сердечно-сосудистая патология и современные методы диагностики болезней новорожденных;
- Г.М.Дементьева — задержки внутриутробного развития;
- Г.В.Яцык — питание и гастроэнтерология неонатального периода, системный анализ анатомо-физиологических особенностей здоровых и больных новорожденных;
- А.Г.Антонов — гомеостаз новорожденных, интенсивная терапия в неонатологии;
- М.С.Ефимов — расстройства гомеостаза у новорожденных;
- Г.А.Самсыгина — инфекции и гематология перинатального периода.

Следует подчеркнуть особо важное значение для становления и прогресса отечественной неонатологии выдающихся работ *детских хирургов* — С.Д.Терновского, Г.А.Баирова, Ю.Ф.Исакова и их школ, а также детских *реаниматологов* — В.А.Михельсона, Э.К.Цыбулькина; *патологоанатомов* — М.А.Скворцова, И.С.Дергачева, Т.А.Ивановской, А.В.Цинзерлинга и В.А.Цинзерлинга; *невропатологов* - Ю.А.Якунина и З.И.Ямпольской, Л.О.Бадаляна и Л.Т.Журбы,

А.Ю.Ратнера, а также *акушеров* — М.Д.Гутнера, Л.С.Персианинова, Г.М.Савельевой и М.В.Федоровой, Э.К.Айламазяна.

Принципиальное влияние на направленность научных исследований в отечественной неонатологии оказали работы выдающихся физиологов И.П.Павлова и Л.А.Орбели, А.Г.Гинецинского, И.А.Аршавского, а также патофизиолога Н.Л.Гармашовой. В частности, И.А.Аршавский еще в 40—50-е годы страстно доказывал крайнюю необходимость немедленного после рождения прикладывания ребенка к груди. За рубежом этот метод стали широко внедрять лишь в начале 80-х годов. В настоящее время он общепризнан и в России.

Выдающийся американский педиатр-неонатолог Мэри Эллен Эвери обобщила достижения в перинатологии за 40 лет (табл. 1.2).

Таблица 1.2

Диагностические и терапевтические достижения перинатологии
(Эвери М.Е., Ричардсон Д., 1998)

	Педиатрия	Акушерство
1950-1960		
Инфекции	Эпидемиология и контроль госпитальных неонатальных инфекций Широкое внедрение антибиотикотерапии	Контроль эндометритов Резкое снижение материнской смертности в роддомах
Гемолитическая болезнь новорожденных	Заменное переливание крови	Амниоцентез для определения уровня билирубина Определение сывороточных АВ0 и Rh-антител
Хирургия	Перевязка артериального (боталлова) протока и трахеопищеводной фистулы, перфорация ануса при атрезии	Отказ от высоких акушерских щипцов, улучшение обезболивания родов
Токсикология	Доказательство токсичности левомицетина, сульфаниламидов, кислорода	Тератогенность талидомида, диэтилстильбэстрола
1961-1970		
Rh-гемолитическая болезнь	Фототерапия	Предотвращение изоиммунизации анти-О-глобулином
Организация, районирование	Создание отделений интенсивной терапии новорожденных и неонатальных центров	Перинатальные центры для беременных высокого риска
Мониторирование	Газового состава артериальной крови и кровяного давления, а также продолжительное наблюдение за частотой дыхания и ритмов сердца	Наблюдение за частотой сердцебиений у плода, pH крови из головы плода Определение экскреции организмом матери эстрогенов
Исследование околоплодных вод	Улучшение генетического консультирования	Определение наследственных болезней у плода

Таблица 1.2 (продолжение)

	Педиатрия	Акушерство
1971-1980		
Инфекции	Серологические тесты пуповинной крови для выявления хронических инфекций плода	Вакцинация против краснухи
Болезни легких	Вентиляционная поддержка с постоянным положительным давлением в воздухоносных путях Разработка микротестов для минимальных количеств крови Чрескожный Ог- и СОг-мониторинг	Исследование околоплодных вод для оценки риска развития синдрома дыхательных расстройств Стимуляция созревания легких плода путем дачи глюкокортикоидов матери Улучшение техники отсасывания для удаления мекония из дыхательных путей
Генетика	Неонатальный скрининг, фенилкетонурия, гипотиреоз, другие метаболические болезни	Идентификация гетерозигот (болезнь Тея-Сакса) Диагноз гемоглобинопатии у плода
Визуализация	Компьютерная томография и ультрасонография	Ультрасонография плода
Недоношенность	Внутривенная гипералиментация Психологическая поддержка родителей детей с тяжелыми перинатальными повреждениями	Подавление преждевременных родов
1981-1990		
Болезни легких	Замещение дефицита сурфактанта Экстракорпоральная мембранная оксигенация, проводимая некоторым больным с тяжелой кардиопульмональной недостаточностью	
Расстройства сердечной деятельности	Индометацин для закрытия артериального (боталлова) протока Хирургическая коррекция врожденных пороков сердца в раннем возрасте Мониторинг оксигенации	
Генетика		Расширение возможностей выявления молекулярных болезней Чрескожное взятие образцов крови плода Расширение возможностей ультрасонографии плода
Недоношенные	Криотерапия ретинопатии недоношенных	Улучшение доступности перинатальной службы

Таблица 1.2 (продолжение)

	Педиатрия	Акушерство
1991-1998		
Болезни легких	Высокочастотная искусственная вентиляция Пермиссивная гиперкапния	
Недоношенные	Введение скрининга слуха Лазеротерапия ретинопатии	Редукция плодов при экстракорпоральном оплодотворении Молекулярные методы диагностики Предотвращение резус-изоиммунизации
Расстройства сердечной деятельности	Трансторакальная перевязка артериального (боталлова) протока Ингаляция оксида азота при легочной гипертензии	
Инфекции		Пренатальное лечение зидовудином для предотвращения инфицирования плода вирусом иммунодефицита человека

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Детская смертность — число детей, умерших в возрасте до 5 лет из 1000 живорожденных.

Младенческая смертность — число детей, умерших в возрасте до 1 года из 1000 живорожденных. В настоящее время в экономически развитых странах 75—80% детской смертности составляет младенческая смертность, в свою очередь, 75—85% младенческой смертности — *ранняя младенческая смертность, т.е. неонатальная смертность* — число детей, умерших в течение первых полных 28 суток жизни из 1000 живорожденных. 70-80% неонатальной смертности — *ранняя неонатальная смертность* — количество детей, умерших в первые полные 7 суток жизни (178 часов) на 1000 живорожденных.

Перинатальная смертность — число мертворожденных (дети, родившиеся мертвыми при сроке беременности более 22 нед.) + число умерших в первую неделю жизни (6 дней, 23 часа и 59 минут) на 1000 родившихся живыми и мертвыми. При принятии ВОЗ этого определения (1974) П.Данн писал: «Перинатальный период составляет менее 0,5% средней длительности жизни человека, хотя смертность в этот период во многих странах большая, чем за последующие 30 лет жизни. Со снижением младенческой и детской смертности внимание все больше будет смещаться на предотвращение перинатальной смертности».

Согласно определению ВОЗ (1974), **живорождение** - «полное удаление или изъятие из матери продукта зачатия (независимо от течения беременности, отделилась или нет плацента, перевязана или нет пуповина), который после отделения дышит или имеет другие признаки жизни — сердцебиение, пульсацию пупочных сосудов или спонтанное движение мышц». С января 1993 г. Россия приняла данное определение живорожденности (ранее критерием живорожденности было наличие самостоятельного дыхания), а это влечет за собой не-

обходимость реанимации всех детей (плодов), у которых имеется **при** рождении любой из четырех признаков жизни: самостоятельное дыхание, сердцебиение, пульсация пуповины, произвольное движение мускулатуры.

Недоношенный ребенок — ребенок, родившийся при сроке беременности менее 37 полных недель, т.е. до 260-го дня беременности. Критерии, принимающие во внимание при оценке доношенное™ ребенка лишь массу тела, неточные, ибо установлено, что среди детей, имеющих массу тела при рождении менее 2500 г, примерно 1/3 доношенные, а средняя масса тела ребенка на 37-й неделе беременности при хорошем питании беременной женщины — около 3000 г.

Доношенный ребенок — родившийся при сроке беременности от 37 до 42 недель беременности, т.е. между 260 и 294-м днями беременности.

Переношенный ребенок — родившийся в 42 недели беременности или более, т.е. на 295-й день беременности и позже.

Низкая масса при рождении — ребенок любого срока гестации, имеющий при рождении массу тела менее 2500 г.

Очень низкая масса при рождении — ребенок любого срока гестации, имеющий при рождении массу тела менее 1500 г.

Экстремально низкая масса при рождении (экстремально недоношенные дети) — ребенок любого срока гестации, имеющий массу тела при рождении менее 1000 г.

«Малый для гестационного возраста» — термин, замененный в настоящее время на понятие **«задержка внутриутробного развития».**

«Большой для гестационного возраста» — ребенок, имеющий массу тела выше 90% центиля для его срока гестации. В большинстве случаев причиной является сахарный диабет у матери.

Гестационный возраст — количество полных недель, прошедших между первым днем последней менструации (а не предполагаемым днем зачатия) и датой родов, независимо от того, чем закончилась беременность, — рождением живого ребенка или мертворождением.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ НЕОНАТО ЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РОССИИ

Перинатальная и младенческая смертность в России представлена в таблице 1.3, а в мире, по данным ВОЗ, — в таблице 1.4. В Санкт-Петербурге в 2002 г. младенческая смертность составила 6,8, неонатальная — 2,8, а ранняя неонатальная — 1,6 на 1000 живорожденных.

К сожалению, достаточно сложно сопоставить данные, приведенные в таблице 1.3, с зарубежными, поскольку, согласно Инструкции об определении критериев живорождения, мертворождения, перинатального периода, утвержденной приказом Минздрава России №318 от 04.12.92, постановлению Госкомстата России №190 от 04.12.92 «О переходе на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения», перинатальный период в нашей стране отсчитывают с 28 недель беременности (когда масса плода составляет около 1000 г) и официально (юридически) в органах ЗАГС подлежат регистрации дети, родившиеся на сроке гестации бо-

Таблица 1.3

Показатели рождаемости, перинатальной, младенческой смертности и составляющих их компонентов в Российской Федерации, 1970-2000 гг.

Годы	Рождаемость (на 1000 населения)	Перинатальная смертность	В том числе		Неонатальная смертность	Младенческая смертность (0-365 сут.)	Санкт-Петербург		
			мертворождаемость (с 28 недель)	ранняя неонатальная смертность (0-6 сут.)			ранняя неонатальная смертность	неонатальная смертность	младенческая смертность
1980	15,9	15,8	9,0	6,8	9,2	22,1	9,6	13,8	19,6
1985	16,6	17,8	9,3	8,6	11,1	20,7	10,4	14,0	19,2
1990	13,4	17,9	9,1	9,0	11,1	17,4	9,6	14,0	18,1
1995	9,3	15,8	7,4	8,5	11,0	18,1	4,3	7,1	14,1
2000	8,7	14,7	6,7	7,0	9,8	15,3	2,3	3,9	9,3

Таблица 1.4

Показатели перинатальной и неонатальной смертности на глобальном уровне (ВОЗ, 1995)

Показатель	Во всем мире	В более развитых странах	В менее развитых странах	Азия	Африка	Латинская Америка
Перинатальная смертность	53	11	57	53	75	19
Неонатальная смертность	36	7	39	41	42	25

лее 28 недель с массой тела более 1000 г и длиной более 35 см. Живорожденных же с массой тела от 500 до 1000 г регистрируют как детей в случае переживания ими раннего неонатального периода, т.е. в возрасте 7 дней, а до того — как мертворожденных. Однако, даже учитывая сказанное, перинатальная смертность в России примерно втрое выше, чем в развитых странах мира. Показатели ранней неонатальной смертности в Санкт-Петербурге примерно сопоставимы с мировыми (табл. 1.3, 1.4). Перинатальная смертность в Санкт-Петербурге в 2000 г. составила 9,9%.

В структуре причин перинатальной смертности в России ведущее место принадлежит внутриматочной гипоксии и асфиксии в родах (40%), синдрому дыхательных расстройств (17,5%) и врожденным аномалиям развития (15,5%). Структура причин неонатальной смертности в мире представлена в таблице 1.5.

Материнская смертность в России за 80-е годы снизилась с 63 в 1980 г. до 35 в конце прошлого века на 100 000 детей, родившихся живыми. Этот показатель хотя и намного ниже, чем в развивающихся странах Азии, Африки и Латинской Америки (300—600 на 100 000 живорожденных), но вдвое выше европейского уровня и показателя развитых стран.

Младенческая смертность в России и Санкт-Петербурге по структуре представлена в таблице 1.6.

Таблица 1.5

Причины неонатальной смертности в мире (ВОЗ, 1997)

Причины	Процент смертей
Асфиксия при рождении	21
Родовые травмы	11
Инфекции	42
Недоношенность	10
Врожденные аномалии	11
Прочее	5
Итого	100,0

Таблица 1.6

Структура младенческой смертности в России и Санкт-Петербурге в 2000 г.

Ранговое место	Класс заболеваний	Россия, на 10 000 родившихся	Санкт-Петербург, на 10 000 родившихся
I	Состояния, возникшие в перинатальном периоде	67,3	27,5
II	Врожденные аномалии развития	35,0	23,4
III	Болезни органов дыхания	16,7	3,8
IV	Инфекционные и паразитарные болезни	9,3*	1,9
V	Травмы и отравления	9,3*	2,2

* На 1000 живорожденных.

Заболеваемость новорожденных, по данным Минздрава России, в 1980 г. составляла 80, а в конце 90-х годов — более 300 на 1000 родившихся живыми, в то же время летальность больных новорожденных в указанный период снизилась вдвое, что обеспечило относительную постоянность неонатальной смертности — около 10 на 1000 родившихся живыми. Заболеваемость недоношенных в 4,5 раза выше неонатальной заболеваемости доношенных и составляет около 780 на 1000 недоношенных, родившихся живыми. Заболеваемость новорожденных в 80—90-е годы в России возросла в основном за счет врожденных аномалий, синдрома респираторных расстройств, инфекционных заболеваний, в том числе сепсиса; снижение же летальности шло также в основном в группах детей с врожденными аномалиями, синдромом респираторных расстройств, гемолитической болезнью новорожденных, внутричерепной родовой травмой. В качестве примера приведем заболеваемость новорожденных в Санкт-Петербурге в 2000 г. (табл. 1.7).

Развитие неонатологической помощи на современном этапе характеризуется прежде всего интеграцией ее в систему перинатальной службы. Основными общими рекомендациями ВОЗ в области перинатальных технологий являются

Таблица 1.7

Заболеваемость новорожденных Санкт-Петербурга в 2000 г.
(по данным Городского методического центра)

Показатели, заболевания	Шифр по М КБ	Абсолютное число	Показатель на 1000 новорожденных
Количество новорожденных		31847	
из них недоношенных		1622	5,09%
Число заболевших детей		7001	21,98%
Число случаев заболеваний		11 195	351,5
Госпитализировано: всего детей из роддомов из поликлиник		3045 2482 563	95,6; 43,5% заболевших 81,51% госпитализированных 18,49% госпитализированных
Заболевания перинатального периода	**P00-P96**	8637	271,20
Родовая травма	P10-P16	937	29,42
В том числе: субарахноидальные и другие внутричерепные кровотечения; повреждения позвоночника и спинного мозга	P10 P10.1 P11.5	 131 146	 4,11 4,27
Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода	P05	1849	58,06
Внутриутробная гипоксия и асфиксия	P20, P21	1035	32,50
Синдром дыхательных расстройств (СДР)	P22	144	4,52
Инфекции перинатального периода	P35-P39	777	24,40
В том числе: омфалит; инфекционный мастит; конъюнктивит и дакриоцистит; сепсис; врожденные инфекции	P38 P39.0 P39.1 P36 P35, P37	203 17 340 13 176	6,37 0,53 10,68 0,41 5,5
Кровотечения у плода и новорожденного	**P50-P54**	308	9,67
В том числе: субарахноидальные; внутрижелудочковые	P52.5 P52.0-3	52 232	1,63 7,28
Гемолитическая болезнь новорожденных	P55	305	9,58
Другие виды перинатальных желтух	P58-P59	582	18,27
Энцефалопатии перинатального периода	**P91**	2438	76,55
Другие болезни перинатального периода	**P70-P96**	205	6,44
ОРВИ	**J00-J06**	345	10,83
Пневмонии	J12-J18	447	14,04
Врожденные пороки развития	Q00-Q99	623	19,56

Таблица 1.7 (продолжение)

Показатели, заболевания	Шифр по МКБ	Абсолютное число	Показатель на 1000 новорожденных
Острые кишечные инфекции	**АО0-АО9**	305	9,58
Инфекции кожи и подкожной клетчатки	**L00-L08**	170	5,34
Молочница	**В37**	84	2,64
Прочие заболевания		569	17,87
Всего		11 180	31,05

следующие (Межрегиональная конференция по технологии родовспоможения, Форталеза, Бразилия, 22-26 апреля 1985 г.).

1. Здоровый новорожденный должен оставаться с матерью, когда это позволяет состояние их здоровья. Ни один процесс наблюдения за здоровым новорожденным не оправдывает разлучения его с матерью.

2. Следует поощрять кормление новорожденного грудью без промедления, даже еще до того, как мать покинет родильную комнату.

3. Нет никаких оправданий для того, чтобы количество случаев кесарева сечения при родах в каком-либо конкретном регионе составляло более 10-15%.

4. Нет оснований для утверждения, что практикуемый во время родов электронный контроль за плодом положительно сказывается на исходе беременности. Контрольные наблюдения за плодом при помощи компьютера должны проводиться только в тщательно отобранных случаях и при провоцированных родах.

5. Нет показаний к тому, чтобы сбривались волосы на лобке или ставилась клизма перед родами.

6. Каждая женщина должна свободно решать, какое положение ей принять во время родов; рекомендуется во время схваток ходить.

7. Систематическое применение эпизиотомии не оправдано.

8. Не следует вызывать роды в целях удобства; провоцирование схваток должно производиться в случаях особых медицинских показаний. Пропорция спровоцированных родов не должна превышать 10%.

9. Во время родов следует избегать практикуемого применения болеутоляющих и анестезирующих лекарств.

10. Обычно не рекомендуется производить разрыв мембран в довольно поздней стадии. Искусственный разрыв мембран на ранней стадии родов не обоснован с научной точки зрения.

Среди рекомендаций ВОЗ последних лет неоднократно подчеркивается целесообразность поисков и поддержки альтернативных путей родовспоможения (роды на дому, в воду и др.), тщательной их оценки, но исходя при этом из интересов женщины. На наш взгляд, это односторонний подход, не учитывающий «права плода». Мы, и в том числе будущая мать, должны уважать и принимать во внимание «права человека» — плода. К сожалению, не всегда «интересы и права» плода совпадают с правами и интересами матери. Мать не должна, исходя из своих интересов, предпринимать действия, которые могут нанести

ущерб плоду, например, рожать при отсутствии рядом людей, могущих оказать профессиональную медицинскую помощь ребенку.

В дальнейшем ВОЗ сформулировала принципы перинатальной помощи (ВОЗ, 2002):

Перинатальная помощь должна быть:

- основанной на доказательной медицине;
- холистической (целостный подход);
- демедикаметализированной;
- основанной на надлежащих технологиях;
- многодисциплинарной;
- регионализированной;
- направленной на привлечение женщин к принятию решений;
- ориентированной на семью;
- чуткой к культурным и национальным традициям.

Надлежащие технологии в уходе за новорожденными (ВОЗ, 2002):

- уход без ненужных вмешательств;
- контакт «кожа-к-коже»;
- грудное вскармливание по требованию и совместное **пребывание ребенка** и матери;
- участие обоих родителей в уходе;
- общение с родителями;
- профилактика дискомфорта и боли у новорожденного;
- уход за недоношенными и больными детьми без стеснения их движений и «гнездышко» в кувезе;
- минимальное пребывание в родильном доме;
- консультирование при выписке.

Вышеуказанные принципы перинатальной помощи предпочтительнее решать в условиях перинатального центра, организованного на функциональной базе существующих акушерских и детских стационаров (или многопрофильных больниц). Признается целесообразность внедрения в практику трехуровневой структуры пери- и неонатальной службы, построенной по принципу регионализации, максимального использования превентивных технологий ухода и наблюдения за беременной с учетом степени риска для нее и плода. Предпочтительнее создавать такую степень помощи, при которой минимизируется транспортировка новорожденных детей.

Учитывая, что у нас в стране принципы трехуровневой пери- и неонатальной службы пока не разработаны, приводим схему (табл. 1.8), принятую в США (Методические указания для перинатальной службы. — 3-е изд. — Американская академия педиатрии, Американский колледж акушеров и гинекологов, 1992). Подчеркнем лишь две особенности американской, да и вообще медицины развитых стран, четко просматривающиеся в приводимой схеме: 1) наличие службы социальных работников и юристов в крупных стационарах; 2) постоянная связь и работа с «потребителями медицинской помощи» — родителями больных детей, пациентами и их родственниками, общественностью и местной властью. Общество региона должно хорошо понимать и знать условия работы и возможности стационаров, перинатальных центров, роддомов для того, чтобы правильно при распределении денежных потоков финансировать медицинские учреж-

Таблица 1.8

Перинатальная служба, персонал

	Уровень I	Уровень II	Уровень III
Функции	Оценка риска Перинатальная служба при неосложненной беременности Стабилизация неожиданных проблем Вызов транспорта для перевода беременных и новорожденных с перинатальными проблемами Медицинское образование по перинатальным проблемам женщин и общественности региона Сбор фактов и их оценка	Уровень I плюс: Диагностика и лечение определенных высокого риска беременных и новорожденных Вызов и прием транспорта для беременных и новорожденных, имеющих перинатальные проблемы Образование медицинского персонала других учреждений (регионов) Работа резидентов (интернов), приданных учреждению	Уровни I и II плюс: Диагностика и лечение всех пациентов с перинатальными проблемами (и детей, и матерей) Прием и направление транспорта для перевода беременных и новорожденных из учреждений I и II уровня Исследование и анализ выживаемости детей и матерей Обучение студентов, резидентов, ординаторов, аспирантов Координация и управление всей системой перинатальной службы
Пациенты	Неосложненные внезапные роды; помощь при слабой родовой деятельности; атония матки; немедленная помощь при асфиксии; выхаживание недоношенных с массой более 2000 г, без факторов риска; физиологическая желтуха	Уровень I плюс: отдельные проблемы, такие как преэклампсия, преждевременные роды в 32 нед. и более; легкий и средней тяжести СДР; подозрение на сепсис; гипогликемия; дети от матерей, страдающих сахарным диабетом; больные с гипоксией, но без угрожающих жизни последствий	Уровни I и II плюс: преждевременное отхождение вод или роды при сроке беременности менее 32 нед.; тяжелые осложнения у матери, злокачественные опухоли у женщины; выявление пренатально наследственных и других тяжелых болезней; тяжелый СДР, сепсис; пороки сердца с недостаточностью кровообращения; дети со специальными нуждами (ИВЛ, гипералиментация и др.)
Руководитель службы	Один врач, ответственный за перинатальную службу (или содиректора акушер и педиатр)	Объединенное планирование: акушер высшей квалификации с опытом работы по пренатальной диагностике и лечению и педиатр-неонатолог (аттестованный)	Содиректора: акушер высшей квалификации со специальным образованием по перинатальным проблемам и неонатолог высшей категории

Таблица 1.8 (продолжение)

	Уровень I	Уровень II	Уровень III
Другие врачи	Акушер родильной комнаты Анестезиолог Неонатолог	Уровень I плюс: Аттестованный анестезиолог Консультанты по хирургии и другим проблемам, рентгенолог	Уровни 1 и II плюс: Анестезиолог со специальным образованием в области перинатологии и неонатологии Акушеры, педиатры, хирурги и другие специалисты
Главная сестра	Прошедшая обучение по перинатологии	Отдельная главная сестра с навыками работы в области перинатологии	Директор перинатального обслуживания и сестра с навыками перинатальной работы
Отношение акушер — медсестра/пациент	Нормальные роды 1:2 Вторая стадия родов 1:1 Кесарево сечение 1:1 Стимулированные роды 1:2 Послеродовая палата обычная 1:6 Послеродовая палата наблюдения 1:4	Уровень I плюс: Осложненные роды 1:1 Интенсивная терапия 1:2-3	Уровни I и II плюс: Отделение интенсивной терапии новорожденных 1:1-2 Реанимация 1:1
Другой персонал	Вспомогательный персонал по усмотрению руководителя службы	Уровень I плюс: Социальные работники Инженер по медоборудованию Врач-специалист по ИВЛ («респираторный терапист») Лаборанты Сестры-практикантки	Уровни I и II плюс: Лабораторный техник Лаборанты Техник по ультразвуковой аппаратуре Клинические специалисты (по инфузионной терапии, инфекционист-эпидемиолог, кардиолог и др.) Координатор образовательных программ
ЛАБОРАТОРИЯ (микротехника для новорожденных)			
В течение 15 мин	Гематокрит	Газы крови, группа крови и Rh-фактор	Уровень II
В течение 1ч	Глюкоза, мочевина, креатинин, газы крови, анализ мочи	Уровень I плюс: Электролиты, коагулограмма, кровь для скрининг-программ	Уровень II плюс: Специальные тесты с околоплодными водами и кровью
В течение 1-6 ч	Лейкоциты,лейкоцитарная формула, тромбоциты, группа крови, тест на совместимость, проба Кумбса, мазок для бактериоскопии	Уровень I плюс: Магний, электролиты мочи, гепатит В-поверхностный антиген (6-12 ч)	Уровни I и II

Таблица 1.8 (продолжение)

	Уровень I	Уровень II	Уровень III
В течение 24-48 ч	Бактериальные культуры с чувствительностью к антибиотикам	Уровень I плюс: Метаболический скрининг	Уровни I и II
По показаниям	Вирусная культура	Уровень I	Уровень I плюс: При необходимости любые анализы должны быть доступны
Рентгенография, ультрасонография	Техник дежурит на дому (приход через 30 минут) Рентгенолог ежедневно Техник, имеющий опыт в ультразвуковом исследовании живота, таза и др.	Рентгенотехник круглосуточно Рентгенолог Портативный рентгеновский аппарат и УЗИ-ап парат должны быть доступны для родильной комнаты и отделения интенсивной терапии	Уровень II плюс: Компьютерная томография Катетеризация сердца Сложное оборудование для обследования и помощи при поражениях мозга, желудочно-кишечного тракта, легких
Банк крови	Лаборант дежурит на дому (прибывает через 30 мин) для рутинных анализов при переливании крови	Лаборант дежурит в стационаре Кровь и ее компоненты есть в стационаре	Уровень II плюс: Резусный центр для всей сети Прямая линия связи с роддомами и отделениями интенсивной терапии

дения. Все родители и новорожденные имеют право на общение с момента рождения. Более того, рекомендуется участие всех родителей в уходе за больными детьми, а также в принятии решений, касающихся их лечения.

Конечно, эта схема должна быть модифицирована для нашей страны, но принципиально она должна быть выдержана, ибо показала свою жизнеспособность и эффективность.

Актуальные проблемы совершенствования неонатальной и перинатальной помощи

- *Создание государственной программы медицинского образования населения,* начиная с дошкольных и школьных учреждений, которая предполагает обязанность всех газет, журналов, телевидения регулярно освещать проблемы медицины, в том числе и перинатологии.
- *Повышение показателей здоровья девочек-подростков*. Для этого необходим контакт педиатра, терапевта, акушера и узких специалистов, чтобы разработать индивидуальный комплекс мероприятий по реабилитации, если девушка больна.
- *Расширение социальных возможностей центров по планированию семьи*.
- *Улучшение пренатальной заботы,* в том числе совершенствование социальной поддержки беременных, методов контроля преждевременных родов и состояния плаценты, диагностики и активной терапии патологии плода («плод как пациент»), региональной перинатальной службы.

- *Расширение возможностей женских консультаций* и перинатальных *центров по диагностике и лечению урогенитальной инфекции* у женщин, в частности стрептококковой-В, хламидийной, дисбиозов родовых путей.
- *Разработка критериев* наполненности *«диагноза семьи»* (родословные, конституциональные и фенотипические особенности родителей и др.) и, на основании данных семейного анамнеза, дифференцирование питания и вообще ведения беременной женщины (особенно это касается женщин с аллергическими диатезами: когда начинать соблюдать элиминационные диеты и как они влияют на становление рационального соотношения хелперов первого и второго типа и иммунологической реактивности ребенка).
- *Расширение возможностей* при помощи *методов молекулярной биологии* диагностики наследственной и врожденной патологии у плода и новорожденного, а в дальнейшем и лечения болезней, к которым имеется наследственное предрасположение, с выдачей родителям «генетического паспорта ребенка» (содержание этого паспорта будет год от года расширяться).
- Совершенствование методов первичной помощи новорожденному, в том числе за счет *стандартизации качества помощи,* уменьшения частоты и повышения эффективности вспомогательной и искусственной вентиляции легких.
- *Разработка минимально инвазивных методов* мониторинга состояния ребенка и хирургических вмешательств.
- *Использование в диагностике и лечении* лишь методов и способов, прошедших проверку методиками *доказательной медицины,* уменьшающих вероятность иатрогении; катамнестический анализ результативности направленных на защиту мозга, глаз и слуха методов лечения; резкое расширение исследований по неонатальной клинической фармакологии и изучение отдаленных последствий неонатальной медикаментозной терапии.
- *Создание неонатального формуляра* для детей с наиболее частой неонатальной патологией: синдромом дыхательных расстройств, внутрижелудочковыми кровоизлияниями, гемолитической болезнью новорожденных и др.
- Расширение исследований по оценке *отдаленных последствий событий перинатального периода:*
  1) уточнение роли ксенобиотиков в питании беременной женщины и патологии функциональных систем ребенка, иммунопатологии;
  2) определение значения перинатального импринтинга в самых разных аспектах — психологического и его роль в формировании особенностей ЦНС человека, иммунного и его значение в иммунопатологии, функциональных систем и особенностей реактивности на поздних этапах онтогенеза, микробиологического и его влияния на биоценоз ребенка раннего возраста;
  3) изучение роли пери- и неонатальной патологии в формировании приобретенных мальформаций и аномалий развития, в частности, простой легочной гипоплазии, и далее в развитии хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей, бронхиальной астмы;
  4) верификация и уточнение отдаленных последствий широко распространенного перинатального инфицирования вирусами из группы герпеса энтеровирусов;

5) уточнение частоты спинальных родовых травм и дальнейшее изучение их отдаленных последствий.

- *Выявление новых возбудителей,* ответственных за перинатальные инфекционные процессы, и в частности врожденный гепатит.
- *Совершенствование перинатального ведения детей, рождающихся от ВИЧ инфицированных матерей* (методов диагностики, лечения и профилактики).
- *Изучение роли поступивших трансплацентарно материнских лимфоцитов* не только в формировании иммунологической реактивности новорожденного и противоинфекционной защиты, но и в его патологии; вообще судьба их и возможность длительного сохранения и участия в иммунопатологии у детей, вышедших из периода новорожденности, и взрослых.
- *Предупреждение нозокомиальных инфекций,* улучшение их диагностики и тактики лечения; совершенствование критериев ранней диагностики и верификации различных вариантов неонатального сепсиса с последующей дифференцированной терапией.
- Создание *центров поддержки семей,* в которых имеется больной ребенок, и постоянное расширение их социальных возможностей.
- *Информатизация и компьютеризация перинатальной службы.*

Глава II. ЭТИКА И ДЕОНТОЛОГИЯ В РАБОТЕ НЕОНАТОЛОГА

Этика (от греч. ἔθος — нрав, обычай, характер) — система норм нравственного поведения людей, их обязанностей по отношению друг к другу, к обществу, родине, сформированная на основе общечеловеческих представлений о добре и зле. Проще говоря, этика — это методология защиты человека от человека. Соблюдение основных принципов этики — уважение человеческого достоинства, забота о благе любого человека, расценивают как гуманизм (от лат. humanus — человечный).

В другом определении этики делается акцент на то, что этика — это философское учение о морали, нравственности как одной из форм идеологии, о ее сущности, законах исторического развития и роли в общественной жизни. Мораль (от лат. moralis — нравственный) — совокупность норм и принципов поведения, принятых в данном обществе в определенный период времени. Поэтому мораль может быть разной в различных слоях общества и даже в разных профессиях; кроме того, мораль — более подвижная категория, чем закон, она может меняться во времени и даже следовать моде (Зильбер А.П., 1998). На протяжении длительного времени в нашей стране медицинскую этику в основном рассматривали как совокупность моральных критериев, которыми руководствуется медицинский работник в повседневной профессиональной работе. В настоящее время акцент изменился в пользу первого определения этики, но с существенной поправкой: вместо понятия «гуманистический» (любовь к человеку, по сути антропоцентризм) используется понятие «биологический» (почитание, восхищение неповторимостью и красотой всего живого, его поддержка), т.е. родился новый термин «биоэтика», и многие авторы употребляют понятия «этика» и «биоэтика» как синонимы.

Термин «биоэтика» ввел Ван Ренселлер Поттер в начале 1970-х годов, объединив в нем биологические знания и критерии человеческих ценностей. Согласно определению Страсбургского симпозиума по биоэтике (1990 г.), биоэтика — область знаний, изучающая моральные, юридические, социальные проблемы, возникающие по мере развития медицины и биологии. Иными словами, это наука о критериях нравственного отношения к живому. Человек един со всем живым в природе, и в случае исчезновения живого на Земле исчезнет и человек, а поэтому — любая агрессия человека против живого, нарушающая кругооборот земной жизни, в конце концов нанесет ущерб и человеку. Это девиз движения Green Peace, возникшего еще до появления учения о биоэтике.

Деонтология (от греч. δεον/деон — долг) — учение (рассуждение) о том, как должно поступать в той или иной ситуации и как поступать нельзя. Медицинская деонтология — совокупность принципов поведения, профессиональных приемов общения врача с обратившимся к нему здоровым или больным чело-

веком. Деонтологические принципы работы врача вырабатывались веками многими поколениями врачей, и знание их — одно из необходимых условий успешного, безопасного врачевания. Медицинская этика (биоэтика) одинакова для врачей всех специальностей, медицинская же деонтология в каждой врачебной специальности имеет свою специфику, т.е. различают деонтологию акушера-гинеколога, педиатра, терапевта, эндокринолога, андролога, хирурга и т.д.

В данной главе мы не рассматриваем основные принципы медицинской этики и деонтологии педиатра, ибо это сделано нами в первой главе учебника «Детские болезни» (СПб.: Питер, 2003. — Т. 1. — С. 70—124), речь пойдет лишь о деонтологических принципах работы неонатолога.

ДЕОНТОЛОГИЯ НЕОНАТОЛОГА

Необходимо сразу подчеркнуть, что деонтологические принципы педиатра (см. наш учебник «Детские болезни». — СПб.: Питер, 2003. — **Т.** 1. — С. 102—124) должны соблюдаться и неонатологом. *Неонатология — молодая наука, и многовековых специфических деонтологических принципов в ней не разработано.* Те же, которые были, устарели (например, ввиду высокой смертности новорожденных врач и философ Аристотель рекомендовал давать имя ребенку лишь на 7-й день жизни). А потому изложенное ниже — опыт санкт-петербургских неонатологов и личный опыт.

Новорожденный не может сказать о своих желаниях, предпочтениях, неблагополучии, боли, защитить себя. Но поскольку гомеостаз существует не только на уровне организма, но и на уровне вида, рода и даже, несомненно, жизни на Земле (ноосфера — Бог!), гомеостаз новорожденного достигается путем помощи ему взрослых — родителей, медицинских работников, общества. Именно поэтому столь важно соблюдение в повседневной работе неонатолога принципов биоэтики, медицинской этики.

НЕОНАТОЛОГ И НОВОРОЖДЕННЫЙ РЕБЕНОК

Десять принципов общения со здоровым новорожденным

• Перед осмотром ребенка неонатолог должен настроиться на *эмпатию* (empathia; эм- + pathos — чувство, переживание) — готовность к пониманию психологического состояния другого человека, сопереживанию ему (доминанта на лицо другого, по А.А.Ухтомскому). Несомненно, у человека часть пластов нейронных сетей сознания — психики (внутриутробное, раннее неонатальное сознание, затем сознание грудного ребенка), потом как бы «забывается» (происходит «переключение нейронных сетей»), переходит в бессознательное. В настоящее время никто не сомневается в наличии у плода чувствительности — тактильных, звуковых, вкусовых анализаторов, своеобразной психической жизни, в возможности эмоционального дистресса плода и целесообразности дородового воспитания ребенка (см. гл. III, с. 82). Выдающийся философ К.Юнг заметил, что душа, т.е. психика, не может появиться вдруг, в момент родов.

• *Асептика* — ведущий принцип работы неонатолога. Приступая к обходу детей, *неонатолог переодевается* и надевает чистый халат, снимает кольца, ча-

сы, браслеты, обнажает руки до локтя, непосредственно перед осмотром каждого ребенка обязательно *моет руки с бактерицидным мылом*. В родильной комнате неонатолог должен осматривать ребенка в одноразовых перчатках. Опыт показывает, что ношение маски необязательно, но в родильной комнате — необходимо.

• *Коммуникабельность* — способность вступить в контакт. Первое, что оценивает неонатолог у ребенка, — именно коммуникабельность: вступает ли новорожденный в контакт с осматривающим. Конечно, не всегда это можно сделать сразу при первом взгляде на ребенка, но всегда на основании полного осмотра неонатолог должен сделать по этому поводу вывод. Подчеркнем, что до сих пор медицина, в том числе и неонаталогия, — это и наука, и искусство. Оценка коммуникабельности новорожденного как раз и есть искусство, она требует навыка. Кстати, все хорошие неонатологи во время осмотра *говорят с новорожденным, хвалят ребенка* — восхищаются его красотой, эмоциональностью (особенно хорошо на это реагируют девочки), крепостью, пропорциональностью и силой (мальчики воспринимают это положительно).

• *Как ребеночек выглядит? Как,* с вашей точки зрения, *он себя чувствует!* На эти вопросы вы должны ответить при первом взгляде на новорожденного, а затем, в процессе осмотра, убедиться в правильности вашего вывода. Автору известны неонатологи, которые каждый раз во время осмотра спрашивают новорожденного, «что у тебя болит», и в ходе осмотра получают ответ (!).

• *Полнота* ежедневного клинического *осмотра* новорожденного *по системам* (см. гл. VI) — залог успеха в полноте понимания ситуации. Не забывайте, хотя бы поверхностно, дать оценку морфологической зрелости недоношенного ребенка, зарегистрировать пороки развития и стигмы дизэмбриогенеза, клинические проявления пограничных состояний, обязательно ответить на вопрос, видит ли и слышит ребенок. Вообще в момент осмотра полезно задать себе вопрос: *в чем же индивидуальность ребенка!* Это помогает объективнее понять, что с ним происходит. Чем дольше неонатолог осматривает ребенка, тем больше шансов, что он поймет, что с новорожденным, и поставит правильный диагноз. Неприятные для ребенка манипуляции надо делать в конце осмотра: например, определение полноты разведения ног в тазобедренных суставах (выявление, в частности, симптома щелчка под пальцами неонатолога) для ранней диагностики врожденного вывиха бедра.

• *«Поспешайте не торопясь», оценивая неврологический статус новорожденного* и формулируя неврологический диагноз, да и вообще любой диагноз; помните о пограничных состояниях (в частности, о транзиторной неврологической дисфункции новорожденных) и о том, что адаптация детей к условиям внеутробной жизни очень индивидуальна и у разных детей она может быть вариабельна. А.Ф.Тур говорил, что длительность периода адаптации к условиям внеутробной жизни (т.е. периода новорожденности) у разных детей неодинакова — от 2,5 до 3,5 нед., что определяется динамикой пограничных состояний (см. гл. IV). Фиксируйте в истории развития пограничные состояния.

• *Забота о рациональном питании* ребенка — одна из важнейших для неонатолога. В настоящее время здоровых новорожденных должно *прикладывать к груди в первые полчаса жизни*. Никаких сосок и бутылочек с питьем в родильном доме! В настоящее время твердо установлено, что оптимальным является

совместное пребывание матери и ребенка и *кормление* его не по часам, а *по желанию малыша*. Учите мать правильно узнавать желания ребенка!

• *Температурная защита* — предмет постоянной заботы неонатолога, в том числе и в момент осмотра ребенок не должен охлаждаться. Никогда долго не осматривайте ребенка не под лучистым источником тепла и не оставляйте его голеньким. Весьма нежелательны грелки (особенно это касается недоношенных детей), но если все же к ним прибегли, то необходим постоянный контроль, ибо у новорожденных на месте установки грелок достаточно часто появляются ожоги (особенно у недоношенных). Перегревание ребенка не менее опасно, чем охлаждение (особенности температурной защиты недоношенных см. гл. VIII).

• *Обязательно ознакомьтесь с медицинской документацией матери* и ребенка *до вашего первого осмотра*. Важно знать, как протекала беременность, особенности соматического и трофического статуса женщины до и во время беременности, как питалась мать во время беременности, социальный и образовательный статус семьи. К сожалению, в современных клинических условиях практически все родильницы до родов и в родах получают какие-то медикаменты, и неонатологу в момент первого и последующих осмотров *необходимо знать, какие лекарственные средства, в каких дозах и когда получала мать,* ибо зачастую именно это определяет особенности новорожденного и даже патологические отклонения от нормы (см. гл. III). Необходимо *беседовать с матерью* обо всем вышеизложенном. В США первый врач, с которым говорит мать при поступлении в роддом, — педиатр. При последующих осмотрах обязательно поинтересуйтесь, каково впечатление матери и медицинской сестры о ребенке в период, когда вы его не видели, расспросите о его поведении, о том, как он ел, физиологических испражнениях, срыпшаниях, узнайте динамику массы тела.

• Проверьте, взят ли у новорожденного материал для *скрининг-исследований* (на фенилкетонурию, муковисцидоз, врожденный гипотиреоз), *сделана ли вакцинация против гепатита В, BCG*.

Десять принципов выхаживания больного новорожденного (помимо вышеизложенных)

• При любых манипуляциях с повреждением кожных покровов, интубациях, установке зонда необходимо надеть *одноразовые перчатки*. Медицинским сестрам это по первоначалу кажется неудобным, но надо внушать им, что перчатки — это не только защита ребенка от микробов взрослого, но и медицинского работника от инфекционных агентов ребенка (что в условиях достаточно широкого распространения вирусов гепатита и ВИЧ быстро усваивается персоналом). В Санкт-Петербурге в отделениях патологии новорожденных над кроваткой больного гнойно-воспалительным заболеванием вывешивают транспарант: «Осторожно! Я инфицирован! Пожалуйста, наденьте перчатки!»

• Никакие самые современные мониторы не заменят больному новорожденному постоянного наблюдения сопереживающего, сочувствующего (и сострадающего!) медика. Об этом говорится в многочисленных зарубежных публикациях. *Новорожденный чувствует присутствующего рядом сопереживающего взрослого*. Не случайно в действующих нормативных документах разрешается индивидуальный сестринский пост в отделении реанимации новорожденных.

Столы сестринского поста в палате должны быть поставлены так, чтобы медицинская сестра сидела лицом к детям. *Новорожденных, особенно недоношенных, не вылечивают, а выхаживают.*

• *Энергодефицит* — условие, при котором новорожденный либо поправляется с трудом, либо вообще не может успешно бороться с болезнью. Голодающий ребенок имеет минимальные шансы поправиться. Ежедневно подсчитывайте калораж и оценивайте водную, минеральную, витаминную, микронутриентную, углеводную, белковую и жировую нагрузки! Даже выхаживая реанимируемого новорожденного или недоношенного с чрезмерно низкой массой тела, находящихся на парентеральном питании, неонатолог *каждый день должен взвешивать, нельзя ли дать им хотя бы немного питания энтерально.*

• *Клинический мониторинг не менее важен, чем лабораторный и аппаратный* Объем аппаратного и лабораторного мониторинга, конечно, зависит от возможностей стационара, но объем клинического — только от усилий и добросовестности медицинских работников. Желательный объем мониторинга приведен в главе VIII. Стандартная максимальная полнота обследования больного новорожденного позволяет избежать как запоздалой диагностики основного заболевания, так и осложнений болезни или иатрогении. Очень важно, чтобы в каждом стационаре был сборник инструкций («поминальник») по объему бактериологического, клинического, аппаратного и лабораторного обследования в тех или иных ситуациях, алгоритмам диагностики и терапии детей с основными вариантами патологии, но написанный применительно к конкретным условиям работы в данном стационаре.

• *Полипрагмазия — бич* отечественной неонатологии. Помните, что чем больше медикаментов назначают больному, тем выше вероятность лекарственной несовместимости, иатрогении. Оптимальный вариант — не назначать более 5 лекарств, при этом важно правильно распределить их прием по времени, чтобы они не снижали эффект друг друга или максимально не ингибировали функцию тромбоцитов. Помните, что у 90% «кровоточащих» новорожденных выявлены тромбоцитарные дисфункции (см. гл. XVIII)! Чаще смотрите в руководства по клинической фармакологии новорожденных, справочник М.Д.Машковского «Лекарственные средства», инструкции-вкладыши к лекарствам, ибо память человеческая несовершенна, а ошибаемся мы, как правило, не потому, что не знаем, а потому, что воображаем себя знающими. Никогда не используйте для лечения больных новорожденных лекарств, которые не разрешены Фармкомитетом России для применения в неонатальном периоде. Раз у нас не издается неонатальная фармакопея, пользуйтесь переведенной на русский язык английской (Современная терапия в неонатологии. — М.: МЕДпресс, 2000). Прочтя эту книгу, вы убедитесь, что отечественные неонатологи применяют очень много медикаментов и других методов лечения, которые за рубежом не используют. Задумайтесь!

• *Посиндромная терапия* — необходимое условие терапии в отделении реанимации. Всю клиническую симптоматику у больного новорожденного надо объединить в группы, характеризующие поражение той или иной функциональной системы. Э.К.Цыбулькин рекомендовал руководствоваться следующими принципами при проведении интенсивной терапии:

1) синдромность;

2) приоритетность;
3) этапность;
4) от простого к сложному;
5) применение лекарств с очевидным («оцениваемым») эффектом;
6) принцип обратной связи (проб и ошибок).

• *Полиорганность поражения* (а некоторые реаниматологи, на наш взгляд ошибочно, считают, что у любого реанимируемого больного всегда имеются полиорганные поражения) — *не аргумент для полифармакотерапии,* назначения медикаментов для лечения поражения каждого органа. Никогда не следует забывать основную заповедь врача «Noli nocere!» (Не навреди!).

• *Навыки персонала* — ваши навыки по технике осмотра, проведению тех или иных манипуляций определяют успех лечебно-диагностической работы. *Высший контролер — ваша совесть!Асептика и антисептика — необходимое усло вие работы неонатальных стационаров* — дело не только администрации, но и, опять-таки, вашей совести!

• *Обезболивание* — необходимое условие как ведения новорожденных в послеоперационном периоде, так и выполнения всех болезненных, инвазивных процедур! (Подробнее о боли и обезболивании у новорожденных см. гл. XXVII.)

• А.Ф.Тур всегда настаивал на том, чтобы *записи в истории болезни* (истории развития) *делались в палате, непосредственно у постели ребенка*. Очень важно, чтобы записи были динамичны, т.е. отражали особенности течения патологии каждодневно и не походили на ежедневные записи по анекдоту: «Status idem, Status idem, Status idem, Status idem... Посмертный эпикриз».

• *Информированное согласие матери на терапию ребенка или отказ от нее* в настоящее время является необходимым условием лечения новорожденного (ст. 32, 33 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан» — см. учебник «Детские болезни». - СПб.: Питер, 2003. - Т. 1. - С. 89). Профессор-реаниматолог А.П.Зильбер (1998) так резюмирует ситуацию:

«· Любой новорожденный, независимо от его состояния, имеет право на реанимацию и поддерживающую терапию.
• От их проведения могут отказаться родители, объективно информированные врачами, но не сами врачи.
• При расхождении мнений родителей и врачей тактику ведения новорожденных определяют вышестоящие инстанции и суд.
• В конфликтных ситуациях подобного рода Этический комитет может быть полезен в принятии правильного решения».

Следует при этом подчеркнуть, что статья 45 Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан носит название «Запрещение эвтаназии».

НЕОНАТОЛОГ И МАТЬ, РОДСТВЕННИКИ НОВОРОЖДЕННОГО

' *Индивидуальный подход* — залог успешного и плодотворного контакта неонатолога и матери. Важно беседовать с ней с эмпатией («доминантой на лицо другого», по А.А.Ухтомскому), сочувствием, сопереживанием; понять образовательный и социальный уровень женщины, ее страхи, волнения и переживания за ребенка; давать советы на уровне ее понимания. *Обратная связь,* т.е.

осознание доктором, что поняла и усвоила мать из беседы, должна быть непременным условием общения неонатолога и матери.

• *Составление родословной* — крайне желательно. Никогда не давайте оснований для обвинения одного члена семьи другим в болезнях ребенка.

• При первом общении чрезвычайно важно *завоевать* (вероятно, лучше сказать, *заслужить,* а то все у нас полувоенная терминология) *доверие матери,* проявив максимальное внимание к ней и больше слушая, чем говоря, ни в коем случае не осуждая. Подробно следует расспросить о соматическом здоровье матери, перенесенных ею болезнях, течении беременности, применявшихся во время беременности медикаментах, традициях питания в семье и о питании во время беременности, профессии, жилищных условиях, состоянии здоровья мужа, о том, как изменился быт семьи во время беременности, о подготовке семьи к приему ребенка, выяснить уровень знаний женщины о кормлении ребенка, об уходе за ним и т.д. Следует выяснить также, какую общеобразовательную педиатрическую, медицинскую и педагогическую литературу она читала.

• При последующих беседах всегда надо *прежде всего интересоваться состоянием здоровья матери:* состоянием молочных желез, лактацией, общим самочувствием, возможными волнениями; *каково мнение матери о ребенке,* его поведении в ее присутствии, активности сосания и прочем — повседневные вопросы педиатра.

• *Хвалите ребенка матери,* подчеркивая его индивидуальность, неповторимость, красоту, ум и т.д.

• *Оптимистичный настрой* в рассказе о больном ребенке обязателен. *Не пугайте мать,* когда у вас появились какие-либо сомнения, касающиеся состояния здоровья ребенка, но *немедленно тактично информируйте мать,* если выявлены бесспорные врожденные пороки развития или другая опять-таки бесспорная патология.

• *Не перекладывайте на плечи матери решение проблем лечения ребенка, если она не может их понять,* но, как сказано выше, *информированное согласие матери на лечение ребенка — обязательно.* При критической ситуации или выявлении тяжелой болезни информирование матери должно быть все же осторожным и по мере возможности содержать оптимистические нотки, поскольку репаративные возможности детского организма очень велики. *Информация матери о состоянии ребенка всегда должна быть честной,* в том числе и о возникших осложнениях терапии. Полнота информации матери определяется и ее возможностями понять ее, принять без ущерба для своего здоровья и семейных отношений. Перегружать мать не медика избыточно подробной информацией вредно. Еще раз подчеркну — гипердиагностика неврологической патологии — не только бич отечественной неонатологии, но и фактор, ухудшающий психоневрологический статус матерей, ведущий к невротизации, уменьшению активности лактации, необоснованной лекарственной терапии ребенка. В то же время надо постоянно напоминать (внушать) молодым матерям, что *воспитание ребенка — повседневный и напряженный труд* (хотя и радостный, ибо также повседневно мать получает «плату» — неповторимый прекрасный эмоциональный ответ ребенка), и у ребенка с теми или иными дефектами материнским, семейным трудом (конечно, при помощи медиков, педагогов, общества) можно

добиться многого, а счастливая, полноценная жизнь человека возможна и с болезнью, дефектами. Великое множество таких примеров дает повседневная жизнь, материалы газет, жизнеописания великих людей. Нужно помнить, что нередко физический дефект организма сопровождается более активной работой мозга, а это обеспечивает более полноценную «чисто человеческую» жизнь.

• *Соблюдение врачебной тайны* — обязательный компонент беседы с родственниками. Необходимо *поинтересоваться у матери, кому из родственников и в каком объеме она позволяет рассказать подробности о ее больном ребенке*. Иногда мать какую-то часть информации о ребенке хочет сохранить в тайне даже от мужа. Это ее право. Нередко для сохранения семьи, хороших семейных отношений она какую-то часть информации решает на время не доводить до других членов семьи. Повторю: *никогда не давайте оснований для обвинения одного члена семьи другим в болезнях ребенка*.

• *Медицинское образование матери* в доступной для нее форме — обязанность неонатолога.

• *Анкетирование выписывающихся матерей* по вопросам пребывания их и детей в медицинском учреждении, качества ухода, лечения, отношений персонала к ней и ребенку — залог совершенствования работы конкретного стационара.

НЕОНАТОЛОГ И КОЛЛЕГИ

• *Доброжелательность, взаимоуважение, честность, бескорыстие в отношениях медицинских работников, беззаветное служение детям* — необходимые условия успешной работы неонатальных стационаров. Всегда надо помнить слова великого русского педиатра Карла Андреевича Раухфуса, сказанные им 27 октября 1907 г. в ответной на приветствия речи во время празднования 50-летнего юбилея его врачебной и научной деятельности: «...Я всегда уважал звание врача и, как мог, старался развивать и поддерживать уважение к нему общества, и я пришел к убеждению, что успех его деятельности зависит всецело от уважения к нему и уважения врачей друг к другу...»

• *Творческий контакт неонатологов и акушеров* — необходимое условие успешной работы современного родильного дома. Взаимные упреки и обвинения, бесконечные выяснения, кто же виновник того, что «ребенок плохой», ничего хорошего не приносят. Надо помнить, что в 90% случаев болезни новорожденных начинаются в анте- и интранатальном периодах (Федорова М.В., 1982 — профессор-акушер!), но это вовсе не означает, что виноваты акушеры-гинекологи. Только обстоятельно *обсуждая каждого конкретного ребенка* и состояние его здоровья, тактику ведения беременности и родов *с установкой не судить, а понять и сделать выводы на будущее* — единственный путь совершенствования помощи новорожденным. Очень важно быть до конца честными и ничего не скрывать ни акушеру, ни неонатологу.

• *«Не судите, да не судимы будете»* — этот библейский принцип надо все время помнить при общении с коллегами, ибо как бы вы поступили, какое бы решение приняли в той или иной конкретной ситуации не известно, а потому не торопитесь осуждать. В то же время совершенно необходима доброжелательная принципиальность при обнаружении вами ошибки диагностики и ле-

чения либо иатрогении у пациента другого врача. При этом первый, кому вы должны сообщить об этом, — сам лечащий врач, заведующий отделением. *Не забывайте рассказать коллегам о своих ошибках (и помните их) и не злословьте по поводу их недочетов.* Помните, что, как правило, ваш коллега не хуже вас и одержим столь же благородным стремлением помочь больному, но у него не совсем получилось, а ведь не исключено, что завтра это может случиться и у вас. *Знания, которые не пополняются, убывают — таково свойство человеческой памяти! Слушайте,* читайте, учитесь, в том числе и у коллег, ибо опыт каждого из нас неповторим!

• *Отвечает за больного лечащий врач,* а потому при любых консультациях (профессора или иного преподавателя, заведующего отделением, консультанта-специалиста) вы лично должны принять решение. Это решение надо высказать консультирующему. Если решение принято совместно с вами, то оно должно быть записано в историю болезни, и отказ от его выполнения должен быть тщательно обоснован и документирован. Крайне полезно любого тяжелобольного обсуждать с коллегами. Консилиумы при лечении тяжелобольных новорожденных должны быть правилом. Особенно это необходимо при решении вопросов ограничения интенсивности реанимации у «бесперспективных» новорожденных с множественными врожденными пороками, не совместимыми с длительной жизнью. Опять же, консилиум только рекомендует, но принимает решение о прекращении реанимации или снижении ее интенсивности только мать.

• *Консультант-специалист должен* до записи своего заключения в историю болезни *довести свое мнение до лечащего врача.* История болезни — не место для переписки врачей!

• *Не забывайте спросить мнение дежурившей медсестры о ребенке, динамике его состояния.* Ориентируйте медсестер не только на выполнение назначений, но на выхаживание, а значит и активное участие в лечении ребенка. *Медсестра-соратник гораздо эффективнее, чем медсестра — механический исполнитель* Называйте сестер полными именами — по имени и отчеству (это многовековая чисто русская традиция!), и лишь, если они упорно возражают, — только по имени.

• *Критически больным новорожденным выделяйте индивидуальный сестринский пост.*

У новорожденного в отделении реанимации обязательно должен быть лечащий врач, ибо для реаниматологов-дежурантов главное — «сдать» ребенка живым, иногда в ущерб долгосрочному прогнозу.

• *Сборник инструкций и памятка* по основным вопросам диагностики, алгоритмам лечения применительно к условиям конкретного стационара, составленные наиболее опытными врачами и медсестрами, которые желательно иметь в каждом отделении, должны периодически обсуждаться и пересматриваться с учетом всех врачей отделения, наиболее опытных медсестер, а иногда и узких специалистов.

• *Специализация медицинского персонала* в отделениях реанимации новорожденных крайне полезна. Опыт свидетельствует, что в крупном неонатальном отделении реанимации и интенсивной терапии среди среднего медицинского персонала целесообразно выделить медсестру-учителя (обучает и следит

за правильным выполнением навыков лечения и ухода), медсестру-эпидемиолога, «аптечную» медсестру, медсестру — «респираторного тераписта» (обычно это юноши, готовящие к работе аппараты ИВЛ, инфузионные насосы) и т.д. Что касается неонатологов-реаниматологов, то по отношению к ним также целесообразны тенденции к специализации — один лучше освоил и знает респираторную терапию, другой — инфузионную, третий — сердечно-сосудистую и т.д. *Постоянное повышение квалификации врачей и медсестер* — необходимое условие совершенствования работы неонатологических отделений.

• *Этический комитет* в настоящее время — обязательный рекомендательный и консультативный орган всех уважающих себя крупных больниц или объединений больниц. Это общественный орган, на который возложены обязанности рассмотрения проблем медицинской этики и морали в ситуациях, описанных нечетко или вовсе не описанных в законе, обсуждения возможности прекращения чрезмерно активной и дорогостоящей медицинской помощи пациентам, не имеющим надежды на выздоровление, внедрения новых, особенно дорогостоящих, методов диагностики и лечения, регламентации клинико-экспериментальных исследования и пр. Можно согласиться с А.П.Зильбером (1998), что ни прямое нарушение закона, ни общечеловеческие аморальные поступки не должны являться предметом для обсуждения этическим комитетом.

ГЛАВА III. АНТЕНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ

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

Типичным проявлением антенатальной патологии являются *врожденные пороки развития* — грубые анатомические изменения органа и тканей (или системы органов), приводящие к расстройствам функции. Частота врожденных пороков развития (ВПР), по данным Комитета экспертов ВОЗ, колеблется в разных странах от 0,27 до 7,5% (в среднем около 2—3%) от всех живорожденных. В то же время у 15—25% умерших в перинатальном периоде, у 50% умерших в течение первого года жизни и у 70—80% спонтанных абортусов находят пороки развития. Причем у 20% детей ВПР — множественные. В структуре перинатальной смертности ВПР занимают 2—3-е место.

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

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

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

В середине 80-х годов в России зарегистрировано *открытие А.Г.Маленкова* и соавт., формула которого такова: *чувствительность или устойчивость к опухолевому росту у человека определяется течением и событиями перинатального периода.* Действительно, обычно численность лейкозного клона в момент выявления острого лейкоза составляет около 10^{12} клеток. Минимальное время, необходимое для образования такого количества клеток, — 1 год, а максимальное — 10 лет, в среднем 3,5 года, что совпадает с пиком частоты выявления лейкозов у детей. Отсюда вытекает, что второе пусковое со-

Таблица 3.1

Основные события внутриутробного развития

Этап развития	Время, прошедшее от зачатия	Длина эмбриона/плода
Эмбриогенез (преэмбриональный период)		
Первое деление дробления	30 ч	
Перемещение в полость матки	4дн.	
Имплантация	5-6 дн.	
Двухслойный диск	12 дн.	
Лайонизация (женские зародыши)	16дн.	0,2 мм
Трехслойный диск и первичная полоска		1 мм
Фетогенез (эмбриональный период)		
Органогенез	4-8 нея.	
Формирование головного и спинного мозга	4 нед.	4 мм
Закладка сердца, почек и конечностей Быстрое развитие мозга, глаз, сердца и конечностей	6 нед.	17 мм
Начало развития кишечника и легких Появление пальцев Развитие ушей, почек, печени и мышц	8 нед.	4 см
Смыкание неба, формирование суставов	10 нед.	6 см
Половая дифференцировка	12 нед.	9 см
Развитие плода (фетальный период)		
Ощутимые движения плода	16-18 нед.	20 см
Открытие век	24—26 нед.	35 см
Нарастание массы и длины тела	28-38 нед.	40-50 см

бытие лейкемогенеза (первое — наиболее вероятно, вертикальная передача онкогена с половыми клетками родителей) у ребенка, заболевшего острым лейкозом, произошло в перинатальном периоде (т.е. образовалась первая лейкемическая клетка).

Основные события внутриутробного развития представлены в таблице 3.1.

В зависимости от сроков возникновения внутриутробной патологии различают следующие ее формы (см. схему 3.1).

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

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

ВНУГРИУТРОБНОЕ РАЗВИТИЕ ПЛОДА

-ПРОТОГЕНЕЗ- ——— КИМАТОГЕНЕЗ -

ИМПЛАНТАЦИЯ ЗАРОДЫША В СТЕНКУ МАТКИ

ЗИГОТА ПЛАЦЕНТА РОДЫ

ГАМЕТОГЕНЕЗ	БЛАСТОГЕНЕЗ		ЭМБРИОГЕНЕЗ		ФЕТОГЕНЕЗ	
	14 дней	15	с 16-го по 75-й день	75	с 76-го по 280-й день	280

[1] ранний ' поздний 180 дней

ФОРМЫ ВНУТРИУТРОБНОЙ ПАТОЛОГИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

ГАМЕТОПАТИИ	БЛАСТОПАТИИ	ЭМБРИОНОПАТИИ	ФЕТОПАТИИ
• спонтанное прерывание беременности • врожденные пороки развития (ВПР) • наследственные заболевания	• гибель зародыша • внематочная беременность • пороки развития с нарушением формирования оси зародыша	• пороки развития отдельных органов и систем • тератомы (эмбриоцитомы) • прерывание беременности	• ЗВУР (задержка внутриутробного развития) • ВПР (врожденные пороки развития) - вследствие персистирования эмбриональных структур - вследствие образования эмбриональных щелей • врожденные болезни • преждевременные роды, асфиксия, нарушения адаптации новорожденного • смерть новорожденного

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

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

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

Фетопатии — общее название болезней плода, возникающих с 76-го дня внутриутробной жизни (нередко упрощенно указывают — с 12-й недели внутриутробной жизни) до начала родов. Проявлением фетопатии является задержка внутриутробного развития, врожденные пороки развития вследствие персистирования эмбриональных структур (например, урахус, кишечный свищ, открытые артериальный проток или овальное окно, очаги метанефрогенной бластомы в почке новорожденного) или эмбриональных щелей (расщелины губы, неба, позвоночника, уретры), сохранение первоначального расположения органов (крипторхизм), гипоплазии и дисплазии отдельных органов и тканей (гипопластическая дисплазия почек, олигонефрония, нефронофтиз Фанкони, микроцефалия, гидроцефалия и др.), избыточное разрастание соединительной и других тканей при инфекциях (фиброэластоз, глиоз мозга, катаракта и др.), врожденные болезни (гемолитическая болезнь новорожденных, гепатиты, циррозы, пневмонии, миокардиты, васкулиты, энцефалиты, транс- и изоиммунные тромбоцитопенические пурпуры и лейкопении и др.). *Третьим «критическим» периодом пренатального развития* считают третий триместр беременности, когда происходит значительное увеличение массы тела плода, его созревание и накопление энергетических запасов (жиров, гликогена) для успешной острой адаптации к переходу из условий внутриутробной жизни к внеутробной. На долю жировой ткани у плода 27 недель приходится 1 % массы тела, тогда как у доношенного новорожденного — 12—16%. Фетопатии нередко обусловливают преждевременные роды, асфиксию при рождении, метаболические и другие нарушения адаптации новорожденных к внеутробной жизни и являются наиболее частыми причинами неонатальных болезней и смертности.

ЭТИОЛОГИЯ

В число причин патологии внутриутробного периода (см. схему 3.2) входят *соматические заболевания матери.* Болезни сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, гипертоническая болезнь, гипотензивные состояния), хронические заболевания органов дыхания, болезни крови (анемия), болезни почек

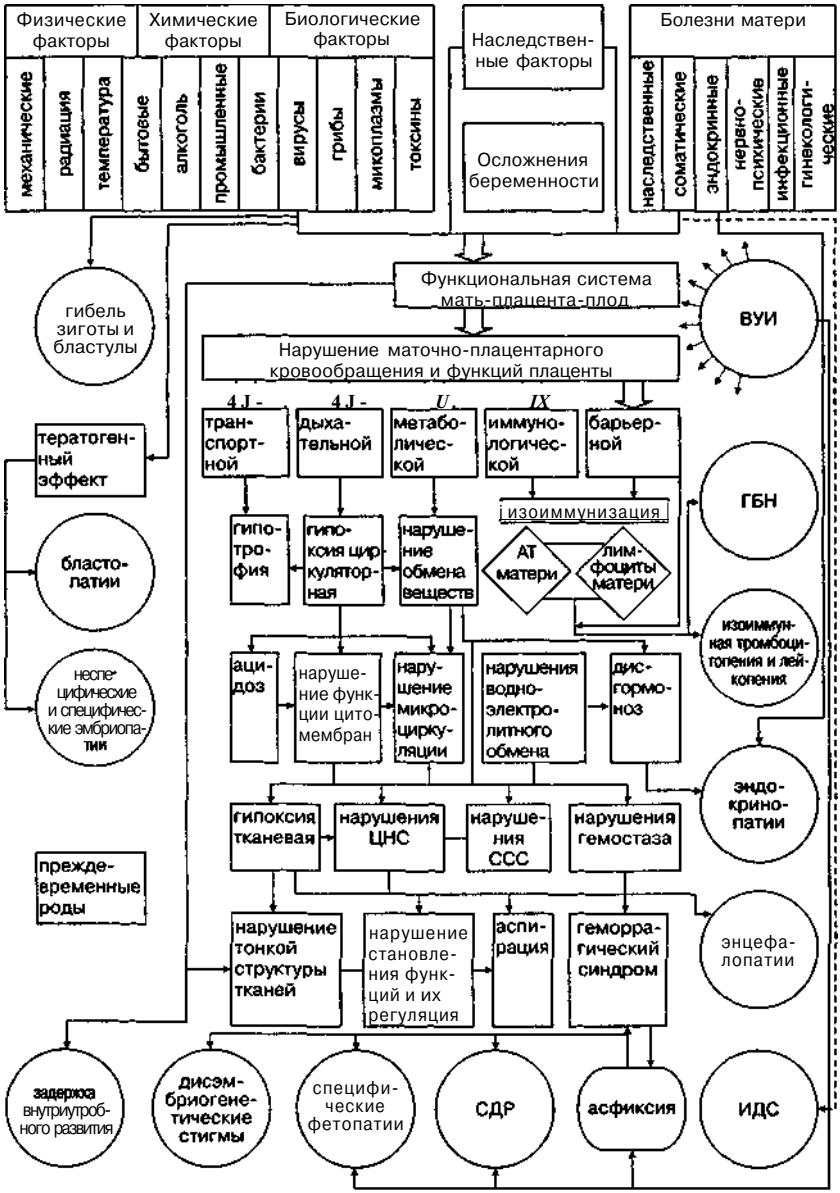


Схема 3.2. Этиология и патогенез патологии внутриутробного развития.
ВУИ — внутриутробные инфекции СДР — синдром дыхательных расстройств, ИДС — иммунодефицитное состояние.

(особенно сопровождающиеся гипертоническим синдромом), иммунопатологические заболевания (антифосфолипидный синдром, диффузные болезни соединительной ткани и др.), вызывая нарушения маточно-плацентарного кровообращения, препятствуют нормальному функционированию системы мать—плацента—плод.

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

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

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

Вредные внешние воздействия на организм беременной и плод, физические (температура, радиация), химические (продукты промышленной и бытовой химии, лекарственные препараты, алкоголь, никотин), биологические (инфекционные агенты и их токсины), также могут быть причиной возникновения патологии в антенатальном периоде. Все перечисленные этиологические факторы могут привести к повреждению зародыша на любом этапе внутриутробной жизни, но особенно уязвимыми являются 3—7-я недели беременности (период «большого органогенеза», когда происходит формирование большинства важнейших органов).

Наследственные факторы. По данным литературы, около 50—70% всех оплодотворенных яйцеклеток не развиваются, причем в 90% случаев причиной их гибели являются хромосомные и генные мутации. При спонтанных абортах хромосомные аномалии выявляют в 20—65% случаев, тогда как при индуцированных абортах — лишь в 1,5—2,0% случаев. Наследственную патологию можно диагностировать у 4—6% новорожденных (у 0,5—0,6% — хромосомные болезни, у 0,5—1,4% — моногенные заболевания).

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

Сказанным не исчерпывается роль наследственных факторов в антенатальной патологии, ибо характер наследования большинства изолированных поро-

ков развития полигенный или мультифакториальный, и даже бесспорно тератогенные факторы, действовавшие в эмбриональный период, не всегда вызывают пороки развития. Например, по данным литературы, лишь у 20% женщин, принимавших талидомид в одни и те же сроки беременности (ранние), родились дети с врожденными уродствами.

Предрасполагающим фактором является *возраст родителей*. Установлено, что пороки развития опорно-двигательного аппарата и дыхательной системы у детей от юных (до 16 лет) матерей встречаются достоверно чаще, чем при возрасте матери 22—30 лет. У женщин старше 35 лет достоверно чаще рождаются дети с пороками развития ЦНС, множественными пороками. Значительно возрастает частота рождения детей с трисомиями 13-й, 18-й или 21-й пар хромосом у женщин в возрасте после 35—45 лет и старше (табл. 3.2). Установлена также связь с возрастом отца частоты рождения детей с расщелинами губы и неба, хондродистрофией, аномалиями половых хромосом, синдромами Апера, Крузона, Марфана. По данным экспертов ВОЗ (1990), риск мутаций при возрасте отца старше 30 лет увеличивается в 1,3—1,7 раза (за 1,0 принят уровень мутации в возрастной группе до 30 лет). Влияние возраста родителей обусловлено накоплением половых клеток с поврежденным генетическим аппаратом. Так, хромосомные аномалии, генные мутации в гаметах могут возникнуть под влиянием перенесенных вирусных инфекций, лекарств, химических веществ, проникающей радиации. С возрастом у женщин ослабевает отбор яйцеклеток для оплодотворения.

Таблица 3.2

Хромосомные аномалии в зависимости от возраста матери

(Доклад рабочей группы Европейского бюро ВОЗ, 1990)

Возраст матери	Спонтанные аборты, процент от установленных беременностей	Хромосомные аномалии, проценты				
		I триместр		II триместр		Новорожденные
		всего	синдром Дауна	всего	синдром Дауна	синдром Дауна
20-24	10		1			0,052
25-29	10		1			0,083
30-34	11,2		1			0,113
35		1,0	1	0,87	0,39	0,274
36		1,7	1	1,01	0,5	0,35
37		2,3	1	1,22	0,64	0,44
38	16,3	2,8	1	1,48	0,81	0,565
39		3,6	1	1,84	1,04	0,72
40		4,4	1	2,3	1,33	0,917
41		5,4	1	2,9	1,69	1,174
42		6,3	1	3,7	2,16	1,49
43	34,0	7,5	1	4,5	2,74	1,89
44		9,0	1	5,0	3,48	2,44
45		11,0	1	6,2	4,42	3,13
46			1	7,7	5,59	4,0
47			1	9,6	7,04	5,0
48	39,0		1	4,6	1,59	6,25
49			1	6,3	1,59	6,25

Патогенез

Перечисленные этиологические факторы (см. схему 3.2) действуют на плод непосредственно (например, радиация, летальные мутации, инфекционный агент) или *нарушая маточно-плацентарное кровообращение* и *функции плаценты*. Плацента, выполняя транспортную, дыхательную, метаболическую и барьерную функции, является также регулятором иммунобиологических взаимоотношений в системе мать—плацента—плод. Нарушение транспортной функции приводит к снижению обеспечения плода энергетическими субстратами (как следствие этого — к гипотрофии). Недостаточность ее дыхательной функции вызывает гипоксию, дефицит АТФ, что, в свою очередь, ведет к развитию патологического ацидоза, нарушает функции цитомембран клеток, лизосом, митохондрий, сосудистой стенки. Указанные процессы сопровождаются повреждением клеток, тканевой гипоксией, повышением сосудистой проницаемости, расстройствами микроциркуляции, нарушением водно-электронного баланса, еще более ухудшающих энергетические процессы в тканях, в частности, мозга, и вызывающих энцефалопатии. Повреждения сосудистой стенки и ацидоз активируют фактор XII, систему кининов, комплемента, что способствует развитию тромбогеморрагического синдрома со всеми возможными последствиями повреждения органов. Длительная внутриутробная гипоксия ведет к расстройствам морфогенеза, появлению дизэмбриогенетических стигм, задержке внутриутробного развития. Существенная роль при этом, по-видимому, принадлежит нарушению гормонального статуса, который может быть связан с нарушением эндокринной функции плаценты. На становление функции желез внутренней секреции плода непосредственное влияние оказывают соответствующие железы матери, гормоны плаценты и обмен веществ.

Антифосфолипидный синдром (АФС) - заболевание, клинически характеризующееся артериальными и/или венозными тромбозами, иммунной тромбоцитопенией и мультисистемными проявлениями (неврологические расстройства, кардиомиопатия, поражения клапанов сердца и суставов, язвы голеней, дистальная ишемия, гангрена пальцев, плевропневмония, различные кожные поражения — сетчатое ливедо, некротическая пурпура, акроцианоз), синдромом потери плода; лабораторно — выявлением антифосфолипидных антител разных характеристик (в частности, волчаночного антикоагулянта). Этиология АФС — неизвестна. По мнению А.Д.Макацария, важную роль как этиологический фактор могут играть вирусные инфекции, в частности у беременных — герпетическая. По его данным, частота встречаемости АФС среди пациенток с привычным невынашиванием беременности составляет 27—42%. По данным литературы известно, что в 30—40% случаев при привычном невынашивании беременности непосредственной причиной гибели плода является АФС. Потеря плода может наступить в любые сроки беременности. Кроме того, течение беременности у женщин с АФС может осложняться тяжелой гипертензией, отслойкой плаценты, недонашиванием, задержкой внутриутробного развития плода (ЗВУР) и даже HELLP-синдромом (повышение уровня печеночных ферментов в плазме крови, тромбоцитопения, преходящая слепота, нарушение тактильной чувствительности). Патогенетическим фактором развития всех акушерских осложнений при АФС является плацентарная децидуальная васкулопатия, вызванная нарушением продукции простациклина, тромбозами сосу-

дов и инфарктами плаценты, нарушением процесса имплантации. Диагноз АФС ставят на основании клинико-лабораторных данных. В лечении используют низкомолекулярные гепарины (фраксипарин и др.), антиагреганты (курантил, трентал), антигерпетические средства (ацикловир, внутривенные иммуноглобулины).

Специфическое действие повреждающих факторов на зародыш, в частности, их тератогенный эффект, зависят от срока гестации. Еще в начале 20-х годов Ц.Стоккард так сформулировал основные принципы тератогенеза: 1) один и тот же тератоген на разных стадиях развития зародыша может вызывать образование различных аномалий; 2) одна и та же аномалия может быть следствием влияния различных тератогенов; 3) тип аномалии зависит от стадии развития зародыша в момент действия тератогена. Взаимосвязь варианта возникновения врожденного порока развития и сроков действия повреждающего фактора во время беременности представлена в таблице 3.3. Подробности о тератогенезе см. в учебниках по гистологии и патологической физиологии.

Иммунологические взаимоотношения в системе мать—плацента—плод включают как процесс стимуляции иммуногенеза, так и механизмы иммунологической толерантности и призваны обеспечить реализацию всей программы развития, роста и дифференцировки тканей плода. Их нарушения — одно из центральных звеньев патогенеза многих форм патологии внутриутробного развития, недонашивания, иммунодефицитных состояний новорожденных и даже пороков развития. Многое в понимании иммунологической системы мать—плод остается неясным. В частности, известно, что близость плода и матери по антигенам гистосовместимости (HLA) неблагоприятно сказывается на течении беременности. В то же время усиление процессов изосенсибилизации на фоне повреждения иммунологической и барьерной функции плаценты — основа гемолитической болезни новорожденных. Антилейкоцитарные и анти-

Таблица 3.3

Взаимосвязь сроков беременности и повреждающих факторов при возникновении пороков развития плода

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

тромбоцитарные антитела в случае их прохождения через плацентарный барьер могут вызвать лейкопению и тромбоцитопению у плода. Определенная роль при этом принадлежит и материнским лимфоцитам, попавшим к плоду. Особенно сложные взаимоотношения между организмом матери и плода складываются при внутриутробной инфекции. Инфекционный процесс в плаценте нарушает все ее функции, в том числе барьерную, способствуя транспорту и антигенов, и антител с возможными цитотоксическими свойствами, что, в свою очередь, оказывает повреждающее действие не только на ткани плода, но и на плаценту, формируя порочный круг, приводящий к хронической гипоксии плода, задержке его развития, недонашиванию.

Особую роль в нарушении системы мать—плацента—плод могут играть *эндотоксины кишечной флоры матери*. При беременности часто обостряются хронические заболевания органов пищеварения, повышается проницаемость кишечного барьера, изменяется толерантность к различным компонентам пищи, что создает предпосылки для поступления из кишечника беременной липополисахарида (ЛПС) кишечной микрофлоры. Н.Н.Шабаловой в эксперименте на животных показано, что введение ЛПС грамотрицательных бактерий приводит к укорочению длительности беременности, уменьшению массы тела новорожденных и массы их тимуса, подавлению функциональной активности лимфоцитов на фитогемагглютинин (ФГА), стимуляции реакции лимфоцитов в смешанной культуре и усилению активности оси гипофиз — щитовидная железа. Это дает основание для заключения о возможной ранней активации иммунокомпетентной ткани плода в сочетании с иммунологической недостаточностью. Освобождение под действием ЛПС биологически активных веществ из тучных клеток может повысить проницаемость плаценты и нарушить ее функции, в частности усилить транспорт антигенов, антител и иммунокомпетентных клеток, что приводит к срыву иммунологических и гормональных механизмов обеспечения нормального внутриутробного развития плода и может проявиться в виде гестоза у беременной. Н.И.Ахмина в своей докторской диссертации (2000) пишет: «Для гестозов беременных, в отличие от неосложненного течения беременности, характерно нарастание эндотоксемии, коррелирующее со степенью тяжести гестоза, и значительное угнетение антиэндотоксинового иммунитета. Новорожденным, родившимся с осложненным течением беременности и имеющим поражение ЦНС, свойственно угнетение гуморального звена антиэндотоксиновои защиты и вследствие этого высокий риск тяжелого течения гнойно-воспалительных заболеваний». Отсюда вытекает, что хроническим заболеваниям желудочно-кишечного тракта, дисбактериозам кишечника и питанию беременной принадлежит важнейшая роль в формировании нарушений внутриутробного развития плода. Кроме того, нерациональное питание матери в последнем триместре беременности (избыток животного белка и недостаток овощей, злоупотребление пищевыми продуктами, являющимися облигатными аллергенами, — мед, шоколад, орехи, яйца, сыр, рыба, клубника, цитрусовые, смородина, а также коровьим молоком и продуктами из него) служит основой формирования атопического диатеза и экссудативно-катаральной аномалии конституции у ребенка.

Самостоятельная проблема — *влияние гиповитаминозов и дефицита микроэлементов,* в частности цинка, меди, железа, на внутриутробное развитие ребенка

и возникновение, поддержание антенатальной патологии. Е.М.Фатеева и соавт. (1987) выявили очень высокую частоту гиповитаминозов С, А, группы В, фолиевой кислоты у беременных женщин в разных регионах страны (20—67% по разным витаминам). В то же время глубокий дефицит витаминов А, Е, B_c, B_2 может быть самостоятельной причиной возникновения задержек внутриутробного развития, пороков развития. В конце 80-х годов в США подведены итоги кооперативного исследования, из которых вытекает, что прием фолиевой кислоты вместе с некоторыми другими витаминами, железом, медью и цинком, за 2 нед. до зачатия и в первые 6 недель беременности приводит к достоверному уменьшению частоты повторных рождений детей с врожденными пороками развития, в частности с дефектами нервной трубки. В дальнейшем исследования, проведенные в разных странах, показали, что ликвидация дефицитных состояний в преконцептуальный период и ранние сроки беременности снижает частоту и других врожденных пороков развития (см. раздел «Профилактика»).

На стыке XX и XXI веков установлено, что *клетки плода,* а также его ДНК регулярно выявляют *в кровотоке матери,* а у беременных с преэклампсией количество выявляемых эритробластов плода достоверно выше, чем у женщин с неосложненным гестозом течением беременности (Holzgreve W., 2003). Более того, полагают, что клетки ребенка, полученные матерью во время беременности, участвуют в патогенезе таких болезней, возникших у нее через несколько лет, как склеродермия, красная волчанка, тиреоидит Хошимото и даже болезнь Паркинсона (Barinaga M., 2002; Holzgreve W, 2003).

Клиническая картина

Врожденные пороки развития (ВПР). Выделяют четыре типа ВПР (ЖученкоЛ.А.,2001):

Мальформация — морфологический дефект в результате внутреннего нарушения процесса развития вследствие генетических факторов.

Дизрупция — морфологический дефект в результате внешнего воздействия или какого-либо другого влияния на изначально нормальный процесс развития вследствие наличия тератогенных факторов.

Деформация — нарушение формы, вида или положения части тела, обусловленное механическими воздействиями.

Дисплазия — нарушение организации клеток в тканях вследствие дисгистогенеза.

По этиологии ВПР могут быть *моногенными* (6%), *хромосомными* (5%), *внешнесредовыми,* в связи с действием тератогенов и материнских факторов (6%), *мультифакториальными* (63%) и *не установленной причины* (20%).

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

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

По тяжести проявления и прогнозу для жизни ВПР делят на *летальные* (частота 0,6%; в 80% — смерть в возрасте до 1 года), *средней тяжести* (частота

2,0—2,5%; требуют оперативного вмешательства), *малые аномалии развития* (частота до 3,5%; не требуют оперативного лечения и не ограничивают жизненных функций ребенка).

Частота самых частых «больших» ВПР на 1000 живорожденных следующая: врожденные пороки сердца — 6:1000, пороки развития ЦНС — 4:1000, пороки развития желудочно-кишечного тракта — 3:1000, пороки развития опорно-двигательного аппарата 3:1000, пороки почек и мочевой системы — 1:1000.

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

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

Диабетическая эмбриопатия — составная часть ДФ, условно выделяемая для описания детей от матерей с СД, имеющих либо множественные (2% детей), либо изолированные (6-8%) ВПР и, как правило, ЗВУР. Роберта Боллард пишет, что по сравнению с группой детей, родившихся от матерей без СД, у новорожденных от матерей с СД I типа имеется следующий повышенный риск ВПР: синдром каудальной дисгенезии (отсутствие или гипоплазия крестца и копчика, а иногда и поясничных позвонков, недоразвитие бедренных костей) — в 200—600 раз, пороки развития мозга — в 40—400, обратное расположение органов — в 84, удвоение мочеточника — в 23, аплазия почек — в 6, пороки сердца — в 4 и анэнцефалия — в 3 раза. В отечественной литературе у детей с ДФ описывают также дефекты губы и неба, микрофтальмию, колобомы, гидроне-

фроз, атрезии кишечника. Особенно велика вероятность развития ВПР у детей от матерей, получавших во время беременности пероральные противодиабетические препараты (тератогенное действие лекарств) или страдавших гестационным диабетом, потребовавшим инсулинотерапии в I триместре беременности, тяжелыми диабетическими ангиопатиями, с осложнениями течения беременности, тяжелой соматической патологией.

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

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

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

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

мия, гипокальциемия), сосудистой недостаточности, как проявления надпочечниковой недостаточности.

Гипогликемия — самое типичное проявление и осложнение ДФ в ранний неонатальный период, отражающее характерный для этих детей гиперинсулинизм. С гиперинсулинизмом плода, а также избыточным поступлением от матери с СД через плаценту глюкозы, аминокислот связывают как макросомию, так и избыточную массу тела детей. Инсулин у плода выполняет анаболическую функцию, ускоряя синтез белков, отложение гликогена и жиров. Вместе с гиперкортицизмом гиперинсулинизм обусловливает и ожирение. Гиперинсулинизм — причина уже через 1–2 часа после рождения падения уровня глюкозы крови ниже 2,2 ммоль/л (40 мг%), т.е. гипогликемии. Клинические проявления гипогликемии отмечаются не у всех детей; начальные симптомы могут быть стертыми, нехарактерными, и первым клиническим проявлением ее могут быть судороги. Типичными симптомами начальных стадий гипогликемии у новорожденных являются симптоматика со стороны глаз (плавающие круговые движения глазных яблок, нистагм, снижение тонуса глазных мышц), бледность, потливость, тахипноэ, тахикардия, тремор, дрожание, сокращение отдельных мышечных групп, срыгивания, плохой аппетит, быстро сменяющиеся вялостью, апатией, бедностью движений или летаргией, мышечной гипотонией, приступами апноэ, нерегулярного дыхания, слабого или «высокочастотного» неэмоционального крика, нестабильности температуры тела со склонностью к гипотермии, судорог.

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

Для детей с ДФ характерна большая потеря первоначальной массы тела и медленное ее восстановление, склонность к развитию гипокальциемии (клинику см. т. I, с. 406), гипомагниемии (клинику см. т. I, с. 412), полицитемии (клинику см. т. I, с. 107), тромбоз почечных сосудов, наличие приобретенных инфекционных заболеваний.

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

Если позволяет состояние ребенка и матери, то первое прикладывание к груди целесообразно провести в родильной комнате. Через полчаса после рождения у ребенка надо определить уровень глюкозы крови и дать выпить 3–5 мл/кг 5% раствора глюкозы. Далее каждые 2 часа кормить ребенка либо сцеженным материнским (или донорским) молоком, либо прикладывать к груди. Если сосательный рефлекс отсутствует или резко снижен, ставят желудочный зонд, через который вводят глюкозу из расчета 8—10 мг/кг/мин (2 капли на 1 кг массы тела в 1 мин 10% или 4 капли на 1 кг в 1 мин 5% раствора глюкозы, т.е. соответственно 4,8—6 мл/кг/ч — 10% или 9,6—12 мл/кг/ч —

5% раствора глюкозы; предпочтительнее использовать изотонический, т.е. 5% раствор глюкозы). Если уровень глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л (развилась гипогликемия), то глюкозу начинают вводить внутривенно капельно или при помощи насоса с той же скоростью. В первые трое суток уровень глюкозы в крови надо определять каждые 3–4 ч и при гипогликемии повышать концентрацию вливаемой глюкозы; можно использовать и ряд медикаментов (см. гл. IX, с. 403). Если у ребенка хороший сосательный рефлекс, он не срыгивает, у матери есть молоко, а контроль глюкозы в крови не выявляет гипогликемии, то можно не вливать любыми способами глюкозу, а ограничиться кормлениями, но проводить их чаще — каждые 2—2,5 ч (без ночного перерыва) в первые 3 дня, а далее перейти на 7 кормлений.

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

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

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

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

Алкогольная эмбриофетопатия развивается у 30—50% детей, рождающихся от матерей, страдающих хроническим алкоголизмом. Однако для будущего ребенка опасно даже зачатие в состоянии алкогольного опьянения. У таких детей достоверно ниже коэффициент интеллектуальности в школьном возрасте, чаще наблюдаются неврозы, энурез, аномалии зрения, слуха, повышенная агрессивность. Учитывая, что алкоголь при систематическом употреблении может вызвать дегенеративные и дистрофические изменения в половых клетках до оплодотворения, алкоголизм отца, хотя и не вызывает алкогольной фетопатии, но может быть причиной энцефалопатии, проявляющейся вышеописанной симптоматикой. При употреблении алкоголя матерью в первые недели беременности выявляется эмбриотоксическое действие этанола и ацетальдегида (у зародыша отсутствует алкогольдегидрогеназа и резко снижена активность ацетальдегидрогеназы) — торможение синтеза ДНК и белков (в том числе ферментов), прежде всего в зачатке головного мозга. Среди патогенетических факторов повреждающего действия алкоголя на зародыш человека выделяют также дефицит фолиевой кислоты и цинка, простагландина E_b активацию свободнорадикального перекисного окисления липидов, нарушение плацентарного кровообращения и отсюда — гипоксию плода. Кроме того, при алкоголизме люди обычно имеют целый ряд сопутствующих заболеваний, расстройства питания, другие вредные привычки (курение и др.).

Клиника алкогольной эмбриофетопатии складывается из: 1) высокой частоты задержек внутриутробного развития (ЗВУР) по диспластическому (реже гипотрофическому) типу и рождения ребенка в асфиксии; 2) черепно-лицевого дисморфизма у 80—90% детей (микроцефалия; микрофтальмия с укорочением длины глазной щели у доношенных и недоношенных со сроком гестации более 32 нед. — менее 14 мм, а при больших сроках недонашивания — менее 13 мм; плоский широкий корень гипоплазированного носа, низкий лоб, высокое небо, уплощение затылка; реже встречаются эпикант, косоглазие, блефарофимоз, прогнатия, большой рот с тонкой верхней губой и удлиненным фильтрумом — губной, подносовой желобок — «рот рыбы», скошенность верхнего завитка и низкое расположение ушных раковин, гипоплазия среднего лица); 3) врожденных пороков развития у 30—50% детей (сердца — чаще дефекты перегородок; гениталий — гипоспадия, гипопластичные половые губы у девочек, удвоение влагалища и др., а также анального отверстия — его закрытие перегородкой, смещение; конечностей — аномальное расположение пальцев, гипоплазия ногтей, синдактилия, клинодактилия, дисплазия тазобедренных суставов, неполное разгибание в локтевых суставах; грудной клетки; гемангиомы; избыточный волосяной покров, особенно на лбу, морщины; аномальные линии на ладонях и другие нарушения дерматоглифики); 4) церебральной недостаточности и задержки психического развития с олигофренией в дальнейшем, гиперреактивностью и агрессивностью, мышечной гипотонией.

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

В периоде новорожденное™ типичен синдром гипервозбудимости, нередки затруднения сосания, глотания, моторной координации, гипогликемия.

Иногда в первые часы жизни гипервозбудимость настолько выражена, что, наряду с одышкой, тремором, беспокойным криком, появляются судороги, проходящие после дачи ребенку 0,5 г алкоголя; у ребенка диагностируется синдром алкогольной абстиненции.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Безусловно, у каждого из перечисленных выше веществ есть специфические черты, обусловливающие особенности патологии матери, повреждения эмбриона и плода, но есть и общие эффекты, к которым относят повышенную частоту: 1) недонашивания беременности, выкидышей и мертворождений; 2) гестозов, эклампсии, аномальных положений плода, патологии плаценты (предлежание, отслойка, плацентарная недостаточность, а отсюда и хроническая гипоксия плода); 3) ЗВУР плода по гипопластическому или гипотрофическому и даже диспластическому типу; 4) аномальной родовой деятельности (преждевременное отхождение вод, слабость родовой деятельности, хориоамнионит и др.); 5) антенатальных энцефалопатии у плода (прежде всего аномалий развития мозга — как видимых, очевидных врожденных пороков, так и выявляемых лишь при дополнительных исследованиях), врожденных пороков самых разных органов и систем (сердца, генито-уринальной системы и др.), часто сочетанных, или обилие стигм дисэмбриогенеза; 6) рождения детей в асфиксии с аспирацией мекония; 7) внутричерепных геморрагии у детей; 8) легочной патологии в раннем неонатальном периоде; 9) перинатальных инфекций у ребенка, в том числе и из-за приобретенного перинатально иммунодефицита; 10) материнской и перинатальной смертности, синдрома внезапной смерти у ребенка как в неонатальном периоде, так и позднее. Безусловно, у конкретного ребенка всей перечисленной патологии, как правило, не бывает. Например, считается, что основная проблема для детей от матерей-кокаинисток — недоношенность. Необходимо отметить, что, как правило, женщины-наркоманки имеют низкий социальный и образовательный уровень, сопутствующую соматическую патологию, нерационально питаются и это тоже вносит свой этиологический вклад в неблагополучие их детей. Наиболее типичной проблемой для неонатолога при работе с детьми матерей-наркоманок и токсикоманок является развитие у них абстиненции — синдрома лишения наркотиков.

Синдром абстиненции может развиться у новорожденных матерей-наркоманок и токсикоманок, а также алкоголичек или лечившихся незадолго до родов барбитуратами, транквилизаторами, антидепрессантами, димедролом и другими H_1гистаминоблокаторами. Клиническая картина синдрома абстиненции характеризуется обильной потливостью, повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью с «пронзительным» неэмоциональным криком, хаотичной двигательной активностью с «застыванием» в вычурных позах, гиперестезией и ги-

перакузией (ребенок реагирует плачем на пеленание, попытку взять на руки, резкий звук, резкий свет и др.), тремором, оживлением сухожильных рефлексов, «судорожной готовностью» или судорогами; расстройствами сна, упорным сосанием пальцев, кисти, но плохим сосанием из груди или бутылочки, срыгиваниями, «поперхиваниями» (дети «захлебываются»), рвотами, диареей, растяжением живота, заложенностью носа, чиханьем, тахикардией или брадикардией, тахипноэ или одышкой, приступами апноэ более 10 с, разными видами периодического дыхания, мышечной гипертонией, клонусом, нистагмом, быстрой охлаждаемостью или перегреванием, вегетососудистыми нарушениями («мраморность» кожи и ее повышенная ранимость, симптом Арлекина), субфебрильной, а иногда и фебрильной температурой тела, выраженной транзиторной желтухой.

Диагноз основан на тщательном анамнезе матери, беседах с ее родственниками и окружающими лицами, анализе клинической картины у матери и ре-

Таблица 3.4.

Система оценки абстинентного синдрома новорожденных
(по L.Finnegan в модификации J.Yoon)

Дата, время	
Знаки и симптомы между кормлениями, их оценка в баллах (в скобках)	
Крик: высокочастотный (2), постоянный (3)	
Длительность сна после кормления (часы): 1 (3) *2* (2) 3(1)	
Рефлекс Моро: повышенный (2), выраженный (3)	
Тремор при раздражении ребенка: легкий (2), выраженный (3)	
Тремор в спокойном состоянии: легкий (3), выраженный (4)	
Повышение мы :ечного тонуса: легкое (3), выраженное (6)	
Судороги (8)	
Кормление: • чрезмерное сосание кулака (1) • ослабленное сосание (1) • регургитация (1) • рвота фонтаном (2)	
Стул: понос (2), жидкий (3)	
Лихорадка: 37,8-38,3° (1) >38,3° (2)	
Дыхание: >60 в мин (1), втягивание межреберий/диафрагмы (2)	
Шелушение: носа (1), коленей (2), стоп (3)	
Частое зевание (1)	
Чиханье (1)	
Заложенность носа (1)	
Потение (1)	
Общая оценка	

бенка, данных наркологического исследования мочи матери и ребенка, а иногда и их крови. Для оценки тяжести абстинентного синдрома используют шкалу L.Finnegan, приведенную в таблице 3.4.

Диагноз абститентного синдрома ставят на основании суммарной оценки по шкале L.Finnegan — 9 баллов и более. Обычно синдром абстиненции клинически возникает сразу же после рождения, чаще в первые 72 часа жизни новорожденного, но возможно отсроченное его появление и даже на 2—3-й неделе жизни. Длительность острых проявлений — обычно несколько дней — неделя, хотя описаны и более длительные случаи — даже до нескольких недель (табл. 3.5).

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

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

Таблица 3.5.

Нейроповеденческие симптомы у новорожденных, подвергшихся пренатальной экспозиции наркотическими медикаментами (Martinez A. etal., 1998)

Медикамент	Появление симптомов (день)	Пик неврологических расстройств (день)	Длительность неврологических расстройств	Степень неврологических расстройств
Алкоголь	0-1	1-2	1-2 дн.	Легкая
Кокаин	0-3	1-4	До месяца	Легкая - умеренная
Амфетамин (фенамин)	0-3	3-7	2-8 нед.	Легкая - умеренная
Фенциклидин	0-2	5-7	2-6 мес.	Умеренная — тяжелая
Героин	0-3	3-7	2—4 нед.	Легкая — умеренная
Метадон	3-7	10-21	2—6 нед.	Легкая — тяжелая

Промышленный синдром плода — недавно выделенный и четко еще не очерченный синдром, характеризующийся недонашиванием или ЗВУР всех типов, затруднением адаптации к внеутробной жизни, резко выраженной транзиторной желтухой, склонностью ребенка к повышенной кровоточивости из-за дефицита витамина К, инфекциям, большим потерям первоначальной массы тела и медленному ее восстановлению, неврологическим нарушениям. Выделение синдрома обусловлено экологическими вредностями, загрязнением окружающей среды (состав воздуха и питьевой воды по крайней мере в 50 городах России не соответствует санитарным стандартам, то же можно сказать о продуктах питания) продуктами неполного сгорания нефти, диоксидином, свинцом, кремнием, гербицидами и другими промышленными выбросами. Накопление упомянутых и других продуктов в плаценте приводит к нарушению ее барьерных и других функций (см. схему 3.2), внутриутробной гипоксии и трофическим расстройствам у плода, прежде всего к нарушению функционального состояния печени и мозга. Понятно, что у таких детей повышена частота рождения в асфиксии, неврологических нарушений как в неонатальном периоде, так и в дальнейшем.

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

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

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

Лекарственные эмбриофетопатии. В настоящее время известно около 5 миллионов лекарств и ксентобиотиков, с которыми имеет контакт человек, но лишь 1600 из них изучены в опытах на беременных животных. Среди 250 веществ, изученных на животных, 55% оказались тератогенными, а 30% терато-

генных для животных соединений идентифицированы как тератогенные для человека (Шепард Т., 1986). В США 75—90% женщин во время беременности принимают лекарства. В среднем они используют 4 препарата, не считая витаминов и железа, 4% беременных принимают 10 и более витаминов и железа, а 4% беременных — 10 и более лекарств (Берман Р.Е., Клигман Р.М., 1991). В России, по данным Ю.Б.Белоусова (1991), в течение родов 30% плодов получают от матери 6 лекарств и более. В то же время риск побочных эффектов лекарств на плод у человека оценить достаточно трудно, ибо при этом надо учитывать болезни матери, как распознанные, так и нераспознанные, осложнения течения беременности, питание беременной и существующие у нее гиповитаминозы, генотип, возраст матери и отца, их профессиональные вредности, частоту спонтанных пороков, экологическую ситуацию и, вероятно, какие-то неизвестные факторы.

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

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

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

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

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

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

Суммарные сведения о тератогенности и фетотоксичности лекарств представлены в таблице 3.6.

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

Во вторую *группу* входят *лекарственные средства, сведения об эмбриотоксическом эффекте которых противоречивы* (класс C): кортикостероиды, транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики, гормоны щитовидной железы, противорвотные препараты, противотуберкулезные и антивоспалительные средства (салицилаты), сульфаниламиды, барбитураты, мочегонные, антигистаминные. Эти препараты не следует широко прописывать беременным в максимальных дозах и по возможности назначать недлительными курсами, в первые же два месяца беременности их надо избегать. С середины 80-х годов в Англии широкое распространение в лечении гестозов получила ацетилсалициловая кислота (аспирин), назначаемая в дозе 1—2 мг/кг/сут. В этой дозе аспирин, тормозя синтез тромбоксана A_2, не изменяет синтез простациклина и других сосудорасширяющих и тормозящих агрегацию тромбоцитов простагландинов,

Таблица 3.6

Влияние лекарств, назначаемых беременной женщине, на плод и новорожденного

Лекарство	Влияние на плод и новорожденного
Адренотропные препараты	
Адреномиметики (адреналин, норадреналин)	Противоречивые сведения о возможности развития дисморфии лица, паховой грыжи, косолапости.* Тахикардия, гипогликемия
Симпатомиметики (эфедрин)	Тахикардия, гипогликемия
Бета-адреноблокаторы (анаприлин и др.)	Асфиксия, приступы апноэ, ригидный сердечный ритм, персистирующая брадикардия, тромбоцитопения, гипогликемия, задержка внутриутробного развития (ЗВУР)
Холинотропные препараты	
Холиномиметики (пилокарпин — глазные капли)	Повышенная возбудимость, пугливость, гипертермия, судороги
М-холинолитики (атропин и алкалоиды белладонны)	Тахикардия, расширенные зрачки. Аномалии скелета, цитолитическое влияние на мозг.* Снижение вариабельности ритма сердца. Уровни препарата в крови плода и матери 0,24-0,81:1
Скополамин	Летаргия, тахикардия, лихорадка, депрессия дыхания
Ганглиоблокаторы (бензогексоний, пентамин)	Артериальная гипотония, атония кишечника, опасность заворота кишок
Миорелаксанты (ардуан)	Тахикардия, аритмия сердца, ацидоз, тремор, гипер- или гипогликемия
Средства общей анестезии	
Фторотан, метоксифлюран, окись азота	Спонтанные аборты и множественные пороки развития (у персонала, работающего в операционных). Депрессия новорожденного
Тиопентал	Депрессия новорожденного, апноэ, ацидоз, пониженная реакция на слуховые стимулы
Средства местной анестезии	
Лидокаин, тримекаин	Брадикардия, гипотензия, приступы апноэ, сердечные и неврологические расстройства, судороги, нарушения поведения, мышечная гипотония. Существенные количества попадают к плоду лишь при перидуральной и цервикальнои анестезии
Наркотические анальгетики	
Морфин, героин	Недоношенность, ЗВУР, «синдром отмены», респираторная депрессия, брадикардия, трудности питания, но меньшая частота СДР
Кодеин (метилморфин)	Расщелина губы и неба, «синдром отмены», ЗВУР. Нарушение оссификации костей*

Таблица 3.6 (продолжение)

Лекарство	Влияние на плод и новорожденного
Ненаркотические анальгетики	
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	Пороки развития скелета, полидактилия.* Противоревматические дозы аспирина в сочетании с курением тератогенны и для человека (пороки развития мозга, почек, множественные). Пониженная масса тела новорожденного или переношенность, дисфункция тромбоцитов, сниженная активность витамин К-зависимых факторов свертывания крови, геморрагии, легочная гипертензия при приеме матерью за 7-10 дней до родов
Индометацин	Расщелины губы и неба.* Легочная гипертензия, нарушения кардиопульмональнои адаптации к условиям внеутробнои жизни, дисфункция тромбоцитов, геморрагии, повышенный риск перинатальной смерти
Ацетаминофен (парацетамол)	Высокие дозы — опасность врожденной катаракты. Гепатотоксичность, почечная недостаточность
Ибупрофен, напроксен	Снижение диуреза у плода, олигогидрамнион
Противоэпилептические и противосудорожные средства	
Дифенин (фенитоин, дилантин)	Фетальный гидантоиновый синдром: диспластическая ЗВУР — меньший рост при рождении, широкие роднички, микроцефалия, гипоплазия верхней челюсти, большое расстояние между глазами, эпикант, страбизм, птоз, широкая, плоская и низко расположенная переносица, большой рот и выступающие губы, гипоплазия носа, аномальные уши, гипоплазия ногтей и/или дистальных фаланг пальцев рук, ненормальное развитие большого пальца руки, низкая линия роста волос на голове, искривление ног, незаращение верхней губы и/или верхнего неба, пупочная грыжа, пороки сердца, катаракта. Нарушения свертывания крови, тромбоцитопения и отсюда — геморрагии. Повышенная частота опухолей, исходящих из нервного гребешка. Полное развитие синдрома отмечают у 10% детей, матери которых систематически получали препарат, но 5-30% - имеют отдельные признаки. В дальнейшем неизбежна задержка психического и психомоторного развития, если был черепно-лицевой дисморфизм. В 2-3 раза повышен риск неспецифических пороков развития
Вальпроевая кислота	У 1-2% детей, матери которых принимали препарат в первый месяц беременности, - спинномозговая и другие мозговые грыжи, у 80% черепно-лицевой дисморфизм (брахицефалия, лобный гребешок, микрогнатия, гипертелоризм, опущенные углы рта, низко расположенные ушные раковины и др.), пороки развития мозга, сердца и других внутренних органов (грыжи, гемангиомы и др.). В дальнейшем у 70% — задержка развития
Триметин	Триметадионовый синдром плода: ЗВУР, V-образные брови, низкое расположение деформированных ушных раковин, эпикантус, расщелина неба, редкие зубы, задержка психомоторного развития, речи, пороки сердца, трахеопищеводный свищ. 83% детей, пренатально «леченных», имеют 1 из симптомов, 23% — отставание умственного развития

Таблица 3.6 (продолжение)

Лекарство	Влияние на плод и новорожденного
Сибазон (диазепам, седуксен)	Повышенная частота расщелин губы и неба. «Флоппи беби» — синдром вялого ребенка (генерализованная мышечная гипотония), нарушено поведение, слабое сосание, гипотермия, «синдром отмены». Длительность полувыведения препарата из крови ребенка — 31 ч, а его метаболита нордиазепама — 106 ч
Хлозепид (хлордиазепоксид, элениум)	Повышенная частота расщелин губы и неба и даже множественных пороков развития, «синдром отмены»
Фенобарбитал	
кратковременное назначение	Угнетение ЦНС, слабое сосание, снижение слуха, нарушение коагуляции крови из-за дефицита витамина К, геморрагии, гипокальциемия
длительное применение	Возможны пороки сердца и сосудов, в дальнейшем — нарушения полового созревания. «Синдром отмены», включая тремор, раздраженный крик, повышенную чувствительность к внешним раздражителям, жадность сосания, витамин К-дефицитные геморрагии. Хотя риск синдрома дисморфии лица (широкая переносица, гипертелоризм, птоз, недоразвитие среднего лица) и других пороков развития в 2-3 раза повышается, так же как отставание умственного развития, 90% детей матерей с эпилепсией, всю беременность получавших фенобарбитал, — здоровы. Опасность гипоксии для мозга плода при эпилептических приступах у матери — большая, чем от фенобарбитала, предотвращающего их
Магния сульфат	При передозировке матери — угнетение дыхания и ЦНС ребенка, гипотермия, гипорефлексия, мекониевая пробка, гипокальциемия. Эффекты могут сохраняться до 24 ч
Хлоралгидрат	Большие дозы могут вызвать внутриутробную смерть плода
Паральдегид	Апноэ, депрессия ЦНС, нарушения адаптации к внеутробной жизни
Нейролептики (аминазин и другие фенотиазиды; дроперидол)	Возможны пороки развития скелета, ЗВУР.* Экстрапирамидные и пирамидные дисфункции, депрессия ЦНС, аномалии поведения
Аминазин	Ретинопатия, гипотермия в течение первых дней жизни
Транквилизаторы и седативные средства	
Мепротан (мепробамат)	Врожденные пороки сердца и диафрагмы, нарушения поведения
Бромиды	Задержка постнатального роста, нарушения поведения
Ксантины	
Теофиллин (аминофиллин, эуфиллин)	Тератогенез.* Хорошо проникает через плаценту, и уровни в крови матери и плода равны. Тахикардия, рвота, гипервозбудимость, опистотонус, трудности питания, приступы апноэ (возникают после исчезновения теофиллина из крови ребенка — через сутки)

Таблица 3.6 (продолжение)

Лекарство	Влияние на плод и новорожденного
Кофеин	Увеличение частоты спонтанных абортов, недонашиваемости, мертворождаемости. Короткие конечности, низкая масса при рождении.* У беременной снижена способность метаболизировать кофеин. Повышенная возбудимость новорожденного, тахикардия
Антидепрессанты (имизин, имипрамин)	Пороки развития скелета.* Диафрагмальная, спинномозговая грыжи, короткие конечности, энцефалопатия. Респираторные нарушения, повышенная возбудимость, задержка мочеотделения, потливость, трудности питания
Антиманиакальные препараты (лития карбонат)	Врожденные пороки сердца — 8—10% (типичен комплекс Эбштейна — 2,5%) и врожденные аритмии, сердечная недостаточность. При неонатальной интоксикации: гипотония и даже шок, гипотермия, нейрогенный несахарный диабет, вялость сосания, цианоз из-за респираторной депрессии, легочная гипертензия, зоб с гипотиреоидизмом, судороги, гастроинтестинальные кровотечения
Анорексигенные препараты (дезопимон, фепранон)	Пороки развития сердечно-сосудистой системы, другие аномалии. Пороки глаз, скелета и сердца*
Противорвотные средства (метоклопрамид, церукал, реглан)	Расщелины неба и другие пороки развития.* Хорошо проникает через плаценту. Стимулирует секрецию пролактина матерью, но в пуповинной крови уровень ТТГ (тиреотропного гормона) лишь незначительно повышен
Пеницилламин	Аномалии соединительной ткани (ЗВУР, пониженная эластичность кожи, вялое заживление ран, расширенная и хорошо видимая венозная сеть, грыжи и др.) у 2,3% детей матерей, получавших препарат во время беременности
Антигипертензивные средства	
Резерпин	Пороки развития скелета, сердца. Затруднения носового дыхания или невозможность его, склонность к гипотермии, брадикардии, летаргии
Кломифен	Гипертензивный криз у новорожденного на 2-3-й день после рождения
Апрессин	Тромбоцитопения
Диазоксид	Гипергликемия, гипертрихоз, гиперплазия бета-клеток поджелудочной железы — гиперинсулинемия и гипогликемия, алопеция
Метилдопа (допегид)	Уменьшение окружности головы новорожденного при приеме матерью регулярно с 16-20-й недели беременности, но в катамнезе развития ребенка — норма. Низкие величины АД в первые 15 дней жизни
Ингибиторы ангиотензин-пре вращающего фермента	Почечная недостаточность у плода или новорожденного

Таблица 3.6 (продолжение)

Лекарство	Влияние на плод и новорожденного
Мочегонные средства	
Тиазиды (гипотиазид и др.)	Пороки развития конечностей, пальцев, гипертрофия почек.* Снижение экскреции эстрогенов и плацентарного кровотока. Тромбоцитопения, гипонатриемия, другие нарушения электролитного обмена, гипогликемия, гипербилирубинемия
Фуросемид	Расстройства созревания почек (по результатам исследований на животных). Обезвоживание плода. В пуповинной крови концентрация составляет 17—45% материнской, период полувыведения 7—96 ч
Диакарб	Электролитный дисбаланс, гематологические изменения (тромбоцитопения, анемия, лейкопения). Дефекты передних конечностей*
Противогистаминные средства	
Димедрол	Расщелина неба.* Дрожание, диарея, респираторная депрессия, «синдром отмены» (при передозировке)
Пипольфен	Повышенная частота врожденных аномалий. Тремор, гиперреактивность, экстрапирамидная дисфункция, «синдром отмены»
Циметидин	Сексуальные дисфункции (по результатам исследований на животных). При приеме перед родами описаны транзиторные печеночные дисфункции, блокада ответа сердца на гистамин, что затрудняет адаптацию к внеутробной жизни
Антикоагулянты	
Дикумарол и другие антагонисты витамина К	Варфариновый синдром: ЗВУР, черепно-лицевой дисморфизм, пороки развития мозга, глаз, слуха, почек и сердца, преждевременное окостенение отдельных участков позвонков, эпифизов, трубчатых костей с развитием в дальнейшем зернистости костей, отставания в росте, брахидактилии, искривления позвоночника, аномалии конечностей типа хондродистрофии (синдром Конради). Аборт, кровоизлияние, гибель плода. Частота развития синдрома 17—30% (слепоты - 12%, глухоты — 12%), а патогенез объясняют связыванием остеокальцина — витамин К-зависимого белка
Гепарин	Малая масса при рождении (ЗВУР), повышенный риск перинатальной смертности
Противомикробные препараты	
Ампициллин	Вызывает снижение в плазме и моче беременной женщины уровня эстриола, что способствует нарушению уровня рационального мониторинга за плодом
Левомицетин (хлорамфеникол)	Повышенный риск синдрома «серого ребенка», расщелины губы и неба*
Стрептомицин, канамицин и другие аминогликозиды	Разные степени поражения слухового нерва с развитием в дальнейшем снижения слуха (у 10% детей, родившихся от матерей, леченных в последний месяц беременности)

Таблица 3.6 (продолжение)

Лекарство	Влияние на плод и новорожденного
Рифампицин	Врожденные аномалии ЦНС и позвоночника, конечностей
Цефалотин	Положительная прямая реакция Кумбса
Нитрофураны	Гемолитическая анемия, геморрагии. Анемия лишь у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Тетрациклины	Гипоплазия зубной эмали, катаракта, задержки роста костей, в дальнейшем — коричневый цвет зубов. Пороки развития скелета, сердца, крупных сосудов и внутренних органов.* Кратковременное применение в I триместре беременности не приводило к тератогенному эффекту
Сульфаниламиды	Желтуха, метгемоглобинемия, гемолитическая анемия, ядерная желтуха, тромбоцитопения, геморрагический синдром. Пороки развития скелета*
Триметоприм	Задержка постнатального роста, черепно-лицевые аномалии. Повышение уровня креатинина в крови новорожденного без почечной недостаточности
Противотуберкулезные препараты (этамбутол, этионамид, изониазид)	Сведений о тератогенности нет, так же как и о побочных эффектах на плод
Противовирусные препараты	
Амантадин (ремантадин)	Пороки сердца и сосудов (единый желудочек, атрезия легочной артерии и др.).* Аномалии скелета*
Ацикловир (зовиракс)	Хотя убедительных данных о тератогенности у человека нет, но препарат не рекомендуют назначать беременным при отсутствии жизненных показаний
Зидовудин (ретровир, азидотимидин)	В эксперименте на животных тератогенный эффект не доказан, но ввиду неясности вопроса о токсичности препарата для плода применение его беременным возможно только при наличии четких клинических показаний
Идоксуридин	Экзофтальм, аномалии конечностей*
Противогрибковые препараты	Множественные пороки развития, в том числе ЦНС, расщелина неба*
Противомалярийные препараты	
Хинин	Аборт, недоношенность, смерть плода. Глухота (гипоплазия слухового нерва), пороки развития внутренних органов и конечностей, врожденная глаукома, анемии, тромбоцитопении, ложный гермафродитизм и другие урогенитальные аномалии, гидроцефалия, умственная отсталость
Дараприм, пириметамин, хлорофин, примахин	Большие дозы вызывают множественные пороки развития у животных. Безопасность применения у людей не установлена окончательно
Противоглистные препараты	В эксперименте на животных вызывают пороки развития скелета, лицевой части черепа, ЦНС и глаз. У людей пороки не описаны

Таблица 3.6 (продолжение)

Лекарство	Влияние на плод и новорожденного
Противоопухолевые препараты	ЗВУР, множественные пороки развития скелета лицевой части черепа, мозга, почек, желудочно-кишечного тракта, глаз (по результатам исследований на животных), повышают риск перинатальной смерти
Миелосан	ЗВУР, нарушения постнатального роста
Меркаптопурин	Множественные пороки развития: черепно-лицевые и почечные аномалии, пороки сердца и сосудов, ЗВУР, нарушения постнатального роста, недоношенность
Винкристин	Врожденные пороки черепа, скелета, глаз, почек.* При лечении матери во второй половине беременности возможны недоношенность, а у детей — лейкопения, спленомегалия
Метотрексат	Аминоптериновый синдром: ЗВУР, гидроцефалия, долихоцефалия, гипертелоризм и широкая, плоская переносица, отсутствие оссификации некоторых костей черепа, микрогнатия, частичный краниостеноз, расщепление губы и неба, мозговые грыжи. Возможны некрозы печени и надпочечников, угнетение гемопоэза, смерть плода
Митомицин С	Расщелина неба, аномалии скелета и мозга
5-Флюроурацил	Аборт, черепно-лицевые аномалии
Хлорамбуцил	Агенезия почек
Азатиоприн	Аномалии хромосом лимфоцитов при рождении, депрессия иммунитета
Витамины (избыточные дозы)	
A	При суточной дозе более 10 000 ЕД — спонтанный аборт, аномалии черепа, генитоуринальной системы, сердца и почек, гидроцефалия. В общем аномалии аналогичны таковым при использовании ретиноевой кислоты. Множественные пороки развития.* Задержка постнатального роста
D	Надклапанный стеноз аорты, гиперкальциемия, «лицо эльфа», нарушение прозрачности хрусталика, в дальнейшем задержка психического развития, нефропатии
$\mathbf{B_6}$	Судороги в связи с «синдромом отмены»
K	Желтуха, гематологические аномалии (при введении избыточных доз матери)
Аккутан (ретиноевая кислота)	Применяют местно для лечения угрей. Типичны: черепно-лицевой дисморфизм — микроцефалия, гидроцефалия, аномалии ушей (микоотия, анотия, низко расположенные уши), гипертелоризм, микрофтальмия, плоская носовая перегородка, расщелины неба, недоразвитие сетчатки и зрительного нерва, мозжечка, гидроцефалия; врожденный порок сердца (обычно дуги аорты), аномалии тимуса. Риск развития аномалии — 25%, кроме того, в I триместре у 40% женщин возможно прерывание беременности

Таблица 3.6 (продолжение)

Лекарство	Влияние на плод и новорожденного
Гормоны и их аналоги	
Андрогены	Вирилизация со сращением половых губ (раннее лечение), гипертрофия клитора (позднее лечение), повышенная частота расщелин губы и неба, врожденных пороков сердца, гипоспадия
Эстрогены, диэтилстильбэстрол	У девушек и молодых женщин (до 25 лет), матери которых получали диэтилстильбэстрол на сроках гестации до 12 недель, патология отмечена в 73% случаев, на сроках 13-18 недель — в 66%, на сроках более 19 недель — в 45%: аденоматоз слизистой влагалища, аномалии матки, спаечный процесс в придатках, бесплодие и др. Частота аденокарцином 0,14-1,4 на 1000. У 25% - гипотрофия яичек, кисты придатков, гипоплазия полового члена, бесплодие, генетические нарушения в сперматозоидах
Антиэстрогены (кломифен)	Многоплодие, повышенная частота синдрома Дауна и пороков развития нервной системы, гипоспадия, атрезия ануса, ретинопатия. Расщелина неба, нарушение развития костей и дисгенез яичников, анэнцефалия. Возможны вирилизация или феминизация плода, в катамнезе задержки половой дифференцировки или ее нарушения
Прогестины (прогестерон, прегнин, туринал и др.)	Маскулинизация женских плодов, увеличение клитора, расщепление дужек поясничных и крестцовых позвонков, VAKTEL-синдром (врожденные аномалии позвоночника, атрезия ануса, трахеопищеводные свищи, аномалии конечностей). Появились сведения о нарушениях половой дифференцировки мозга (нарушения полового созревания и полового поведения; в катамнезе — психические расстройства)
Окситоцин	Респираторный дисстресс плода. Гипонатриемия у новорожденного, которая может привести даже к судорогам, но катамнез детей показал их нормальное развитие. Гипербилирубинемия. Повышение перинатальной смертности и поражения сетчатки при переношенной беременности
Оральные противозачаточные средства, принимаемые во время беременности	Пороки развития половых органов, конечностей, позвоночника, сердца, мозга и внутренних органов (прогестерон — эстроген). Однако в двух мета-анализах не было показано увеличение частоты генитальных аномалий и ВПР при их использовании в I триместре
Овуляторные препараты	Многоплодие, анэнцефалия, дисплазия сетчатки
Кортикостероиды	ЗВУР, повышенный уровень перинатальной смертности, дислокация почек, стимулирование созревания легких, повышенный риск неонатальных инфекций, расщелины неба (кортизон на ранних сроках беременности), транзиторной надпочечниковой недостаточности — в первую неделю жизни, лейкоцитоз в течение первой недели жизни
Тироксин,трийодтиронин	Множественные пороки развития. Высокая смертность плодов, косолапость, катаракта, зоб

Таблица 3.6(продолжение)

Лекарство	Влияние на плод и новорожденного
Антитиреоидные препараты (мерказолил, метилтиоурацил)	ЗВУР. Могут быть дефекты волосистой части головы. У 12% детей зоб (эутиреоидный, гипо- или гипертиреоидный), гипотиреоидизм, респираторные нарушения из-за сдавления трахеи зобом, тромбоцитопения, смерть плода, предпочтителен пропилтиоурацил, ибо он блокирует превращение Т4 в Т3
Препараты йода	Зоб, аномалии функции щитовидной железы МОiут быть при регулярном приеме 12 мг йода в сутки. Может быть задержка умственного развития в дальнейшем
Даназол	Вирилизация плодов женского пола (у 14% получавших в I триместре), псевдогермафродитизм с синдромом потери солей (адреногенитальный синдром проходит к году)
Парлодел	Гиперпролактинемия, но повышения частоты пороков развития не обнаружено
Инсулин	Аборт, смерть плода, ЗВУР, врожденные аномалии*
Антидиабетические препараты	
Толбутамид (бутамид) Букарбан	Смерть плода, тромбоцитопения
Разное	
Интал	Увеличивает риск врожденных пороков (мозга, желудочно-кишечного тракта, конечностей), но не резко*
Алоэ	При передозировке матери возможны антенатальное отхождение мекония, повышенная перистальтика кишечника, повреждение почек
Железа сульфат	При передозировке матери в I триместре беременности возможны врожденные аномалии, а при передозировке в **III** триместре - расстройства желудочно-кишечного тракта
Натрия бикарбонат	При передозировке в родах возможны метаболический алкалоз, резкое увеличение объема циркулирующей крови, отеки, сердечная недостаточность от перегрузки
Свинец	Аборт, ЗВУР, недостаточность мозга, задержка постнатального психомоторного развития
Ртуть	Судороги, недостаточность мозга, отставание постнатального психического развития
Пестициды	Мутагенный эффект*

* В эксперименте на беременных животных (обычно крысы).

что приводит к улучшению реологических свойств крови, кровотока в плаценте, резко уменьшает выраженность маточно-плацентарной недостаточности, гипоксии плода. Аспирин дают длительно — несколько месяцев, при этом без каких-либо осложнений у плода. Однако аспирин надо отменить за 2 нед. До родов. Противопоказано лечение ацетилсалициловой кислотой женщинам

с геморрагическими диатезами, в частности с наследственными тромбоцитопатиями.

У матерей с наследственными тромбоцитопатиями (приблизительно 5% всех женщин) возможна кровоточивость разной степени выраженности, которую они могут передать ребенку, не только при лечении аспирином, но и под влиянием одновременно назначенных нескольких тромбоцитарных ингибиторов (подробности см. в гл. XVIII).

Лекарственная фетотоксичность, как видно из таблицы 3.6, может вызывать различные патологические синдромы у новорожденных.

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

Инфекционные эмбриопатии и фетопатии — см. гл. XVI.

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

- Симметричная (гипопластическая) или асимметричная (гипотрофическая) формы задержки внутриутробного развития (ЗВУР).
- Нарушения сердечной деятельности плода (эпизоды ускорения пульса до 150—170 уд./мин, экстрасистолии, эпизоды замедления пульса с частотой менее 110 уд./мин).
- Изменения частоты дыхательных движений плода (ДДП): повышение — более 60 в 1 мин, урежение — менее 45 в 1 мин, укорочение продолжительности ДДП менее, чем до 30 с, отсутствие ДДП.

- Изменения двигательной активности плода (один-два эпизода генерализованных движений, изолированные движения только конечностей, беспорядочная двигательная активность плода, отсутствие движений).
- Изменения тонуса плода (не разгибается туловище, регистрируются только разгибательные движения конечностей, разогнутое положение плода, отсутствие возврата при движениях в исходное положение флексии).
- Аномалии плаценты (по данным УЗИ) — признаки отставания или опережения степени зрелости плаценты (состояние плаценты, не соответствующее сроку гестации, по' М.А.Репиной), аномальное расположение, патологические включения в плаценту, отек плаценты.
- Изменение объема околоплодных вод (многоводие, маловодие).

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

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

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

Диагноз

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

Первый этап предполагает уточнение срока беременности при помощи ультразвуковой (УЗ) диагностики, выявление грубых аномалий плода и стигм,

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

Показаниями для консультации беременной у медицинского генетика являются:

- Возраст беременной 35 лет и старше.
- Наличие хромосомных заболеваний у детей от предыдущих беременностей.
- Установленные хромосомные аномалии у одного из родителей.
- Болезнь Дауна или другие хромосомные аномалии у одного из членов семей матери или отца.
- Множественные (3 и более) спонтанные аборты или выкидыши, мертворождения.
- Множественные пороки развития у предыдущего ребенка в семье.
- Женщина из семьи, где по мужской линии есть больные с заболеваниями, передающимися по сцепленному с Х-хромосомой рецессивному типу (тяжелая гемофилия, миодистрофия Дюшена и др.).
- Беременности с высоким риском развития у плода дефектов нейральной трубки.
- Наличие в семьях отца или матери больных с доказанными наследственными заболеваниями обмена веществ.

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

1. *Непрямые методы* (обследование беременной).

- Акушерско-гинекологические.
- Медико-генетические (генеалогические, цитогенетические, молекулярно-биологические).
- Бактериологические, серологические.
- Биохимические (скринирующие тесты на α-фетопротеин, хорионический гонадотропин, эстриол и др.).

2. *Прямые методы* (обследование плода).

- *Неинвазивные:* ультразвуковое сканирование и другие виды лучевой диагностики — магнитно-резонансная томография и др., кардиотокография, исследование биофизического профиля плода при стрессовом тесте, т.е. оценке динамики частоты сердечных сокращений на фоне индукции сокращений матки беременной окситоцином, или в ответ на его спонтанные движения - нестрессовый тест.
- *Инвазивные.*
- Хорионбиопсия (10-18-я недели беременности): преимущественно трансабдоминальная.
- Плацентобиопсия (плацентоцентез) - вторая половина беременности.
- Амниоцентез (ранний — 12—14-я недели беременности, общепринятый — 18—20-я недели беременности).

- Кордоцентез (с 20-й недели беременности).
- Фетоскопия.
- Биопсия тканей плода (печень, селезенка, кожа, мышцы и др.).
- *Новые технологии,* возникшие на стыке XX и XXI веков, позволяющие выделить ядерные эритроидные клетки плода из кровотока матери и по ДНК из них диагностировать хромосомные аномалии и моногенные болезни плода.

Уже на ранних сроках беременности по исследованию околоплодных вод, включая культуры клеток, можно распознать пол плода, гемофилию, ганглиозидозы, сфингомиелинозы, гликогеновую болезнь типа Помпе, недостаток кислой фосфатазы: диффузную ангиокератому плода и др. После 24-й нед. беременности аналогичное обследование дает основание диагностировать у плода наследственные дефекты обмена аминокислот, галактоземию, мукополиса-' харидозы, все виды аминокислот, галактоземию, мукополисахаридозы, все виды гликогенов, лейкодистрофии, адреногенитальный синдром вследствие дефицита 21-гидроксилазы и др. Существенный прогресс в диагностике наследственных болезней в 80-е годы стал возможен после картографирования и клонирования генов более чем полутора сотен болезней, разработки метода выявления этих генов (блот-гибридизации, секвенирования ДНК), в том числе в материале, полученном от плода. Взвешивая целесообразность обследования плода в связи с семейной отягощенностью, принимают во внимание и характер наследования той или иной патологии, а отсюда — и риск следующего подобного заболевания в семье.

В таблице 3.7 представлен риск повторного развития некоторых изолированных врожденных аномалий.

Околоплодная жидкость, полученная перед родами, кроме того, дает основание определить зрелость плода (тест Брозенс—Гордона) и предсказать воз-

Таблица 3.7

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

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

можность развития болезни гиалиновых мембран (СДР I типа), тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных. Однако следует отметить, что около 90% врожденных пороков развития обнаруживаются при беременностях, которые не относятся к группам риска. Отсюда крайняя целесообразность массового охвата всех беременных недорогими безопасными и имеющими высокую диагностическую ценность обследованиями, т.е. скрининговыми программами. Скрининг (от англ. screening — просеивание) — тестирование видимо здоровых лиц с подразделением их на группы с низкой и высокой вероятностью той или иной патологии. Ультразвуковые исследования во время беременности и определение в крови матери α-фетопротеина, хорионического гонадотропина, свободного эстриола наиболее полно отвечают этим задачам. При помощи ультразвукового исследования уже на 16—24-й неделе беременности можно диагностировать задержку внутриутробного развития, грубые пороки развития мозга, костной системы, внутренних органов. Дальнейшее исследование в 24—26 недель и позднее, кроме того, выявляет и признаки плацентарной недостаточности, помогает оценить функциональное состояние плода.

В таблице 3.8 представлены сроки начала эхографической визуализации некоторых врожденных пороков развития (ВПР).

Повышенный уровень в сыворотке крови беременных во II триместре беременности α-фетопротеина может быть при пороках развития нервной трубки

Таблица 3.8

Сроки начала эхографической визуализации некоторых ВПР
(Немилова Т.К. и др., 2002)

Вид ВПР	Срок беременности, недели
Акрания	10
Цефалоцеле	11
Гидроанэнцефалия	11
Аномалия Dandy-Walker	13
Голопрозэн цефалия	9
Spina bifida	9
Расщелина губы и неба	12
Диафрагмальная грыжа	14
ВПС	11
Эктопия сердца	10
Атрезия пищевода	С 26
Дуоденальная атрезия	14
Атрезия тонкого кишечника	С 26
Атрезия ануса	С 30
Изолированный асцит	С 14
Гастрошизис	10
Омфалоцеле	После 13
Гидронефроз	13
Мегалоцистис	10
Синдром Prune Belly	13
Агенезия почек	13
Поликистоз почек	19-20
Ахондроплазия	24-28
Тетрафокомелия	11
Полидактилия	14
Крестцово-копчиковая тератома	13

и дефектах передней брюшной стенки, врожденном нефрозе, внутриутробной смерти и задержке внутриутробного развития плода, угрозе прерывания беременности, спонтанного аборта, многоплодной беременности, маловодий, отслойке плаценты, а пониженный уровень α-фетопротеина в сыворотке матери — при хромосомной патологии плода, в частности, синдроме Дауна, сахарном диабете у матери. При обнаружении у беременной измененных уровней а-фетопротеина необходимо провести ультразвуковые, цитогенетические и другие исследования, направленные на непосредственное выявление указанной патологии плода.

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

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

В таблице 3.9 представлена схема обследования беременной женщины согласно приказу Минздрава России.

Если говорить не только о ранней диагностике ВПР и наследственной патологии, то руководствуются следующим (см. табл. 3ЛО). Схема оценки биофизического профиля плода представлена в таблице 3.11.

Диагностика антенатальной патологии после рождения основана на учете данных анамнеза (течение беременности, в частности профессиональные вредности матери и отца, заболевания матери во время беременности, их лечение и др., анализ родословной, данных осмотра, массы и длины тела ребенка при рождении, наличие стигм дизэмбриогенеза — см. табл. 3.21) и различных лабораторных исследований, в частности скрининга на наследственные болезни. За рубежом для массового скрининга новорожденных обычно используют кровь ребенка (пуповинную, венозную) и определяют в ней концентрацию тиреотропина и тироксина (выявление гипотиреоза), трипсина (диагностика муковисцидоза), оц-антитрипсина (определение его недостаточности), а также с образцами крови ставят микробиологический тест Гатри — просеивание на аминоацидопатии, галактоземию. В ряде регионов проводят и другие тесты (на серповидно-клеточную анемию, талассемию и др.). У нас в стране обязательный скрининг-тест новорожденных на фенилкетонурию проводят в поликлинике, используя мочу ребенка (тест положительный при лейцинозе, гистидинемии, тирозинемии, мальабсорбции метионина). При массовом скрининге на муковисцидоз выявляют повышенное содержание альбумина в меконии при помощи полосок специальной индикаторной бумаги.

Лечение

В последние десятилетия XX века возникло принципиально новое направление в медицине — фетальная терапия. Проведено несколько международных конференций и съездов под девизом «Плод как пациент». При диагностике

Таблица 3.9

Схема обследования беременной женщины по оценке состояния внутриутробного развития плода
(приложение 5 к приказу Минздрава России №457 от 28.12. 2000)

Вид обследования	Цель исследования
Первый этап обследования (10—14 нед.)	
Ультразвуковое обследование всех беременных женщин в женских консультациях (кабинетах) и других родовспомогательных учреждениях	Установление срока и характера течения беременности. Обязательная оценка толщины воротникового пространства, состояния хориона. Формирование групп риска по хромосомной патологии и некоторым ВПР у плода
Аспирация ворсин хориона (по показаниям): возраст беременной от 35 лет и старше; семейное носительство хромосомной аномалии; семейная отягощенность идентифицированным моногенным заболеванием; увеличение воротникового пространства у плода от 3 мм и более	Цитогенетическая диагностика хромосомной патологии, определение пола плода. Диагностика конкретной формы моногенного заболевания методами биохимического или ДНК-анализа по клеткам плода
Второй этап обследования (20—24 нед. беременности)	
Ультразвуковое обследование	Допплеровское исследование маточно-плацентарного кровотока Детальная оценка анатомии плода для обнаружения у него пороков развития, маркеров хромосомных болезней, ранних форм задержки развития, патологии плаценты, аномального количества околоплодных вод Формирование групп риска по развитию гестоза, задержки развития плода и плацентарной недостаточности в III триместре
Исследование крови матери на уровни α-фетопротеина и хорионического гонадотропина и другие сывороточные маркеры (оптимальный срок — 16-20 нед. беременности)	Формирование группы риска по рождению детей с хромосомными болезнями и некоторыми ВПР
Исследования с применением инвазивных процедур (кордоцентез, плацентоцентез, амниоцентез)	Цитогенетическая диагностика хромосомных болезней у плода. Диагностика конкретного моногенного заболевания методами биохимического и ДНК-анализа
Третий этап обследования (32—34 нед. беременности)	
Ультразвуковое обследование всех беременных женщин в женских консультациях и других родовспомогательных учреждениях	Оценка темпов роста плода, выявление ВПР с поздними проявлениями. Оценка состояния развития плода

Таблица 3.10

Рекомендуемые методы и тесты во время беременности
(Дементьева Г.М., Вельтищев Ю.Е., 2000)

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

Таблица 3.11

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

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

у плода гемолитической болезни (эритробластоза) проводят заменные переливания крови, анемии — переливания эритроцитной массы через сосуды пуповины, введение рекомбинатного эритропоэтина. При выявлении у плода гипотиреоза вводят тироксин в амниотическую жидкость, адреногенитального синдрома — назначают дексаметазон беременной, грубых сердечных аритмий и других нарушений сердечной деятельности — β-адреноблокаторы, ингибиторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды и т.д. При обнаружении у плода ВПР коллегиально акушер, детский хирург и педиатр обсуждают тактику ведения родов, ведения и лечения ребенка сразу после рождения. По данным литературы, консультация хирурга необходима примерно у 5% беременных. В настоящее время описано много успешных внутриутробных хирургических вмешательств у плода — наложение нефростомы или создание везико-амниотического шунта при обструктивных нефропатиях и гидронефрозе плода, торакоцентез при гидро- и хилотораксе, удаления эмбриональных опухолей и др.

Профилактика

При анте- и перинатальной патологии профилактика комплексная и начинается еще до беременности; она должна носить государственный характер и быть первичной и вторичной (табл. 3.12).

Каждая девочка и девушка должны рассматриваться при диспансеризации как будущая мать. В комплексе оздоравливающих мероприятий важно делать акцент на состояние мочеполовой сферы и раннее назначение корригирующих или лечебных мероприятий, в связи с чем важна ранняя диагностика и направление к детскому гинекологу при дисгармоничном половом развитии. Следует

Таблица 3.12

Схема профилактики ВПР (ЖученкоЛ.А., 2001)

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

проводить санацию хронических очагов инфекции, предохранять от препаратов, способствующих сенсибилизации (иммуноглобулины, вливания крови, плазмы и др.), своевременно назначать прививки против краснухи (если девочка ею не болела), воспитывать чувство необходимости материнства. Мероприятия, направленные на рациональное физическое и половое воспитание девочек, создание специализированных кабинетов при женских консультациях для девочек-подростков и детских гинекологических отделений, широкое медико-генетическое консультирование — важные звенья профилактики антенатальной патологии.

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

Центры планирования семьи являются очагами медицинского образования населения, помогающими молодым супругам рационально решать вопросы предотвращения и планирования рождения ребенка, а тем самым и уменьшить вероятность антенатальной патологии. Каждая беременность, заканчивающаяся рождением ребенка, должна быть желанной. Примером общедоступных рекомендаций по профилактике антенатальной патологии в центре планирования семьи могут быть 10 заповедей Эдуардо Кастильио для профилактики врожденных пороков развития (табл. 3.13).

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

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

Периконцепционная профилактика ВПР обязательна в следующих случаях:

- Сахарный диабет и другие эндокринные и метаболические заболевания матери.
- Повторные спонтанные аборты и рождение мертвых детей.
- Генетический риск мультифакториальных пороков развития.
- Рождение при предыдущих беременностях детей со ЗВУР и недоношенных.

Таблица 3.13

Декалог заповедей для профилактики ВПР

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

- Хронические болезни матери (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, эпилепсия и др.).
- Расстройства питания (ожирение).
- Долговременное употребление лекарственных препаратов.
- Некоторые инфекционные заболевания матери, вызванные оппортунистическими возбудителями или их носительство (краснуха, токсоплазмоз, цитомегалия и др.).

Эффективность применения фолиевой кислоты в качестве средства профилактики ВПР представлена в таблице 3.14.

В Англии *в результате массового периконцепционного лечения и ультразвукового скрининга за последние 2 года не появилось ни одного ребенка с дефектом нервной трубки, во Франции — за последние 5 лет.*

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

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

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

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

Уже при создании семьи необходимо иметь грамотные представления о гигиене брачных отношений, осознавать чрезвычайную важность подготовки к беременности, «здоровому зачатию», рождению ребенка (планирование семьи). В связи с этим медицинское образование подростков, посещение молодыми супругами центров планирования семьи — существенное звено профилактики перинатальной патологии.

Таблица 3.14

Эффективность применения фолиевой кислоты в качестве средства профилактики ВПР

Страна	Автор	Суточная доза, мг	Эффективность, %
Венгрия	A.Czeizel, 2000	0,8	90 (ДНТ)
Канада	F.Fraser, 1995	0,4	72 (ДНТ)
Великобритания	R.Smittels, 2000	0,8	41 (ДНТ)
США (Калифорния)	G.Shaw, 1995	0,8	30 (ВПР ССС) 36 (РПК)

Примечание: ДНТ — дефекты нервной трубки; ВПР ССС — врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы; РПК — редукционные пороки конечностей.

Таблица 3.15

Поливитаминные препараты для периконцепционнои профилактики ВПР

Ингредиент	Материа	Прегнавит	Элевит (пронаталь)
Ретинол	1500 МЕ (ацетат)	3000 МЕ (пальмитат)	1,5 мг
Бета-каротин	1500 МЕ	-	-
Токоферол	30 МЕ (ацетат)	0,01 г (ацетат)	15 мг
Эргокальциферол	250 МЕ	200 МЕ	12,5 мкг
Аскорбиновая кислота	100 мг	75 мг	100 мг
Тиамин	3 мг (мононитрат)	1,5 мг (мононитрат)	1,6 мг
Рибофлавин	3,4 мг	2,5 мг	1,8 мг
Кальция пантотенат	10 мг	15 мг	15 мг
Пиридоксин	10 мг	5 мг	2,6 мг
Цианкобаламин	12 мкг	5 мкг	12,4 мкг
Фолиевая кислота	1 мг	0,75 мг	-
Н и коти нам ид	20 мг	15 мг	19 мг
Биотин	30 мкг	-	0,2 мг
Йод (калия иодид)	150 мкг	-	-
Железо	60 мг (фумарат)	30 мг (фумарат)	60 мг
Кальций	150 мг (карбонат)	250 мг (дикальция фосфат)	125 мг
Медь	2 мг (оксид)	-	-
Магний	50 мг (оксид)	-	100 мг
Марганец	5 мг (сульфат)	-	1 мг
Цинк	25 мг (оксид)	-	7,5 мг
Хром	25 мкг (хлорид)	-	Медь — 1 мг Фосфор — 125 мг
Селен	25 мкг	-	
Молибден	25 мкг	-	

Примечание: суточная доза — 1 таблетка или капсула.

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

Установлено, что кожная чувствительность обнаруживается уже на 7-й неделе с момента зачатия, функция вестибулярного аппарата — с 12-й, вкусовых сосочков — с 14-й, органов зрения и слуха — с 16—18-й недели, а значит, задолго до рождения плод способен воспринимать информацию из окружающего мира. Ультразвуковые исследования беременных показали, что уже к 6—7-й не-

деле гестации эмбрион может двигать руками и туловищем, головой, кивками и гримасами выражая свои положительные и отрицательные эмоции. Все экраны мира обошел фильм «Безмолвный крик», в котором при помощи ультразвукового изображения отражена реакция ребенка на приготовления (!) к аборту. К 5-му месяцу гестации у ребенка появляется способность улыбаться и хмуриться в ответ на поглаживания отцом живота матери с целью общения с ним. С 16-й недели появляется чувствительность к свету, и ребенка беспокоит свет, направленный на обнаженный живот матери. Все это говорит о необходимости дородового воспитания ребенка.

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

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

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

Показано также, что не только химический состав пищи (рациональное соотношение белков, жиров, углеводов, витаминов и электролитов, микроэлементов), но и обстановка приема пищи, качество ее приготовления и продуктов могут оказать влияние на аппетит, пищевые привычки и даже вероятность пищевой аллергии у ребенка во внеутробной жизни. Женщина должна испы-

тывать удовольствие при еде, избегать в III триместре беременности продуктов промышленного консервирования, «высокоаллергогенных» продуктов (шоколад, крепкий чай и кофе, «желтые» и «красные» фрукты, орехи, рыбу, фасоль, свинину и баранину, избыток молочных продуктов, яиц и др.), некачественных продуктов.

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

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

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

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

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

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

Для *перинатального импринтинга* (см. гл. IV) чрезвычайно важно создание оптимальных условий сразу после рождения (см. гл. VII). Исключительное значение имеет ранний (сразу после рождения) контакт матери и ребенка (оптимально выложить новорожденного на живот матери) — прикосновения, «кожа к коже», «глаза в глаза», «душа в душу», тепло, голос, запах, «биополе матери» способствуют ощущению защищенности, нужности в этом мире и любви, «запечатлению» (импринтинг) образа матери. Мать — синхронизатор биоритмов новорожденного. Такой контакт чрезвычайно полезен и для матери. Отметим, что присутствие отца на родах способствует оптимальному импринтингу сразу после рождения. В Институте педиатрии РАМН установили, что классическая музыка (особенно произведения Моцарта), у детей с перинатальными энцефалопатиями в подостром и реабилитационном периодах улучшает самочувствие и адаптацию к окружающей среде и даже способствует повышению активности ферментов в лейкоцитах. Показано также, что у детей первых дней жизни включение фонограммы сердцебиений матери (для внутриутробного ребенка самый радостный звук — сердцебиения матери!) способствует «успокоению».

французский акушер Ф.Лебойе писал об идеальных родах, при которых в родильной комнате — рассеянный и неяркий свет, тепло, приглушены звуки, а ребенка сразу после рождения выкладывают на живот матери. Говоря о роли матери в родах, он писал: «Ничего не нужно. Только терпение. И скромность. Мир в сердце. Тишина. Немного понимания, внимания к «Другому»... Нужна любовь». Важно, чтобы женщина чувствовала гордость за выполнение великого ее предназначения — продолжения жизни на Земле, сопричастность к великому чуду — рождению новой жизни. Л.Н.Толстой вспоминал, что «в начале было все темно», а потом его спеленали, ограничив возможность движений, и тогдашний протест против этого он сохранил на всю жизнь. Давайте не будем так пеленать, а оставлять возможность новорожденному двигать ручками и ножками! Мой друг (профессор, заведующий кафедрой, один из лидеров своей специальности в России) вспомнил, что после рождения его беспокоил яркий свет, и до сих пор он его не переносит.

Подчеркнем, что изложенное выше — лишь гипотеза. Конечно, огромную роль в формировании особенностей психики и сознания, умственных способностей человека играет воспитание в первые месяцы и годы жизни. Что же касается перинатального периода, то все же, как нам кажется, он не имеет решающего значения в процессе оптимального формирования психики и сознания человека. Но тем не менее вспомним слова Иисуса Христа: «Истинно, истинно говорю вам: если пшеничное зерно, падши в землю, не умрет, то останется одно; а если умрет, то принесет много плода». Не так ли и с перинатальными чувствами? Нелишне напомнить и притчу Иисуса Христа о сеятеле и зернах, падших на дорогу, в каменистую почву, тернии и почву добрую. Взрасти и дать хорошие плоды может лишь зерно, упавшее в добрую почву!

Подготовка женщины к родам, психопрофилактика, уменьшение травматичности родового акта, в том числе снижение до минимума акушерских манипуляций, «индивидуальные роды» (индивидуальные родильная комната и акушер, присутствие на родах мужа или компаньона, которым, по определению экспертов ВОЗ, может быть любой родственник или подруга) — важные аспекты современного родовспоможения. Н.М.Максимович-Амбодик еще в 1754 г. писал: «Поистине счастливы жены, кои с пособием природы рожают детей благополучно сами, не имея нужды в помощи чужой». Еще более радикально в конце прошлого века высказывался профессор А.Ю.Ратнер: «Счастлив ребенок, к которому не прикоснулась рука акушера».

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

Ведение женщин с беременностью высокого риска подробно рассматривается на занятиях по акушерству. С точки зрения педиатра, важно подчеркнуть значение комплекса мероприятий, направленных на стимуляцию процессов репа-

рации у плода во время его внутриутробной жизни в первой половине беременности: абдоминальная декомпрессия, витаминоглюкозотерапия (особенно важен витамин Е, пиридоксальфосфат), средства, улучшающие маточно-плацентарный кровоток (сигетин, бета-миметики и др.), четкая ранняя диагностика и лечение внутриутробной гипоксии при объективных методах регистрации состояния плода. Особо следует отметить большую практическую значимость выявления и коррекции дисбактериозов кишечника и влагалища у беременных. Это в первую очередь относится к женщинам с кольпитами, угрозой прерывания беременности и длительными гестозами. При выявлении дисбиоценоза беременным назначают внутрь бифидумбактерин (10 доз в сутки) или его препараты — лактобактерин вагинально (ацилакт) один раз в сутки в течение 7—8 дней. Таких курсов целесообразно провести 3 с интервалами между ними 10—12 дней. Данная терапия приводит к снижению частоты инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных в 8—10 раз по сравнению с детьми, родившимися от матерей с дисбиоценозом, которые не получали лечения во время беременности.

Методы, используемые при обследовании беременных групп высокого риска, различные: ультразвуковые исследования положения и предлежания плода с оценкой соответствия его размеров сроку гестации (сравнивают бипариетальный диаметр головы ребенка и окружность живота, длину бедренной кости), нормативным табличным величинам; определением «биофизического профиля плода» (оценивают в баллах при ультразвуковом исследовании количество околоплодных вод, двигательную активность и дыхательные движения плода, его мышечный тонус, нестрессовый тест), выявлением уже во II триместре беременности большинства грубых врожденных пороков развития, а также с определением локализации, толщины и структуры плаценты; биохимические и другие исследования сыворотки крови матери, включая сс-фетопротеин, эстриол, хорионический гонадотропин; кроме того, при высоком риске наследственной патологии у плода (возраст матери старше 35—40 лет, наследственные болезни в семье и др.) после медико-генетического консультирования осуществляют амниоцентез, биопсию хориона и кордоцентез с дальнейшим проведением цитогенетических, биохимических исследований или ДНК-диагностики.

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

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

ГРУППЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ВЫСОКОГО РИСКА

В нашей стране уже в течение 10 лет принято выделять пять групп здоровья: I — здоровые дети, не имеющие факторов риска возникновения той или иной патологии; II — дети с риском возникновения хронической патологии и склонные к повышенной заболеваемости, с наличием функциональных отклонений, часто болеющие и др.; III, IV и V — дети с хронической патологией в стадии компенсации, субкомпенсации и декомпенсации.

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

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

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

а) в пренатальном — профессиональные вредности, вредные привычки и алкоголизм родителей; хронические экстрагенитальные заболевания матери, отягощенный акушерский анамнез, возраст матери на момент родов моложе 18 лет и старше 35 лет, патология настоящей беременности (угроза выкидыша, кровотечения, токсикозы, инфекции); нарушения режима и питания в период беременности;

б) отклонения в интранатальном периоде — затяжные, быстрые, стремительные роды; раннее излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток; оперативные вмешательства, патология плаценты и пуповины; крупный плод; неправильное положение плода и др.;

в) дети с отягощенным генеалогическим анамнезом, в родословной которых отмечены наследственные болезни или заболевания с определенной метаболической направленностью: аллергия, метаболические нефропатии, эндокринопатии, гастроэнтерологические заболевания, поражения сердечно-сосудистой, костной систем, нервные и психические болезни, онкологическая патология, иммунодефицитные состояния и т.д.

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

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

После выписки ребенка из роддома и его осмотра участковый педиатр составляет план наблюдения за ребенком на первых месяцах жизни (объем обследований, консультации, осмотры, профилактические прививки, профилактика Рахита, анемии, реабилитационные мероприятия, закаливание, массаж, фи-

зиотерапия, если необходимо, — медикаментозная терапия и др.)· Наблюдение за детьми II Б группы здоровья до 3 месяцев жизни необходимо проводить в домашних условиях. Семья должна быть обеспечена весами.

ЗАДЕРЖКА ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА И РАЗВИТИЯ

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

Таблица 3.16

Масса тела при рождении в зависимости от срока гестации
(РобертонН.К.Р.,1998)

Срок гестации, недели	Сглаженные центили, кг				
	3-й	10-й	50-й	90-й	97-й
Мальчики и девочки					
24	0,51	0,60	0,74	0,88	0,97
25	0,55	0,63	0,79	0,95	1,03
26	0,60	0,70	0,87	1,05	1,14
27	0,68	0,79	0,98	1,18	1,28
28	0,77	0,91	1,12	1,34	1,48
29	0,91	1,04	1,30	1,56	1,69
30	1,06	1,20	1,49	1,79	1,79
31	1,20	1,36	1,70	2,04	2,20
32	1,36	1,54	1,92	2,30	2,49
33	1,52	1,72	2,14	2,57	2,76
Мальчики					
34	1,69	1,91	2,38	2,86	3,08
35	1,85	2,10	2,61	3,13	3,37
36	2,01	2,28	2,83	3,38	3,64
37	2,17	2,45	3,03	3,61	3,88
38	2,31	2,60	3,20	3,81	4,09
39	2,45	2,75	3,35	3,96	4,25
40	2,58	2,87	3,47	4,07	4,36
41	2,70	2,97	3,55	4,13	4,40
42	2,70	2,98	3,55	4,12	4,39

Таблица 3.16 (продолжение)

Срок гестации, недели	Сглаженные центили, кг				
	3-й	10-й	50-й	90-й	97-й
Девочки					
34	1,67	1,87	2,33	2,80	3,00
35	1,81	2,03	2,53	3,04	3,26
36	1,96	2,20	2,73	3,26	3,50
37	2,12	2,36	2,91	3,46	3,71
38	2,26	2,51	3,07	3,63	3,89
39	2,38	2,65	3,21	3,78	4,05
40	2,49	2,76	3,33	3,90	4,16
41	2,59	2,86	3,42	3,97	4,24
42	2,60	2,87	3,43	3,98	4,25

Таблица 3.17

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

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

Таблица 3.17 (продолжение)

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

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

Таблица 3.18

Гестационный возраст в зависимости от суммарной оценки морфологической и нейромышечной зрелости

Сумма баллов (табл. 3.17 +рис. 3.1)	Гестационный возраст, нед.	Сумма баллов (табл. 3.17 +рис. 3.1)	Гестационный возраст, нед.
5	26	30	36
10	28	35	38
15	30	40	40
20	32	45	42
25	34	50	44

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

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

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

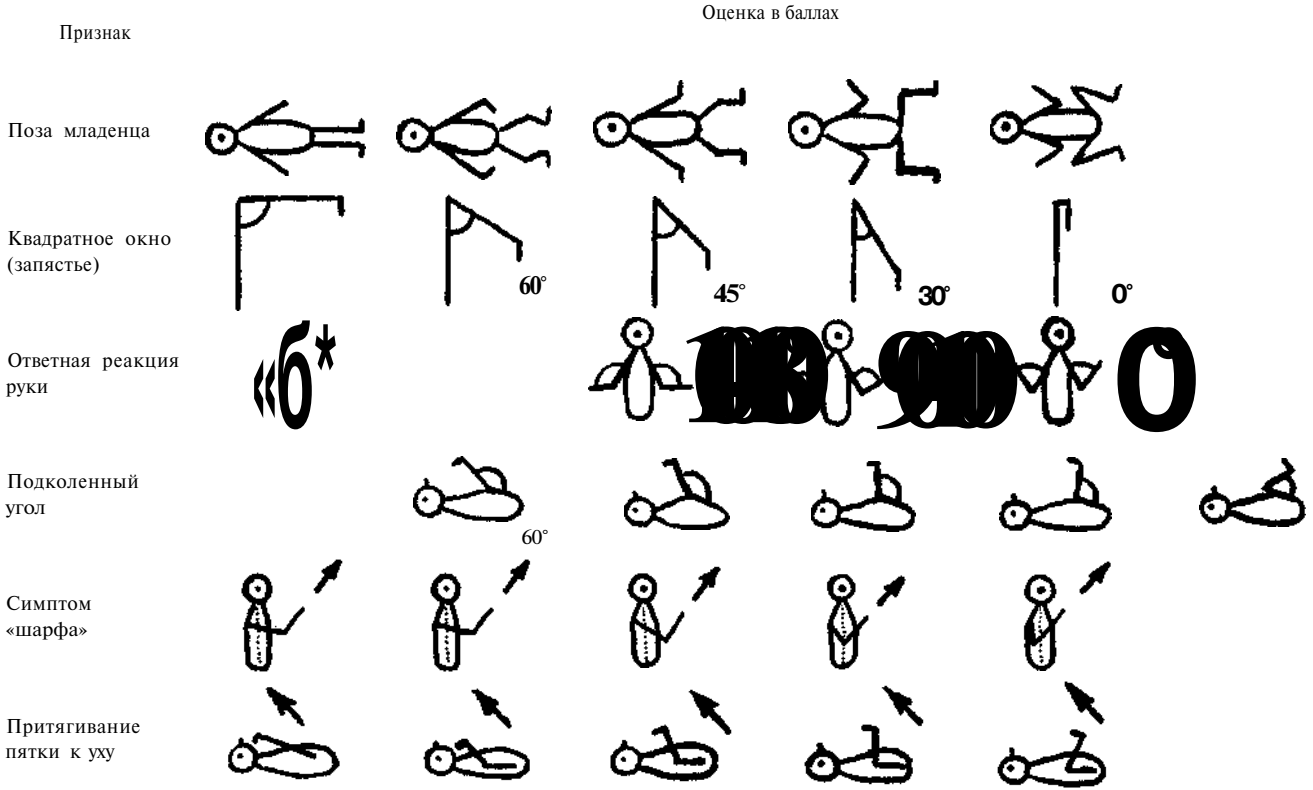


Рис. 3.1. Оценка нейромышечной зрелости новорожденного по Дж.Боллард и соавт. (1979).

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

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

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

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

Согласно рекомендациям ВОЗ, с 1961 г. дети, родившиеся с массой тела менее 2500 г, обозначаются как «малый вес при рождении». В 1982 г., по данным ВОЗ, в 90 странах мира родилось 128 млн детей, из которых 20 млн (16%) имели малую массу при рождении (колебания в отдельных странах от 6,5 до 30%). Среди детей с малой массой при рождении выделяют 3 группы:

1) недоношенные с массой тела, соответствующей их гестационному возрасту;

2) недоношенные с массой тела меньшей, чем долженствующая по сроку беременности;

3) доношенные (родившиеся после окончания 37-й недели беременности) или переношенные (родившиеся на 42-й неделе беременности и позже), имеющие массу тела ниже 10% центиля для данного срока гестационного возраста.

Скорость внутриутробного роста младенцев 1 -й группы была нормальной, тогда как 2-й и 3-й групп — замедленной, т.е. у них была ЗВУР. Согласно данным Г.М.Дементьевой, ЗВУР встречается в 3 раза чаще у недоношенных детей, чем у доношенных и переношенных, доминирует гипотрофический (асимметричный) вариант ЗВУР (у 2/3 детей со ЗВУР), перинатальная смертность в группе детей со ЗВУР в 3–5 раз превышает среднюю региональную.

ЭТИОЛОГИЯ

Выделяют 4 группы факторов риска, которые могут привести к ЗВУР:

1. *Материнские* — очень низкая масса тела и дистрофия до и в момент наступления беременности, дефекты питания во время беременности (резкий дефицит белков и витаминов, цинка, селена и других микроэлементов), короткий срок (менее 2 лет между беременностями), многоплодие, антифосфолипидный синдром (АФС), гипертоническая болезнь и заболевания сердечно-сосудистой системы с сердечной недостаточностью, хронические заболевания почек и легких, гемоглобинопатии, сахарный диабет I типа с сосудистыми

осложнениями, ожирение, болезни соединительной ткани, длительный бесплодный период, выкидыши, рождение предыдущих детей в семье с низкой массой, гестозы, вредные привычки матери — курение, алкоголизм, наркомания, инфекции, приведшие к внутриутробному инфицированию плода, прием некоторых медикаментов (например, антиметаболитов, бета-блокаторов, дифенина, оральных антикоагулянтов и др.).

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

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

4. *Наследственные* — материнский и плодовые генотипы.

У 40% детей выявить причину ЗВУР не удается (идиопатическая ЗВУР), при этом у трети из них в родословной (чаще по линии матери) есть и другие члены семьи с низкой массой при рождении.

У 10% детей со ЗВУР выявляют врожденные пороки развития или более пяти стигм дисэмбриогенеза (диспластический вариант ЗВУР).

Патогенез

Многообразие причин обусловливает и гетерогенность патогенеза ЗВУР у разных детей. ЗВУР может возникать на разных сроках внутриутробной жизни. Установлено, что если у ребенка, родившегося в срок, имеется лишь малая масса при рождении, то фактор, замедлявший темп его внутриутробного развития, действовал в последние 2—3 мес. беременности, но если же у него одновременно регистрируются дефицит массы и длины тела (ниже 10% центиля — рис. 3.2 и табл. 3.17, то неблагоприятные условия для плода возникли во II триместре беременности. Первый вариант ЗВУР называют гипотрофическим, второй — гипопластическим. Имеется определенная взаимосвязь между выраженностью патологических изменений у матери или в плаценте, продолжительностью их действия и степенью дефицита массы и длины тела ребенка при рождении. Наиболее частой причиной ЗВУР по гипотрофическому типу являются тяжелый гестоз второй половины беременности, синдром недостаточности плаценты, а по гипопластическому типу — многоплодие, семейная маловесность при рождении, проживание в высокогорье, мать-подросток, негрубые дефициты питания без глубоких гиповитаминозов. Важно подчеркнуть, что зачастую дети с гипотрофическим и гипопластическим вариантом ЗВУР даже более зрелые, чем дети без ЗВУР аналогичного срока гестации: у них редко быва-

ет синдром дыхательных расстройств, эпизоды апноэ, менее выражена транзиторная олигурия, а поэтому раньше развиваются дефициты электролитов — натрия, кальция. В середине 80-х годов даже возник вопрос, а не является ли рождение детей с массой, меньше должной для срока гестации, приспособительной реакцией к умеренным пищевым дефицитам у матери, патологии плаценты и др., всегда ли это является патологией. Более того, не всегда рождение ребенка с массой тела, меньшей должной по сроку гестационного возраста, является ЗВУР.

В таблице 3.19 представлены современные представления о вкладе различных факторов вариабельности массы тела ребенка при рождении.

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

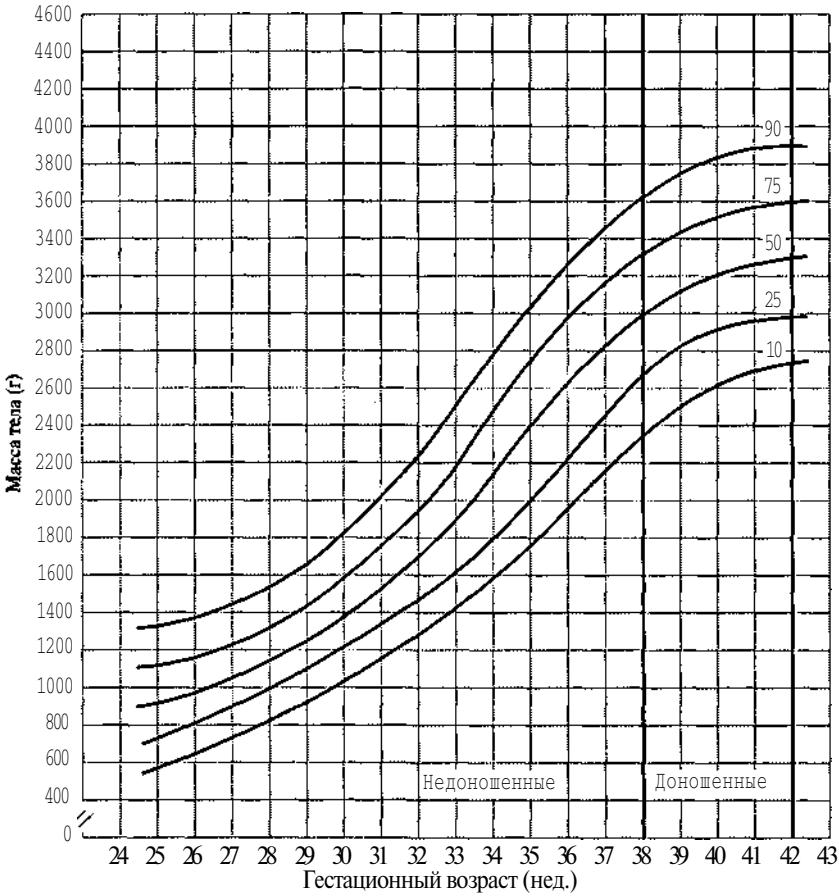


Рис. 3.2. Оценочные таблицы (центильные) физического развития новорожденных (по Л.О.Любченко и соавт., 1967).

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

Питание беременной существенно влияет на активность синтеза плодом инсулиноподобного фактора роста-1. Установлена связь между массой тела при рождении и уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 в крови новорожденного. Однако тщательный анализ, проведенный L.H.Lumey (1998), показал, что в 1944—1945 гг. датские женщины, испытывавшие 50% энергетический пищевой дефицит лишь в первой половине беременности, родили детей с нормальной массой тела (но с увеличенной массой плаценты!). При пищевом

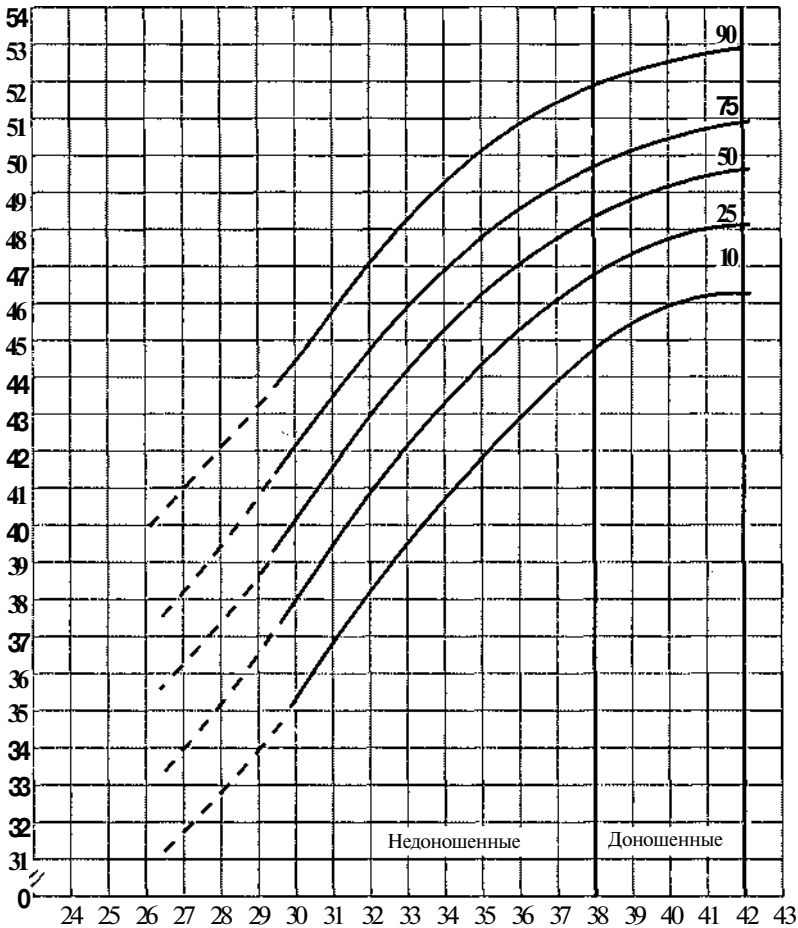


Рис. 3.2 (продолжение).

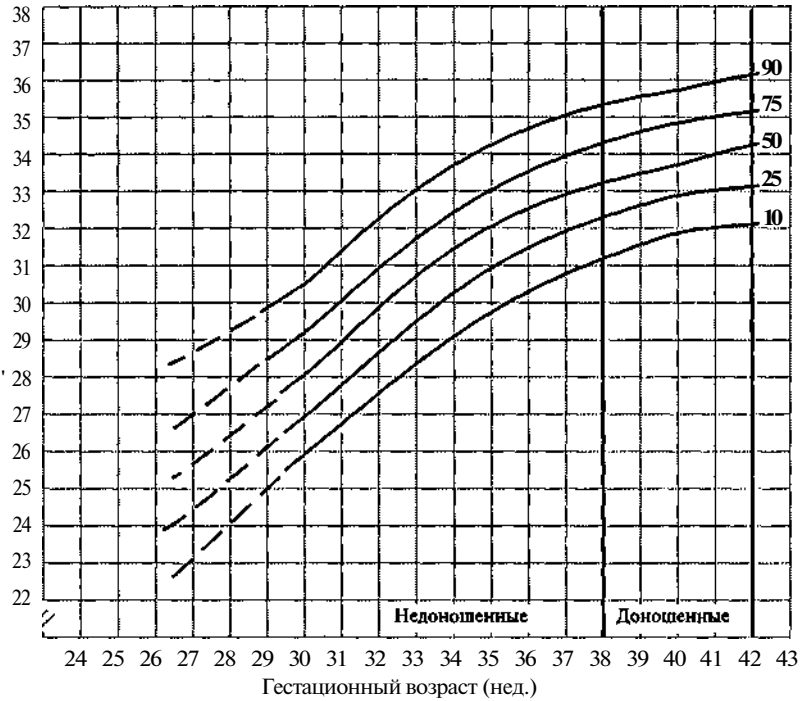


Рис. 3.2 (продолжение).

Таблица 3.19

Роль генетических факторов и факторов окружающей среды в вариабельности массы тела при рождении

(James D.K., StephensonT.J., 1998)

Генетические факторы

Материнский генотип - 20%
Фетальный генотип — 16%
Пол плода - 2%
Общий генетический вклад — ;

Факторы окружающей среды

Общая окружающая среда материя - 18%
Окружающая среда во время беременности — 6%
Возраст матери, паритетность родов - 8%
Неидентифицированные влияния окружающей среды •
Общий вклад окружающей среды - 62%

дефиците лишь во второй половине беременности дети родились с пониженной массой тела (при уменьшении и массы плаценты!). Следует отметить, что у мужчин среднего возраста повышенное соотношение массы плаценты и массы тела при рождении — фактор очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты экспериментов на животных (овцах), показали, что пи-

шевые дефициты на ранних сроках беременности приводят к повышенной экспрессии генов, регулирующих синтез глюкокортикоидов и ангиотензина, рецепторов к ангиотензину и глюкокортикоидам, повышению веса надпочечников и почек.

Согласно гипотезе DJ.P.Barker (1998), ЗВУР — фактор очень высокого риска (в 10 раз) развития уже у взрослых синдрома X (сахарный диабет II типа, гипертензия и гиперлипидемия) к 65 годам. В то же время, по данным, приведенным в таблице 3.17, вклад пищевого дефицита в вариабельность массы тела при рождении не превышает 6%.

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

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

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

Классификация

При диагностике ЗВУР выделяют: 1) этиологические факторы и состояния риска (материнские, плацентарные, плодовые, сочетанные); 2) клинический вариант (гипотрофический, гипопластический, диспластический); 3) степень тяжести (легкая, средней тяжести и тяжелая); 4) течение интранатального и неонатального периодов (без осложнений или с осложнениями и сопутствующими состояниями - указать какими).

При гипотрофическом варианте ЗВУР можно ставить также диагноз внутриутробной (пренатальной) гипотрофии. Степень тяжести гипопластического

варианта ЗВУР определяют по дефициту длины тела и окружности головы по отношению к сроку гестации: легкая — дефицит 1,5—2 сигмы, средней тяжести — более 2, но менее 3 сигм, и тяжелая — более 3 сигм. Степень тяжести диспластического варианта определяется не столько выраженностью дефицита длины тела, сколько наличием и характером пороков развития, количеством и тяжестью стигм дизэмбриогенеза, состоянием ЦНС, характером заболевания, приведшего к ЗВУР.

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

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

Клиническая картина

Гипотрофический вариант ЗВУР (асимметричная ЗВУР). Клиническая картина асимметричной ЗВУР различных степеней представлена в таблице 3.20. Обычно дети с ПГ склонны к большей потере первоначальной массы тела и более медленному ее восстановлению, длительно держащейся транзиторной желтухе новорожденных, медленному заживлению пупочной ранки после отпадения пуповинного остатка. Явления гормонального криза у детей с ПГ, как правило, отсутствуют. После периода гипервозбудимости у детей с ПГ может возникнуть симптомокомплекс энергетической недостаточности, выделенный И.С.Цыбульской. В крови детей отмечаются низкие уровни глюкозы, кальция, магния. Нередко бывают и геморрагические явления, ибо из-за низкой белково-синтетической функции печени развивается дефицит витамина К-зависимых факторов свертывания крови.

Согласно данным Г.М.Дементьевой, у 2/3 мертворожденных недоношенных можно диагностировать ЗВУР.

Поскольку действие на плод большинства повреждающих факторов способствует развитию гипоксии, у новорожденных со ЗВУР обнаруживают низкое напряжение кислорода в тканях, разной степени выраженности гипоксию, ацидоз. При нетяжелых ЗВУР по гипотрофическому варианту как проявление

Таблица 3.20

Клинико-диагностические признаки различных форм гипотрофического варианта асимметричной ЗВУР

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

компенсаторных реакций плода на гипоксию у новорожденного при рождении возможно повышенное содержание эритроцитов и гемоглобина в крови, высокие уровни кортизола и соматотропного гормона, катехоламинов. Указанные компенсаторные реакции могут легко истощаться и уже при рождении или в первые дни жизни (особенно это типично для интранатальной или ранней неонатальной патологии) могут быть надпочечниковая и энергетическая недостаточность. У детей со ЗВУР имеются особенности иммунитета, предраспола-

гающие к возникновению и тяжелому течению приобретенной инфекционной патологии.

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

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

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

Гипербилирубинемия в пределах 171—267 мкмоль/л уже может привести у детей со ЗВУР к ядерной желтухе из-за гипоальбуминемии, анте- и интранатальных поражений мозга.

И все же у подавляющего большинства детей с асимметричной ЗВУР антенатальных поражений мозга нет, масса его и структура соответствуют гестационному возрасту.

Гипопластический вариант (симметричная) ЗВУР. У детей относительно пропорциональное уменьшение всех параметров физического развития — ниже 10% центиля (см. рис. 3.1) — при соответствующем гестационном возрасте. Выглядят они пропорционально сложенными, но маленькими. Могут быть единичные стигмы дизэмбриогенеза (не более 3—4). Соотношение окружностей головы и груди не нарушено. Края швов и родничков могут быть мягкими, податливыми, швы не закрыты. Может отсутствовать точка окостенения в головке бедра. У некоторых детей дефицит массы более выражен, чем длина тела. В раннем неонатальном периоде они склонны к быстрому охлаждению, развитию полицитемического, гипогликемического, гипербилирубинемического синдромов, респираторным расстройствам, наслоению инфекции.

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

Диспластический вариант ЗВУР — обычно проявление наследственной патологии (хромосомные либо геномные аномалии) или генерализованных внутриутробных инфекций, тератогенных влияний. Типичными проявлениями ЗВУР этого варианта являются пороки развития, нарушения телосложения, дизэмбриогенетические стигмы (табл. 3.21). Клиническая картина существенно зависит от этиологии, но, как правило, типичны тяжелые неврологические

Таблица 3.21

Основные дизэмбриогенетические стигмы
(по Л.Т.Журба)

Локализация	Характер аномалии
Череп	Форма черепа микроцефалическая, гидроцефалическая, брахицефалическая, долихоцефалическая, асимметричная; низкий лоб, резко выраженные надбровные дуги, нависающая затылочная кость, уплощенный затылок, гипоплазия сосцевидных отростков
Лицо	Прямая линия скошенного лба и носа. Монголоидный или антимонголоидный разрез глаз. Гипо- и гипертелоризм. Седловидный нос, уплощенная спинка носа, искривленный нос. Асимметрия лица. Макрогнатия, микрогнатия, прогения, микрогения, раздвоенный подбородок, клиновидный подбородок
Глаза	Эпикант, индианская складка века, низкое стояние век, асимметрия глазных щелей, отсутствие слезного мясца (третье веко), дистихиаз (двойной рост ресниц), колобома, гетерохромия радужной оболочки, неправильная форма зрачков
Уши	Большие оттопыренные, малые деформированные, разновеликие, расположены на различном уровне, расположенные низко; аномалия развития завитка и противозавитка, приращение мочки ушей, добавочные козелки
Рот	Микростомия, макростомия, «рыбий рот», высокое узкое небо, высокое уплощенное небо, аркообразное небо, короткая уздечка языка, складчатый язык, раздвоенный язык
Шея	Короткая, длинная, кривошея, с крыловидными складками, избыточными складками
Туловище	Длинное, короткое, грудь вдавленная, куриная, бочкообразная, асимметричная, большое расстояние между сосками, добавочные соски, агенезия мечевидного отростка, диастаз прямых мышц живота, низкое стояние пупка, грыжи
Кисти	Брахидактилия, арахнодактилия, синдактилия, поперечная борозда ладони, сгибательная контрактура пальцев, короткий изогнутый V палец, искривление всех пальцев
Стопы	Брахидактилия, арахнодактилия, синдактилия, сандалевидная щель, двузубец, трезубец, плоская стопа, нахождение пальцев друг на друга
Половые органы	Крипторхизм, фимоз, недоразвитие полового члена, недоразвитие половых губ, увеличение клитора
Кожа	Депигментированные и гиперпигментированные пятна, большие родимые пятна с оволосением, избыточное локальное оволосение, гемангиомы, участки аплазии кожи волосистой части головы

Примечание. Диагностическое значение имеет обнаружение у больного 5 и более стигм дизэмбриогенеза одновременно.

расстройства, обменные нарушения, часто анемия, признаки инфекции. Таких детей должен обязательно осмотреть и обследовать врач-генетик.

Основные хромосомные аномалии и врожденные пороки, симптомом которых является ЗВУР

Трисомия 21 (синдром Дауна) встречается с частотой 1 на 700—800 новорожденных; у детей, рожденных женщинами старше 45 лет, частота его возрастает — 5% и более. У 3—5% детей с синдромом Дауна количество хромосом 46 и имеется транслокация одной из хромосом 21-й пары на другую акроцентрическую хромосому (чаще на 14-ю). Для новорожденных с синдромом Дауна характерны уплощенный затылок, третий родничок, брахицефалия, гипоплазия среднего лица, уплощенный нос, большой язык и малый рот, кожная складка на короткой и широкой шее, косой разрез глаз, эпикантус, крапинки на радужной оболочке (пятна Брашфидда), маленькие, отстающие от головы ушные раковины со скошенным верхним завитком, врожденный порок сердца (дефекты перегородок, тетрада Фалло, открытый артериальный проток), мышечная гипотония и бедный рефлекс Моро, короткие пальцы рук, обезьянья (поперечная) складка на коротких и широких ладонях и стопах, сандалевидная щель между I и II пальцами стоп, гипоплазия средней фаланги V пальца рук (единственная складка на V пальце) или синдактилия IV—V пальцев, гиперразгибание больших суставов, крипторхизм, пороки развития желудочно-кишечного тракта. В дальнейшем на фоне холерического характера с доминированием чувства счастья, любовью к музыке выявляется разной степени выраженности отставание психического развития, у 5—10% — эпилепсия, отставания роста, плохой слух, частые инфекции из-за иммунодефицита, повышенная частота лейкозов, гипотиреоидизма, а после 40 лет у всех развивается болезнь Альцгеймера. Возможна пренатальная диагностика синдрома Дауна как по характерным морфологическим признакам при УЗИ, так и по данным хромосомного исследования.

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

Трисомия 13 (синдром Патау). Частота 1:12 500—21 000 новорожденных. Только 2,5% зародышей с трисомией 13 выживает до рождения. Характерны: микроцефалия, микрофтальмия, колобома, незаращение губы и неба, дефекты

средней линии черепа, низко расположенные ушные раковины измененной формы, резко снижен слух, врожденные пороки сердца (дефекты перегородок и клапанов, декстрокардия), поликистозные почки, двурогая матка, крипторхизм, полидактилия, обезьянья складка на ладони, нарушения дерматоглифики, повышенная частота единственной пупочной артерии, сгибательной деформации пальцев, микрогнатии, розеткообразных стоп, пупочных и диафрагмальных грыж. Чаще дети умирают в периоде новорожденное™, но если переживают этот период, у них отмечают дефекты умственного развития, глухоту и слепоту, судороги, капиллярные гемангиомы, частые инфекции.

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

Синдром 45, XO (синдром Шерешевского—Тернера). Частота 1:2500 новорожденных девочек, но считается, что при зачатии частота большая, и 99% плодов с 45, XO абортируются. Короткое туловище, короткая шея с крыловидной складкой сбоку, высокое небо, страбизм, лимфатический отек тыльной поверхности стоп (реже кистей) с глубоко посаженными выпуклыми гипопластичными ногтями, нередко пигментные пятна кожи, коарктация или стеноз аорты, пороки мочевой системы. Подробности клинической картины и лечение — см. в учебнике «Детские болезни».

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

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

Лиссэнцефалия и синдром Миллера-Дайкера обусловлены дистальной делецией 17p (17p-), характеризуются черепно-лицевым дисморфизмом и тяжелым нарушением миграции нейронных слоев, приводящим к резкой сглаженности

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

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

Синдром Вольфа—Хиршхорна (частота 1: 50 000) обусловлен дистальной делецией короткого плеча 4-й хромосомы (4p-) и включает диспластическую ЗВУР, микроцефалию, расщелины губы и/или неба, дефекты кожи черепа, гипертелоризм, высокое небо с выдающейся вперед верхней челюстью, клювовидный нос с широкой переносицей, дефекты перегородок сердца, мышечную гипотонию и бедность движений, гипоспадию. Треть детей умирает на первом году жизни, а у выживших отмечается глубокая задержка физического и умственного развития, судороги.

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

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

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

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

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

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

Осложнения. *Полицитемический синдром* в первые дни жизни наблюдается у 10—15% детей с малой массой при рождении. При этом гематокритное число повышается до 0,65 и более, а гемоглобин — до 220 г/л и более. Основной причиной повышенного количества эритроцитов является активация эритропоэза под влиянием внутриутробной гипоксии. Наиболее частые симптомы неонатальной полицитемии — преимущественно периферический вишневый цианоз и другие проявления сердечной недостаточности (тахикардия, приглушение тонов сердца, расширение границ относительной сердечной тупости, увеличение размеров печени, отеки и др.), респираторные расстройства (одышка, «хрюкающее» дыхание, западение межреберных промежутков вероятно, вследствие снижения эластичности легких при полицитемии), гипербилирубинемия (следствие повышенного распада эритроцитов), судороги (вызваны недостаточной перфузией головного мозга из-за гипервязкости крови), олигурия. Судороги у детей с полицитемией могут быть обусловлены и гипокальциемией, гипомагниемией и гипогликемией.

Гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, персистирующая легочная гипертензия - см. гл. IX.

Диагноз и дифференциальный диагноз

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

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

Из многочисленных методов определения ГВ после рождения наиболее распространен морфологический (см. табл. 3.17). Оценка ГВ по сумме баллов, отражающих состояние морфологической зрелости, дана в таблице 3.18. Для выявления истощения (гипотрофии) высчитывают масса-ростовой индекс (в зарубежной литературе его называют индексом Пондерала): массу тела в граммах делят на длину тела в сантиметрах. В норме у доношенных детей он равен 60—70.

Обследование детей со ЗВУР в неонатальном периоде направлено на выявление: 1) заболеваний, симптомом которых может быть ЗВУР; 2) наиболее типичных осложнений. В связи с этим необходимо: уже через 2 ч после рождения произвести клинический анализ крови, определить кислотно-основное состояние (КОС), гематокритное число, уровень глюкозы в крови, а в дальнейшем — билирубина и его фракций, уровень общего белка и белковых фракций, мочевины, калия, натрия, кальция, магния в сыворотке крови; провести клинический анализ мочи; осуществить скрининг на наиболее распространенные наследственные аномалии обмена веществ, эхоэнцефалографию. В родильном доме ребенка должны осмотреть окулист, невропатолог, ортопед.

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

Лечение

Учитывая склонность к быстрому охлаждению детей со ЗВУР, их необходимо сразу же после рождения и в дальнейшем осматривать под лучистым источником тепла. Далее детей помещают в кувез, либо в грелку-кровать, либо согревают другим способом (грелка к ногам, лампа соллюкс). Объем и характер врачебной помощи при рождении определяются наличием или отсутствием первичной асфиксии.

Кормление. При удовлетворительном состоянии и наличии сосательного рефлекса, отсутствии выраженных неврологических изменений и срыгивания ребенка начинают кормить грудью не позднее чем через 1 ч после рождения. Необ-

ходимое количество молока в разные дни жизни определяют по тем же принципам, что и у недоношенных детей. При невозможности начать энтеральное питание необходима инфузионная терапия 5% раствором глюкозы, которую начинают во второй половине первого часа жизни (помнить о высокой частоте гипогликемии!) Срок прикладывания к груди зависит от массы тела ребенка при рождении, его состояния, сопутствующих заболеваний и осложнений.

Медикаментозная терапия. Всем детям со ЗВУР сразу после рождения парентерально вводят 1–2 мг витамина К. Целесообразно с первого дня жизни назначить внутрь бифидумбактерин по 1 дозе 2 раза в день. При тяжелых степенях ЗВУР, рождении ребенка в асфиксии, первых признаках СДР полезно с первого дня жизни (лучше в первые часы жизни) ежедневно внутримышечно на протяжении 3–5 дней вводить витамин Е (по 20 мг/кг). Характер и объем терапии зависят от течения родового акта, наличия осложнений, сопутствующих заболеваний. Например, при гипогликемии внутривенно вливают 20% раствор глюкозы по 2–4 мл/кг (скорость 1 мл/мин), далее — 10% раствор глюкозы по 2–4 мл/кг (скорость 1 мл/мин), а затем — 10% раствор глюкозы — 80 мл/кг/сут. При гипомагниемии внутримышечно вводят 25% раствор магния сульфата — в первые сутки по 0,4 мл/кг каждые 6–12 ч, а далее по показаниям, но не реже 1 раза в сутки по 0,2 мл/кг. При гипокальциемии внутривенно вводят 2 мл/кг 10% раствора кальция глюконата. (Подробнее о лечении метаболических расстройств — см. гл. IX.) При симптоматической полицитемии и венозном гематокрите более 0,7 делают кровопускание (10 мл/кг при массе тела менее 4 кг и 15 мл/кг — при большей) и вводят такое же количество 5% раствора альбумина или свежезамороженной плазмы. При геморрагическом синдроме переливают свежую гепаринизированную кровь или плазму — 10–15 мл/кг.

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

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

Всех детей первой недели жизни с гипопластическими, диспластическими и гипотрофическим II—**III** степени вариантами ЗВУР, особенно при осложненном течении родов, из родильного дома направляют в отделения патологии новорожденных детских больниц, где им проводят курсы терапии, направленной на улучшение трофики мозга (курсы парентерального введения витаминов А, B_1, B_6, B_{12}, пирацетама и др.), коррекцию других нарушений, имеющихся у ребенка. Вакцинацию БЦЖ проводят при достижении массы тела 2000 г и отсутствии противопоказаний к ней.

Прогноз

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

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

Отдаленные последствия ЗВУР

Отдаленные последствия ЗВУР стали активно изучаться в конце прошлого века. Показано, что у таких детей гораздо чаще, чем в популяции, отмечается низкий коэффициент интеллектуальности (IQ) в школьном возрасте, неврологические расстройства. В конце 80-х — начале 90-х годов появились работы, в которых доказана связь ЗВУР с развитием в дальнейшем, уже у взрослых, гипертонической болезни, ишемической болезни (как сердца, так и мозга), сахарного диабета (риск повышен в 3–4 раза по сравнению с теми, кто родился с нормальной массой тела). Генез этой связи не установлен, но гипертоническую болезнь связывают с усиленным синтезом в перинатальном периоде ангиотензина II (ангиотрофический фактор для гладкой мускулатуры сосудов, фактор роста сосудов во внутриутробном периоде) при хронической внутриутробной гипоксии.

В 1998 г. в Лондоне вышло 2-е издание книги D.J.P.Barker «Матери, дети и болезни в более позднем возрасте», где приведены данные о таких отдаленных последствиях асимметричной ЗВУР, как хронические дегенеративные заболевания, атеросклероз, ишемическая болезнь и другие хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, инсульты головного мозга), повышенный риск смерти в молодом и среднем возрасте. В то же время данные Баркера не всегда находят подтверждение в работах других авторов. В частности, как упомянуто выше, по мнению ряда авторов, к этим осложнениям приводит гипопластический вариант (симметричная) ЗВУР. Более того, может быть ЗВУР — не причина, а маркер того генотипа или тех неблагоприятных условий антенатального периода, которые и являются причиной перечисленных Баркером болезней взрослых.

Профилактика изложена выше.

ГЛАВА IV. АДАПТАЦИЯ ДЕТЕЙ К РОЖДЕНИЮ И УСЛОВИЯМ ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ. ТРАНЗИТОРНЫЕ, ПОГРАНИЧНЫЕ СОСТОЯНИЯ. УХОД ЗА НОВОРОЖДЕННЫМ

В родах ребенок испытывает нарастающую гипоксию в момент схваток, большие физические нагрузки («болевой стресс») при изгнании его из утробы матери, прохождении по родовым путям (например, при головном предлежании в момент схваток давление на 1 $см^2$ поперечника позвоночника достигает 120 кг и более). Состояние его в момент схваток сравнивают с состоянием ныряльщика при погружении под воду. После рождения условия жизни ребенка радикально изменяются; он сразу попадает в совершенно другую окружающую среду («экологический — психофизиологический стресс»), где значительно понижена температура по сравнению с внутриматочной («температурный стресс»), появляются гравитация («гравитационный стресс»), масса зрительных, тактильных, звуковых, вестибулярных и других раздражителей («сенсорный стресс»), необходим иной тип дыхания («оксидантный стресс») и способ получения питательных веществ («пищевой стресс»), что сопровождается изменениями практически во всех функциональных системах организма.

ПОГРАНИЧНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Реакции, отражающие процесс приспособления (адаптации) к родам, новым условиям жизни, называют переходными (пограничными, транзиторными, физиологическими) состояниями новорожденных. Для этих состояний, в отличие от анатомо-физиологических особенностей новорожденного, характерно то, что они появляются в родах или после рождения и затем проходят. Пограничными же их называют не только потому, что они возникают на границе двух периодов жизни (внутриутробного и внеутробного), но и потому, что обычно физиологичные для новорожденных, они при определенных условиях (прежде всего в зависимости от гестационного возраста при Рождении, особенностей течения внутриутробного периода и родового акта, Условий внешней среды после рождения, ухода, вскармливания, наличия У ребенка заболеваний) могут принимать патологические черты. Так, физиологичная для доношенных новорожденных гипербилирубинемия в пределах 171—205 мкмоль/л у недоношенных с синдромом дыхательных расстройств или имеющих очень низкую массу тела при рождении может вызвать били-Рубиновую энцефалопатию и даже ядерную желтуху. В таблице 4.1 перечислены физиологические перестройки в основных функциональных системах °Рганизма в родах и сразу после рождения, адаптивные их изменения в нео-Иатальном периоде (пограничные состояния) и патологические процессы,

Таблица 4.1

Процессы неонатального периода

Система	Физиологическая перестройка в родах и раннем неонатальном периоде	Переходные процессы (пограничные состояния)	Патологические процессы, патогенетической основой которых может являться пограничное состояние
Центральная нервная система	Адаптация к резко изменившимся условиям окружающей среды (температура, свет, звук, гравитация и др. — «сенсорная атака»), болевым нагрузкам в родах	Родовой катарсис Синдром «только что родившегося ребенка» Импринтинг Транзиторная неврологическая дисфункция	Депрессия при рождении — легкая первичная асфиксия Общие симптомы (гипервозбудимость или угнетение) при самых разнообразных заболеваниях
Внешнее дыхание	Запуск Удаление фетальной легочной жидкости Расправление легких Созревание альвеол и аэрогематического барьера	Транзиторная гипервентиляция Транзиторно повышенная частота дыхания типа «гасп»	Алноэ (как первичное так и вторичные) Транзиторное тахипноэ (СДР II типа) Легочная гипертензия Респираторные нарушения
Кровообращение	Перестройка кровообращения, прежде всего малого круга, печени в связи с изменением газообмена и отсутствием плацентарно-пуповинного кровотока (закрытие шести фетальных коммуникаций)	Транзиторное кровообращение (лево-правое и бидиректоральное шунтирование) Транзиторные полицитемия и гиперволемия (без или с нарушениями микроциркуляции) Транзиторные гиперфункция и нарушение метаболизма миокарда	Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы Сердечно-сосудистая недостаточность, в том числе вследствие реактивации фетальных шунтов Синдром ОАП Тромбозы Отечный синдром Транзиторная желтуха
Пищеварение	Перестройка в связи со сменой гемо- и амниотрофного питания на лактотрофное; заселение кишечника бактериальной флорой	Транзиторный катар кишечника Транзиторная функциональная непроходимость Транзиторный дисбактериоз	Срыгивания. Рвота. Заболевания желудочно-кишечного тракта вследствие неадекватного питания, инфицирования условно-патогенной и патогенной флорой
Кожные покровы	Адаптация к более низкой температуре окружающей среды, тактильным раздражителям, микробному окружению	Простая эритема Токсическая эритема Физиологическое шелушение Милиа Милиариа Пустулярный меланоз Акне Транзиторный дисбиоценоз	Приобретенные инфекционные и неинфекционные заболевания кожи и подкожной клетчатки Легкость возникновения ожогов

Таблица 4.1 (продолжение)

Система	Физиологическая перестройка в родах и раннем неонатальном периоде	Переходные процессы (пограничные состояния)	Патологические процессы, патогенетической основой которых может являться пограничное состояние
Обмен веществ	Перестройка в связи со стрессом, другим гормональным фоном и гипоксемией в родах, изменениями газообмена с гипероксией после рождения, новым видом питания и голоданием в первые дни жизни	Активированные гликолиз, гликогенолиз, липолиз и глюконеогенез Транзиторная гипогликемия Транзиторный отрицательный азотистый баланс Транзиторные гипербилирубинемия, гипокальциемия и гипомагниемия, гипераммониемия, гипертирозинемия Транзиторный ацидоз Транзиторная потеря первоначальной массы тела (6-8%) Мочекислый инфаркт Транзиторная активация перекисного окисления липидов Транзиторные нарушения теплового баланса (гипотермия, гипертермия)	Симптоматические гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипераммониемия, сердечная недостаточность Синдром энергетической недостаточности Холодовой стресс Транзиторная лихорадка Судороги «Свободноради кал ьная » болезнь недоношенных Отек мозга Респираторные нарушения, склерема Билирубиновая энцефалопатия
Гемопоэз	Смена пластов кроветворения и синтеза гемоглобина с фетального на взрослый тип Активация лимфоцитопоэза в связи с резкой активацией иммунитета	Повышенный эритродиерез и эритропоэз Транзиторная гипербилирубинемия Транзиторный лимфоцитолиз и миграция лимфоцитов в ткани Транзиторная активация миелопоэза	Гипербилирубинемии (желтухи) Анемии Лейкопении Анемии, тромбоцитопении и лейкемоидные реакции при тяжелых инфекциях
Гемостаз	Фазовые состояния в связи с поступлением тромбопластических веществ в кровь в родах, повышенными проницаемостью сосудистой стенки и гибелью эритроцитов, лейкоцитов	Транзиторные: активированный фибринолиз, недостаточность витамина К-зависимых факторов свертывания крови, низкая агрегационная активность тромбоцитов	Геморрагическая болезнь новорожденных При любых болезнях склонность как к кровоточивости, так и к тромбозам: «между Сциллой и Харибдой»
Органы мочевыделения	Адаптация к измененной гемодинамике, гормональному фону, большим потерям воды	Транзиторные олигурия и протеинурия Мочекислый инфаркт	Отечный синдром Азотемия Инфекция мочевыводящих путей

Таблица 4.1 (продолжение)

Система	Физиологическая перестройка в родах и раннем неонатальном периоде	Переходные процессы (пограничные состояния)	Патологические процессы, патогенетической основой которых может являться пограничное состояние
Эндокринная система	Адаптация к резкому изменению условий жизни, стрессу в родах Адаптация к «лишению» гормонов фетоплацентарного комплекса и материнских	Транзиторная активация симпатоадреналовой системы, гипофиза, надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Транзиторная недостаточность околощитовидных, а у глубоко недоношенных — и щитовидной желез. Половой криз (нагрубание молочных желез, арборизация носовой слизи, десквамативный вульвовагинит и др.)	Симпатикоадреналовый криз Недостаточность надпочечников Транзиторный гипотиреоидизм Симптоматические гипокальциемия и гипомагниемия, гипогликемия с неврологическими нарушениями СДР II типа СДР I типа Мастит
Иммунитет	Перестройка в связи с массивной антигенной агрессией (жизнь в нестерильных условиях при несформированных барьерах, лактотрофное питание) на фоне стрессорного гормонального фона, окончанием поступления гуморальных факторов иммунитета через плаценту	Транзиторный иммунодефицит, особенно выраженный в первые дни после рождения Синдром системного воспалительного ответа (неинфекционного генеза) при родовом стрессе Транзиторный дефицит хемотаксиса мононуклеаров и полиморфноядерных лейкоцитов, фибронектина Транзиторная бактериемия	Свойственное только новорожденным генерализованное (септическое) течение стрептококковой В-инфекции Частые инфекционные болезни Персистирующие и, возможно, медленные инфекции У недоношенных — сепсис

патогенетической основой которых может являться конкретное пограничное состояние.

Следует отметить, что не все пограничные состояния развиваются у каждого ребенка, и более того, некоторые из них — практически лишь у недоношенных (например, транзиторные гипераммониемия и гипертирозинемия, транзиторный гипотиреоидизм). Многие пограничные состояния — лабораторные феномены, реакции, не имеющие клинических проявлений, но тем не менее их следует знать, так как они предрасполагают к определенным патологическим процессам.

Период новорожденное™ - период адаптации к условиям внеутробной жизни, и окончание его определяется исчезновением пограничных (транзиторных, адаптивных) состояний. Длительность его течения у разных детей может быть разной — от 2,5 до 3,5 нед., а у недоношенных и более. Для удобства

Комитет экспертов ВОЗ предложил считать неонатальным периодом первые 4 недели внеутробной жизни — 28 дней.

В раннем неонатальном периоде выделяют *следующие фазы* (периоды) *наибольшего напряжения адаптивных реакций:* первые 30 мин жизни *(острая респираторно-гемодинамическая адаптация);* 1–6 ч *{период аутостабилизации,* синхронизация основных функциональных систем в условиях внеутробной жизни); 3–4-е сутки внеутробной жизни *{напряженная метаболическая адаптация* в связи с переходом на анаболические характеристики обмена веществ, лактотрофный тип питания).

Родовой катарсис. На какой стадии онтогенеза возникает сознание — этот вопрос всегда волновал человечество. Сейчас приводят аргументы в пользу наличия у плода уже в III триместре беременности своеобразной нервно-психической активности (подробнее — см. гл. III). Тогда процесс рождения можно условно назвать термином, предложенным Аристотелем, — «катарсис» (от греч. Katharsis — очищение). По Аристотелю, трагедия, вызывая у зрителя страх, гнев, сострадание, приводит к очищению его души, эмоций. Ребенок в первые секунды жизни обездвижен, не реагирует на болевые, звуковые, световые и другие раздражители, у него отсутствует мышечный тонус и не вызываются глоточный, сосательный, сухожильный и другие рефлексы, т.е. его состояние напоминает летаргию. И.П.Бабкина (1983) предложила назвать это состояние аутогибернацией, но гибернация — это состояние замедленной жизнедеятельности организма вследствие снижения уровня его обмена веществ. Примером естественной гибернации является зимняя спячка животных, с которой вряд ли можно сравнить состояние плода в родах.

После открытия в 70-х годах в мозге опиатных рецепторов, а также эндогенных опиатов — в начале двух пентапептидов (метионин-энкефалина и лейцин-энкефалина), а далее β-, α- и γ-эндорфинов, уже через несколько лет было установлено, что в родах у плода резко повышен в крови уровень этих веществ. β-Эндорфин оказывает выраженное обезболивающее действие, во много раз превышающее аналогичный эффект морфина. Установлено также, что энкефалины и эндорфины не проникают через плаценту, а значит, высокие концентрации эндогенных опиатов в пуповинной крови — следствие синтеза их организмом ребенка (наиболее вероятно, хромаффинной тканью надпочечников), что рассматривается как защитная реакция, ограждающая его от болевых нагрузок и дефицита кислорода — потенциально повреждающих факторов родового стресса. Аутоанальгетический эффект обеспечивает и подъем после рождения в течение первых 2–3-х суток в крови новорожденного уровня неопиатных пептидов — анальгетиков — нейротензина, субстанции Р, бомбезина, который сглаживается к концу первой недели жизни. Эти пептиды вовлечены в процессы ранней метаболической адаптации к условиям внеутробной жизни, ибо участвуют в регуляции выделения ряда гормонов (желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, симпатико-адреналовой системы), а также функционального состояния сердечно-сосудистой, гастроинтестинальной системы, способствуют установке охранительного режима в условиях перинатального стресса. Важно отметить, что участие в синтезе этих пептидных гормонов и медиаторных нейроаминов принимает АПУД-система (Amine and amine Precusor Uptake and Decarboxylation — поглощение и декарбоксилирование аминов и их предшественников) желудочно-кишечного тракта. Отсюда очень существенна роль энтерального питания, в том числе и раннего прикладывания новорожденного к груди матери, в адаптации его к условиям внеутробной жизни.

Эмпидокл (490—430 гг. до н.э.) писал: «При рождении я плакал и стенал, когда увидел себя в непривычном месте». По З.Фрейду, акт рождения вызывает психическую травму. В первый раз в жизни ребенок, скрытый до того в теле матери, испытывает страх, и этот страх так неблагоприятно действует на дальнейшее его развитие, что при каждом приступе страха в последующем возникают такие же физические явления, какие были при рождении. Многие мифы, произведения искусства и философии сводятся к этому древнему страху. Однако с Фрейдом вряд ли можно согласиться, учитывая сказанное выше о родовом катарсисе и физиологической депрессии при рождении, а также наличие высокого уровня окситоцина в крови ребенка (гормона «забывания»). Согласно одной из гипотез, запуск родового акта начинается с активации синтеза и выброса окситоцина организмом плода.

Синдром «только что родившегося ребенка». Катехоламиновый всплеск (синтез огромного количества катехоламинов надпочечниками и параганглиями ребенка в родах), обилие внешних и внутренних раздражителей в момент родов («сенсорная атака»), обусловливающее массивную восходящую рефлекторную афферентацию, вызывают глубокий вдох, крик, возбуждение шейных и лабиринтных тонических рефлексов с формированием типичных для новорожденного флексорной позы и мышечного тонуса. В течение следующих 5—10 мин

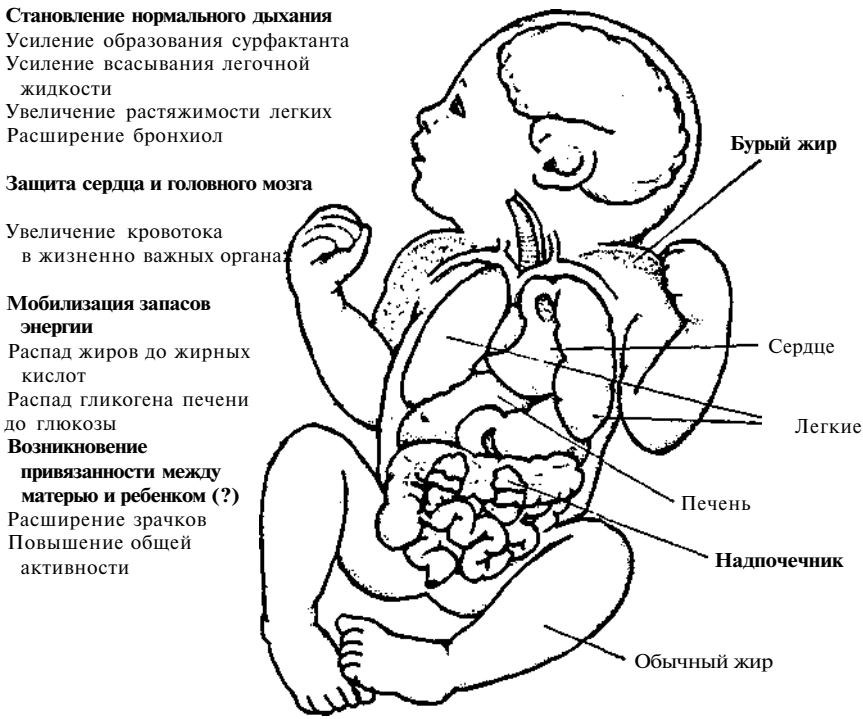


Рис. 4.1. Адаптивное значение «катехоламинового всплеска» (гиперкатехоламинемии) в родах, по ХЛагеркранцу и Т.Слоткину (1986).

ребенок активен, зрачки его расширены, несмотря на яркий свет, что объясняется высоким уровнем катехоламинов. Сразу после рождения уровень катехоламинов в крови ребенка в десятки раз выше, чем в крови матери или взрослых, перенесших тяжелый стресс, и даже больных с феохромоцитомой. Выброс катехоламинов играет важную роль во всасывании в кровоток жидкости, находящейся у плода в дыхательных путях, способствует увеличению растяжимости легких, расширению бронхиол, стимулирует синтез сурфактанта, увеличивает кровоток в жизненно важных органах — мозге, сердце, мобилизует запас энергии из депо, создает благоприятный фон для импринтинга (рис. 4.1).

Импринтинг (от англ. imprint — оставлять след, запечатлевать, печатать) — запечатление в памяти новорожденного отличительных черт воздействующих на него жизненно важных объектов. Такое определение дано в Энциклопедическом словаре медицинских терминов (М.: 1982. — Т. I. — С. 410). Однако существование импринтинга у человека в первые минуты жизни не доказано. По КЛоренцу, предложившему этот термин, импринтинг — очень своеобразный процесс обучения, установленный четко у «зрелорождающихся животных», особенно у птиц, который управляет реакциями, направленными на представителей своего вида в целом, но не на индивидуальные объекты. Животное в импринтинге усваивает образец поведения. Отсюда ясно, что применение термина «импринтинг» для человека достаточно условно. Тем не менее феномен «только что родившегося человека» сейчас очень активно изучают. Действительно ли в этот период стимулируется привязанность ребенка к матери и наоборот? Что запечатлевает ребенок в эти первые минуты жизни: образ матери или отношение «нового мира» к нему («ориентировочная реакция» — доброту, сочувствие, понимание, любовь или отвержение, равнодушие, опасность)? Реагирует ли он на биополе, запахи матери и отца? «Подключается» ли он к ноосфере и при каких условиях? Когда и при каких условиях происходит «подключение» человека к космическому излучению (в день зачатия или после рождения, чисто пассивный ли это процесс и др.)? Все эти вопросы волнуют не только врачей, но и философов, теологов и представителей самых разных наук. Хотя однозначных ответов на эти вопросы нет, но общепринято, что очень важен как можно более ранний контакт между матерью и ребенком после родов — оптимально «кожа к коже», прикладывание к груди в первые полчаса жизни. Очень желателен в это время контакт с отцом.

Транзиторная неврологическая дисфункция. Издавна неонатологи знали, что ту негрубую неврологическую патологию, которая сохраняется у ребенка лишь на пятые сутки жизни и позднее, надо рассматривать как признак патологии мозга. А.Б.Пальчик (1998) показал, что примерно у половины здоровых новорожденных (точнее у 44,3%) в первые часы жизни можно выявить преходящее косоглазие или эпизодически плавающие движения глазных яблок, нестойкий тремор, рассеянные очаговые знаки (не более двух) разной степени выраженности, признаки угнетения ЦНС — снижение мышечного тонуса, амплитуды приостальных рефлексов, а также рефлексов Моро, Таланта, шагового и опоры (хотя у части детей он отмечал повышение физиологичного мышечного тонуса). Эти признаки нарастают на вторые и уменьшаются на четвертые сутки жизни. У части детей данная неврологическая симптоматика сохранялась до 3—4-й недели жизни, но далее исчезала, и при катамнестическом исследовании

эти дети были абсолютно нормальны в 6 и 12 месяцев жизни. Биоэлектрическая активность мозга (ЭЭГ) у них была нормальна, но при ЭЭГ-картировании обнаружилась у них мягкая межполушарная асимметрия, умеренный уровень кросс-корреляций амплитудных значений, относительная эквипотенциальность, широкий диапазон вероятности перехода из ритма в ритм.

На наш взгляд, транзиторная неврологическая дисфункция — ответ ребенка на «экологический — психофизиологический» стресс, в частности «болевую атаку» в родах.

Транзиторная **гипервентиляция и особенности акта дыхания в раннем неонатальном** периоде. Транзиторная гипервентиляция наблюдается у всех новорожденных. Плод на последнем месяце внутриутробной жизни периодически совершает около 40—50 дыхательных движений в минуту (при закрытой голосовой щели), что облегчает поступление крови к сердцу.

Сразу после рождения происходят следующие процессы: 1) активация дыхательного центра, что определяет первый вдох; 2) заполнение легких воздухом и создание функциональной остаточной емкости (ФОЕ); 3) освобождение легких от фетальной легочной жидкости (ее объем примерно 30 мл/кг, что соответствует ФОЕ легких после рождения) путем удаления примерно 50% ее через рот и нос при прохождении ребенка по родовым путям и всасывания оставшейся в лимфатические пути и прекращение ее секреции; 4) расширение легочных артериальных сосудов и снижение сосудистого сопротивления в легких, увеличение легочного кровотока, закрытие фетальных шунтов между малым и большим кругом кровообращения.

Первый вдох осуществляется под нисходящим влиянием ретикулярной формации на дыхательный центр. Активируют ретикулярную формацию нарастающие в родах гипоксемия, гиперкапния, ацидоз и другие метаболические изменения, а также комплекс температурных, проприорецетивных, тактильных и других стимулов в момент рождения. Несмотря на то что существуют две точки зрения на особенности расправления легких после рождения («взрывное» — за несколько минут и постепенное — за несколько часов или несколько дней), все педиатры и физиологи согласны с тем, что минутная легочная вентиляция после окончания фазы острой адаптации к внеутробной жизни (первые 30 минут жизни) на протяжении первых 2—3 дней жизни в 1,5—2 раза больше, чем у более старших детей. Это и есть физиологическая *транзиторная гипервентиляция,* направленная на компенсацию ацидоза при рождении. Анализ напряжения CO_2 в первые дни жизни подтверждает наличие транзиторной гипервентиляции, ибо после рождения у всех детей имеется тенденция к гипокапнии (рис. 4.2).

Первое дыхательное движение после рождения осуществляется по типу гасп — с глубоким вдохом и затрудненным выдохом, отмечается у здоровых доношенных детей в первые 3 ч жизни в 4-8% всех дыханий. У детей более старшего возраста частота подобных периодических «инспираторных вспышек» падает; так, у детей старше 5-го дня жизни они составляют менее 1%. Возникающий после «инспираторных вспышек» симптом «воздушной ловушки» (уровень спокойной экспирации достигается через 2—3 дыхательных движения) способствует расправлению легких. На это же направлены наблюдающийся у 2/3 новорожденных в первые 30 мин жизни (часто до 6 ч) апноэтический тип дыхания, а также высокое экспираторное сопротивление дыхательных путей, крик.

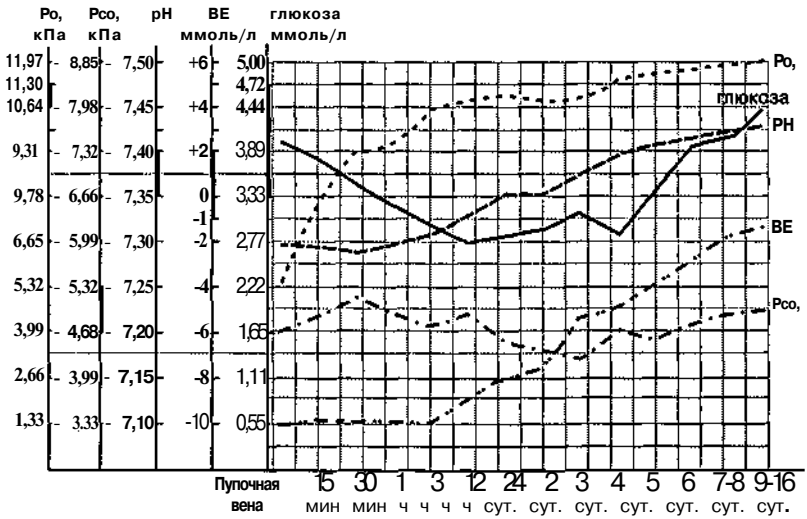


Рис. 4.2. Динамика показателей КОС и уровня гликемии в артериализированной капиллярной крови у здоровых доношенных новорожденных:

Рог — напряжение кислорода, кПа; Рсог — напряжение углекислого газа, кПа; pH — обратный логарифм концентрации водородных ионов; BE — дефицит оснований (избыток кислот), ммоль/л; глюкоза - уровень гликемии, ммоль/л; по оси ординат — показатели, их размерность (утолщенной линией обозначены пределы колебания показателей У здоровых детей старше периода новорожденности и взрослых).

Взаимоотношение давлений крови в легочной артерии и аорте во многом определяется как состоянием легких (их расправлением, вентиляцией), так и особенностями гемодинамики в большом круге кровообращения, поэтому в настоящее время говорят о кардиореспираторной адаптации к условиям внеутробной жизни. После рождения и перевязки пуповины артериальное давление на короткий период повышается из-за увеличения периферического сопротивления и уменьшения емкости сосудистого русла. В первые минуты жизни более низкое давление в легочной артерии, чем в аорте, обусловливает обратный шунт (в сравнении с тем, который был у плода) — поступление крови

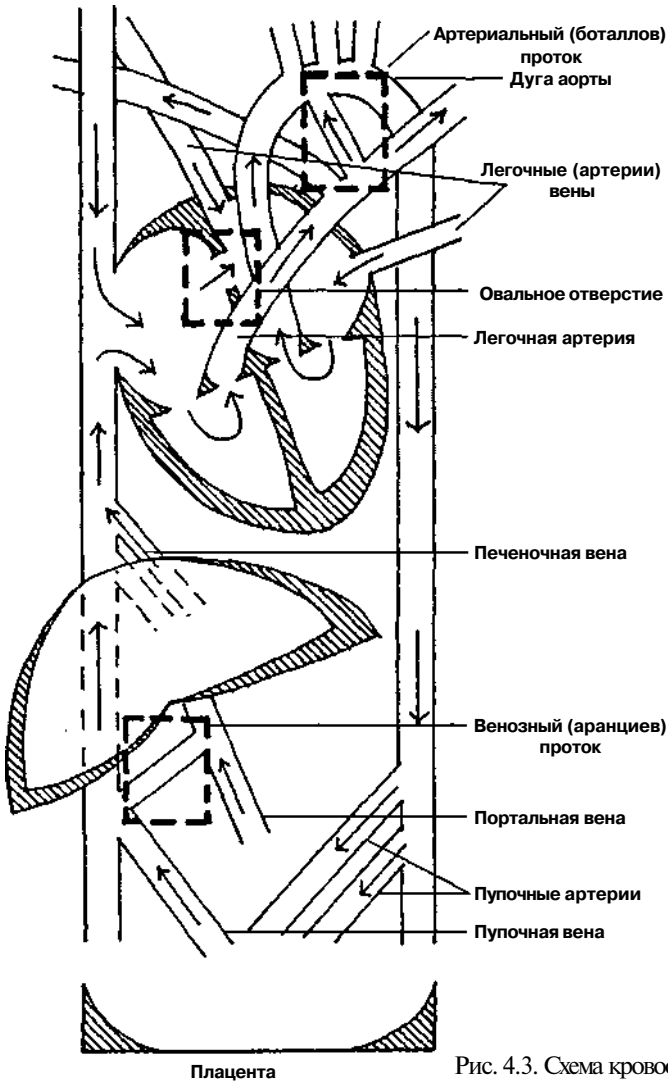


Рис. 4.3. Схема кровообращения у плода.

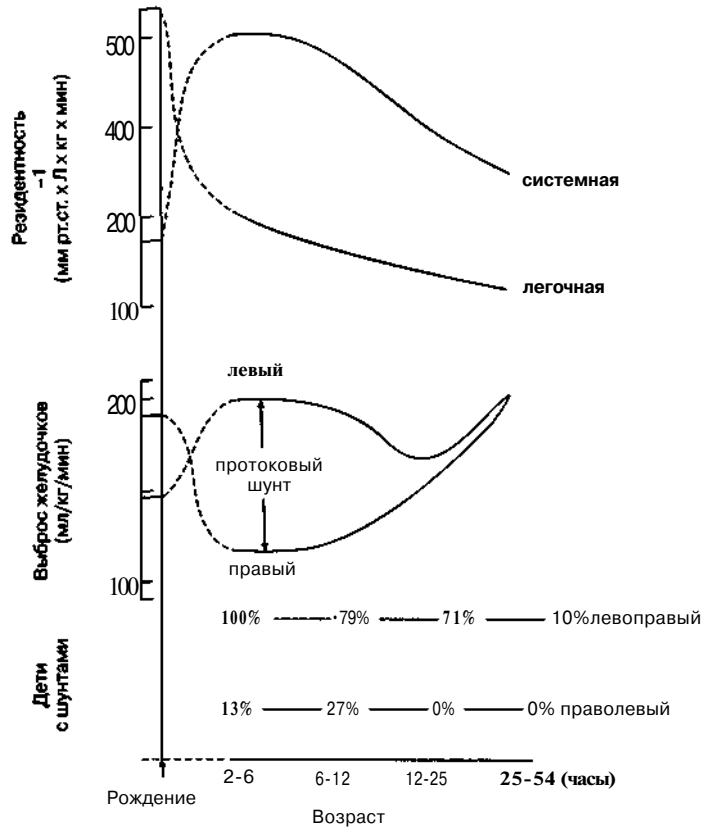


Рис. 4.4. Изменения гемодинамики у новорожденных в первые два дня жизни (по данным американских неопатологов).

через открытый артериальный проток из аорты в легочную артерию. В первый час жизни доля крови, поступающей из аорты в легочную артерию, составляет около 50% легочного кровотока.

Артериальный проток начинает закрываться приблизительно через 10—15 мин, но этот процесс не завершается за 24—48 ч. В течение этого времени может быть шунт как слева направо (как правило), так и наоборот (реже), но возможен и бидиректоральный (в обоих направлениях) шунт. Изменения гемодинамики у новорожденных в первые 2 дня жизни представлены на рисунке 4.4 и в таблице 4.2.

Именно наличием транзиторного кровообращения и возможностью бидиректорального или левоправого шунта можно объяснить цианоз нижних конечностей у части совершенно здоровых новорожденных в первые часы после рождения. Тот факт, что сразу после рождения происходит лишь функциональное закрытие фетальных коммуникаций, создает предпосылки для возникновения Патологических шунтов у новорожденных при различных заболеваниях. Спазм

Таблица 4.2

Этапы закрытия артериального протока, по данным цветной допплерографии, в течение первых суток жизни
(у 32 здоровых доношенных новорожденных)

Возраст	1-я стадия	2-я стадия	3-я стадия	4-я стадия	5-я стадия	Закрыт
30 мин	28	47	25	0	0	0
2ч	0	31	56	0	0	0
4 часа	0	31	56	12	0	0
8 часов	0	18	37	37	0	9
12 ч	0	6	19	44	9	22
24 ч	0	0	6	19	9	66

мускулатуры протока объясняют повышением напряжения кислорода в крови, приводящим к торможению синтеза вазодилатарных простагландинов Ej и E_2.

Анатомическое закрытие артериального протока к 2 нед. жизни отмечается в 35% случаев, к 8 нед. — в 80%. Закрытие овального окна (захлопывается клапан) происходит вскоре после рождения, а анатомическая облитерация отверстия — через несколько месяцев или лет, но и у 10—20% взрослых при зондировании обнаруживается анатомически не закрытое межпредсердное отверстие (при обычной нагрузке функционально оно закрыто).

Стенки пупочных артерий довольно быстро сокращаются после рождения, и через 15 с в них насчитывается более 15 спазмированных участков, а через 45 с пупочные артерии считают уже функционально закрытыми. Давление в пупочной вене падает более медленно (за счет этих факторов и происходит плацентарная трансфузия ребенку), что приводит и к более медленному закрытию венозного (аранциева) протока и возможности в первые дни жизни попадания части крови, оттекающей от кишечника, в нижнюю полую вену, минуя печень. Анатомическое закрытие венозного протока начинается на 2-й и наиболее активно происходит на 3-й неделе жизни.

В связи с преобладанием в миофибриллах новорожденных β-миозина с относительно низкой АТФ-азной активностью, недостаточной функцией кальциевых каналов, небольшим содержанием в митохондриях ферментов, осуществляющих метаболизм и утилизацию свободных жирных кислот, в основном L-карнитина, большим объемом соединительнотканной стромы (70% в периоде новорожденное™ против 40% в старшем возрасте), но меньшим количеством эластических волокон, сердце новорожденных характеризуется меньшей, чем в другие возрастные периоды, инотропной активностью миокарда и быстрой дилатацией камер с относительной недостаточностью атриовентрикулярных клапанов при энергодефиците и других повреждениях. Это определяет целесообразность и эффективность применения у новорожденных при сердечной недостаточности препаратов, улучшающих энергетический метаболизм клетки (лимонар, L-карнитин, актовегин, цитохром С, коэнзим Q_{10} и др.). Коронарный кровоток новорожденного — рассыпной, имеется большое количество анастомозов между правой и левой коронарными артериями. Вегетативная регуляция сердца новорожденного характеризуется доминированием симпатического

Таблица 4.3

Показатели ОЦК и его компонентов у здоровых новорожденных
(Таланова И.Ю., 1995)

Показатели	Пуповина М+т	Через 1 ч М+т	Через 6 ч М+т	Через 12 ч М+т	Через 24 ч М±т
ОЦК (мл/кг)	68,0±2,5	96,2±1,5	109,8±1,8	**100,5+1,5**	90,5+2,1
Гематокритный показатель (%)	55,1+2,5	64,1+2,0	69,2+1,8	63,5+1,5	57,7+1,3
ОЦЭ (мл/кг)	22,5+1,7	33,3+1,5	40,3±1,2	35,4+1,3	34,0+1,8
ОЦП (мл/кг)	42,4+1,8	5О,8+,8	58,3+2,1	52,0+1,3	48,0+1

отдела, тогда как вагусное влияние выражено слабо. Отсюда бесперспективность применения атропина при брадикардиях. Соотношение диаметра артерий и вен у новорожденных 1:1, тогда как у взрослых 1:2, что является одной из причин более низкого артериального давления у новорожденных.

Транзиторная полицитемия (активированный эритроцитоз). Встречается у части здоровых новорожденных первых нескольких дней жизни. Все новорожденные имеют полицитемические показатели по отношению к показателям детей старше 1 мес, ибо в 1-й день жизни гематокритное число у них 0,55±0,06, тогда как у взрослых 0,35—0,45. Более того, в первые часы жизни происходит гемоконцентрация (максимум к 4—6 ч) — нарастание уровня гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов, увеличение гематокритного числа (табл. 4.3). Выраженность этой тенденции зависит от многих факторов: течения родового акта, объема плацентарной трансфузии, условий внутриутробного развития перед родами и т.д.

Полицитемию диагностируют у новорожденных, имеющих венозное гематокритное число 0,7 л/л и выше или уровень гемоглобина 220 г/л и выше. Она развивается у 2—5% здоровых доношенных новорожденных. У недоношенных детей с массой тела при рождении, отстающей от срока гестации и длины тела, транзиторные полицитемия и гипервязкость крови встречаются в 7—15% случаев. Этот синдром развивается также у детей с фето-фетальной, материнско-фетальной, выраженной плацентарной трансфузией (при родах на дому, поздней перевязке пуповины, предлежании плаценты и др.), а также у переношенных детей, при синдроме Беквита, неонатальном тиреотоксикозе, диабете у матери. Клинику и лечение полицитемии — см. т. **I,** с. 107.

Транзиторная гиперволемия. В дыхательных путях плода находится легочная жидкость (по составу отличается от околоплодных вод) в количестве около 30 мл/кг массы тела ребенка. Сразу после рождения плодная легочная жидкость всасывается в кровь и лимфу (только 30% легочной жидкости «выдавливается», «вытекает» при прохождении ребенка по родовым путям), что является одним из факторов, определяющих увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) сразу после рождения (табл. 4.3). Другой причиной увеличения ОЦК в это время является очень активная секреция антидиуретического гормона сразу после рождения. ОЦК в первые минуты жизни существенно зависит от времени пережатия пуповины, количества крови, которое получает ре-

бенок после рождения из плаценты — плацентарной трансфузии (ПТ). Объем плацентарной трансфузии максимален при перевязке пуповины после прекращения ее пульсации, или через 3–5 мин, и может составлять, по данным разных авторов, от 20 до 35 мл/кг массы тела ребенка. Считается, что 25% объема ПТ ребенок получает в течение первых 15 с, 50% — 30 с, 80% — 60–90 с после рождения. Объем ПТ в первую минуту зависит и от положения ребенка по отношению к плаценте: если его подняли выше плаценты, ПТ уменьшается, а если ниже — повышается. Обычно у доношенного ребенка пережимают пуповину в течение 5–15 с после рождения. У доношенных детей с поздним (через 3 м) пережатием пуповины в первые часы жизни может быть низкая двигательная активность, отечность, тахикардия и подъем АД, слабое сосание, «хрюкающее дыхание» и длительно выслушивающиеся хрипы в легких, гиперкалиемия, патологическая активация фибринолиза, а в дальнейшем — более выраженные транзиторные желтуха, потеря массы тела, тахипноэ, но сглажен половой криз.

По данным разных авторов, ОЦК при рождении у доношенных детей колеблется от 65 до 80 мл/кг, повышаясь через 0,5–1,0 ч на 20–30 мл/кг. Исчезает транзиторная гиперволемия во второй половине первых суток жизни. Средняя величина ОЦК (для различных расчетов) у доношенных детей в раннем неонатальном периоде принята как 85–90 мл/кг. Ввиду большого варьирования ПТ и ОЦК при рождении введение больших количеств жидкости (более 2 мл/кг) в пуповинные сосуды должно проводиться лишь капельно и при наличии клинических показаний, например при «симптоме белого пятна» (аргумент в пользу дефицита ОЦК).

В то же время у недоношенных (33–32 нед. и менее) ПТ в течение 1,5–2 мин приводит к уменьшению частоты СДР, а отсюда и к летальности.

Транзиторное нарушение метаболизма миокарда. Пограничное состояние, развивающееся у подавляющего большинства новорожденных сразу после рождения. На ЭКГ регистрируют нарастание перегрузки предсердий, перегрузку правого желудочка, снижение вольтажа зубцов, нарушение процессов реполяризации, а у части детей и блокаду правой ножки пучка Гиса. Это сопровождается транзиторным увеличением размеров сердца и приглушением тонов, тахикардией. В генезе нарушения метаболизма и сократимости миокарда в первые часы жизни имеют значение: перестройка гемодинамики после рождения, нарастающие в родах гипоксемия и в первые минуты жизни — ацидоз и гиперкапния, сгущение крови при одновременном высоком уровне адреналина, неэстерифицированных жирных кислот в крови, активированном перекисном окислении липидов. Указанные изменения достигают максимума к 30 мин —1ч, далее в течение нескольких часов существенной динамики не наблюдается, постепенно они сходят на нет, но у недоношенных, детей с перинатальной патологией транзиторная дисфункция миокарда может персистировать до 2 недель.

Транзиторная гиперфункция желез внутренней секреции (гипофиза, надпочечников, щитовидной железы). Встречается у всех здоровых новорожденных в первые часы и дни жизни. Максимальная активность адреналовой и глюкокортикоидной функций надпочечников отмечается при рождении и в первые часы жизни. Считается, что глюкокортикоиды в пуповинной крови имеют частично материнское происхождение, и высокий их уровень отражает совокупную стрессорную реакцию на роды как матери, так и плода. В первые дни жиз-

ни синтез глкжокортикоидов надпочечниками здоровых новорожденных становится менее активным с минимальными величинами уровней кортизола и кортикостерона как в крови, так и в моче (суточное выведение) на 3—5-й день жизни, но со 2-й недели внеутробной жизни уровень кортизола в плазме крови устанавливается на значениях, соответствующих уровню взрослых. Менее активным со 2—3-го часа после рождения становится и синтез катехоламинов, но суточная экскреция их у новорожденных и детей 2—3 лет остается более высокой, чем у детей дошкольного возраста, отражая преобладание в этом возрасте тонуса симпатического отдела нервной системы. Уместно вспомнить, что после рождения начинается активная редукция фетальной зоны коры надпочечников, синтезировавшей внутриутробно андрогены, происходит ряд изменений в биосинтезе кортикостероидов.

Уровни тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) в пуповинной крови и у новорожденного в первые минуты жизни ниже, чем в крови матери, а уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в 3 раза выше у ребенка. Более того, в течение первых 30 минут внеутробной жизни концентрация ТТГ у здорового новорожденного повышается в 5–6 раз, а затем резко снижается в последующие 3 ч, оставаясь достаточно высокой по сравнению с концентрацией в пуповинной крови (рис. 4.5). Сравнительно низкий уровень T_3 и T_4 у ребенка по сравнению с матерью объясняют активным метаболизмом их в тканях. Несмотря на снижение уровня ТТГ в крови, концентрация T_3 и T_4 в середине — конце первых и на 2—3-е сутки жизни ребенка повышается. Максимальных величин T_4 в сыворотке крови достигает через 12 ч, а T_3 — через 24 ч после рождения.

Основной причиной активации функции гипофиз-тиреоидной оси после рождения следует считать охлаждение в первые же минуты жизни.

В пуповинной крови ребенка очень высоки уровни материнско-плацентарных гормонов — прогестерона, эстрадиола, эстриола (в сотни раз выше, чем у новорожденного на второй неделе жизни), хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена и др., а также гормонов, синтезируемых эндокринными железами плода, — АКТГ, СТГ, пролактина, окситоцина, вазопрессина (вдвое больше, чем в крови матери), тестостерона, интестинальных гормонов, ренина, кальцитонина. Помимо вышеназванного резкого повышения уровня

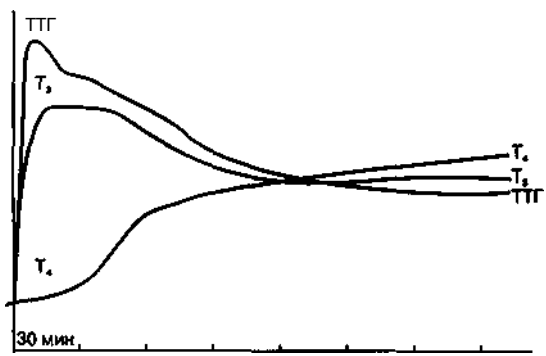


Рис. 4.5. Динамика уровней ТТГ и тиреоидных гормонов в первые дни жизни.

ТТГ, в течение первого получаса жизни отмечается также «глюкагоновый всплеск», обеспечивающий, наряду с адреналиновым, эффективный гликогенолиз и липолиз в первые минуты и часы жизни. К середине — концу первой недели жизни в крови ребенка увеличивается концентрация соматотропного гормона, альдостерона (а значит, и ренина), тестостерона, паратгормона, фолликулостимулирующего гормона.

Считается, что транзиторное повышение активности надпочечников и щитовидной железы играет важнейшую роль в метаболической адаптации новорожденного к условиям внеутробной жизни. Если в первые минуты и часы жизни решающая роль в этом процессе принадлежит гормонам фетоплацентарного комплекса и матери (кортизол, кортизон, кортикостерон, эстрагены), то уже к 3—6-му часу жизни особо важную роль играют собственные гормоны щитовидной и других желез. Постепенность выведения фетальных, плацентарных, материнских гормонов обеспечивает и постепенность адаптации новорожденного к внеутробным условиям жизни. Решающая роль собственных эндокринных желез (прежде всего гипофиза и щитовидной железы) в метаболической и других видах адаптации новорожденного особенно велика в середине — конце первой недели жизни.

Транзиторная недостаточность околощитовидных желез при одновременной волнообразной *активации синтеза* щитовидной железой *кальцитонина* — пограничное состояние, отмечаемое у всех здоровых новорожденных. В крови из вены пуповины уровни кальция и кальцитонина более высокие, чем в крови матери, тогда как паратгормона — гораздо ниже. У здоровых новорожденных в течение первых 2 сут. жизни концентрация кальция в крови снижается параллельно с нарастанием уровня паратгормона. Уровень кальцитонина в крови после 1—2-го часа жизни начинает повышаться, к 12 ч достигает максимума, после чего резко падает. На 3—4-е сутки жизни повышается уровень кальция, что коррелирует с падением уровня кальцитонина в крови.

Транзиторный гипотиреоидизм — патологический синдром, может развиться у детей, родившихся от матерей с фетоплацентарной недостаточностью, масса которых при рождении на уровне недоношенных. Динамика уровня свободных тиреоидных гормонов у недоношенных детей в первые дни жизни представлена на рисунке 4.6. Четкие клинические критерии этого состояния пока не установлены, и диагноз ставится по данным гормональных исследований (определение в крови ТТГ, T_3 и T_4). У новорожденных, перенесших транзиторный гипотиреоидизм, по данным гормональных исследований, наиболее часта такая симптоматика: низкая масса при рождении, плохая прибавка массы тела, вялость, мраморность кожи, гипоксический синдром, мышечная гипотония, гипорефлексия, генерализованные цианоз или отечность неясного генеза, респираторные нарушения, затяжная транзиторная желтуха, склонность к гипогликемии, запорам, быстрой охлаждаемости, брадикардии.

Установлено, что особенно часто неонатальный гипотиреоидизм развивается у недоношенных детей со сроком гестации при рождении менее 32 нед., имевших тяжелые асфиксию и/или синдром дыхательных расстройств (СДР), сепсис, гипогликемии и др. Изучается целесообразность раннего назначения таким детям трийодтиронина (T_3) по 5—10 мкг ежедневно или в более позднем возрасте назначения тиреоидина (5—10 мг в сутки).

Симптоматикоадреналовый криз — патологическое состояние, развивающееся из-за чрезмерной активации мозгового слоя надпочечников и симпатического отдела нервной системы в процессе родового стресса. Наблюдается в первые часы жизни у детей, родившихся при «травматических» родах, с акушерскими травмами. Характерны: беспокойство, раздраженный крик, разбросан-

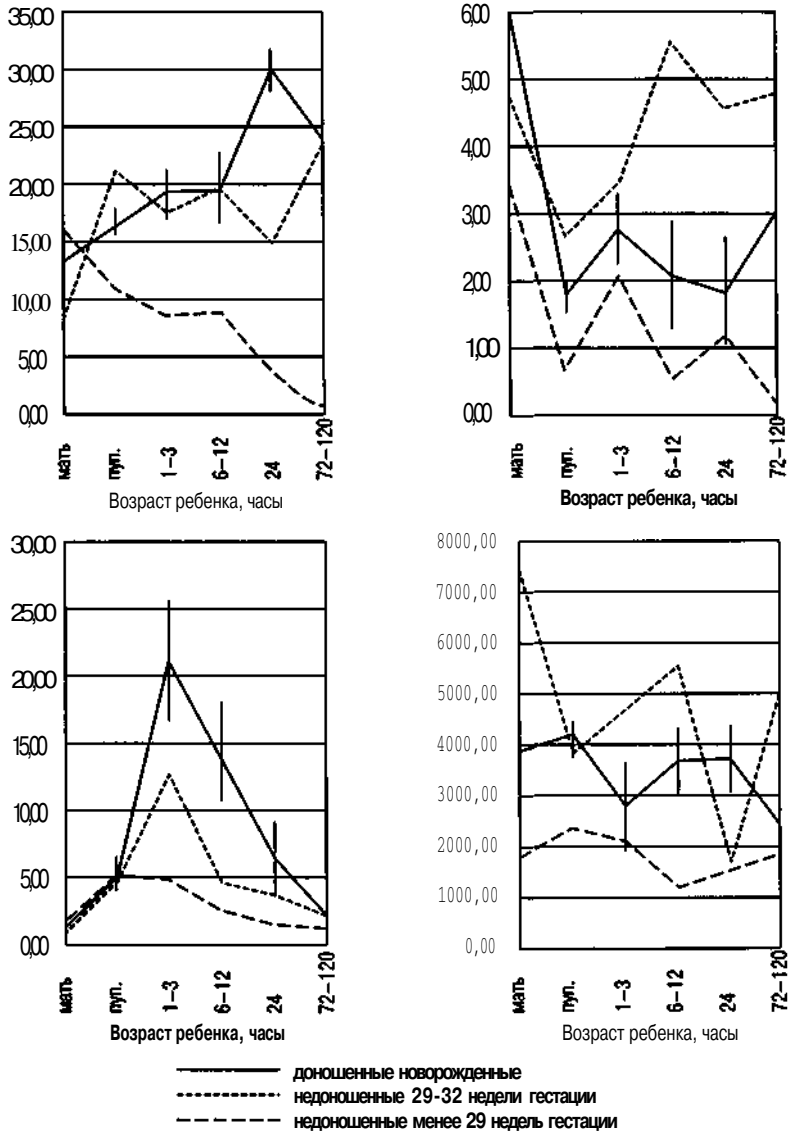


Рис. 4.6. Динамика уровней свободных тиреоидных гормонов, ТТГ и пролактина в крови недоношенных детей (Петренко Ю.В., 1996).

ные движения, крупноразмашистый тремор, тахикардия, одышка, некоторая бледность кожных покровов, повышение артериального давления, приглушение тонов сердца, а иногда нежный систолический шум, электрокардиографически — признаки нарушения метаболизма миокарда и даже субэндокардиальной гипоксии. Обычно вышеназванная симптоматика держится несколько часов (реже 1–2–3 дня) и требует лишь седативной терапии — натрия оксибутират (ГОМК) либо диазепам (седуксен), фенобарбитал (иногда в сочетании с дроперидолом — нейролептиком, потенцирующим их эффект).

Половой криз (гормональный криз, синкаиногенез, половое созревание в миниатюре, малый пубертат, генитальный криз и др.) включает следующие состояния, появляющиеся у 2/3 новорожденных детей (чаще у девочек).

Нагрубание молочных желез (физиологическая мастопатия), которая обычно начинается на 3–4-й день жизни; далее размеры железы увеличиваются, достигая максимума на 7–8-й день жизни (иногда на 5–6-й или на 10-й день). Затем постепенно степень нагрубания уменьшается. Увеличение молочных желез обычно симметричное, кожа над увеличенной железой, как правило, не изменена, но иногда слегка гиперемирована. Степень увеличения железы может быть различной — обычно максимальный диаметр ее 1,5–2 см. Иногда (самостоятельно или при пальпации железы в момент осмотра) можно видеть выделения из железы вначале сероватого, а потом и бело-молочного цвета содержимого (в старой литературе его называли «молоко ведьм»), по своему составу приближающегося к молозиву матери. Выдавливать содержимое увеличенной молочной железы не следует (опасность инфицирования). Лечения не требуется, но при очень сильном нагрубании молочной железы накладывают теплую стерильную повязку для предохранения от раздражения одеждой (иногда делают компресс с камфорным маслом). Увеличение молочных желез встречается практически у всех девочек и у половины мальчиков, но выраженное нагрубание — приблизительно у 1/3 девочек.

Десквамативный вульвовагинит — обильные слизистые выделения серовато-беловатого цвета из половой щели, появляющиеся у 60–70% девочек в первые три дня жизни, держатся 1–3 дня и затем постепенно исчезают.

Кровотечение из влагалища (метроррагия) обычно возникает на 5–8-й день жизни у 5–10% девочек, хотя скрытую кровь во влагалищной слизи можно обнаружить при исследовании практически у всех девочек с десквамативным вульвовагинитом. Длительность вагинального кровотечения 1, реже 2–3 дня, объем 0,5–1 и очень редко 2 мл. Лечения не требуется.

Милиа — беловато-желтоватые узелки размером 1–2 мм, возвышающиеся над уровнем кожи, локализующиеся чаще на крыльях носа и переносице, в области лба, подбородка, очень редко по всему телу. У 75–80% детей подобные изменения есть и на слизистой оболочке носа. Это сальные железы с обильным секретом и закупоренными выводными протоками. Отмечают примерно у 40% новорожденных. Проходит без лечения через 1–2 нед., хотя иногда бывают признаки легкого воспаления вокруг узелков, и тогда целесообразно 2–3 раза в день воспаленные места обрабатывать 0,5% раствором калия перманганата.

К проявлениям полового криза относят также: *арборизацию носовой слизи* (при просмотре высушенной слизи под микроскопом с малым увеличением и опущенным конденсором виден характерный рисунок, напоминающий лист

папоротника, рог оленя, оголенный куст; феномен диагностируют у 20—40% новорожденных); *гиперпигментацию кожи вокруг сосков и мошонки* — у мальчиков; *отек наружных половых органов* (держится 1–2 нед., а иногда дольше, но проходит самостоятельно, без лечения; отмечается у 5—10% новорожденных); *умеренное гидроцеле* (скопление прозрачной желтоватой жидкости между листками tunica vaginalis propria; проходит без всякого лечения на 2-й неделе или в середине — конце периода новорожденное™).

У недоношенных детей и детей с массой тела при рождении, отстающей от длины тела и срока гестации, половой криз встречается редко и выраженность его невелика.

В отношении генеза полового криза установлено, что гиперэстрогенный фон у плода стимулирует рост и развитие молочных желез, структурных отделов матки. «Лишение» организма новорожденного эстрогенов вызывает выраженные изменения именно в органах-мишенях этих гормонов. При достаточно быстром выведении из организма эстрогенов (так, уровень эстриола в крови новорожденного за первую неделю жизни снижается в десятки раз) молочные железы начинают активно реагировать на воздействие пролактина и быстро увеличиваются в размерах в связи с активизацией секреторной деятельности. Известно, что уровень пролактина в крови пупочной вены и артерии одинаков и в 1,5 раза выше, чем в крови матери. Падение содержания эстрогенов влечет за собой бурную реакцию матки новорожденной девочки, иногда вплоть до отторжения всего функционального слоя слизистой оболочки.

Половой криз, по мнению психиатров, играет важную роль в половой дифференцировке мозга, гипоталамуса (наряду с доказанной ролью в этом же плане высоких уровней адреналина и тестостерона в первые дни жизни). С другой стороны, у детей с четко выраженным половым кризом обычно редко бывает транзиторная желтуха новорожденных, менее выражена максимальная убыль первоначальной массы тела, и вообще период новорожденное™ протекает более гладко, с меньшей заболеваемостью.

Транзиторные особенности функции почек. *Ранняя неонатальная олигурия* отмечается у всех здоровых новорожденных первых 3 дней жизни. Во внутриутробном периоде почки довольно активно образуют мочу. На 30-й неделе беременности плод выделяет в околоплодную жидкость около 10 мл/ч мочи, а на 40-й неделе — 20—25 мл/ч. Перед родами доношенный ребенок заглатывает 400—500 мл околоплодных вод в сутки. Вместе с тем, в первую неделю жизни новорожденный выделяет в среднем 6–8 мл мочи (умножить на день жизни) на 1 кг массы тела в сутки. Причем в первые 12 ч жизни мочатся только 2/3 доношенных новорожденных, тогда как 8—10% выделяют первую порцию мочи только на 2-е сутки. Считается, что олигурия — это выделение мочи менее чем 15 мл/кг в сутки. Концентрация антидиуретического гормона (АДГ), ренина и альдостерона в пуповинной крови примерно вдвое выше, чем у матери, экскреция альдостерона у новорожденных втрое выше, чем у взрослых. Через 2–4 ч после рождения активность АДГ крови снижается, достигая уровня взрослых. На фоне физиологичного для детей первых дней жизни голодания, больших потерь жидкости, связанных с дыханием (около 1 мл/кг/ч), олигурия в первые дни жизни представляется очень важной компенсаторно-приспособительной реакцией.

Альбуминурия (более точно — протеинурия) также встречается у всех новорожденных первых дней жизни, являясь следствием повышенной проницаемости эпителия клубочков и канальцев.

Мочекислый инфаркт — отложение мочевой кислоты в виде кристаллов в просвете собирательных трубочек и в ductus papillaris; развивается у 25—30% доношенных новорожденных первой недели жизни, несколько реже — у недоношенных (10—15%) и очень редко — у глубоконедоношенных. У умерших на 3—4—5-й день жизни эти отражения макроскопически имеют вид тонких желто-оранжевых полосок, лучеобразно расходящихся от почечных лоханок. Дистрофии эпителия канальцев они не вызывают.

Инфарктная моча, наблюдающаяся в первую неделю жизни,— желто-кирпичного цвета, мутноватая, оставляющая нередко на пеленке соответствующего цвета пятно. У детей первой недели жизни в осадке мочи иногда находят гиалиновые и зернистые цилиндры, лейкоциты, эпителий. Все эти изменения проходят к концу недели, и обнаружение их с середины 2-й недели жизни — признак патологии.

Причина повышенного выделения мочевой кислоты с мочой (если у взрослых в суточной моче азот мочевой кислоты составляет 2,5—3 мг/кг, то у новорожденных — около 5—10 мг/кг) — прежде всего катаболическая направленность обмена веществ и распад большого количества клеток в это время (в основном лейкоцитов). Из нуклеиновых кислот ядер распадающихся клеток образуется много пуриновых и пиримидиновых оснований, конечным продуктом метаболизма которых и является мочевая кислота.

Транзиторный дисбактериоз — переходное состояние, развивающееся у всех новорожденных. При неосложненном течении беременности плод стерилен, в то время как внеутробная жизнь проходит в мире микроорганизмов, где естественной аутофлоре человека принадлежит очень большое физиологическое значение. Уже в момент рождения кожу и слизистые оболочки ребенка заселяет флора родовых путей матери. Источниками инфицирования могут являться также руки медперсонала, воздух, предметы ухода, молоко матери. При этом первичная бактериальная флора кишечника и кожи, слизистых оболочек представлена не только такими бактериями, как бифидобактерии, молочнокислые стрептококки, сапрофитный стафилококк, но и условно-патогенными стафилококками, кишечной палочкой с измененными ферментативными свойствами, различными штаммами протея, грибами, которые в небольшом количестве могут быть также естественными симбиотами взрослого человека. В работах многих отечественных педиатров показано, что во 2-й половине первой и на второй неделе жизни с кожи, слизистой носа, зева, из кала у 60—70% новорожденных можно выделить патогенные стафилококки, у 30—50% — энтеробактерии со сниженными ферментативными свойствами, дрожжеподобные грибы рода Кандида, у 10—15% — протей, гемолитические энтеробактерии. Из зева новорожденных при выписке из роддома в 20—40% посевов обнаруживают золотистый стафилококк, клебсиеллы, эшерихии. Транзиторному дисбактериозу способствует и то, что барьерная функция кожи и слизистых оболочек в момент рождения менее совершенна по ряду показателей, чем у детей конца первой недели жизни. Общеизвестно, что кислая реакция поверхности кожи играет определенную противобактериальную роль. В первый день после рождения

pH кожи — около 7,0, тогда как к 5—6-му дню достигает 5,0, а у ряда детей — даже 3,0. За первую неделю жизни существенно увеличивается кислотность желудочного сока, синтез факторов неспецифической защиты, иммуноглобулинов в стенке кишечника. Молоко матери является поставщиком бифидофлоры и приводит к вытеснению патогенной флоры или резкому снижению ее количества. В середине периода новорожденное™ в кале уже доминируют бифидумбактерии, — 10^8—10^{10} на 1 г фекалий (при естественном вскармливании).

Транзиторный катар кишечника (физиологическая диспепсия новорожденных, переходный катар кишечника). Расстройство стула, наблюдающееся у всех новорожденных в середине первой недели жизни. Первородный кал (меконий) — густая вязкая масса темно-зеленого (оливкового) цвета, выделяющаяся, как правило, лишь в течение 1—2, реже 3 дней. Далее стул становится более частым, негомогенным как по консистенции (комочки, слизь, жидкая часть), так и по окраске (участки темно-зеленого цвета чередуются с зеленоватыми, желтыми и даже беловатыми), более водянистым (пятно воды на пеленке вокруг каловых масс), а при микроскопии обнаруживают слизь, лейкоциты — до 30 в поле зрения, жирные кислоты. Такой стул называют переходным, а состояние — переходным катаром кишечника. Через 2—4 дня стул становится гомогенным по консистенции (кашицеобразным) и по окраске (желтым). При микроскопии уже не обнаруживают кристаллов жирных кислот, количество лейкоцитов снижается до 20 и даже 10 в поле зрения. В кале почти всех новорожденных имеется большое количество муцина (гиперсекреция слизи свидетельствует о выраженной катаральной реакции слизистой кишечника), а у 1/3 детей — небольшое количество тканевого белка.

Первичное бактериальное заселение кишечника новорожденных проходит в несколько фаз: I фаза, длящаяся 10—20 ч после рождения, — *асептическая;* II фаза, продолжающаяся до 3—5-го дня жизни, названа фазой *нарастающего инфицирования* — заселение кишечного тракта кишечными палочками, бифидобактериями, кокками, грибами, сарцинами и др.; III фаза — с конца первой недели — на второй неделе жизни — *стадия трансформации,* вытеснения других бактерий бифидофлорой, когда именно она становится основой микробного пейзажа.

В генезе переходного катара кишечника имеет значение и изменение характера питания на лактотрофный и раздражение его до сих пор не попадавшими в него жирами, новыми белками. Не у всех детей степень выраженности переходного катара кишечника одинакова, в частности, у некоторых стул учащается до 4—6 и более раз в сутки, очень водянист, у других новорожденных частота его — 2—3 раза в сутки, и водяного пятна на пеленке вокруг каловых масс нет.

Транзиторный дисбактериоз — физиологическое явление, но при несоблюдении санитарно-эпидемического режима, искусственном вскармливании, дефектах ухода дисбактериоз затягивается и может являться основой для наслоения вторичной инфекции или активации эндогенной патогенной флоры, заболевания ребенка.

Транзиторные особенности обмена веществ. *Катаболическая направленность обмена* — переходное состояние, характерное для всех детей первых 3 дней жизни, когда калораж высосанного молока не покрывает даже потребности основного обмена (50 ккал/кг/сут.). Способствует катаболизму первых дней жизни и избыток глюкокортикоидов, типичный для этого периода. Физиологическая целесоо-

бразность повышенного распада белков и жиров в период острой адаптации определяется тем, что при этом создаются условия для глюконеогенеза, перераспределения питательных веществ и энергии между органами с преимущественной доставкой их к тем, которые играют решающую роль в адаптации. Усиленный катаболизм имеет место не во всех органах: он минимален или отсутствует в головном мозге, сердце, гладкомышечной системе. Катаболическая реакция в первые дни жизни прежде всего охватывает лейкоциты, как полиморфноядерные, так и лимфоциты, а также эритроциты, поперечнополосатые мышцы.

Транзиторная гипераммониемия (ТГАМ) — пограничное состояние, впервые выявленное в 70-х годах у глубоконедоношенных детей со ЗВУР, но в дальнейшем верифицированное и у доношенных новорожденных. ТГАМ — подъем обычно на 2—3-й сутки жизни концентрации азота аммиака выше 40—45 мкмоль/л. У части детей с ТГАМ не выявлено никаких клинически выраженных расстройств, ноу других обнаружены: признаки угнетения ЦНС разной степени выраженности (вялость — вплоть до адинамии, вялость сосания, мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов, ступор, летаргия, кома), одышка с алкалозом, дыхательные расстройства, нередко требующие ИВЛ, желтуха вследствие гемолиза (у 3/4 детей с ТГАМ повышен уровень карбоксигемоглобина в крови), а нередко внутрижелудочковые и другие внутричерепные геморрагии, судороги, обезвоживание. Частота развития ТГАМ у глубоконедоношенных доходит до 50%. Основной провоцирующий ее фактор — перинатальная гипоксия. ТГАМ обнаруживают примерно у 1/4—1/3 недоношенных новорожденных, перенесших последнюю (независимо оттого, родился ребенок в асфиксии или нет). Обычно высокий уровень аммония в крови держится несколько дней, но у некоторых детей, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию, сочетающуюся с выраженными гипербилирубинемиями, постгипоксическими пневмо- и энцефалопатиями, гипераммониемия (ГАМ) может сохраняться несколько недель. При очень высокой ГАМ необходимо исключить наследственные дефекты обмена мочевины, метаболизма аминокислот, карнитина, I тип гликогенной болезни, синдром Ретта, иатрогенные влияния (массивные дозы фенобарбитала, дифенина в сочетании с фуросемидом или другими диуретиками, нерациональное парентеральное питание и др.).

ТГАМ обычно лечения не требует, но при очень высоких цифрах ГАМ, сочетающихся с выраженными признаками угнетения ЦНС, показаны заменные переливания крови, перитонеальный диализ. У более старших детей и взрослых с ГАМ, в частности с синдромом Рея, внутривенно вводят аргинин, внутрь назначают лактулозу.

Транзиторная гипертирозинемия — пограничное состояние, выявляемое, по данным американских неонатологов, у 5—10% новорожденных (Леви Х.Л., 1991) из-за отставания созревания оксидазы парагидроксифенилпировиноградной кислоты, что приводит к резкому повышению уровня тирозина в сыворотке крови — вплоть до 600 мг/л (при нормальном уровне до 22 мг/л). Начинается подъем уровня тирозина в крови в конце первой недели жизни, но пик концентрации может приходиться на конец первого — второй месяц жизни. Факторами высокого риска развития транзиторной гипертирозинемии являются: 1) недоношенность; 2) искусственное вскармливание с большими белковыми нагрузками (3 г/кг массы тела в сутки и более); 3) гиповитаминоз С

У большинства детей с транзиторной гипертирозинемией отсутствуют какие-либо клинические симптомы, но у части из них могут быть замечены летаргия, нарушения питания, снижение двигательной активности. Назначение таким детям аскорбиновой кислоты в дозе 0,025 г в сутки быстро активирует упомянутый энзим, ликвидирует как биохимические аномалии, так и клинические расстройства. Д.Н.Рейс и соавт. (1989) обнаружили несколько сниженный интеллект у детей, перенесших транзиторную неонатальную гипертирозинемию. О возможности транзиторной гипертирозинемии необходимо помнить, что у таких детей в крови высок и уровень фенилаланина, что приводит к положительному тесту Гатри при скрининг-обследовании на фенилкетонурию. Значит, у всех детей с положительным результатом скрининга на фенилкетонурию надо анализировать аминокислотный спектр сыворотки крови. При фенилкетонурии уровень тирозина в сыворотке крови нормальный, что и позволяет быстро провести дифференциальный диагноз.

Активированные гликолиз, гликогенолиз с понижением уровня глюкозы в крови и повышением содержания кетоновых тел, неэстерифицированных жирных кислот типичны для всех новорожденных. Уровень глюкозы при рождении в крови здорового доношенного ребенка несколько ниже (около 80%), чем у матери, составляя в среднем 4 ммоль/л, колеблется в крови пупочной вены от 2,83 до 5 ммоль/л. Минимальные уровни глюкозы в крови отмечают через 30—90 минут после рождения, но у здоровых доношенных новорожденных они самостоятельно, без всякого лечения и даже на фоне голодания, повышаются к 4—5-му часу жизни.

Динамику уровня глюкозы в капиллярной крови доношенных новорожденных на первой неделе жизни см. на рисунке 4.2. Снижение уровня глюкозы в первые часы и дни жизни обусловлено особенностями эндокринного статуса при рождении и голоданием. В период голодания ребенок потребляет энергию из запасов гликогена и бурого жира. В момент рождения запасы гликогена у доношенного новорожденного достаточно велики. Накопление происходит в последние сроки внутриутробной жизни. Относительное количество гликогена при рождении (на единицу массы органа): в печени в 2 раза больше, чем у взрослых; в сердце — в 10 раз; в скелетных мышцах — в 35 раз. Однако и этих запасов оказывается недостаточно для поддержания в крови постоянного уровня глюкозы. Уже через 3 часа после рождения количество гликогена в печени уменьшается на 90%, а к 6—12 ч остаются лишь его следы, в то время как с 4—5 суток концентрация его увеличивается, достигая к концу неонатального периода того же уровня, что и у взрослых. Дети, родившиеся до срока (недоношенные), с малой массой тела при рождении, переношенные, испытавшие внутриутробную гипоксию и асфиксию в родах, и некоторые другие имеют меньшие запасы гликогена в печени и бурого жира, раньше их исчерпывают, и потому у них концентрация глюкозы в крови снижается быстрее и до гораздо более низких величин, Длительнее держится на низком уровне. Особенности гормонального статуса крови и динамику активности печеночных ферментов сразу после рождения (повышение в родах концентрации в крови адреналина и глюкагона в 3—5 раз, способствующее гликогенолизу и липолизу, высокие уровни при рождении кортизола и СТГ, стимулирующие глюконеогенез, уменьшение концентрации в крови в первые часы жизни инсулина, остающейся низкой в течение несколь-

ких дней, — стимул обоих процессов, а также возрастание в это же время числа глюкагоновых рецепторов в печени, повышение активности в печени гликоген-фосфорилазы, фосфоэтанолпируваткарбоксикиназы, обеспечивающих распад гликогена и глюконеогенез, и уменьшение активности гликоген-синтетазы — ключевого фермента синтеза гликогена) должно рассматривать как адаптивное в условиях физиологического голодания в первые 3 дня жизни, ибо лишь к этому времени ребенок начинает высасывать такое количество молока, которое покрывает энергетически его основной обмен. Мышечный гликоген не является источником глюкозы крови, им могут быть лишь аминокислоты, образующиеся при катаболизме мышечных белков и являющиеся пулом глюконеогенеза.

Диагноз неонатальной гипогликемии сейчас ставят в том случае, когда концентрация глюкозы в крови меньше, чем 2,2 ммоль/л (40 мг%), хотя в 70-х — начале 80-х годов для детей первых 3 дней жизни руководствовались величиной 1,67 ммоль/л (30 мг%). Поэтому, если в начале 80-х годов выявляемая частота неонатальных гипогликемии была около 8% (0,2—0,3% — у здоровых доношенных, 6—10% — у недоношенных и 37% — у недоношенных с задержкой внутриутробного развития), то при использовании нового критерия общая частота гипогликемии в неонатальном периоде, по данным ряда авторов, доходит до 20%. Подробнее об этом, а также клинику и лечение гипогликемии см. в гл. IX.

Активированный липолиз — переходное состояние, выявляемое лабораторно, отмечающееся у подавляющего большинства новорожденных. При расщеплении жиров большие энергетические траты новорожденного покрываются более эффективно. Однако окисление жира при недостатке углеводов происходит не полностью, что и приводит к кетозу. Содержание кетоновых тел в пуповинной крови составляет в среднем 0,46 ммоль/л, на 4-й день повышается на 2,34 ммоль/л, а на 10—14-й день составляет 0,136 ммоль/л. Уровень жирных кислот крови к 4-му дню жизни превышает их уровень в пуповинной крови на 25—30%. Учитывая, что накопление бурого жира наиболее интенсивно идет в последний месяц внутриутробного развития, понятно, что у недоношенных детей в первую неделю жизни липолиз гораздо менее активен, чем у доношенных, так же как и то, что они более склонны к гипогликемии как из-за малых запасов гликогена, так и меньшей активности глюконеогенеза.

И.С.Цыбульская описала у недоношенных новорожденных, родившихся от матерей с осложненным течением беременности и родового акта, *синдром энергетической недостаточности:* сонливость, малая двигательная активность, вялость, мышечная гипотония и гипорефлексия, цианотичная окраска, сухость и шелушение кожных покровов, одышка с периодами апноэ, тахикардия, приглушение тонов сердца, позднее отпадение пуповины и заживление пупочной ранки, раннее появление и затяжное течение транзиторной гипербилирубинемии, отечность и пастозность тканей, сохраняющиеся 5 и более суток.

Транзиторный ацидоз — пограничное состояние, характерное для всех детей в родах, ибо в этот момент вследствие особенностей маточно-плацентарного кровотока (уменьшение его, приводящее к периодам гипоксемии у плода во время схваток) pH крови плода всегда уменьшается на 0,08—0,2, составляя в момент рождения около 7,27—7,29 (табл. 4.4). В первые 15—30 мин внеутробной жизни не только не происходит повышения pH, но даже несколько снижается. В эти же первые 15—30 мин жизни имеется тенденция к нарастанию Pco_2 и уров-

Таблица 4.4

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_2 (мм рт.ст.)	44±4,05	42+5,1	46,3+4,2
Рог (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**

ня лактата в крови. Только к окончанию периода острой адаптации к внеутробной жизни Рог крови начинает повышаться и доходит до нижних границ нормы у детей грудного возраста (70 мм рт.ст. — 9,3 кПа). Ацидоз при рождении, как правило, метаболический с величинами BE около -10 ммоль/л (нарастание в родах на 3—5) и лишь у небольшого количества детей смешанный — метаболически-респираторный (около 1/5 здоровых доношенных). Нормализация активной реакции крови (pH) до величин, характерных для детей более старшего возраста и взрослых (7,35), происходит у здоровых доношенных детей во второй половине первых суток жизни (см. рис. 4.2), а метаболического компонента ацидоза — к концу первой недели жизни (BE=0±2 ммоль/л).

Транзиторная активация перекисного окисления липидов — лабораторный феномен, отмечающийся при рождении у всех новорожденных. Это адаптивная реакция в условиях резкой перестройки кислородного режима организма, способствующая большей лабильности эритроцитарных мембран, активирующая фагоцитоз. Существенно более высокие уровни конъюгированных диенов, диенкетонов, малонового диальдегида отмечаются у детей первых 3 дней жизни. При этом в то же время у ребенка повышена также активность основного защитного фермента антиоксидантной системы — супероксиддисмутазы.

Во второй половине первой недели жизни активность как перекисного окисления липидов, так и супероксиддисмутазы снижается до показателей, характерных для здоровых взрослых. Однако у глубоконедоношенных и детей с резкой задержкой внутриутробного развития, а также перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, с одной стороны, как при рождении, так и в дальнейшем в связи с проведением кислородотерапии, отмечается существенно активированное образование перекисных соединений, с другой — очень низкая активность супероксиддисмутазы. Чрезмерно активированное перекисное окисление липидов на фоне сниженной активности системы антиоксидантной защиты может привести к повреждению тканей, в частности к поражению мозга (медиатором может быть накопление в цитозоле нейронов ионов кальция), способствовать его отеку, так же как и отеку легких. В 80-х годах установлено, что поражение глаз у недоношенных — ретролентальная фиброплазия (РЛФ), в своей патогенетической основе во многом определяется именно дефицитом антиоксидантной защиты, в частности

низкой активностью супероксиддисмутазы и чрезмерной активностью перекисного окисления липидов. Поэтому РЛФ была отнесена к *«свободнорадикальной болезни недоношенных»*. Понятно, что у доношенных детей без неблагоприятного преморбидного фона транзиторная активация перекисного окисления липидов не требует лечения и, более того, способствует уменьшению транзиторной гипербилирубинемии. В то же время любой вид кислородотерапии у новорожденных, особенно недоношенных, из-за упомянутых опасностей всегда необходимо контролировать, не допуская гипероксии. В разных странах для лечения и борьбы со «свободнорадикальной болезнью» используют витамин Е. Сейчас оценивается клиническая эффективность экзогенной супероксиддисмутазы.

Транзиторные гипокальциемия и гипомагниемия — пограничные состояния, развивающиеся у немногих новорожденных, тогда как снижение уровня кальция и магния в крови в первые двое суток жизни типичны для всех детей. В сыворотке пуповинной крови уровень кальция составляет 2,59—2,74 ммоль/л, фосфора — 1,84 ммоль/л, магния — 0,85—0,95 ммоль/л. К концу первых суток жизни концентрация кальция в сыворотке крови снижается до 2,2—2,25 ммоль/л, концентрация магния — до 0,66—0,75 ммоль/л, а фосфора — нарастает до 1,94—2,10 ммоль/л. На этих низких цифрах уровень магния держится 2 дня, а кальция — 4—5 дней, а затем постепенно их концентрация доходит до величин, характерных для детей более старшего возраста и взрослых (кальций — 2,25—2,74 ммоль/л; магний — 0,78—0,91 ммоль/л). Причину указанных изменений в настоящее время видят в резком подъеме секреции кальцитонина после рождения на фоне функционального гипопаратиреоидизма в раннем неонатальном периоде. У отдельных детей — как доношенных, родившихся от матерей с сахарным диабетом или остеомаляциями, в асфиксии, так и особенно у недоношенных, уровни кальция и магния в сыворотке крови могут быть значительно более низкими. Неонатальную гипокальциемию диагностируют в случае обнаружения уровня кальция в сыворотке крови более низкого, чем 1,75 ммоль/л, а гипомагниемию — 0,62 ммоль/л. Клинику и лечение см. в гл. IX.

Транзиторная потеря первоначальной массы тела. Возникает главным образом вследствие голодания (дефицит молока и воды) в первые дни жизни.

Средняя масса тела при рождении у здоровых доношенных мальчиков около 3500-3600 г, а у девочек - 3200-3300 г (при длине тела 48-52 см), у 8-10% детей она ниже 2800 г, а у 20—25% — свыше 3500 г и у 4—6% — свыше 4000 г. Чрезмерно крупным считается ребенок, имеющий массу при рождении более 4500 г. Рождение гигантских детей (масса тела 5000 г и более) наблюдается редко - 0,05-0,1%.

Независимо от массы тела при рождении в первые дни жизни у ребенка наблюдается ее потеря. Максимальная убыль первоначальной массы тела (МУМТ) обычно наблюдается на 3—4-й, реже на 5-й день. Выражают МУМТ в процентах по отношению к массе при рождении при благополучном течении беременности и родов; в оптимальных условиях вскармливания **и** выхаживания у здоровых доношенных новорожденных МУМТ, как правило, не превышает 6%.

Факторами, способствующими большим величинам МУМТ, являются: недоношенность, большая масса тела при рождении, затяжные роды, родовая травма и др., гипогалактия у матери, высокая температура и недостаточная

влажность воздуха в палате новорожденных (кувезе), большие потери тепла ребенком (неправильное расположение кувеза у холодной («уличной») стены и др.). Не всегда при МУМТ более 6% можно установить ее причину. Вероятно, новорожденные с индивидуально большим количеством воды при рождении могут иметь большую степень МУМТ, поэтому допустимыми колебаниями считают 3—10%. МУМТ, большие, чем 10%, у доношенного свидетельствуют о заболевании или о нарушениях в выхаживании ребенка. Меньшие величины МУМТ обычно бывают у девочек, детей с гормональным кризом (по сравнению с теми, у кого не было его клинических проявлений), у родившихся при повторных родах, приложенных к груди матери в первые 2 часа жизни, находящихся на режиме «свободного питья».

Патогенез потери первоначальной массы тела в основном связывают с обезвоживанием, потерей воды perspiratio insensibilis (неощутимые потери воды с дыханием, потом). Общепризнанно, что 70—75% МУМТ — потери воды именно таким путем. Из этой потери около 20—25% приходится на выделение с потом. Считается, что у здоровых доношенных новорожденных можно выделить 3 ступени МУМТ (соответственно и 3 степени гипогидратации).

Первая степень (МУМТ менее 6%) — клинических признаков эксикоза нет, за исключением некоторой жадности сосания и иногда беспокойства, но лабораторные данные свидетельствуют о внутриклеточной гипогидратации (увеличение концентрации натрия в плазме, калия — в эритроцитах, высокие величины калий-азотного коэффициента мочи).

Вторая степень (МУМТ 6—10%) — клинические признаки могут отсутствовать, или наблюдаются жажда, яркость слизистых при некоторой бледности кожи, медленное расправление кожной складки, тахикардия, одышка, беспокойство, раздражительный крик; лабораторно выявляют четкие признаки внутриклеточной гипогидратации и внеклеточного обезвоживания (повышение гематокритного числа, общего белка сыворотки крови, тенденция к олигурии и повышению относительной плотности мочи по сравнению с детьми с первой степенью МУМТ).

Третья степень (МУМТ более 10%) — жажда, выраженная сухость слизистых оболочек и кожных покровов, медленное расправление кожной складки, западающий родничок, тахикардия, одышка, нередко гипертермия, тремор и двигательное беспокойство, но иногда адинамия, арефлексия, глухие тоны сердца, мраморность кожи, акроцианоз; лабораторно диагностируют выраженные признаки как внутриклеточной, так и внеклеточной гипогидратации: гипернатриемия выше 160 ммоль/л, гемоконцентрация (гематокритное число 0,7; общий белок плазмы — 74 г/л), олигурия (диурез 3—5 мл/кг/сут.) и повышение относительной плотности мочи в день до 1,018—1,020 (при первой и второй степени соответственно — 1,006—1,010).

Профилактика гипогидратации третьей степени при транзиторной убыли первоначальной массы тела заключается в мероприятиях по рациональной организации ухода за новорожденными: раннее прикладывание детей к груди, температурный режим, не допускающий перегревания ребенка. Считается, что при суточной потере массы тела более 3,5-4,0%, перегревании ребенка, появлении клинических и/или лабораторных признаков обезвоживания, полицитемии, гипогликемии целесообразно допаивать ребенка между кормлениями ли-

бо 5% раствором глюкозы, либо 5% раствором глюкозы пополам с раствором Рингера. Подробности — в гл. IX. На каждый градус повышения температуры воздуха в палате более 25°С доношенному ребенку обычно дают дополнительно к молоку жидкость в количестве 5–6 мл/кг/сут.

Восстановление массы тела при рождении после транзиторной ее убыли обычно наступает к 6—7-му дню жизни у 75—80% новорожденных, к 10-му дню — у всех здоровых детей. Недоношенные III—IV степени и новорожденные с крупной или гигантской массой тела при рождении, больные дети медленнее восстанавливают потерю первоначальной массы тела. Целесообразный уход — оптимальный тепловой режим, своевременное выявление и рациональная тактика при гипогалактии, раннее прикладывание к груди — основные факторы, которые способствуют раннему восстановлению МУМТ.

Транзиторное нарушение теплового баланса. Возникает у новорожденных вследствие, с одной стороны, несовершенства процессов теплорегуляции, с другой — повышения или понижения температуры окружающей среды, неадекватного адаптивным возможностям ребенка (новорожденные легко перегреваются и охлаждаются при неоптимальных для них внешних условиях).

Основными особенностями процесса теплорегуляции у новорожденных являются: 1) более высокая теплоотдача по отношению к теплопродукции; 2) резко ограниченная способность увеличивать теплоотдачу при перегревании или способность увеличивать теплопродукцию в ответ на охлаждение; 3) неспособность давать типичную лихорадочную реакцию (т.е. перестраивать тепловой гомеостаз так, как это отмечается при лихорадке у взрослых) из-за нечувствительности мозга к лейкоцитарному пирогену (ПГЕ) и большой концентрации в крови аргинин-вазопрессина, снижающего температуру тела.

Повышенная теплоотдача новорожденных обусловлена в 3 раза большими удельными величинами поверхности тела на 1 кг массы тела (у взрослых — 0,023 $м^2$/кг, у доношенных новорожденных — 0,065 $м^2$/кг), а также в 2 раза большими величинами минутного объема дыхания при пересчете на 1 кг массы тела. Отсюда потери тепла у новорожденных конвекцией, радиацией и испарением при пересчете на 1 кг массы тела гораздо большие, чем у взрослых. Увеличение теплопродукции у новорожденных при охлаждении возможно за счет активации обмена веществ при отсутствии или резко сниженной способности увеличить ее за счет повышения мышечной активности (сократительного термогенеза). В первые 10—15 мин жизни снижены резервы теплопродукции, так как даже у здоровых доношенных детей в это время сохраняется гипоксемия, несколько нарастает ацидоз и увеличивается P_{CO2} в крови, что ограничивает возможность активации скорости обмена веществ. Способность увеличивать теплопродукцию при охлаждении возрастает до величин, характерных для конца неонатального периода и более старших детей, лишь через несколько часов после рождения.

Основным резервом тепловой энергии для теплопродукции новорожденного является бурая жировая ткань (обеспечивает 90% потребностей в тепловой энергии), составляющая 6–8% массы тела у доношенного новорожденного (у глубоконедоношенных — 1% массы тела и менее), локализующаяся глубоко внутри тела — в области шеи, между челюстями, вдоль позвоночника в средостении, в брюшной полости вокруг почек, надпочечников. В связи с этим резервы теплопродукции у недоношенных по сравнению с доношенными детьми существенно

ниже, и они нуждаются сразу же после рождения в гораздо более активной «температурной защите». Около 10% потребностей новорожденного в тепловой энергии обеспечивается гликогенолизом. Запасы гликогена у плода наибольшие после 32—34-й недели беременности, и глубоконедоношенные их лишены, что также предрасполагает их (по сравнению с доношенными детьми) как к более выраженной физиологической гипотермии после рождения, так и к гипогликемиям.

Транзиторная гипотермия — понижение температуры тела. При рождении температура окружающей ребенка среды снижается на 12—15°С. Это приводит к тому, что в первые 30 мин после рождения температура кожных покровов конечностей может снижаться на 0,3°С в 1 мин, а в прямой кишке — на 0, ГС, т.е. на коже живота температура около 35,5—35,8 "С (при температуре воздуха в родильном зале 22—23°С). Далее происходит подъем температуры тела, и к 5–6 ч жизни устанавливается гомойотермия. Температура в прямой кишке при рождении отражает не только внутриматочную температуру, но и активность компенсаторно-приспособительных реакций, метаболических процессов в организме ребенка. Известно, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, проведенного до начала родовой деятельности, температура в прямой кишке ниже, а у новорожденных с острой интранатальной гипоксией выше (38°С и более), чем у детей, появившихся на свет в результате спонтанных неосложненных родов. Позднее восстановление сниженной после рождения температуры тела также указывает на недостаточную активность компенсаторно-приспособительных реакций ребенка.

Снижение температуры в прямой кишке наблюдается у всех детей после рождения. У недоношенных детей, детей с асфиксией, осложнившейся кровоизлиянием в мозг, а также при патологическом ацидозе, особенно дыхательном, снижение температуры тела может быть более резким. Показано, что у обнаженного мокрого ребенка, родившегося в асфиксии, помещенного на открытом столе при температуре воздуха в комнате 25°С, температура кожи на конечностях через 5 мин снижается на 4°С, а температура внутренних органов — на 2°С через 30 мин.

Современные исследования (Быстрова К.С. и ее шведские коллеги; Acta Paediatr, 2003. — Vol. 92. — P. 320—328) показывают, что у детей, выложенных сразу после рождения на живот матери и прикрытых сверху простым одеяльцем (контакт «кожа к коже» в течение 2 ч), по сравнению с детьми, находящимися на руках у матери или медсестры и запеленутыми, отмечается существенно менее выраженная и длительная транзиторная гипотермия. Из этого авторы делают вывод, что ранний контакт «кожа к коже» способствует нивелировке влияния родового стресса на ребенка, в частности на гемоциркуляцию.

Холодовой стресс. Выраженная гипотермия диагностируется при температуре тела в подмышечной впадине ниже 36°С. Он характеризуется угнетением ЦНС разной выраженности, слабым криком, тахикардией, сменяющейся брадикардией, артериальной гипотензией, отеками, склеремой, тахи- или брадипноэ, апноэ, гиповентиляцией, отеком легких или легочным кровотечением, поли- а затем олигурией, мышечной гипер- и затем гипотонией, вялым сосанием или отказом от него, срыгиваниями, вздутием живота, повышенной кровоточивостью, ацидозом, гипогликемией. Подробнее — см. гл. VIII.

Для профилактики переохлаждения ребенка после появления из родовых путей укутывают в стерильную (оптимально подогретую пеленку), осторожно вы-

тирают (промокают) этой пеленкой для предотвращения потерь тепла при испарении околоплодных вод с кожи, удаляют ее, заменяя на сухую. Затем помещают новорожденного на подогреваемый столик под лучистый источник тепла (уменьшение теплопотери радиацией и конвекцией). В родильном зале поддерживают температуру воздуха не менее 24—25°С (а для недоношенных детей — не менее 30°С). Учитывая, что голова — 20% поверхности тела, важно надеть шапочку, чтобы уменьшить теплопотери. Реанимационный столик или кувез не должны стоять у окна, если же это необходимо, то между ними должна стоять ширма.

Транзиторная гипертермия возникает, как правило, на 3—5-й день жизни, и в настоящее время при оптимальных условиях выхаживания частота ее составляет 0,3—0,5%. Температура тела может повышаться до 38,5—39,5°С и выше. Ребенок беспокоен, жадно пьет, у него отмечается сухость слизистых и другие признаки обезвоживания. Способствуют развитию транзиторной гипертермии перегревание (при температуре воздуха в палате для здоровых доношенных новорожденных выше 24°С, расположение кроватки ребенка рядом с батареей отопления или под прямыми солнечными лучами и т.д.), недопаивание. Часто МУМТ у детей с транзиторной лихорадкой более 10%. Она отмечается и у детей с суточной потерей массы тела более 3,5—4%. Наиболее распространенная точка зрения на генез транзиторной гипертермии — обезвоживание. Вместе с тем некоторые авторы связывают ее с катаболической направленностью обмена («белковая лихорадка», по А.Ф.Туру), гипернатриемией.

Терапевтическая тактика при транзиторной гипертермии сводится к физическому охлаждению (ребенка оставляют свободным от пеленок, конечно, под контролем систематического измерения температуры тела), назначению дополнительного количества жидкости (5% раствор глюкозы до 50—100 мл внутрь).

Транзиторные изменения кожных покровов. Эти состояния в той или иной степени отмечаются практически у всех новорожденных в первую неделю жизни.

Простая эритема — реактивная краснота кожи, возникающая после удаления первородной смазки и первой ванны. В первые часы жизни эта краснота имеет иногда слегка цианотичный оттенок. На вторые сутки эритема становится наиболее яркой, и далее интенсивность ее постепенно уменьшается, а к середине — концу первой недели жизни она исчезает. У недоношенных детей и новорожденных от матерей с сахарным диабетом эритема более выраженная и держится дольше — до 2—3 недель.

Физиологическое шелушение кожных покровов — крупнопластинчатое шелушение кожи, возникающее на 3—5-й день жизни у детей с особенно яркой простой эритемой при ее угасании. Оно чаше бывает на животе, груди. Особенно обильное шелушение отмечается у переношенных детей. Лечения не требует, шелушение проходит самостоятельно.

Родовая опухоль — отек предлежащей части вследствие венозной гиперемии, проходит самостоятельно в течение 1-2 дней. Нередко на месте родовой опухоли имеются мелкоточечные кровоизлияния (петехии), также исчезающие самостоятельно.

Токсическая эритема отмечается у 10—20% новорожденных и возникает на *2—3-й* день жизни, это эритематозные слегка плотноватые пятна, нередко с серовато-желтоватыми папулами или пузырьками в центре, располагающиеся чаще группами на разгибательных поверхностях конечностей вокруг суставов,

на ягодицах, груди, реже животе, лице. Иногда высыпания очень обильные и покрывают все тело, иногда же единичные, но крупные (до 3 см в диаметре). Они очень редко бывают на ладонях, стопах, слизистых. В течение 1–3 дней могут появиться новые высыпания, хотя чаще через 2–3 дня после появления сыпь бесследно исчезает. Состояние детей, как правило, не нарушено, температура тела нормальная. При очень обильной токсической эритеме ребенок бывает беспокойным и у него наблюдается диарея, микрополиадения, умеренное увеличение селезенки, в крови — эозинофилия. Эозинофилы обнаруживают и при микроскопии мазка содержимого папул и пустул. Токсическая эритема — аллергоидная реакция (в содержимом пузырьков и папул при гистологическом исследовании — эозинофилы), т.е. присутствуют патохимическая и патофизиологическая стадии аллергической реакции, но нет иммунологической. Патохимическая стадия (дегрануляция тучных клеток и выделение биологически активных веществ — медиаторов аллергических реакций немедленного типа) происходит под влиянием неспецифических либераторов - охлаждения, протеинов, всосавшихся нерасщепленными из кишечника, эндотоксинов первичной бактериальной флоры кишечника. Сыпь постепенно угасает (через 2–3 дня). Лечения обычно не требует, но при очень обильной токсической эритеме целесообразно назначить дополнительное питье (30–60 мл 5% раствора глюкозы), димедрол (0,002 г 3 раза в день внутрь). Мнение о том, что дети с токсической эритемой предрасположены в дальнейшем к аллергическому диатезу, не обосновано для большинства, но справедливо для части детей. У этой группы новорожденных отмечают наследственную предрасположенность, пищевые погрешности в питании беременной, гестоз у матери.

Милиариа — высыпания, обычно в области складок, обусловленные закупоркой потовых желез, бывают трех типов: 1) поверхностные тонкостенные везикулы (miliaria crystallina); 2) небольшие групповые эритематозные папулы (miliaria rubra); 3) неэритематозные пустулы (miliaria pustulosis, miliaria profunda).

Перегревание, высокая влажность увеличивают появление милиарий. Часто сочетаются с токсической эритемой. Лечения не требуют, самостоятельно исчезают через 1–2 недели.

Транзиторный неонатальный пустулярный меланоз — высыпания, которые могут быть при рождении или развиться на первой неделе жизни на лбу, грудной клетке, руках, ногах, и имеющие три стадии: *первая стадия* — маленькие поверхностные везикулопустулы с отсутствием или минимальной эритемой вокруг; *вторая* — кружевоподобные плотные, покрытые корочкой выступающие над поверхностью кожи пятна, окруженные гиперпигментированным венчиком; *третья* — гиперпигментированные пустулы.

Общее состояние детей не нарушено, они активно сосут, температура тела — нормальная. Патогенез не ясен. При микроскопии содержимого обнаруживают клеточный детрит, полиморфноядерные лейкоциты, единичные эозинофилы. Обычно исчезают через 2–3 суток, но гиперпигментированные пятна могут исчезать лишь к 3 месяцам. Лечения не требуют. Дифференцируют со стафилодермиями, токсической эритемой, врожденным кандидозом.

Акне новорожденных (неонатальный пустулез головы) — маленькие красные пустулы на лице, сохраняются в течение первой недели жизни. Проходят самостоятельно, без всякого лечения на второй неделе жизни.

Транзиторная гипербилирубинемия, физиологическая желтуха новорожденных (icterus neonatorum). Развивается у всех новорожденных в первые дни жизни, тогда как желтушность кожных покровов — лишь у 60—70%. Нормальной концентрацией билирубина в сыворотке пуповинной крови считают 26—34 мкмоль/л. Практически у всех новорожденных в первые дни жизни концентрация билирубина в сыворотке крови увеличивается со скоростью 1,7—2,6 мкмоль/л/ч, достигая на 3—5-й день в среднем 103—107 мкмоль/л. Приблизительно у 1/3 доношенных новорожденных подъем концентрации билирубина меньший и у 1/3 — больший — доходит до 171 мкмоль/л. При транзиторной желтухе увеличение уровня билирубина идет за счет неконъюгированной его фракции — непрямого билирубина. Желтизна кожных покровов появляется при транзиторной желтухе новорожденных на 2—3-й день жизни, когда концентрация непрямого билирубина достигает у доношенных новорожденных 51—60 мкмоль/л, а у недоношенных — 85—103 мкмоль/л.

Транзиторная желтуха реже встречается и менее выражена у детей, рано приложенных к груди, часто прикладываемых к груди, находящихся на искусственном вскармливании, имеющих гормональный криз, по сравнению с новорожденными, приложенными к груди на 2-е сутки, кормящимися строго по часам, находящимися на естественном вскармливании или не имевших гормонального криза. Она развивается чаще и более выражена у новорожденных с синдромами плацентарной трансфузии, ведущими к полицитемии, а также у недоношенных, у которых сопровождается более высокой гипербилирубинемией. Причем у недоношенных ядерная желтуха может возникнуть при гипербилирубинемии около 171 мкмоль/л. Транзиторная желтуха сравнительно реже развивается у детей с внутриутробно отошедшим меконием, т.е. родившихся в асфиксии.

Патогенез транзиторной желтухи новорожденных связывают с рядом факторов (схема 4.7):

1. Повышенным образованием билирубина (137—171 мкмоль/кг/сут. у новорожденных в первые сутки жизни и 60 мкмоль/кг/сут. — у взрослых) вследствие: а) укороченной продолжительности жизни эритроцитов из-за преобладания эритроцитов с фетальным гемоглобином; б) выраженного неэффективного эритропоэза; в) повышенного образования билирубина в катаболическую фазу обмена из неэритроцитарных источников гема (миоглобин, печеночный цитохром и др.).

2. Пониженной функциональной способностью печени, проявляющейся в: а) сниженном захвате непрямого билирубина гепатоцитами; б) низкой способности к глюкуронированию билирубина из-за низкой активности глюкуронилтрансферазы и уридиндифосфоглюкозодегидрогеназы в основном по причине угнетения их гормонами матери; в) сниженной способности к экскреции Б из гепатоцита.

3. Повышенным поступлением непрямого билирубина из кишечника в кровь в связи с: а) высокой активностью β-глюкуронидазы в стенке кишечника; б) поступлением части крови от кишечника через венозный (аранциев) проток в нижнюю полую вену, минуя печень, т.е. нарушением гепатоэнтерогенной циркуляции билирубина; в) стерильностью кишечника и слабой редукцией желчных пигментов. Для сравнения приводим схему об-

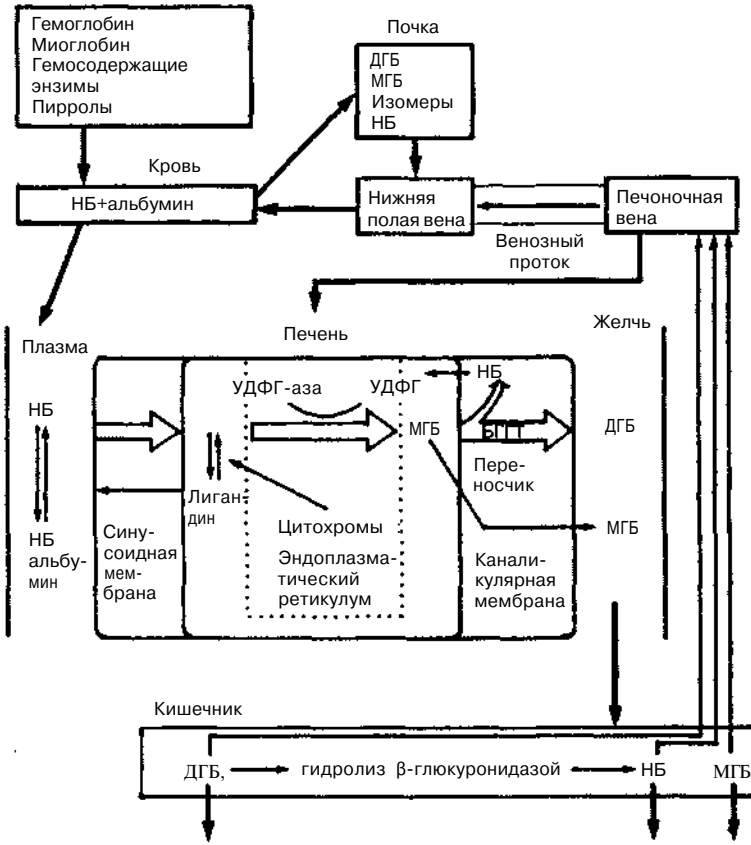


Схема 4.7. Обмен билирубина в первые дни жизни:

НБ — неконъюгированный билирубин; ДТ - диглюкуронид билирубина; УДФГ — билирубинглюкуронилтрансфераза.

мена билирубина в организме взрослого и ребенка старше первой недели жизни (рис. 4.8).

Имеются генетические и этнические особенности течения транзиторной желтухи новорожденных: в некоторых семьях, а также в азиатских странах (Китай, Корея, Япония и др.), у американских индейцев, греков максимальные цифры билирубина более высокие (вплоть до 239 мкмоль/л).

Патологические желтухи, в отличие от физиологической, характеризуются *следующими чертами* (может быть одна или несколько черт):

- имеются при рождении или появляются в первые сутки либо на второй неделе жизни;
- сочетаются с признаками гемолиза (анемия, высокий ретикулоцитоз, в мазке крови — ядерные эритроидные формы, избыток сфероцитов — +++, ++++), бледностью, гепатоспленомегалией;
- длятся более 1 нед. у доношенных и более 2 нед. у недоношенных детей;

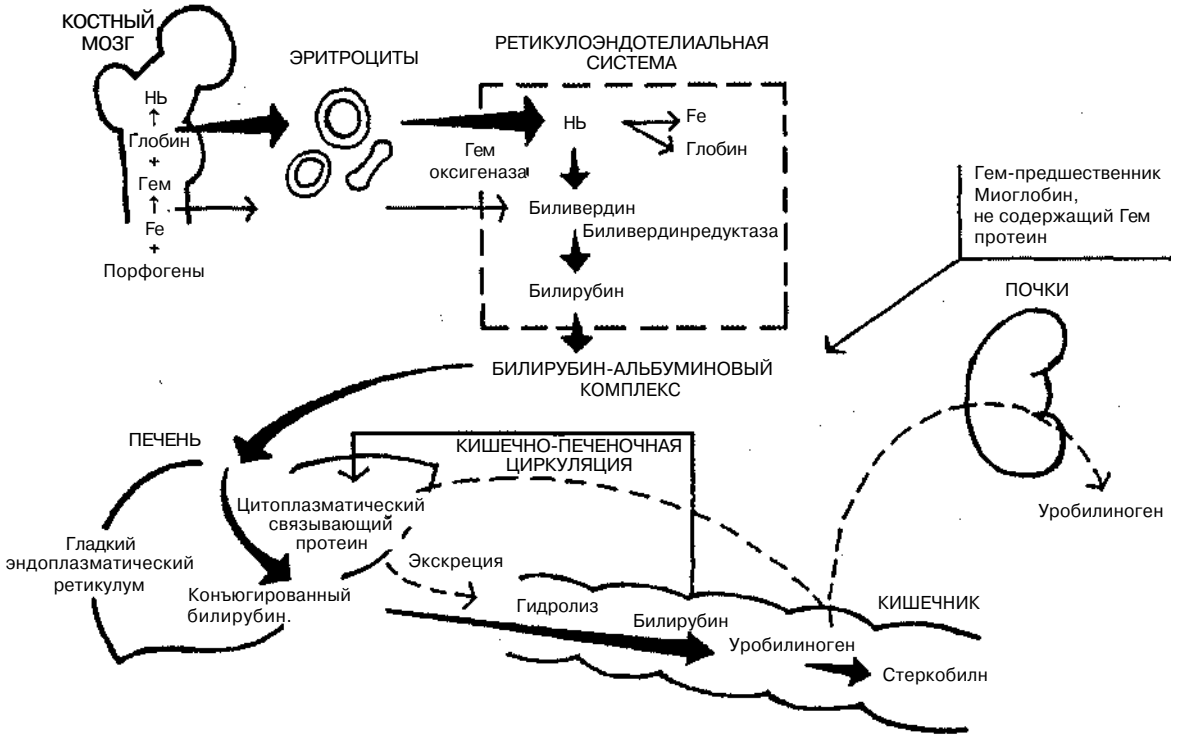


Рис. 4.8. Путь билирубина в организме человека (взрослого и ребенка старше первой недели жизни): синтез, транспорт, обмен, экскреция (Гартнер Л.М., Ассали Н.С., 1972).

- протекают волнообразно (желтизна кожных покровов **и** слизистых оболочек нарастает по интенсивности после периода ее уменьшения или исчезновения);
- темп прироста (нарастания) неконъюгированного билирубина (непрямой билирубин) составляет более 9 мкмоль/л/ч (0,5 мг%/ч) или 137 мкмоль/л/сут. (8 мг%/сут.);
- уровень непрямого билирубина в сыворотке пуповинной крови — более 60 мкмоль/л (3,5 мг%) или 85 мкмоль/л (5 мг%) — в первые 12 часов жизни, 171 мкмоль/л (10 мг%) — на 2-е сутки жизни, максимальные величины НБ в любые сутки жизни превышают 221 мкмоль/л (12,9 мг%);
- максимальный уровень билирубиндиглюкуронида (прямой билирубин) — более 25 мкмоль/л (1,5 мг%).

Транзиторные особенности неонатального гемопоэза: 1) высокая активность эритропоэза при рождении (количество нормобластов в миелограмме в первый день жизни — 18—41%, на 7-й день — уже 12—15%, процентное отношение эритроидных клеток к миелоидным в костном мозге в первый день жизни — 1,0:6,5) с доминированием синтеза эритроцитов с фетальным гемоглобином и возможностью неэффективного эритропоэза; 2) повышение активности миелопоэза к 12—14 ч жизни с дальнейшим снижением его интенсивности к концу первой недели жизни; 3) снижение интенсивности лимфоцитопоэза сразу после рождения (минимальное количество лимфоцитов в периферической крови — на 3-й день жизни), но с дальнейшей резкой активацией его и доминированием с конца первой недели жизни количества лимфоцитов над количеством полиморфноядерных лейкоцитов. Повышенный эритроцитопоэз у детей первых часов жизни является ответом на активное разрушение эритроцитов (эритродиерез), гипоксию в родах и сочетается с высоким уровнем эритропоэтина в крови, далее же синтез эритропоэтина падает и уменьшается продукция эритроцитов. Активацию миелопоэза с максимальным абсолютным количеством нейтрофилов и палочкоядерных их форм через 12—14 ч после рождения объясняют: 1) высоким уровнем колониестимулирующего нейтрофильного фактора; 2) повышенным освобождением нейтрофилов из костного мозга под влиянием стрессорных гормонов — кортизола и адреналина; 3) выходом нейтрофилов в кровь из тканевых депо.

Низкая интенсивность лимфоцитопоэза в первые дни жизни относительна по отношению к интенсивному разрушению лимфоцитов в тканях. Гибнущие лимфоциты выполняют трофическую функцию для тканей, в которые они мигрировали, способствуют активации компенсаторно-приспособительных реакций организма в ответ на стресс (рождение).

Транзиторный неонатальный иммунодефицит. Иммунитет как функциональная система начинает формироваться еще на ранних сроках гестации и к моменту рождения у доношенного ребенка уже достаточно зрел, хотя, безусловно, **и** имеет ряд особенностей, отражающих условия его внутриутробного развития в рамках функциональной системы мать—плацента—плод.

Основными особенностями системы иммунитета у доношенных новорожденных, в сравнении с взрослыми, являются: 1) повышенное количество Т-лимфоцитов (способность их трансформироваться в бластные формы под влиянием чужеродных антигенов снижена) и Т-супрессоров; 2) нормальное количество В-лимфоцитов и нормальная концентрация иммуноглобулинов класса G (в ос-

новном полученных от матери через плаценту; но разные подклассы иммуноглобулинов проникают через плаценту с разной интенсивностью, в частности О2-носители антител к капсульным полисахаридным антигенам микробов, стрептококкам группы В проходят хуже, чем IgGi) при очень низких концентрациях в крови и секретах иммуноглобулинов классов А и М (не проникают через неповрежденную плаценту); 3) пониженная концентрация в крови фибронектина и гамма-интерферона (1/3—1/2 от уровня взрослых) при нормальных уровнях большинства лимфокинов, в частности интерлейкина-2, тумор-некротического фактора; 4) пониженная концентрация в крови компонентов как классического, так и альтернативного пути активации комплемента (особенно последнего) и отсюда сниженная опсонизирующая способность крови; 5) повышенное количество нейтрофилов в крови при снижении пролиферации и пула хранения в костном мозге, низкая способность костного мозга выбрасывать в кровь нейтрофилы при тяжелых инфекциях, в частности сепсисе; 6) сниженная двигательная активность нейтрофилов (хемотаксис, хемокинез) и наличие в сыворотке крови ее ингибиторов, дефект мембранных протеинов, дефицит свободного кальция в нейтрофилах и их способности активировать образование энергии в ответ на инфекцию, пониженная активность завершенного фагоцитоза.

Стрессорный гормональный фон в родах, массивная антигенная атака сразу после рождения (внутриутробно ребенок обычно находится в стерильных условиях, а после рождения его кишечник, кожу, полость рта заселяет бактериальная флора), физиологичное для детей первых дней жизни голодание (количество молока, покрывающее энергетические потребности лишь основного обмена, они высасывают обычно лишь на 3—4-й день жизни), транзиторный дисбиоценоз на фоне не вполне сформировавшихся естественных барьеров кожи и слизистых, окончание поступления гуморальных факторов иммунитета через плаценту — причины одного из пограничных состояний у всех новорожденных — транзиторного иммунодефицита. Длительность его может быть различной, наиболее выражен он в первые трое суток жизни, что и определяет особую опасность инфицирования именно в это время.

Одним из осложнений многих видов перинатальной патологии, таких как ЗВУР, внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах, врожденные пороки развития, внутриутробное вирусное инфицирование и др., может быть усугубление степени выраженности и длительность этого транзиторного иммунодефицита. При этом возникает дисбаланс разных звеньев иммунологической реактивности, предрасполагающий не только к инфекционной патологии в период новорожденное™, но и к различным иммунопатологическим процессам, в том числе постнеонатальным. Особенно в сложном положении находятся глубоконедоношенные дети, ибо основная масса лимфокинов, фибронектина, иммуноглобулинов класса G поступает к плоду после 34-й недели беременности; у них же в крови больше иммуносупрессорных факторов, например, а-фетопротеина. Кроме того, и внутриутробно, и после рождения у таких детей гораздо чаще развивается самая различная патология, усугубляющая иммунодефицит. Если у доношенных новорожденных, инфицированных в родовых путях бактериальной флорой, клинически выявляемые инфекционные процессы развиваются лишь у 0,5—1,0% случаев, то у детей со сроком гестации менее 30 недель - в 20-30%. Согласно данным Дж.Ремингтона и Дж.Клейна (1995),

у детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг частота неонатального сепсиса составляет 11—18% (при летальности 40%), у недоношенных с массой тела при рождении более 1,5 кг — 4,2%, а у доношенных — 0,1—0,2%.

Внутриутробный плод иммунологически толерантен к антигенам матери. В эксперименте на животных установлено, что аналогичную толерантность можно получить и вводя плоду нематеринские чужеродные антигены, но в момент рождения эта особенность у животных исчезает, что и определяет окончание так называемого иммуноадаптивного периода. Когда кончается иммуноадаптивный период у человека, неясно. Полагают, что в становлении после рождения способности адекватно иммунологически реагировать на чужеродные антигены, важную роль играют материнские лимфоциты, проникшие в кровоток ребенка внутриутробно или в родах. Они определяют адоптивный иммунитет — способность активно синтезировать антитела на ряд вирусных и бактериальных антигенов, которая утрачивается ребенком на границе первой и второй четвертей внеутробной жизни. Гибнут ли материнские лимфоциты в организме ребенка, или информация, несомая ими в каком-то виде, сохраняется во внеутробной жизни, долгое время оставалось неясным. В 90-х годах прошлого века выяснено, что как клетки плода (прежде всего, лимфоциты), проникшие в кровоток матери в течение беременности, так и клетки матери в организме ребенка могут сохраняться несколько десятилетий и активироваться при аутоиммунных заболеваниях. Возникли гипотезы о возможной решающей патогенетической роли клеток, полученных человеком во внутриутробном периоде или матерью от плода во время беременности в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Во всяком случае микрохимеризм человека — доказанный факт, и он резко усилен при диффузных болезнях соединительной ткани. Общебиологическое значение этого микрохимеризма еще только предстоит осмыслить.

Установлено также, что сенсибилизированные к различным пищевым антигенам материнские лимфоциты (нередко из-за нарушений диеты во второй половине беременности — злоупотребление продуктами из коровьего молока, яйцами, рыбой, цитрусовыми и др.) способствуют формированию аллергической реактивности ребенка.

Возможностей для интегративной неинвазивной оценки особенностей индивидуальной адаптации каждого новорожденного к условиям внеутробной жизни пока нет, но когда-нибудь они появятся, и тогда уже на раннем этапе жизни человека можно будет получить ценную информацию о состоянии его основных физиологических систем и функциональных резервах

УХОД ЗА НОВОРОЖДЕННЫМ

Первичный туалет новорожденного. Для каждого ребенка в родильном зале необходимо иметь:

1) индивидуальный комплект стерильного белья (одеяло, 3 бязевые или бумажные пеленки), который хранится в специальном термостате или шкафу с обогревом;

2) индивидуальный стерильный комплект для первичной обработки новорожденного: 2 зажима Кохера, скобку Роговина и щипцы для ее наложения, шелковую лигатуру, сложенную в 4 слоя марлевую салфетку треугольной фор-

мы, палочки с ватой для обработки пуповины, пипетки и ватные шарики для профилактики гонобленнореи, бумажную ленту длиной 60 см и шириной 1 см для измерения длины тела, окружностей головы и груди новорожденного, 2 клеенчатых браслета, на которых записывается фамилия, имя и отчество матери, дата и час рождения младенца, его пол, масса и длина тела, номер истории родов и номер кроватки ребенка, баллон или грушу для отсасывания слизи из верхних дыхательных путей ребенка.

В момент появления головы ребенка в родовых путях акушерка с целью профилактики аспирации проводит отсасывание содержимого из ротовой полости и верхней части глотки (но не из носовых ходов, ибо это может вызвать рефлекторный вдох и аспирацию содержимого ротовой полости!) при помощи отсоса или стерильной резиновой груши. Работает акушерка в стерильных перчатках. В настоящее время оспаривается целесообразность рутинного отсасывания из ротоглотки после рождения у всех детей, ибо такая процедура увеличивает риск местного травмирования и инфицирования. Если все же либо по традиции, либо по медицинским показаниям (околоплодные воды с меконием — в виде «горохового супа» и др.) акушер или неонатолог решили провести отсасывание, то делать это надо, не поднимая ребенка, принятого в стерильную подогретую пеленку, выше уровня плаценты. При операции кесарева сечения пережать пуповину следует прежде, чем извлечь плод из полости матки, чтобы предотвратить фетоплацентарную трансфузию.

Перевязку и обработку пуповины осуществляют в два этапа. В течение первых 15 секунд после рождения незакричавшему ребенку на пуповину накладывают два стерильных зажима Кохера: первый на расстоянии 10 см от пупочного кольца, а второй — на 2 см кнаружи от него. Затем участок пуповины, находящийся между двумя зажимами, обрабатывают 5% спиртовым раствором йода или 96% этиловым спиртом и пересекают. Если же ребенок в первые секунды жизни закричал, то лучше всего накладывать зажимы Кохера на пуповину примерно через 1 минуту после рождения.

Отделенного от матери младенца заворачивают в стерильную пеленку и кладут в положение Тренделенбурга с наклоном 15° на пеленальный стол, обогреваемый сверху источником лучистого тепла (!), чтобы свести к минимуму потери тепла новорожденным в результате испарения околоплодной жидкости. Испарения с поверхности кожи приводят к снижению температуры тела уже через несколько секунд после рождения. Это наиболее интенсивный сенсорный стимул, вызывающий спонтанное дыхание после родов. Такая потеря тепла носит физиологический характер, и ее невозможно избежать. Если же интенсивное испарение у невытертого ребенка продолжается, то интенсивное охлаждение также продолжается и температура тела может упасть ниже 36°С. Поэтому сразу же после родов необходимо немедленно обтереть новорожденного и поменять первую влажную пеленку на сухую.

На втором этапе остаток пуповины протирают намоченной спиртом, а затем стерильной сухой марлевой салфеткой, туго отжимают между указательным и большим пальцами и накладывают на это место на расстоянии 0,2—0,3 см от пупочного кольца при помощи стерильных щипцов металлическую или пластиковую скобку Роговина (это делает акушерка). Новорожденным от резус-отрицательных матерей вместо скобы Роговина на остаток пупо-

вины длиной 2–3 см накладывают стерильную шелковую лигатуру, поскольку им может понадобиться заменное переливание крови.

На расстоянии 1,5 см от места наложения скобы или лигатуры пуповину рассекают стерильными ножницами. Поверхность среза обрабатывают 5% спиртовым раствором йода или 5% раствором калия перманганата. После описанной обработки на остаток пуповины накладывают стерильную марлевую повязку (повязка Чистяковой).

В настоящее время не прибегают к рутинному *купанию* всех новорожденных. В руководстве ВОЗ «Основы ухода за новорожденными и грудное вскармливание» (1997) указано: «Купание ребенка и обтирание стерильным маслом для удаления верникса лучше отложить. Если в стране традиционно сложилось так, что ребенка следует выкупать после рождения, или если поверхность тела ребенка сильно загрязнена кровью и меконием, ребенка можно искупать через 2–6 ч при условии нормальной температуры тела. При купании акушерка или медсестра должны:

- согреть комнату или угол;
- использовать теплую воду, температура которой проверяется локтем, находиться близко к источнику тепла, распеленать ребенка, держа его на руках;
- быстрыми нежными движениями омыть ребенка;
- сразу же завернуть ребенка в сухое теплое полотенце (пеленку) и тщательно протереть его с головы до пяток;
- быстро укутать ребенка, не забыв надеть ему на голову шапочку;
- положить ребенка рядом с матерью и приложить его к груди.

При оказании ухода, например при смене пеленок, необходимо следить за тем, чтобы ребенок не охлаждался, выполнять процедуры быстро, постоянно держать ребенка укрытым».

Для удаления избыточной первородной смазки, слизи, крови с кожи ребенка ранее использовали стерильную марлевую салфетку, обильно смоченную стерильным вазелиновым или растительным маслом из индивидуальных флаконов вместимостью 20–30 мл, и далее присыпали естественные складки кожи стерильным порошком ксероформа. В настоящее время первородную смазку не удаляют, ибо установлен ее противоинфекционный эффект.

Профилактика гонобленнореи начинается сразу после рождения с закапывания на конъюнктиву нижнего века 20% раствора натрия сульфацила (натриевая соль альбуцида). На флаконе с альбуцидом должна быть этикетка с четкой надписью: «Глазные капли» и дата их приготовления (срок хранения не более 48 ч). Закапывают по 1 капле раствора поочередно на оттянутое нижнее веко. Затем веки смыкают и осторожно протирают оба глаза. Повторно закапывают в конъюнктивальный мешок обоих глаз по 1 капле 20% раствора натрия сульфацила через 2 ч после рождения уже в отделении новорожденных. Девочкам в родильном зале в половую щель закапывают 1–2 капли 1–2% раствора нитрата серебра. Во многих зарубежных странах для профилактики гонококковой офтальмии закапывают в течение первого часа жизни в глаза 1% раствор нитрата серебра либо закладывают 0,5% эритромициновую (или 1% тетрациклиновую) глазную мазь.

Антропометрию проводят по окончании первичного туалета. Взвешивают новорожденного в стерильной пеленке на лотковых медицинских весах, пред-

варительно обработанных 3% раствором перекиси водорода или 1% раствором хлорамина, хлоргексидина.

Длину тела новорожденного измеряют при вытянутых ногах от затылочного (верхушка) до пяточного бугров; *окружность головы* — через линию надбровных дуг и малый родничок; *окружность груди* — по линии, идущей через соски и подмышечные впадины. У здоровых новорожденных окружность головы превышает окружность груди на 2—4 см. Измерение длины тела и других параметров проводят бумажной лентой с надрывами ее и последующими измерениями.

Браслетки из стерильной клеенки с вышеупомянутыми данными закрепляют марлевыми завязками на запястьях новорожденного.

В первые полчаса жизни ребенка (по окончании первичного туалета) прикладывают к груди матери. Перевод в отделение из родильной комнаты осуществляют не позднее чем через 1 час после рождения.

Передача ребенка матери и первое кормление (руководство ВОЗ «Основы ухода за новорожденными и грудное вскармливание», 1997):

«Любой специалист, занимающийся приемом родов, должен помнить о том, что новорожденный — личность со своим нейросенсорным поведением, способностью видеть, чувствовать (боль, тепло, холод, ощущать запахи и вкус, плакать счастливо и несчастливо). Помня обо всем этом, мы должны общаться с новорожденным как с личностью.

В нескольких исследованиях было показано, что первые несколько часов после рождения являются для матери совершенно особенным и чувствительным периодом, и именно это период важен для установления уз между матерью и ребенком. Разделение матери и ребенка даже в течение 1—2 дней нарушает эту чувствительность и может иметь неблагоприятные последствия на отношение матери к уходу за ребенком и грудному вскармливанию.

После того как ребенка вытерли, его следует завернуть в теплую пеленку для согревания и положить к матери. Она может приложить ребенка к груди, что даст ей возможность наблюдать за ним и прикасаться к нему. В течение 15—30 минут большинство детей начинает искать сосок материнской груди.

Ребенок должен оставаться с матерью столько, сколько она хочет (ночью и днем), безо всякого расписания кормлений; мать должна принимать активное участие в уходе за новорожденным, а это возможно только в том случае, когда мать и ребенок находятся в одной комнате. Как ни горько, но во многих больницах матери и новорожденные находятся в разных комнатах, поэтому необходимо приложить все усилия, чтобы поменять подход к организации ухода, направив его на содействие раннему грудному вскармливанию и установлению тесных уз между матерью и ребенком.

В некоторых случаях ранний контакт между матерью и ребенком невозможен, потому что либо мать должна восстанавливаться после операции или осложнений, либо ребенку необходим особый уход. В таких случаях период раздельного пребывания должен быть сокращен до минимума. Как только мать почувствует себя лучше или ребенок выздоравливает, матери следует разрешить частые посещения детского отделения, чтобы он могла как можно раньше заботиться о ребенке.

При переводе новорожденного из родильного отделения в детское необходимо помнить об угрозе гипотермии; ребенка следует завернуть в теплое одеяло, и чтобы либо мать, если она в состоянии, либо кто-то из родственников или медсестра на руках перенесли его в другое помещение. Для транспортировки ребенка можно использовать нагретую колыбельку или кувез. Необходимо помнить о принципах «тепловой цепочки» (см. ниже).

Сразу же после родов здоровый ребенок начинает инстинктивный поиск пищи. В первые пару часов жизни новорожденный бодрствует, он активен и готов к кормлению. Ребенок может быть менее активным, если матери были даны лекарственные препараты во время родов.

Находясь на животе матери, здоровый новорожденный в состоянии подползти к материнской груди. Если ребенку не мешать и не давать успокоительных средств, он сам найдет грудь, как правило, в течение первого часа жизни.

Возбуждение грудного соска стимулирует производство окситоцина в организме женщины, а это, в свою очередь, содействует рождению плаценты.

Некоторые новорожденные бодрствуют у груди первые пару часов после кормления, другие же сразу засыпают и готовы к кормлению только проснувшись. Роды считаются завершенными только после того, как ребенок успешно перейдет от плацентарного кормления к грудному.

Предотвращение потери тепла во время родов: обсушивание, пеленание, взвешивание и кормление грудью.

Концепция «тепловой цепочки» представляет собой ряд взаимосвязанных процедур, снижающих вероятность гипотермии и способствующих хорошему самочувствию ребенка. Если выпадет какое-либо из звеньев этой цепи, то это повышает вероятность нежелаемого охлаждения новорожденного. Цепочка состоит из следующих звеньев:

- проводить соответствующие занятия со всеми людьми, занятыми оказанием ухода во время родов и ухода за ребенком после родов; подготовить место, в котором будут проходить роды: комната должны быть чистой, теплой, без сквозняков;
- поверхности, на которые выкладывают ребенка, должны быть чистыми и теплыми;
- должны быть наготове полотенца для протирания ребенка и теплые пеленки и одеяла;
- немедленно обсушить тело ребенка сразу после рождения;
- как можно быстрее после родов завернуть ребенка и передать его матери;
- приложить ребенка к материнской груди;
- надеть ребенку на голову теплую шапочку;
- укрыть мать и ребенка одним одеялом;
- при необходимости перевода в другое помещение обеспечить тепло и надежный транспорт.

Если это сделать невозможно, достаточно обсушить ребенка, завернуть и держать его как можно ближе к матери. Комната должна быть теплой. Если У ребенка уже гипотермия, то его уже трудно согреть, и *пеленание гипотермичного ребенка просто будет удерживать его холодным.* Поэтому не следует допускать охлаждения ребенка.

Задачи медицинского персонала

- Помочь женщине во время родов, сводя необходимость медицинского вмешательства к минимуму.
- Убедить женщину использовать те методы обезболивания, которые не помешают грудному кормлению. Избегать, по возможности, использования лекарств, вызывающих сонливость у ребенка, если он получит их через плаценту.
- После родов оставьте ребенка в непосредственном телесном контакте с матерью («кожа к коже») до окончания первого кормления.
- Дайте матери и ребенку возможность «общаться» друг с другом, не мешая им. Помогайте, только если в этом есть крайняя необходимость, или если мать сама просит об этом. Отложите на час или два все традиционные процедуры, которые следуют после родов (взвешивание, одевание ребенка). Все это может подождать до того, как мать и ребенок будут готовы расстаться.
- Уносите ребенка от матери, только если это крайне необходимо. Как правило, предварительные наблюдения могут быть произведены, когда ребенок находится у матери. Даже короткое расставание перед первым кормлением может помешать этому процессу.
- Если мать ребенка находится под влиянием успокоительных средств или очень устала, помогите ищущему малышу найти грудь без ее содействия.
- Убедите и помогите матери вступать в непосредственный телесный контакт с ребенком («кожа к коже») как можно чаще в первое время после родов. Если для этого не было возможности в первые часы после родов, то упущенное можно успешно «наверстать» в первые дни или даже недели после родов.
- Не поощряйте использование сосок и бутылочек во время начала лактации, пока ребенок еще только учится сосать грудь. Некоторые дети привыкают к соскам на бутылочках и начинают предпочитать их груди. Это, как известно, уменьшает шансы успешного грудного кормления.

Позвольте ребенку начать грудное кормление, когда он показывает, что готов».

Ежедневный туалет новорожденного осуществляют утром перед первым кормлением, проводя также взвешивание и измерение температуры тела. Термометры хранят в 3% растворе перекиси водорода или 0,5% водно-спиртовом растворе хлоргексидина. Температуру тела в первые сутки жизни надо измерить 4 раза, а далее — 2 раза в день. Уже через 3 ч после рождения и в дальнейшем гипотермией следует считать температуру в подмышечной впадине менее 38,5°С. Глаза обрабатывают одновременно двумя отдельными стерильными ватными шариками, смоченными раствором калия перманганата (1:8000) от наружного угла глаза к переносице. Рационально со 2-го дня жизни пеленать ребенка так, чтобы руки были поверх одеяла, а на голову одевать шапочку.

При подмывании, которое производят при пеленании перед каждым кормлением, медсестра укладывает ребенка, одетого в распашонку, на свою левую руку таким образом, чтобы голова его находилась у ее локтевого сустава, а бедро приходилось на кисть сестры, которой она его удерживает. Подмывание проводят проточной водой в направлении спереди назад.

Ежедневный осмотр ребенка врач начинает с общего осмотра и, как принято в России, обработки остатка пуповины. Повязку Чистяковой снимают при первом же осмотре вне родильной комнаты. Культю пуповины обрабатывают вначале 70% этиловым спиртом или 3% раствором перекиси водорода и далее — 5% раствором перманганата калия. Для стимуляции отпадения остатка пуповины ежедневно под скобкой накладывают шелковую лигатуру, (хранится в 96% спирте). После отпадения остатка пуповины при ежедневной обработке пупочной ранки необходимо удалять корочки на дне ее. Впрочем, это отечественная традиция, а согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ, после первичной обработки пуповинного остатка в родильной комнате вообще не стоит к нему прикасаться, ибо это увеличивает риск инфицирования. В руководстве ВОЗ «Основы ухода за новорожденными и грудное вскармливание» (1997) написано: «Культя пуповины высыхает и мумифицируется при воздействии воздуха без всяких повязок, перевязывания или бандажей. Она остается чистой, если обеспечить чистоту одежды и предохранять от попадания мочи и загрязнения. Нет необходимости в антисептических средствах для ее очищения. В случае загрязнения остаток пуповины можно промыть чистой водой и высушить чистой (стерильной) ватой или марлей. Практикуемые на местах методы прикладывания различных веществ на остаток пуповины — будь то в лечебных учреждениях или на дому — следует тщательно проверять, прекращать их применение, если выясняется их вредность или опасность, и заменять их приемлемыми, целесообразными методами, если это необходимо». S.D.Izatt (2002) в 7-м издании «Neonatal-Perinatal Medicine» (Ed. A.A.Fanaroff and R.J.Martin; Mosby, 2002) — одном из наиболее популярных руководств по неонатологии в США, пишет, что рандомизированных исследований, выполненных с использованием методов доказательной медицины, показывающих целесообразность обработки остатка пуповины чем либо, не проводилось, хотя во многих странах используют разные средства — от комбинации красителей до бацитрацина. Во всех зарубежных руководствах авторы предостерегают от использования препаратов йода при уходе за кожей и остатком пуповины, ибо это может привести к существенному угнетению функции щитовидной железы (особенно у недоношенного ребенка).

Пеленание. Считалось, что пеленание ребенка защищает его от инфекций. Однако нет научных данных, доказывающих это. Предпочтительно одевать ребенка свободно в хлопчатобумажную одежду или теплую шаль, либо компромиссно — пеленать нижнюю часть тела, оставляя руки и голову свободными Для движений. Мать не должна стесняться класть ребенка с собой в постель, если она считает это более удобным. Нет никакого риска «задавить» или «инфицировать» ребенка.

Тугое пеленание следует прекратить по нескольким причинам:

- блокирование движений диафрагмы снижает вентиляцию легких;
- снижается и нарушается циркуляция крови в некоторых частях тела;
- маленькая воздушная прослойка между телом ребенка и пеленками не позволяет удерживать тепло;
- ограничение движений конечностями ограничивает развитие нервно-мышечной координации;

- тугое пеленание с фиксированной головой затрудняет грудное вскармливание, так как ребенок не может двигать головой и открывать рот достаточно широко, чтобы правильно присасываться к груди;
- спеленутые дети больше спят и меньше просят грудь, что в ранние сроки лактации мешает ее успешному установлению».

Крайне желательно, чтобы любые предметы ухода за новорожденным, белье для него были одноразового пользования.

Витамин К. Всем новорожденным для профилактики геморрагической болезни новорожденных в первые часы жизни вводят внутримышечно витамин К (либо витамин K_1 в дозе 1 мг, либо викасол в дозе 1 мг/кг). Аналогичный эффект дает и назначение внутрь двух доз витамина К на первый и 7 дни жизни, но технически это достаточно сложно, ибо ребенок уже выписан из роддома.

Профилактика туберкулеза. Вакцинацию проводит специально обученная медицинская сестра на 3—7-й день жизни ребенка. Вакцина BCG — ослабленные живые бактерии, высушенные под вакуумом из замороженного состояния. Вакцинальный штамм BCG впервые предложен в 1920 г. французскими учеными Кальметом и Гереном (A.Calmette, Ch.Gueri) и представляет собой измененный вариант живых туберкулезных бактерий бычьего типа с ослабленной вирулентностью. Вакцину выпускают в ампулах, которые содержат 1 мг сухой белой массы, что соответствует 20 вакцинальным дозам. К каждой ампуле вакцины прилагается ампула с 2 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Хранить вакцину необходимо в специальном холодильнике при температуре 2—4°С. Вводят вакцину внутрикожно (0,1 мл, содержащей 0,05 мг вакцины, т.е. от 500 000 до 1 500 000 жизнеспособных клеток BCG) по границе верхней и средней трети левого плеча, после обработки кожи 70° спиртом.

Показаниями для отсрочки вакцинации BCG являются: гнойно-воспалительные заболевания кожи и другие острые заболевания, сепсис, генерализованные внутриутробные инфекции, клинически выраженные перинатальные энцефалопатии в неонатальном периоде, гемолитическая болезнь новорожденных, недоношенность при массе тела менее 2000 г, врожденные ферментопатии и иммунодефицитные состояния. Сроки вакцинации таких детей — 1—3 мес. после клинического выздоровления, обязательно по согласованию с фтизиатрами. Вакцинируют таких детей специальным препаратом BCG-M, содержащим в прививочной дозе вдвое меньшее количество бактериальной массы. Детям старше 2 мес. перед вакцинацией ставят пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Вакцинируют лишь детей с отрицательной реакцией на туберкулин. Реакция считается отрицательной при полном отсутствии инфильтрата или гиперемии либо при наличии лишь уколочной реакции (1 мм). Интервал между пробой Манту и вакцинацией должен быть не менее 3 дней и не более 2 нед.

Иммунитет, индуцированный вакциной BCG, формируется примерно через 6—8 нед. после вакцинации.

Прививочная реакция в виде инфильтрата диаметром 5—10 мм с небольшим узелком в центре и с образованием корочки появляется через 4—6 недель. В ряде случаев отмечается пустуляция с незначительным серозным отделяемым. Такие реакции считаются нормальными и подвергаются обратному развитию без всякого лечения. Обратное развитие изменений на месте прививки обычно

происходит в течение 2—4 мес, а у части детей и в более длительные сроки, после чего на этом месте остается поверхностный рубчик размером 3—10 мм в диаметре. При хорошей технике прививок и правильном хранении вакцины рубчик на месте прививки образуется у 90—95% привитых.

Профилактика гепатита В. Согласно приказу Минздрава России №229 от 27.06.2001, с 2002 г., всем новорожденным в возрасте до 12 ч делают прививку против гепатита В вакцинами, полученными методами генной инженерии. Антиген продуцируется культурой дрожжевых клеток, имеющих ген, кодирующий основной поверхностный антиген вируса гепатита В; адсорбирован на алюминия гидроксиде. Синтезируемый дрожжами HB_sAg подвергается очистке от дрожжевых белков.

В нашей стране создана рекомбинантная вакцина против гепатита В — «Комбиотех». Кроме того, в России зарегистрированы еще 8 вакцинальных препаратов против гепатита В. Показания для отсрочки вакцинации те же, что и для вакцинации BCG. Вакцину (Энджерикс — Engerix-B, фирмы «SmithKline Beecham») вводят внутримышечно в переднебоковую часть бедра в дозе 10 мкг (0,5 мл) и повторно в возрасте 1 и 6 месяцев. Такая схема вакцинации сопровождается образованием специфических антител в защитных титрах у 95—99,5 привитых, длительность защиты — 15 лет и более. По последним данным поствакцинальный иммунитет сохраняется в течение всей жизни (Шамшева О.В., Учайкин В.Ф., 2003). Побочные эффекты чрезвычайно редки.

Детей, родившихся от матерей — носителей HB_sAg или заболевших гепатитом В в III триместре беременности, прививают по схеме 0—1—2—12 месяцев. За рубежом вакцинацию новорожденных от матерей — носителей HB_s-антигена проводят сразу после рождения при одновременном введении специфического против гепатита В иммуноглобулина (гепатект) или внутривенном вливании одной дозы иммуноглобулина. Согласно данным О.В.Шамшевой и В.Ф.Учайкина (2003), активная иммунизация новорожденных от матерей — носителей HB_sAg в первые 12 ч жизни снижает риск инфицирования ребенка с 90 до 5%. Сопутствующее введение иммуноглобулина против гепатита В не является необходимым, но если оно проводится одновременно с первым введением вакцины, то эти препараты должны быть введены в разные части тела. Сочетанное введение первой дозы вакцины и специфического иммуноглобулина показано недоношенным, родившимся с массой тела менее 2000 г, начиная с 2 мес. жизни и далее по схеме 0—1—2—12 мес.

Считается, что грудное вскармливание сразу после рождения иммунизированного ребенка, родившегося от матери — носителя HB_sAg, не увеличивает риск развития гепатита В (Izatt S.D., 2002).

Скрининг. В России тотальный неонатальный скрининг проводят на фенилкетонурию, муковисцидоз, врожденный гипотиреоз. Учитывая достаточно нередкую частоту глухоты (1—3 на 1000 внешне здоровых новорожденных), которую выявляют, в среднем, в 14 месяцев, в США проводят тотальный скрининг в первые 3 месяца жизни (Izatt S.D., 2002). В Санкт-Петербурге разработана отечественная модификация неонатального слухового скрининга при помощи Метода сухой эмиссии.

ГЛАВА V. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НОВОРОЖДЕННОГО

Осмотр здорового новорожденного в родильном блоке обычно проводят после первичного туалета ребенка, он должен быть сухим (см. гл. IV). Оптимальная температура в помещении — 24—26°С, пеленальный столик должен быть подогрет. Нельзя применять рефлекторы с открытой нагревательной спиралью, лучше всего использовать источник лучистого тепла. Эти мероприятия позволяют в 5 раз уменьшить энергетические затраты новорожденного (со 100 до 20 калорий на 1 кг массы в минуту).

Осмотр в палате новорожденных осуществляют при температуре не менее 24°С, не ранее чем через 30 мин после кормления. Обследовать ребенка желательно при естественном освещении, чтобы правильно оценить цвета кожных покровов.

Осматривают ребенка на пеленальном столике или в кувезе. При обследовании ребенка в кроватке возникают затруднения в оценке ряда физиологических рефлексов. Руки врача должны быть теплыми, иначе контакт с ребенком будет нарушен, что затруднит процесс обследования.

ВНЕШНИЙ ОСМОТР

В начале осмотра, после того как ребенка обнажили, врач некоторое время смотрит на него, оценивая общую спонтанную двигательную активность, ее симметричность, цвет кожных покровов и наличие геморрагии, пропорциональность телосложения. Далее врач подсчитывает число дыханий и сердцебиений в течение минуты.

Внешний осмотр новорожденного предполагает также выявление признаков, свидетельствующих о нарушении внутриутробного развития плода и наличии наследственных заболеваний. М.Хартл (1990) суммировал признаки наиболее частых у новорожденных заболеваний, на которые неонатолог должен обратить особое внимание при осмотре ребенка в первые дни его жизни (рис. 5.1).

Пропорции тела новорожденного характеризуются относительно большой головой с преобладанием мозгового черепа над лицевым, относительно короткими шеей, грудью (сужена в верхнем отделе и расширена — в нижнем), нижними конечностями и длинным животом. Срединная точка по длине тела располагается в области пупка, тогда как у взрослых — на уровне лонного сочленения. Характерные для здорового доношенного новорожденного пропорции тела нарушены при преждевременных родах, гидроцефалии, микроцефалии, различных вариантах хондродистрофий и хромосомных аномалий, пороках развития скелета.

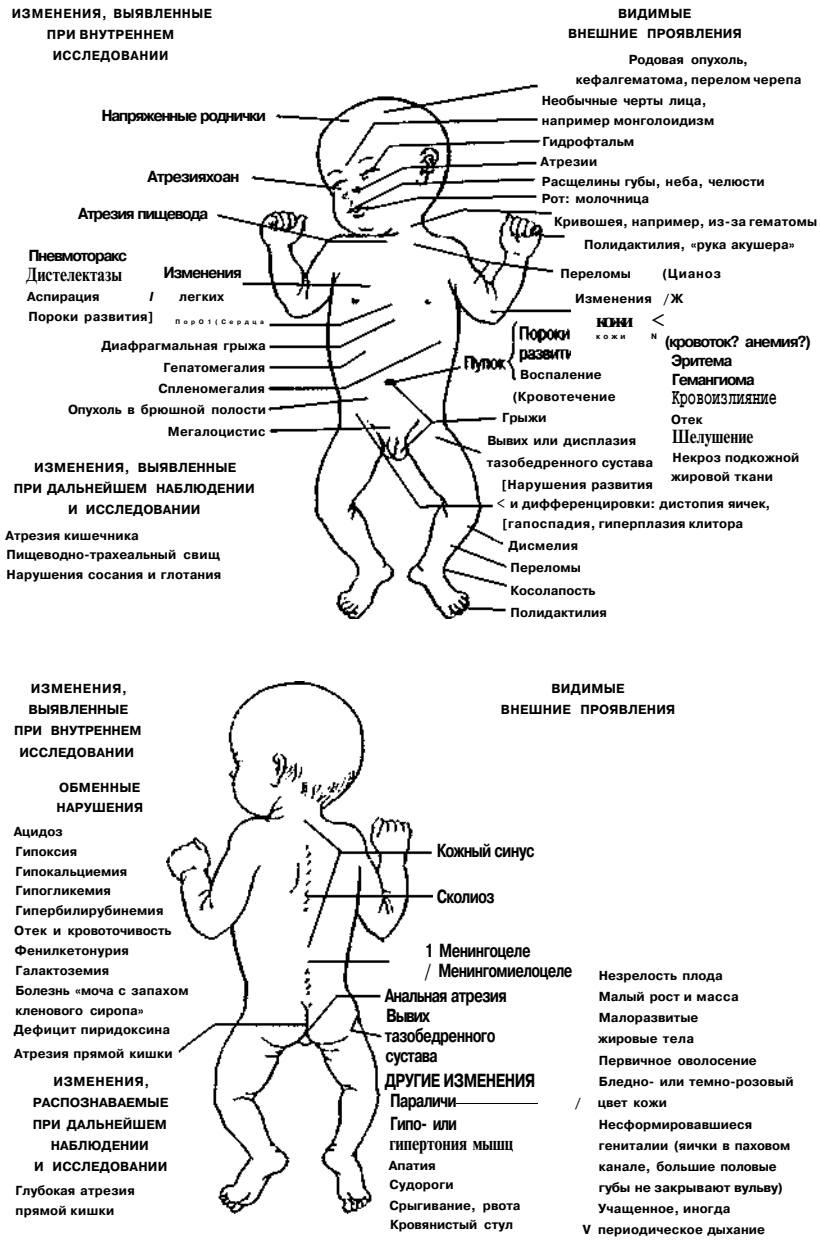


Рис. 5.1. Патологические изменения, выявляемые в первые дни жизни новорожденного: а — вид спереди; б — вид сзади.

Выражение лица у здорового доношенного новорожденного спокойное, мимика живая, своеобразная. Однако на него накладывает отпечаток положение плода в родах. При «разгибательных вставлениях» (лобное, лицевое) лицо отечное, возможны обильные петехии, мимика бедная, голова обычно запрокинута. Болезнь новорожденного также отражена на выражении его лица. Оно становится недовольным, «болезненным», «неэмоциональным». Беспокойное выражение лица и «испуганный» взгляд нередко сопровождают субарахноидальные кровоизлияния и гипоксию головного мозга легочного генеза (дыхательную недостаточность), болевые ощущения, в частности при родовой травме. Гипомимичное, иногда маскообразное лицо характерно для детей с субдуральными гематомами и билирубиновой энцефалопатией. При тазовом предлежании плода ноги могут быть резко согнуты в тазобедренных суставах и разогнуты в коленных.

Коммуникабельность — способность новорожденного вступать в контакт с осматривающим его с чувством эмпатии взрослым (см. гл. II) — важнейший критерий оценки состояния ребенка. Оценивают коммуникабельность по комплексу поведенческих реакций новорожденного на голос, лицо, прикосновение врача, на основании контакта «глаза в глаза», смены выражения лица, изменения характера крика, а также по реакции неудовольствия при наличии дискомфорта (насильственное пробуждение, голод, мокрые пеленки и т.п.), скорости успокоения при устранении раздражающих факторов. В ответ на световой раздражитель ребенок теснее смыкает веки (если глаза закрыты) или жмурится (если глаза открыты). У ряда новорожденных уже в первые дни жизни отмечается фиксация взгляда на яркий предмет и даже слежение при его перемещении. При слуховом раздражении (хлопок руками) новорожденный зажмуривается (смыкает веки) — *кохлеопальпебральныйрефлекс,* а нередко у него даже возникает генерализованная реакция оживления со спонтанным рефлексом Моро. Врач делает заключение о коммуникабельности новорожденного лишь по завершении тщательного осмотра, но в записи статуса в историю развития эта оценка должна быть начальной.

Крик новорожденного оценивается как по эмоциональности, так и по интенсивности, длительности и модуляции. Начало осмотра нередко знаменуется громким эмоциональным криком.

Эмоциональный крик возникает в ответ на резкую смену окружающей среды (разворачивание, осмотр, болевое раздражение) и характеризуется кратковременностью, динамичными и адекватными модуляциями в ответ на ласковый голос, поглаживания осматривающего взрослого, изменение положения и взятие на руки. Частотная характеристика крика новорожденных соответствует 400—650 Гц (нотам от «до» до «соль» первой октавы). Крик с частотой 800—1200 Гц и возрастающе-убывающей модуляцией свидетельствует о наличии у ребенка боли.

Слабый крик или его отсутствие всегда должны вызывать беспокойство у врача, хотя у глубоконедоношенного ребенка это не самый существенный критерий оценки тяжести его состояния. У доношенных новорожденных афония может быть следствием проведения реанимационных мероприятий (травматичная интубация трахеи) или поражения ЦНС: субдуральной гематомы, кровоизлияния в желудочки мозга, внутриутробных инфекций или тяжелого

соматического заболевания. Слабый и неэмоциональный крик может быть при гипогликемии.

Раздраженный («мозговой») крик сопровождает субарахноидальные кровоизлияния, повышение внутричерепного давления иного генеза, болевой синдром.

Монотонный («неэмоциональный») оттенок крика бывает при врожденной гидроцефалии и билирубиновой энцефалопатии, гипогликемии.

«Гнусавый» крик свидетельствует о поражении каудальной группы черепномозговых нервов (чаще проводящих путей, нежели ядер) или надъядерных волокон, связанных с этими ядрами.

«Высокочастотный» крик характерен для гипомагниемий и гипокальциемий.

Длительность крика здорового ребенка адекватна действию раздражителя (голод, тактильные или болевые раздражения, мокрые пеленки); вскоре после его устранения крик прекращается *(«эмоциональный крик»).* При синдроме гипервозбудимости и внутричерепной гипертензии эта взаимосвязь нарушена.

Особенности крика новорожденного могут способствовать диагностике некоторых наследственных заболеваний (синдром «кошачьего крика», болезнь Дауна).

Двигательная активность. У здоровых доношенных новорожденных движения избыточные, некоординированные, нередко атетозоподобные. Особенности двигательной активности связаны с преобладанием паллидарной системы и недостаточной миелинизацией. У больных новорожденных двигательная активность (как спонтанная, так и в ответ на раздражение) нередко изменена. Ее ослабление возможно при поражениях ЦНС и при соматических заболеваниях, может возникать как на фоне низкого мышечного тонуса, так и при его значительном повышении («скованность движений»).

Спонтанная двигательная активность у здоровых новорожденных обычно заключается в периодическом сгибании и разгибании ног, их перекресте, отталкивании от опоры (в положении на животе отталкивание ног от ладони врача, прикасающейся к стопам ребенка, —*рефлекс ползания по Бауэру),* движениях рук на уровне груди в плечевых, локтевых и лучезапястных суставах со сжатием кистей. Наличие хореатического компонента в движениях, физиологичного для новорожденных, является следствием преобладания экстрапирамидной регуляции моторики и может проявляться, в частности, беспокойством языка, независимыми друг от друга движениями пальцев, их растопыриванием.

Повышение спонтанной двигательной активности (гипервозбудимость) у новорожденных связывают с отсутствием контроля высшего (коркового) звена двигательного анализатора. Незначительную (скрытую) гипервозбудимость можно выявить при помощи *симптома Ильпо* — вздрагивание или возникновение рефлекса Моро при постукивании пальцем по грудине. При внешнем осмотре можно отметить следующие признаки повышенной нервно-рефлекторной возбудимости.

1. *Тремор* (периодические, определенной амплитуды и частоты колебательные движения вокруг фиксированной оси). Мелкоразмашистый тремор рук и нижней челюсти, возникающий при крике или беспокойстве ребенка в первые 3 дня жизни, обычно не является признаком поражения ЦНС. Длительный тремор конечностей в покое, особенно при наличии другой патологической симптоматики, даже в первые дни жизни следует расценивать как проявление

синдрома гипервозбудимости. Крупноразмашистый тремор у новорожденных встречается реже, он характерен для билирубиновой энцефалопатии (создается впечатление, что ребенок «грозит кулаком»). Длительный тремор и подергивание языка в ряде случаев служат неблагоприятным прогностическим признаком возникновения гиперкинетических форм детского церебрального паралича.

2. *Спонтанный рефлекс Моро.*

3. *Спонтанные вздрагивания.*

4. *Спонтанный и индуцированный клонус стоп.*

5. *Судороги* (подробнее см. ниже в разделе «Неврологический осмотр») могут возникать при внутричерепной родовой травме, тяжелом гипоксическом поражении головного мозга (как следствие глубокого отека и грубых метаболических нарушений), внутриутробных инфекциях (как следствие перенесенного менингоэнцефалита), токсическом поражении ядер головного мозга свободным билирубином (ядерная желтуха). Судороги у новорожденных могут быть вызваны и такими метаболическими нарушениями, как патологический ацидоз, гипогликемия, гипомагниемия, гипокальциемия. Судороги, связанные с наследственным нарушением обмена (фенилкетонурия, галактоземия и др.), чаще появляются после окончания периода новорожденное™, однако возможны и с первых дней жизни (нарушения синтеза мочевины).

Наличие судорог, особенно длительных, повторяющихся, всегда является тревожным признаком в плане прогноза для полного выздоровления. При появлении судорожного синдрома ребенок должен быть осмотрен детским невропатологом, имеющим опыт работы с новорожденными, и госпитализирован с целью углубленного обследования и проведения адекватной терапии.

Мышечный тонус является важной характеристикой состояния новорожденных. Характерно физиологическое усиление тонуса мышц-сгибателей («флексорная поза»), которое обусловливает позу ребенка: голова слегка приведена к груди, руки согнуты в локтевых суставах и прижаты к боковой поверхности грудной клетки, кисти сжаты в кулачки, ноги согнуты в коленях и тазобедренных суставах. В положении ребенка на боку голова иногда слегка запрокинута. Некоторое снижение мышечного тонуса в первые минуты, а иногда и часы жизни в случае последующего его восстановления не следует расценивать как поражение ЦНС. Различают активный (поза) и пассивный мышечный тонус.

Активный мышечный тонус у здорового доношенного новорожденного описывают как эмбриональную позу (руки согнуты во всех суставах, приведены к туловищу, кисти сжаты в кулаки, большие пальцы кистей лежат под четырьмя остальными, ноги отведены в тазобедренных суставах, согнуты, в стопах преобладает тыльное сгибание) — такая поза является следствием флекторного повышения тонуса. Об активном мышечном тонусе можно судить также на основании пробы с вентральной поддержкой (см. рис. 5.5).

Ориентировочные показатели нормального *пассивного мышечного тонуса:* при движениях головы в сторону подбородок касается акромиального отростка грудины; разгибание рук в локтевых суставах возможно до 180°, сгибание в лучезапястных суставах — до 150°; отведение в сторону бедер — на 75° в каждую сторону; разгибание ноги в коленном суставе при согнутом под углом 90° бедре возможно до 150°; дорсальное сгибание стоп составляет 120°. При подтягивании новорожденного за запястья происходит небольшое разгибание в лок-

тевых суставах, после чего наступает снова повышение тонуса флексоров с подтягиванием ребенка к рукам врача.

Симптом «вялых плеч». Новорожденному придают вертикальное положение, поддерживая его за подмышечные области. Если голова ребенка «уходит в плечи», это может быть симптомом ишемического поражения парасаггитальных зон головного мозга.

Повышение мышечного тонуса возможно при гипоксически-ишемической энцефалопатии, субарахноидальном кровоизлиянии, двойном менингите, билиарной энцефалопатии, внутриутробной инфекции с поражением ЦНС. Наряду с повышением мышечного тонуса может возникать его перераспределение. *Экстензорное повышение мышечного тонуса* проявляется опистотонусом: голова запрокинута, ноги (а нередко и руки) разогнуты и часто скрещены, кисти сжаты в кулаки. Такое состояние характерно для менингита и энцефалита, гипоксически-ишемической энцефалопатии III степени, билирубиновой энцефалопатии.

Ослабление мышечного тонуса у новорожденных может быть обусловлено недоношенностью или незрелостью. У доношенных детей низкий мышечный тонус может свидетельствовать о перенесенной тяжелой гипоксии, субдуральном кровоизлиянии, острой надпочечниковой недостаточности. Снижение мышечного тонуса сопровождает такие метаболические нарушения, как гипогликемия и ацидоз. Оно характерно и для тяжелых соматических заболеваний новорожденных. Низкий мышечный тонус отмечают также при некоторых наследственных болезнях: как хромосомных (болезнь Дауна), так и обмена, эндокринопатиях.

Резкое ослабление мышечного тонуса и спонтанной двигательной активност характерно для глубоконедоношенных детей, гипераммониемии, наследственной спинальной амиотрофии Вернига—Гоффмана, врожденных и наследственных миопатий.

Изменения мышечного тонуса обусловливают возникновение некоторых патологических поз новорожденного.

Патологические позы

1. *Поза «лягушки»* — руки вяло лежат вдоль туловища, ноги находятся на поверхности пеленальника, широко разведены в тазобедренных и слегка согнуты в коленных суставах. Такая поза является физиологической для глубоконедоношенных детей. У доношенных новорожденных она свидетельствует о резком снижении мышечного тонуса. Возникает при внутричерепных кровоизлияниях (субдуральная гематома, кровоизлияния в желудочки мозга), острой надпочечниковой недостаточности, поражении верхних сегментов шейного отдела спинного мозга, тяжелых соматических заболеваниях.

2. *Опистотонус* — голова запрокинута из-за ригидности затылочных мышц, руки вытянуты вдоль туловища, кисти сжаты в кулачки, ноги разогнуты в коленных суставах и перекрещены на уровне нижней трети голеней. Данная поза связана с резким повышением тонуса мышц-экстензоров. Характерна для гнойных менингитов, субарахноидального кровоизлияния, билирубиновой энцефалопатии.

3. *Поза «фехтовальщика»* — голова повернута лицом к плечу, одноименные Рука и нога находятся в разгибательном положении, причем рука отведена

в сторону. Другая нога несколько отведена в тазобедренном и согнута в коленном суставе. У новорожденных встречается нечасто. Оценивается в положении ребенка на спине при позиции головы по средней линии тела. Появляется при внутричерепной родовой травме.

4. *Голова слегка запрокинута,* ноги резко согнуты в коленных и тазобедренных суставах и плотно приведены к животу. Попытка разгибания нижних конечностей сопровождается криком, беспокойством ребенка. Эта своеобразная поза иногда возникает при гнойных менингитах.

5. *Асимметричные позы:*

а) *по гемитипу:* рука и нога с одной стороны тела находятся в физиологическом положении, на другой стороне конечности разогнуты, мышечный тонус их обычно снижен; возникает при внутричерепной родовой травме (супратенториальная локализация кровоизлияний) и поражениях верхних сегментов шейного отдела спинного мозга;

б) *по типу параплегии:* возможно снижение мышечного тонуса как в верхних конечностях (поражение сегментов шейного отдела спинного мозга), так и в нижних (поражение спинного мозга на уровне поясничного отдела); иногда снижение мышечного тонуса рук сопровождается одновременным его повышением в сгибателях и аддукторах бедер, что расценивают как поражение на уровне верхних сегментов шейного отдела спинного мозга. Эта патологическая поза всегда настораживает в плане прогноза для развития моторики. Нередко у таких детей отмечается стойкий перекрест голеней в нижней трети как в положении на спине, так и при исследовании рефлекса автоматической ходьбы; в последнем случае дети опираются на пальцы ног;

в) *по монотипу:* снижение двигательной активности и мышечного тонуса одной конечности при физиологическом положении других. Характерно для повреждения соответствующих сегментов спинного мозга. Вялый паралич руки в некоторых случаях связан с травмой плечевого сплетения. Следует помнить, что ограничение или отсутствие движений в одной конечности возможно при наличии травматического или патологического (псевдопаралич Парро, несовершенный остеогенез) перелома кости, остеомиелита, эпифизиолиза, перелома ключицы. Это обусловливает необходимость тщательного осмотра ребенка педиатром и детским хирургом и, в случае необходимости, проведения дополнительных исследований.

Патологическая установка кистей

Симптом «когтистой лапки» возникает при повышении тонуса экстензоров пальцев рук. Характерен для поражения ЦНС.

Симптом свисающей кисти («ластовидной» кисти, «тюленьей лапки») может свидетельствовать о повреждении нижних шейных сегментов (паралич Дежерин—Клюмпке). Кратковременное «свисание» кисти возможно у клинически здоровых новорожденных. В последнем случае при пассивном покачивании кисти (врач держит руку ребенка указательным и большим пальцами за запястье) она быстро принимает физиологическое положение.

Симптом «обезьяньей» кисти — приведение большого пальца к ладонной поверхности при флексорном положении II—V пальцев. Встречается при перинатальных поражениях ЦНС различного генеза. Может способствовать замедленному развитию тонкой моторики.

Необычное положение пальцев рук может служить также дополнительным критерием диагностики некоторых хромосомных болезней. При синдроме Патау (трисомия по 13-й хромосоме) нередко **II—**IV пальцы находятся в положении флексии и частично перекрыты согнутыми большим пальцем и мизинцем. У 65% больных с синдромом Эдвардса (трисомия по 18-й хромосоме) **III—**IV пальцы находятся в положении флексии, а их перекрывают указательный палец и мизинец.

Патологические положения стоп

Варусная установка — отклонение стопы от оси конечности в медиальном направлении.

Вальгусное положение — отклонение стопы от оси конечности в латеральном направлении. Патологические положения стоп, указанные выше, могут быть связаны как с ортопедической патологией, так и с неврологическими повреждениями.

Пяточное положение — тыльное сгибание стопы.

Свисающая стопа может свидетельствовать о поражении спинного мозга на уровне поясничных сегментов или повреждении нервных стволов.

Желательно, чтобы детей с патологической установкой стоп осмотрели ортопед и невропатолог до момента выписки из родильного дома **с** целью определения тактики лечения и его своевременного начала.

*Аномальное **положение** головы* новорожденного может быть обусловлено не только предлежанием в родах или наличием патологической позы. В ряде случаев отмечается отклонение головы от оси тела, вплоть до резкого ее приведения к плечу *(кривошея)*. Данное нарушение связано с травматическим повреждением m. sternocleidomastoideus, аномалией ее развития либо с поражением нижних шейных и верхних грудных сегментов спинного мозга.

Нарушения массы тела отражают особенности внутриутробного развития.

Макросомия выражена у детей с диабетической фетопатией, у переношенных при синдроме Беквита.

Низкая масса тела при рождении по отношению к сроку гестации называется задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и может сопровождаться и отставанием длины тела от срока гестации *(симметричная ~ гипопластическая форма — ЗВУР)* или нет *(асимметричная — гипотрофическая форма — ЗВУР)*. Возможна в случае тяжелого, длительного (более 4 нед.) гестоза второй половины беременности, неполноценного питания беременной женщины, аномалий развития плода (атрезия пищевода), хромосомных болезней (синдром Эдвардса, Патау), внутриутробной инфекции. Подробнее о ЗВУР см. гл. III.

Наличие **дизэмбриогенетических стигм** свидетельствует о нарушении внутриутробного развития (см. табл. 3.21). Диагностически значимым для констатации наследственной или врожденной патологии считают обнаружение 5 стигм и более.

Habitus новорожденного в некоторых случаях сразу позволяет заподозрить Наличие заболевания, особенно наследственного характера (болезнь Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау, хондродистрофия, несовершенный остеогенез и др.). Это не исключает необходимость консультации врача-генетика И верификации диагноза.

Запах. Своеобразный запах, исходящий от новорожденного, может быть одним из ранних симптомов наследственных болезней обмена («мышиный» —

при фенилкетонурии, «вареных овощей» или «кленового сиропа» — при нарушении обмена валина, лейцина, изолейцина). Следует иметь в виду, что запах может появиться не с первых дней жизни ребенка. Кроме того, собственный запах ребенка надо дифференцировать с запахами, обусловленными вводимыми ему медикаментозными средствами (антибиотиками, витаминами).

Кожа здорового доношенного ребенка нежная, эластичная, бархатистая на ощупь. Если собрать ее в складку, она тут же расправляется. Некоторая ее суховатость обусловлена низкой функциональной активностью потовых желез. Кожа только что родившегося ребенка покрыта *творожистой смазкой* (vernix caseosa), которую в настоящее время не принято удалять, так как она служит защитой от инфицирования.

При осмотре кожи новорожденного можно выявить *ряд особенностей, не относящихся к патологии:*

- *МШа* — беловато-желтые точки, выступающие над поверхностью кожи. Наиболее характерная их локализация — кончик и крылья носа, реже — носогубный треугольник. Это ретенционные кисты сальных желез; к середине — концу периода новорожденное™ они, как правило, исчезают; лечения не требуют.
- *Необильные петехиальные кровоизлияния* в кожу предлежащей части и кровоизлияния в склеры. Их возникновение связано с повышенной проницаемостью сосудистых стенок у новорожденных. Появляются в процессе родов. Кровоизлияния в склеры тем не менее могут свидетельствовать о травматичное™ родового акта.
- *Телеангиэктазии* — красновато-синюшные сосудистые пятна. Локализуются на спинке носа, верхних веках, на границе волосистой части головы и задней поверхности шеи. Не выступают над поверхностью кожи. Исчезают при надавливании, что является дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим отграничить их от гемангиомы. Представляют собой локальное расширение мелких сосудов кожи (подробнее см. гл. XIII).
- *Lanugo* — пушковые волосы; наиболее частая их локализация — лицо, плечи, кожа спины. Обильный рост встречается у недоношенных детей. Рост волос на гребне ушных раковин относят к дизонтогенетическим стигмам (диабетическая фетопатия).
- *Монгольские пятна* расположены в области крестца и ягодиц, реже на бедрах; имеют синюшный цвет, что обусловлено наличием пигментообразующих клеток (подробнее см. гл. XIII).
- *Родимые пятна.* Возможна любая локализация; чаще коричневого или синюшно-красного цвета. В последнем случае необходима дифференциация с гемангиомами и телеангиоэктазиями. Иногда это возможно только при наблюдении в динамике. Остаются на всю жизнь. Существует наследственная предрасположенность.
- *Miliaria crystalline* — точечные пузырьки, выступающие над поверхностью кожи, наполненные прозрачной жидкостью; напоминают «капли росы»; локализуются на коже лица. Представляют собой ретенционные кисты потовых желез. Встречаются у новорожденных редко. Лечения не требуют.

Непатологические изменения кожи, связанные с особенностями адаптации (пограничными состояниями) и дефектами ухода, описаны в гл. **IV, XIII.**

Цвет кожных покровов здорового новорожденного зависит от его возраста. В *первые минуты после рождения* возможны акроцианоз (рук и ног), дистальный цианоз (кистей и стоп), периоральный цианоз (вокругрта), что обусловлено перестройкой кровообращения после рождения (переходное кровообращение — см. гл. IV) и нарастающей гипоксией в родах. Реже ребенок рождается целиком розово-красного цвета. После проведения первого туалета или через несколько часов после рождения кожные покровы у большинства детей приобретают ярко-розовый оттенок (физиологическая эритема). Это происходит вследствие реакции периферических сосудов на тактильные и температурные раздражения и обусловлено особенностями вазомоторного контроля и парезом прекапиллярных сфинктеров. Данное состояние адаптации носит название *«физиологическая эритема»*. У доношенных детей она держится 1–2 суток, а у незрелых и недоношенных — 1—1,5 недели.

У *переношенных детей* кожа сразу после рождения сухая, с участками десквамации, мацерации в области стоп и ладоней. Тургор тканей снижен. Подкожная жировая клетчатка истончена, кожа выглядит дряблой.

В середине вторых, а чаще на третьи сутки жизни у 60—70% детей кожа приобретает иктеричный оттенок. *Желтушное окрашивание* появляется прежде всего на лице и в межлопаточных областях, затем на туловище и конечностях. Склеры, слизистые оболочки, кожа кистей и стоп остаются обычной окраски. Максимум желтухи у доношенных детей приходится на 3—4-е сутки жизни, а к концу первой — середине второй недели она исчезает. Возникновение этой физиологичной для новорожденных желтухи (с максимумом уровня непрямого билирубина в сыворотке крови до 205 мкмоль/л) связано с рядом особенностей билирубинового обмена; она относится к пограничным состояниям (см. гл. IV). Более раннее появление желтухи, высокая ее интенсивность, затяжной (более 8—10 дней) или волнообразный характер заставляют трактовать ее как патологическую (см. гл. XVII).

Желтоватое окрашивание кожных покровов при рождении иногда встречается у детей, перенесших тяжелую внутриутробную гипоксию. Оно обусловлено прокрашиванием кожи меконием. Обычно в подобных случаях отмечают также пропитывание меконием пуповины.

После исчезновения физиологической желтухи кожа новорожденного приобретает розовый оттенок, интенсивность которого постепенно снижается, и она становится «телесного» цвета.

Патологические изменения кожи. Общий цианоз, отмечающийся у здоровых детей в первые секунды жизни, является нередко транзиторным и лечения не требует. Наличие стойкого цианоза может служить диагностическим признаком ряда заболеваний. Патологический цианоз может быть либо постоянным, либо возникает периодически («приступы» цианоза). Условно выделяют три группы причин, вызывающих цианоз.

1. Центрального характера — при асфиксии, внутричерепной родовой травме, травме шейного отдела спинного мозга, внутриутробных инфекциях с поражением ЦНС, гипогликемии (так как при этом состоянии в первую очередь страдает головной мозг).

2. Легочного генеза — пневмония, пневмопатии, пневмоторакс, диафрагмальная грыжа, аплазия легкого и т.д.

3. Кардиальный — врожденные пороки сердца «синего» типа, наличие артериовенозных шунтов (персистирующий артериальный проток, открытое овальное окно).

Цианоз у новорожденных нередко связан с комплексом причин, и трактовка его бывает затруднительна, что заставляет прибегать к дополнительным методам исследования (определение КОС, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, ультрасонографическое и допплерографическое исследование сердца и кровотока, нейросонография, люмбальная пункция и т.д.).

Цианоз лица, отмечающийся с момента рождения и длящийся в течение нескольких суток, в ряде случаев вызван обильными петехиями в коже лица и исчезает после их рассасывания. Особенно он характерен для детей, у которых во время родов произошло тугое обвитие пуповины вокруг шеи.

Акроцианоз и дистальный цианоз в раннем неонатальном периоде может появляться и у здоровых доношенных детей, особенно при нарушении температурного режима в отделении. Не следует относить к патологии и периоральный цианоз, возникающий у детей первых дней жизни при крике и беспокойстве. Стойкий периоральный цианоз может быть симптомом заболевания — чаще кардиогенного генеза (подробнее см. гл. XIX).

Цианоз и некоторая отечность ног является отличительной чертой детей, родившихся в тазовом (чаще ножном) предлежании. Этот же симптом у детей данной группы может говорить о повреждении спинного мозга на уровне поясничных сегментов. Изолированный цианоз верхней конечности возможен в случае выпадения ручки в родах при поперечном положении плода. Иногда он сопровождает травму шейного отдела спинного мозга (см. паралич Эрба—Дюшенна и Керера, глава X).

Бледность кожи при рождении, в отличие от цианоза, всегда настораживает неонатолога. Она может свидетельствовать о тяжелой гипоксии смешанного генеза («белая асфиксия»), внутричерепной родовой травме или повреждении шейного отдела спинного мозга. Пролонгированная бледность является непременным признаком анемического синдрома у новорожденных (анемическая форма гемолитической болезни, другие гемолитические анемии, фетофетальная и фетоматеринская трансфузия, кровоизлияния и кровотечения во внутренние органы). Бледность кожи характерна также для острой надпочечниковой недостаточности, некоторых врожденных пороков сердца, перинатальных инфекций.

Бледность кожи, особенно нарастающая в динамике, является абсолютным показанием для проведения срочного исследования содержания гемоглобина и эритроцитов в периферической крови, а также определения гематокритного числа, КОС крови.

Сероватый (землистый) оттенок кожа приобретает при тяжелом течении перинатальных инфекций. Он обусловлен токсическим действием на мелкие сосуды кожи продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Нередко землистый цвет кожи сочетается с ее бледностью и иктеричностью. Серовато-бледный колорит кожи характерен для метаболического ацидоза.

Желтушность кожи сопровождает многие болезни новорожденных. Интенсивность, оттенок и длительность иктеричности зависят от характера заболевания (см. гл. XVII).

Мраморность кожи лишь иногда можно считать физиологической для недоношенных детей. У доношенных новорожденных она служит признаком незрелости, охлаждения или поражения вегетативного отдела ЦНС. Мраморность кожи пораженной конечности отмечают при акушерских параличах руки.

О нарушении центральной регуляции сосудистого тонуса свидетельствует *симптом Арлекина* — периодическое появление ярко-красного окрашивания одной половины лица, туловища, одноименных конечностей и побледнение другой половины тела. Встречается при внутричерепных кровоизлияниях и у глубоконедоношенных детей.

Мацерация кожных покровов у непереношенных детей с перинатальным поражением ЦНС говорит о повреждении ее вегетативного отдела.

Оценив состояние кожи ребенка визуально, педиатр проводит ее пальпацию. При этом оцениваются температура, эластичность, тургор кожи и подкожно-жировой клетчатки, влажность.

Кожа здорового новорожденного теплая на ощупь. В первые часы после рождения она может становиться как бы «прохладной» (особенно конечности), что связано с физиологическим понижением температуры тела. Снижение температуры кожи ребенка в последующие дни жизни всегда настораживает. Оно может быть обусловлено нарушением температурного режима в отделении, недоношенностью или незрелостью ребенка. При уходе за такими детьми используют кувезы различного типа, источник лучистого тепла.

Понижение температуры тела, особенно у недоношенных новорожденных, иногда сопровождается отеком (уплотнением) кожи и подкожно-жировой клетчатки, который появляется вначале на ногах и в нижних отделах передней брюшной стенки. В дальнейшем возможно его распространение на кожу туловища, рук и лица. Кожа плотная, чаще бледноватая, не собирается в складку. Состояние ребенка ухудшается. Подобная клиническая картина встречается при склереме и склередеме (см. гл. XIII).

Врожденный отек характерен для детей с тяжелой формой гемолитической болезни новорожденных по Rh-антигену, монозиготной формой талассемии, некоторыми внутриутробными инфекциями (см. гл. XVII).

Снижение тургора тканей встречается при гипотрофии (как внутриутробной, так и постнатальной), обезвоживании (чаще у недоношенных), при перинатальных инфекциях, врожденном гипотиреозе.

Сухая кожа характерна для переношенных детей, обеих форм врожденного ихтиоза, гипотиреоза, некоторых наследственных заболеваний (болезнь Дауна) и др. Повышение влажности кожи новорожденных встречается редко в связи с особенностями функционирования потовых желез.

Повышение температуры тела возможно как при дефектах ухода, так и при заболевании новорожденного. Перегревание недоношенного ребенка приводит к так называемой кувезной лихорадке, которая обычно сопровождается ухудшением его состояния, вялостью, отказом от пищи. Перегревание и нарушение питьевого режима доношенного новорожденного чаще сопровождается его беспокойством, сухостью кожи и слизистых, настойчивым хрипловатым криком. Выражение лица испуганное, глаза блестят, возможен тремор конечностей, тургор тканей снижен, кожа иногда бледнеет. Ребенок жадно пьет, но нередко срыгивает. В запущенных случаях двигательная активность и мы-

шечный тонус снижаются, глаза закрыты, крик вялый или отсутствует, сосательный рефлекс ослаблен.

В генезе данного состояния, которое принято называть транзиторной лихорадкой, лежит нарушение водно-электролитного баланса, гиперэлектролитемия, гемоконцентрация и изменение гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла (см. гл. IV).

Гипертермия как симптом болезни у недоношенных новорожденных встречается реже, чем у более старших детей, даже при таких тяжелых заболеваниях, как сепсис и гнойный менингит. У доношенных новорожденных гипертермия сопровождает перинатальные инфекции, чаще бактериального характера. Может быть также при поражении ЦНС (внутричерепные кровоизлияния, билирубиновая энцефалопатия).

Изменение температуры кожи, выявленное пальпаторно, является показанием для контрольной термометрии с целью своевременного проведения неотложных корригирующих мероприятий. В дальнейшем измеряют температуру с интервалами 1–2 ч вплоть до ее нормализации.

Срыгивания у новорожденных наблюдаются довольно часто. У детей первых суток жизни они могут быть следствием заглатывания околоплодных вод во время родового акта или проявлением некоторой гипервозбудимости, которая характерна даже для здоровых детей этого возраста. При недостаточном уходе вследствие обильных срыгиваний на коже щек иногда появляется раздражение. Более грозное осложнение — аспирация рвотных масс. Профилактика — тщательное удаление желудочного содержимого, которое проводят в родильном зале всем детям с асфиксией после стабилизации состояния, ибо в первые минуты жизни срыгиваний обычно не бывает, а зондирование желудка может вызвать брадикардию. При необходимости осуществляют повторную санацию в детском отделении. В кроватках новорожденные должны лежать на боку. Отсасывание слизи из желудка в родильной комнате является также процедурой, позволяющей своевременно диагностировать атрезию пищевода.

Упорные срыгивания и рвота являются симптомом ряда заболеваний новорожденных, описанных в главе XX.

Все новорожденные, у которых отмечены обильные срыгивания и/или рвота, должны наблюдаться детским хирургом совместно с неонатологом с целью своевременной диагностики хирургической патологии.

Характер и кратность срыгиваний (рвоты), так же как и стула, должны быть зафиксированы в истории развития (болезни) новорожденного.

Стул. При первом осмотре ребенка после рождения необходимо установить наличие анального отверстия и мекония. Отхождение мекония в родах (за исключением родов в тазовом предлежании) и окрашивание околоплодных вод меконием является одним из признаков гипоксии плода. *Меконий* (первородный кал) — густая вязкая масса темно-зеленого (оливкового) цвета, отходящая, как правило, 1–2 дня и затем сменяющаяся на переходный стул (подробнее — см. гл. IV). Длительное отсутствие мекония нередко связано с кишечной непроходимостью различного генеза (см. гл. XXIII).

Характер стула у здорового новорожденного зависит от возраста ребенка (см. гл. IV). Увеличение кратности стула возможно при погрешностях вскармливания, инфекционных поражениях кишечника (как внутриутробных, так

и постнатальных), мальабсорбции, дисбактериозе (нередко вызванном антибиотиками). Учащение стула и/или наличие в нем патологических примесей обусловливает необходимость исследования копрограммы и поиска возбудителя инфекции (подробнее — см. в гл. XX).

ОСМОТР ПО СИСТЕМАМ

В первую очередь, если ребенок спокоен, проводят осмотр живота и пальпацию органов брюшной полости, так как даже при незначительном беспокойстве ребенка информативность этого исследования резко снижается. Пальпацию проводят осторожно, подушечками пальцев. Перкутируют новорожденных методом непосредственной перкуссии, причем нередко приходится ориентироваться не на звук, а доверять тактильным ощущениям. Аускультацию следует проводить при помощи стетоскопа, предназначенного специально для новорожденных и детей младшего возраста. Использование фонендоскопов больших размеров вызывает затруднения при локализации аускультативных данных. При обследовании недоношенных детей его даже не всегда удается плотно прижать к исследуемому участку грудной клетки.

Осмотр слизистой полости рта (если его не удалось провести при исследовании рефлекса Бабкина), конъюнктивы, определение степени разведения ног в тазобедренных суставах, исследование рефлекса Переза следует проводить на заключительном этапе обследования, так как эти манипуляции нарушают контакт с новорожденным.

Подсчет числа дыханий и сердечных сокращений желательно проводить во время сна (т.е. в кроватке, до начала осмотра), так как эти величины у новорожденных детей очень лабильны.

Осмотр головы. Голова новорожденного может быть брахицефалической, долихоцефалической и, нередко, неправильной формы. Последнее зависит от положения плода в родах и конфигурации костей черепа при прохождении по родовым путям. Характерно преобладание размеров мозгового черепа над лицевым. Башенная форма черепа бывает при некоторых внутриутробных инфекциях (токсоплазмоз) и наследственных заболеваниях (синдром Марфана). Окружность головы доношенного новорожденного обычно составляет 34—37 см, что, как правило, на 1—3 см больше окружности грудной клетки. При отклонении окружности головы и индекса Тура (грудоголовной показатель) от средних величин можно думать о микро- или гидроцефалии. Для последней также характерны глубоко посаженные глаза и нависающие лобные бугры.

Измерение окружности головы в родильном доме повторно целесообразно проводить не ранее чем на 3-й день жизни, так как к этому сроку изменяется конфигурация и обычно исчезает родовой отек.

Пальпация головы. Родовой отек (родовая опухоль) встречается у большинства новорожденных при родах в головном предлежании; он имеет тестоватую консистенцию, не ограничен размерами одной кости.

Кефалогематома (наружная) — кровоизлияние под надкостницу. Ограничена размерами одной кости, по периметру пальпируется костный валик. При бимануальной пальпации определяется флюктуация (подробнее — см. гл. X).

Кровоизлияния под апоневроз не ограничены размерами одной кости, характерна флюктуация. Осложнения: инфицирование, гипербилирубинемия, реже — анемия.

Мозговые грыжи — мягкие эластичные образования, выступающие над поверхностью свода черепа. Локализованы по ходу швов черепа, иногда в области спинки носа. Лечение нейрохирургическое.

Инфильтраты и *уплотнения* кожи и подкожно-жировой клетчатки волосистой части головы чаще ятрогенного характера — на месте инъекций, наложения ложек акушерских щипцов, кожно-головных щипцов (в последнее время у живых плодов практически не применяются).

Абсцессы волосистой части головы. Характерны отек кожи и подкожно-жировой клетчатки, покраснение кожи над абсцессом, иногда флюктуация. Лечение — опорожнение и дренирование, антибактериальная терапия парентерально.

Изменение плотности костей черепа. Увеличение плотности характерно для перенашивания; податливые кости черепа — результат недостаточной минерализации, характерны для детей, родившихся преждевременно.

Локальные утолщения кости свода черепа (дизостозы) относят к дизонтогенетическим стигмам.

Лакунарные дефекты костей свода черепа — «окончатый череп». Этиология неясна, возможна связь с дефектами питания матери во время беременности, внутриутробными инфекциями. Минерализуются в течение первого года жизни.

Истончение костей свода черепа (чаще одной из теменных костей). При надавливании образуется небольшая вмятина, которая самостоятельно выправляется (симптом «фетровой шляпы»). Этиология неясна. Минерализуется в течение первого года жизни.

Переломы костей свода черепа. Пальпаторно может определяться крепитация, небольшой отек. Травматический перелом локализуется чаще в области теменной кости, нередко на месте наложения ложки акушерских щипцов. Множественные патологические переломы характерны для несовершенного остеогенеза.

При подозрении на перелом костей черепа необходимо рентгенологическое исследование.

Пальпаторная перкуссия свода черепа. Проводится крайне осторожно. При гидроцефалии возможен звук «треснувшего горшка». При наличии эпидуральных и субдуральных гематом может определяться притупление перкуторного тона над зоной кровоизлияния.

Аускультация головы. Наличие грубого сосудистого шума при аускультации свода черепа может свидетельствовать о наличии аневризмы сосудов мозга. Локализация шума в области задней черепной ямки характерна для опухоли мозжечка.

Отсутствие костей свода черепа наблюдается при анэнцефалии. Дети нежизнеспособны.

Швы и *роднички* (рис. 5.2) пальпируют осторожно. У здоровых детей они обычно находятся на уровне края костей, их образующих. Выбухание и пульсацию большого родничка при крике ребенка не следует относить к патологии. Постоянное выбухание швов и родничков свидетельствует о повышении внутричерепного давления (гидроцефалия, менингит, внутричерепные кровоиз-

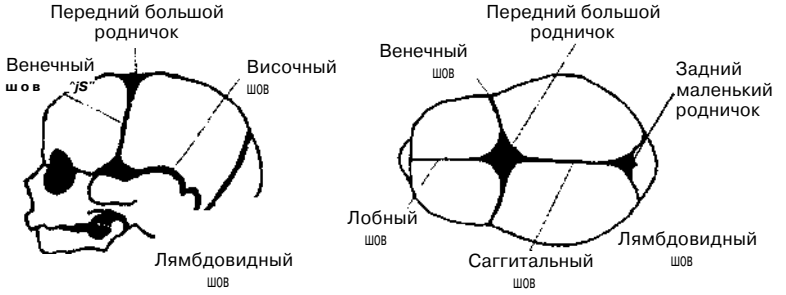


Рис. 5.2. Швы и роднички черепа у новорожденного.

лияния). Западение большого родничка отмечают при эксикозе и, иногда, при гнойном менингите.

Размеры большого родничка индивидуальны, обычно составляют от 1 до 3 см между краями противоположных костей. Маленькие размеры или раннее закрытие большого родничка не могут привести к краниостенозу. Маленький родничок у большинства доношенных новорожденных закрыт. Широкие швы и незакрытый малый родничок бывают у доношенных новорожденных при врожденном гипотиреозе, внутриутробной гипотрофии, гидроцефалии.

У доношенных детей сагиттальный шов обычно открыт и ширина его не превышает 3 мм; остальные швы черепа пальпируются на стыке костей. При такой конфигурации головы, когда теменные кости черепа заходят друг на друга, измерение сагиттального шва не проводят. Боковые роднички открыты только у недоношенных детей.

Осмотр лица. Лицо здорового новорожденного относительно симметрично. Иногда при крике ребенка можно отметить незначительную сглаженность носогубного треугольника, которая исчезает в течение раннего неонатального периода.

Асимметрия лица может быть связана с аномалиями развития (гипоплазия одной половины лица), врожденным дакриоциститом, инфекцией (остеомиелит верхней челюсти), поражением черепно-мозговых нервов.

Врожденный дакриоцистит проявляется с момента рождения или с первых дней жизни. Процесс чаще односторонний. В медиальном углу глаза отмечают плотное образование размером с крупную горошину. При присоединении вторичной инфекции (чаще хламидийной) кожа над ним приобретает ярко-розовый оттенок. Лечение чаще местное: зондирование слезно-носового канала, 20% раствор сульфацила натрия 5–6 раз в сутки, осторожный массаж слезного мешочка; в случае присоединения вторичной инфекции — раствор левомицетина 0,25% и эритромициновая глазная мазь 4–6 раз в сутки. После выписки из родильного дома необходимо наблюдение окулиста.

Поражение черепных нервов — см. гл. XI.

Осмотр глаз. У детей первых суток жизни нередко затруднен, так как они закрыты. Глаза у здорового новорожденного ясные, роговица прозрачная, зрачки круглые, диаметр их 2–3 мм, реакция на свет живая. При движении глазных яблок у здорового новорожденного периодически может возникать сходящее-

ся косоглазие. При перемене положения головы, а иногда и в покое, возможен кратковременный мелкоразмашистый горизонтальный нистагм. Глаза блестящие, характерен (в большей степени для недоношенных) некоторый экзофтальм. К концу первой — середине второй недели жизни ребенок может фиксировать взгляд и следить за исследователем (зрительно-слуховое сосредоточение). Конъюнктивы гладкие, блестящие, розовые. Слезы при крике у новорожденного первой недели жизни обычно не появляются.

Перинатальные повреждения ЦНС (прежде всего гипоксически-ишемические) могут сопровождаться такими патологическими симптомами, как птоз, лагофтальм (невозможность полностью сомкнуть веки), стойкий (более 20 с) горизонтальный нистагм, вертикальный нистагм, ротаторный нистагм, стойкое сходящееся косоглазие, расходящееся косоглазие, симптомы Грефе, «заходящего солнца», Белла (отхождение вверх глазного яблока), остановившегося взора, широко открытых глаз, кукольных глаз, плавающие движения глазных яблок (см. гл. XI).

Нарушение прозрачности оптических сред глаза возможно при внутриутробных инфекциях и наследственных нарушениях обмена (токсоплазмоз, галактоземия). При осмотре ребенка педиатр может диагностировать у таких детей катаракту.

Симметричное изменение размеров зрачка (часто в сочетании с утратой реакции на свет) возможно при любом тяжелом поражении ЦНС, в том числе связанном с соматическими заболеваниями.

Миоз (сужение зрачка) бывает симметричным (отмечается уже при II стадии гипоксически-ишемической энцефалопатии) или односторонним (при наличии признаков атаксии, тремора и миоклоний на стороне миоза можно предположить поражение «покрышки» мозга).

Мидриаз (расширение зрачка) также может быть симметричным (проявление I стадии гипоксически-ишемической энцефалопатии) или односторонним (при расходящемся косоглазии, ассоциации с птозом на этой же стороне и гемипарезом — на противоположной свидетельствует о поражении среднего мозга — *синдром Вебера)*.

Анизокория может свидетельствовать о кровоизлиянии в головной мозг. Реакция на свет при этом также нередко нарушена.

Триада Бернара—Горнера — опущение верхнего века, сужение зрачка и западение глазного яблока (птоз, миоз и энофтальм) — возникает при поражении симпатического ствола на уровне VII шейного и I грудного сегментов спинного мозга, нередко сопровождает тяжелые акушерские параличи руки (Эрба—Дюшенна и Керера). Следует учитывать, что триада Бернара—Горнера у новорожденных может формироваться постепенно. При осмотре в первые дни жизни неонатолог нередко отмечает лишь асимметрию ширины глазных щелей.

Изменение формы зрачка. Колобома радужки может быть наследственного происхождения (располагается атипично в нижней части радужной оболочки, наследование доминантное) и следствием внутриутробных инфекций (токсоплазмоз).

Синдром Аргаила Робертсона — деформация зрачков, анизокория, миоз. Встречается при врожденном сифилисе.

Ириты, иридоциклиты являются признаком ряда внутриутробных инфекций (см. гл. XVI).

Изменения цвета склер и конъюнктив. Голубые склеры встречаются при некоторых наследственных заболеваниях (несовершенный остеогенез). Иктеричное окрашивание склер и конъюнктив характерно для гипербилирубинемий.

Бледные конъюнктивы являются одним из диагностических критериев анемии новорожденных. Яркая их окраска появляется при воспалительных изменениях.

Конъюнктивиты. «Реактивные» конъюнктивиты при современном методе профилактики гонобленнореи практически не встречаются. Таким образом, все конъюнктивиты следует считать проявлением инфекции (хламидии, стафилококк, кишечная палочка и т.д.). Чаще болеют недоношенные, дети, инфицированные в родах, и от матерей, перенесших ОРВИ в конце беременности. Конъюнктивиты могут быть и следствием дефекта ухода. В клинике, кроме покраснения конъюнктивы, характерно гнойное отделяемое из глаз. Лечение — промывание глаз раствором калия перманганата 1:8000 (отдельной ваткой правый и левый глаз, легким движением от латерального угла к медиальному) 6—10 раз в сутки; закапывают в конъюнктивальный мешок 0,25% раствор левомицетина по 1 капле 6 раз в сутки попеременно с 20% раствором альбуцида (кратность та же).

Гонобленнорея характеризуется чрезвычайно обильным гнойным отделением из газа («шапка гноя»), резким отеком и покраснением верхнего века. В запущенных случаях возможно кровянистое отделяемое — изъязвление роговой оболочки.

Любой конъюнктивит является показанием для срочного проведения бактериоскопического исследования гнойного отделяемого и его посева, включающего тщательный поиск гонококка, хламидий.

Осмотр слизистой оболочки полости рта. Слизистая оболочка губ и полости рта новорожденного нежные, легко ранимые, богато васкуляризированы. Окраска их у здоровых детей ярко-розовая. В связи с незначительным слюноотделением они суховаты. Слизистая оболочка губ имеет поперечную исчерченность и образует подушечки, покрытые у некоторых детей беловатым налетом. Вдоль челюстных отростков слизистая оболочка образует складку. Эти особенности, как и *комочки Биша,* расположенные в толще щек, способствуют акту сосания. На слизистой оболочке твердого неба вдоль медиальной линии у 85% новорожденных можно увидеть желтоватые точки *{гранулы Эпштейна),* которые спонтанно исчезают в течение месяца. Слизистая оболочка языка розового цвета, после кормления на ней может быть небольшой беловатый налет.

Альвеолярные отростки выражены слабо, однако на них-в редких случаях можно обнаружить 1–2 зуба. Последние иногда подлежат удалению (чаще пинцетом), если мешают грудному вскармливанию.

Акт сосания затрудняет также *короткая уздечка языка* (кончик языка при крике приподнимается вверх). Лечение — оперативное (рассечение), проводит детский хирург.

Стойкое отклонение языка в сторону от средней линии говорит о поражении каудальной группы черепных нервов (см. гл. XI). Об этом же свидетельствует и свисающее мягкое небо (сопровождается нарушением фонации).

Большие размеры языка характерны для гипотиреоза, некоторых наследственных заболеваний (болезнь Дауна), синдрома Беквита.

Молочница — белые пятнышки, выступающие над поверхностью, появляющиеся на слизистой оболочке полости рта при дефектах ухода; вызывается грибами. Профилактика — правильная обработка сосок и туалет молочной железы перед кормлением (см. гл. VI). Лечение: нистатин в порошках по 0,1 3 раза в день, смазывание слизистых оболочек раствором буры с глицерином.

Расщелина верхней губы (хейлосхиз) и *твердого неба* (палатосхиз) — наиболее частые аномалии развития лица (1:1000). Существуют наследственные и приобретенные формы (связывают с перенесенной на ранних сроках беременности вирусной инфекцией). Хейлосхиз является в основном косметическим дефектом, изредка возникают затруднения при грудном вскармливании.

Палатосхиз всегда опасен возможностью аспирации во время кормления. Таких детей следует кормить в вертикальном положении, первые дни жизни — из рожка. Это диктует необходимость раннего применения обтуратора (необходимо снабдить им мать до выписки домой). Лечение оперативное.

При осмотре лица следует также выявлять и фиксировать в истории развития другие дизонтогенетические стигмы (см. табл. 3.21).

Осмотр шеи. Короткая шея наблюдается при ряде наследственных (хромосомных) болезней, возникает за счет уплощения тел позвонков, может быть также следствием травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга. Иногда сопровождается избыточными поперечными кожными складками на шее.

Крыловидная шея — продольные складки кожи, расположенные на боковых поверхностях шеи по направлению к плечам; характерна для синдрома Шерешевского—Тернера.

Кисты и *свищи* шеи у новорожденных встречаются редко, являются следствием незаращения щитоязычного протока и 1-й и 2-й жаберных дуг.

*Пальпация **шеи*** может выявить асимметричность напряжения грудиноключично-сосцевидной мышцы (см. «Кривошея», с. 444).

Аускультация шеи. Возможны сосудистые шумы, связанные с аномалиями развития сердечно-сосудистой системы или тяжелой анемией.

Осмотр грудной клетки. Форма грудной клетки у здорового новорожденного бочкообразная, нижняя апертура развернута, положение ребер приближается к горизонтальному. Во время вдоха у доношенных в течение первых часов, а у недоношенных — дней жизни могут слегка западать яремные ямки и межреберные промежутки. Грудная клетка симметрична, нижние ее отделы принимают активное участие в акте дыхания. Мечевидный отросток у некоторых детей отклонен кнаружи и приподнимает кожу (с возрастом его положение нормализуется).

К патологическим изменениям формы грудной клетки относятся:

Килевидная грудь (птичья грудь, куриная грудь) — отклонение грудины и ребер кпереди, напоминает киль корабля. Лечение хирургическое.

Воронкообразная грудь — западение грудины и отклонение ребер кзади. Лечение хирургическое. Следует отличать от воронкообразного западения грудной клетки, возникшего вследствие синдрома дыхательных расстройств.

Асимметрия грудной клетки возможна при некоторых врожденных пороках сердца (сердечный горб).

С осмотра грудной клетки врач начинает оценку функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем (одышка, ритмичность дыхания, пульсация сосудов и т.д.).

Пальпация грудной клетки. При переломе ключицы, в зависимости от возраста ребенка выявляют отек, крепитацию или костную мозоль. Лечение обычно ограничивают отведением плеча кзади при пеленании. В кроватке ребенок должен находиться на боку, противоположном пораженной ключице. При переломе ребер (чаще является следствием травматичной реанимации) можно определить крепитацию, подкожную эмфизему. Лечение обычно не требуется.

Повышение ригидности грудной клетки характерно для заболеваний легких (пневмонии, пневмопатии) и некоторых аномалий развития (диафрагмальная грыжа).

Небольшой отек в области лопаточной кости может говорить о ее переломе, однако чаще всего он у новорожденных протекает бессимптомно и является рентгенологической находкой.

Верхушечный толчок расположен в четвертом межреберье слева, на 1–2 см кнаружи от среднеключичной линии.

Перкуссия грудной клетки. У новорожденных используют пальпаторную перкуссию. Границы относительной сердечной тупости: верхняя — III ребро; левая — между среднеключичной и передней аксилярной линиями; правая — 1 см кнаружи от правого края грудины.

Расширение границ относительной сердечной тупости возможно при врожденном пороке сердца, дилатации сердца, вызванном серьезными расстройствами гемодинамики (асфиксия, пневмонии, пневмопатии, гиперволемия).

Смещение границ относительной сердечной тупости характерно для декстракардии, пневмоторакса, гемоторакса, диафрагмальной грыжи и является показанием к проведению рентгенологического исследования.

Определение границ абсолютной тупости у новорожденных весьма затруднительно и в повседневной работе неонатолога проводится редко.

Перкуссию легких начинают в положении ребенка на спине. При этом определяют верхнюю границу печени, которая у здоровых новорожденных находится на уровне верхнего края V ребра. Перкуссию задних легочных полей целесообразно проводить, положив ребенка на ладонь при поддержке за подмышечные области. В данном положении не происходит искажения перкуторного тона.

Укорочение перкуторного легочного звука над зоной поражения характерно для некоторых пневмопатии (отечно-геморрагический синдром, синдром дыхательных расстройств 1-го и 2-го типов, ателектазы), пиоторакса, гемоторакса, хилоторакса, пневмоний, диафрагмальной грыжи.

Над интактными участками легочной ткани нередко определяется изменение перкуторного тона, характерное для эмфиземы.

Данные, полученные методом сравнительной перкуссии, особенно информативны для диагностики пневмоторакса, диафрагмальной грыжи, ателектаза легкого, аплазии легкого и т.д.

Аускультация грудной клетки. Тоны сердца у здорового новорожденного ясные, звучные, чистые. Частота сердечных сокращений вариабельна и составляет в среднем в покое 110—140 уд./мин. Брадикардией считают менее 100 сокращений сердца в 1 минуту, тахикардией — более 160.

Усиление звучности сердечных тонов возможно при повышении температуры тела (например, транзиторная лихорадка), а также в первые сутки жизни у детей, родившихся в легкой гипоксии.

Приглушение и глухость тонов сердца характерны для тяжелой (или длительной) внутриутробной гипоксии, инфекционного поражения миокарда, врожденных пороков сердца, метаболических нарушений (ацидоз, дизэлектролитемии).

Наличие систолического шума в первые часы, а иногда и дни жизни, не всегда говорит о врожденном пороке сердца. К концу раннего неонатального периода он может исчезнуть или выслушиваться только у края грудины (где в предыдущие дни был его punctum maximum). Подобный систолический шум может определяться как у клинически здоровых новорожденных, так и у детей с гипертензией малого круга кровообращения (синдром дыхательных расстройств, пневмония и т.д.). Его наличие обусловлено функционированием артериального протока и/или овального окна.

Систолический шум может появляться на 3—5-е сутки жизни и, в отличие от описанного, иметь тенденцию к нарастанию, проводиться в аксилярную область, а иногда и на спину и свидетельствовать о врожденном пороке сердца.

Решение вопроса о наличии у ребенка данной патологии следует принимать после наблюдения в динамике и, в случае необходимости, проведения рентгенологического, эхокардиографического и ЭКГ-исследований.

Тахикардией новорожденный реагирует на гипертермию, тактильные и болевые раздражители, кормление; она сопровождает крик и беспокойство ребенка. Учащенное сердцебиение при рождении бывает у здоровых детей, но может свидетельствовать о перенесенной гипоксии средней тяжести в родах. Стойкая тахикардия характерна для врожденных пороков сердца, заболеваний легких (реакция на гипоксию и гемодинамические нарушения).

Брадикардия при рождении свидетельствует о перенесенной тяжелой гипоксии или внутричерепной родовой травме. Стойкая брадикардия характерна для врожденного гипотиреоза, внутричерепных кровоизлияний (субдуральная гематома, в желудочки мозга), билирубиновой энцефалопатии и для врожденных нарушений внутрисердечной проводимости как при кардитах, так и идиопатических. Выраженное замедление сердечного ритма характеризует терминальное состояние новорожденного, независимо от основного заболевания.

Аускультацию тонов сердца у новорожденных целесообразно проводить не только в классических точках. Например, при выраженном их приглушении, фонендоскоп следует поместить над эпигастральной областью, так как там тоны сердца выслушиваются отчетливее.

Дыхание у здоровых доношенных новорожденных над всеми легочными полями пуэрильное, т.е. выслушивается вдох и 1/3—1/2 часть выдоха. У здоровых недоношенных детей в первые дни жизни дыхание нередко ослаблено, что связано с физиологическим ателектазом легких (см. гл. IV).

Ослабление дыхания может быть обусловлено экстрапульмональными причинами (узкие носовые ходы, отек слизистой носа при ОРВИ или вследствие травматизации при проведении реанимационных мероприятий, назначение некоторых препаратов матери в родах). Дифференциально-диагностическим приемом служит аускультация при дыхании новорожденного через открытый рот.

Изменение характера дыхания (ослабленное, жесткое), как и перкуторных данных над легкими является признаком большой группы заболеваний и аномалий развития дыхательной системы (см. гл. XII).

Дыхание над пораженным легким может не проводиться (не выслушиваться) при массивном ателектазе, пневмотораксе, аспирационном синдроме с обтурацией крупного бронха, диафрагмальной грыже. В последнем случае над грудной клеткой можно выслушивать перистальтику петель кишечника.

Хрипы над легкими в первые минуты жизни выслушиваются у большинства здоровых новорожденных, что обусловлено наличием в легких остатка внутриутробной легочной жидкости. Обилие разнокалиберных хрипов при рождении свидетельствует об аспирационном синдроме. Для того, чтобы отличить проводные хрипы, фонендоскоп следует поднести к наружным носовым ходам ребенка и/или проводить аускультацию легких при дыхании открытым ртом. Диагностически значимой является также оценка звучности хрипов и постоянства их локализации как во время одного осмотра (могут исчезать после нескольких форсированных вдохов), так и при наблюдении в динамике.

Наличие хрипов над легкими при рождении может свидетельствовать и о врожденном заболевании легких (внутриутробная пневмония), а в последующие дни жизни всегда говорят о патологии (см. гл. XII).

Дыхательные шумы могут быть при аномалиях развития гортани (инспираторный шум при стридоре) и поражении легких (экспираторный шум при тяжелой пневмонии и пневмопатиях).

Средняя частота дыханий у здоровых новорожденных составляет 40—50 в минуту. Число дыханий более 60 в минуту следует расценивать как тахипноэ, менее 30 — как брадипноэ. *Тахипноэ с наличием шумов на вдохе и/или выдохе называют одышкой*. Изменения частоты дыхания сопровождают заболевания дыхательной системы и перинатальные поражения ЦНС. Брадипноэ говорит о более тяжелом нарушении механизмов регуляции дыхания.

Нарушения ритма дыхания у здоровых доношенных новорожденных первых часов жизни могут проявляться кратковременными апноэ и наличием гаспов (см. гл. IV). Апноэ — остановка дыхания в течение 10 с и более. Незрелость механизмов регуляции дыхания у недоношенных может привести к возникновению длительных апноэ (более 20 с), сопровождающихся цианозом, брадикардией, и даже к остановкам дыхания. Повторяющиеся длительные апноэ без сопутствующего изменения сердечного ритма могут быть расценены как эквивалент судорог, особенно у недоношенных детей.

Осмотр живота. Живот *у* здорового новорожденного округлой формы, активно участвует в акте дыхания, подкожный жировой слой развит хорошо. Перистальтику кишечника можно наблюдать только у истощенных детей (пренатальная гипотрофия) и недоношенных; для этих же детей характерна развитая сеть поверхностных сосудов кожи.

Изменения формы живота. Вздутие живота возможно у здоровых новорожденных при перекармливании, увеличении образования газов (особенно при искусственном вскармливании); обычно сопровождается обильным отхождением газов. При этом беспокойство ребенка и необильные срыгивания. Вздутие живота может быть симптомом таких заболеваний, как низкая кишечная непроходимость (динамическая, атрезия анального отверстия, атрезия пря-

мой кишки и т.д.), болезнь Гиршпрунга, некротизирующий энтероколит, мекониевый илеус (при муковисцидозе), перитонит (подробнее — см. гл. XXIII). Вздутие живота нередко сопровождает тяжелые соматические заболевания (сепсис, пневмонии, внутриутробные инфекции).

Западение живота характерно для высокой кишечной непроходимости (мембрана двенадцатиперстной кишки), возможно при постгеморрагической анемии, обезвоживании.

Асимметрию живота наблюдают при диафрагмальной грыже (на стороне поражения жиот втянут), аномалиях развития передней брюшной стенки (на стороне дефекта отмечают выпячивание).

Изменение цвета кожи передней брюшной стенки (блестящая, ярко-розового оттенка) характерно для воспалительных изменений в брюшной полости (перитонит, некротизирующий энтероколит).

Пальпация живота. Живот у здорового новорожденного мягкий и при спокойном поведении ребенка доступен глубокой пальпации. Передняя брюшная стенка эластичная и упругая. Пастозность передней брюшной стенки возможна у недоношенных, при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости, склередеме, аномалии развития почек. Незначительная пастозность в области лобка может быть проявлением гормонального криза. Локальная отечность внизу живота (обычно в виде тяжа) иногда возникает вследствие тугого пеленания ребенка.

Расхождение прямых мышц живота чаще встречается у недоношенных. При крике возможно выпячивание петель кишечника. Лечения обычно не требует.

Печень у всех новорожденных выступает из-под края реберной дуги (у здоровых детей не более 2 см по среднеключичной линии). Увеличение печени возможно при перинатальных инфекциях, тяжелой асфиксии, врожденных пороках сердца, наследственных болезнях обмена (галактоземия, мукополисахаридозы и др.), субкапсулярной гематоме печени, некоторых желтухах новорожденных, гемолитической болезни новорожденных (см. соответствующие разделы учебника).

Селезенку у здоровых новорожденных можно пальпировать у края реберной дуги. Спленомегалия часто сопровождает перинатальные инфекции, тяжелые формы гемолитической болезни новорожденных, наследственный микросферицитоз и ряд других наследственных заболеваний.

Почки (чаще правая) доступны для пальпации у недоношенных и детей со слабо выраженным подкожным жировым слоем. Пальпация почек у доношенных новорожденных и бугристость их поверхности может свидетельствовать об аномалии развития мочевыделительной системы и требует углубленного обследования.

Перкуссию живота используют как дополнительный метод для определения нижней границы печени и селезенки, а также при выявлении свободной жидкости в брюшной полости.

Аускультаиця живота выявляет нарушения перистальтики кишечника, которые нередко сопровождают тяжелую гипоксию, внутричерепные кровоизлияния, внутриутробные инфекции, но также характерны для ряда хирургических заболеваний новорожденных (см. гл. XXIII). Вялая перистальтика или ее

отсутствие является показанием для рентгенологического обследования ребенка и его наблюдения совместно с детским хирургом.

Осмотр пупочной ранки включает определение ее размеров, состояния окружающей кожи и пупочного кольца, характеристику темпов заживления. При ежедневном осмотре с поверхности пупочной ранки необходимо снимать корочку (осторожно!), так как это способствует быстрому ее заживлению и своевременной диагностике заболеваний пупка.

Пальпацию пупочных сосудов проводят у верхнего и нижнего полюса пупочной ранки легкими массирующими движениями по направлению к последней. У здоровых доношенных новорожденных пупочные сосуды обычно не пальпируются. (Заболевания пупка — см. гл. XIII.)

Осмотр половых органов. У здоровых доношенных мальчиков яички опущены в мошонку, головка полового члена скрыта под крайней плотью и обычно полностью из-под нее не выводится. Размеры полового члена и мошонки сугубо индивидуальны. У некоторых новорожденных головка полового члена не прикрыта крайней плотью, что обусловлено недоразвитием последней (вариант нормы). При этом необходимо убедиться в отсутствии гипоспадии. Пигментацию мошонки следует расценивать скорее как индивидуальную (этническую) особенность, чем как проявление гормонального криза. Наличие пигментации мошонки и большие размеры полового члена возможны при сольтеряющей форме адреногенитального синдрома (см. гл. XXI).

На 3—5-е сутки жизни у наружного отверстия мочеиспускательного канала возможно отложение кристаллов бурого цвета (соли мочевой кислоты). Небольшой отек мошонки, появившийся в эти же сроки, свидетельствует о гормональном кризе.

Мошонка у некоторых новорожденных может быть увеличена в размерах. Это чаще всего связано с водянкой яичек, обычно не требующей лечения (дифференцировать с пахово-мошоночной грыжей, особенно у недоношенных).

У недоношенных мальчиков яички нередко находятся в паховом канале. В большинстве случаев они опускаются в мошонку самостоятельно, тем не менее такие дети требуют наблюдения эндокринолога и детского хирурга.

У доношенных девочек большие половые губы прикрывают малые. Небольшой отек половых губ, слизистые или кровянистые выделения из влагалища бывают при гормональном кризе.

Для недоношенных девочек характерно зияние половой щели, гипертрофия клитора. Значительная гипертрофия клитора иногда вызывает необходимость определения полового хроматина для уточнения пола ребенка.

Осмотр поясничной области. Гипертрихоз поясничной области может быть признаком нарушения формирования позвоночника и свидетельствовать о наличии спинномозговой грыжи (показано рентгенологическое исследование). Асимметрия поясничной области (небольшой отек мягких тканей со стороны поражения) иногда возможна при кровоизлиянии в надпочечник.

Осмотр ягодиц. *Симптом «проколотого мяча»* — западение ягодицы на стороне поражения — характерен для поражения поясничного отдела спинного мозга. Пальпаторно эта ягодица менее упругая.

Пальпация ягодиц способствует также выявлению инфильтратов и абсцессов ятрогенного генеза.

Осмотр тазобедренных суставов. У здоровых новорожденных, несмотря на физиологический гипертонус мышц, разведение ног в тазобедренных суставах возможно почти до поверхности пеленального столика (положение ребенка на спине). Ограничение подвижности в тазобедренных суставах отмечают при поражении ЦНС (патологический гипертонус аддукторов бедер) или дисплазии тазобедренных суставов. В последнем случае находят положительный *симптом Маркса* (симптом соскальзывания, симптом щелчка).

Патологическая подвижность в тазобедренных суставах возможна при снижении мышечного тонуса нижних конечностей (недоношенность, травма поясничного отдела спинного мозга). Избыточный объем движений в тазобедренных суставах отмечают и при некоторых наследственных заболеваниях (болезнь Дауна, артрогрипоз).

Завершая осмотр ребенка, неонатолог еще раз оценивает реакцию новорожденного на проводимые манипуляции, стабильность его терморегуляции, анализирует отмеченные неврологические и соматические особенности, динамику состояний адаптации и фиксирует полученные данные в истории развития.

После окончания клинического обследования новорожденного следует сразу же запеленать и положить в кроватку, и, если осмотр доставил ему неприятные ощущения, успокоить ребенка.

Скрупулезно проведенный клинический осмотр, наряду с тщательно собранным анамнезом, способствует своевременной диагностике и правильному лечению больного.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ОСМОТР

Неврологический осмотр является неотъемлемой частью клинического обследования новорожденного ребенка. Общее состояние новорожденного ребенка невозможно оценить без исследования деятельности ЦНС. С другой стороны, для объяснения выявленных неврологических нарушений необходим анализ данных как о состоянии здоровья матери, течении беременности, родов, так и о динамике состояния ребенка с рождения до момента осмотра, об изменениях со стороны внутренних органов, обменных нарушениях, об использованных медикаментозных средствах. Оценка выраженности и динамики неврологических нарушений диктует в ряде случаев необходимость дополнительных диагностических мероприятий и в конечном счете способствует проведению адекватной терапии, делает более надежным ранний прогноз дальнейшего психомоторного развития ребенка.

Главной особенностью неврологического осмотра детей периода новорожденности является комплексная оценка поведенческих и неврологических признаков. Перинатальные поражения ЦНС чаще имеют диффузный характер. Реакции ЦНС новорожденных на различные патогенные воздействия проявляются неспецифическими неврологическими синдромами. В связи с этим *топическая диагностика поражений ЦНС у них в большинстве случаев малорезультативна,* очаговая неврологическая симптоматика выявляется редко; при одной и той же локализации повреждения головного мозга могут быть совершенно различные неврологические нарушения. Только комплексная оценка поведенческих и не-

врологических признаков позволяет диагностировать общие реакции ЦНС новорожденного на различные патогенные воздействия, а при повреждении головного мозга выявить своеобразие этих реакций.

Другой важной особенностью неврологического осмотра новорожденного является *обязательный учет гестационного возраста,* так как выраженность оцениваемых поведенческих и неврологических признаков зависит от степени созревания ЦНС.

И, наконец, следует подчеркнуть, что *лишь повторные неврологические осмотры новорожденного позволяют дифференцировать функциональные и органические нарушения деятельности ЦНС.*

Неврологический осмотр новорожденного включает в себя оценку:

- поведенческого состояния;
- коммуникабельности;
- мышечного тонуса;
- безусловных рефлексов;
- спонтанной двигательной активности;
- исследования функций черепных нервов, сухожильных рефлексов;
- выявление возможного источника болевых ощущений.

Если ребенок находится в кувезе, на аппаратном дыхании или у него выражен болевой синдром, подробный неврологический осмотр оказывается затруднительным. Даже минимальное количество исследованных признаков в подобных случаях должно оцениваться комплексно.

Неврологический осмотр в периоде новорожденное™ должен быть ориентирован не только на выявление патологии, но и на раннее обнаружение неврологических признаков, свидетельствующих об обратимости нарушения деятельности ЦНС. В связи с этим важна оценка коммуникабельности ребенка, т.е. комплекса поведенческих реакций на голос, лицо, прикосновение врача в виде так называемого ротового внимания, контакта «глаза в глаза», смены выражения лица, изменения характера крика. Коммуникабельность новорожденного является важным показателем благоприятного прогноза его дальнейшего психомоторного развития.

Неврологический осмотр должен осуществляться в условиях, максимально приближенных к стандартным: температура помещения +24—26°С (для недоношенных в кувезе +32—35°С), освещение должно быть нерезким, симметричным по отношению к ребенку, желательно отсутствие шума, раздражающего ребенка, пеленальный столик должен быть полужестким; оптимальное время осмотра — за 1 час до кормления. При низкой окружающей температуре более вероятно получить реакцию повышения мышечного тонуса и тремор, при высокой — мышечную гипотонию. Важно обратить внимание на то, чтобы голова ребенка находилась в сагиттальной плоскости, ибо из-за асимметричного шейного тонического рефлекса на стороне поворота головы возможно снижение мышечного тонуса конечностей, а на противоположной — повышение. При осмотре непосредственно после кормления у новорожденного вследствие насыщения может быть снижен мышечный тонус и ряд рефлексов, реакций, а при осмотре перед кормлением — некоторое беспокойство, тремор и повышение мышечного тонуса из-за относительной гипогликемии.

Результатом комплексной оценки неврологических признаков должна быть общая характеристика деятельности ЦНС новорожденного и выделение ведущего неврологического синдрома. Это, в свою очередь, позволит правильно определить значение отдельных неврологических симптомов.

Реакция новорожденных на различные раздражители (голос врача, прикосновения, яркий свет, звук колокольчика), а также выраженность мышечного тонуса, двигательной активности, безусловных рефлексов зависят от того, в каком поведенческом состоянии находится ребенок при исследовании этих признаков.

Поведенческие состояния по Т.Б.Бразелтону:

1. *Глубокий сон:* закрытые глаза, регулярное дыхание, отсутствие спонтанных движений в конечностях и движений глаз.

2. *Поверхностный сон:* закрытые глаза, нерегулярное дыхание, незначительные движения в конечностях, быстрые движения глаз.

3. Дремотное состояние: глаза открыты или полуприкрыты, движения в конечностях медленные.

4. *Спокойное бодрствование:* глаза открыты, живой взгляд, минимальная двигательная активность.

5. *Активное бодрствование:* глаза открыты, живой взгляд, выраженная двигательная активность.

6. *Крик,* глаза открыты или закрыты.

У здоровых доношенных новорожденных повторяются циклы сон—бодрствование с продолжительностью сна от 50 мин до 2 ч и бодрствования — от 10 до 30 мин. Перед кормлением доношенный ребенок, как правило, пробуждается самостоятельно. Недоношенный новорожденный со сроком гестации 28 недель и меньше постоянно пребывает в состоянии сна, но в ответ на прикосновения, перемену положения реагирует пробуждением, двигательной активностью, открыванием глаз, гримасой плача. Эта активность сохраняется в течение нескольких минут. При сроке гестации 32 нед. и более у новорожденных уже отмечаются спонтанные пробуждения, появляется отчетливая смена сна и бодрствования. При более высоких сроках гестации периоды бодрствования удлиняются, и к 37-й ее неделе во время бодрствования может быть громкий крик, а у доношенных новорожденных — периоды зрительного и слухового сосредоточения. Плавные переходы из одного поведенческого состояния в другое, наблюдаемые во время осмотра, являются одним из отличительных свойств здоровых новорожденных, поэтому оценка каждого неврологического признака должна осуществляться с обязательным учетом поведенческого состояния ребенка в момент исследования.

Реакция на зрительный раздражитель. Как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных в ответ на освещение глаз карманным фонариком возникает смыкание век, сокращение круговой мышцы глаз (зажмуривание), движение головы назад *(рефлекс Пейпера).*

У доношенных детей можно наблюдать последующее кратковременное открывание глаз. Зрительную ориентировочную двигательную реакцию, «реакцию сосредоточения» можно наблюдать у доношенного новорожденного уже в первый день жизни. Однако в течение первых 5–6 дней жизни медленно движущийся раздражитель (белый или красный шар, расположенный на расстоя-

нии 20 см от глаз ребенка) еще не является объектом устойчивого зрительного восприятия. Глаза «проскальзывают» мимо раздражителя, не устанавливая контакта с ним. Начиная с 5–6 дня жизни, удается вызвать устойчивое следование глаз за раздражителем.

У недоношенных новорожденных со сроком гестации 30 нед. можно наблюдать фиксацию взора, а со сроком 32 нед. — поворот глаз и головы в сторону светового раздражителя. В то же время нередко глубоконедоношенные дети демонстрируют отчетливые зрительные реакции только к концу первого месяца жизни.

Реакции на звуковой раздражитель. Начиная с 27—28-й недели гестации, у новорожденного может быть получена реакция на внезапный сильный звук в виде мигания *(кохлеопальпебральный рефлекс),* вздрагивания, движений в конечностях, урежения дыхания и сердцебиений. Ориентировочно-двигательная реакция на звуковой раздражитель (звон колокольчика) может быть выявлена с 35-й недели гестации.

Феномен привыкания наблюдается у здоровых новорожденных в виде заметного ослабления и (или) исчезновения реакций на повторные однообразные световые, звуковые, тактильные и болевые раздражители. У доношенных новорожденных феномен привыкания развивается при более чем 10—12-кратном раздражении. У недоношенных может потребоваться большее количество стимуляций. Мигание, вздрагивания ребенка при многократном освещении глаз, повторных звуковых раздражениях, миоклонические вздрагивания в конечностях при каждом прикосновении, легком ударе пальцами по грудине могут быть признаками грубого повреждения ЦНС.

Ориентировочно-двигательные реакции на световые и звуковые раздражители исследуются у новорожденных в состоянии бодрствования (4-е и 5-е поведенческие состояния), а феномен привыкания — в 1—3-м поведенческих состояниях.

Мышечный тонус. Под мышечным тонусом понимается сопротивление мышц их растяжению при пассивном сгибании и разгибании конечности. У новорожденного оценивается тонус мышц в покое (лучше всего в 3-м поведенческом состоянии), а также при пассивных изменениях положения тела ребенка (при 4—5-м поведенческих состояниях).

Объективизировать тонус мышц в покое (пассивный мышечный тонус), определяющий позу новорожденного, можно при помощи приемов, предложенных французской исследовательницей Клаудин Амиел-Тисен (1977). На рисунке 5.3 отражена корреляция между мышечным тонусом и сроком гестации У здоровых новорожденных, а также каудоцефальная направленность в развитии мышечного тонуса, т.е. флексорный мышечный тонус вначале появляется в нижних конечностях (30-я неделя гестации), а затем в верхних (36-я неделя гестации). В норме у доношенного новорожденного в покое отмечается полуфлексорное положение конечностей с умеренным их приведением.

Экстензорное положение нижних конечностей нередко является обычным У новорожденных, родившихся в ножном предлежании, а запрокидывание головы назад — при рождении в лобном, лицевом или тазовом предлежании.

Тонус мышц, поддерживающий позу ребенка при пассивных изменениях его положения (активный мышечный тонус), также коррелирует у здоровых новорожденных с гестационным возрастом (рис. 5.4).

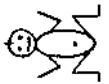
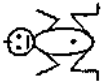
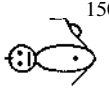
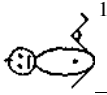
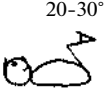
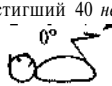
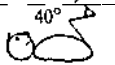
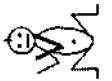
	Гестационный возраст, нед.						
	28	30	32	34	36	38	40
Поза	Полная гипотония						
Притягивание пятки к уху							
Подколенный угол	150° 	130°	110°	100°	100° 	90°	80°
Угол тыльного сгибания стопы			45-50°		20-30° 	Недоношенный, достигший 40 *нед.* 0° 	40°  Доношенный
Симптом косого движения плеча							
Ответная реакция на разгибание руки в локтевом суставе	Отсутствует ответное сгибание предплечья			Отсутствует или слабое сгибание предплечья (ребенок бодрствует)	Слабое, замедленное сгибание предплечья	Быстрое сгибание предплечья (ослабевает при повторных исследованиях)	Быстрое, сильное сгибание предплечья, не ослабевающее при повторениях

Рис. 5.3. Поза и пассивный мышечный тонус у новорожденных *гестационного* возраста от 28 до 40 нед., по Клаудин Амиел-Тисен (1977).

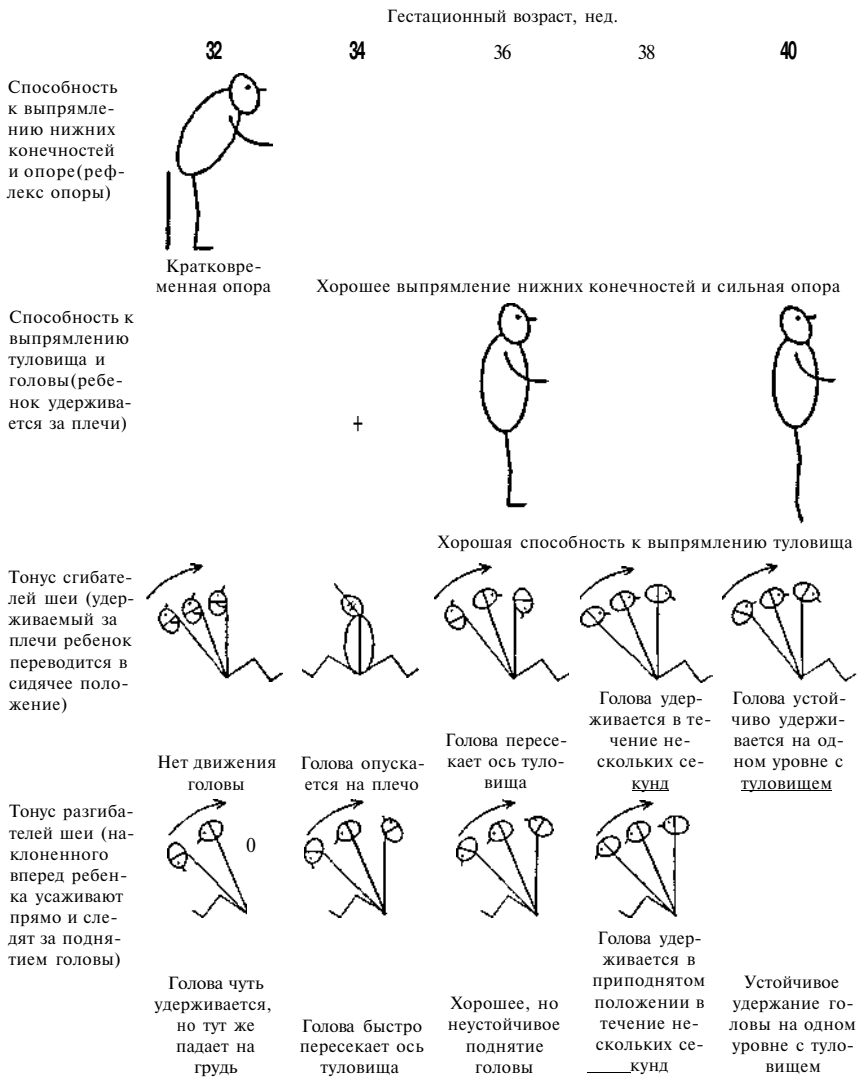


Рис. 5.4. Активный мышечный тонус у новорожденных с гестационным возрастом от 32 до 40 нед., по Клаудин Амиел-Тисен (1977).

Проба с вентральной поддержкой: ребенка, уложенного животом на ладонь исследователя, приподнимают над пеленальным столиком. Эта проба позволяет одновременно оценить тонус мышц шеи, туловища и конечностей. Нормальный доношенный новорожденный способен удерживать голову и туловище на одном уровне в течение не менее 3–5 с. Результаты этой пробы у здоровых новорожденных коррелируют со сроком гестации (рис. 5.5). Следует отме-

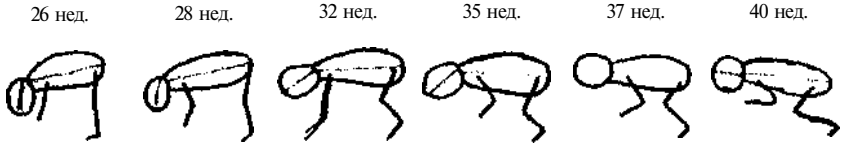


Рис. 5.5. Проба с вентральной поддержкой.

тить, что возможны индивидуальные особенности мышечного тонуса у здоровых новорожденных, обусловленные степенью созревания ЦНС.

Безусловные (врожденные) рефлексы новорожденных лучше исследовать при 4—5-м поведенческих состояниях ребенка. Из большого числа безусловных рефлексов достаточно оценить поисковый, сосательный, верхний и нижний хватательные, рефлекс Моро, защитный рефлекс, рефлекс автоматической ходьбы и рефлекс опоры. Все эти рефлексы наиболее постоянно выявляются как у доношенных, так и у недоношенных детей (табл. 5.1, 5.2). Оценка рефлекторного статуса проводится при как минимум трехкратной проверке конкретного рефлекса.

Поисковый рефлекс (рефлекс Куссмауля): при поглаживании кожи ребенка в области угла рта происходит поворот головы в сторону раздражителя.

Хоботковый рефлекс: в ответ на легкое прикосновение пальцем к губам ребенка отмечается вытягивание губ.

Ладонно-ротовой рефлекс Бабкина: при надавливании на область тенара кисти ребенок открывает рот, наклоняет голову, сгибает плечи и предплечья.

Верхний хватательный рефлекс: новорожденный захватывает вложенный ему в кисть палец так, что иногда его можно приподнять (рефлекс Робинсона).

Нижний хватательный рефлекс Веркома: при надавливании на подушечку стопы в области II—Ш пальцев возникает подошвенное сгибание пальцев.

Рефлекс Бабинского: штриховое раздражение подошвы приводит к разгибанию и веерообразному расхождению пальцев.

Рефлекс Галанта: при раздражении пальцами кожи спины вдоль позвоночника снизу вверх у лежащего на боку ребенка он изгибает туловище дугой, открытой в сторону раздражителя.

Рефлекс Переса: в ответ на проведение пальцем с легким усилием по остистым отросткам снизу вверх ребенок, лежащий на животе, изгибает спину дугой, сгибает конечности, плачет и нередко мочится.

Рефлексы опоры и автоматической ходьбы возникают у поднятых под мышки новорожденных при их опускании до соприкосновения стоп с опорой; даже у здоровых новорожденных нередко сопровождаются перекрестом нижних конечностей, особенно при крике ребенка в момент исследования. Рефлекс опоры состоит из двух фаз: сгибания ножек при прикосновении подошв к поверхности пеленального столика и последующего выпрямления их с опорой на стопу. У крупных детей и глубоконедоношенных могут отсутствовать.

Рефлекс ползания по Бауэру: прикладывание ладони врача к стопам лежащего на животе ребенка вызывает рефлекторное отталкивание и ползание.

Симметричный шейный тонический рефлекс: при пассивном наклоне исследователем головы ребенка, лежащего на спине, возникает сгибание рук и разгибание ног, а при разгибании головы — противоположная реакция.

*Таблица 5.*1

Основные врожденные рефлексы новорожденных

—JjcranHOHHuii возраст (нед.) Рефлексы —	28	30	32	34	36	38	40
Поисковый рефлекс Куссмауля	Отсутствует	Длительный латентный период. Рефлекс выражен слабо		Вызывается			
				Становится более выраженным			
Ладонно-ротовой рефлекс Бабкина	Вызывается						
Верхний хватательный рефлекс	Сгибание пальцев		Сжимание пальцев в кулак		Можно наблюдать рефлекс Робинсона		
Нижний хватательный рефлекс Веркома	Вызывается						
	Становится более выраженным						
Рефлекс Моро	Отведение верхних конечностей (I фаза)		Появляется приведение (II фаза) верхних конечностей после их отведения и выпрямления			Отведение, выпрямление верхних конечностей, затем их полное приведение (обычно II фаза более выражена, чем I фаза)	
Защитный рефлекс — поворот головы в положении на животе (защита от удушья)	Вызывается						
	Латентный период у недоношенных 3-5 с						
Рефлекс опоры	Отсутствует или кратковременный слабый						
			Становится более выраженным				
Рефлекс автоматической ходьбы	Вызывается			С 34-й недели выражен хорошо			
Сосательный рефлекс	Длительный латентный период, рефлекс слабый. Сосательные движения вызываются, по координация сосания, глотания, дыхания может быть несовершенной		Вызывается. Сосание более выраженное, синхронизированное с дыханием, глотанием		Зрелый рефлекс		

Таблица 5.2

Эволюция рефлексов новорожденных (Volpe J.J., 1995)

Рефлекс	Возникновение (нед.)	Стабильное выявление (нед.)	Исчезновение (мес.)
Сосание*	28	32-34	12
Поисковый	28	32-34	3-4
Верхний хватательный	28-32	32	2
Шейно-тонический	35	40	7
Моро	28-32	37	6
Шаговый	35-36	37	3-4
Таланта	28	40	3-4
Бабинского	34-36	38	12

* В отношении сроков возникновения рефлексов сосания и глотания противоречивые мнения.

Рефлекс Моро может возникнуть в ответ как на слуховые (хлопок), так и тактильные и вестибулярные раздражители (похлопывание по пеленальному столику или ягодицам ребенка, перемещение положения его туловища, резкое, но легкое потягивание за ноги и т.д.). Рефлекс Моро имеет две фазы: I фаза — в ответ на раздражение возникает отведение рук в стороны и разжимание кистей, II фаза — возвращение в исходное положение (сведение рук). Раньше его иногда называли «кучерским» рефлексом, ибо он напоминал согревающие движения кучеров в холодную погоду. У доношенных новорожденных рефлекс Моро может отличаться выраженностью приведения верхних конечностей, в то время как экстензия, разведение их почти отсутствуют.

В реализации безусловных рефлексов новорожденного участвуют одновременно и спинной мозг, и головной, во всяком случае его ствол. На схеме представлены в качестве примера структуры и проводящие пути хватательного рефлекса (рис. 5.6).

Оценивают живость, устойчивость перечисленных рефлексов. Следует иметь в виду, что в первые 2 дня жизни даже у здоровых детей безусловные рефлексы могут быть сниженными.

Двигательная активность. В ходе осмотра оценивают количество, качество и симметричность движений новорожденного.

У недоношенных детей наблюдается сочетание медленных движений с повторными крупноамплитудными быстрыми движениями конечностей, а также альтернирующие движения в верхних конечностях и экстензорные — в нижних. У новорожденных со сроком гестации свыше 35 недель двигательная активность становится более выраженной. Здоровому новорожденному не свойственны стереотипно повторяющиеся движения (спонтанные сосательные движения, «движения пловца» в верхних конечностях, «движения велосипедиста» — в нижних).

Низкоамплитудный высокочастотный тремор в конечностях, нижней челюсти наблюдается у здоровых новорожденных в первые дни жизни, а в последующем — при крике, двигательном беспокойстве.

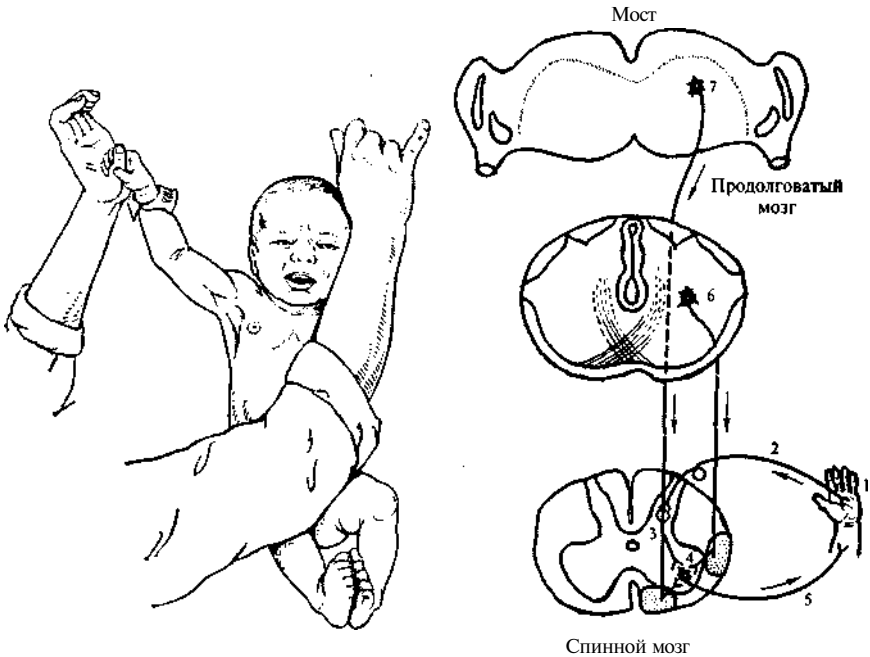


Рис. 5.6. Схема хватательного рефлекса по К.В.Шулейкиной (1953):
1 — тактильные рецепторы ладони; 2 — веточка срединного нерва; 3 — чувствительный нейрон задних рогов спинного мозга; 4 — двигательные нейроны передних рогов спинного мозга; 5 — мышцы сгибателей пальцев; 6, 7 — нейроны ретикулярной формации ствола мозга.

Сухожильные рефлексы обычно средней живости, при вызывании коленного рефлекса нередко отмечается одновременное сокращение приводящей мышцы бедра противоположной ноги (контралатеральный эффект). При попытке вызвать ахиллов рефлекс может быть получено необычное для более старших детей сгибание голени.

Брюшные рефлексы у новорожденных отсутствуют, кремастерные вызываются не всегда. При штриховом раздражении наружного края подошвы можно наблюдать сгибательные и разгибательные движения пальцев, в том числе симптом Бабинского с отдергиванием ножки.

Осмотр головы новорожденного. Обращают внимание на ее форму, наличие кефалогематомы, субапоневротической гематомы, родового отека, выраженность конфигурации (изменение формы головы при прохождении по родовым путям). Пальпируют швы черепа, определяют степень захождения или расхождения костей свода черепа.

Конфигурация головы у доношенных новорожденных сохраняется в течение первой недели жизни, а у недоношенных — более длительное время, иногда несколько недель. У детей, родившихся в тазовом предлежании, затылочная кость часто заходит под теменные кости.

Сагиттальный шов у новорожденных нередко открыт: его ширина у доношенных не превышает 0,3 см, а у недоношенных — не более 0,5 см; остальные швы пальпируются на стыке костей.

У новорожденных с задержкой внутриутробного развития *швы нерепа* могут быть широкими (до 1 см) из-за замедленного роста костей черепа.

Размеры большого и малого родничков индивидуальны. Большой родничок может быть 4x5 см (измерение между краями противоположных костей), малый родничок у доношенных новорожденных чаще вмещает только конец указательного пальца исследователя, а у недоношенного может иметь размеры 1x1 см. Оценивают состояние большого родничка: его уровень относительно костных краев, напряженность, пульсацию. Исследовать большой родничок желательно при спокойном поведении ребенка, приподняв его голову, или в вертикальном положении новорожденного.

Окружность головы новорожденного коррелирует с его гестационным возрастом, ростом. Как правило, окружность головы равна половине длины (роста) ребенка плюс 10; с точностью ±1,5 см (Скенлон Дж., 1983). Окружность головы новорожденного больше окружности груди на 1—3 см. Эта разница у новорожденных с задержкой внутриутробного развития может достигать 5–6 см. Окружность головы как доношенного, так и недоношенного новорожденного увеличивается на 0,5 см в неделю, т.е. на 2—2,5 см за первый месяц жизни, у детей же с задержкой внутриутробного развития — на 3 см за первый месяц.

Шея у новорожденного относительно короче, чем у более старших детей. При исследовании объема движений в шейном отделе позвоночника необходимо следить за дыханием ребенка, цветом кожных покровов, частотой сердцебиений, чтобы диагностировать возможную родовую шейную травму.

Выявление стигм дизэмбриогенеза (см. табл. 3.21). Если у обследуемого ребенка насчитывается 6 и более стигм, то такой уровень стигматизации расценивают как фактор риска наличия нарушений онтогенеза нервной системы (дисплазий мозга).

Крик здорового новорожденного эмоциональный, а у больного — слабый, монотонный, кратковременный либо раздраженный, болезненный (ребенок как бы просит, чтобы его не трогали) или спонтанно возникающий, резкий, высокочастотный (при внутримозговом кровоизлиянии, ядерной желтухе, гипокальциемии, гипомагниемии, менингите, синдроме лишения наркотиков). Важно выяснить способность возбужденного кричащего ребенка успокаиваться в ответ на голос врача, поглаживание, придание конечностям флексорного положения, прижатие к груди и при даче соски.

Схема неврологического осмотра, предложенная Л. и В.Дубовицами (1981), является примером комплексной оценки поведенческих и неврологических признаков (табл. 5.3). Использование этой схемы позволяет зафиксировать особенности неврологического статуса новорожденного на момент осмотра, а при дальнейшем наблюдении оценить динамику отдельных неврологических признаков и состояния ЦНС новорожденного в целом.

В периоде новорожденное™ у детей наблюдают в основном неспецифические реакции ЦНС на разные патологические воздействия, поэтому все данные, полученные в результате неврологического осмотра, должны быть суммированы для выделения общемозговых синдромов.

Таблица 5.3

Протокол неврологического осмотра недоношенных и доношенных новорожденных

Фамилия Б-ца № Нац-сть Пол	Дата и время рождения Дата осмотра Возраст	Масса тела Рост Окружность головы	Предполагаемый срок родов (с начала последней менструации) Оценка беременности	Предполагаемый срок родов УЗ данные Сумма баллов	Число недель	Состояния 1. Глубокий сон, без движений, дыхание регулярное 2. Легкий сон, глаза закрыты, некоторое шевеление 3. Дремота, глаза открываются и закрываются 4. Бодрствование, глаза открыты, движение минимальное 5. Полное бодрствование, интенсивное движение 6. Плач	Состояние	Замечания	Асимметрия
Привыкание (< 3-му состоянию)									
Свет Повторное воздействие фонариком 10 раз через каждые 5 с Отключение равно 2 отрицательным реакциям подряд	Отсутствие реакции	А. Моргание в ответ на первый сигнал Б. Тоническое прищуривание В. Изменчивая реакция	А. Прекращение движений при продолжающемся прищуривании (2-5 стимулов) Б. Полное отключение (2-5 стимулов)	А. Прекращение движений при продолжающемся прищуривании на 6-10-й стимул Б. Полное отключение на 6-10-й стимул		А. Равная реакция на 10 стимулов Б. Ребенок полностью оживляется В. Вздрагивания + основные реакции на всем протяжении теста			
Трещотка Повторные стимулы (10) с интервалом 5 с	Отсутствие реакции	А. Легкое шевеление в ответ на первый стимул Б. Изменчивая реакция	Вздрагивание или шевеление в ответ на 2—5 стимулов, затем отключение	Вздрагивание или шевеление в ответ на 6—10 стимулов, затем отключение		А, Б, В — См. выше			

Таблица 5,3 (продолжение)

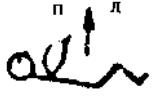
Движение и тонус	Ребенка развернуть							
Поза (в состоянии покоя — преобладающая)			 Бедра отведены	 Бедра сведены	Аномалии положения: А. Опистотонус Б. Необычное вытягивание ног В. Асимметричная реакция тонуса шейных мышц			
Мышечный тонус рук Ребенок лежит на спине Взять обе руки, вытянуть их параллельно телу, подержать примерно 2 с и отпустить	За 5 с сгибания не происходит 	Частичное сгибание в локте >100° за 4-5 с 	Руки сгибаются в локте до <100° за 2–3 с 	Резкое сгибание в локте до <60° сразу после отпускания 	Руки разгибаются с трудом, возвращаются в исходное положение резко			
Тракция рук Ребенок лежит на спине, голова по центру, взять за запястье, медленно привести руку в вертикальное положение. Угол подъема руки и сопротивление оцениваются в тот момент, когда ребенок впервые приподнимается до тех пор, пока плечи не оторвутся от матраса. То же проделать со второй рукой	Рука остается полностью вытянутой 	Слабое сгибание только в первый момент 	Рука согнута в локте до 140° в течение 5 с 	Рука согнута до 100° и остается в этом положении 	Рука согнута сильно, <100° и остается в этом положении 			

Таблица 5.3 (продолжение)

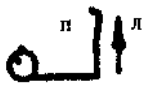
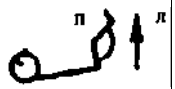
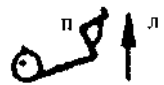
Тонус мышц ног Сначала держать ноги согнутыми 5 с, затем вытянуть обе ноги тракцией за лодыжки, прижать к матрасу на 2 с и отпустить	Через 5 с ноги не сгибаются 	Неполное сгибание бедер за 5 с 	Полное сгибание за 5 с 	Немедленное полное сгибание 	Ноги вытягиваются, возвращаются с силой в исходное положение			
Тракция ноги Ребенок на спине. Взять ногу около лодыжки и медленно вытянуть до вертикального положения — пока ягодицы не приподнимутся на 5 см. Обратить внимание на колени и определить угол. То же повторить с другой ногой	Сгибание отсутствует 	Частичное сгибание быстро проходит 	Колено сгибается до 140-160° и остается в этом положении 	Колено сгибается до 100-140° и остается в этом положении 	Сильное сопротивление, сгибание < 100° 			
Подколенный угол Ребенок лежит на спине. Приблизить колено и бедро к животу, вытянуть ноги легким надавливанием указательным пальцем за лодыжку	 180-160° П Л	 150-140° П **Л**	 130-120° П **Л**	 110-90° П Л	 <90° П Л			
Отставание головы Поднять ребенка в сидячее положение тракцией за оба запястья. Обратить также внимание на сгибание рук								

Таблица 5.3 (продолжение)

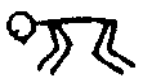
Тонус задних мышц шеи Взять ребенка за плечи и посадить, дать его голове повиснуть вперед и подождать 30 с	Никаких попыток поднять голову	Неудачная попытка поднять голову	Голова через 30 с плавно поднимается, но не задерживается в этом положении	Голова через 30 с плавно поднимается и задерживается в этом положении	Голова не нагибается вперед			
Тонус передних мышц шеи Держа ребенка за плечи, дать его голове откинуться назад, подождать 30 с	Условия те же	Условия те же	Условия те же	Условия те же				
Вентральная суспензия* Держа ребенка на ладони, подложенной под живот, на весу, обратить внимание на изгиб спины, сгибание конечностей и положение головы по отношению к телу								
Поднимание головы в положении лежа на животе Ребенок лежит на животе, голова расположена по средней линии тела	Реакции нет	Голова отклоняется набок	Слабая попытка поднять голову и отклонение поднятой головы набок	Ребенок приподнимает голову, не касаясь матраса носом и подбородком	Голова поднимается сильно и надолго			
Высвобождение руки в положении лежа на животе Голова расположена по средней линии тела. Ребенок лежит на животе. Руки вытянуты вдоль туловища ладонями вверх	Никаких усилий	Никаких усилий	Ребенок пытается согнуть руки, но не доводит запястий до уровня пупка	Одно или оба запястья доходят хотя бы до уровня пупка без излишних движений тела	Активные движения тела, оба запястья у лица или прижаты к груди			

Таблица 5.3 (продолжение)

Самопроизвольные движения тела **при** осмотре (ребенок на спине). При отсутствии самопроизвольных движений попробовать вызвать их кожной стимуляцией	Отсутствуют или минимальны	А. Вялые Б. Отдельные несвязанные В. В основном потягивание	Плавные движения попеременно с нерегулярными: потягивание - атетозное или рывками	Плавные попеременные движения рук и ног со средней скоростью и интенсивностью	Преобладает: А. Движение рывками Б. Атетозное движение В. Прочная патология движения			
Тремор - быстрый (>6 с) (пометить) или медленный (<6с)	Тремор отсутствует	Тремор только в состоянии 5–6	Тремор только во сне после реакции Моро или вздрагивания	Некоторый тремор в положении 4	Дрожание во всех положениях			
Вздрагивания	Вздрагивание отсутствует	Вздрагивание только в ответ на внезапный шум, реакцию Моро, удар по столу	Отдельные самопроизвольные вздрагивания	2–5 самопроизвольных вздрагиваний	6 и более самопроизвольных вздрагиваний			
Аномалии движения или положения	Не отмечены	А. Кулачки сжаты, но иногда разжимаются Б. Кулачки не разжимаются в ответ на тест Моро	А. Движения ртом Б. Большой палец руки время от времени приводится к средней линии	Непрерывное движение ртом	А. Большой палец руки всегда приведен к центру Б. Кулачки всегда сжаты			

Таблица 5.3 (продолжение)

Рефлексы								
Сухожильные рефлексы: — бицепитальный; — коленный; — ахиллов	Отсутствуют	Вызываются	Вызываются	Усиленные (оживленные)	Клонус			
Верхний хватательный рефлекс (давление осуществляется на ульнарную поверхность ладони; не давить на тыл кисти)	Отсутствует	Быстрая слабая флексия пальцев	Умеренной силы флексия пальцев, сохраняющаяся в течение нескольких секунд	Сильная флексия пальцев, напряжение мышц предплечья	Очень сильное хватание, ребенка легко поднять над столиком			
Нижний хватательный рефлекс (рефлекс Веркома)	Нет ответа	Слабое сгибание пальцев	Пальцы обхватывают палец исследователя					
Поисковый рефлекс. Ребенок на спине. (Голова в среднем положении. Легкое раздражение кожи у угла рта)	Нет ответа	А. Небольшой поворот головы, но без открывания рта Б. Рот открывает, но нет поворота головы	Рот открывает в ответ на стимуляцию плюс небольшой поворот головы	Полный поворот головы с открыванием или без открывания рта	Открывание рта с быстрым поворотом головы			
Сосание. Оценивается сила сосательных движений после 5 с введения в рот указательного пальца	Нет сосательных движений	Слабое сосание: А. Регулярное Б. Нерегулярное	Сильное, но неэффективное сосание (не высасывает) А. Регулярное Б. Нерегулярное	Сильные сосательные движения (по 5 в серии). Хорошее высасывание	Зажатие соска, но без регулярного сосания			

Таблица 5.3 (продолжение)

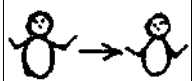
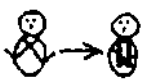
Рефлекторная ходьба (шаговый рефлекс). Проверяется в состояниях 4 и 5	Нет шаговых движений		Непостоянно определяется	По крайней мере 2 шага обеими ногами	А. Поза «аиста», нет движения Б. Автоматическая ходьба			
Рефлекс опоры	Нет рефлекса	Только дорсальная флексия стопы	Полный рефлекс опоры: флексия бедра, голени, постановка стопы на поверхность стола, выпрямление ножки					
Рефлекс Моро	Нет ответа или очень небольшое разведение ручек	Полная абдукция плечей и вытягивание рук 	Полная абдукция, но аддукция рук неполная или отсроченная 	Неполная абдукция плечей и экстензия рук с последующей плавной аддукцией А. Абд>Адд. Б. Абд>Адд. В. Абд<Адд. 	А. Нет абдукции или аддукции; отмечается только экстензия В. Только заметная аддукция 			
Поведенческие признаки								
Положение, движения глазных яблок	Симптом «заходящего солнца»	Преходящий нистагм. Косоглазие. Плавающие движения глазных яблок	Новорожденный не открывает глаза	Нормальные сочетанные движения глаз	А. Постоянный нистагм Б. Часто повторяющиеся движения глаз В. Частые быстрые подергивания глазных яблок			

Таблица 5.3 (продолжение)

Слуховое внимание (состояния 3—4). Определяется реакция на звон колокольчика	А. Нет реакции Б. Вздрагивание без ориентировочной реакции	Настороженный взор может быть. Поворот глаз в сторону раздражителя	Настороженный взор. Поворот глаз и головы в сторону раздражителя	Поворот головы в сторону раздражителя, поиск глазами источника звука	Хорошо выраженная поисковая реакция в ответ на каждое повторное звуковое раздражение справа и слева			
Зрительная ориентация (используется шар красного цвета) Состояние 4	Нет фиксации взора	Спокойный взор. Фиксация взора. Возможно слежение с быстрым поворотом глаз на 30°. Повторно не ищет шар глазами	Поворачивает глаза в горизонтальной плоскости, следя за шаром на 30-60°. Может потерять его из поля зрения, но сразу же находит. Короткие взгляды в вертикальном направлении	Слежение с поворотом глаз, кратковременные взгляды вверх. Хмурит брови	Устойчивое слежение за перемещением шара в любом направлении			
Готовность к ответной реакции на слуховые и зрительные стимулы	Нет реакции или редкая реакция (настороженность) в ответ на прямые стимулы	Периоды внимания кратковременны, отмечаются непостоянно	Периоды устойчивого внимания (настороженность)	Устойчивое зрительное внимание. Ориентировочные движения отмечаются часто	Устойчивое внимание с постоянством ориентировочных движений без заметного утомления			
Защитные рефлексы (пеленкой или рукой закрывают лицо ребенка)	Нет ответа	А. Общее успокоение (замирание) В. Генерализованное двигательное беспокойство после длительного латентного периода	Поисковые движения, поворот головы, вытягивание шеи	Движения руками, со сбрасыванием пеленки с лица	Движения руками, выраженные движения тела			

Таблица 5.3 (продолжение)

Раздражительность (состояние 3, 4, 5): 1) Распеленание 2) Усаживание 3) Поворот со спины на живот 4) Приподнимание в положение на живот 5) Рефлекс Моро 6) Рефлекторная ходьба	Нет раздражения, крика на любой стимул	Крик в ответ на 1—2 стимула	Крик в ответ на 3–4 стимула	Крик в ответ на 5–6 стимулов	Крик в ответ на любую стимуляцию			
Как быстро ребенок успокоится	Новорожденный редко достигает состояния 5	Успокаивается самостоятельно	Успокаивается в ответ на голос, поглаживание, пеленание	Успокаивается при взятии на руки, даче пустышки	Попытки успокоить ребенка безрезультатны			
Крик	Не кричит совсем	Только хнычет	Крик в ответ на стимуляцию (высота крика обычная)	Сильный крик в ответ на неприятный раздражитель (высота крика обычная)	Крик на высоких нотах, часто продолжительный			

Синдром угнетения ЦНС характеризуется значительной общей вялостью новорожденного, слабой реакцией на окружающее, резким снижением спонтанной двигательной активности, угнетением рефлексов, включая сосание и глотание, выраженной мышечной гипотонией.

Выделяют следующие степени угнетения ЦНС: летаргия, оглушенность, ступор, кома.

Летаргия: новорожденный постоянно пребывает в состоянии сна; во время осмотра пробуждается, но оставленный в покое сразу засыпает. О глубине летаргии можно судить по поведенческому состоянию (отсутствие 4-го, 5-го, 6-го состояний), двигательной активности, безусловным рефлексам новорожденных, исследуемым у разбуженного ребенка. Чем глубже летаргия, тем меньшее число безусловных рефлексов удается вызвать. Можно наблюдать определенную последовательность в угнетении рефлексов: сначала исчезают поисковый рефлекс, рефлекс Моро, защитный рефлекс, затем шаговый и, в последнюю очередь, рефлекс опоры.

Верхний и нижний хватательный рефлексы при летаргии сохраняются. Сосательный рефлекс ослабленный или отсутствует, кормление ребенка чаще зондовое.

Оглушенность. Ребенок реагирует на тактильные раздражения кратковременной гримасой плача или только нахмуриванием бровей, слабыми движениями в конечностях. При ярком освещении зажмуривает глаза. Зрачки средней величины, с живой реакцией на свет, легко вызываются окулоцефалический рефлекс *(рефлекс «кукольных глаз»),* корнеальный и хоботковый рефлексы. Положение конечностей чаще соответствует гестационному возрасту. Сухожильные рефлексы вызываются, симптом Бабинского отчетливый. В ответ на штриховое раздражение стопы происходит сгибание нижней конечности в коленном и тазобедренном суставах. Вызывается верхний хватательный рефлекс, все другие безусловные рефлексы новорожденных, в том числе нижний хватательный рефлекс, отсутствуют, ребенок не сосет.

Ступор. Ребенок реагирует кратковременной гримасой или нахмуриванием бровей только на болевое раздражение (укол притуплённой иглой). Наиболее чувствительно к болевому раздражению место перехода верхней челюсти в переднюю ость носа, так как здесь сходятся чувствительные волокна второй и третьей ветвей тройничного нерва. Яркий свет вызывает зажмуривание глаз, зрачки средней величины или чуть суженные, рефлексы стволового уровня (зрачковый, окулоцефалический, корнеальный, хоботковый) вызываются. Наблюдается «поза лягушки», при глубоком ступоре полностью исчезает флексорный тонус в верхних конечностях. Сухожильный рефлекс вызывается, симптом Бабинского отчетливый, положительный верхний хватательный рефлекс. При штриховом раздражении стопы происходит сгибание нижней конечности. При глубоком ступоре периодически могут наблюдаться явления декортикационной тонической позы, когда в ответ на внешние и внутренние раздражители у ребенка возникает сгибание верхних и разгибание нижних конечностей.

Кома. Новорожденный не реагирует на болевое раздражение. При *коме I* сохранны рефлексы стволового уровня, в различной степени выражен флексорный тонус в нижних конечностях, вызываются сухожильные рефлексы,

симптом Бабинского, отдергивание нижней конечности при раздражении стопы, нередко может быть получен верхний хватательный рефлекс. При *коме II* отсутствуют отдельные рефлексы стволового уровня, а при *коме IIIони* исчезают полностью, зрачки широкие фиксированные, угнетены сухожильные рефлексы, симптом Бабинского, верхний хватательный рефлекс. Отдергивание стопы в ответ на ее раздражение едва заметно или отсутствует. У некоторых новорожденных при коме I отмечаются периодические повышения мышечного тонуса с явлениями декортикационной тонической позы, а при коме II могут иметь место явления децеребрационной тонической позы с экстензией верхних и нижних конечностей.

Отсутствие рефлексов стволового уровня при синдроме угнетения ЦНС в большинстве случаев свидетельствует о грубом повреждении головного мозга и предполагает неблагоприятный прогноз. Вместе с тем известно, что при угнетении деятельности ЦНС, обусловленном применением седативных препаратов, часто наблюдается избирательное угнетение окулоцефалического рефлекса.

При выходе ребенка из коматозного состояния появляются периоды пробуждения в виде открывания глаз, движений в конечностях. Если при этом отсутствует эмоциональная реакция на тактильные, болевые раздражения (гримаса, плач) или в ответ на манипуляции возникают экстензорные позы в конечностях, а сухожильные рефлексы приобретают спастический характер, то можно предположить грубое повреждение головного мозга с последующими стойкими неврологическими нарушениями.

Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. У новорожденного ребенка во время осмотра в ответ на различные стимулы (звук, прикосновения, изменения положения тела), а также спонтанно возникают раздраженный высокотональный крик, двигательное беспокойство, вздрагивания, тремор конечностей, дрожание подбородка, рефлекс Моро. Мышечный тонус чаще повышенный, а при возбуждении могут отмечаться запрокидывание головы назад, экстензия нижних конечностей, спонтанный синдром Бабинского. Движения в конечностях могут быть крупноразмашистыми. Попытки успокоить ребенка неэффективны при повреждении ЦНС, гипогликемии, гипокальциемии, при болевом синдроме, при синдроме лишения наркотиков. Такие новорожденные мало спят, часто лежат с открытыми глазами, кормление их затруднено.

Следует отметить, что при синдроме повышенной нервно-рефлекторной возбудимости может иметь место снижение мышечного тонуса, угнетение рефлексов новорожденных, а при синдроме угнетения ЦНС могут наблюдаться вздрагивания, тремор конечностей в ответ на различные раздражители.

Судорожный синдром. Проявляется разнообразными по своей феноменологии пароксизмальными явлениями. При диагностике судорожного синдрома используется классификация приступов у новорожденных детей, предложенная J.J.Vblpe (1995):

1. Фокальные клонические судороги.
2. Мультифокальные клонические судороги.
3. Тонические судороги.
4. Миоклонические судороги.
5. «Минимальные» приступы (судорожные эквиваленты).

Фокальные клонические судороги — повторяющиеся ритмичные (1—3 в секунду) подергивания половины лица, конечностей с одной стороны. Распространение судорог по гемитипу указывает на поврежденное полушарие (гематома, ушиб, ишемический инсульт, порок развития). На стороне судорог могут быть явления гемипареза. У детей с фокальными клоническими судорогами нередко сохранена реакция на внешние раздражители в виде гримасы, плача, движений в конечностях. Фокальные клонические судороги могут быть **и** при нарушениях метаболизма, инфекциях. В этих случаях выявлению очага диффузного поражения головного мозга способствует наличие даже незначительных редких судорожных подергиваний конечностей, мимической мускулатуры на противоположной стороне.

Мультифокальные клонические судороги наблюдаются преимущественно у доношенных новорожденных. Возникают ритмичные подергивания то правых, то левых конечностей, мимической мускулатуры, что свидетельствует о поражении обоих полушарий головного мозга. Подобный тип судорог может наблюдаться при метаболических нарушениях, гипоксическом **и** инфекционном поражении головного мозга, пороках его развития.

Тонические судороги предполагают наличие очага судорожной активности в стволовых отделах головного мозга. Чаще они наблюдаются у недоношенных детей, так как для реализации клонических судорог необходима достаточная степень созревания моторной коры. Тонические судороги уже в первые сутки жизни нередко отмечаются у новорожденных с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением головного мозга, а также при гипокальциемии, гипогликемии.

Миоклонические судороги — внезапные, неритмичные, захватывающие различные мышечные группы вздрагивания в конечностях. Эти судороги могут отмечаться у новорожденных с аномалиями развития головного мозга, с тяжелыми повреждениями ЦНС гипоксического или инфекционного генеза, при врожденных нарушениях метаболизма.

«Минимальные приступы» проявляются в виде глазных пароксизмальных феноменов (тоническая или вертикальная девиация глазных яблок с нистагменными подергиваниями или без них, открытие глаз, пароксизмальное расширение зрачков), подергивания век, явлений орального автоматизма (сосание, жевание, высовывание, дрожание языка), пароксизмальных «движений пловца» в верхних конечностях и «движений велосипедиста» в нижних конечностях, общего замирания, изменения ритма дыхания (апноэ, тахипноэ). Апноэ судорожного происхождения обычно сочетается с другими феноменами «минимальных приступов».

При интерпретации некоторых двигательных феноменов у новорожденных детей нередко возникает необходимость их дифференцирования с судорогами. У новорожденных с повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью во время осмотра отмечаются спонтанный рефлекс Моро, тремор конечностей, нижней челюсти, клонус стоп, голеней, миоклонические вздрагивания при резких звуках. При возбуждении могут наблюдаться тонические позы с флексией верхних и экстензией нижних конечностей. У новорожденных с синдромом угнетения ЦНС возможны проявления растормаживания подкорковых образований ствола головного мозга, в связи с чем наблюдаются приступооб-

разные явления орального автоматизма, а при ступоре **и коме** — тонические декортикационная и децеребрационная позы. В отличие от истинных судорог эти позы могут быть вызваны во время осмотра путем тактильных, болевых и проприоцептивных (например, опускание нижней челюсти) раздражений. В то же время при изменении положения конечности тоническое напряжение в ней исчезает, чего не наблюдается при истинных судорогах. Часто противосудорожная терапия оказывается неэффективной при лечении подобных двигательных феноменов.

Синдром внутричерепной гипертензии. Обнаружение у новорожденного напряженного, выполненного и даже выбухающего большого родничка указывает на повышение внутричерепного давления. При этом возможно расхождение швов черепа, а при стойкой внутричерепной гипертензии — чрезмерное увеличение окружности головы (гипертензионно-гидроцефальный синдром). Наряду с краниальными признаками внутричерепной гипертензии, у новорожденных нередко выявляются следующие нарушения: летаргия или гипервозбудимость, срыгивания, нерегулярное дыхание с апноэ, зевота, тенденция к брадикардии, гиперестезия головы при пальпации, повышение тонуса экстензоров шеи, оживление сухожильных рефлексов. Подобная клиника сопровождает внутричерепную гипертензию, обусловленную нарушениями ликвородинамики (увеличение секреции спинномозговой жидкости, блоки ликворных путей). Краниальные признаки внутричерепной гипертензии могут появиться при отеке мозга гипоксически-ишемического, инфекционно-токсического генеза. При этом у новорожденных отмечаются угнетение деятельности ЦНС (ступор, кома), судороги. Напряженный большой родничок, расхождение швов при внутричерепных кровоизлияниях сопровождаются разной неврологической симптоматикой, что зависит от основного заболевания, на фоне которого произошло кровоизлияние, от массивности и локализации последнего.

Такие признаки внутричерепной гипертензии, как симптом «заходящего солнца», парез VI пары черепно-мозговых нервов, гипертонус разгибателей туловища и конечностей, спастические сухожильные рефлексы являются поздними симптомами стойкой внутричерепной гипертензии. Признаки внутричерепной гипертензии у доношенных новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию, появляются на 2—3-й день жизни. Вероятность диагностики внутричерепных кровоизлияний (субдуральная гематома, массивное субарахноидальное кровоизлияние, внутрижелудочковое и внутримозговое кровоизлияния), менингоэнцефалита, врожденной гидроцефалии возрастает, если признаки внутричерепной гипертензии появляются у новорожденного в первый день жизни или в конце первой недели.

Обследование новорожденных с внутричерепной гипертензией включает ультразвуковое сканирование головного мозга, люмбальную пункцию при подозрении на инфекционное поражение ЦНС. Во время люмбальной пункции измеряют давление спинномозговой жидкости, которое в норме не превышает 90 мм водн.ст. (ликвор вытекает со скоростью 1 капля в секунду), а при внутричерепной гипертензии возрастает до 150 мм водн.ст. и более.

Даже при наличии очевидных признаков внутричерепной гипертензии у новорожденных крайне редко обнаруживают отек дисков зрительных нервов на глазном дне.

Вегетативные нарушения. Среди показателей состояния вегетативного отдела нервной системы следует назвать состояние зрачков, кожных покровов, уровень артериального давления, частоту сердцебиений и дыхания, ритм и самостоятельность дыхания, перистальтику кишечника, секрецию слюны и трахеобронхиальной жидкости. Проявлением вегетативной дисфункции могут быть, мраморность кожных покровов, акроцианоз, симптом Арлекина, термолабильность, гиперсекреция слюны, слизи в трахеобронхиальном дереве, частые срыгивания, рвота, расстройства ритма дыхания и сердцебиений.

Гиперсимпатикотония у новорожденных может проявиться расширением зрачков (мидриаз), тахикардией, повышенными нервной возбудимостью и артериальным давлением, тахикардией, тахипноэ, «судорожным» дыханием, снижением перистальтики кишечника, скудной секрецией бронхиальных и слюнных желез. Кожные покровы — бледные, преобладает белый дермографизм.

Гиперпарасимпатикотония — суженные зрачки (миоз), сниженное артериальное давление, уменьшение частоты сердечных сокращений (брадикардия) и дыханий (брадипноэ), гиперсекреция бронхиальной слизи, слюны, что требует частой санации верхних дыхательных путей, аритмичное дыхание с эпизодами апноэ, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта с обильным водянистым стулом зеленого цвета. Кожные покровы гиперемированы, дермографизм, как правило, красный.

Оценка ритма дыхания — необходимая часть неврологического обследования больного новорожденного. Центральные нарушения дыхания, вплоть до полной его остановки, могут быть обусловлены как непосредственным повреждением центров регуляции дыхания в головном и спинном мозге (гипоксия, инфекция, интоксикация, метаболические расстройства, медикаментозная депрессия, аномалии развития центров регуляции дыхания), так и их дисфункцией под влиянием изменений газового состава крови, патологической импульсации, идущей от рецепторов легких, дыхательной мускулатуры при пневмопатиях. При нарушении полушарного и внестволового уровней регуляции дыхания могут отмечаться тахипноэ (центральная нейрогенная гипервентиляция), периодическое дыхание типа Чейна—Стокса. Характерны апноэ, т.е. отсутствие дыхания более 10 секунд с брадикардией до 100 ударов и менее в минуту; при этом могут появиться цианоз, снижение мышечного тонуса.

При дисфункции дыхательных центров на уровне продолговатого мозга появляются атаксическое дыхание с беспорядочным чередованием глубоких и поверхностным вдохов, случайных апноэ, а также судорожное дыхание (гаспинг). Последний характеризуется дыханием, состоящим из отдельных судорожных (хватающих воздух) дыхательных движений, отделенных друг от друга неравными промежутками. Каждый вдох сопровождается открыванием рта, запрокидыванием головы, вздрагиванием конечностей.

Оценка отдельных неврологических симптомов. Адекватная оценка отдельных неврологических симптомов у новорожденных детей возможна только при их рассмотрении в структуре симптомокомплексов, синдромов и заболеваний периода новорожденности. Отдельно взятый неврологический симптом не обязательно свидетельствует о патологии нервной системы. *Топическая диагностика поражений нервной системы также невозможна только по одному симптому.*

При исследовании функций черепно-мозговых нервов у новорожденных с неповрежденной нервной системой можно отметить ряд особенностей.

Реакция зрачков на свет часто вялая и определяется непостоянно у новорожденных со сроком гестации меньше 32 нед. У новорожденных с различными сроками гестации могут быть выявлены *анизокория, нистагменные подергивания* при повороте глазных яблок в сторону, плавающие движения и девиация глазных яблок вниз, непостоянное расходящееся или сходящееся косоглазие, *симптом Грефе* (появление между веком и радужкой белой полосы склеры при спонтанных или связанных с быстрым перемещением головы в пространстве), *окулоцефалический рефлекс* (движение глазных яблок в сторону, противоположную пассивному повороту головы). Эти признаки приобретают значение патологических симптомов, если обнаруживаются у новорожденных с нарушенной деятельностью ЦНС. Отсутствие реакции зрачков на свет отмечается при глубокой коме (II—III) при повреждении верхних отделов ствола головного мозга, в редких случаях атрофии, аплазии зрительных нервов. Симптом Грефе патогномоничен при повышенном внутричерепном давлении только в случае выявления комплекса признаков гипертензионного синдрома. Этот синдром нередко отмечается у новорожденных с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, врожденным тиреотоксикозом.

Одностороннее расширение зрачка со слабой реакцией на свет или без нее может быть на стороне субдуральной гематомы, грубого повреждения полушария головного мозга.

Суженный, реагирующий на свет зрачок при синдроме Бернара—Горнера (птоз, миоз, энофтальм) выявляется часто на стороне акушерского паралича верхней конечности при родовом плексите плечевого сплетения с повреждением корешков VII шейного и I грудного сегментов спинного мозга. Изредка после катетеризации подключичной вены наблюдается симптомокомплекс, противоположный синдрому Горнера, вследствие раздражения симпатических нервных образований шеи.

Поражение лицевого нерва (периферическое или его ядра) характеризуется сочетанием лагофтальма, феномена Белла, повышенного слезотечения или сухостью глаза. *Синдром Мебиуса* (недоразвитие ядер лицевого нерва, обычно наследующееся по аутосомно-доминантному типу) проявляется сочетанием вышеописанных признаков периферического пареза лицевого нерва с нарушением сосания, глотания, атрофией мышц языка и, в ряде случаев, с деформацией ушей. *Синдром Мийяра—Гюблера* включает признаки периферического пареза лицевого нерва с повышением мышечного тонуса, периостальных рефлексов и гипокинезией на противоположной стороне; свидетельствует о поражении среднего мозга.

Одностороннее поражение пирамидных путей проявляется расширением глазной щели и сглаженностью носогубной складки, повышением мышечного тонуса и периостальных рефлексов с этой же стороны, гипомимией нижней половины лица и девиацией языка в противоположную сторону. Горизонтальный и реже отмечаемый вертикальный *нистагм* ~ проявление возбужденного состояния структур ретикулярной формации ствола головного мозга либо раздражения мозговых оболочек, повышения внутричерепного давления. Нис-

тагм может отмечаться как при синдроме повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, так и при синдроме угнетения ЦНС.

Асимметричное открывание рта при крике или зевании обычно является признаком поражения двигательной части тройничного нерва.

Нарушения глотания, крика и атрофия мышц языка могут быть связаны с *поражением каудальной группы черепно-мозговых нервов* (языкоглоточного, блуждающего и подъязычного). При этом отсутствие или резкое снижение глотательного рефлекса трактуется как *бульварный паралич,* а повышение — псевдобульбарный паралич (поражение надъядерных образований).

Симптом «заходящего солнца» не обязательный, но частый признак ядерной желтухи, кровоизлияний в верхний отдел ствола, область зрительных бугров, выраженной и длительной внутричерепной гипертензии, внутрижелудочкового кровоизлияния.

Косоглазие свидетельствует о поражении верхних отделов ствола мозга в случае, если оно стойкое и при этом отсутствует окулоцефалический рефлекс.

Как уже отмечалось, окулоцефалический рефлекс легко вызывается у новорожденных до тех пор, пока не появится устойчивая фиксация взора. Выявление этого рефлекса у новорожденных с синдромом угнетения ЦНС свидетельствует о сохранности структур ствола мозга, обеспечивающих сочетанные движения глазных яблок. Но этот же рефлекс, обнаруживаемый у детей с грубым повреждением головного мозга, стойкими психическими и двигательными нарушениями, расценивается как патологический признак — *симптом «кукольных глаз»*.

При выявлении у новорожденного персистирующего *птоза* верхнего века необходимо исследовать функцию глазодвигательного нерва (III пара). Если расходящееся косоглазие и мидриаз не будут обнаружены, то велика вероятность врожденного птоза.

Симметричность носогубных складок лучше оценивать, когда ребенок находится в спокойном состоянии и при слабой гримасе плача. При центральном парезе мимической мускулатуры верхняя половина лица интактна. Продолжая неврологический осмотр, необходимо нацелить внимание на выявление центрального гемипареза. При периферическом парезе мимической мускулатуры вследствие родовой травмы лицевого нерва страдает верхняя и нижняя половина лица. На стороне пареза нет плотного смыкания век, ослаблено зажмуривание, гримаса плача асимметричная, сосание может быть затруднено, надбровный рефлекс ослаблен или отсутствует. Обычно наступает относительно быстрое восстановление функции поврежденного лицевого нерва. Очень редко паралич оказывается стойким, что характерно для аплазии ядра лицевого нерва (при *синдроме Мебиуса).* Довольно часто отмечается изолированная слабость мышцы, опускающей угол рта, обусловленная повреждением веточки лицевого нерва: при плаче у ребенка происходит перекос нижней губы с опусканием угла рта на здоровой стороне. Врожденная аплазия этой мышцы характеризуется стойкостью асимметрии гримасы и расценивается как стигма дизэмбриогенеза.

Отсутствие реакции на звук (кохлеопальпебральный рефлекс), свидетельствующее о поражении слухового анализатора, наблюдается у детей с ядерной желтухой, внутриутробной инфекцией (чаще цитомегалией), после бакте-

риального менингита. Глухота у ребенка с большим числом стигм дизэмбриогенеза может быть при некоторых генетических синдромах.

Отсутствие сосания, глотания отмечается у новорожденных детей с синдромом угнетения ЦНС. Стойкое расстройство сосания и глотания может быть проявлением псевдобульбарного паралича при диффузном повреждении головного мозга с двусторонним нарушением корково-ядерных связей.

Псевдобульбарный паралич у новорожденных характеризуется отсутствием свойственного им хоботкового рефлекса, оживлением нижнечелюстного, небного и глоточного рефлексов. При этом у детей наблюдается задержка психического развития, формируется церебральный тетрапарез.

В редких случаях стойкое нарушение сосания, глотания у новорожденных связано с *периферическим параличом бульварной мускулатуры* (IX, X, XII пары черепных нервов). Последний называют также истинным бульварным параличом, он может наблюдаться при внутриутробных инфекциях (например, при цитомегалии) с избирательным поражением ядер бульбарной группы нервов, при врожденной агенезии этих ядер, при спинальной амиотрофии Вердинига—Гофмана. При этом виде паралича наблюдается атрофия мышц языка, мягкое небо неподвижно, нет небного и глоточного рефлексов. При кормлении через рот часто возникает аспирация. Большинство новорожденных с бульбарными нарушениями захлебываются слюной, не могут откашлять мокроту и поэтому нуждаются в частой санации верхних дыхательных путей.

Следует отметить, что затрудненное сосание и глотание может быть у новорожденных с дыхательной недостаточностью, при узких носовых ходах, при гипотиреозе, трахеопищеводном свище.

При осмотре новорожденного ребенка следует обращать внимание на *положение пальцев верхних и нижних конечностей*. Пальцы, зажатые в кулаки, с приведенным к ладони большим пальцем, согнутые I и II пальцы при одновременно выпрямленных III, IV и V пальцах — симптомы, которые могут быть расценены как предвестники спастических парезов. Однако диагностическая значимость этих признаков утрачивается, если ненормальное положение пальцев непостоянно.

Спонтанный симптом Бабинского, отмеченный у новорожденного при возбуждении, двигательном беспокойстве, рассматривается как вариант нормы и, подобно атетоидным движениям пальцев верхних конечностей, объясняется незрелостью экстрапирамидной системы. В то же время этот синдром расценивается как патологический у новорожденных с синдромом гипервозбудимости.

Необычная установка кистей («тюленьи лапки»), пяточная, эквинаварусная установка стоп у новорожденного считаются патологическими, если они выявляются в комплексе с другими признаками нарушения деятельности ЦНС. Для подтверждения предполагаемого повреждения спинного мозга, периферических нервов у детей с необычной установкой кистей и стоп необходимо выявить асимметрию этих установок и другие признаки вялых параличей конечностей.

Различные *изменения мышечного тонуса* следует оценивать с учетом диагностируемых синдромов нарушения деятельности ЦНС. У новорожденных с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости нередко отмечается

мышечный гипертонус, флексорная поза, а при крике могут быть тонические позы с флексией верхних конечностей и экстензией нижних. Эти же явления у новорожденных с синдромом угнетения ЦНС свидетельствуют о повреждении головного мозга. Длительно сохраняющаяся мышечная гипотония при оживленных сухожильных рефлексах у новорожденных с регрессирующим синдромом угнетения ЦНС может быть ранним признаком церебрального тетрапареза. Мышечная гипотония с достаточно живыми сухожильными рефлексами может быть также признаком врожденной патологии мозжечковой системы.

Наследственное заболевание, характеризующееся поражением нервно-мышечной системы *(спинальная амиотрофия Верднига—Гофмана,* врожденная миопатия), можно заподозрить у новорожденного с адекватной эмоциональной и ориентировочной реакцией, но с выраженной диффузной мышечной гипотонией, резким снижением двигательной активности преимущественно в проксимальных отделах конечностей и очень слабыми сухожильными рефлексами или с полным их отсутствием. Изолированная мышечная гипотония может наблюдаться у детей с врожденной недостаточностью соединительной ткани (например, синдромы Элерса—Данлоса, Марфана).

Диагностика парезов является важной задачей неврологического обследования. Необходимо тщательное выявление асимметрии движений, мышечного тонуса, рефлексов. При этом должно быть исключено влияние асимметричного шейно-тонического рефлекса, т.е. голова ребенка во время осмотра должна находиться в среднем положении. У новорожденных центральный гемипарез часто выражен незначительно и поначалу характеризуется снижением мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, симптома Бабинского. При исследовании симметричности мышечного тонуса используются приемы, представленные на рисунках 5.3, 5.4. Для исследования симметричности движений в нижних конечностях можно использовать также рефлекс перекрестного их выпрямления, описанный Амиел-Тисен: при штриховом раздражении подошвы одной ноги, удерживаемой врачом в разогнутом положении, другая нога сначала сгибается во всех суставах, затем разгибается с перекрещиванием голеней.

При акушерском парезе верхней конечности (парез Эрба—Дюшенна, Дежерин—Клюмпке, тотальный паралич) необходимы оценка болевого синдрома, исключение костных переломов, вывиха плечевой кости. Пальпируют шею, ключицу, над- и подключичную области. Однократно и очень осторожно исследуют симптом натяжения нервных стволов: отведение паретичной ручки в сторону с предварительным поворотом головы в противоположную сторону. Болевая реакция свидетельствует в пользу родового плечевого плексита. В данном случае требуется иммобилизация паретичной конечности в положении приведения.

При параличе диафрагмы отмечается парадоксальное дыхание с западением эпигастральной области на вдохе на стороне паралича.

При синдроме угнетения ЦНС определение очаговой неврологической симптоматики, парезов может быть затруднено из-за адинамии, выраженной мышечной гипотонии и гиперфлексии у новорожденного. В таких случаях большое значение имеет обнаружение стойкой девиации глазных яблок в одну сторону: глаза как бы смотрят в сторону пораженного полушария. О полушарной локализации поражения свидетельствует сохранность окулоцефалического ре-

флекса. При судорогах с девиацией глазных яблок глаза смотрят в сторону, противоположную очагу поражения. Обращают внимание на асимметрию носогубных складок, отклонение кончика языка в сторону. Выявляют асимметрию в положении конечностей в покое и после свободного их падения из приподнятого положения (при этом врач приподнимает и отпускает поочередно конечности ребенка, следя за симметричностью их положения после падения). Важно также оценить симметричность реакции отдергивания конечностей при их болевом раздражении (защитный рефлекс).

Менингеальный синдром. Диагностика менингеального синдрома у новорожденных затруднена в связи с частым отсутствием у них классических менингеальных симптомов. Поэтому особое внимание обращают на общую гиперестезию, болезненность пальпаторной перкуссии головы и надавливания на глазные яблоки, тенденцию к запрокидыванию головы. Исследуют симптом Лесажа («подвешивания»), часто положительный при менингитах у новорожденных и грудных детей. Следует помнить, что запрокидывание головы назад может быть у новорожденных с дыхательной недостаточностью, кольцевидной дугой аорты, при кишечной инфекции, после операций на органах грудной и брюшной полости.

Подозрение на инфекционное поражение ЦНС является основным показанием к проведению спинномозговой пункции с целью определения количества лейкоцитов, белка, сахара в *спинномозговой жидкости*. Средние цифры цитоза у здоровых новорожденных — 8–9 клеток в 1 $мм^3$. Пределы нормальных значений цитоза — от 0 до 32 клеток в 1 $мм^3$. Около 60% клеток могут составлять полиморфноядерные лейкоциты. Средние цифры содержания белка в СМЖ — 0,9—1,15 г/л при диапазоне значений от 0,2 до 1,7 г/л. Уровень глюкозы в СМЖ в среднем составляет 74% от уровня глюкозы крови у доношенных и 81% — у недоношенных новорожденных при нижней границе нормы 44%. Если значения цитоза, белка в СМЖ приближаются к верхней границе нормы у новорожденных с подозрением на инфекционное поражение ЦНС, то необходима повторная диагностическая люмбальная пункция. Посев СМЖ производят на питательные среды, в том числе на питательную среду Сабуро (для выявления роста грибковой флоры). Бактериоскопия мазка СМЖ, окрашенного по Граму, позволяет получить первые сведения о возбудителе менингита.

Выделение ведущей причины нарушения деятельности ЦНС у новорожденного даже при тщательном его обследовании является нередко сложной задачей. Характер и глубина патологического процесса в головном, спинном мозге остаются неясными, неврологические нарушения динамичны, точный прогноз дальнейшего развития процесса затруднен. В связи с этим оправдано использование терминов *«энцефалопатия», «энцефаломиелопатия»* для обозначения «переходящих и неклассифицированных патологических состояний ЦНС» (согласно классификации ВОЗ). Выделяют три степени тяжести энцефалопатии (табл. 5.4). Прогностическое значение имеют как степень тяжести энцефалопатии, так и время ее проявления. Например, при гипоксически-ишемической энцефалопатии II степени тяжести у доношенных новорожденных персистирование оглушенности, гипотонии, мультифокальных судорог более 7 дней предполагает плохой неврологический прогноз.

Таблица 5.4

Характеристика энцефалопатии по степени тяжести

Степень тяжести	Клинические проявления
Легкая энцефалопатия	Признаки повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, нарушения мышечного тонуса
Средней тяжести	Повышенная нервно-рефлекторная возбудимость или неглубокое угнетение ЦНС с признаками повышения внутричерепного давления, единичными судорогами, контролируемыми антиконвульсантами
Тяжелая	Глубокое угнетение ЦНС, повторяющиеся судороги

В современном неонатологическом отделении обязательным является проведение ультразвукового сканирования головного мозга у новорожденных с неврологическими нарушениями. Этот метод исследования помогает объективизировать гипоксически-ишемические, геморрагические, инфекционно-воспалительные изменения в головном мозге, а также аномалии его развития.

В заключение следует подчеркнуть, что дети, у которых в период новорожденное™ имели место признаки энцефалопатии, в течение всего первого года жизни должны находиться под наблюдением невропатолога.

ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НОВОРОЖДЕННОГО (рекомендации Комитета экспертов ВОЗ, 2001)

Все работники здравоохранения, которые так или иначе вовлечены в уход за новорожденным, должны уметь оценивать его неврологический статус и возможный исход, особенно, если ребенок недоношенный и/или с задержкой внутриутробного развития и/или если ребенок перенес перинатальную асфиксию. Оценка психомоторного статуса чрезвычайно важна для оценки общего состояния ребенка.

При оценке психомоторного статуса новорожденного необходимо обратить внимание на следующие моменты.

• *Оценка гестационного возраста:* это особенно важно, если не известна или не точна дата последней менструации, если у ребенка отмечается гипотония, которая может быть патологическим симптомом для более зрелого ребенка или физиологическим для ребенка менее 37 недель гестации, а также, если вес ребенка при рождении слишком большой или слишком маленький для срока гестации.

• *Оценка наличия признаков поражения ЦНС:* правильно проведенная оценка психомоторного статуса и правильная интерпретация полученных результатов, сопоставление анамнеза и данных истории развития новорожденного, а также наблюдение его в динамике позволят правильно ответить на следующие вопросы:

- *какое повреждение* — кровоизлияние, гипоксия или ишемия, родовая травма, врожденный порок развития, врожденная или приобретенная нейромышечная патология, инфекция, синдром отмены лекарственных препаратов?
- *где* — диффузное или локальное повреждение?
- *когда* — до рождения? В момент рождения? После рождения?
- *почему* это произошло - какую причину можно предположить?

• *дать информацию о плане ведения больного* (краткосрочное, долгосрочное наблюдение);

• *обосновать прогностическую оценку.*

Очень важно понимать, что психомоторное развитие — это постоянно меняющийся процесс, необходимо регулярно наблюдать новорожденного и оценивать психомоторное развитие с учетом изменений в динамике.

Клинический диагноз, поставленный при рождении или в раннем неонатальном периоде должен уточняться, обновляться, при необходимости, пересматриваться. Никогда окончательный диагноз не должен быть основан только на состоянии при рождении, особенно, если прогноз неблагоприятный.

Для прогностической оценки необходим полный осмотр и клиническая оценка психомоторного развития:

• *Течение беременности, родов, состояние после рождения.* Очень важно при оценке неврологического статуса использовать сведения, полученные при беседе с матерью, а также наблюдения медицинской сестры. В отличие от врача, они больше времени проводят с ребенком и у них есть возможность наблюдать за ребенком и днем и ночью, поэтому они имеют более полную информацию о бодрствовании, сне, кормлении, позе, спонтанной двигательной активности, ответе на стимуляцию, дыхании, реакции на окружающих, о том, как он успокаивается - при кормлении грудью, просто на руках или при контакте «кожа к коже». Мать не просто должна приходить к ребенку, а находиться с ним и ночью, и днем. Медсестра должна знать, как наблюдать за ребенком и как правильно записывать свои наблюдения.

• *Клинические осмотры должны быть систематическими и обязательно охватывать все компоненты неврологического статуса:* двигательно-рефлекторную сферу, чувствительность и реакцию на осмотр с учетом таких общих характеристик, как гестационный возраст, вес при рождении, тяжесть состояния. Такие осмотры должны быть стандартизированы, т.е. проводиться по одной схеме, с использованием одних и тех же методов и, желательно, одним и тем же специалистом.

• Только данные полного осмотра с учетом перечисленных факторов, с оценкой симптомов в динамике заболевания и развития ребенка могут использоваться при постановке диагноза и для прогностической оценки.

• *Клиническая оценка должна проводиться регулярно.* Это особенно важно для детей, находящихся в тяжелом состоянии, и/или при развитии осложнений (нарушения гемодинамики, метаболические изменения, инфекция, гипотермия, голодание, синдром отмены лекарственных препаратов, действие препаратов, которые использовались у матери в родах). Должны оцениваться все изменения в клинической картине. В идеале полный неврологический осмотр ребенка, находящегося в критическом состоянии, должен проводиться несколько раз в сутки и, по крайней мере, дважды в неделю — в период реконвалесценции.

• *Результаты оценки осмотра должны фиксироваться и обязательно сравниваться с таблицами психомоторного развития с учетом гестационного возраста.*

• *Результаты клинической оценки должны обсуждаться с учетом прогностической оценки,* для чего необходимы регулярные наблюдения в катамнезе. При этом необходимо учитывать «неврологическую пластичность» новорожденных, т.е. возможность функционального восстановления при значительном органическом поражении ЦНС, способность к реабилитации. Следует учитывать, что это во многом определяется той обстановкой, в которой растет ребенок, отношением к нему родителей, персонала, квалификацией медицинского персонала.

Хорошо представленная и правильно интерпретированная информация о новорожденном дает возможность правильно предвидеть и оценить его развитие в будущем.

Специальные исследования, такие как ЭЭГ, специальные неврологические и лабораторные тесты полезны и информативны для определения локализации, распространенности, причины повреждения и могут помочь в оценке дальнейшего развития патологических изменений ЦНС у новорожденного. Однако эти методы требуют дорогостоящих высоких технологий, направленных только на диагностику, но не на лечение, а также высококвалифицированного персонала, способного правильно интерпретировать полученные результаты.

Необходимо обсудить *три главных аспекта клинической оценки неврологического статуса новорожденного: анамнез, клинический осмотр, комплексную оценку развития.*

АНАМНЕЗ

Анамнез имеет очень важное значение для определения причин имеющихся нарушений и возможного прогноза.

Ниже представлены те пункты, на которые необходимо получить ответ при сборе сведений не только у родителей, но и у медицинского персонала.

• *Семейный анамнез:* случаи внутриутробной гибели плода, смерть детей в раннем возрасте, случаи внезапной смерти детей, патология или потеря органов чувств в раннем возрасте, поведенческие нарушения, диагностированные и предполагаемые генетические заболевания, кровное родство, хронические заболевания родителей, вредные привычки родителей (курение, алкоголизм, наркомания), влияние радиоактивного излучения.

• *Материнский анамнез, до и во время беременности:* возраст, рост, вес, беременность по счету, паритет, питание, образование, профессия, факторы психосоциального риска (подростковый возраст, не замужем, нежеланная беременность, принадлежность к социально уязвимым группам — беженцы, мигранты).

Хронические заболевания у матери: диабет, артериальная гипертензия, сердечная патология, заболевания почек, ревматизм, патология щитовидной железы, неврологические, нейромышечные и психические заболевания, врожденная патология, новообразования, анемия, группа крови и Rh-фактор, гематологические особенности. Инфекционные заболевания: туберкулез, малярия, ВИЧ и другие венерические заболевания, лихорадка и/или лимфоаденопатия неясной этиологии, инфекции урогенитального тракта, ОРЗ или ОРЗ-подобный синдром, контакт с больными инфекционными заболеваниями (включая случаи, когда беременная женщина ухаживала за больным ребенком), иммунизация во время беременности.

Другие факторы, такие как курение, прием алкоголя, наркомания, воздействие радиации, экологически неблагоприятные условия жизни.

Питание, вес.

Акушерский анамнез: бесплодие, спонтанные аборты, случаи антенатальной гибели плода, клинически узкий таз.

Течение беременности: количество плодов, внутриутробное страдание плода, внутриутробный рост плода, активность (движения, которые ощущает мать), данные УЗИ (если проводилось).

Течение родов: гестационный возраст и вес при рождении, начало, продолжительность и особенности родов, ощущения матери во время родов, введение медикаментов (какие? какой путь введения? когда? почему?).

Анестезия/аналгезия во время родов.

Данные фетального мониторинга частоты сердечных сокращений.

Оперативные вмешательства: щипцы, вакуум-экстрактор.

Кесарево сечение: показания, экстренное или плановое.

Предлежание плода, оценка по шкале Апгар, необходимость проведения реанимационных мероприятий.

Профессиональная подготовка медицинских работников, которые оказывали помощь во время родов (где? кто? что они делали? что они говорили?).

Каково было первое впечатление матери, в тот момент, когда она впервые увидела своего ребенка: состояние хорошее/тяжелое, кричал, был активным, цвет кожи, симптомы травмы и/или асимметрии.

Постнатальный анамнез — необходимо помнить, что *мать и медицинская сестра являются лучшими источниками информации о ребенке,* так как имеют возможность наблюдать за ним днем и ночью. Однако *вся информация, включая кажущиеся или очевидные симптомы, должна обсуждаться критически.*

- *Состояние при рождении:* цвет кожных покровов, дыхание, крик, мышечный тонус, спонтанная двигательная активность, реакция на окружающую обстановку и реакция на стимуляцию.
- *Необходимость реанимационных мероприятий, их продолжительность, эффект.*
- *Признаки и/или предположение о наличии родовой травмы.*
- *Поведение после рождения:* нормальное, возбудимое, слишком спокойное, угнетенное и т.д.
- *Дыхание:* регулярное, апноэ, необходимость дыхательной поддержки.
- *Крик* (частота и качество): кричит слишком много или почти не кричит, крик очень громкий или слабый, успокаивается или не успокаивается.
- *Сон:* спит слишком много (более 3 часов после кормления) или меньше 1 часа после кормления.
- *Сосание:* может или не может сосать, активно, лениво сосет, устает, слабо сосет, во время сосания отмечаются апноэ, цианоз, срыгивания, срыгивания фонтаном, икота, кашель.
- *Мышечный тонус* (ниже описан детально): нормальный, снижен, повышен, локализация повреждений (диффузная или локализованная), их появление (постоянные или приступообразные) и сопутствующие симптомы (апноэ, тремор, глазодвигательные симптомы, патологические движения мышц лица, рта, языка, конечностей, судороги).
- *Спонтанная двигательная активность:* повышенная, пониженная, объем, симметричность, реакция на стимуляцию, навязчивые движения («боксера», «велосипедиста»)? Появление явно ненормальных движений. Тремор?
- *Судороги* (см. ниже при проведении дифференциального диагноза).
- *Парез взора!*
- *Рефлексы* (глубина, автономность): пониженные, повышенные, симметричность. «Необычные» симптомы (их появление характерно при приеме матерью лекарственных препаратов): экскориации вследствие зуда, частая зевота, чихание и заложенность носа, повышенное потоотделение в сочетании с возбуждением, тремором, плохим сном, нарушением питания.
- *Изменяется ли поведение ребенка при световой или звуковой стимуляции!*
- *Реакция ребенка на окружающую обстановку,* возможность зрительного и слухового сосредоточения? Постоянно или периодически?

• *Если ребенок из группы риска по поражению ЦНС,* когда необходимо осматривать его? Кто должен осматривать? Как соотнести осмотр с кормлением, беспокойством, купанием, процедурами?

• *Состояние ребенка стабильное или меняется, улучшается или ухудшается!*

КЛИНИЧЕСКИЙ ОСМОТР

Суммируя данные литературы (Amiel-Tison, Vblpe, Levene), мы предлагаем проводить клинический осмотр в соответствии с 10 пунктами, которые являются главными при оценке психомоторного развития:

1. Оценка гестационного возраста.
2. Общий внешний осмотр, выражение лица.
3. Голова.
4. «Механические» признаки травмы головы, позвоночника, конечностей.
5. Уровень активности.
6. Поза, мышечный тонус, двигательная активность.
7. Рефлексы.
8. Черепные нервы.
9. Условные рефлексы.
10. Безусловные рефлексы.

Такой осмотр не требует специального оборудования или длительного обучения. Эти 10 пунктов достаточно простые для исполнения и полный осмотр может быть проведен за 15—20 мин. Для того чтобы при осмотре уменьшить до минимума дискомфорт для матери и ребенка, строго рекомендуется:

• Проводить осмотр в теплом помещении, как можно меньше беспокоить ребенка и прерываться во время осмотра.
• Сначала поговорить с матерью, внимательно выслушать ее.
• Проводить осмотр на руках матери и/или попросить мать (раньше, чем медсестру) помочь при осмотре ребенка.
• Проводить осмотр желательно, когда ребенок не спит, спокоен, не голоден.
• Провести осмотр заново, если вскоре после осмотра появились дополнительные признаки (например, какие-то необычные движения).
• Проводить осмотр столько раз, сколько необходимо (даже более двух раз в сутки) если есть предположение, что с ребенком произошло или происходит что-то необычное.
• Объяснить матери, что частый осмотр — это обычная процедура.

1. Оценка гестационного возраста

Необходимо тщательно оценить гестационный возраст ребенка, используя данные анамнеза, клинического осмотра, соответствие психического развития морфологической зрелости. Однако функциональная зрелость ЦНС плода/новорожденного зависит не только от гестационного возраста — на нее влияет общее состояние ребенка и окружающая среда.

Уязвимость ЦНС, локализация, клиническая манифестация и исход зависят от гестационного возраста и веса при рождении. Определение недоношенности, переношенности или низкий вес к сроку гестации помогают медицинским работникам ориентироваться в уходе за новорожденным и прогнозировать возможность патологических изменений со стороны ЦНС.

В новой шкале Боллард используется 6 морфологических и 6 нейромышечных признаков, при помощи которых, сосчитав количество баллов, можно оценить гестационный возраст с 20 недель (общая оценка 10) до 44 недель (общая оценка 50), погрешность составляет 2 недели. Идеально, если оценку проводят два специалиста, что повышает объективность результата.

В таблице (см. табл. 3.17) детально описаны шесть морфологических признаков: кожа, лануго, подошвы, ареол соска, глаза и уши, половые органы.

Более детально рассмотрим методологию оценки *6 нейромышечных признаков* (см. рис. 3.1):

- *Поза* — спонтанная поза новорожденного сравнивается по таблице.
- *Запястье «квадратное окно»* — мягко согнуть, насколько это возможно, руку новорожденного в запястном суставе, измерить угол между ладонной поверхностью и внутренней поверхностью запястья и свериться по таблице.
- *Возвращение рук* — согнуть руки в локтевом суставе и в таком положении фиксировать 5 секунд, отпустить и отметить степень спонтанного их возвращения по таблице.
- *Подколенный угол* — поднять нижние конечности, мягко, но насколько возможно согнуть в коленях, подтянуть к груди, измерить подколенный угол и сравнить с таблицей.
- *Признак «шарфа»* — попробовать завести ручку ребенка за шею, так далеко, как это возможно, и сравнить с таблицей.
- *«Пятка к уху»* — поднять согнутые в тазобедренных суставах ноги и подтянуть к ушам, сравнить с таблицей.

Все 6 представленных признаков характеризуют мышечный тонус, который будет описан ниже.

2. Оценка общего СОСТОЯНИЯ И ЛИЦО (облик)

Необходимо отметить общее состояние ребенка и особенно его реакцию на окружающих и на осмотр. Какие особенности бросаются в глаза с первого взгляда (размеры, лицо, лоб, брови, глаза, палыпебральные мышцы, расстояние между глазными щелями, нос, уши, губы, рот, подбородок, шея, ... видимые пороки развития, родимые пятна, волосистая часть головы и т.д.). Многие генетически обусловленные синдромы ассоциируются с задержкой психомоторного развития.

3. Голова: размеры и форма

Измерение окружности головы выше надбровных дуг: нормальный объем для здорового новорожденного — 32-37 см; записи измерения должны сравниваться с гестационным возрастом по центильным таблицам для определения микроцефалии и макроцефалии. И то и другое, особенно микроцефалия, ассоциируется с повышенным риском неврологической патологии.

Голову необходимо осматривать для того, чтобы определить:

- *Признаки травмы:* переломы, кровоизлияния, ссадины.
- *Передний (большой) и задний (малый) роднички:* размеры, выбухание или западение, преждевременное закрытие.
- *Швы:* наложение швов друг на друга (небольшое в норме при вагинальных родах), Расхождение более чем на 5 мм (диастаз, предполагаемая внутричерепная гипертензия).
- *Форма:* асимметрия височной и задней костей черепа отмечается чаще при вагинальных родах, сохраняется менее одной недели после рождения.

• *Родовая опухоль и кефалогематома.*

• *Признаки повышения внутричерепного давления* (гидроцефалия, инфекция, гипоксически-ишемическая энцефалопатия), внутричерепные кровоизлияния, субдуральная гематома: выбухание большого родничка, расхождение швов, паралич взора (симптом «заходящего солнца», набухание вен на голове).

• *Краниостеноз:* преждевременное закрытие одного или более швов, асимметрия черепа. Закрытие сагиттального шва приводит к изменению формы черепа (долихоцефалия), закрытие коронарных швов — к брахицефалии, коронарных и сагиттально-ламбдоидных — к деформации по типу акроцефалии (башенный череп). Костные швы, определяющиеся при пальпации, являются признаком высокого риска нарушений психомоторного развития, особенно это касается небольшого краниостеноза, который генетически передается и ассоциируется с другими клиническими признаками. В этом случае необходимо провести рентгенологическое исследование и консультацию специалистов (невролога и нейрохирурга).

• *Краниотабес:* небольшие области размягчения костей черепа; обычно исчезают через неделю; если это наблюдается дольше, необходимо провести исследование, так как можно подозревать системное заболевание (незавершенный остеогенез, врожденный сифилис).

• Темно-красные пятна: часто узловатые, расположены на голове и лице в области ветвей тройничного нерва. Так как они часто ассоциируются с глаукомой и кортикальными сосудистыми повреждениями мозга, судорогами и другими неврологическими проблемами (Sturge—Weber-синдром), необходима срочная консультация офтальмолога и невролога.

Следует помнить, что у недоношенных здоровых новорожденных голова растет быстрее с начала 2-й недели: у недоношенных новорожденных массой 1500 г — +0,5 см — во вторую неделю; +0,75 см — в третью и +1,0 см после третьей недели (\blpe). Медленный рост головы в первые 6 месяцев может свидетельствовать о неврологическом повреждении, а быстрый рост — о нарастающей гидроцефалии.

4. Механическая травма головы, позвоночника, конечностей (родовой травматизм)

Некоторые симптомы травмы (царапины, кровоподтеки, отек, сниженый объем движений, болезненность при движении) и/или некоторые факторы риска травмы во время или после рождения могут настораживать в плане неврологического повреждения и заслуживают пристального внимания и тщательного осмотра.

5. Степень активности (бодрствование, сознание)

Это, конечно, наиболее чувствительный индикатор неврологического состояния, который зависит как от структурной, так и от функциональной интеграции различных уровней нервной системы, начиная с коры головного мозга; информативность этого показателя можно сравнить со значением цвета кожных покровов для оценки дыхания и сердечной деятельности.

Активность ребенка зависит от времени кормления, внешних воздействий, общения с матерью и предыдущего опыта.

В общем, оценка развития ребенка и его активность с 28-й недели гестации повышается по мере созревания и становится спонтанной с 32-й недели гестации; зрелость новорожденного можно определить по реакции на сенсорные стимулы.

Brasetton и Nugent предложили простой способ оценки новорожденного путем исследования четырех признаков: открывание глаз, дыхание, общая двигательная активность, крик.

Оценка допускает *шесть уровней активности* при нормальном состоянии ребенка в течение дня: глубокий сон, сон, сопровождающийся двигательной активностью, спокойное бодрствование, бодрствование, сопровождающееся двигательной активностью, беспокойное бодрствование и крик.

Патологические признаки:

- *Ступор* - спутанное сознание, отсутствие сознания (глубокий ступор), пробуждение или реакция в ответ на стимуляцию, пониженная двигательная активность в ответ на стимуляцию, неопределенная и непродолжительная.
- *Кома* — отсутствие двигательной реакции в ответ на стимуляцию.

6. Поза, мышечный тонус и двигательная (моторная) активность

Мышечный тонус оценивается путем определения резистентности к пассивной мобилизации. Такую оценку лучше проводить в возрасте старше 24 часов, в период бодрствования, учитывая при оценке влияние и гестационного, и постнатального возраста на реакцию новорожденного.

Мышечный тонус оценивается как мышечное сопротивление при осмотре, при этом необходим отдых при манипуляциях.

Пассивный мышечный тонус определяется как минимальное сокращение мышц в покое. Его можно оценить, измеряя ширину пассивных движений, например, угол между туловищем и нижними конечностями.

Чаще всего используются следующие признаки:

- Аддукторный угол.
- Поплитеарный угол.
- «Стопа к ноге».
- «Пятка к уху».
- Симптом «шарфа».
- Возвращение конечностей к исходной позиции.
- Сгибание и разгибание туловища.

Активный тонус оценивается путем определения тонуса, когда ребенок реагирует двигательной активностью на определенные раздражения. Для доношенного зрелого новорожденного нормальной позой является спонтанное сгибание конечностей в положении на спине. Состояние тонуса оценивается также при приподнимании ребенка за предплечья из положения лежа: в норме ребенок должен несколько секунд удерживать головку. Степень активного выпрямления конечностей, туловища, шеи и удерживание головы можно также оценить, поддерживая ребенка за предплечья и при опоре на стопы на поверхности стола.

Патологические признаки:

Гипертонус: дисбаланс между тонусом сгибателей и разгибателей (повышение тонуса разгибателей), что в крайних случаях ведет к опистотонусу; у новорожденных встречается редко, свидетельствует о тяжелом поражении ЦНС (гипоксически-ишемические нарушения, врожденные аномалии, менингит, массивное внутрижелудочковое кровоизлияние).

Гипотония: обычно ассоциируется с мышечной слабостью; это наиболее характерное для новорожденных нарушение моторики:

- фокальные мозговые симптомы (церебральные инфаркты) — фокальный контралатеральный гемипарез, чаще в верхних отделах;
- парасагиттальные церебральные билатеральные повреждения (гипоксически-ишемические нарушения): симметричная слабость, чаще в верхних отделах;
- спинальные поражения (родовая травма шейного отдела): гипотония, затрагивающая сфинктеры;
- снижение двигательной активности (Werdning-Honman-синдром);
- поражение на уровне нервных корешков (парез плечевого сплетения);
- поражение периферических нервов (при невритах);
- нарушение нервно-мышечной передачи: общая гипотония с дисфункцией черепных нервов;
- мышечные поражения: общая гипотония, слабость с вовлечением лица и нарушением глотания.

Двигательная активность представлена спонтанными движениями и движениями в ответ на стимуляцию при осмотре.

Оценивается количество, качество движений (сгибание, разгибание, вытягивание и т.д.) и симметричность, также оценивается синхронность мышечных усилий.

Оценка спонтанной двигательной активности является скорее синтетической, чем аналитической: особенно гармоничность и комплекс движений оцениваются в противоположность патологическим характеристикам —дисгармоничности и стереотипным (навязчивым) движениям. В результате дается только общая оценка: хороший, плохой, асимметричный, подозрительный. Prechtl и соавт. провели исследования спонтанной двигательной активности доношенных и недоношенных новорожденных, которую в результате у детей в возрасте до 4 недель жизни определяли как «скрюченную», в возрасте 4—12 недель — как «беспокойную», после 8—12 недель — как «размашистые движения». Спонтанные движения и движения, вызванные стимуляцией, у недоношенных детей до 36 недель являются симметричными с обеих сторон, после 36 недель становятся «альтернативными».

Патологические признаки:

'Асимметрия движений.

- *Навязчивые движения* («боксирование», движения «велосипедиста»).
- *Тремор:* отличается от судорог, если не связан с глазными симптомами, апноэ, цианозом, брадикардией, снижением активности; тремор симметричный, возникающий при тактильной стимуляции, — низкоамплитудный и с большой частотой, уменьшается или прекращается при пассивной флексии.
- *Спастические подергивания групп мышц, чаще всего языка или пальцев.*
- *Чрезмерная пугливость, вздрагивание* в ответ на тактильную стимуляцию или звуковой сигнал.
- *Миотония:* длительное сокращение мышц после перкуссии.

7. Рефлексы: глубокие сухожильные и примитивные

а. *Глубокие сухожильные рефлексы (пекторальный, локтевой, брахио-радиальный, коленный и рефлекс с лодыжки)* вызываются так же, как и у взрослых, рефлекс трицепса у новорожденных трудно вызвать.

Необходимо оценить, есть эти рефлексы, отсутствуют или асимметричные.

Мы часто видим, что коленный рефлекс до 8 месяцев сопровождается перекрестным аддукторным ответом у совершенно здоровых новорожденных, таким образом, клонус сто-

пы вследствие стимуляции должен восприниматься как вариант нормы, это не ассоциируется ни с какими патологическими признаками, в том числе и с асимметрией рефлексов.

б. *Примитивные, или архаичные, рефлексы.* Для оценки неврологического статуса обычно используется 5 наиболее распространенных рефлексов; их персистенция после первых месяцев жизни должна рассматриваться как патология.

• *Тонический шейный рефлекс:* голову новорожденного, который лежит на спине, поворачивают в сторону: верхние конечности на этой стороне разгибаются, на противоположной стороне сгибаются. Рефлекс появляется с 35-й недели гестации и исчезает к 6 месяцам жизни. Патологические признаки: неистощаемый и стереотипный ответ, не изменяющийся при спонтанной двигательной активности.

• *Сосательный рефлекс:* кончиками пальцев провести по медиальной части языка, ребенок захватывает пальцы и отмечается перемежающееся сосание.

Патологические признаки: слабость рефлекса или его отсутствие, движения не организованы, без пауз, пальцы захватываются неплотно.

• *Рефлекс Моро:* новорожденный лежит на спине, специалист, осматривающий ребенка, приподнимает его спинку в верхней части более чем на 1 см от поверхности стола: новорожденный «открывает» (раскидывает) ручки (с 28 нед.), разгибает, разводит (с 32 нед.), потом сгибает (с 37 нед.), «обнимая» верхними конечностями туловища, и кричит (с 32 нед.). Патологические признаки: отсутствие рефлекса, асимметричность, повышенный рефлекс, стереотипный (повторяющийся), необычный.

• *Рефлекс ходьбы:* новорожденного поддерживают в вертикальном положении под плечи, стопы опираются на поверхность стола, туловище подтягивается, и ребенок начинает «ходить». Патологический признак: сохранение рефлекса после 3 месяцев.

• *Подошвенный рефлекс:* специалист, осматривающий ребенка, кладет ладонь на стопу, ребенок сгибает пальцы и «схватывает».

8. СИМПТОМЫ поражения черепно-мозговых нервов

Для каждой пары краниальных нервов мы определяем функции и оцениваем их.

I. *Обоняние (n. olfactorii):* оценивается по реакции ребенка на запах (следит взглядом за источником запаха).

II. *Зрение (n. opticus):* острота зрения и поле зрения оцениваются по реакции на источник света. С 26 недель ребенок мигает на свет, с 32 недель закрывает глаза, с 34 недель следит взглядом за красным шариком, с 36 недель реагирует нистагмом на кружение и с 37 недель следит глазами.

Патологические признаки:

- *отсутствие фиксации и слежения за движущимся объектом.* Часто ассоциируется с другими неврологическими признаками генерализованного или мультифокального повреждения мозга;
- *маятниковый нистагм,* отсутствие реакции на повторяющиеся движения перед глазами дают основание подозревать слепоту;
- *патологические изменения на глазном дне.*

III. *Глазомоторная функция (n. oculomotorius):* движения глазного яблока наружу, реакция зрачка, поднятие век оцениваются при осмотре и наблюдении глазных рефлексов (глаза двигаются в противоположную сторону при пассивной ротации головы, сохраняя Фиксацию).

Необходимо тщательно исследовать положение глаз, спонтанные или вызванные их движения, размер, симметрию, реакцию зрачка.

Патологические симптомы со стороны зрачка:

- асимметрия;
- одностороннее увеличение или уменьшение его размера;
- изменение реакции зрачка на свет.

IV. *Трохлеарные нервы (n. trochlearis):* отвечают за наружные движения глаз, оценка проводится так же, как описано выше.

V. *Тройничный нерв (n. trigeminus):* чувствительность лица и жевание; при стимулировании корнеального рефлекса — гримаса на стимулированной стороне, сосательный рефлекс, прикусывание пальцев.

Патологический признак: снижение сосательного рефлекса, особенно когда это происходит изолированно.

VI. *Отведение (n. abducens):* внешние движения глаз оцениваются, как III и IV.

Патологические признаки при оценке двигательной функции глаз:

- дискоординация движений взора в горизонтальном и вертикальном направлении;
- ограничение движения глаз;
- горизонтальные и вертикальные подергивания;
- нистагм.

VII. *Лицевой нерв (n. facialis):* движения и выражение лица, вкус (передние две трети языка). Оценивается положение лица в покое (глазная щель, назолабиальный угол, угол рта), начало, амплитуда и симметрия движений мышц лица.

Патологические признаки: слабость мышц лица, асимметрия ассоциируются с другими неврологическими симптомами.

VIII. *Вестибулокохлеарный нерв (n. vestibulocochlearis):* слух и ориентирование в пространстве; оценивается по реакции на звуковые сигналы (испуг, мигание, прекращение движения, дыхания, открывание глаз и рта).

Патологические признаки: недостаточный ответ на окружающие звуки. *Факторы риска развития глухоты:* наследственность, недоношенность, низкий вес при рождении, длительная желтуха, назначение аминогликозидов, фуросемида, наличие врожденных аномалий, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС.

IX. *Глоточно-гортанный нерв (n. glosso-pharyngeus):* сосание, глотание, звуки, вкус (1/3 задняя часть языка); оценка сосательного и глотательного рефлекса (хорошо координированы начиная с 28-й недели гестации, хотя полностью координация сосания, глотания и дыхания появляется с 32 недели) и рвотный рефлекс, сокращение мягкого неба вследствие легкого раздражения передней части миндалин.

X. *Блуждающий нерв (n. vagus):* глотание, звуки (см. пункт IX).

Патология сосательного рефлекса: снижение и нарушение координации сосания и глотания; важно оценивать, если это ассоциируется с другими патологическими признаками, особенно с гипотонией.

XI. *Добавочный нерв (n. accessorius):* движения головы и шеи; оценивается путем наблюдения за спонтанными движениями.

Патологические признаки: врожденная кривошея.

XII. *Подъязычный нерв (n. hypoglossus):* движения языка; оценка и осмотр размеров языка, симметричность, активность в покое и при движении.

9. Первичные функции

Под этим понимают функции, требующие интеграции с корой мозга:

- Взаимодействие с окружающими и социальные контакты.

• Поведение.

• Чувства, восприятие как оценка реакции на легкое дотрагивание, боль, свет, звуки.

Выше это уже обсуждалось, но следует подчеркнуть, что в общем адекватном ответе на стимуляцию необходимо учитывать: а) имеется латентный период между стимуляцией и ответом; б) снижение интенсивности реакции, если стимуляция повторяется (привыкание); в) возможность модуляции реакции; с другой стороны, неадекватная реакция без латентного периода, привыкания и стереотипа может быть признаком корковых повреждений.

10. Автоматизмы

Отражают деятельность сердечно-сосудистой, дыхательной системы, мочевого пузыря и кишечника. Нарушения со стороны этих функций обычно ассоциируются с серьезными неврологическими нарушениями и позволяют предположить стволовые и/или спинальные нарушения.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РАЗВИТИЯ

Тщательный анализ анамнеза и хорошо написанная история болезни вместе с тщательным осмотром новорожденного являются необходимым, но не достаточным условием для постановки диагноза. Как неврологические нарушения часто сказываются на постнатальной адаптации, так и общее состояние (кардиореспираторные и метаболические нарушения в особенности) и окружающая среда влияют на неврологический статус. Поэтому только повторный осмотр позволяет правильно оценить психомоторное развитие новорожденного. Наблюдение в динамике симптомов и признаков может дать ответ на следующие вопросы:

• Являются ли патологические признаки стабильными (не меняются день ото дня) или преходящими?

• Общее состояние остается стабильным или меняется (в течение часов, дней, недель)?

Учитывая это, предлагается рассмотреть *три основные клинические ситуации,* которые могут помочь в постановке диагноза (Fanaroff, 1997):

А. Новорожденный выглядит нормальным при рождении (активный, громко кричит, у него хороший мышечный тонус, нормальная двигательная активность и реакция), *впоследствии состояние ухудшается:* причины перинатальные и постнатальные — внутрижелудочковое кровоизлияние, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, гипогликемия, инфекция, употребление матерью алкоголя и наркотиков, синдром отмены, метаболические или дегенеративные расстройства, ядерная желтуха.

Б. Состояние ребенка при рождении тяжелое, в дальнейшем улучшение или ухудшение с изменением клинической картины: причины перинатальные и постнатальные — перинатальная асфиксия, родовая травма, ишемия или кровоизлияние, метаболические или дегенеративные нарушения.

В. Состояние ребенка при рождении тяжелое и без динамики: это свидетельствует, как правило, о пренатальном повреждении мозга, которое нередко трудно определить до рождения: наследственные заболевания и пороки развития, внутриутробная инфекция (токсоплазмоз, краснуха, цитомегалия, герпес-вирусная инфекция и др.), перинатальная гипоксия/ишемия и метаболические или дегенеративные заболевания.

Если ребенок родился здоровым, и в первую неделю жизни не отмечалось никаких патологических симптомов и признаков, некорректно и необоснованно объяснять любое ухудшение со стороны ЦНС перинатальными причинами.

Ранее были описаны ***неонатальные неврологические симптомы*** (Sarnat, 1976; Amiel-Tison, 1995; Volpe, 1995), ***которые можно использовать в качестве ориентиров для диагностики и прогноза:***

1. У новорожденного отмечаются возбудимость и/или судороги: беспокойство, повышенная возбудимость, повышенная двигательная активность, реакция на стимуляцию и вызывание рефлексов, непрекращающийся крик, плохой сон, нарушение питания, тремор и/или судороги. Наиболее частые причины: гипоксически-ишемическая энцефалопатия (1-я стадия), бактериальная инфекция, гипогликемия, гипокальциемия, синдром отмены препаратов, которые получала мать.

2. **У новорожденного отмечаются примаки угнетения ЦНС:** сниженная активность, плохо просыпается, локальная или общая гипотония, понижение спонтанной двигательной активности, реакция на стимуляцию и рефлексы, слабый крик или отсутствие крика, единичные или повторяющиеся апноэ. Наиболее частые причины: гипоксически-ишемическая энцефалопатия (2-я стадия), инфекция, лекарственная терапия матери или ребенка, ядерная желтуха.

3. **У новорожденного отмечаются признаки обшей мышечной гипотонии:** понижение как активного, так и пассивного тонуса туловища и конечностей. Это общий неспецифический признак ранней стадии поражения ЦНС (пункт 2). Тем **не** менее общая персистирующая гипотония дает основание подозревать поражение на том или ином уровне:

- Уровень ниже моторных нейронов (кортико-спинальный/бульбарный тракт, базальные ганглии, мозжечок, бульбоспинальный тракт): отсутствие фациальной гипотонии, глубокие сухожильные рефлексы повышены или нормальные, могут сочетаться с судорогами, гемипарезы и задержка развития.
- Уровень ниже мотонейронов (моторные ядра черепных нервов и клетки передних спинальных отростков). Позже вовлекается лицо, сухожильные рефлексы нормальные, поражение на уровне нервных сплетений.
- Периферические нервы: отсутствие гипотонии мышц лица, поражение дистальных отделов конечностей, снижение глубоких сухожильных рефлексов, сочетается с понижением чувствительности.
- Нейромышечное соединение: вовлекаются лицо и конечности, сухожильные рефлексы нормальные, может сочетаться с признаками миастении.
- Мышцы: различные варианты вовлечения лицевых мышц, преобладание проксимальной гипотонии, сухожильные рефлексы снижены. Внутриутробно отмечались понижение двигательной активности, многоводие, маловодие.

4. У новорожденного отмечается гипотония в верхней части туловища: поражение на уровне шеи или верхних конечностей; может сочетаться с пониженной активностью,

5. **У новорожденного отмечаются гипертонус разгибателей:** внутричерепная гипертензия является наиболее частой причиной.

6. У **новорожденного отмечается асимметрия мышечного тонуса:** на стороне гипотонии примитивные рефлексы снижены, часто наблюдаются судороги и симптомы угнетения ЦНС.

Если определены клинические признаки и симптомы, необходимо установить, в каком возрасте они появились, их взаимосвязь, развитие, и можно определить длительность и тяжесть неврологического повреждения; ситуация, которая наблюдается в 7 дней жизни, является надежной точкой проверки:

- Слабая степень поражения: гиперактивность и **нарушение** тонуса еще присутствуют, но **нет** судорог, нет угнетения ЦНС.

• Средней тяжести: нарушение тонуса, но более чем дважды появление отдельных судорог, признаки угнетения ЦНС.

• Тяжелое состояние: повторяющиеся судороги и выраженные признаки угнетения ЦНС.

Оценка прогноза в первую неделю жизни и определение степени поражения мозга является очень сложной задачей клинициста, который поставлен перед необходимостью сообщать родителям о возможном исходе с неуверенностью.

Первые рекомендации должны быть очень осторожными, и необходимо объяснить, что только повторные осмотры ребенка и оценка клинической ситуации в развитии помогут лучше понять, что будет дальше, что надежная оценка должна быть дана до 8-12 месяцев скорригированного постнатального возраста (т.е. для недоношенных детей после 40 недель гестации), что влияние среды, которая окружает ребенка, родители **и** высококвалифицированная медицинская помощь являются важными факторами, влияющими на прогноз.

Таким образом, ***необходимо принимать во внимание следующее.***

• Изолированные неврологические симптомы являются недостаточными для прогноза.

• Персистирующие нарушения при нескольких осмотрах **и/или** комбинация патологических признаков намного повышают точность прогноза, свидетельствуют о более тяжелых неврологических нарушениях.

• Для детей с очень низким весом при рождении персистирующие неврологические нарушения, наблюдающиеся при выписке, после оценки скорригированного возраста должны повышать настороженность в отношении неблагоприятного прогноза.

• И для доношенных, и для недоношенных детей постнатальный (скорригированный) возраст 3 месяцев является *ключевым этапом для прогностической оценки, так как именно в этом возрасте появляются признаки, которые необходимо оценить:*

1) *увеличивается окружность головы;*
2) *снижается тонус* мышц шеи и верхних конечностей, рефлекс Моро и ладонный рефлекс исчезают;
3) *появляется осознанная улыбка.*

Недостаточный рост головы (при измерении ее окружности увеличение менее, чем на 2 стандартных отклонения, при использовании специальных таблиц) является настораживающим симптомом, особенно в сочетании с закрытием или расхождением швов и нарушениями со стороны мышечного тонуса, сохранением примитивных рефлексов, задержкой в развитии.

ГЛАВА VI. ПИТАНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

В материалах учебного семинара Европейского бюро ВОЗ «Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста» (2000) подчеркивается: «Каждая страна в качестве основы своих методических рекомендаций в отношении питания и кормления детей должна использовать рекомендуемые для грудных детей и детей раннего возраста величины потребления пищевых веществ, основанные на научных данных, полученных международным сообществом.

...Рекомендации выводятся на основании потребностей. Потребность определяется как самый низкий непрерывно сохраняющийся уровень потребления пищевого вещества, который будет поддерживать уровень питания отдельного человека. Фактическая потребность в пищевых веществах у каждого человека разная, в то время как рекомендация в отношении того или иного пищевого вещества должна охватывать потребности почти всех людей, входящих в данную категорию населения.

Сфера применения и ограничения в применении рекомендуемых величин потребления пищевых веществ (РВПВ)

1. РВПВ обеспечивают базу для выработки методических рекомендаций в отношении питания и планирования стратегий здорового питания населения.

2. РВПВ могут быть полезны при маркировке продуктов питания (например, на том или ином продукте можно указать, что он содержит % рекомендуемой величины потребления витамина С для данной возрастной группы).

3. РВПВ можно использовать для оценки и интерпретации фактического потребления пищи и информации о потреблении продуктов питания, касающихся разных категорий населения.

4. РВПВ можно использовать для оценки достаточности потребления пищевых веществ уязвимыми группами.

Большинство оценочных величин выводятся из ограниченного числа исследований пищевого баланса... поэтому при интерпретации РВПВ следует проявлять осторожность».

Вышеизложенное имеет, хотя и косвенное, но весьма важное значение в интерпретации пищевых потребностей новорожденных. Золотым стандартом питания новорожденных и детей первых месяцев жизни является грудное вскармливание, и при всей возможной вариабельности пищевых потребностей ребенка и состава грудного молока женщин для всех доношенных детей при обычной диете матери и достаточном количестве молока у нее до 5—6-месячного возраста ребенка какой-либо коррекции не требуется.

Изложенное ниже о пищевых потребностях новорожденного нужно лишь при проведении парентерального питания, искусственном вскармливании, особенно недоношенных детей.

При рождении изменяется тип питания ребенка, его источник и режим. Приспособление к этой перемене — важный аспект адаптации к внеутробной жизни. После рождения изменяются и темпы физического развития ребенка — в последнем триместре беременности донашиваемый плод ежедневно прибавляет массу тела — по 10—15 г/кг, и после рождения эти ежесуточные прибавки удваиваются, тогда как активность увеличения длины тела в I квартале жизни у доношенного ребенка примерно в 1,5 раза меньшая, чем в последнем триместре внутриутробной жизни. Темпы увеличения длины тела у недоношенных детей в I квартале внеутробной жизни больше, чем у доношенных (в процентах к длине тела при рождении). Конечно, прибавки массы тела (30-40 г/день - у детей с массой тела при рождении более 2 кг, 15—25 г/день — у детей с массой тела при рождении от 1 до 2 кг и 10—20 г/день — у детей с массой тела при рождении менее 1 кг) отмечают после восстановления транзиторной убыли первоначальной массы тела, обычно к 7—8-му дню жизни у доношенных, к 8—10-му дню — при первоначальной массе тела 1,0—2,0 кг и лишь после 10-го дня у больных у детей, родившихся с массой тела менее 1 кг.

Величины накопления различных пищевых веществ на разных сроках гестации отличаются (табл. 6.1). Если темп ежесуточного прироста общего количества белка у плода в последнем триместре беременности более или менее одинаков - 2 г/кг массы тела (ориентировочно в 6 раз больше, чем прирост азота), то жиров — неравномерен и значительно интенсифицируется с 34-й неделе внутриутробной жизни. Это приводит к тому, что у плода в 28 недель гестации жиры составляют примерно 1% массы тела, а у доношенных детей — 14—16% (табл. 6.2). Из изложенного ясно, что пищевые потребности в ряде веществ у доношенного и недоношенного ребенка в пересчете на 1 кг массы тела в неонатальном периоде могут быть различны. В то же время анатомо-физиологические особенности недоношенного ребенка с очень низкой массой при рождении ограничивают возможности увеличения пищевых нагрузок, в частности жиров. Наиболее сложно питание больных новорожденных, глубоконедоношенных в первую неделю жизни, ибо, с одной стороны, они особенно чувствительны к дефициту энергии и отдельных пищевых веществ, с другой — у них существенно снижена толерантность к повы-

Таблица 6.1

Накопление различных веществ плодом на разных сроках гестации

(на 1 кг массы тела в день; по М. Кокс, 1985)

nCLUdL I tla	Недели гестации						
	24	26	28	30	32	34	36
Азот, мг	319	324	330	334	341	345	350
Натрий, мг	28	28	27	27	24	25	24
Калий, мг	30	30	30	30	29	29	30
Кальций, мг	118	124	129	133	140	145	151
Фосфор, мг	70	73	76	78	80	84	86
Железо, мг	1,6	1,7	1,7	1,8	1,9	1,8	2,0
Медь, мкг	58	58	57	58	59	57	57
Цинк, мкг	261	264	261	268	267	261	260
Жир, г	0,5	0,6	0,9	1,3	1,7	2,4	3,2
Вода, г	15,2	15,1	15,0	15,0	15,0	15,1	14,7

Таблица 6.2

Энергетические резервы недоношенных и доношенных детей
(ХайрдВ.С. и др., 1972)

Показатели, г	Маленькие недоношенные		Большие недоношенные		Доношенные новорожденные	
	граммы	% массы тела	граммы	% массы тела	граммы	% массы тела
Масса тела	1000		2000		3500	
Жиры	10	1	100	5	560	16
Белки	85	8,5	230	П	390	11
Углеводы	4,5	0,5	9	0,5	34	1

шенным пищевым нагрузкам и легко возникают при их увеличении ацидоз, азотемия, гипергликемия и другие осложнения. До сих пор *выхаживание, питание новорожденных, и прежде всего недоношенных, в первую неделю жизни требует сочетания знаний и искусства наблюдать, оценивать и изменять врачебную тактику в зависимости от состояния ребенка.* Следует неукоснительно придерживаться твердо установленного правила: ребенок с первых же минут жизни должен попасть в комфортные условия (прежде всего это касается температуры и газового состава воздуха), не должен испытывать жажду или голод.

ПОТРЕБНОСТЬ В ЭНЕРГИИ

1

В материалах учебного семинара Европейского бюро ВОЗ «Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста» (2000) сказано: «Потребность в энергии — это количество пищевой энергии, необходимое для приведения в равновесие расходуемой энергии и энергии, накапливаемой в новых тканях (физическое развитие). Расход энергии можно подразделить на основной обмен, на долю которого приходится 50—60% общего расхода энергии (ОРЭ) у большинства здоровых детей, энергию, расходуемую на физическую активность (30-40% ОРЭ) и термогенез (примерно 5-8% ОРЭ). Количество энергии, требующейся для физического развития, быстро уменьшается с примерно 35% ОРЭ при рождении до 5% в возрасте 1 год. Можно считать, что основной обмен представляет собой потребность в обеспечении жизнедеятельности, так как это расход энергии на биосинтез, обмен веществ, физическую работу дыхательной и сердечной функций».

Согласно данным литературы, по окончании раннего неонатального периода средняя потребность в калориях как недоношенных, так и доношенных детей составляет 120 ккал/кг/сут., что складывается из основного обмена — 50 ккал/кг/сут. (в первые сутки жизни — 35 ккал/кг/сут., на 6-е сутки — 42 ккал/кг/сут.), потребностей на периодическую мышечную активность — 15 ккал/кг/сут., устойчивость к холодовому стрессу (теплопродукцию) — 10 ккал/кг/сут., специфически динамическое действие пищи — 8—10 ккал/кг/сут., потери с калом — 10—15 ккал/кг/сут. и потребности для роста и накопления — 30—50 ккал/кг/сут. (2,5—5,0 ккал на каждый грамм прибавки массы тела). Эти потребности большие у детей, родившихся с очень малой массой тела, особенно менее 1 кг, ибо при неоптимальных температурных окружающих условиях потребности на устойчивость к холодовому стрессу

у них могут доходить до 70 ккал/кг/сут. Большие энергетические потребности могут быть и у детей с задержкой внутриутробного развития (до 150 ккал/кг/сут.), больных новорожденных с бронхолегочной дисплазией, после хирургических операций, глубоконедоношенных (до 165 ккал/кг/сут.). Необходимо помнить, что увеличение калоража за счет избыточной дачи сахара (более 10% общей калорийности рациона) может ухудшить микронутриентный и витаминный статус ребенка.

Меньшие энергетические потребности имеют здоровые доношенные дети, развивавшиеся внутриутробно при полностью благоприятных условиях и попавшие после рождения в термонейтральную среду (около 100 ккал/кг/сут.), дети, получающие парентеральное питание (1 энтеральная ккал = 0,75 парентеральной ккал), дети с генерализованными отеками.

Суточную энергетическую потребность на 7—16% покрывают пищевые белки, на 37—45% — углеводы и на 35—45% — жиры. Примерно 50% энергии при вскармливании грудным молоком обеспечивается за счет жира, 37—40% — за счет углеводов и остальное — за счет белков.

При дефиците энергии прежде всего нарушается функциональное состояние нервной системы (мозг новорожденного потребляет до 40% энергии), повышается чувствительность к инфекциям.

Когда же потребление энергии превышает потребности, увеличивается отложение жира и избыточно увеличивается масса тела. Однако отложение жира в грудном возрасте необходимо для нормального физического развития. Скорость отложения жира (подкожный жир) в возрасте до 4 мес. очень высока, но затем замедляется до возраста примерно 6 лет. Масса жира в процентном отношении к массе тела увеличивается примерно до 6 мес, а потом постепенно снижается.

ПОТРЕБНОСТЬ В БЕЛКАХ

С учетом утилизации белков в кишечнике суточная потребность в белке у новорожденных по окончании раннего неонатального периода по рекомендациям МЗ РФ — 2,25 г/кг/сут. В материалах вышеупомянутого учебного семинара Европейского бюро ВОЗ сказано, что в неонатальном периоде «при среднем потреблении грудного молока около 800 мл в день потребности в белке (которые оцениваются в 1,4 г/кг массы тела) будут удовлетворены». В отечественных работах есть рекомендация увеличивать пищевую белковую нагрузку у глубоконедоношенных детей (с массой менее 1,5 кг) до 4,0 и даже 4,5 г/кг/сут. Однако при ранней нагрузке белком более 4,0 г/кг/сут. достоверно чаще развиваются метаболический ацидоз, гипераммониемия, азотемия и патологическая аминоацидурия, а в дальнейшем, в 5—7-летнем возрасте наблюдается снижение интеллектуальных способностей.

Важное значение имеет качество пищевого белка. «У взрослых незаменимыми аминокислотами являются изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, валин и гистидин. Незаменимой аминокислотой для грудных детей является аргинин. Для недоношенных грудных детей, по-видимому, незаменимыми аминокислотами являются цистеин, таурин и тирозин, однако полных доказательств их незаменимости для доношенных детей нет. Резервы белка в организме очень малы (примерно 3% от общего содержания их в организме), и поэтому такие патологические состояния, как голод, травма или ин-

фекция, могут вызвать существенные потери белков из общей массы белков в организме. Белок диссимилируется главным образом путем разрушения мышечных клеток, в результате чего образуются аминокислоты или энергия (если потребляется мало энергии), необходимые для поддержания синтеза белка. Таким образом, если пищевые источники белка ограничены, все аминокислоты становятся незаменимыми» (ВОЗ, 2000).

У новорожденных, особенно у недоношенных, ограничена способность превращения фенилаланина в тирозин и далее в гомогентизиновую кислоту. Кормление молочными смесями, в которых соотношение сыворотка: казеин составляет 18:82 (например, Семилак и Детолакт) и высок уровень фенилаланина, тирозина, может привести к избытку этих аминокислот в крови недоношенного ребенка. В то же время в этих смесях имеется дефицит цистеина (в женском молоке его концентрация в 3 раза выше, чем в коровьем). Считается, что недоношенные дети лучше адаптируются к смесям, в которых соотношение сыворотка: казеин приближается к таковому в женском молоке, т.е. 60:40. Даже невысокие белковые нагрузки (2,5 г/кг/сут.) при кормлении смесями, в которых доминирует казеин, могут вызвать у недоношенного ребенка гипераммониемию и гипертирозинемию, значительный ацидоз и повышение уровня азота мочевины в плазме крови. Ацидоз длится до 5 недель. Поэтому из молочных смесей для недоношенных предпочтительны приготовленные с обогащением молочной сывороткой (альбуминами).

Подчеркнем, что энергетическая ценность и состав молока у разных женщин варьируют (табл. 6.3, 6.4), в частности, в зависимости от диеты, а молоко женщин, имеющих недоношенного ребенка, обычно содержит больше белка.

Если недоношенный ребенок получает материнское молоко, то обычно нет оснований для коррекции питания белковыми добавками, по крайней мере в первый месяц жизни.

ПОТРЕБНОСТЬ В ЖИРАХ

Возможности для утилизации жиров в желудочно-кишечном тракте новорожденных гораздо ниже по сравнению с адсорбцией белков и углеводов. Даже у доношенного ребенка из-за сниженного синтеза желчных кислот мальабсорбция жира может составлять 10—15%. У недоношенного ребенка вследствие недозрелости желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы эта величина может доходить до 30%. Достаточно калорийные молочные смеси с дефицитом жира должны содержать много углеводов или белков, что при-

Таблица 6.3

Состав молозива, переходного и зрелого женского молока

(г в 100 мл)

Вид молока	Белки	Углеводы	Жиры	Минеральные вещества
Молозиво	2,2-5,8	4,1-7,6	2,8-4,1	4,8-8,1
Переходное молоко (с 4-5-го дня)	1,6-2,1	5,7-7,8	2,9-4,4	2,2-3,4
Зрелое молоко (с 3-й недели)	0,9-1,8 (среднее 1,4)	6,0-7,0	3,3-3,6	1,8-2,1

Таблица 6.4

Энергетическая ценность 1 л женского молока на первой неделе лактации

Энергетическая ценность	День лактации						
	1	2	3	4	5	6	7
кДж ккал	6280 1500	4605 1100	3349 800	3140 750	2931 700	2831 675	2612 650

водит к гиперосмолярности этих смесей, диареям у новорожденных, их получающих. Смеси с избытком жиров могут провоцировать развитие кетоза.

Считается, что не менее 3% всех жиров должно приходиться на ненасыщенные жирные кислоты — линолевую и линоленовую. В женском молоке 8% всех жиров — линолевая кислота, а в коровьем — 4%. Поэтому в молочные смеси для питания новорожденных и грудных детей добавляют растительные масла.

При длительном дефиците ненасыщенных жирных кислот (например, очень продолжительное парентеральное питание и др.) могут развиться дерматит, дисфункция тромбоцитов, тромбоцитопения, алопеция, отмечаются недостаточные прибавки массы тела и повышенная чувствительность к инфекциям.

В материалах учебного семинара Европейского бюро ВОЗ «Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста» (2000) отмечено: «У взрослых насыщенные жирные кислоты ассоциируют с увеличением сердечно-сосудистых заболеваний, однако каких-либо данных о том, что потребление насыщенных жирных кислот в первые годы жизни способствует возникновению этой проблемы, не имеется. И наоборот, потребление ненасыщенных жиров связывается с более низкой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. Есть две незаменимые жирные кислоты, которые организм человека вырабатывать не может: линолевая и α-линоленовая. Они являются предшественниками фосфолипидов, простагландинов и полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью, в том числе арахидоновой кислоты и дексозагексеновой кислоты. Способность грудных детей в первые месяцы жизни синтезировать арахидоновую и доксизагексеновую кислоты ограничена, обе эти кислоты присутствуют в грудном молоке. Большинство выпускаемых промышленностью детских питательных смесей не содержат доксизагексеновой кислоты, и мембранные фосфолипиды в головном мозгу грудных детей, чье потребление этой жирной кислоты недостаточно, заменяют ее другими жирными кислотами. Доксизагексеновая кислота является одним из основных компонентов развивающегося головного мозга, и ее замена другими жирными кислотами может изменить функциональные характеристики нервных клеток».

Среднецепочечные триглицериды всасываются хорошо без участия желчных кислот, и поэтому их добавляют в смеси для питания недоношенных детей.

ПОТРЕБНОСТЬ В УГЛЕВОДАХ

Внутриутробно к плоду глюкоза поступает со скоростью примерно 4–5 мг/кг/мин. После рождения этот источник глюкозы прекращается, и ребенок целиком зависит от интенсивности собственного глюконеогенеза и поступления глюкозы извне (пища, парентеральное питание). Развитие энзимов, рас-

щепляющих дисахариды лактозу и сахарозу в кишечнике (лактаза, сахараза), полностью завершается к 8 мес. внутриутробной жизни, и обычно недоношенные дети не имеют проблем с утилизацией дисахаридов. Однако у некоторых детей этот процесс может отставать. Снижение активности лактазы и сахаразы типично и для ряда кишечных инфекций, фототерапии. В результате не происходит расщепления лактозы, что может привести к диарее, ацидозу (см. гл. XX).

ПОТРЕБНОСТЬ В ВИТАМИНАХ

Потребность в витаминах новорожденных, представленная в таблице 6.5, в основном рассчитана на основании содержания их в грудном молоке. Однако в зависимости от условий внутриутробного развития, срока гестации, перинатальной патологии и характера питания могут быть и большие потребности в витаминах, поэтому возможно развитие гиповитаминоза. Рекомендации ВОЗ (1985) в принципе не отличаются от данных, приведенных в таблице 6.5, хотя по некоторым витаминам и минеральным веществам в них дан «безопасный уровень» для детей 0—3-месячного возраста, установленный на основании нормативной потребности с коэффициентом изменчивости 15%: фолиевая кислота — 16 мкг/день, витамин B_{12} — 0,1 мкг/день, аскорбиновая кислота — 20 мг/день, α-токоферол — 0,15—2 мкг/кг/день.

Классическая клиническая картина гиповитаминозов, описанная в учебнике «Детские болезни», у новорожденных практически не встречается (кроме витамин К-дефицитной геморрагической болезни новорожденных), но, учитывая то, что дефициты витаминов существенно усиливают предрасположение к той или иной патологии для больных новорожденных, недоношенных и находящихся на парентеральном питании, за рубежом, в частности в США, выпускают растворимый комплекс поливитаминов «Поливисол», содержащий в 1 мл: витамин А — 1500 ИЕ, витамин D — 400 ИЕ, витамин Е — 5 ИЕ, витамин С — 35 мг, витамин B_1 — 0,5 мг, витамин B_2 — 0,6 мг, витамин B_6 — 0,4 мг, витамин РР — 8 мг, витамин B_n — 2 мкг. Однако «Полисол» содержит недостаточное для больных новорожденных, особенно недоношенных, количество витамина Е и фолиевой кислоты, некоторых минеральных веществ. Поэтому для детей с массой тела менее 1,5 кг рекомендуют добавки (табл. 6.6).

В порядке комментария к таблицам 6.5—6.7 укажем, что Комитет по питанию Американской академии педиатрии в 1985 г. пришел к заключению, что у недоношенных детей нет больших потребностей в витамине D, чем у доношенных. Повышенная нагрузка витамином С желательна для недоношенных, находящихся на смесях с доминированием казеина, что может предотвратить развитие у них патологической транзиторной гипертирозинемии (физиологичной для новорожденных), но даже упомянутая в таблице доза 60 мг может вызвать у новорожденных появление телец Гейнца в эритроцитах, усиление гемолиза, гипергликемию, глюкозурию, срыгивания, рвоту. Передозировка витамина Е может обусловить гепатомегалию, усиление желтухи, увеличение частоты некротизирующего энтероколита и сепсиса, кровоизлияний в сетчатку глаза. Особенно опасно внутривенное введение витамина Е, которое может привести к внезапной смерти, тромбоцитопении, почечной и печеночной недостаточности, асциту.

Таблица 6.5

Суточная потребность новорожденных в основных витаминах и минеральных веществах

Нутриент	Дети 0-6 мес.·	Доношенные новорожденные*·	Недоношенные новорожденные*·
Жирорастворимые витамины			
Витамин А, ИЕ (ретиноловый эквивалент, мкг)	1200	500	500
Витамин D, ИЕ	375	120-195	200-400
Витамин Е, мг α-токоферолового эквивалента	400	400	600
Витамин K, мкг	3	4,5	30
Водорастворимые витамины	5	15	15
Аскорбиновая кислота (витамин С), мг	30	20	60
Фолиевая кислота, мкг	25	50	60
Тиамин (витамин Bj), мг	0,3	0,2	0,2
Рибофлавин (витамин B_2), мг	0,4	0,4	0,4
Пиридоксин (витамин B_6), мг	0,3	0,4	0,4
Ниацин, мг	5	5	5
Витамин B_{12}, мг	0,3	0,5	1,5
Пантотеновая кислота, мг	2	2	2
Биотин, мкг	35	12	12
Минеральные вещества			
Натрий, мг/кг	65-70	30	45-135
Хлор, мг/кг	80-90	45	75-120
Калий, мг/кг	70-75	50	50-175
Кальций, мг/кг	50-55	75	180-225
Фосфор, мг/кг	35-40	25-35	65-115
Магний, мг/кг	5-6	5-6	5-6
Железо, мг/кг	1	1	2
Цинк, мг/кг	0,5-1,0	0,3-0,5	0,5-1,0
Йод, мкг/кг	5-6	5-6	3-5

* Рекомендации Национального комитета по питанию США (1989).

** По М.Кокс (1985), М.Перельман и Х.Кирпалани (1992).

Таблица 6.6

Добавки к питанию недоношенных детей с массой тела менее 1,5 кг

(Гойтцман Б.В., Веннберг Р.П., 1996)

Добавка	Примечание
Поливисол, 1 мл внутрь	Начинать, когда энтеральная нагрузка достигает 80 ккал/кг
Витамин Е, 25 ИЕ/день	Начинать на 2-3-й день жизни и при хорошей переносимости продолжать до 8 нед., когда ребенок достигнет массы тела 1,5—2,0 кг
Фолиевая кислота, 50 мкг/день	Начинать на 2—7-й день жизни при удовлетворительной переносимости питания, продолжать до достижения массы тела 1,8—2,0 кг
Железо, 2 мг/кг/день	Начинать на 6-8 нед. и продолжать 3-4 мес.
Кальция глюконат (10% раствор), 3 мл/кг/день	Начинать на 1-й неделе жизни. Общее количество кальция в диете должно быть 150—200 мг/кг/день. Продолжительность до достижения массы тела 2,0 кг

Таблица 6.7

Потребности в основных пищевых ингредиентах у доношенных и недоношенных детей
(докл. экспертов ВОЗ, № 724, 1987; М.Перельман и Х.Кирпалани, 1992)

Ингредиент	Доношенные дети	Недоношенные дети
Энергия, ккал/кг/сут.	100	120-130
Белки, г/кг/сут.	2,25	2,9-4,0
Жиры, г/кг/сут.	3,3	4,0-9,0
Углеводы, мг/кг/сут.	10-12	8,0-16,0
Аминокислоты, мг/кг/сут.	714	
гистидин, мг/кг/сут.	28	
изолейцин, мг/кг/сут.	70	
лейцин, мг/кг/сут.	161	
лизин, мг/кг/сут.	103	
метионин + цистин, мг/кг/сут.	58	
фенилаланин + тирозин, мг/кг/сут.	125	
треонин, мг/кг/сут.	87	
триптофан, мг/кг/сут.	17	
валин, мг/кг/сут.	93	

Одной из причин повышенной частоты рахита и поражения костей у глубоконедоношенных детей является остеопения, обусловленная дефицитом фосфатов, поэтому детям с массой тела менее 1,5 кг рекомендуется добавлять к питанию фосфор в дозе 20 мг/кг/сут. до удвоения массы тела. Это можно сделать, назначая кальция глицерофосфат по 0,03—0,05 2 раза в день.

Подчеркнем также, что пищевые добавки, приведенные в таблице, назначают всем детям, находящимся на энтеральном питании, как на естественном, так и на искусственном вскармливании.

ПРЕИМУЩЕСТВА ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Во второй половине XX в. возникло представление о «болезни младенца, вскармливаемого из бутылочки», причиняющей ущерб здоровью и среде обитания. Выяснилось, что естественное вскармливание, по сравнению с искусственным, имеет не только ближайшие преимущества — на первом году жизни (более оптимальное физическое и психомоторное развитие, меньшая заболеваемость диарейными, инфекционными и аллергическими болезнями, анемиями, рахитом и др.), но и отдаленные — у детей и взрослых, находившихся на грудном вскармливании, более высокий коэффициент интеллектуальности, ниже заболеваемость сахарным диабетом, болезнями желудочно-кишечного тракта, аллергическими, сердечно-сосудистыми, онкологическими и т.д.). Более того, есть работы, в которых указано, что преступность среди людей, которых вскармливали искусственно, достоверно выше, чем среди людей, вскормленных грудью матери.

В материалах учебного семинара Европейского бюро ВОЗ «Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание» (2002) приведены следующие основные преимущества грудного вскармливания (см. табл. 6.8—6.13).

В материалах учебного семинара ВОЗ «Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание» (2002) сформулирована ***краткая сводка различий между разными видами*** *молока:*

• Грудное молоко содержит важные антиинфекционные факторы и факторы роста, которые отсутствуют в молоке животных или детских молочных смесях.

• Грудное молоко содержит наиболее подходящие белки в требуемых для младенца количествах, причем это молоко легко усваивается.

Таблица 6.8

Сравнительная характеристика грудного и искусственного вскармливания (по материалам ВОЗ, 2002)

Грудное вскармливание	Искусственное вскармливание
Живое: Грудное молоко — «живая субстанция». Материнское молоко содержит почти столько же живых клеток, сколько сама кровь. В одной из культур оно получило наименование «белой крови». Эти клетки могут активно разрушать бактерии, грибы и кишечных паразитов и помогать регулировать иммунный ответ. Материнское молоко — хорошее лекарство, а также хорошая пища	Детская смесь — это «мертвый продукт». На каждой стадии процесса приготовления первоначальное коровье молоко перерабатывается, высушивается и обрабатывается. Живые клетки и антитела убиваются. После смешивания питательных смесей единственными остающимися живыми веществами могут быть, вероятно, микробы в молочном порошке и воде, на соске и на бутылочке
Чистое: грудное молоко — это чистый продукт. Бактерии размножаются в грудном молоке медленнее, чем в искусственных молочных смесях; грудное молоко, если оно хранится в чистой чашке, в накрытом виде и при комнатной температуре, сохраняется незараженным до 10 часов	Несмотря на наличие остаточных пестицидов в материнском молоке, грудное вскармливание должно всячески поощряться и пропагандироваться, учитывая несомненное и доказанное преимущество материнского молока в целом для здоровья и развития младенца
Грудное молоко является естественным продуктом, оно идеально соответствует потребностям каждого ребенка. Предохраняющие от заражения белки являются защитными факторами, содержание которых в молоке матери увеличивается по мере взросления младенца, адаптируясь к окружающей ребенка среде. К 15 месяцам содержание в молоке матери иммуноглобулина А возрастает, содержание лактоферина достигает максимального уровня, а лизоцима возрастает в 6 раз	Кормление предназначенным для младенцев молочком из бутылочек - это далеко не естественный процесс. Каждый раз, когда тот или иной ингредиент добавляется для изменения состава, неизбежно привносятся, по случайным причинам, загрязняющие вещества. Смеси для детского питания могут загрязняться попадающими в их состав алюминием, в ходе производственного процесса. Загрязнители могут присутствовать и попадать в состав смесей при упаковке либо при разливе, затаривании или консервировании в герметичной таре/баночных консервах (с паяным швом корпуса). «Свинец — это кумулятивный яд, поражающий мозг»: данные исследования, проведенного в Вашингтоне, показали наличие уровня свинца в детской питательной смеси, при котором в организм младенцев попадает количество, в 10 раз превышающее так называемый порог риска

Таблица 6.9

Противоинфекционные и противовоспалительные компоненты в материнском молоке (ВОЗ, 2002)

Компонент молока	Функции
Секреторные иммуноглобулины класса А	Предупреждает бактериальное «прилипание». Ограничивает проникновение антигенов, затрудняет хемотаксис нейтрофилов
Клетки: Т-лимфоциты	Передача иммунитета через клетки
В-лимфоциты	Роль не ясна
Макрофаги	Фагоцитоз-умерщвление микробов
Нейтрофилы	Плохая реакция на хемоаттрактанты
Неиммунологические противомикробные вещества	
Лактоферин	Затрудняет комплемент Затрудняет размножение бактерий, связывая железо (Fe^{+++})
Лизоцим	Затрудняет хемотаксис и выработку/производство токсических кислородных радикалов
Липаза	Способствует образованию свободных жирных кислот и моноглицеридов, разрывающих вирусные оболочки и лизирующих простейшие
Противовоспалительные вещества	
Каталаза	Катализирует разложение перекиси водорода
Альфа-токоферол, цистеин, аскорбиновая кислота	Поглощение радикалов кислорода
Гистамииаза	Разрушает гистамин
Арул-сульфатаза (сульфоэстераза)	Расщепляет лейкотриены
Антитрипсин-а-1 Антихимотрипсин-1	Нейтрализуют ферменты, участвующие в воспалительном процессе
Простагландины *(E_2,* F_2)	Цитозащитная функция
Олигоаминосахариды	Препятствуют микробному прилипанию

Таблица 6.10

Гормоны и факторы роста в материнском молоке (ВОЗ, 2002)

Гормоны	Факторы роста
Адреностероиды (кортикостероиды)	Эгтидермальный фактор роста (ЭФР)
Кальцитонин	Фактор роста материнского молока
Эритропоэтин	Производный (молочная железа) фактор роста
Соматолиберин	Нейроростовой фактор (НРФ)
Гонадолиберин	Преобразующий фактор роста
Инсулин	Фактор, стимулирующий рост колоний

Таблица 6.10 (продолжение)

Гормоны	Факторы роста
Нейротензин	Бифидобактерия/бифидофакторы роста
Окситоцин	
Овариальные стероиды (секретируемые яичником)	
Пролактин	
Релаксин	
Соматостатин	
Трийодтиронин,тироксин	
Тиреолиберин	
Тиреотропин	

Таблица 6.11

Ферменты грудного молока, выполняющие специфические функции в организме новорожденного (ВОЗ, 2002)

Фермент	Функции
Амилаза	Переваривание полисахаридов
Липаза (активируемая солями желчных кислот)	Расщепление жиров (триглицерид)
Протеазы	Расщепление белков (?)
Ксантин-оксидаза	Носитель железа, молибдена
Глутатин-пероксидаза	Носитель селена (активность анфлоксидана)
Щелочная фосфатаза	Носитель цинка и магния
Антипротеазы	Защита биоактивных компонентов-ферментов Иммуноглобулины, гормональные факторы роста
Сульфгидрилоксидаза	Поддержание структуры и функций белков в молоке и желудочно-кишечных слизей (?)
Пероксидаза	Противоинфекционная
Лизоцим	Бактерицидная
Липазы	Противоинфекционная

Таблица 6.12

Другие компоненты грудного молока, выполняющие специфические функции у новорожденного* (ВОЗ, 2002)

Компоненты	Функция
Полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью	Развитие мозга, структура и функция мембраны, оболочек

Таблица 6.12 (продолжение)

Компоненты	Функция
Карнитин	Важен для окисления жирных кислот в митохондриях Поглощение жира Необходим для развития мозга
Таурин	Опиоидные агонисты
Р-касаморфины	Препятствуют прикреплению бактерий к слизистым поверхностям
Полисахариды	Моторика желудочно-кишечного тракта

* В данном случае приведен выборочный перечень лишь некоторых компонентов молока.

Таблица 6.13

Разница между различными видами молока (ВОЗ, 1997)

Анализируемые факторы	Человеческое молоко	Коровье молоко	Смеси
Зараженность бактериями	Нет	Возможно	Возможно в растворенном виде
Противоинфекционные факторы	Антитела, лейкоциты, др.	Нет или пассивны	Нет
Факторы роста	Есть	Нет	Нет
Протеин: всего казеин сывороточный	1% 0,4% 0,6% (лактоальбумин + противоинфекционные факторы)	3,5% (слишком 2,8% много) 0,6% (лактоглобулин)	1,5% 1,1% 0,4%
Аминокислоты	Идеальный баланс	Слишком мало некоторых	Слишком мало некоторых
Жиры	4% (в среднем) — достаточно эссенциальных жирных кислот	3,5% - недостаточно эссенциальных жирных кислот	2,4 - 3,6% - недостаточно эссенциальных жирных кислот
Липаза	Есть	Нет	Нет
Лактаза	7% — достаточно	3—4% — недостаточно	Может содержать другие виды сахара
Минералы (мг/л) кальций натрий	33 (нужное 15 количество) 43	125 (нужное 58 количество) 103	Меньше, чем в коровьем, но больше, чем в человеческом
Железо	Малое количество (0,5-0,7 мг/л), но хорошо усваивается (50%)	Малое количество (0,5-0,7 мг/л), плохо усваивается (10%)	Добавлено, плохо усваивается

Таблица 6.13 (продолжение)

Анализируемые факторы	Человеческое молоко	Коровье молоко	Смеси
Витамины	Достаточно	Может быть недостаточно витаминов А и С	Витамины добавлены
Вода	Достаточно	Нужно добавлять	При неправильном смешивании может быть слишком много или мало воды

• В молоке животных слишком много непереваривающегося казеина. И в коровьем молоке, и в детских смесях отсутствует идеальное соотношение аминокислот.

• В состав грудного молока входят наиболее приемлемые жиры, содержащие в достаточном количестве основные жирные кислоты, необходимые для развития глаз и мозга младенца; кроме того, грудное молоко содержит липазу, помогающую переваривать жиры. В молоке животных и в детских смесях отсутствуют основные жирные кислоты и липаза.

• Грудное молоко содержит надлежащее количество минералов. В молоке животных — слишком большое количество некоторых минералов. В детских смесях их меньше, чем в коровьем молоке, поскольку детская смесь плохо усваивается, если к ней добавить повышенное количество железа.

• Грудное молоко содержит достаточное количество витаминов, если только мать не страдает их дефицитом. Молоко животных может не содержать достаточного количества витаминов А и С. К детским молочным смесям витамины добавляют.

Таким образом, молоко животных и детские молочные смеси никогда адекватно не заменят необходимое для младенцев грудное молоко.

Другая польза для ребенка

• Снижение случаев синдрома внезапной смерти.

• Снижение риска детского диабета, рака, ушных болезней.

• Лучшая реакция на вакцинацию и лучшая способность противостоять болезни.

• Сокращение проблем с челюстями и зубами (в частности, уменьшение случаев кариеса, связанного с использованием рожков).

• Лучшее психомоторное, эмоциональное развитие, большая коммуникабельность.

Польза для здоровья матери

• Окситоцин, который выделяется во время кормления грудью, способствует сокращению матки и остановке кровотечения после родов. Поэтому важно начинать кормление сразу после родов и продолжать его часто.

• Женщины, кормящие грудью, обладают запасом энергии, у них вырабатывается молоко даже при ограниченном количестве потребляемых калорий.

• Понижается риск заболеваний раком яичников и молочной железы.

• Частые кормления способствуют восстановлению менструаций и предохраняют от нежелательной беременности. Это сберегает запасы железа, а также позволяет увеличить разрыв между рождением детей.

В конце 1980-х годов группа экспертов ВОЗ и ЮНИСЕФ сформулировала следующую программу: ***«Десять шагов к успешному грудному вскармливанию».***

1. Иметь зафиксированную письменно политику по грудному вскармливанию и доводить ее до сведения медицинского персонала.
2. Обучать медицинский персонал необходимым навыкам внедрения данной политики.
3. Информировать всех беременных женщин о преимуществах и технике грудного вскармливания.
4. Помогать матерям начать грудное вскармливание в течение первого получаса после родов.
5. Показывать матерям, как кормить грудью и как сохранить лактацию, даже если они временно отделены от своих детей.
6. Не давать новорожденным никакой иной еды или питья, кроме грудного молока, за исключением случаев, обусловленных медицинскими показаниями.
7. Практиковать круглосуточное нахождение матери и новорожденного рядом в одной палате.
8. Поощрять грудное вскармливание по требованию младенца, а не по расписанию.
9. Не давать новорожденным, находящимся на грудном вскармливании, никаких успокаивающих средств и устройств, имитирующих материнскую грудь (соски, пустышки и др.).
10. Создавать группы поддержки матерей, кормящих грудью, и направлять матерей в эти группы после выписки из родильного дома или больницы.

ДЕКЛАРАЦИЯ ИННОСЕНТИ

0 защите, содействии и поддержке грудного вскармливания

1 августа 1990 г., Флоренция, Италия

(Разработана участниками встречи в г. Спедалле Дели Инносенти во Флоренции по разработке политики и стратегии ВОЗ и ЮНИСЕФ по проблемам грудного вскармливания)

ПРИЗНАВАЯ, ЧТО

«Грудное вскармливание является уникальным процессом, который:

- обеспечивает идеальное питание для новорожденных, способствует их здоровому росту и развитию,
- уменьшает частоту и тяжесть инфекционных заболеваний, тем самым снижая детскую заболеваемость и смертность,
- способствует здоровью женщины, уменьшая заболеваемость раком молочной железы и яичников и увеличивая интервал между беременностями,
- приносит социальное и экономическое благо семье и стране,
- дает большинству женщин чувство удовлетворения при успешном претворении в жизнь.

Последние исследования показали, что:

- польза возрастает при исключительно грудном вскармливании в течение первых шести месяцев жизни ребенка, а затем по мере увеличения продолжительности грудного вскармливания, наряду с прикормом,
- программные вмешательства могут повлечь за собой положительные изменения в поведении при грудном вскармливании.

МЫ ЗАЯВЛЯЕМ, ЧТО

В качестве глобальной цели оптимального здоровья и питания матери и ребенка все женщины должны получить возможность практиковать исключительно грудное вскармливание. Всех детей до 1 года необходимо кормить только грудным молоком от рождения до возраста 4–6 месяцев. После этого следует продолжить грудное вскармливание наряду с введением соответствующего адекватного прикорма до возраста 2 лет и более. Такой идеал кормления ребенка достигается путем создания в обществе соответствующего режима информированности и поддержки. Достижение подобной цели требует во многих странах оказания поддержки «культуре грудного вскармливания» и ее энергичную защиту от нападок со стороны «культурной традиции искусственного вскармливания». Это требует мобилизации всех общественных сил, вовлеченности и активной поддержки признанных лидеров общества во всех слоях населения. Лидеры должны как можно полнее использовать свой престиж и авторитет.

Необходимо прилагать усилия, чтобы повысить уверенность женщин в своей способности к грудному вскармливанию!

Под этим подразумевается устранение ограничений и нежелательного влияния, выражаемого в манипулировании восприятием и поведением в связи с грудным вскармливанием, причем очень часто это манипулирование осуществляется косвенно и очень тонким образом. Требуется настороженность и постоянная бдительность (стратегия всесторонней связи на основе взаимного общения) с подключением всех средств массовой информации, адресованной всем слоям общества. Более того, препятствия грудному вскармливанию в самой системе здравоохранения, на рабочем месте и в самом обществе должны быть ликвидированы.

Необходимо принять меры, обеспечивающие адекватное питание женщин с целью сохранения оптимального здоровья как их самих, так и их семей. Более того, предоставление всем женщинам доступа к информации о планировании семьи позволяет им поддерживать грудное вскармливание и избегать сокращения интервала между родами. Укорочение интервала между родами способствует ухудшению здоровья женщин и детей.

Все правительства должны разработать национальную политику в области грудного вскармливания и наметить соответствующие цели в национальном масштабе. Они должны разработать такие показатели, как уровень распространения чисто грудного вскармливания младенцев при выписке из родовспомогательных учреждений, а также уровень распространения чисто грудного вскармливания детей в возрасте 4 месяцев.

От национальных правительств далее требуется интегрирование стратегий по грудному вскармливанию в общую стратегию здравоохранения. Поступая таким образом, они должны усиливать действия, которые защищают, способствуют и поддерживают грудное вскармливание в рамках дополнительных программ, таких, как уход в антенатальном и перинатальном периоде, питание, планирование семьи, профилактика и лечение распространенных заболеваний у матери и ребенка. У всего персонала здравоохранения необходимо формировать навыки, требуемые для претворения политики грудного вскармливания в жизнь.

ОПЕРАТИВНЫЕ ЦЕЛИ

К 1995 году все правительства должны:

- назначить национального координатора по вопросам грудного вскармливания с соответствующим уровнем полномочий и создать многосекционный национальный комитет по вопросам грудного вскармливания, состоящий из представителей

соответствующих министерств, неправительственных организаций и профессиональных ассоциаций здравоохранения;

- обеспечить неукоснительное выполнение каждым родовспомогательным учреждением всех 10 пунктов программы «Десять шагов к успешному грудному вскармливанию», намеченной в совместном заявлении ВОЗ и ЮНИСЕФ «О мерах по защите, поощрению и поддержке грудного вскармливания: особая роль системы охраны материнства и детства»;
- предпринять действия для претворения в жизнь принципов и статей Международного кодекса сбыта заменителей грудного молока и последующих соответствующих резолюций ВОЗ в их поддержку;
- принять все возможные законодательные акты, защищающие права работающих женщин на кормление грудью, и установить способы выполнения этих постановлений.

МЫ ТАКЖЕ ПРИЗЫВАЕМ ВСЕ МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ:

- наметить стратегии действий для защиты, поддержки и поощрения грудного вскармливания, включая глобальный контроль и оценку этих стратегий;
- поддерживать анализ и обзор дел в странах, а также разработку национальных целей и задач к действию;
- поощрять и поддерживать национальные правительства в планировании, выполнении, контроле и оценке их стратегий по проблемам грудного вскармливания.

ПРИЛОЖЕНИЕ К СВОДУ ПРАВИЛ ПО СБЫТУ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ ГРУДНОГО МОЛОКА

(резюме по основным положениям международного свода правил)

1. Запрещается реклама заменителей грудного молока и другой подобной продукции среди населения.

2. Запрещается бесплатное распространение образцов молочных смесей среди матерей.

3. Запрещается их распространение в медицинских учреждениях.

4. Сотрудникам компаний запрещается давать советы матерям.

5. Запрещается дарить подарки или персональные образцы медработникам.

6. Запрещается помещать фотографии новорожденных или другие картинки на этикетках продукции, идеализирующих искусственное вскармливание.

7. Информация, предоставляемая медработникам, должна быть научной и основанной на фактах.

8. Информация об искусственном вскармливании, включая ту, которая напечатана на этикетках, должна разъяснять преимущества грудного вскармливания и предупреждать о расходах и опасности искусственного вскармливания.

9. Неприемлемые для детей продукты, например, сладкое сгущенное молоко, не должны рекламироваться.

10. Все продукты должны быть высокого качества; климатические особенности и возможности хранения той страны, где они будут использованы, должны быть учтены.

НЕТ - БЕСПЛАТНЫМ ПОСТАВКАМ СМЕСЕЙ!

В мае 1986 г. государства — участники Всемирной ассамблеи здравоохранения запретили бесплатные поставки детских молочных смесей. Они обязали министерства здравоохранения:

«Гарантировать, что только маленькое количество заменителей грудного молока, необходимое для небольшого числа новорожденных родильных отделений и домов, будет предоставляться обычным путем (продажи), а не бесплатно или на льготных условиях» (ВАЗ 39.28).

Прекращение бесплатных поставок во все страны — это основная задача ВОЗ/ЮНИСЕФ «Инициативы больницы, доброжелательной к ребенку». Больница не может быть «доброжелательной к ребенку», если она получает бесплатно заменители грудного молока.

Как медработники могут противостоять коммерческому содействию продаже молочных смесей:

- Убрать из медицинских учреждений любую рекламу и (или) рекламную литературу и другие предметы с фирменным знаком, включая старые коробки из-под молочных смесей, используемые для других целей.
- Не принимать бесплатные образцы молочных смесей или оборудование, как, например, бутылки, пустышки, игрушки.
- Не принимать и не пользоваться другими подарками, например, ручками, календарями или записными книжками.
- Не пользоваться картами физического развития и другим оборудованием с фирменным знаком на них, особенно если его могут видеть родители.
- Не употреблять продукты, поставляемые компаниями по производству молочных смесей.
- Не давать бесплатные образцы или распространяемый фирмами материал.
- Убедитесь, что любая молочная смесь, используемая в госпитале (например, для сирот) хранится вне поля зрения матерей».

ОРГАНИЗАЦИЯ КОРМЛЕНИЯ ДЕТЕЙ В РОДИЛЬНОМ ДОМЕ

Первое прикладывание к груди здоровых доношенных новорожденных должно осуществляться в первые полчаса после рождения.

Раннее прикладывание к груди является стимулом для более быстрого становления лактации у матери, способствует лучшей и более быстрой адаптации новорожденных к условиям внеутробной жизни, в частности более раннему заселению кишечника и кожи бифидум-флорой и уменьшению длительности фазы транзиторного дисбактериоза кишечника. Считается также, что ранний контакт ребенка с матерью («кожа к коже» в течение 30—60 мин после рождения) усиливает чувство материнства, стимулирует развитие психики ребенка и установление психического контакта с матерью, увеличивает число детей, вскармливаемых грудью до 4 мес. Если позволяет состояние матери и ребенка, то оптимально положить полностью раздетого ребенка на живот обнаженной матери, и через некоторое время новорожденный сам достигнет (приползет) груди и соска матери, «присосется» к соску. Есть горячие сторонники присутствия в это время и отца ребенка. Следует отметить, что такое раннее прикладывание к груди способствует и более быстрому успокоению матери, исчезновению у нее стрессорного гормонального фона (роды — сильнейший физиологический стресс!), лучшей послеродовой инволюции матки, уменьшению вероятности гнойно-септических заболеваний как у матери, так и у ребенка, более длительному сохранению лактации у матери.

Длительность первого кормления должна быть около 20 мин: молока в это время либо нет, либо очень мало, но крайне ценны и капли молозива, ибо (согласно материалам учебного семинара ВОЗ «Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание», 2002):

- Молозиво богато иммуноглобулинами, а значит содержит больше антител и других противоинфекционных факторов, чем зрелое молоко. Этим частично объясняется, почему в состав молозива входит больше белка, чем в зрелое молоко. Молозиво обеспечивает и защиту от аллергии.
- В молозиве содержится больше лейкоцитов, чем в зрелом молоке, что также защищает от инфекций.
- Антиинфекционные белки и лейкоциты, которыми богато молозиво, обеспечивают первую иммунизацию против заболеваний, с которыми может столкнуться ребенок после рождения, т.е. молозиво способствует предотвращению возникновения бактериальных инфекций, опасных для новорожденных.
- Молозиво обладает мягким слабительным эффектом, благодаря этому кишечник ребенка очищается от мекония (первичного темно-зеленого кала), а заодно и от билирубина, что предотвращает развитие выраженной желтухи.
- Молозиво обладает *фактором роста,* который способствует созреванию кишечника ребенка. Молозиво (вероятно, содержащиеся в нем антитела) предохраняет ребенка от аллергии и непереносимости другой пищи.
- Молозиво по содержанию некоторых витаминов (в частности, витамина А) значительно богаче зрелого молока. Витамин А снижает тяжесть любых инфекций у ребенка.

Учитывая сказанное, считаем, что первое прикладывание к груди и контакт «кожа к коже» должны производиться после отделения ребенка от матери, перевязки пуповины, обработки пуповинного остатка.

Техника прикладывания к груди. В материалах учебного семинара ВОЗ «Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание» (2002) содержатся следующие рекомендации:

«Правильное прикладывание к груди: шаг за шагом.

1. Удобно расположитесь, расслабьтесь. Примите удобное положение, лежа или сидя, чтобы удерживать ребенка близко к груди в течение сравнительно долгого времени. Существует множество способов кормления: сидя, лежа, на корточках. Ни одно из них нельзя расценивать как «правильное» или «неправильное», если вы расслаблены и ребенок удобно расположен.

2. Держите ребенка в таком положении, чтобы ему не приходилось вытягивать шею. Кому понравится есть с вытянутой шеей? Это значит, что ребенка следует повернуть грудью к свой груди, т.е. животиком к вашему животу. Проверьте, удобно ли вашему ребенку.

3. Приложите ребенка близко к груди, чтобы ему не приходилось прилагать усилия и тянуться к груди во время кормления. Ваш сосок будет поврежден, если ребенок приложит максимум усилий для удержания его во рту.

4. Придерживайте ребенка за спинку, а не за голову. Если голова ребенка крепко зажата, он инстинктивно будет стараться вывернуться, «бороться» у груди.

5. Носик ребенка должен быть на одном уровне с соском. Это значит, что ребенку придется повернуть немного голову, чтобы достать сосок, помогите ему, поддерживая за нижнюю часть спинки.

6. Не следует пальцами регулировать расстояние между носиком ребенка и грудью. Зажимая пальцами грудь, вы нарушаете ее форму, тем самым затрудняя ребенку захват соска. При правильном положении ребенок дышит через края носовых ходов.

7. Не держите и не двигайте грудь по подобию бутылки. Ваши движения помешают ребенку ухватиться за грудь. Ребенок должен полностью захватить грудь (и сосок, и околососковый кружок — ареолу), чтобы достать место скопления молока. Если есть необходимость в поддержке груди, поддерживайте снизу, желательно всей ладонью, ребром прижатой к грудной клетке. Пальцы держите на расстоянии (приблизительно 10 см) от соска.

8. Если ребенок сонный или неспокойный, привлеките его внимание к кормлению нежным прикосновением к щечке или ко рту пальцем либо соском. Выдавите капельку молока на поверхность соска, это будет стимулировать дальнейший аппетит ребенка. Дети обычно открывают при этом ротик и делают языком «доящие» движения.

9. Когда вы увидите, что рот ребенка широко открыт, язычок находится глубоко внизу рта, вся ваша задача: проявить ловкость, быстро приблизить ребенка к себе и дать ему шанс «ухватиться». Потребуется опыт нескольких кормлений, чтобы научиться, не все дается сразу, с первой попытки.

10. Если ребенок сердится, сильно голоден или плачет в момент прикладывания к груди, он поднимает язык, делая кормление невозможным. Постарайтесь успокоить его до кормления. У некоторых детей наблюдаются периоды протеста перед каждым кормлением. Используйте любую возможность кормить ребенка, когда появляется возможность. Вы можете помочь ему в этот момент взять грудь, и он даже не заметит этого. Если ребенок предпочитает одну грудь, дайте ему ее!

11. Помните, что ребенка нужно притягивать к груди, а не вам тянуться к нему грудью.

Проверочный лист правильного прикладывания

- Проверьте, чтобы мать сидела удобно, расслабившись.
- Сядьте сами так, чтобы вам было удобно оказать ей помощь.
- Убедитесь, что вы хорошо разъяснили четыре ключевых пункта:

1. Голова и туловище ребенка должны располагаться по прямой линии.

2. Лицо ребенка должно быть обращено к груди матери, нос — находиться напротив соска.

3. Мать должна крепко прижать к себе туловище ребенка.

4. Если ребенок новорожденный, то она должна поддерживать снизу всего ребенка, не только плечи и голову.

- Покажите матери, как поддерживать грудь рукой, предлагая ее ребенку:

— пальцы ее должны свободно лежать на грудной клетке под грудью так, чтобы указательный палец служил опорой для основания груди. Это может улучшить форму груди, и ребенку будет легче хорошо к ней приладиться. Не нужно придерживать грудь слишком близко к соску.

- Ротик ребенка должен быть широко открыт, губки вытянуты. Затем надо придвинуть его к груди (но не грудь к ребенку). Нужно нацелить нижнюю губу ребенка снизу соска так, чтобы его подбородок коснулся груди.

• При правильном прикладывании к груди губы и десны ребенка оказывают давление на область вокруг соска (ареолу).

• Язычок должен находиться в нижней части рта, совместная работа языка и нижней челюсти характеризуется волнообразными движениями — так называемый процесс «доения», благодаря которому сдавливаются молочные синусы путем прижатия их к небу и выдавливается молоко.

• Язык можно видеть между губами ребенка и грудью матери.

• Ребенок равномерно и медленно высасывает молоко, и движения распространяются иногда до ушей. Заметно и иногда даже слышно, как он ест.

• Подбородок и нос ребенка могут касаться материнской груди. Вам не следует беспокоиться о его дыхании, природа предусмотрела строение носа и возможность полного дыхания в таком положении. Исключение составляют случаи, когда ребенку приходится «бороться» у груди. Чаще всего борьба происходит, когда он не может свободно двигать головой, например, если рука взрослого сжимает его голову, фиксируя ее.

• При правильном положении ребенка кормление безболезненно. Обратите внимание на реакцию матери. Больно ли ей, сказала ли она, что теперь лучше. Если она ничего не сказала, спросите, что она чувствует, когда ребенок сосет.

• Проверьте все признаки хорошего прикладывания ребенка к груди. Если он приложен плохо, попытайтесь приложить его еще раз».

Показания к более позднему прикладыванию к груди могут быть: 1) со стороны ребенка: дети, родившиеся в асфиксии, с подозрением на внутричерепную родовую травму, с кефалогемагомой, а также новорожденные, общее состояние которых неудовлетворительное, глубоконедоношенные, срыгивающие, с пороками развития, от матерей с резус-отрицательной принадлежностью крови и др.; 2) со стороны матери: оперативные вмешательства в родах, роды в преэклампсии и эклампсии, обильное кровотечение во время родов, наличие любых инфекционных процессов и др. Если состояние детей от матерей, состояние которых не позволяет им кормить грудью, удовлетворительное, то им уже через 1–2 часа после рождения начинают давать донорское молоко из бутылочки. О кормлении больных новорожденных и недоношенных детей будет сказано в соответствующих главах.

Противопоказаниями к кормлению грудью являются такие заболевания матери, как открытая форма туберкулеза (бацилловыделение), декомпенсированные формы болезней сердца, почек, крови, злокачественные опухоли и др. Возможность кормления грудью при психических заболеваниях у матери согласовывают с психиатром. ВОЗ следующим образом резюмирует ситуацию (табл. 6.14).

Как видно из таблицы, противопоказанием для кормления ребенка молоком (как женским, так и коровьим) являются наследственные аномалии обмена веществ — фенилкетонурия, галактоземия, лейциноз, алактазия, гиполактазия. При выявлении этих заболеваний новорожденного переводят на безмолочное вскармливание (миндальное, соевое молоко) или специальными смесями («Берлафен» и др.).

Последующие кормления. Уже с 1 —2-го дня мать кормит ребенка в положении сидя или стоя (если были разрывы промежности, перинеотомия, эпизиотомия)·

Таблица 6.14

Противопоказания к грудному вскармливанию

(учебный семинар ВОЗ «Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание», 2002)

Состояние	Грудное вскармливание (1) противопоказано						Грудное молоко (2) противопоказано					
	НЕТ	ДА				С	НЕТ	ДА				С
		Временно		Постоянно				Временно		Постоянно		
		частично	полностью	частично	полностью			частично	полностью	частично	полностью	
Галактоземия (ребенок)					X						X	
Лейциноз (ребенок)				x(a)						x(a)		
Фенилкетонурия (ребенок)				x(a)						x(a)		
Герпетический стоматит (ребенок)			X				X					
ВИЧ/СПИД (ребенок)						±(b)						±(b)
Общие нетяжелые инфекции у матери	X						X					
Ветряная оспа (у матери)	x(d)						X					
Цитомегаловирус (у матери)	X						X					
Гонорея (у матери)						x(e)	X					
Гепатит А (мать)	X						X					
Гепатит В (мать)	x(c)						x(c)					
Герпес симплекс (поражение груди)		±(b)					X					

Таблица 6.14 (продолжение)

Состояние	Грудное вскармливание (1) противопоказано						Грудное молоко (2) противопоказано					
	НЕТ	ДА				С	НЕТ	ДА				С
		Временно		Постоянно				Временно		Постоянно		
		частично	полностью	частично	полностью			частично	полностью	частично	полностью	
ВИЧ/СПИД (у матери)						±(b)						±(b)
Лепра (мать)	X						X					
Стафилококк (мать)	X						X					
Стрептококк (мать)	x(e)						X					
Сифилис (мать)	χ (O						X					
Токсоплазмоз (мать)	X						X					
Туберкулез (мать)						±(b)						±(b)
Мастит у матери	X						X					
Абсцесс груди (мать)		±(g)										±(b)
Рак молочной железы	+(h)						X					
Эндометрит у матери	X						X					
Инфекции мочевых путей у матери	X						X					

Примечания к таблице 6.14:

C — противоречивые мнения.

(1) Данные таблицы относятся только к биологическим матерям, кормящим грудью или сцеживающим молоко для своего ребенка.

(2) Молоко следует сцеживать регулярно в период временного прекращения грудного вскармливания.

(a) Контролировать уровень токсического метаболита в крови ребенка.

(b) Противоречивые мнения, решения принимаются индивидуально, должна быть просмотрена литература.

(c) Новорожденному по возможности ввести иммуноглобулин и вакцину против гепатита B.

(d) Если заболевание появляется у матери в течение 6 дней до или через 2 дня после родов, то ввести неинфицированному ребенку специфический противоветряночный иммуноглобулин и назначить ацикловир, отделить ребенка от матери до исчезновения у нее инфекции.

(e) Через 24 ч после появления терапевтического уровня антител у матери.

(f) При наличии очагов поражения на груди или соске перед кормлением они должны быть очищены.

(g) Кормление пораженной абсцессом грудью зависит от его локализации, дренажного разреза, а также того, затронут ли молочный проток.

(h) В интересах здоровья матери кормление грудью может быть разрешено только после полного окончания лечения.

После кормления она должна тщательно сцедить оставшееся молоко. При каждом кормлении ребенка прикладывают обычно к одной молочной железе. В первые дни жизни иногда можно сделать исключение — прикладывать к обеим.

В материалах учебного семинара ВОЗ «Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание» дается характеристика грудного молока, а также рекомендации по кормлению ребенка.

«Зрелое» молоко — это молоко, которое в большом количестве появляется через несколько дней после родов. Груди становятся налитыми, крепкими и тяжелыми. Некоторые люди называют этот процесс «прилив молока».

«Переднее» молоко — это молоко, выделяющееся в начале кормления, имеет голубоватый цвет.

«Заднее» молоко — молоко, выделяющееся в конце кормления, имеет насыщенный белый цвет, содержит большее количество жира, чем «переднее». Именно высокое содержание жира придает «заднему» молоку насыщенный белый цвет, а также делает это молоко высокоэнергетичным. Поэтому *очень важно не отрывать ребенка от груди преждевременно. Нужно разрешать ему сосать грудь столько, сколько он хочет;* это позволяет ему получать в большом количестве «заднее» молоко, обогащенное жиром.

«Переднее» молоко вырабатывается в большем количестве, и в нем содержится много белка, лактозы и других питательных веществ. Голубоватый цвет «переднего» молока иногда беспокоит матерей: они полагают, что их молоко «очень тощее». *Молоко никогда не бывает «очень тощим»*. Важно, чтобы ребенок получал и «переднее», и «заднее» молоко, это обеспечивает ему полный рацион. Внезапного перехода от «переднего» к «заднему» молоку не бывает, это происходит постепенно — от начала кормления к концу.

Как удовлетворить потребности ребенка

1. Ваш ребенок сугубо индивидуален, в природе нет второго, похожего на него. Потребности детей в пище также индивидуальны. Подобно тому, как меняется состав молока в течение дня и месяцев, так меняются и потребности детей. Большинство детей способно очень точно регулировать норму требующегося им молока в соответствии с потребностями.

2. Прикладывайте свое дитя к груди, как только заметите признаки его голода или беспокойства, днем и ночью; такого принципа кормления придерживайтесь с первого дня жизни и до конца периода кормления. Иногда вам придется кормить ребенка 10—12 раз в день, иногда 6—8 раз.

3. Не заставляйте ребенка плачем добиваться кормления.

4. Знайте, что если вы даете ребенку соску или туго пеленаете его, вам трудно будет распознать у него признаки голода. Голодные дети вертят головой, руками, подносят их ко рту, у них появляется слюнка, они причмокивают языком, делают сосательные движения, предвкушая наслаждение любимой едой. У них есть множество способов показать свой голод; крик и плач — это проявление отчаяния!

5. Помните, что грудное молоко легко и быстро переваривается по сравнению с искусственным детским питанием, и поэтому кормить ребенка следует чаще, чем при искусственном вскармливании.

6. Не забывайте, что большинство детей нуждается в кормлении по ночам. Для удобства поставьте кроватку ребенка рядом с вашей или устройте его непо-

далеку от себя так, чтобы легко было кормить ночью. Это не представляет опасности, материнский инстинкт поможет вам кормить ребенка в дремотном состоянии. Кормление расслабляет, поэтому вы и сами отдыхаете, даже если не удается заснуть.

7. Позвольте ребенку наесться досыта. Не смотрите на часы во время кормления. Иногда дети наедаются быстро, в другой раз — медленно. Ребенок может требовать кормления урывками, отдыхая в промежутках между кормлениями, иногда требует постоянного кормления. Научитесь понимать по звукам, продолжает ли ребенок получать молоко, когда он ест. Если ребенку удобно и хорошо, кормление не повредит вашим соскам, даже если оно частое и длительное.

8. Если ребенок самопроизвольно бросил грудь, сделайте перерыв (паузу). Затем попробуйте предложить ему ту же самую грудь, чтобы он получил как можно больше богатого жиром «заднего молока» в соответствии с его потребностями. Если он отказывается, предложите ему вторую грудь, и если он откажется и от второй груди, значит сыт.

9. При каждом кормлении предлагайте ту грудь, которая отдыхала при предыдущем кормлении. Если у вашего ребенка заметна склонность к «любимой» груди, это не проблема. Практически молока в одной груди достаточно, чтобы насытить ребенка. Не забывайте, что есть женщины, которые с успехом кормили близнецов и даже тройняшек.

10. Старайтесь в первые 6 месяцев кормить вашего ребенка исключительно грудным молоком. В этот период жизни молоко полностью удовлетворяет его потребности в пище и воде. Даже в жаркую погоду и в случае повышения у ребенка температуры нет необходимости давать ему водичку, если он ест часто и по желанию.

11. Не забывайте, что рост детей отклоняется от средних показателей, как в ту, так и в другую сторону, и это норма. В первые месяцы жизни «нормальное» прибавление массы тела варьирует в пределах — 500—800 г ежемесячно. Если прибавка массы тела меньше указанной, не следует паниковать и прибегать к искусственному детскому питанию. Постарайтесь кормить почаще. Обратитесь за советом к опытной женщине, пусть она проконтролирует, правильно ли вы прикладываете ребенка к груди, эффективно ли грудное кормление.

12. Знайте, что дети растут неравномерно. В любое время ребенок может неожиданно требовать более частого кормления в течение нескольких дней, что соответственно вызовет увеличение количества молока. Дети прекрасно регулируют свои потребности и предложения (количества молока, вырабатываемого матерью), если позволять им контролировать ситуацию.

13. Нет никакой необходимости мыть груди и соски перед кормлением. Женское молоко обладает прекрасными дезинфицирующими свойствами. Мыло, дезинфицирующие средства или спирт удаляют естественную жировую смазку кожи и повышают риск появления трещин.

Последствия неправильного прикладывания к груди

*Ребенок **может причинить** боль **и** повредить сосок*. Если ребенок неправильно приложен к груди и «засасывает сосок», это причиняет боль матери. Стараясь получить молоко, он усердно сосет, втягивая и выталкивая сосок. В результате в этом месте растирается кожа соска. При подобном длительном

сосании повреждается кожа соска и появляются трещины. Это главная причина повреждения сосков. Таким образом, сосание в неправильном положении и при неправильном прикладывании вызывает боль, а если оно продолжается долго, — то и трещины. Сосание кончика соска также может вызвать трещину на кончике, а растирание кожи основания соска — трещину в этой области.

Ребенок неэффективно отсасывает грудное молоко. Если ребенок неправильно приложен к груди, он неэффективно отсасывает грудное молоко. Неэффективное отсасывание приводит к тому, что:

- Молочные железы нагрубают.
- Ребенок остается неудовлетворенным, может много плакать и требовать частого кормления. Если рефлекс окситоцина работает хорошо, ребенок может получать достаточное количество молока в течение нескольких недель путем частых неэффективных кормлений, но это изматывает его мать.
- Ребенку может не хватать молока. Постоянно неудовлетворенное состояние может привести к тому, что он вообще откажется от кормления. Часто прекращается прибавка массы тела.
- Если молоко не отсасывается, молочные железы начинают вырабатывать меньше молока, и его действительно станет меньше.
- Таким образом, неправильное прикладывание ребенка к груди может привести к кажущемуся или реальному уменьшению молока, что, в свою очередь, ведет к недостаточной прибавке массы тела и «неудаче» грудного вскармливания.

Казалось бы, это противоречит сказанному ранее — «чем больше ребенок сосет, тем больше молока». Последнее справедливо только тогда, когда ребенок правильно приложен к груди, эффективно сосет, его не отрывают преждевременно от груди, и он отсасывает все молоко. Да, в этом случае при частом сосании молочные железы действительно вырабатывают больше молока.

При эффективном сосании груди ребенок получает все молоко, которое ему необходимо, и не требует частого кормления даже при неравномерном интервале между кормлениями. Если ребенок требует кормлений чаще, чем через 1—1,5 ч, вероятней всего его неправильно прикладывают к груди или продолжительность кормлений настолько короткая, что он не успевает отсосать достаточного количества молока».

Допустимые потери массы тела в первые дни жизни, спокойное поведение ребенка между кормлениями, наличие в груди матери молока после окончания кормления — критерии адекватности питания ребенка и показатель того, что нет необходимости взвешивать его до и после каждого прикладывания к груди, а достаточно однократного (в сутки) определения массы тела (утром). Беспокойство ребенка между кормлениями, большие, чем в норме, потери первоначальной массы тела заставляют проводить контрольные взвешивания до и после каждого кормления. При недостаточности молока у матери докорм здоровым новорожденным все же лучше не назначать до 1 сут. (если потери массы не столь велики), ибо раннее введение докорма уменьшает активность сосания и соответственно объем лактации.

Количество молока, необходимое новорожденному в первые 10 **дней** жизни, можно высчитать так:

1) формула Финкелыитейна в модификации А.Ф.Тура: количество молока на сутки (мл) = η χ 70 или 80, где η — день жизни. Для определения количества молока, необходимого ребенку в течение суток (мл), надо число дней его жизни умножить на 70 (при массе в момент рождения ниже 3200 г) или на 80 (при массе выше 3200 г). Формула может быть использована до 7—8-го дня жизни;

2) исходя из функциональной вместимости желудка: количество молока (мл) на 1 кормление = 3 мл χ день жизни χ массу тела (кг).

Начиная с 10-го дня жизни, суточное количество молока, составляя 1/5 массы тела, обычно не превышает 700—750 мл.

Близнецов прикладывают к груди поочередно, начиная с более беспокойного ребенка, второго ребенка прикладывают к этой же молочной железе с целью более полного ее опорожнения и лишь затем кормят из другой. Следующее кормление надо начинать с той груди, из которой кормили второго ребенка.

Допаивание. Многие отечественные неонатологи сомневаются в полезности допаивания доношенных новорожденных, ибо это ведет к менее активному сосанию и не стимулирует лактацию. В материалах учебного семинара ВОЗ вообще подчеркивается нецелесообразность допаивания, особенно в роддоме. Конечно, надо учитывать климатические особенности, динамику массы тела ребенка, его состояние, наличие молока в груди матери после кормления. Если молоко у матери остается после кормления ребенка, потеря массы тела новорожденного не превышает 3% за сутки и состояние его удовлетворительное, то допаивания не требуется. При очень жаркой погоде или чрезмерных потерях массы тела при транзиторной лихорадке предпочтительно допаивание кипяченой водой или изотоническим раствором хлорида натрия, смешанным в равных частях с 5% раствором глюкозы. Есть мнение, что назначение глюкозы в первые часы и дни жизни увеличивает риск возникновения у ребенка привычки к сладкому (пищевой импринтинг), тяги к нему в дальнейшей жизни, а значит, и риск сахарного диабета.

О составе женского молока в разные дни после родов, преимуществах его перед коровьим, а также естественного вскармливания перед искусственным, о смесях, применяемых для искусственного вскармливания новорожденных, см. в учебнике для **III** курса «Пропедевтика детских болезней». Состав смесей для искусственного вскармливания приведен в таблице 6.15.

Затруднения при естественном вскармливании со стороны матери

Кесарево сечение. **В** материалах учебного семинара ВОЗ «Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание» написано следующее:

«Грудное вскармливание, конечно же, возможно после кесарева сечения. Медики должны оказать матери дополнительную помощь с целью начала грудного вскармливания. Мать и ребенок могут находиться под влиянием седативных средств. Мать может страдать от кровопотери, быть менее подвижной и часто ощущать боль. Также она может быть разочарованной или озлобленной. Вдобавок ребенок может требовать особого ухода. Успешное грудное вскарм-

Таблица 6.15

Содержание основных пищевых ингредиентов в некоторых смесях, применяемых для вскармливания детей первого года жизни (состав на 100 мл разведения)

Нутриенты	Молочные смеси			Смеси для недоношенных и маловесных детей				
	«Малютка» (до 2 мес.)	«Малыш» (с 2 мес. до 1 года)	Hippl (до 5–6 мес.)	Enfamil 1 (до 5–6 мес.)	Frisopre	Neonatal	Enfalac prema-ture formula	Alprem
Энергия, ккал	66	66	65	67,6	75,0	80,0	81,0	70,0
Белок, г	2,0	2,1	1,4	1,5	1,9	2,2	2,4	2,0
Жир, г	3,5	3,5	3,2	3,7	4,0	4,4	4,08	3,4
Углеводы, г	7,0	7,0	7,7	7,0	7,9	8,0	8,96	8,0
Кальций, мг	82	89	48,1	45,0	75,0	108,0	95,0	70,0
Фосфор, мг	51	53	39,0	30,0	40,0	54,0	53,0	46,0
Железо, мг	0,7	1,0	0,7	0,8	0,5	0,9	0,81	1,1
Натрий, мг	21,0	18,0	31,2	17,6	29,0	32,0	33,0	26,0
Калий, мг	95,0	75,0	79,2	74,0	75,0	71,0	100,0	75,0
Хлор, мг	?	9	45,4	47,0	50,0	45,0	69,0	40,0
Магний, мг	-	-	8,6	5,4	7,0	8,0	9,6	7,7
Медь, мкг	-		31,9	44,0	70,0	80,0	97,0	60,0
Йод, мкг	-	-	9,2	10,1	25,0	17,0	12,0	7,0
Марганец, мкг	-	-	-	6,8	5,6	10,0	30,0	4,9
Цинк, мг	-	-	0,8	0,7	0,7	0,7	0,81	0,5
Витамин А	0,027 мг	0,027 мг	0,070 мг	200 МЕ	263,0 МЕ	330,0 МЕ	310,0 МЕ	210,0 МЕ
Тиамин, мкг	30	30	57,0	54,0	60,0	100,0	64,0	40,0

Таблица 6.15 (продолжение)

Нутриенты	Молочные смеси			Смеси для недоношенных и маловесных детей				
	«Малютка» (до 2 мес.)	«Малыш» (с 2 мес. до 1 года)	Hippl (до 5-6 мес.)	Enfamil 1 (до 5-6 мес.)	Frisopre	Neonatal	Enfalac premature formula	Alprem
Рибофлавин, мкг	70	70	70,0	95,0	180,0	200,0	130,0	90,0
Пантотеновая кислота, мкг	—	—	486,0	340,0	250,0	500,0	370,0	300,0
Пиридоксин, мкг	-	-	57,0	41,0	50,0	80,0	60,0	50,0
Витамин B_{12}, мкг	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2	0,41	0,15
Витамин С, мг	4,5	4,5	8,3	8,1	10,0	28,0	16,0	11,0
Кальциферол	0,002 мг	0,002 мг	0,0012 мг	40,0 МЕ	80,0 МЕ	80,0 МЕ	51,0 МЕ	70,0 МЕ
Витамин Е	0,67 мг	0,67 мг	0,325 мг	1,4 МЕ	1,7 МЕ	1,4 МЕ	2,0 МЕ	1,4 МЕ
Витамин К, мкг	-	-	3,9	5,4	7,5	9,0	7,2	8,4
Биотин, мкг	-	-	1,4	2,0	1,2	3,0	2,5	1,5

ливание может помочь «лечить» негативные чувства, связанные с необходимостью делать кесарево сечение.

Что могут сделать работники здравоохранения

• До операции уверьте мать, что она сможет кормить грудью, и подготовьте ее к этому.

• Положите ребенка к матери «кожа к коже» немедленно после рождения, если это возможно. Мать может и не осознавать этого, но ее тело и ребенок запомнят. Даже короткий контакт лучше, чем ничего.

• Помогите ребенку начать первое грудное кормление как можно скорее по мере начала поиска груди, даже если мать все еще под влиянием седативных средств.

• Помогите матери позволить ребенку сосать так долго и часто, как он требует. Ей может быть тяжело поднимать и держать ребенка. Будьте уверены, что всегда найдется кто-нибудь, чтобы помочь ей достать ребенка в любой момент, когда она или ребенок этого хотят. Родственник или друг может делать это, когда не хватает персонала.

• Поощряйте как можно более частый контакт «кожа к коже» матери и ребенка.

• Помогите матери найти подходящее положение. Она может кормить, лежа на боку.

• Предлагайте матери помощь в достижении правильного прикладывания и положения ребенка у груди, особенно в первые кормления.

• Выслушивайте мать, которая может нуждаться в том, чтобы снова и снова говорить о своих переживаниях. Это поможет ей восстановить уверенность, что ее тело может работать хорошо.

• Если ребенок нуждается в уходе в специальном отделении, мать должна знать как можно больше о том, что происходит с ее ребенком, и с ней необходимо говорить об этом. Позвольте ей находиться рядом с ребенком. Даже если малыш в кувезе, она может смотреть на него и трогать при любой возможности.

• Учите ее, как сцеживать грудное молоко, и объясните, как это поможет ее больному ребенку.

• Обращайтесь с матерью, как с принцессой, только она может кормить ребенка грудью».

Гипогалактия — сниженная секреторная деятельность молочных желез в период лактации может быть: 1) ранней (выявляется в первые 10 дней после родов) и поздней (спустя 10 дней); 2) первичной (обусловлена гормональными изменениями у здоровой женщины) и вторичной (возникает на фоне соматических и других заболеваний матери, после тяжелых родов, психических травм, при нерациональном питании и др.).

В материалах учебного семинара ВОЗ «Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание» (2002), анализируется ситуация, «когда мало молока» (табл. 6.16), указываются причины, по которым ребенок может получать недостаточное количество молока (табл. 6.17).

Редкие кормления являются распространенной причиной недостатка молока для ребенка. Если число кормлений меньше 5–6, это может быть причиной недостаточности молока. Причины редких кормлений: матери недостаточно

Таблица 6.16

Признаки «малого» количества молока

Достоверные	Вероятные
Плохая прибавка массы тела новорожденного (меньше 500 г в месяц, через 2 недели после рождения масса его тела меньше, чем при рождении) Редкие мочеиспускания	Ребенок не удовлетворен после кормления грудью Часто плачет Очень частые кормления грудью Очень продолжительные кормления грудью Ребенок отказывается от груди Стул плотный, сухой, зеленый Мать не может сцедить молока Молочные железы не увеличились (во время беременности) Молоко «не прибыло» (после родов)

Таблица 6.17

Причины малого количества молока

Факторы, связанные с кормлением грудью	Психологические факторы, влияющие на мать
Редкие кормления грудью Отсутствие кормления ночью Непродолжительные кормления грудью Плохое прикладывание к груди Плохое опустошение груди от молока Бутылочки, пустышки Введение докорма, прикорма	Недостаток уверенности Беспокойство, стресс Неприязнь к кормлению грудью Неприятие ребенка Усталость

отзывчивы на плач ребенка, иногда они пропускают кормления — бывают слишком заняты или на работе. Иногда ребенок сонлив и не требует, чтобы его кормили чаще.

Отсутствие ночных кормлений может также привести к уменьшению количества молока у матери, особенно если она прекращает ночные кормления до того, как ребенок проявит признаки насыщения.

Короткие кормления, связанные с торопливостью и другими причинами, приводят к снижению опорожнения груди и секреции молока.

• Иногда матери отнимают детей от груди через одну-две минуты после начала кормления. Это может происходить из-за того, что ребенок останавливается передохнуть, а мать считает, что он закончил сосать, или из-за того, что торопится, либо потому, что ребенок, по ее мнению, должен пососать из другой груди.

• Иногда ребенок сам слишком быстро перестает сосать, например, из-за того, что ему становится слишком жарко, так как он очень тепло одет.

• Если грудное кормление очень короткое, ребенок не получает достаточного количества жирного «заднего» молока, а следовательно достаточно энергии.

Неправильное прикладывание к груди также является одной из причин недостаточного получения молока, так как ребенок, находясь в неправильном положении, сосет неэффективно. Это может вызвать у него желание сосать чаще и/или дольше.

Плохое опустошение груди приводит к уменьшению продукции молока. Это случается при нагрубании груди или молочном стазе.

Бутылочки, соски-пустышки. У ребенка, которого кормят из бутылочки, могут возникать трудности, когда он пытается правильно захватить грудь. При получении дополнительной пищи из бутылочки ребенок может потерять интерес к грудному кормлению, будет меньше сосать, и это приведет к уменьшению молока в груди. Дети, сосущие соски-пустышки, могут меньше сосать грудь.

Докорм. Ребенок, получающий другую пищу (соки, сладкую воду для питья, тертые яблоки) раньше 4–6 месяцев, будет меньше сосать грудь, и это приводит к уменьшению количества грудного молока.

Не влияет на количество грудного молока нижеперечисленное:

- Возраст матери.
- Половая жизнь.
- Менструация.
- Неодобрение родственников или соседей.
- Возвращение на работу (если ребенок продолжает сосать).
- Возраст ребенка.
- Кесарево сечение.
- Многодетность.

Как помочь матери, ребенок которой получает недостаточное количества молока ?

Ищите причину:

1. Выслушайте мать, помогите ей рассказать, что она чувствует.
2. Составьте историю грудного вскармливания.
3. Оцените кормление грудью.
4. Осмотрите ребенка, может быть он болен.
5. Осмотрите мать и ее молочные железы.

Посоветуйте матери:

- продолжать грудное вскармливание так долго, как это возможно;
- давать то количество заменителя грудного молока, которое необходимо ребенку для адекватного роста;
- давать заменитель из чашечки;
- давать заменитель 1–2 раза в день, чтобы ребенок продолжал сосать грудь;
- мать и ребенок весь день должны находиться вместе;
- сцеживать грудное молоко (см. ниже).

Рациональный режим дня и питание и др.:

- налаживание сна матери (не менее 7–8 часов в сутки);
- разнообразное питание с обязательным употреблением не менее 1 л коровьего молока (разведенного 1 л крепкого чая) или кисломолочных продуктов. Из пищевых веществ способствуют увеличению количества молока дрожжевые продукты, грецкие орехи, мед (следить за возможной аллергической реакцией ребенка!), грибные супы, судак;
- тщательное сцеживание молока после каждого кормления (вплоть до последней капли!), наиболее эффективное при использовании электроотсосов. Сразу после сцеживания молока желателен горячий душ на молочную железу и повторное сцеживание;
- положительный эффект оказывает массаж молочных желез (по 3 мин 2 раза в день: поглаживающие движения двумя руками по ходу отводящих

Таблица 6.18

Оказание поддержки и придание уверенности матери в том, что у нее может вырабатываться достаточно молока

Старайтесь понять	Мнение матери о количестве грудного молока Ее чувства к ребенку и отношение к грудному вскармливанию
Хвалите	За то, что она все еще кормит грудью
Оказывайте практическую помощь	Улучшите способ прикладывания ребенка к груди Улучшите опорожнение груди
Давайте уместную информацию	Объясните, как сосание ребенка регулирует количество вырабатываемого молока Объясните, каким образом ребенок может получать больше молока
Предлагайте	Кормить грудью чаще, продолжительнее, по ночам Перестать кормить из бутылочки или давать пустышку (если необходимо, то кормить из чашки) Давать поменьше или совсем не давать другую пищу или питье (если ребенку еще нет 4–6 месяцев) Способы снятия стресса, уменьшения усталости
При других, реже встречающихся причинах	Если ребенок болен или есть аномалии, его нужно лечить или направить к специалисту Если мать принимает эстрогенсодержащие таблетки, диуретики, то нужно помочь подобрать другие медикаменты
Продолжайте наблюдение в дальнейшем	Посещайте мать и ребенка ежедневно, затем еженедельно до того момента, как ребенок начнет набирать массу тела, и мать будет чувствовать себя достаточно уверенно

лимфатических путей, начиная с верха молочных желез от середины грудины по направлению к плечу и с низа — к подмышечным областям; круговые поглаживания, не затрагивающие соска и ареолы; сжатие двумя руками железы сверху и снизу по направлению к грудной клетке).

Лекарственные средства: никотиновая кислота (по 0,05 г 3 раза в день за 20—30 мин до кормления ребенка) или глутаминовая кислота (по 0,5 г 3 раза в день), апилак (по 0,1 г 2 раза в день под язык — следить за ребенком, ибо возможно провоцирование аллергического диатеза), витамин Е (по 0,015 г 2 раза в день), витамин С (по 1 г 2 раза в день), пирроксан (по 0,015 г 2 раза в день). При ранней первичной гипогалактии положительный эффект на лактацию оказывает ежедневное внутримышечное введение в течение недели лактина по 70—100 ЕД 1–2 раза в сутки в сочетании с маммофизином 0,5—1,0 мл также 1–2 раза в день. Сульпирид (0,05 г 3 раза в день внутрь) в течение 2 недель увеличивает секрецию пролактина и количества выделяемого молока.

Полезной может оказаться и фитотерапия — *отвар крапивы* (20 г сухих листьев залить 1 л кипятка, настоять и пить по 1 столовой ложке 3 раза вдень), *сбор по Д.Йорданову* (плоды аниса, укропа, фенхеля, трава душицы по 25 г; плоды истолочь в ступке и хорошо размешать; 1 чайную ложку сбора заливают стаканом кипятка, настаивают и пьют 2—3 раза в день по стакану). *Экстракт чистеца буквицецветного* по 30 капель 3 раза в день.

Кроме того, применяют иглотерапию, УФ-облучение, УВЧ и электрофорез с никотиновой кислотой, ультразвук на молочные железы, трансцеребральные диадинамические токи.

Галакторея — самопроизвольное истечение молока. Небольшое истечение молока перед кормлением и из другой молочной железы при кормлении — физиологическое явление. Патологией является непрерывное истечение молока в промежутке между кормлениями. Галакторею трактуют как проявление невроза, а потому лечение — нормализация режима дня, психотерапия, диета, назначение бромидов с кальцием, валерианы, иглотерапия, гигиенические мероприятия по профилактике раздражения кожи вытекающим молоком.

Тугая грудь — затруднение, с которым легче всего справиться, сцедив немного молока перед прикладыванием ребенка к груди, чаще его прикладывая, не ограничивая время сосания, меняя положение ребенка. Иногда прибегают к помощи отсоса. После кормления для уменьшения отечности делают холодный компресс груди.

Неправильная форма сосков (инфантильные, втянутые, плоские, расщепленные и др.). Антенатальное лечение чаще не эффективно, и вытягивание сосков результата не дает. У большинства женщин форма сосков улучшается приблизительно к моменту родов. Очень важно придать уверенность женщине, что дети практически всегда приспосабливаются к особенностям соков. Кормление через накладки может помочь лишь первое время, и все усилия надо прикладывать к тому, чтобы как-то изменить форму сосков, приспособить ребенка к сосанию. Важно, чтобы ребенка правильно прикладывали к груди, и при сосании он захватывал околососковый кружок (ареолу). Иногда помогает попытка кормить ребенка в разных положения, например, положение «из под руки» или стимуляция сосков перед кормлением при помощи молокоотсоса или шприца либо мужа (партнера). Очень важно также сцеживать молоко (стимуляция молокообразования) после кормления и кормить сцеженным молоком ребенка из чашки.

Ссадины и трещины сосков — нередкое явление. Если сосание очень болезненно для матери, то ребенка кормят через накладку. Очень важно тщательно сцеживать молоко после кормления для профилактики развития мастита. Трещины обрабатывают облепиховым маслом, мазью календулы, 2% таниновой мазью или 5—10% раствором танина в глицерине, 2—5% раствором нитрата серебра, 3% раствором метиленового синего, витамином А, а при воспалительных явлениях смазывают мазью или эмульсией с антибиотиками, соком каланхоэ, подорожника, бальзамом Шостаковского, 0,2% раствором фурацилина или фурацилиновой мазью и др. Хороший эффект оказывает местное УФ-облучение.

Мастит — воспаление молочной железы, важно дифференцировать с острым застоем молока, при котором диффузно нагрубевает вся молочная железа, появляется боль в ней, может повышаться температура тела. В обоих случаях важно предотвратить застой молока, который способствует прогрессированию процесса. Ребенка продолжают кормить грудью и тщательно сцеживают молоко после кормления (несмотря на боль). Хороший эффект оказывает электроотсос Лактопульс. Кормление грудью прекращают в следующих случаях: тяжелое течение заболевания у матери, наличие гноя в молоке, наличие других ин-

фекционных процессов у матери, диарея у ребенка. Матери назначают антибиотики — оксациллин или макролиды, защищенные пенициллины, необходима консультация хирурга.

В домашних условиях, если *мать заболела ОРВИ,* бронхитом, ангиной, пневмонией и заболевание протекает нетяжело, ребенка можно продолжать кормить грудью. Перед кормлением ребенку в нос закапывают раствор интерферона. Вне кормления ребенка изолируют. Мать при кормлении ребенка надевает на лицо 4-слойную маску (кипятить и гладить после каждого кормления).

Затруднения при вскармливании грудью со стороны ребенка

Расщелины губы и твердого неба. Большинство детей с этими врожденными аномалиями приспосабливаются к сосанию. Иногда хорошо помогает кормление ребенка в вертикальном положении, но если это не удается, то кормят через соску, с ложечки и даже через желудочный катетер до тех пор, пока не будет изготовлен индивидуальный обтуратор, закрывающий дефект. Оперативное лечение проводится, как правило, в возрасте около 6 месяцев.

Синдром Пьера Робина характеризуется маленькой нижней челюстью, глоссоптозом и расщелиной мягкого неба. Если ребенок не приспосабливается к сосанию, и нижняя челюсть слишком мала, с тенденцией к западению, ребенка кормят с ложечки. Совместно с хирургом намечают план лечения.

Короткая уздечка языка чаще всего не является препятствием к сосанию и со временем растягивается, но если этого не происходит, то ее подрезает хирург.

Молочница — кандидозный стоматит, лишь при большом распространении затрудняет сосание. Полость рта обрабатывают суспензией нистатина (100 000 ЕД в 1 мл) по 1 мл 4 раза в день в течение 7 дней. 15% раствор генцианвиолета наносят на соски матери и ротовую полость ребенка ежедневно в течение 5 дней. Важно прекратить использование сосок и накладок.

Острый катаральный средний отит, как правило, проявление ОРВИ. Гнойный отит у новорожденных может быть осложнением катарального, но может являться и результатом интра- или постнатального бактериального инфицирования, проявлением сепсиса. Клинически отит характеризуется беспокойством, плачем и криком после первых же сосательных движений, повышением температуры тела, расстройством сна.

Лечение сводится к назначению сухого тепла на уши, закапыванию в наружный слуховой проход капель, обладающих местноанестезирующим действием (отипакс), и в нос 0,5—1% раствора протаргола, по показаниям — назначение полусинтетических пенициллинов внутримышечно. Парамеатальная блокада и показания к наложению парацентеза проводятся оториноларингологом.

Ринит — воспаление слизистой оболочки полости носа; является проявлением ОРВИ, поэтому в клинике, наряду с симптомами расстройства носового дыхания, обращают на себя внимание общие явления (лихорадка, беспокойство, нарушение сна, потеря аппетита, уменьшение массы тела, одышка, тахикардия и др.). Новорожденные и дети первых месяцев жизни не могут дышать ртом (или дышат с трудом) из-за невысокого расположения гортани и нахождения надгортанника на пути вдыхаемого воздуха, затрудняющего прохождение его в глубь гортани. Результатом этого является и то, что новорожденный

не может пить (глотать) и **дышать одновременно,** а отсюда и плохой аппетит, и потери массы тела.

Лечение — общее, т.е. лечение ОРВИ. Местно в носовые ходы закапывают интерферон, 5% раствор эпсилонаминокапроновой кислоты, 0,01% раствор називина, 0,5—1% раствор протаргола. Упомянутые препараты можно (даже лучше!) назначать следующим образом: смачивать ими марлевый стерильный фитилек и вставлять его на 5—10 мин в каждый носовой ход. Закапывание более концентрированных растворов протаргола, чем указанные, а также сложных препаратов (нафтизин, санорин и др.) может вызвать рефлекторную остановку дыхания. При скоплении в носу секрета производят отсасывание резиновым баллоном или электроотсосом.

Организация сбора и обработки грудного молока в родильном доме. Сбор и обработку грудного молока осуществляет специально выделенная или прикрепленная медсестра (молочная сестра) и санитарка. Должности медицинских сестер для сбора и обработки молока устанавливаются: при наличии 80 послеродовых коек — 1 должность; при наличии свыше 80 послеродовых коек — 1 должность и дополнительно по 0,5 должности на каждые последующие 40 коек.

Сцеживание молока матерью проводится в палате. Для сцеживания каждой матери перед кормлением выдают стерильную сухую посуду емкостью 200 мл, прикрытую стерильными салфетками. Сразу же после сцеживания оставшегося молока медсестра собирает его и в специальном помещении (см. ниже) сливает через стерильную воронку в стерильные молочные бутылочки емкостью 50—100 мл, закрывает стерильным ватным шариком (пинцетом). G.Tamburlini (2002), автор материалов учебного семинара ВОЗ «Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание», считает, что сцеженное грудное молоко должно храниться в стерильном закрытом контейнере в самом прохладном месте. Оно может храниться в течение 24 ч при температуре 18—20°С в затемненном месте, около 72 ч — в бытовом холодильнике (4—5°С) и около 1 мес. в морозильнике (при —18—20°С). Сцеженное молоко может быть заморожено в течение 24 ч после сцеживания. Замораживать грудное молоко лучше порциями, готовыми к употреблению за один раз. Оттаивать замороженное молоко надо при комнатной температуре или поместив контейнер в теплую воду. Не следует разогревать молоко в микроволновой печи. Молоко может кипеть, а бутылочка остается холодной. Оттаявшее молоко должно храниться в холодильнике в течение 48 ч, и его нельзя вновь замораживать.

От принятой у нас в стране в течение многих лет пастеризации молока в настоящее время отказались, ибо она уменьшает некоторые противоинфекционные и питательные полезные качества молока и увеличивает вероятность его инфицирования.

В материалах учебного семинара ВОЗ «Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание» (2002) подчеркивается, что ***сохранение лактации, если мать не может начать грудное вскармливание, — одна из важнейших задач неонатолога,*** и для этого даются следующие советы по обучению матери сцеживанию молока:

- Помогите матери начать сцеживание как можно раньше после родов (по крайней мере в течение первых 12 часов). Она должна заниматься сцеживанием 15—20 мин не менее 6—8 раз в сутки.

- Напишите матери руководство по сцеживанию и хранению молока дома.
- Дайте несколько чистых емкостей для хранения запаса молока.
- Посоветуйте ей часто сцеживать молоко.
- Помогите ей найти место, где она могла бы сцеживать молоко и поговорить с другими матерями.

Как сцеживать грудное молоко руками

- Тщательно вымойте руки.
- Сядьте или встаньте удобно и держите сосуд близко к груди.
- Положите большой палец на ареолу сверху у соска, а указательный — на ареолу под соском, напротив большого пальца. Остальными пальцами поддерживайте грудь.
- Слегка надавите большим и указательным пальцами на грудь по направлению к грудной стенке. Избегайте слишком глубокого надавливания, иначе можно закупорить млечные протоки.
- Большим и указательным пальцами сжимайте участок груди за соском. Следует надавливать на млечные синусы под околососковым кружком. Иногда во время лактации их можно прощупать. Они похожи на горошины или фасолинки.
- Нажимайте и отпускайте, нажимайте и отпускайте. Процедура не должна причинять боль. Если процедура все-таки болезненна, значит используется неправильный способ сцеживания. Объясните матери, что сначала молоко может не появиться, но после нескольких нажатий оно начнет капать. Оно может течь струей, если рефлекс окситоцина активный.
- Подобным же образом нажимайте на околососковый кружок с боков, чтобы убедиться, что молоко сцежено из всех сегментов молочной железы.
- Избегать трения кожи пальцами или скольжения пальцев по коже. Движения пальцев должны быть похожи на катание.
- Избегайте сжимания самих сосков. Надавливанием на соски или вытягиванием их молока не сцедить. Это то же самое, как если бы ребенок сосал один только сосок.
- Сцеживайте одну грудь не менее 3–5 мин, пока не замедлится поток молока; затем сцеживайте вторую грудь; затем обе повторно. Можно каждую грудь сцеживать одной рукой или менять их, если руки устают.
- Сцеживание молока надлежащим образом занимает 20–30 мин, особенно в первые несколько дней, когда может вырабатываться мало молока. Важно не пытаться сцеживать молоко за меньшее время.

Как могут помочь работники здравоохранения

- Уверьте мать, что любая женщина может обеспечить успешное грудное вскармливание и что сосание ребенком груди будет стимулировать продукцию молока или ее установление.
- Любая рожавшая женщина может редактировать и любая женщина с обычной грудью может вызвать продукцию молока молочными железами, даже если она никогда не была беременна. Многие усыновленные или принятые на воспитание дети были вскормлены грудью женщинами, которые никогда не рожали.
- Редактировать намного легче, чем вызвать лактацию. Женщины, которые прошли через процесс беременности, обычно имеют больше железистой

ткани, продуцирующей молоко. Однако процесс грудного вскармливания сам по себе стимулирует пролиферацию желез.

- Подготовьте мать, что релактация обычно занимает 1–7 дней (для того, чтобы молоко «пришло»), и еще должно пройти 2–6 нед. до того, как она сможет кормить ребенка исключительно грудным молоком. Если лактация должна быть вызвана, то потребуется больше времени.
- Объясните матери, что в период установления ее молокопродукции желательно найти кого-либо для помощи по дому, уходу за ребенком, приготовлению пищи,
- Объясните матери, что она все время должна быть с ребенком рядом и предлагать ему грудь по крайней мере 8–10 раз в день. Она должна спать с ребенком в одной постели или на столько близко, чтобы могла заметить любой признак интереса. Она не должна использовать соски-пустышки.
- Убедитесь, что мать понимает принципы правильного прикладывания к груди, а если необходимо, помогите ей и ребенку достичь этого. Расскажите матери, что она может дополнительно стимулировать продукцию молока ручным сцеживанием в промежутках между кормлениями.
- Продемонстрируйте ей ваше восхищение и подтвердите любой прогресс, каким бы малым он ни был.
- Если вначале у матери нет или почти нет молока, ребенок должен получать питание. Вначале его можно кормить заменителями грудного молока (количество — см. выше) из чашки. Каждый день снижайте количество заменителей грудного молока на 30–50 мл.
- Проверяйте массу тела ребенка и следите за количеством мочеиспусканий, чтобы быть уверенным, что ребенку хватает еды, а по мере увеличения количества грудного молока у матери снижайте больше и больше потребление заменителей.
- Хорошо помогает при релактации и вызывании лактации использование подкармливания через трубочку.
- Если ребенок отказывается сосать из «пустой» груди или по другим причинам, слаб и не может получить достаточного количества молока из груди, кормление через трубочку может быть полезным.
- Ребенок получает дополнительное молоко (или пастеризованное донорское, или заменитель) через тоненькую трубочку, которая идет от контейнера с молоком в его рот, при этом сосет грудь (можно прилепить клейкой лентой трубочку к груди, чтобы она не выскальзывала изо рта ребенка).
- В этом случае ребенок удовлетворен у груди матери, и продукция молока стимулируется сосанием.
- Помогите матери пользоваться трубочкой, если вы оба согласны, что это улучшит шансы успешного грудного вскармливания. Покажите на практике, как содержать трубочки в абсолютной чистоте.
- Помогите матери регулировать отток молока из трубочки так, чтобы ребенок не получал молоко слишком быстро и снижал при этом стимулирование соска. Отток регулируется либо закрытием слега бумажным зажимом, свободным узлом, либо зажиманием пальцами, либо подниманием и опусканием контейнера, либо прикреплением трубочки к шприцу и нажатием на стержень.

• Объясните отцу или другому родственнику, другу матери, что ей понадобится дополнительная пара рук в начале и в процессе процедуры (любая помощь приветствуется).

Как стимулировать рефлекс окситоцина

Выработка организмом окситоцина очень важна для успешного сцеживания грудного молока.

Помогите матери психологически:

• Придайте ей уверенность.

• Постарайтесь устранить любые источники боли или тревоги.

• Вызовите у нее хорошие мысли и ощущения по поводу ребенка.

• Сидеть следует спокойно, в одиночестве или в компании с поддерживающей подругой. Некоторым матерям легче сцеживать молоко в компании других матерей, которые тоже сцеживают молоко для своих детей.

• Если возможно, поддерживать с ребенком контакт «кожа к коже». Сцеживая молоко, мать может держать ребенка на коленях. Если это невозможно, она может смотреть на ребенка. А если и это невозможно, то иногда помогает даже фотография ребенка.

• Выпить чего-нибудь теплого, успокаивающего, но этим напитком не должен быть кофе.

• Согреть грудь. Например, мать может положить на грудь теплый компресс или принять теплый душ.

• Стимулировать соски. Она может слегка покатывать или потягивать соски пальцами.

• Некоторым женщинам помогает, если они мягко проводят по молочной железе по направлению к соску сжатыми в кулак пальцами.

• Попросить помощницу помассировать спину. При этом мать должна сесть, наклониться вперед, сложить руки на столе перед собой и положить на них голову. Ее раскрытая грудь должна свободно свисать. Помощница потирает спину по обе стороны от позвоночника сверху вниз. Делает она это сжатыми кулаками с вытянутыми вперед большими пальцами. Она потирает обе стороны одновременно — сверху вниз, начиная от шеи до лопаток в течение 2—3 мин.

Кормление из чашки. Сцеженное молоко и заменители грудного молока часто дают из бутылочки. Некоторые дети могут сочетать сосание груди и из бутылочки, но многие предпочитают бутылочку. Если грудное вскармливание не налажено, они могут стать менее приверженными к груди. Кормление из чашки — один из путей избежания этой проблемы и поэтому рекомендуется к использованию.

Поощряйте мать кормить ребенка из чашки, если по каким-либо причинам он не может кормиться грудью. Помогите матери понять преимущества кормления из чашки:

• Меньше риск неправильного прикладывания к груди.

• Ребенок набирается опыта использовать язык во время кормления.

• Ребенок сам регулирует темп еды.

• Ребенок выпивает столько, сколько ему требуется и меньше срыгивает.

• Снижается риск инфицирования, так как чашки легче мыть и содержать в чистоте, чем бутылочки.

Объясните матери, как кормить из чашки:

- Посадите ребенка вертикально на ваши колени.
- Поддерживайте спинку и шею одной рукой.
- Подставьте чашку ко рту ребенка так, чтобы почти касаться верхней губы.
- Позвольте ребенку лакать молоко языком (как котята) или просто пить его, что более естественно.
- Будьте терпеливы.
- Не прикладывайте усилий, чтобы ребенок выпил определенное количество, позвольте ему решать, когда будет достаточно.

Молоко от матери с трещинами сосков, маститом и другими инфекционными заболеваниями (ОРВИ, острые кишечные инфекции, туберкулез и т.д.) использованию не подлежит (уничтожается).

Выдачу молока новорожденным производят по требованию постовых сестер в количестве, необходимом для одного кормления. Перед кормлением молоко подогревают на водяной бане.

Кружки и другие емкости для сбора грудного молока моют в теплой воде с мылом, ополаскивают и далее кипятят в течение 30 мин в воде либо выдерживают в течение 45—60 мин в сухожаровом шкафу при температуре 130—160°С. Так же обрабатывают и бутылочки, в которых хранят и дают новорожденному молоко, молокоотсосы, воронки и другую стеклянную посуду. Стерильную посуду хранят в специальной емкости с надписью «чистая».

Соски после мытья в проточной теплой воде кипятят в течение 15 мин в 2% растворе натрия гидрокарбоната (питьевая сода), затем воду сливают. Хранят в этой же емкости до использования. Конечно, оптимальны одноразовые индивидуальные соски.

Организация и режим работы молочной комнаты в отделении патологии новорожденных, родильном доме. Молочная комната — помещение для стерилизации сцеженного молока, должна состоять из 3 комнат-отсеков. В первой должны иметься раковина-умывальник с теплой и холодной водой, мыло, стерильные щетки для мытья рук (их хранят в стерильной кастрюле), все необходимое для обработки детской посуды (двойная ванночка с подводкой горячей и холодной воды, стерильные ершики для мытья бутылок и кастрюля для их кипячения, маркированные баки и ведра для сбора использованной посуды и др.) и емкостей для сцеживания молока (кружка, чашка, стакан или банка с широким горлом, предварительно прокипяченные), два стола (для чистой и использованной посуды), сетки для бутылочек, две настенные бактерицидные лампы, молокоотсосы Дятлова или более современные, маркированная посуда для стерилизации молокоотсосов, воронок и др.

Во втором отсеке проводят стерилизацию посуды. Этот отсек оборудован двумя сухожаровыми шкафами, газовой или электрической плитой на 4 камфорки, биксами со стерильными салфетками или полотенцами, биксами со стерильными ватными шариками, которыми закрывают бутылочки, холодильником для хранения молока, двумя настенными бактерицидными лампами, посудой для кипячения бутылочек, воронок, емкостей для сбора молока.

В третьем отсеке хранят готовую стерильную посуду и молоко, которое содержится в специальном холодильнике не более 24 часов. Стерильную посуду хранят в медицинском шкафу, предварительно завернув в стерильную пеленку. Должен быть также стол, две настенные бактерицидные лампы. Бактерицид-

ные лампы включают на 30 мин во всех отсеках после каждого цикла стерилизации посуды.

Влажную уборку помещений производят 3 раза в смену ветошью для предметов обстановки и пола, 1 раз в неделю уборку проводят с использованием дезинфицирующих средств (1% раствора хлорамина Б с 0,5% раствором моющего средства или 1—0,1% раствора дезоксона). Протирание дезинфицирующим средством проводят двукратно с интервалом в 15 мин и хорошо проветривают. Уборочный инвентарь (ведра, тазы, швабры и др.) маркируют и используют строго по назначению, после использования его обеззараживают, погружая на 1 час в 1% раствор хлорамина или 0,2% раствор сульфохлорантина, 1% раствор хлордезина и, прополоскав, подсушивают. Щетки для мытья рук, ершики для мытья емкостей для сбора молока и бутылочек после промывания кипятят (в разных емкостях) в течение 15 мин в 2% растворе натрия гидрокарбоната.

Фартук, нарукавники из медицинской клеенки, которые медсестра надевает при работе в помещении для стерилизации молока, ежедневно перед работой двукратно протирают 1% раствором хлорамина Б или 0,75% раствором хлорамина Б с 0,5% раствором моющего средства («Лотос», «Прогресс», «Айна», «Астра»), 0,2% раствором сульфохлорантина, 3% раствором ниртана, 1% раствором амфолана.

Также обрабатывают внутренние поверхности холодильника, сетку для градуированных бутылок. Интервал между двумя протираниями — 15 мин, и далее необходима экспозиция 1 ч до использования. Холодильник после этого 30 мин проветривают.

Раковины, санитарно-техническую арматуру (краны и т.д.) обрабатывают ежедневно двукратным протиранием с интервалом 15 мин и последующим временным воздействием в течение 30—60 мин (согласно этикетке) перечисленными выше средствами или 3% раствором перекиси водорода с 0,5% раствором моющего средства, 0,5% растворами хлордезина или хлорцина. 1% раствором амфолана. Эти средства используют в сочетании с чистяще-дезинфицирующими средствами «ПЧД», «Чи-де», «Оксибленск», «Санитарный», «Блеск», «Дезус», «Санита» из расчета 0,5—1 г на 100 $см^2$ поверхности.

ЗОНДОВОЕ ПИТАНИЕ

Еще несколько лет назад считалось, что обеспечение пищей тяжело болеющего новорожденного возможно только при помощи парентерального питания, которое широко применялось в комплексной терапии новорожденных. Однако накопившийся опыт показал, что парентеральное питание связано с серьезными осложнениями: сепсис при длительной катетеризации центральных вен, метаболические нарушения, расстройства функции печени, развитие холестаза и др.

Зондовое питание — метод искусственного вскармливания через зонд, введенный в желудок или тонкую кишку. По сравнению с парентеральным питанием это более физиологичный простой способ искусственного питания, к тому же влекущий за собой значительно меньшее число осложнений. Опыт Центра патологии новорожденных Санкт-Петербурга показал возможность адекватного зондового питания новорожденных, нуждающихся в реанимации

и интенсивной терапии (Любшис А.К., 1987). Различают следующие виды зондового питания:

1) полное — введение всех необходимых ингредиентов только через зонд;

2) сочетанное — кормление больного и парентерально, и через зонд;

3) дополнительное —введение отдельных ингредиентов питания (чаще всего белка) или недостающего объема питательной смеси через зонд при естественном вскармливании.

По расположению зонда различают орогастральное, назогастральное, ородуоденальное (ороеюнальное), назодуоденальное (назоеюнальное) питание. Режим введения питательной смеси может быть непрерывным и дробным. Непрерывное питание — это равномерное введение питательной смеси через зонд в течение суток, осуществляется капельно или при помощи инфузионного насоса; дробное — введение питательной смеси порциями в течение суток через равные промежутки времени.

В постгипоксическом периоде зондовое питание показано глубоконедоношенным и новорожденным с малой массой тела при гиперкатаболических состояниях (тяжелая родовая травма, сепсис, гнойно-септические заболевания); новорожденным с дыхательной недостаточностью, требующей продленной интубации трахеи, ИВЛ или вспомогательной ВЛ.

Данные литературы и наш опыт показали, что существуют и четкие противопоказания для зондового питания. К ним относят язвенно-некротический энтероколит, парез кишечника, мелену новорожденных, состояние тяжелой гипоксии, некорригируемое ИВЛ, наличие грубых нарушений водно-электролитного и кислотно-основного равновесия, использование миорелаксантов при ИВЛ.

Техника. Длина зонда зависит от вида питания. При гастральном способе она составляет 30—50 см, при дуоденальном — 50—70 см. На дистальном конце зонда должно быть 2—3 дополнительных боковых отверстия, а дуоденальный зонд, кроме того, оканчивается оливой из нержавеющей стали. Диаметр зонда, размеры оливы и необходимая глубина введения представлены в таблице 6.19.

Необходимую глубину введения зонда можно определить, пользуясь следующими ориентирами. Для назогастрального питания она соответствует расстоянию от переносицы до пупка, для назодуоденального — от козелка уха до угла рта и до пупка ребенка. Введение назогастрального зонда, как прави-

Таблица 6.19

Размеры зонда и наконечника

(Rhea J. исоавт., 1973)

Масса тела ребенка, кг	Длина зонда, вводимого через нос, см	Размеры зонда		Наконечник			
		внутренний диаметр, мм	внешний диаметр, мм	головка, мм		тело, мм	
				диаметр	длина	диаметр	длина
1	13-21	0,81	1,41	2,2	3,6	1,6	3,6
1-2	21-26	0,81	1,41	2,5	4,5	1,6	4,5
2,5-3,5	23-24	1	1,65	3,0	5,0	1,8	5
4,0-5,0	30-40	1	1,65	3,5	5,0	1,8	5

ло, не представляет серьезных трудностей, однако, если зонд очень мягкий, можно применить мандрен (леску). Техника дуоденального введения зонда состоит из ряда операций. Предварительно измеряют необходимую глубину введения и отмечают ее на катетере. Через рот вводят в желудок катетер большего диаметра, вдувают в него через шприц 1–2 мл воздуха и контролируют положение катетера по наличию урчания в эпигастральной области. Затем через нижний носовой ход проводят в желудок дуоденальный зонд. Ребенка укладывают на правый бок. Через желудочный зонд медленно вводят воздух из расчета 10 мл/кг массы тела, после чего дуоденальный зонд осторожно продвигают до отметки. Если зонд прошел в двенадцатиперстную кишку, то при отсасывании шприцом получают небольшое количество жидкости, окрашенной в желтый цвет. Если при отсасывании получают воздух, значит, зонд находится еще в желудке. В сомнительных случаях можно провести пробу с метиленовым синим либо ультразвуковой или рентгенологический контроль. Как правило, дуоденальное зондирование по этой методике занимает 10-15 мин.

В качестве питательной смеси обычно используют грудное молоко. Возможно применение адаптированных смесей («Фрисопре», «Инфамил», «Пилти», «Туттели» и др.). Элементную смесь, составленную из препаратов для парентерального питания (10% аминона, 20% липофундина, 40% глюкозы, растворенных в дистиллированной воде), используют крайне редко. По данным А.К.Любшиса (1987), элементные смеси были применены только у 3 из 287 больных.

Методика. Суточный и разовый объем пищи обычно определяют по энергетической ценности или по формуле Н.Ф.Филатова в модификации Г.И.Зайцевой (суточное количество молока равно 2% массы тела (г) при рождении, умноженным на число дней жизни). Однако в условиях интенсивной терапии, когда чаще используют сочетанное питание, целесообразно общий объем вводимых жидкостей (энтерально и парентерально) рассчитывать по минимальным суточным потребностям в воде.

При проведении зондового питания различают три основных этапа: начальный (адаптационный) этап, этап полного (сбалансированного) питания и этап отмены. Задачей I этапа является выбор оптимального режима и способа зондового питания и подбор адекватного состава питательной смеси, исходя из толерантности желудочно-кишечного тракта. На II этапе проводится полное питание в объеме, который обеспечивает стабильную прибавку массы тела. На III этапе осуществляется постепенный перевод больного на естественный режим вскармливания.

На схеме 6.1 приведен алгоритм зондового питания у критически больных новорожденных, который в течение ряда лет используют в Санкт-Петербургском центре патологии новорожденных.

Начальный этап: I. Адаптация к объему питания (определение моторно-эвакуаторной толерантности желудочно-кишечного тракта):

1. Начинают гастрально дробно — 7–8 раз в сутки (3-часовые промежутки с ночным перерывом или без него) грудным молоком. Недоношенным детям с массой тела менее 1500 г в первые два «кормления» дают стерильную воду или 5% раствор глюкозы и далее половинное грудное молоко.

I. Начальный этап зондового питания

Гастральное дробное (7—8 раз в сутки) питание материнским молоком: объем каждого из первых 2—3 кормлений — в зависимости от исходной массы тела новорожденного (менее 2,5 кг - 5 мл, 2,5-3,5 кг - 10 мл, более 3,5 кг - 15 мл), темп увеличения объема — по 10 мл каждые 6 ч.

II. Этап полного (сбалансированного) зондового питания

Обеспечение возрастных энтеральных потребностей в энергии и основных пищевых ингредиентах с учетом особенностей постреанимационного метаболизма

Отсутствие стабильной прибавки массы тела

Положительная динамика кривой массы тела

Энергетическая и (или) белковая дотация энтерального питания

Продолжать в подобранном режиме, объеме и составе питательной смеси

Смена питательной смеси

Алиментарная калориметрия, специальное обследование больного

Улучшение состояния больного. Возможность и адекватность сосательного акта

III. Этап отмены зондового питания

Упрощение состава питательной смеси, метода и режима питания

Постепенное приучение ребенка к сосанию из рожка (дополнительное зондовое питание)

Искусственное вскармливание

Схема 6.1. Алгоритм зондового питания критически больных новорожденных (Любшис А.К., 1987).

2. Дети с массой тела менее 1000 г, как правило, лучше переносят непрерывное кормление при помощи инфузионного насоса, чем дробное питание, начинают инфузию со скоростью 1 мл/кг/час.

3. Объем первых 2–3 кормлений определяется исходной массой тела ребенка: менее 2,5 кг — 2 мл/кг; 2,5—3,5 кг — 10 мл; более 3,5 кг — 15 мл (или 3 мл/кг).

4. При хорошей моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта (отсутствие срыгивания, застоя пищи и вздутия живота) увеличивают объем питания до 10 мл каждые 6 ч (через два кормления) до достижения объема, равного физиологическим потребностям новорожденного в воде.

5. В процессе увеличения энтерального объема недостающие ингредиенты (воду, электролиты, белки, углеводы) вводят внутривенно, хотя калории и пищевые ингредиенты в этот период принципиального значения не имеют.

6. При появлении признаков замедленного опорожнения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (срыгивание, застой пищи в желудке 10 мл и более, вздутие живота) дробное кормление заменяют непрерывным (капельным или при помощи инфузионного насоса), оставляя объем и темп увеличения объема (по 10 мл каждые 6 ч) прежним.

7. Одновременно следует начать медикаментозную (0,05% прозерин — 0,05—0,1 мл 1—3 раза в сутки, мотилиум — 0,5—1 мг/кг 2—3 раза в сутки, кальция пантотенат — 25 мг 4 раза в сутки, калия хлорид и др.), физиотерапевтическую (лекарственный электрофорез, импульсные токи и др.) и механическую (газоотводная трубка, клизма) стимуляцию деятельности кишечника.

8. При сохраняющихся признаках дисфункции желудочно-кишечного тракта в течение 12 ч переводят больного на непрерывное дуоденальное питание. Суточный объем и темп увеличения энтерального объема — как при предыдущем режиме питания.

9. Если на фоне указанных мероприятий в течение 12 ч сохраняются явления дисфункции кишечника, следует провести «разгрузку» энтерального питания, т.е. начинать непрерывное дуоденальное питание минимальным объемом (как в самом начале зондового питания), сочетая его с парентеральным. Возможен перевод больного на полное парентеральное питание в течение нескольких суток.

II. *Определение переваривающей способности* (толерантности к грудному молоку) желудочно-кишечного тракта проводят одновременно с определением толерантности к объему:

1. Критериями адекватности переваривающей способности ЖКТ являются частота и характер стула, данные копрологического исследования.

2. При появлении признаков непереваривания грудного молока или энтеритного синдрома (патологические изменения в копрограмме, частый, жидкий, с примесью слизи стул) дробное кормление следует заменить непрерывным с добавлением ферментных препаратов (панкреатин по 0,1 г 3 раза в сутки или фестал по 1/4 таблетки 3 раза в сутки).

3. При отсутствии положительной динамики грудное молоко частично заменяют элементной смесью (см. ниже). Суточный объем питания и темп увеличения объема — по схеме.

4. Сохраняющиеся указанные нарушения служат показателем для «разгрузки» энтерального питания на 1—2 сут. с переводом больного на сочетанное зондовое или полное парентеральное питание.

5. Повторное увеличение объема зондового питания элементной смесью с грудным молоком (соотношение 1:1) или только элементной смесью начинают по исходной схеме, постепенно снижая долю парентерального.

Этап полного (сбалансированного) зондового питания начинается после достижения желательного объема энтеральной нагрузки (грудного молока) и полной отмены парентерального питания. Это этап обеспечения возрастных суточных потребностей больного в жидкости, энергетической ценности, основных пищевых ингредиентах, электролитах и др. исключительно энтеральным путем.

1. Основная задача этого этапа — увеличение массы тела.

2. При отсутствии стабильной прибавки массы следует увеличить объем питания до 160—200 мл/кг/сут. Белковая нагрузка должна составлять 2,0—2,5 г/кг/сут.

3. Если масса тела не увеличивается на фоне увеличения объема и белковой нагрузки, то необходимо более тщательно обследовать больного (определить основной энергообмен, азотистый баланс, провести биохимическое исследование кала и др.) или сменить питательную смесь.

Этап отмены зондового питания

1. Критериями отмены являются: улучшение общего состояния больного, положительная динамика массы тела, нормальный характер и частота стула, адекватный сосательный рефлекс.

2. Отмену проводят постепенно: сначала элементную смесь полностью заменяют грудным молоком или адаптированной смесью, затем переводят больного на более простой режим и способ питания: капельное — на дробное, дуоденальное — на гастральное, гастральное — на естественное вскармливание.

3. К сосанию ребенка «приучают» постепенно, увеличивая объем разового кормления из рожка и уменьшая объем разового зондового питания через постоянный (тонкий) назогастральный зонд.

С самого начала зондового питания необходимо заселять кишечник новорожденного бифидум- или лактофлорой (бифидум- или лактобактерин по 2—3 дозы 3 раза в сутки) в связи с тем, что почти у всех тяжелобольных новорожденных имеется дисбактериоз кишечника (особенно на фоне антибактериальной терапии).

Особенности использования элементной смеси. Основные трудности применения смеси у новорожденных детей связаны с ее высокой осмолярностью, которая может быть причиной таких осложнений, как диарея и язвенно-некротический энтероколит. Для того чтобы адаптировать желудочно-кишечный тракт новорожденного к высокоосмолярной элементной смеси, приходится вначале ее разводить водой, чтобы осмолярность не превышала 400 ммоль/л. Однако при этом утрачивается ее питательная ценность. Поэтому в некоторых случаях (при сохранении анатомической целостности желудка и кишки) элементную смесь целесообразно «разводить» грудным молоком: это сохраняет ее энергетическую ценность и одновременно функционально «разгружает» пищеварительную систему новорожденного.

Методика питания элементной смесью:

1. Начинают с 25—50% исходной концентрации смеси (в зависимости от ее осмолярности) в непрерывном режиме, по возможности — гастрально, и ее объем доводят до суточных потребностей новорожденного в воде.

2. Постепенно (в течение 3—5 сут.) увеличивают концентрацию смеси до 2,9-4,2 кДж/мл (0,7-1 ккал/мл).

3. Нежелательно одновременно увеличивать объем и концентрацию смеси, чтобы знать, от чего произошел «срыв» у больного.

4. Если больной плохо переносит увеличение объема или концентрации элементной смеси, необходимо вернуться к тому уровню, к которому он толерантен.

Исследования, проведенные в Санкт-Петербургском центре патологии новорожденных (Любшис А.К., 1987), показали, что при проведении полного

зондового питания тяжелобольным новорожденным необходимо обеспечить как минимум в конце первой недели жизни 355 кДж /кг (85 ккал/кг) в сутки энергии и 2,1 г/кг/сут. белка; в конце 2-й недели — 520 кДж /кг (125 ккал/кг) в сутки энергии и 2,6 г/кг/сут. белка; с 3-й недели — 520 кДж /кг/сут. энергии и 2,9 г/кг/сут. белка.

Контроль питания. Адекватность различных режимов зондового питания определяют в повседневной практике по такому рутинному показателю, как кривая динамики массы тела ребенка, причем оптимально использовать для этого двух-, трехдневный интервал времени, при котором нивелируются случайные колебания массы тела, обусловленные отхождением кала и мочеиспусканием. Отсутствие отеков и олигурии на фоне стабильной прибавки массы тела в сочетании с увеличением толщины кожной складки и ростом новорожденного указывают на адекватность питания. Из биохимических анализов наиболее приемлемо определение альбумина в плазме крови. Снижение уровня альбумина, как правило, указывает на белково-энергетическую недостаточность питания и требует его коррекции.

О функциональном состоянии пищеварения судят по количеству, частоте, цвету, запаху и консистенции кала, по копрограмме, которую необходимо делать не реже 1 раза в неделю, а также в случае смены питательной смеси и режима питания.

При появлении энтеритного синдрома, помимо копрологического исследования, необходимо провести посев кала на патогенную и условно-патогенную микрофлору. Следует начать терапию бифидум-препаратами.

Специальные исследования показаны при плохой толерантности желудочно-кишечного тракта к энтеральной нагрузке и отсутствии прибавки массы тела на фоне адекватного возрасту объема пищи. В этих ситуациях необходимо определить такие показатели как основной обмен, содержание азота в суточной моче, состав метаболизирующей смеси, биохимический анализ кала и др.

Осложнения

1. *Механические* — обусловлены свойствами и положением зонда. При длительном нахождении в желудке (кишечнике) поливинилхлоридного зонда его механические свойства могут существенно нарушаться. Он становится жестким и может травмировать стенки желудка или кишечника (вплоть до перфорации). Однако эти осложнения крайне редки, и их можно избежать, меняя зонд каждые 3–5 дней.

Чаще происходит смещение дуоденального зонда в желудок при различных манипуляциях с ребенком (интубация, люмбальная пункция), в связи с чем необходимо контролировать положение дуоденального катетера.

2. *Желудочно-кишечные,* обусловленные объемом и характером смеси. При гастральном способе питания, особенно в дробном режиме, часто наблюдаются рвота и срыгивание пищи, что грозит аспирацией пищевых масс. Это осложнение можно предотвратить, укладывая ребенка на правый бок или живот, так как при этом меняется положение газового пузыря в желудке. Переход на непрерывный режим питания и применение препаратов, нормализующих эвакуаторную функцию желудка, также предупреждают подобные осложнения.

При дуоденальном питании чаще, чем при гастральном, может развиться язвенно-некротический энтероколит или понос, обусловленный чрезмерной моторикой кишечника. В последнем случае показан переход на непрерывный режим, а при первом осложнении необходимо прекратить зондовое питание, удалить зонд и перейти на парентеральное.

Метаболические осложнения встречаются крайне редко и могут возникать при поражениях печени и почек (острая печеночная и почечная недостаточность), обусловленных основной патологией.

Лечебные смеси, применяемые по показаниям

Лактазная недостаточность и галактоземия: Нутрилон низколактозный (Голландия), АЛ-ПО (Швейцария), Лактофидус (Франция; содержит и лактозу, и лактазу); *смеси* ***на*** *соевой основе* — Фитолакт (Россия, Москва), Беллакт-соя (Белоруссия), Пробоби (США), Хайнц-соя (США), Пулева-соя (Испания), Симилак-Изомил (США), Бона-соя (Финляндия), Алсой (Швейцария), Нутрии-соя (Голландия), Фрисосой (Голландия), Соял (Индия), Соевое молоко и бифилин на сое (Россия, С.-Петербург); *смеси* ***на основе гидролизатов*** *белка* — Нутримиген (США), Прегестимил (США), Алиментум (США), Прегомил (ФРГ), Пепти-Юниор (Голландия), Фрисопеп (Голландия), Альфаре (Швейцария).

Фенилкетонурия: Фенил-фри (США), Лофеналак (США), Берлофен (ФРГ), Нофемикс (Польша), Нофелан (Польша).

Непереносимость белка коровьего молока: вышеперечисленные смеси на соевой основе, смеси, приготовленные из гидролизатов белка.

Муковисцидоз: МСТ-Oil, Портаген (США; обе смеси содержат средне-цепочечные жиры), Прегестимил (США; на основе гидролизата казеина), Альфаре (Швейцария; на основе гидролизатов белков, содержит средне-цепочечные жиры).

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ И ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Физиологическая ***потребность*** *новорожденного в* ***жидкости.*** Водный баланс организма поддерживается благодаря адекватному поступлению воды в соответствии с ее потерями. Как известно, организм получает воду с пищей и в результате обменных процессов. Потери воды происходят через легкие (путем перспирации), кожу (потение), с калом и мочой. Суточная потребность организма в жидкости зависит от ее потерь. В норме эти потери определяются: температурой и влажностью окружающей среды, температурой тела, массой и поверхностью тела, возрастом.

По нашему мнению, большой диапазон физиологических потребностей в жидкости, указываемых разными авторами (Цыбулькин Э.К., 1984; Гомелла Т.Л., 1998; Avery G. et al., 2000), определяется различием технологий ухода за новорожденными и недоношенными, а также травматичностью первичного пособия после рождения (табл. 6.20—6.21).

В настоящее время в Санкт-Петербурге при проведении инфузионной терапии, по крайней мере **в** детской городской больнице № 1, отмечается тенденция к использованию меньших объемов, чем это было 5—10 лет назад.

Таблица 6.20

Суточные физиологические потребности в жидкости у новорожденных
(Цыбулькин Э.К., 1984)

День жизни	Вес детей, г		
	более 2500	1500-2500	Менее 1500
	Потребность в жидкости, мл/кг/сут.		
1	25	70	90
2	25	80	100
3	40	90	100
4	60	100	100
5	90	120	120
6	115	115	130
7	130	130	140
8	140	135	140
9	150	140	150
10	150	140	150

Таблица 6.21

Потребности в жидкости у новорожденных
(AveryG.,2000)

Масса тела, г	Возраст, сут.		
	1-2	3-7	7-30
<750	100-250 мл/кг/сут.	150-300 мл/кг/сут.	120-180 мл/кг/сут.
750-1000	80-150 мл/кг/сут.	100-150 мл/кг/сут.	
1000-1500	60-100 мл/кг/сут.	80-150 мл/кг/сут.	
1500-2500	60-80 мл/кг/сут.		
>2500			

Инфузионная терапия

Инфузионная терапия — комплекс лечебных мероприятий, направленных на сохранение параметров гомеостаза (водно-электролитного и кислотно-основного баланса, параметров сердечно-сосудистой системы) организма и коррекцию его нарушений.

В задачи инфузионной терапии входят:

1. Коррекция нарушений водно-электролитного баланса, возникших внутриутробно или постнатально.

2. Сохранение водно-электролитного гомеостата посредством компенсации потерь жидкости и электролитов, обеспечение энергетических нужд и течения пластических процессов при невозможности энтерального питания (ранний период после критического состояния, перенесенного в родах, и адаптации глубоко незрелых детей),

3. Коррекция сердечно-сосудистых нарушений, развившихся внутриутробно или постнатально.

Показания для проведения инфузионной терапии у новорожденных:

1. Состояния, сопровождающиеся нарушениями процессов метаболизма и функции жизненно важных органов (тяжелые асфиксия, гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН), ДВС-синдром, сепсис, острая почечная недостаточность (ОПН), декомпенсированная сердечная недостаточность и др.).

2. Состояния, сопровождающиеся нарушенной толерантностью к энтеральной нагрузке (кишечные инфекции, хирургическая патология ЖКТ и др.).

3. Незрелость органов и систем регуляции водно-электролитного баланса и толерантность к энтеральному питанию у глубоконедоношенных детей.

Естественно, что инфузионную терапию следует рассматривать как этап до введения парентерального или энтерального питания.

При проведении инфузионной терапии *необходимо учитывать следующие анатомо-физиологические особенности новорожденного:*

- Новорожденные дети в связи с низкой способностью к концентрации мочи очень чувствительны к уменьшению объема поступающей жидкости.
- Характерные для новорожденных большая величина отношения площади поверхности тела и респираторного тракта к массе тела.
- Тонкая и богато васкуляризированная кожа, высокое содержание воды на единицу массы тела при частом дыхании обусловливают значительный уровень «неощутимых» потерь жидкости, вызванных испарением ее с поверхности тела и дыхательных путей.
- Почки новорожденного не способны быстро ответить на резкое увеличение водной нагрузки немедленным выведением избытка внеклеточной жидкости.
- Клиренс свободной воды может быть снижен в связи с повышением секреции антидиуретического гормона при интранатальной асфиксии, внутрижелудочковом кровоизлиянии, синдроме дыхательных расстройств, проведении ИВЛ, пневмотораксе. Его уровень тем выше, чем тяжелее состояние ребенка при рождении.
- Несмотря на высокий уровень выведения натрия почками, для недоношенных детей характерна низкая способность к выведению избытка натрия при перегрузке.
- Для новорожденных характерен более высокий уровень калия плазмы крови в первые трое суток жизни, но и способность к экскреции данного электролита тоже низка.

При проведении инфузионной терапии у новорожденных необходимо руководствоваться следующими принципами:

1. Объем жидкости и скорость ее поступления является основным фактором, определяющим адекватность инфузионной терапии.

2. Необходимость постепенности (поэтапности) увеличения водной нагрузки и введения в состав инфузионной программы новых компонентов с учетом индивидуальных особенностей постнатального созревания функции сердечно-сосудистой системы и почек или их востановления при патологических состояниях.

3. Необходимость проведения клинико-лабораторного контроля водно-электролитного баланса для оценки адекватности инфузионной программы.

Факторы, определяющие потребности в жидкости у новорожденного:

1. «Неощутимые» потери жидкости, обусловленные испарением с поверхности тела и дыхательных путей. Величина этих потерь обратно пропорциональна весу при рождении и гестационному возрасту. Как уже указывалось, примерно 30% «неощутимых» потерь происходит в дыхательных путях и 70% — путем испарения с кожи. Хотя у новорожденных количество потовых желез в 6 раз больше, чем у взрослого, максимальная потовая реакция в ответ на тепловую стимуляцию у них составляет лишь 1/3 таковой у взрослых.

2. Потери жидкости со стулом составляют 5—10 мл/кг/сут. В первые дни жизни они обычно не учитываются, так как потери жидкости с меконием незначительны.

3. Задержка жидкости в тканях в течение роста. Для недоношенных обычно прибавка массы тела — 1—2% в сутки и 60—70% ее составляет вода. Учитывается, начиная со второй недели жизни.

4. Безопасный для новорожденного объем диуреза определяется пределами концентрационной способности почек. Осмолярность мочи около 300 мосмоль/л близка **к** среднему уровню, который могут продуцировать почки новорожденного и является показателем безопасной водной нагрузки. Таким образом, как указывает А.П.Зильбер (1984), осмолярность, в том числе и мочи, является лабораторным показателем, требующим контроля.

5. Патологические потери жидкости и электролитов: с желудочным содержимым при срыгивании, ликворея, кровотечения, «хирургические потери» из ран, дренажей и т.д.

У новорожденных детей ***выделяют три периода, в каждом из которых объем вводимой жидкости различен.***

Первый период (1—2 сут. жизни) может быть назван переходным. Он характеризуется большими потерями жидкости за счет испарения и выведения значительного объема внеклеточной жидкости и электролитов почками. В этот период расчет объема инфузионной терапии определяется следующими обстоятельствами. В первые двое суток жизни почки доношенного новорожденного, получающего внутривенно жидкость и электролиты, должны экскретировать около 15 мосм/кг/сут. (Папаян А.В., Стяжкина И.С, 2002). Объем диуреза 5 мл/кг/сут. и неощутимые потери воды 20 мл/кг/сут. обусловливают потребность в жидкости, равную 70 мл/кг/сут. При этом расчете пренебрегают потерей жидкости со стулом и задержкой воды в тканях. С учетом отрицательного водного баланса 5—10 мл/кг/сут. истинная потребность в воде составляет 60-65 мл/кг/сут.

Естественно, что у недоношенных детей, имеющих большие «неощутимые» потери воды, потребность в жидкости больше. В течение первых дней жизни у недоношенных детей экскреторная нагрузка почек мала и составляет 8 мосм/кг/сут. электролитов, образующихся при тканевом катаболизме, и 2 мэкв/кг/сут. хлорида натрия (4 мосм/кг/сут.), вводимых с инфузионной терапией со 2—3 суток жизни. Для экскреции этой нагрузки почками при осмолярности мочи, равной 300 мосм/л, достаточен диурез 40—50 мл/кг/сут. Таким образом, недоношенные дети с массой тела менее 1500 г требуют 80—100 мл/кг/сут. жидкости (60—70 мл — неощутимые потери жидкости +40—50 мл — диурез — 10—15 мл для негативного баланса) в первые-вторые сутки жизни.

У глубоконедоношенных и детей с экстремально низкой массой тела при рождении неощутимые потери жидкости еще выше. Их потребности в жидкости могут составлять 150—250 мл/кг/сут., хотя они практически не потеют.

Таким образом, у новорожденных, особенно недоношенных, должен осуществляться тщательный контроль водно-электролитного баланса, поскольку выраженные последствия перегрузки жидкостью трудно исправимы.

С увеличением постнатального возраста и началом энтерального питания повышается экскреция электролитов почками и потери воды со стулом, начинается задержка воды в новых тканях, поэтому с 3–4 суток жизни потребность в жидкости увеличивается.

Второй период характеризуется стабилизацией массы тела. Уменьшаются потери жидкости испарением за счет кератинизации кожных покровов. В этот период обычно производят осторожное введение и/или расширение энтеральной нагрузки и компонентов парентерального питания. Начинается положительная динамика веса.

Третий период (стабильного роста) начинается со 2—3-й недели жизни. В этот период потребность в жидкости и электролитах у детей различного гестационного возраста одинакова.

Обращаем внимание, что *при проведении инфузионной терапии должен осуществляться клинико-лабораторный контроль* за:

1) массой тела (1—2 раза в сутки);
2) количеством поступивших всеми путями жидкости и электролитов;
3) потерями жидкости и электролитов с диурезом и стулом;
4) уровнем электролитов плазмы крови (1—2 раза в сутки);
5) уровнем креатинина и мочевины плазмы крови;
6) неощутимыми потерями воды;
7) патологическими потерями воды и электролитов (желудочный застой, срыгивания, диарея; дренажи и т.д.);
8) функцией почек (относительная плотность и осмолярность мочи).

Инотропная поддержка

По поводу выбора стартового инотропного препарата единого мнения в литературе нет. В России, как правило, в качестве стартового препарата инотропной поддержки выбирается допамин в дозе 2,5—5,0 мкг/кг/мин. Основные дозозависимые эффекты инотропных препаратов представлены в таблице 59.

За рубежом имеются рекомендации (Roze et al., 1993) проведения стартовой инотропной терапии добутамином в дозах от 10 до 20 мкг/кг/мин, учитывая редуцирующее влияние допамина в дозе более 4 мкг/кг/мин на ренальный кровоток, а также доказанное его влияние на сопротивление сосудов (повышение) и сердечный выброс (уменьшение).

В нашей стране при отсутствии эффекта от допамина в дозе 5,0—7,5 мкг/кг/мин, в условиях адекватной нагрузки объемом и pH не менее 7,25, принято увеличивать дозу — более 7,5—10 мкг/кг/мин. Однако повышение указанной дозы ведет к снижению $р_г$эффекта допамина. По этой причине в настоящее время при необходимости увеличения дозы допамина более 5,0—7,5 мкг/кг/мин для сохранения его эффекта и усиления $р_г$эффекта назначают дополнительно добутамин в дозе 5—20 мкг/кг/мин.

Таблица 6.22

Характеристика основных адренергических препаратов
(Меньшугин И.Н., 1998)

Препарат	Доза, мкг/кг/мин	Периферический сосудистый эффект			Миокардиальный эффект		Комментарии
		α	h	δ	β_1	β_2	
Дофамин	1-3	0	0	2+	0	0	Спланхнитический и почечный вазодилататор
Дофамин	4-7	0	2+	2+	1-2+	1+	Подобен изопреренолу
Дофамин	>10	2-4+	0	0	1-2+	2+	С увеличением дозы возрастает прессорный эффект
Добутамин	2-10	1+	2+	0	3-4+	1-2+	Эффект подобен дофамину. В малых дозах имеет меньший хронотропный и аритмогенный эффект. Превалирует p_2-эффект
Адреналин	0,05-0,2	2+	1-2+	0	2-3+	2+	Препарат выбора при анафилаксии
Адреналин	0,2-1,0	4+	0	0	4+	3+	Тоже

При недостаточном эффекте или отсутствии эффекта от добутамина, третьим препаратом назначают адреналин, лучше сохраняющий свои инотропные свойства при низком pH (рис. 6.1). Дозы адреналина — от 0,025 до 1,0 мкг/кг/мин. Введение гидрокортизона в дозе 2,5 мг/кг может усилить сосудистый эффект инотропов.

При лечении гемодинамических нарушений необходимо учитывать, что у некоторых детей, особенно недоношенных, имеется транзиторная надпочечниковая недостаточность, что заставляет в качестве этапного лечения применять глюкокортикостероиды. Препаратом выбора при этом является гидрокортизон (10—15 мг/кг/сут.) в течение 1—3 суток. Целесообразно внутривенное микроструйное введение препарата с равномерным распределением дозы в течение суток. Подробности см. главу XXI, т. II, с. 375.

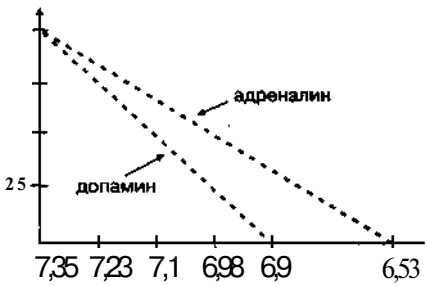


Рис. 6.1. Зависимость эффекта инотропных препаратов от pH артериальной крови.

Обеспечение венозного доступа должно быть проведено до начала транспортировки больного, исходя из стандартов, принятых в конкретном регионе.

Таблица 6.23

Типы катетеров, используемых в неонатальнои реанимации
(данные Бойковой М.В., 2000, с некоторыми изменениями)

Тип катетера	Функция катетера	Осложнения	Место постановки	Сестринский уход	Растворы
Периферический, венозный катетер, тефлоновая канюля 19-24 G размера; ставится процедурной медицинской сестрой	Используется для введения лекарств и парентерального питания, инфузий жиров и растворов глюкозы < 12,5%, для переливания крови и плазмы	Инфильтрат, флебит, нарушение проходимости катетера. Возможна экстравазация	Последовательно от мелких периферических вен к более крупным, так как вена может быть использована повторно. Не ставить в вены головы ниже линии волосяного покрова	Наблюдение за конечностью, в которой находится катетер: каждый раз при введении лекарств или переливании крови либо каждый час. При появлении покраснения, отека, припухлости или утечки катетер следует удалить. При закреплении катетера необходимо учитывать возможность наблюдения за вовлеченной конечностью	Раствор глюкозы <12,5%; растворы аминокислот <2%; растворы кальция <400мг/100мл
Силиконовый катетер (линия); ставится процедурной медицинскоп сестрой	Используется для *длительного парентерального питания,* введения жиров, лекарств. Может быть периферической или центральной. *Не может быть использована для переливания крови или кровезаменителей и инфузий дилантина.* Не рекомендуется также использовать для взятия крови на анализы.	*Центральная линия:* сердечные аритмии, венозный застой катетеризированной конечности, нарушение проходимости катетера. *Периферическая линия:* инфильтрат, флебит, нарушение проходимости катетера	*Центральная линия:* конец катетера должен находиться в верхней полой вене у входа в правое предсердие, в подключичной или в яремной вене, если катетер поставлен с верхних конечностей или с вен головы. Конец катетера должен находиться в нижней полой вене на уровне диафрагмы, если	Оценивать правильность фиксации, проверять место введения на признаки инфицирования, экссудата. Если катетер периферический, контроль за появлением признаков отека, флебита. Переклеить пластырь, если он закреплен ненадежно. *Для посева линии:* отрезать кусочек линии стерильными ножницами, поместить в стерильный контейнер со средой и отправить в лабораторию.	*Центральная линия:* нет лимита концентрации глюкозы, в центральный катетер можно производить одновременно инфузию допамина, в/в растворов для парэнтерального питания и жировых эмульсий. *Периферическая линия:* ограничения такие же, как для периферического катетера.

Таблица 6.23 (продолжение)

Тип катетера	Функция катетера	Осложнения	Место постановки	Сестринский уход	Растворы
	Нельзя использовать для струйного введения растворов шприцы большого объема (10,20,50 мл)		катетер поставлен с ноги. Место постановки должно быть подтверждено рентгеноконтрастным исследованием. Количество контраста — 0,5 мл с учетом заполнения иглы-бабочки, если линия не длиннее 35 см	В историю болезни необходимо записывать, сколько было отрезано от линии для посева или при устранении протечки в линии или сколько сантиметров было подтянуто после контрастирования	Все силиконовые катетеры требуют гепаринизации: 0,1 ЕД гепарина на 1,0 мл вводимой жидкости, если скорость инфузии превышает 2,0 мл/ч и 0,5 ЕД гепарина на 1,0 мл вводимой жидкости, если скорость инфузии менее 2,0 мл/ч
Пупочный артериальный катетер (размер 3,5, 5 Fr); ставится врачом	Катетер выбора для взятия крови на исследование КЩР и мониторинга артериального давления у детей с момента рождения до 1 нед. жизни. Детей, которым поставлен артериальный пупочный катетер, не рекомендуется кормить	Снижение перфузии в нижних конечностях и ЖКТ: может развиться некроз тканей. Воздушная эмболия. Быстрая и большая кровопотеря при негерметичности систем проводников. *Все пупочные артериальные катетеры должны быть подсоединены к монитору измерения прямого АД.* Необходимо отметить, что артерии вскоре после катетеризации особенно предрасположены	Конец катетера должен находиться в аорте на уровне Lin—L-IV- Местонахождение катетера должно быть подтверждено рентгеновским снимком	Контроль безопасности и герметичности соединений, осмотр пупка, наблюдение за перфузией на ягодицах и ногах, проверка пульса на бедренной артерии и артерии стопы. Об изменении цвета нижней половины тела и конечностей немедленно сообщать врачу. Катетер должен быть удален, если симптомы ухудшения перфузии присутствуют в течение 10 мин и не исчезают. Пульсовая волна на мониторе измерения прямого артериального давления не должна быть сглаженной,	Для введения лекарственных средств не используется. Обязательно постоянное микроструйное введение гепарина на физиологическом растворе NaCl (в 1 мл — 1 ед) со скоростью не более 1 мл/ч

Таблица 6.23 (продолжение)

Тип катетера	Функция катетера	Осложнения	Место постановки	Сестринский уход	Растворы
		к спазму, это может потребовать удаления катетера		а иметь пики, присущие нормальной сфигмограмме. Пациентов с артериальным пупочным катетером не рекомендуется класть на живот из-за опасности кровотечения. Для того, чтобы удалить катетер, необходимо прекратить вливание физиологического раствора NaCl, вытянуть катетер до отметки 3 см, дождаться исчезновения пульсации в катетере и удалить его. После удаления катетера существует опасность кровотечения!	
Венозный пупочный катетер; ставится врачом	Катетер выбора для забора крови и инфузии растворов в течение первой недели жизни. Детей с катетеризированной пупочной веной не рекомендуется кормить	Осложнения такие же, как при катетеризации пупочной артерии, но риск снижения перфузии нижних конечностей меньше. Риск развития портальной гипертензии. Возможна экстравазация	Конец катетера должен находиться в нижней полой вене на уровне диафрагмы. Местонахождение катетера обязательно подтверждается рентгенологически	Необходимо постоянное наблюдение за ребенком, так как существует опасность кровотечения из пупочной вены!	Нет лимита концентрации глюкозы, в центральный катетер можно производить одновременно инфузию допамина, в/в растворов для парентерального питания и жировых эмульсий

Таблица 6.23 (продолжение)

Тип катетера	Функция катетера	Осложнения	Место постановки	Сестринский уход	Растворы
Катетер диаметром 0,6 мм; ставится врачом с целью катетеризации центральных вен по Сельдингеру. Катетеризация периферических вен осуществляется процедурной медицинской сестрой. Возможна секционная постановка врачом-хирургом	Используется у пациентов, у которых нет других возможностей венозного доступа и которым не нужен Broviac. Одним из показаний для постановки может служить необходимость контроля ЦВД. Время использования периферического катетера не более 2—3 сут.	Инфицирование места постановки, инфильтрат, тромбофлебит, нарушение проходимости катетера. Возможна экстравазация	Место постановки зависит от типа катетера: следовать руководству для постановки центральных и периферических катетеров. Место постановки центрального катетера должно быть подтверждено рентгеноконтрастным исследованием	Следить за состоянием швов и местом постановки катетера с целью своевременного выявления признаков инфицирования и отека. Остальное наблюдение такое же, как и за всеми центральными и периферическими катетерами	Предельная концентрация вводимых растворов зависит от типа катетера: центральный или периферический
Периферический артериальный катетер, тефлоновая канюля 22-24 G; ставится процедурной сестрой или врачом	Применяется у пациентов при невозможности катетеризации пупочной артерии. Используется для взятия пробы на газовый состав крови. Может использоваться для мониторинга артериального давления	Снижение перфузии в вовлеченной конечности, опасность кровотечения. *Все периферические артериальные катетеры должны быть подключены к монитору прямого измерения артериального давления*	Катетеризируется лучевая артерия. Лучше использовать катетеры Jelco или Insyte	Оценивать перфузию в вовлеченной конечности, безопасность соединений систем и тройников; в периферическую артерию не рекомендуется вводить глюкозу. Следует наблюдать за пульсовой волной на мониторе. Промывание катетера может вызвать спазм или эмболию сосуда. Рекомендуется менять системы для вливания и переходники по необходимости во избежание тромбоза и эмболии	В периферический артериальный катетер нельзя вводить лекарства и глюкозу, кроме раствора для промывания: на 1 мл 0,9% раствора NaCl 1ЕД гепарина со скоростью 1 мл/ч

Для проведения инфузионной терапии могут использоваться различные типы катетеров (см. табл. 6.23).

Длина пупочного катетера определяется целью, с которой он поставлен, и рассчитывается путем измерения расстояния от пупка до плеча (латеральный конец ключицы) и далее по таблице (табл. 6.24).

Как известно, периодические ошибки при внутривенном введении жидкостей и препаратов неизбежны. В связи с эти в книге «Современная терапия в неонатологии» (2000) перечислены *десять золотых правил, снижающих опасность внутривенных инфузий*. Считаем необходимым привести их полностью.

- Сведите к минимуму назначения лекарственных препаратов, при возможности вводите их 1-2 раза в день.
- При отсутствии абсолютной необходимости никогда не проводите инфузию ребенку более чем через 2 внутривенных линии в одно и то же время.
- Не набирайте одновременно более 30 мл любой жидкости в любой шприц, который используется для продолжительной инфузий препаратов или кормления новорожденного с массой тела менее 1000 г.
- Каждый час записывайте количество введенной через каждый шприцевой насос внутривенно жидкости, наблюдайте за движением шприца и проверяйте место инфузий.
- При проведении инфузий с использованием большого (500 мл) резервуара и применением перистальтического насоса (или капельницы с пережимающим клапаном и счетчиком капель) благоразумно поместить бюретку между основным резервуаром и контрольной частью. Ограничение количества жидкости в бюретке снизит опасность внезапной перегрузки жидкостью, подсчет количества жидкости, остающейся каждый час в бюретке, ускорит выявление любых ошибок введения.

Таблица 6.24

Длина пупочного катетера, см

(Dunn P.M., 1966)

Расстояние плечо-пупок	Аортальный катетер до диафрагмы	Аортальный катетер до бифуркации аорты	Венозный катетер до правого предсердия
9	11		6
10	12	5	6-7
11	13	6	7
12	14	7	8
13	15	8	8-9
14	16	9	9
15	17	10	10
16	18	10-11	11
17	20	11-12	11-12

- За исключением редких причин, не меняйте режим кормления или инфузионной терапии более чем 1–2 раза в день. Попытайтесь приурочить эти изменения к утреннему или вечернему обходу.
- Не «прогоняйте» введенный во внутривенную линию препарат или жидкость путем временного изменения скорости работы шприцевого насоса. Существует опасность, что шприцевой насос не будет возвращен к прежнему режиму работы, а, кроме того, небезопасно и болюсное введение ребенку с нормальным уровнем сахара в крови неожиданно большого объема глюкозы. Небольшое число детей нуждается во введении какого-либо препарата в виде быстрой болюсной инфузии (кроме случаев острого коллапса).
- Препараты, которые необходимо вводить в течение 30 мин и более, вводятся отдельным шприцевым насосом через инфузионную систему, подключенную к существующей внутривенной линии. Шприц никогда не должен содержать более 2 доз препарата. При проведении такой дополнительной инфузии скорость основной инфузии не должна изменяться.
- Избегайте случайного введения маленьким новорожденным детям избыточных количеств натрия. Применение для промывания катетера растворов геплок, гепсал (растворы гепарина) или 0,9% раствора натрия хлорида иногда достаточно для того, чтобы удвоить суточное поступление натрия маленькому новорожденному ребенку.
- Назначение потенциально токсичных или летальных препаратов (таких, как хлорамфеникол или дигоксин) требует большой осторожности. Существует относительно небольшое число ситуаций, в которых показано применение таких потенциально опасных препаратов.

В этом же руководстве даны, на наш взгляд, необычайно ценные рекомендации для практической работы, которые можно охарактеризовать *«если что-то пошло не так»:*

- Тот ли препарат вы взяли? Проверьте название и дозировку препарата, указанные на ампуле (флаконе) и коробке.
- Не истек ли срок годности препарата? Проверьте маркировку препарата.
- Правильно ли препарат разведен? Прочтите рекомендации в руководстве.
- Тому ли пациенту вы вводите препарат? Проверьте фамилию пациента.
- Правильную ли дозу препарата вы вводите? Два человека независимо друг от друга должны соотнести шаги 1–4 с формой назначения препарата.
- Правильно ли вы подсоединили шприц? Не работайте одновременно с несколькими пациентами — только с одним!
- Проходима ли внутривенная линия? Правильную ли линию Вы выбрали?
- Необходимо ли введение разделяющего и промывающего раствора? Два человека должны проверить содержимое шприца для промывания катетера.
- Избавились ли вы от всех осколков (например, кончиков стеклянных ампул)?
- Правильно ли вы записали свои действия?
- При подозрении на неправильную работу шприцевого насоса или регулятора капельной инфузии выключите оборудование и замените его без изменения установок скорости инфузии.

Парентеральное питание

Показания. Парентеральное питание применяют при невозможности энтерального питания у новорожденных с хирургической патологией желудочно-кишечного тракта (грыжа пупочного канатика, гастрошизис, после операции по поводу непроходимости желудочно-кишечного тракта, осложненных анастомозах, синдроме короткой кишки — удаление 18 см и более при отсутствии илеоцекальной заслонки и 40 см — при ее сохранности), подозрением на некротизирующий энтероколит, при некупируемой диарее и рвоте, искусственной вентиляции легких, у детей с очень малой массой тела при рождении (менее 1,5 кг), а также у любых детей с непереносимостью пищи или при невозможности с начала 2-й недели жизни энтеральным путем обеспечить калораж более 80—90 ккал/кг/сут. Признаками непереносимости пищи являются: остаток пищи в желудке перед следующим кормлением, превышающий 1—2 мл/кг массы или 20% объема предыдущего кормления; постоянные рвота и срыгивания; растяжение живота; присутствие в стуле гема или моно-, дисахаридов.

Принципы. Потребности и состав жидкости для парентерального питания представлены в таблице 6.25.

Таблица 6.25

Потребность и состав жидкостей при поддерживающем полном парентеральном питании
(по А.Харлингу иУ.Бирну, 1991)

Компоненты	[illegible] массы тела ребенка	Количество на 100 мл при использовании периферических вен·	Количество на 1 мл при использовании центральных вен**
Жидкость, мл[1]	100-150		
Калорийность, ккал	80-110	40-50	60-80
Белки, г	2,5-3,0	1,5-2,0	2,0-3,0
Глюкоза, г	10-20	10-12,5	15-20
Жиры, г	1-3,0	Отдельно в виде	Отдельно в виде
Натрий, ммоль	2-4	10-20% эмульсии	10—20% эмульсии
Калий, ммоль	2-4	2	3
		2	2
Кальция глюконат, мг	300-600	400	600
Фосфор, мг	30-60	30	45
Магний, мэкв (мг)	0,4 (5)	0,3 (3,75)	0,4 (5)
Цинк, мкг ***	100,300	70, 200	100, 300
Медь, мкг	20	13	20
Марганец, мкг	1,0-5,0	3,3	5,0
Хром, мкг	0,14-0,2	0,11	0,17
Стандартный набор растворимых поливитаминов, применяемых в педиатрии****	Детям более 1 кг — 30%, 1-2 кг-65%, более 3 кг - 100%	Аналогично	Аналогично

* Для суточного количества 150 мл/кг.
** Для суточного количества 100 мл/кг.
*** Соответственно для доношенных и недоношенных.
**** Стандартный набор включает витамин А - 700 мкг, витамин D — 400 ИЕ, витамин Е (α-токоферол) — 7 мг, витамин К — 10 мкг, витамин В! — 1,2 мг, витамин B_2 — 1,4 мг, витамин B_6 — 1 мг, витамин С — 80 мг, витамин РР — 17 мг, пантотеновую кислоту — 6 мг, биотин — 20 мкг, фолиевую кислоту — 140 мкг, витамин B_{12} — 1 мкг.
[1] Сведения о количестве жидкости, необходимом в разные дни жизни (см. табл. 6.21).

Длительное парентеральное питание лишь глюкозой не является адекватным. Не следует забывать, что pH 5—10% растворов глюкозы равен 3,1—3,5, поэтому за рубежом для парентерального питания новорожденных используют декстрозу, pH которой существенно выше.

Б.В.Гойтсман, Р.П.Веннберг (1996) рекомендуют следующую методику динамики парентерального питания (табл. 6.26).

Например, глубоконедоношенным детям устанавливают катетер для парентерального питания в течение первого часа после рождения и начинают вливать 5% раствор глюкозы (детям с массой более 1,5 кг и доношенным вливают 10% раствор глюкозы) со скоростью 6–8 мг/кг/мин по глюкозе (плод получает глюкозу со скоростью 5 мг/кг/мин, но ведь речь идет о больном ребенке), постепенно увеличивая нагрузку за счет повышения концентрации вливаемой глюкозы до 7,5% и далее (большинство новорожденных не переносит нагрузку глюкозой со скоростью более 12—15 мг/кг/мин), а через 12—24 часа вводят электролитные добавки (кальций, натрий, магний и далее калий), на 3-й день жизни можно начать добавлять растворы аминокислот, в конце первой недели жизни — жировые эмульсии. При развитии гипергликемии на фоне инфузии глюкозы, достигающей более 9 ммоль/л, снижают концентрацию вливаемой глюкозы, при отсутствии эффекта вводят инсулин в дозе 0,1 ЕД/кг/ч или 0,25 ЕД/кг (разово). Желательно при помощи полосок Dextostix следить за глюкозурией.

Недоношенные с массой тела более 1,5 кг и доношенные дети, когда мы надеемся на хорошую толерантность к энтеральному питанию и начало его в течение первой недели жизни, вполне 5 дней могут в качестве парентерального питания получать лишь глюкозосолевые растворы. При переходе на парентеральное питание в любом возрасте его всегда начинают с глюкозы и глюкозосолевых растворов, далее добавляют аминокислоты и, в последнюю очередь, в состав парентерального питания включают жиры. Отношение между «небелковыми» и «белковыми» калориями должно быть приблизительно 10:1.

Отметим также, что приведенные в сноске к таблице 6.25 дозы ряда витаминов, рекомендуемые для парентерального питания, существенно выше, чем

Таблица 6.26

Памятка для расчета инфузии глюкозы, аминокислот и жировых эмульсий
(Гойтсман Б.В., Веннберг Р.П., 1996)

Ингредиент	Стартовая доза	Максимальная доза	Дней до достижения максимальной дозы	Необходимые контрольные тесты	Максимальная калорийность
Глюкоза	Иг/кг*	20 г/кг	6-12**	Глюкоза крови и мочи	80 ккал/кг
Аминокислоты	0,5 г/кг	2,5 г/кг	5-10	Общий белок, азот мочевины, креатинин, pH, печеночные пробы, билирубин	10 ккал/кг
Жировые эмульсии	0,5 г/кг	4 г/кг	8-16	Триглицериды плазмы	44 ккал/кг

' Стартовая доза может быть снижена при непереносимости глюкозы.
'* При непереносимости глюкозы может понадобиться больше времени.

физиологические потребности (см. табл. 6.6). Это обусловлено тем, что часть витаминов разрушается при прохождении растворов по трубочкам и катетерам. Обычно при парентеральном питании нагрузка жидкостью составляет 3/4 от физиологической потребности в воде.

Предпочтительнее для парентерального питания использовать периферические вены, но при этом суточный калораж обычно не превышает 80—90 ккал/кг. Процент осложнений, в том числе тромботических, инфекционных, при пользовании периферическими венами ниже, чем при установке катетеров в центральные вены. В то же время, как видно из данных таблицы 6.23, при парентеральном питании через катетеры, установленные в центральные вены, можно вливать более осмолярные растворы, в частности более концентрированные растворы глюкозы. Максимальная концентрация глюкозы, которую можно вливать в периферические вены — 12,5% раствор, ибо растворы более осмолярные, чем 900 мосм/л, часто вызывают флебиты.

Обычно используют силиконовые катетеры с рентгеноконтрастной меткой (Bovriac) наружным диаметром 1,3 мм, устанавливаемые детским хирургом в бедренную вену. Правильность постановки катетера верифицируют рентгенологически; желательно, чтобы кончик катетера находился на уровне IV грудного позвонка. Периферические вены катетеризируют при помощи бабочек и периферических катетеров. Интралипид можно вводить одновременно с аминокислотами в общий катетер через V-образный коннектор. Аминокислоты вводят через 0,22 микронный фильтр, входящий в комплект коннектора, липиды подключают через 1,2 микронный фильтр, через второе плечо коннектора. Медикаменты не следует смешивать с инфузируемым раствором для парентерального питания (исключение составляют инотропы и адреналин); после их медленного струйного введения через коннектор последний следует промыть изотоническим раствором хлорида натрия и ввести гепариновый замок (см. гл. XVIII).

Катетеры устанавливают в асептических условиях. Места установки катетеров закрывают салфеткой и ежедневно при смене повязок место входа катетера обрабатывают повидон-йодиновой мазью. Есть рекомендации обрабатывать ежедневно место входа катетера 10% повидон-йодом в течение 30 секунд, затем 70% спиртом тоже в течение 30 секунд.

В настоящее время общепризнано, что пупочный катетер нежелательно использовать более 1 сут., так как при его применении в течение более длительного срока существенно увеличивается частота некротизирующего энтероколита.

Длительность «стояния катетера без смены» в разных центрах различна. В ряде клиник рекомендуют менять катетеры каждые 1—2 сут. и есть сторонники того, чтобы оставлять их по крайней мере 7—10 дней.

При полном парентеральном питании для уменьшения возможности тромбирования катетеров в глюкозосолевые растворы добавляют гепарин из расчета 0,2—0,5 ЕД на 1 мл раствора, а в жировые эмульсии — 1 ЕД на 1 мл. Это снижает частоту тромбирования катетеров и, менее четко, — развития внутрисосудистых тромбозов.

В периферической вене катетер может стоять не более 1—2 недель.

При проведении парентерального питания крайне важно асептическое выполнение всех процедур (установка катетера, присоединение и уход за кожей,

Таблица 6.27

Мониторинг (объем обязательного регулярного обследования, наблюдения) при проведении полного парентерального питания

Параметр	Регулярность анализа
Строгий учет количества введенной жидкости и диуреза	Не менее 4 раз в сутки с определением не реже 2 раз в сутки относительной плотности мочи
Масса тела	Ежедневно
Окружность головы, длина тела	Еженедельно
Расчет калоража и компонентного состава вливаемой жидкости	Ежедневно
Клинический анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов, оценкой гематокрита	2—3 раза в первую неделю и далее еженедельно
Посев крови на бактериальную флору	При постановке катетера и далее еженедельно
ЭКГ и измерение артериального давления	Ежедневно
Глюкоза в крови и моче	2-3 раза в день
Na, K, Cl, CO_2, Ca сыворотки крови, КОС крови	Ежедневно в первую неделю, а позднее 2 раза в неделю
Общий белок, белковые фракции, мочевина, билирубин, трансаминазы, холестерин, липиды, магний в сыворотке крови	Не реже 1 раза в неделю
Аммоний в крови	При коме и летаргии
Цинк, медь в крови	Желательно ежемесячно

местом соединения внутривенной линии и трубок от резервуара с вливаемыми растворами, добавление лекарств или их струйное введение), систематический контроль за проходимостью катетера и состоянием региональных к установленному катетеру сосудов, регулярный анализ темпов введения растворов. В связи с возможными техническими осложнениями вливания в ампуле, подключенной к внутрисосудистой линии, постоянно должно быть не более 1/4 суточного количества жидкости, т.е. заполняют ее каждые 6 ч. Объем необходимого мониторинга при проведении парентерального питания представлен в таблице 6.27.

Потенциальные осложнения и побочные эффекты парентерального питания

Осложнения, относящиеся к установке и использованию катетера

Тромбы и эмболы как в катетере, так **и** в сосудах.

Воздушные эмболии.

Воспаление и повреждение окружающих тканей.

Перфорация сосудов и экстравазация.

Пневмоторакс, гидроторакс и гемоторакс.

Повреждения печени, проявляющиеся чаще в виде **холестатического синдрома.**

Гидро- и гемоперикард.

Синдром верхней полой или нижней полой вены.

Синдром нарушения оттока от приводящего **сосуда конечностей.**

Сепсис.

Перегрузка объемом — гиперволемия.

Потери крови.

Электролитный дисбаланс

Гипернатриемия и гипонатриемия.

Гиперкалиемия и гипокалиемия.

Гиперхлоремический и метаболический ацидоз.

Гипохлоремический метаболический алкалоз.

Минеральный дисбаланс

Гиперкальциемия и гипокальциемия.

Гипермагниемия и гипомагниемия.

Гиперфосфатемия и гипофосфатемия с остеопенией.

Углеводный дисбаланс

Гипергликемия и гипогликемия (последняя чаще при прекращении инфузии глюкозы).

Гиперосмолярность и осмотический диурез с дегидратацией.

Осложнения, связанные с поступлением белков и аминокислот

Азотемия.

Гипераммониемия.

Аномальная аминограмма плазмы крови.

Холестатическая желтуха.

Осложнения, обусловленные введением жировых эмульсий

Гиперлипемия.

Гепатомегалия с транзиторным повышением активности в сыворотке крови печеночных энзимов.

Дефицит ненасыщенных жирных кислот.

Лейкопения.

Вытеснение билирубина из мест прочного связывания на альбумине и повышение риска ядерной желтухи.

Отложение липидов в легких.

Гипервитаминозы и гиповитаминозы.

Гематологические осложнения

Тромбоцитопения

Компенсированное или декомпенсированное рассеянное либо диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

Лейкопения.

Железодефицитная анемия.

Дефицит микроэлементов (цинка, меди и др.).

Легочные осложнения

Легочная гипертензия.

Отек легких.

Блокада диффузии кислорода, гиперкапния.

Сепсис.

Кандидозы.

Наиболее частыми являются инфекционные осложнения. В некоторых неонатальных центрах частота сепсиса доходит до 10% у пациентов с «длинными» линиями. Частота инфекционных осложнений при парентеральной терапии резко снижается при централизованном приготовлении в асептических условиях всех инфузируемых растворов для каждого больного индивидуально, работе с катетерами сестер и врачей в одноразовых перчатках.

ГЛАВА VII. ПЕРВИЧНАЯ ПОМОЩЬ НОВОРОЖДЕННОМУ В РОДИЛЬНОЙ КОМНАТЕ. АСФИКСИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Согласно Международному консенсусу по реанимации новорожденных (МКРН; 2000; Pediatrics. - 2000. - V. 106. - №3. - P. 1-16), «не менее чем 10% детей сразу после рождения требуется активная медицинская помощь для того, чтобы они активно закричали, регулярно задышали, приобрели хороший цвет кожных покровов и мышечный тонус, частоту сердцебиений большую, чем 100 в 1 минуту». Среди недоношенных процент требующих указанной помощи гораздо выше. Так, в Москве более чем у 40% детей гестационного возраста менее 32 нед., 20% детей гестационного возраста 32—36 нед. и 10% детей гестационного возраста 37—41 нед. с первых минут жизни самостоятельное дыхание бывает неэффективным (Дегтярев Д.Н., 1999).

В МКРН указано, что ежегодно в мире умирает более 5 млн новорожденных, и в 19% случаев причиной смерти является асфиксия. Эксперты полагают, что более 1 млн смертей новорожденных во всем мире можно было бы предотвратить, если бы на местах совершенствовалась техника первичной помощи новорожденным сразу после рождения.

Частота рождения детей в асфиксии — 1—1,5% (с колебаниями от 9% среди детей гестационного возраста при рождении менее 36 нед. до 0,3% — среди детей со сроком гестации более 37 нед.).

Терминология. ***Асфиксия новорожденного*** — отсутствие газообмена в легких ребенка после рождения, т.е. удушье — неспособность дышать при наличии других признаков живорожденности. Типичные биохимические проявления асфиксии — гипоксемия, гиперкапния и патологический ацидоз. Термин «асфиксия новорожденного» — самый неточный из используемых в неонатологии хотя бы потому, что в переводе с греческого означает «беспульсие», а такие дети обычно — мертворожденные.

Кардиореспираторная депрессия при рождении — синдром, характеризующийся угнетением при рождении и в первые минуты жизни основных жизненных функций; проявляется брадикардией, пониженным мышечным тонусом, гиповентиляцией, т.е. неэффективным дыханием, артериальной гипотензией, но нередко при отсутствии в крови гиперкапнии. При этом обычно у ребенка имеется один или два вышеупомянутых симптома угнетения жизнедеятельности, и оценка по шкале Апгар через 1 мин после рождения составляет 4—6 баллов. Частота рождения детей с кардиореспираторной депрессией разной степени, по данным различных авторов, доходит до 10—15%. Обычно этим детям требуется лишь создание оптимальных условий окружающей среды и временная дыхательная и/или другая поддержка (до данным МКРН, 5—10% всех новорожденных сразу после рождения требуется вспомогательная вентиляция легких), и через 5 минут оценка по шкале Апгар становится 7 баллов и выше.

У таких детей прежде диагностировали легкую или среднетяжелую асфиксию при рождении и назначали совершенно им не требующуюся жидкостную и фармакотерапию.

Акте-, интра-, перинатальная гипоксия — термин, используемый при выявлении у плода брадикардии, вторичной к гипоксемии и резкому снижению перфузии, оксигенации тканей, вторичному метаболическому ацидозу из-за нарушений дыхательной функции плаценты до или в родах, безотносительно к этиологии патологического процесса.

Реанимация (оживление) — восстановление легочных или сердечных функций после их прекращения (т.е. после периода отсутствия дыхания или сердцебиений).

Первичное апноэ — начальный физиологический ответ на острую перинатальную гипоксию — прекращение дыхательных движений, брадикардия, транзиторная артериальная гипертензия (рис. 7.1) и следующие за ними периодическое гаспинг-дыхание (судорожное дыхание, регулируемое центром, расположенным в каудальной части продолговатого мозга, с максимальным сокращением инспираторных мышц и пассивным выдохом обычно при затруднении прохождения воздуха на выдохе через верхние отделы дыхательных путей, прежде всего через голосовую щель). Начатое в этой фазе оживление требует кратковременной вспомогательной вентиляции легких (ВВЛ), практически всегда результативно — быстрый эффект, хороший прогноз.

Вторичное апноэ — вторичная остановка дыхания (прекращение дыхательных движений грудной клетки) после гаспинг-дыхания, следовавшего за первичным апноэ. Типично падение артериального давления, брадикардия, мы-

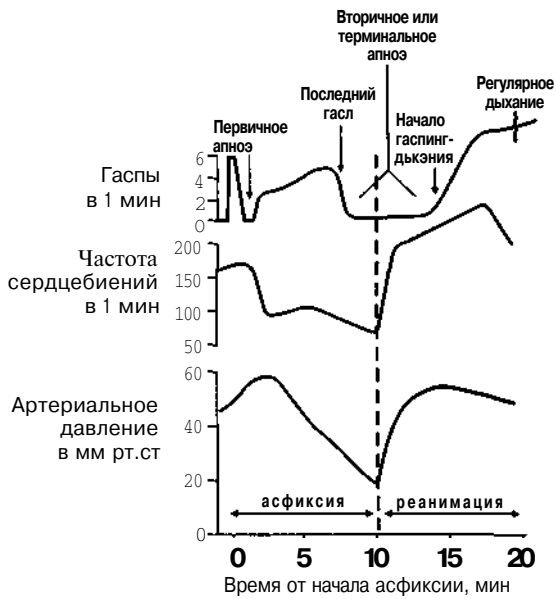


Рис. 7.1. Динамика кардиореспираторных параметров во время развития асфиксии и реанимации у плода обезьяны (по Г.Доссу).

шечная гипотония. Оживление, начатое в этой фазе перинатальной гипоксии, требует не только ВВЛ, но и ИВЛ с последующей сосудисто-сердечной интенсивной терапией и, обычно, медикаментозной терапией, в частности полиорганных нарушений. Восстановление жизнедеятельности новорожденного — медленное, прогноз не всегда благоприятный.

Асфиксия острая — асфиксия новорожденного, причиной которой являются лишь интранатальные факторы (см. ниже).

Асфиксия, развившаяся на фоне хронической внутриутробной гипоксии — асфиксия новорожденного, развивавшегося антенатально в условиях длительной плацентарной недостаточности, анте- и/или длительной гипоксии (более 4 нед.).

Этиология. Причиной рождения ребенка в условиях кардиореспираторной депрессии могут быть:

А. Срессированные роды.

Б. Лекарства, полученные интранатально от матери — анестетики и анальгетики, антидепрессанты, магния сульфат, адреноблокаторы (см. табл. 3.6).

В. Постгеморрагический шок — фетоматеринские и фетофетальные трансфузии, преждевременная отслойка плаценты, разрывы сосудов пуповины и др. (см. гл. XVIII).

Г. Травма — внутричерепные повреждения, кровоизлияния при быстрых родах, ягодичном и тазовом предлежании, использовании акушерских щипцов, вакуум-экстрактора.

Д. Собственно болезни плода: сердца, легких, мозга — врожденные аномалии, травмы или инфекционные поражения.

Е. Асфиксия новорожденных — одна из частых причин кардиореспираторной депрессии.

Ж. Неустановленные причины: нередко причину рождения ребенка с кардиореспираторной депрессией и низкой оценкой по шкале Апгар выявить не удается.

В МКРН перечислены следующие факторы, ассоциированные с неонатальной депрессией и асфиксией (табл. 7.1).

Что касается присутствия мекония в околоплодных водах, то его обнаруживают в 12—15% родов, но лишь у каждого 5-го из таких детей обнаруживают фетальный дистресс и аспирацию мекония, т.е. меконий в трахее.

Суммируя изложенное, можно выделить *5 ведущих механизмов, приводящих к острой асфиксии новорожденных:*

1) прерывание кровотока через пуповину (истинные узлы пуповины, сдавления ее, тугое обвитие пуповиной вокруг шеи или других частей тела ребенка);

2) нарушение обмена газов через плаценту (преждевременная полная или неполная отслойка плаценты, предлежание плаценты и др.);

3) неадекватная гемоперфузия материнской части плаценты (чрезмерно активные схватки, артериальные гипотензия и гипертензия любой этиологии у матери);

4) плохая оксигенация крови матери (тяжелые анемия, сердечно-сосудистые заболевания, дыхательная недостаточность);

5) недостаточность дыхательных усилий новорожденного (иатрогенная — влияние медикаментозной терапии матери; антенатальные поражения мозга плода, врожденные пороки развития легких и др.).

Наиболее высок риск рождения в асфиксии у недоношенных, переношенных и детей с задержкой внутриутробного развития. У многих новорожденных име-

Таблица 7.1

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

Антенатальные факторы	Интранатальные факторы
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 легких почек	Преждевременные роды
Анемия или изоиммунизация	Стремительные роды
Мертворождение или неонатальная смерть детей от предыдущих беременностей	Хориоамнионит
Кровотечения во II—III триместрах беременности	Безводный промежуток более 18 ч
Инфекции матери	Затяжные роды (более 24 ч)
Многоводие	Второй период родов более 2 ч
Маловодие	Брадикардия плода
Недонашивание	Недонашивание
Перенашивание	Общая анестезия в родах
Многоплодная беременность	Тетания матки
Несоответствие размеров плода сроку беременности	Наркотики, полученные матерью в течение 4 ч до родов
Лекарственная терапия: препараты лития препараты магния адренэргические блокаторы	Околоплодные воды, окрашенные меконием
Наркомания матери	Выпадение пуповины
Пороки развития плода (выявленные при УЗИ)	Отслойка плаценты
Сниженная двигательная активность плода	Предлежание плаценты
Отсутствие перинатального медицинского сопровождения (помощи)	
Возраст матери менее 16 и более 35 лет	

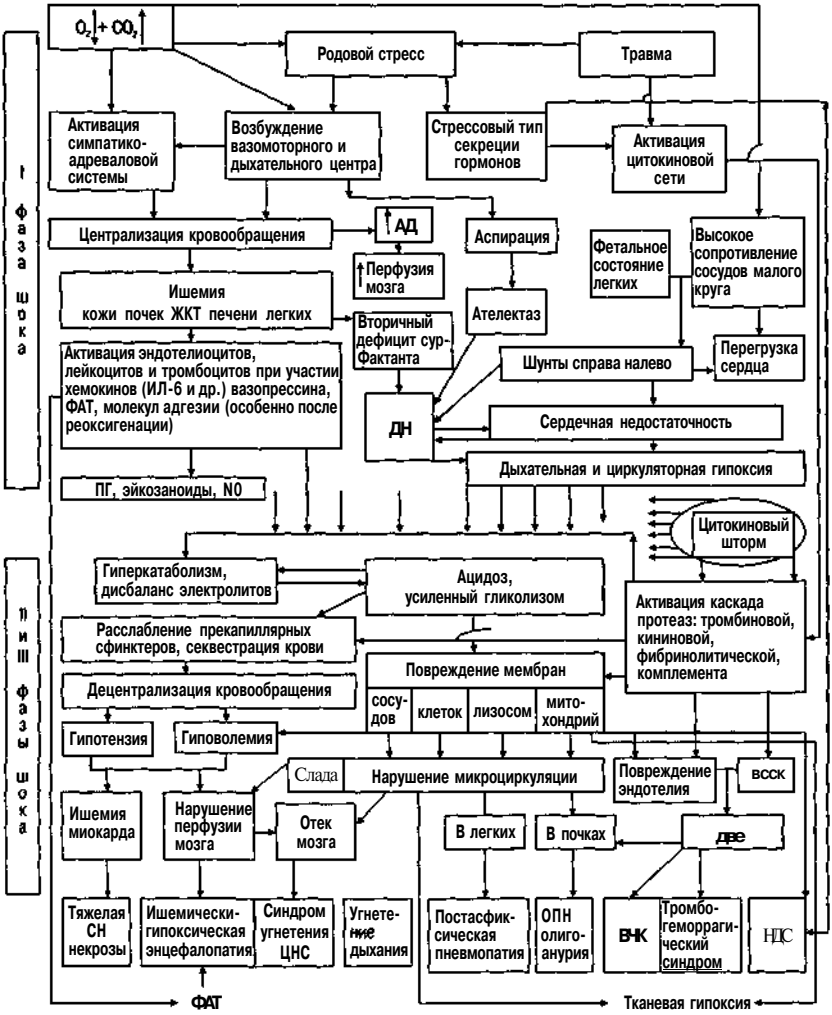


Схема 7.1. Патогенез острой асфиксии новорожденных, не осложненной хронической антенатальной гипоксией

АД — артериальное давление; О П Н — острая почечная недостаточность; ЦНС — нейтральная нервная система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ДН — дыхательная недостаточность; ВССК — внутрисосудистое свертывание крови; N0 — оксид азота; ПГ — простагландины; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови); ВЧК — внутричерепное кровоизлияние; СН — сердечная недостаточность; ФАТ — фактор активации тромбоцитов; НДС — иммунодефицитное состояние.

ется сочетание факторов высокого риска развития как анте-, так и интранатальной гипоксии, хотя не обязательно антенатальная гипоксия приводит к рождению ребенка в асфиксии.

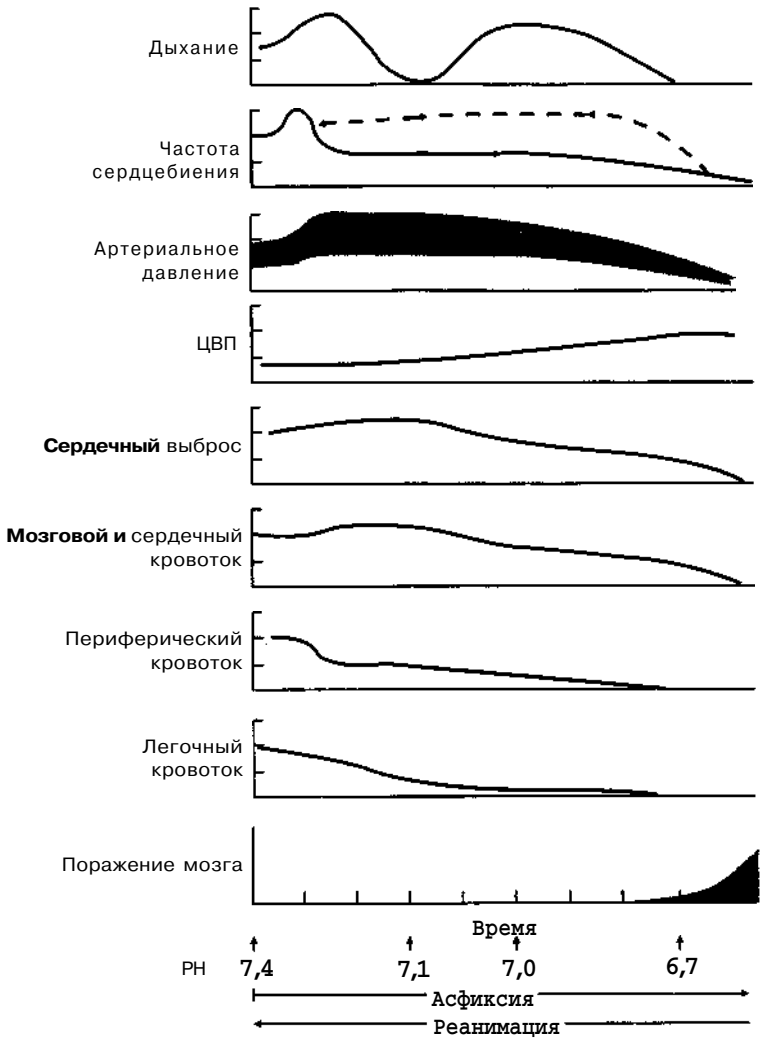


Рис. 7.2. Последовательность кардиореспираторных изменений при асфиксии и реанимации (по Г.Эвери и соавт., 1987)

По горизонтальной оси: время в минутах при нарастании тяжести асфиксии. При полном прекращении газообмена в легких длительность всего изображенного процесса — 10 мин. Процессы обратимы с момента начала реанимации.

Патогенез. ***Кратковременная умеренная внутриутробная гипоксия*** (схема 7.1 рис. 7.2) вызывает включение механизмов компенсации, направленных на поддержание адекватной оксигенации тканей плода. Увеличивается выброс глюкокортикоидов, число циркулирующих эритроцитов и объем циркулирующей крови. Возникает тахикардия и, возможно, некоторое повышение систолического давления без увеличения сердечного выброса. Увеличивается двига-

тельная активность плода и частота «дыхательных» движений грудной клетки при закрытии голосовой щели, что также способствует компенсации гемодинамических нарушений.

Упомянутые изменения определяются тремя известными в настоящее время *путями приспособления* (адаптации, реакций защиты) плода к *нарастающей гипоксии:*

1) *физиологический* — повышение симпатической активности (активация синтеза норадреналина и адреналина параганглиями и мозговым слоем надпочечников плода);

2) *метаболический* — активация анаэробного гликолиза;

3) *фармакологический* — повышение синтеза тормозного медиатора в головном мозге — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), а также эндогенных опиатов, аденозина.

Тяжелая и/или длительная гипоксия влечет за собой срыв механизмов компенсации, что проявляется прежде всего истощением симпатоадреналовой системы и коры надпочечников, артериальной гипотензией, брадикардией, коллапсом.

Продолжающаяся гипоксия приводит к активации анаэробного гликолиза. Нарастающий дефицит кислорода заставляет организм централизовать кровообращение: снизить оксигенацию кишечника, кожи, печени, почек и преимущественно кровоснабжать жизненно важные органы (головной мозг, сердце, надпочечники). Централизация кровообращения, в свою очередь, усугубляет тканевой метаболический ацидоз (в крови резко увеличивается уровень лактата). Развиваются снижение двигательной активности плода, частотной активности на ЭЭГ, числа дыхательных экскурсий грудной клетки, появляется брадикардия.

Патологический ацидоз увеличивает проницаемость сосудистой стенки и клеточных мембран. Это приводит к гемоконцентрации, сладжированию эритроцитов, образованию внутрисосудистых тромбов, выходу жидкой части крови в интерстициальное пространство, гиповолемии. Повышение проницаемости клеточных мембран вызывает дисэлектролитемию (гиперкалиемию, гипомагниемию, гипокальциемию) и может спровоцировать ДВС-синдром.

Гипоксическая энцефалопатия, которая является самым грозным клиническим проявлением тяжелой асфиксии, *возникает прежде всего вследствие энергодефицита нейронов* из-за ишемии ткани головного мозга (артериальная гипотензия при АД на локтевой артерии менее 50 мм рт.ст., тромбозы венул и артериол, нарушение венозного оттока из-за отека головного мозга), патологического ацидоза, а также дисэлектролитемии, мелких кровоизлияний в ткань мозга и субарахноидальное пространство. Наличие таких кровоизлияний не служит главным прогностическим критерием как в остром периоде, так и для дальнейшего нервно-психического развития. Поражения головного мозга обусловлены не только изменениями его в момент гипоксии, но и могут возникать в процессе реанимации ребенка, в постгипоксическом периоде, что в настоящее время обычно объясняют накоплением в крови и тканях избытка свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов («кислородный парадокс» — токсичность избытка кислорода после периода длительной

гипоксии), протеолитических ферментов, ионов кальция в цитозоле нейронов и др. Отсюда вытекает опасность чрезмерно активной, неконтролируемой оксигенотерапии в неонатологии. Считается, что мозг новорожденных более устойчив к гипоксии, чем мозг взрослых, и поражения мозга в неонатальном периоде при гипоксии возникают только в структуре полиорганной недостаточности. Однако последствия перенесенной новорожденным гипоксии — прежде всего неврологические, а остальные функциональные системы, как правило, самовосстанавливаются.

Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы включает:

- Неонатальную легочную гипертензию и персистирование фетальных коммуникаций.
- Транзиторную дисфункцию миокарда с или без ишемических некрозов и сниженной, нормальной или даже повышенной сократительной функцией сердца.
- Расстройства ритма.

Гипоксия поддерживает также высокое сопротивление в сосудах легких *(легочная гипертензия),* что наряду **с** артериальной гипотензией приводит к патологическому шунтированию (справа налево через артериальный проток и овальное отверстие; рис. 7.3).

Факторами, усугубляющими, а иногда и определяющими тяжесть поражения головного мозга у ребенка, являются антенатальные нарушения. Патогенез асфиксии новорожденных, развивающейся на фоне хронической антенатальной гипоксии, представлен на схеме 7.2.

Антенатальная хроническая гипоксия вызывает *замедление* темпов *роста капилляров головного мозга,* что приводит к увеличению объема цилиндра Крога (участок ткани головного мозга на один функционирующий капилляр). Как показали экспериментальные исследования, нарушение темпов роста и ветвления капилляров головного мозга у плода и новорожденного продолжается даже после окончания действия гипоксии. Вслед за гемодинамическими расстройствами наступают дегенеративные изменения паренхимы мозга и нейроглии. У 20—25% *детей,* родившихся в состоянии тяжелой сочетанной асфиксии, имеются *пороки развития мозга.*

На заключительном этапе периода изгнания даже нормальных родов уменьшение в момент схваток плацентарного кровотока, увеличение потребления кислорода тканями плода приводят к существенному снижению PaO_2 в крови плода, в частности в пупочных артериях, что является одним из важнейших компонентов родового стресса. Однако здоровый ребенок не рождается в состоянии первичного апноэ, ибо у него при рождении нет брадикардии. Отсутствие же дыхания при рождении у здорового ребенка обусловлено, наиболее вероятно, «самонаркозом», «родовым катарсисом» с избытком эндогенных эндорфинов (подробности — см. в гл. IV). Для ребенка же, подвергшегося перинатальной гипоксии, родовой стресс наступает в условиях уменьшения или даже исчерпания резервов адаптации, а отсюда он может родиться как в состоянии первичного, так и вторичного апноэ. Учитывая то, что неонатолог не может быть полностью уверен, какое апноэ имеется у ребенка — первичное или вторичное, всегда надо не терять времени на повторную стимуляцию активного дыхания внешними стимулами (шлепки,

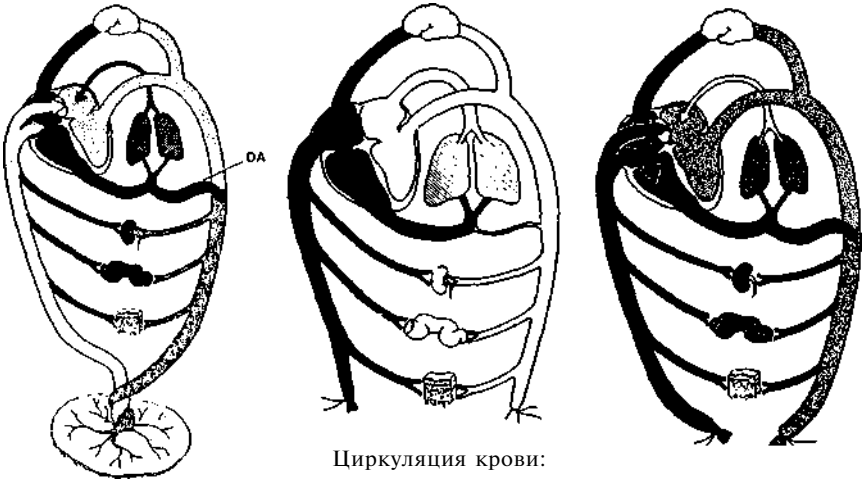


Рис. 7.3. Особенности циркуляции крови у плода, здорового новорожденного и новорожденного с асфиксией (по Г.Эвери и соавт.,1987).

Циркуляция у плода. Оксигенированная кровь от плаценты течет по пупочной вене (незаштрихованный сосуд) в портальный синус печени (на рис. отсутствует), и часть крови достигает печени, а часть через венозный (аранциев) проток попадает в нижнюю полую вену, где соединяется с кровью, идущей от внутренних органов (на рис. — почки, кишечник, кожа). Около половины крови из нижней полой вены, попадая в правое предсердие через овальное отверстие, течет в левое предсердие, где смешивается с кровью из легочной вены. Относительно хорошо оксигенированная кровь (очень редкая штриховка) попадает в сердце, мозг и восходящую аорту. Другая половина крови из нижней полой вены смешивается с кровью из верхней полой вены и уже слабо оксигенирована (темный цвет), она попадает в левый желудочек. Из-за спазма легочных артериальных сосудов большая часть крови через открытый артериальный (боталлов) проток течет в нисходящую аорту, где она, конечно, менее оксигенирована (интенсивная штриховка), чем в восходящей аорте (разреженная штриховка).

Циркуляция у здорового новорожденного. После расправления легких и перевязки пупочных сосудов легочный кровоток резко увеличивается, и из-за повышения системного давления и давления в левом предсердии межпредсердная перегородка «захлопывает» межпредсердное (овальное) отверстие (одновременно резко падает давление в правом предсердии). Сразу после рождения кровь протекает через артериальный проток слева направо. Однако через некоторое время давление в легочной артерии и аорте выравнивается и под влиянием повышения напряжения кислорода в крови тормозится синтез вазодилататорных простагландинов стенкой артериального протока и он спазмируется. Кровоток становится таким же, как и у взрослых.

Циркуляция у новорожденных, родившихся в асфиксии. Расправление легких у рожденных в асфиксии неполное, сосудистое сопротивление в легких - высокое, легочный кровоток — низкий при нормальном количестве крови в легочной вене, кровоток через артериальный проток (справа налево) высокий, овальное отверстие открыто, ибо в левом предсердии давление ниже, чем в правом предсердии, и кровоток через отверстие идет также справа налево. Частично венозная кровь идет к мозгу из восходящей аорты. Кровь в нисходящей аорте также бедна кислородом. В целом кровоток напоминает кровоток плода.

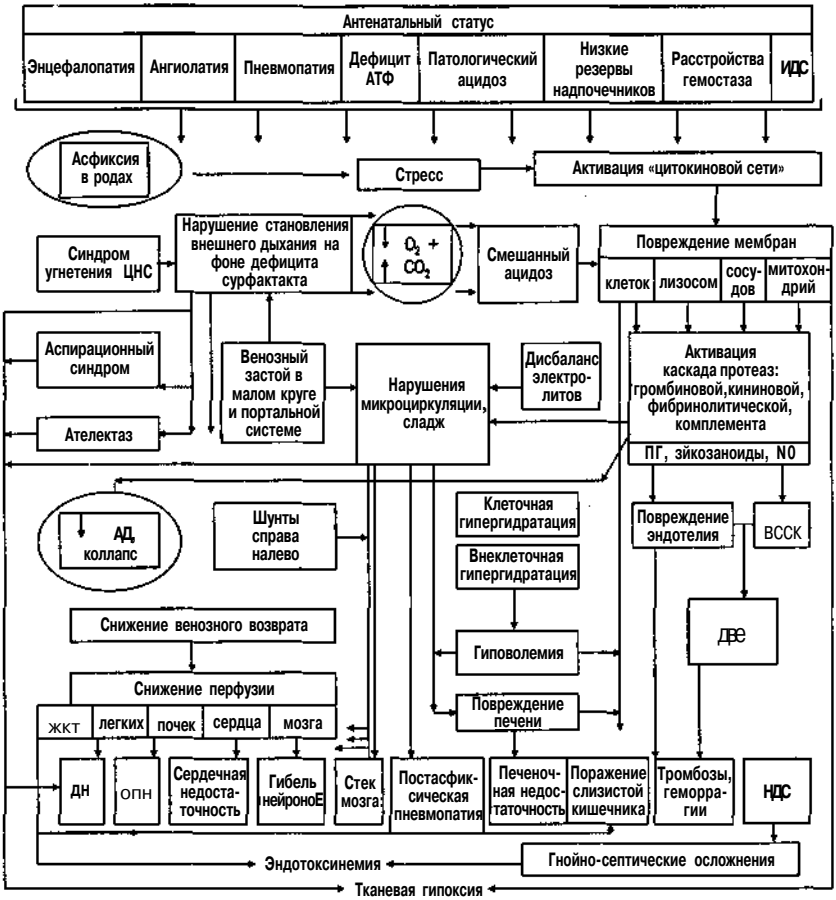


Схема 7.2. Патогенез асфиксии новорожденных, возникшей на фоне хронической антенатальной гипоксии

АД — артериальное давление; ДН — дыхательная недостаточность; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; АТФ — аденозинтрифосфат; О П Н — острая почечная недостаточность; ЦНС — центральная нервная система; N0 — оксид азота; ПГ — простагландины; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови; СН — сердечная недостаточность; ФАТ — фактор активации тромбоцитов; ИДС — иммунодефицитное состояние; ВССК — внутрисосудистое свертывание крови.

щелчки по пятке и др.), а на первой же минуте жизни стремиться к ликвидации гипоксии у ребенка при помощи вспомогательного или искусственного дыхания.

Важнейшим повреждающим фактором при асфиксии является гипоперфузия тканей, зависящая прежде всего от артериальной гипотонии и функционального состояния мозга и сердца. Если при острой интранатальной среднетяжелой асфиксии за счет сохранения ауторегуляторных спо-

собностей при умеренном снижении системного кровяного давления интенсивность мозгового кровотока не уменьшается за счет понижения сопротивления кровотоку в мозге, то у детей с тяжелой асфиксией, особенно после перенесенной длительной внутриутробной гипоксии, этого нет, и *интенсивность мозгового кровотока всецело определяется системным давлением* и КОС крови. Однако чрезмерно высокое артериальное давление, гиперволемия, могущие возникнуть, в частности, при очень активной жидкостной фармакотерапии, резко усиливает интенсивность мозгового кровотока и внутричерепное давление, способствуя этим развитию *отека мозга и внутричерепных кровоизлияний.* Считается, что у доношенных новорожденных надо поддерживать артериальное давление в пределах 50—55 мм рт.ст., а у глубоконедоношенных — в пределах 35—40 мм рт.ст. Другим фактором, который может обусловить гиперволемию, является чрезмерно активная секреция у части детей антидиуретического гормона (АДГ). *Синдром избыточной секреции* АДГ проявляется олигурией, гипонатриемией, гиперволемией, гипоосмолярностью плазмы, но повышением относительной плотности и осмолярности мочи. Это может провоцировать развитие отека мозга, судороги, мышечную гипотонию и гипорефлексию. Олигурия у детей с тяжелой гипоксией и шоком может быть, конечно, обусловлена и преренальной почечной недостаточностью, канальцевым некрозом, ДВС-синдромом с тромбозами сосудов почек (см. гл. XXII).

Таким образом, тяжелая перинатальная гипоксия может вызывать *множественные органные* (или функциональных систем) *дисфункции,* которые можно обобщить следующим образом (табл. 7.2).

Безусловно, одной из причин неврологических и дыхательных расстройств у детей, родившихся в асфиксии, могут быть повреждения спинного мозга, обусловленные как длительной внутриутробной гипоксией, так и травматизмом в родах.

Что касается головного мозга, то считается, что острая интранатальная асфиксия приводит прежде всего к изменениям в парасагиттальных, корковых отделах, тогда как длительная острая или хирургическая гипоксия — к повреждениям в таламической области, стволовых, базальных отделах. Первая группа повреждений нередко проявляется в раннем неонатальном периоде симптомом «слабых, вялых плеч», а вторая — глазной симптоматикой с расстройствами двигательной активности глазных яблок, приступами апноэ, гаспинг-дыханием, длительным сохранением потребности в ИВЛ, склонностью к летаргии, коме, позднему появлению сосательного рефлекса, более высокой потребностью в глюкозе. Подробнее о гипоксически-ишемической энцефалопатии — см. гл. XI.

Классификация. В 1950 г. американский акушер Виржиния Алгар предложила шкалу клинической оценки состояния новорожденных через 1 и 5 минут после рождения (табл. 7.3).

Здоровые новорожденные имеют оценку по шкале Алгар 7—10 баллов, т.е. у них могут быть акроцианоз, некоторое снижение мышечного тонуса и рефлекторной возбудимости за счет физиологичной для них централизации кровообращения при «катехоламиновом» и «эндорфиновом» всплеске в родах.

Таблица 7.2

Полиорганные поражения при тяжелой асфиксии

Центральная нервная система	Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, отек мозга, внутричерепные кровоизлияния, судороги, а у недоношенных — перивентрикулярные поражения
Легкие	Синдром аспирации мекония, разрушение сурфактанта, постгипоксическая пневмопатия, легочная гипертензия
Сердечно-сосудистая система	Патологическое шунтирование, легочная гипертензия, гиперволемия, гиповолемия, шок, полицитемия, ишемические некрозы эндокарда, транзиторная дисфункция миокарда, расстройства сердечного ритма, трикуспидальная недостаточность
Почки	Олигурия, острая почечная недостаточность без или с тромбозами сосудов
Желудочно-кишечный тракт	Рвота, срыгивания, функциональная непроходимость, некротизирующий энтероколит, дисфункция печени
Обмен веществ	Патологический ацидоз (обычно смешанный), чрезмерная активация перикисного окисления липидов, гипогликемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипомагниемия, а у недоношенных — гипераммониемия
Гемостаз	Дефицитная (геморрагическая — дефицит витамина К и др.) или тромботическая направленность, включая тромбоцитопению, ДВС-синдром
Иммунитет	«Цитокиновый шторм», вторичный иммунодефицит, предрасполагающий к госпитальному инфицированию, активации и генерализации внутриутробных инфекций

Таблица 7.3

Шкала Апгар

Симптомы	Оценка в баллах		
	0	1	2
Сердцебиения (частота в 1 мин)	Отсутствуют	Менее 100	100 и более
Дыхание	Отсутствует	Брадипноэ, нерегулярное	Хорошее, плач, громкий крик
Мышечный тонус	Конечности свисают	Некоторое сгибание конечностей	Активные движения
Рефлекторная возбудимость (реакция на носовой катетер, раздражение подошв)	Не реагируют	Гримаса	Кашель, чихание, крик
Окраска кожи	Генерализованная бледность или генерализованный цианоз	Розовая окраска тела и синюшная конечностей (акроцианоз)	Розовая окраска всего тела и конечностей

Общепринято, что если оценка по шкале Апгар через 5 мин не достигла 7 баллов, то ее проводят и фиксируют каждые следующие 5 мин до того момента, когда она достигнет 7 баллов и более. Динамическая оценка по шкале Апгар

и ценный показатель для объективизации состояния ребенка при рождении — верификации эффективности медицинских мероприятий сразу после рождения, но она не имеет абсолютного значения как в диагностическом, так и в прогностическом плане по следующим соображениям:

- в настоящее время начинать реанимационные мероприятия (точнее, первичную медицинскую помощь) новорожденному принято уже на первой минуте жизни;
- 25-75% новорожденных со значительным ацидозом при рождении имели нормальную оценку по шкале Апгар; оценка по шкале Алгар не коррелирует не только с выраженностью ацидоза при рождении, но и с другими возможными метаболическими нарушениями (гипогликемия, гипокальциемия, гипераммониемия и др.), характером асфиксии (острая или развившаяся на фоне хронической внутриутробной гипоксии) и не позволяет дифференцировать терапию;
- низкая оценка по шкале Апгар через 1 мин — не синоним асфиксии, так как она может быть следствием кардиореспираторной депрессии при рождении, что, однако, не сказывается на характере и времени реанимационных мероприятий при рождении ребенка; соответственно оценка по Апгар не должна быть единственным критерием диагностики асфиксии;
- прогностическая значимость оценки по шкале Апгар через 1 и 5 мин невелика, но она существенно возрастает, если оценка 0—3 балла сохраняется на 10-й, 15-й и 20-й минутах жизни (согласно обзору B.S.Carter и соавт., 1993, у доношенных детей, имеющих оценку 0—3 балла через 1 мин, неонатальная смертность составляет 5,6%, тогда как при оценке 0—3 балла через 20 мин — 59%; при тех же временных интервалах у детей с очень низкой массой тела при рождении неонатальная смертность была соответственно 50% и 100%; по данным тех же авторов, частота развития в последующем детского церебрального паралича у выживших доношенных детей при оценке по шкале Апгар 0—3 балла через 5 мин — 1%, через 15 мин - 9%, через 20 мин - 57%).

Оценка по шкале Апгар в Международной классификации болезней X пересмотра отсутствует как диагностический критерий асфиксии новорожденных, а критериями тяжелой асфиксии при рождении, согласно решению Американской академии педиатрии и колледжа акушеров (1994), являются:

- глубокий метаболический или смешанный ацидоз (pH менее 7,0) в крови пуповинной артерии;
- персистирование оценки по шкале Апгар 0—3 балла более 5 мин;
- доказанные полиорганные поражения: сердечно-сосудистой системы, легких, почек, ЖКТ, крови, т.е. полиорганная недостаточность.

Таким образом, тяжелую асфиксию при рождении диагностируют, если у ребенка имеются признаки И, III стадий шока. Здесь есть известное противоречие, ибо мы не всегда можем быть убеждены, что шок у ребенка в асфиксии чисто гипоксический. В частности, нередко тяжелая асфиксия сочетается с кровопотерей плода (в кровоток матери, плаценту, к близнецу, при кровотечении вследствие отслойки плаценты). Кроме того, не всегда в родильном до-

ме есть возможности для круглосуточного определения pH; даже в США они есть лишь в 15% родильных домов (Carter B.S. et al., 1993).

Критериями диагностики тяжелой асфиксии являются:

- оценка по шкале Апгар через 5 мин — 3 балла и ниже;
- клинические признаки полиорганных поражений (хотя бы двух органов + резистентный к инотропным препаратам шок, т.е. длительность введения допамина и/или добутрекса при инфузионной терапии больше 1 часа на фоне адекватной ИВЛ и рациональной температурной защиты).

Среднетяжелую асфиксию следует диагностировать:

- при наличии у ребенка оценки по шкале Апгар через 5 мин менее 6 баллов + признаков шока II стадии, проявившихся в необходимости проведения ИВЛ, потребности в инфузионной терапии в сочетании с инотропами.

И все-таки ***основными критериями тяжести асфиксии должны быть:***

- *ответ на адекватную терапию,*
- *течение и исход патологии в раннем неонатальном периоде,* отражающие выраженность повреждения витальных функций.

Таким образом, ***окончательно тяжесть асфиксии диагностируют не в родильной комнате, а по окончании раннего неонатального периода.***

При кардиореспираторной депрессии при рождении (особенно если причина ее очевидна) у ребенка без отчетливых проявлений другой патологии и гладком течении раннего неонатального периода необходимости ставить какой-либо диагноз нет.

Необходимо различать при постановке диагноза острую асфиксию и асфиксию новорожденных на фоне хронической внутриутробной гипоксии, а также отмечать сопутствующие состояния и диагнозы, осложнения, потребовавшие направленной специфической терапии.

Клиническая картина. ***Умеренная (средней тяжести) асфиксия:*** **состояние** ребенка при рождении обычно средней тяжести. В первые минуты жизни ребенок чаще всего вялый, однако наблюдается спонтанная двигательная активность; реакция на осмотр и раздражение слабая. Физиологические рефлексы новорожденного угнетены. Крик короткий, малоэмоциональный. Кожные покровы цианотичные («синяя асфиксия», по прежней терминологии), однако при дополнительной оксигенации (при помощи маски и др.) быстро розовеют. Нередко при этом остается акроцианоз. После первичной помощи в родильной комнате детям обычно требуется дополнительная оксигенотерапия — с помощью носовых канюль, кислородной палатки, воронки, закрывающей полностью лицо новорожденного. При аускультации сердца выявляют тахикардию, тоны сердца повышенной звучности или приглушены. Дыхание после затяжного первичного апноэ ритмичное, с подвздохами, возможно западение межреберий. Характерны повторные кратковременные апноэ. Аускультативно над легкими возможно ослабленное дыхание, наличие разнокалиберных влажных хрипов непостоянной локализации и звучности. Перкуторный тон чаще с коробочным оттенком.

В первые же часы жизни у этих новорожденных появляется гипервозбудимость. Характерны мелкоразмашистый тремор рук, усиливающийся при крике и беспокойстве, раздраженный крик, нарушение сна, частые срыгивания, ги-

перестезия, положительный симптом Ильпо, спонтанный рефлекс Моро. Изменения физиологических рефлексов новорожденных и мышечного тонуса индивидуальны. Описанные нарушения преходящи и носят функциональный характер, являясь следствием метаболических нарушений и внутричерепной гемодинамики. Состояние детей, перенесших умеренную гипоксию при рождении, в случае проведения адекватной терапии быстро улучшается и становится удовлетворительным к 4—5-м суткам.жизни.

Тяжелая первичная асфиксия: состояние ребенка при рождении расценивают как тяжелое или очень тяжелое. Мышечный тонус, спонтанная двигательная активность, реакция на осмотр и болевое раздражение снижены или отсутствуют. Физиологические рефлексы новорожденных в первые часы жизни обычно вызвать не удается. Цвет кожных покровов цианотично-бледный или бледный («белая асфиксия», по прежней терминологии) и восстанавливается при активной оксигенации (чаще ИВЛ) до розового медленно, что говорит о большой кислородной задолженности, выраженных нарушениях метаболизма и микроциркуляции. Тоны сердца приглушены или глухие, возможно появление систолического шума. Физикальные данные над легкими вариабельны. Меконий обычно отходит до или во время родового акта.

При очень тяжелом состоянии при рождении клиническая картина может соответствовать *гипоксическому шоку*. Кожные покровы бледные или с землистым оттенком. Симптом «белого пятна» 3 с и более, что свидетельствует о гиповолемии. Артериальное кровяное давление (АКД) низкое. Ориентировочно об АКД можно судить по пульсу: если он хорошо прощупывается на лучевой или малоберцовой артерии, то АКД нормальное; если лишь в локтевой и подколенной ямках, в подмышечной и паховой — снижено, а если только в подмышечной и паховой — резко снижено. Самостоятельное дыхание отсутствует. Нет реакции на осмотр и болевое раздражение, наблюдаются адинамия, арефлексия, мышечная атония. Глаза закрыты. Реакция зрачков на свет вялая или отсутствует, возможен как миоз, так и мидриаз, горизонтальный, вертикальный нистагмы. Тоны сердца глухие, иногда их удается выслушать только в эпигастральной области. Характерны тяжелая артериальная гипотензия, грубый систолический шум гемодинамического характера, расширение границ относительной сердечной тупости.

При появлении спонтанных дыхательных движений наблюдается выраженное участие вспомогательной дыхательной мускулатуры. Дыхательные движения аритмичные, частые приступы апноэ. Над легкими выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы (следствие аспирационного синдрома) на фоне ослабленного дыхания (наличие патологических ателектазов).

При пальпации живота выявляют увеличение печени (гемодинамические расстройства особенно характерны для хронической гипоксии), при аускультации отмечают вялую перистальтику кишечника (обусловлена ишемией и метаболическими нарушениями).

Ступорозное состояние у детей, родившихся в тяжелой асфиксии, связывают с *отеком мозга*. В первый час жизни из-за повреждения эндотелия капилляров увеличивается количество лишь внеклеточной жидкости в мозге, возникает отек астроглии, повышается сопротивление току крови в мозге, внутричерепное давление, уменьшается отток венозной крови из мозга. Вследствие это-

го при сохраняющейся системной гипотензии и гипоксемии в нейронах увеличивается количество лактата, а также других недоокисленных и токсических продуктов обмена (аммиак и др.), кальция, перекисных соединений, протеаз, повышается осмолярность, уменьшается пул макроэргов, что приводит уже к отеку-набуханию нейронов, перифокальному воспалению, а на фоне рассеянного, «мозаичного» внутрисосудистого свертывания крови — к некрозам мозга. Отсюда и некоторые важные следствия для терапии: лишь в первый час жизни, наряду с обеспечением (и это прежде всего) адекватного внешнего дыхания, оксигенации и поддержания центральной гемодинамики (ликвидация гиповолемии и, при необходимости, сосудистоактивные вещества — допамин и др.), наиболее рационально применять осмотически активные вещества (сорбитол, маннитол или плазму, альбумин). К концу первого часа жизни уже показаны стабилизаторы мембран — барбитураты, магния сульфат, ноотропы (наиболее изучено применение в неонатальном периоде пирацетама, ноотропила). Конечно, сказанное лишь схема, и при асфиксии на фоне хронической внутриутробной гипоксии уже с первых же минут жизни возможен отек-набухание мозга. Впрочем, согласно МКРН, все эти рекомендации отнесены к классу неопределенных или даже классу **III;** польза их не доказана, а иногда они могут быть даже вредными. Подчеркивается, что гиперволемия, особенно вследствие неадекватно избыточной секреции АДГ, усиливает отек мозга. В связи с этим в лечении таких детей в первый день жизни важнейшую роль приобретает мониторинг электролитемии, ограничения инфузионной терапии (как по объему, так и по темпу введения).

Динамика неврологической картины у таких детей обычно следующая: через несколько часов после рождения или во второй половине первых суток жизни появляются крупноразмашистый тремор, другие признаки гипервозбудимости, выбухание большого родничка на фоне сохраняющейся мышечной гипотонии, отсутствия сосательного рефлекса, а нередко и самостоятельного дыхания. Это улучшение длится 1–2 суток, после чего вновь усиливаются явления ступора, возможно, из-за появления внутричерепных кровоизлияний, метаболических и других нарушений. При благоприятном течении постепенно со 2–3 суток жизни появляются признаки стабилизации гемодинамики, физиологичные для новорожденных рефлексы (чаще всего Бабкина, Моро, хватательный, Таланта) и сухожильные рефлексы, самостоятельное дыхание, глотательный, а затем и сосательный рефлекс.

Течение асфиксии при любой ее тяжести в момент рождения зависит от адекватности выхаживания детей, т.е. знаний, навыков, мастерства наблюдения и анализа персонала, условий внутриутробного развития ребенка и наличия сопутствующих заболеваний и осложнений.

Говоря о различиях в клинической картине острой асфиксии и асфиксии, развившейся на фоне хронической внутриутробной гипоксии, следует подчеркнуть отсутствие симптомов и синдромов, характерных лишь для одной из них. *Для детей, рожденных в асфиксии и перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, характерны следующие особенности:*

- более выраженные при рождении и длительно держащиеся нарушения КОС и гемодинамики (патологический ацидоз, гиповолемия из-за антенатальной ангиопатии и выхода жидкости в межклеточное пространство,

анемия, медленное повышение напряжения кислорода в крови, pH и также медленное снижение BE, гиперкапнии);

- высокая частота дефицитного геморрагического синдрома как следствие гиповитаминоза K, так и низкой белковосинтетической функции печени, повышенной проницаемости сосудистой стенки, угнетения функциональной активности тромбоцитов, тромбоцитопении;
- склонность к более частому развитию и большей тяжести легочных поражений из-за аспирации мекония, персистирующей фетальной циркуляции (легочной гипертензии), состояний, связанных со вторичным дефицитом сурфактанта, воспалительными процессами в легких;
- нередко имеющие место метаболические нарушения и осложнения (гипогликемия, гипомагниемия, гипокальциемия и др.), повышенная чувствительность к кислородотерапии с большей частотой ее осложнений;
- большая частота родового травматизма;
- типичность неврологических расстройств как из-за антенатальной энцефалопатии, так и из-за вышеперечисленных особенностей; при этом у таких детей часты не только кровоизлияния в головной и спинной мозг, но и отек мозга при среднетяжелой асфиксии, развитие гипертензионно-гидроцефального синдрома, а также синдрома вялости, апатии, гиподинамии;
- более редкое развитие ранней выраженной олигурии и большая чувствительность к диуретикам в первые сутки жизни;
- гораздо более частое сочетание с внутриутробными инфекциями с их перинатальной генерализацией и высокая частота приобретенных как ранних, так и поздних бактериальных осложнений;
- большая частота отдаленных последствий, в частности энцефалопатии разной степени и характера выраженности.

Таким образом, суммируя все данные, можно говорить о часто осложненном течении постасфиксического периода у детей, перенесших внутриутробную гипоксию. Отсюда крайняя важность тщательного врачебного наблюдения за этими детьми с использованием обязательного лабораторного и инструментального обследования основных параметров их жизнедеятельности.

Осложнения. Выделяют две группы осложнений — ранние, развивающиеся в первые часы и сутки жизни, и поздние — с конца первой недели жизни и далее. Обе группы осложнений делят по органам и системам.

Среди *ранних осложнений,* помимо *поражений мозга* (отек, внутричерепные кровоизлияния, перивентрикулярные поражения, некрозы), особенно часты *гемодинаминеские* (легочная гипертензия, шок, транзиторная ишемия миокарда, а отсюда и сердечная недостаточность; полицитемия), *почечные* (функциональная преренальная почечная недостаточность из-за артериальной гипотонии, централизации кровотока или органическая почечная ренальная недостаточность вследствие острого тубулярного некроза, отека интерстиция почки, тромбозов почечных сосудов, правда, ренальная почечная недостаточность выявляется обычно лишь к 3—5-му дню жизни), *легочные* (отек, кровотечения, синдром аспирации мекония, вторичный дефицит синтеза сурфактанта, пневмония и др.), *желудочно-кишечные* (парезы и другие дефекты моторики, некротизирующий энтероколит и др.), *гематологические и геморрагические* (анемия,

тромбоцитопения как без, так и вследствие ДВС-синдрома). Клиническое описание их дано в соответствующих главах учебника.

Среди *поздних осложнений* доминируют *инфекционные* (пневмонии, менингит, сепсис, некротизирующий энтероколит и др.) и *неврологические* (гидроцефальный синдром, перивентрикулярная лейкомаляция, проявления и последствия гипоксически-ишемической энцефалопатии), а также *последствия токсичности кислородотерапии* (бронхолегочная дисплазия, ретинопатия и др.).

Диагноз. Асфиксию диагностируют на основании клинических данных, в частности оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, а также динамики основных клинико-лабораторных параметров (см. выше).

Все дети, родившиеся с кардиореспираторной депрессией, в том числе и в асфиксии, подлежат мониторному наблюдению, т.е. длительному, проводимому в зависимости от тяжести состояния при рождении на протяжении нескольких часов или суток, непрерывному слежению за состоянием ряда жизненно важных функций организма и параметров гомеостаза. Мониторинг делят на клинический, лабораторный, аппаратный.

Клинический мониторинг включает: учет динамики массы тела (2—4 раза в сутки); регистрацию температуры тела (4 раза в сутки); динамические записи о коммуникабельности ребенка, беспокойстве, рвоте, срыгиваниях, судорогах, количестве высосанного молока, застое в желудке (при зондовом питании перед каждым следующим кормлением); регулярные отметки (на ИВЛ или ВВЛ каждый час) концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (также ее влажности, температуры) и методики оксигенотерапии, параметрах ИВЛ или ВВЛ и цвете кожи, участии вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, аускультативной картине в легких; учет объема и состава получаемой жидкости (питание, инфузионная терапия); учет всех выделений (мочи, кала, рвотных масс); подведение жидкостного баланса каждые 6–8 часов.

Аппаратный мониторинг: частота сердечных сокращений, артериальное давление, оксигенация тканей. При отсутствии соответствующих мониторов каждый час определяют и записывают результаты указанных нижеследующих параметров. Об оксигенации тканей судят по цвету кожных покровов, а об артериальном давлении — по пульсу (см. выше). Каждые 6 часов оценивают симптом «белого пятна».

Лабораторный мониторный контроль: гематокритное число, гемоглобин, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарная формула; КОС, парциальное давление кислорода и углекислого газа в крови; посевы крови, стула и любого отделяемого у ребенка из местного очага поражения (в ряде клиник в первые часы жизни делают также посевы из слухового прохода как места, где сохраняются околоплодные воды, а также с кожи около пупка, из носоглотки); глюкоза крови, клинический анализ мочи; билирубин сыворотки крови, его фракции; электролиты плазмы: калий, натрий, кальций, магний; общий белок сыворотки крови; мочевина сыворотки крови, активность трансаминаз, коагулограмма. Объем лабораторного обследования и частота его зависят от тяжести состояния ребенка и возможностей стационара, но при тяжелой асфиксии по окончании АВ-реанимации (см. ниже) целесооб-

разно определить КОС, гематокритный показатель, центральное венозное давление (при постановке пупочного катетера), а через 30 мин — глюкозу крови, через 1 ч — калий, натрий, мочевину, общий белок. По показаниям исследования повторяют каждые 6—12—24 ч. В первые-вторые сутки определяют в крови также уровни кальция и магния. В первые сутки уровни гликемии контролируют не реже 1 раза в 3 ч, а в последующие третьи-четвертые сутки 1 раз в 6 ч. Во многих зарубежных клиниках используют правило «четверок» при слежении за уровнем гликемии: 4 раза определяют каждые 30 мин и далее 4 раза последовательно каждые 1, 2, 3, 4 часа.

Указанные сведения — лишь ориентиры, которые модифицируют в зависимости от клинической картины у конкретного ребенка.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальную диагностику у детей с асфиксией проводят с состояниями, вызывающими кардиореспираторную депрессию, а также с острыми кровопотерями (в том числе при травмах внутренних органов), внутричерепными кровоизлияниями, пороками развития мозга, с болезнями сердца, легких, внутричерепной родовой и спинальными травмами, диафрагмальной грыжей. При этом надо помнить, что нередко упомянутая патология может не только ассоциироваться или мимикрировать асфиксию, но и быть причиной ее. У переношенных детей с асфиксией особенно часты синдром аспирации мекония, родовые травмы, персистирующая легочная гипертензия и пневмоторакс, а у недоношенных — синдром дыхательных расстройств, внутричерепные кровоизлияния, синдром гипераммониемии. У доношенных и, особенно, переношенных детей, родившихся в кардиореспираторной депрессии или в асфиксии средней тяжести особо обязателен скрининг на врожденный гипотиреоз.

МКРН рекомендует руководствоваться следующим (табл. 7.4).

Лечение. Асфиксия новорожденных — терминальное состояние, выведение из которого требует использования общепринятых реанимационных принципов, сформулированных П.Сафаром (1980) как ***ABC-реанимация,*** где:

A — airway — освобождение и поддержание свободной проходимости воздухоносных путей;

B — breath — дыхание, обеспечение вентиляции — искусственной (ИВЛ) или вспомогательной (ВВЛ);

C — cordial, circulation — восстановление или поддержание сердечной деятельности и гемодинамики.

Однако у новорожденных имеется ряд особенностей оказания реанимационного пособия в родильном зале, обусловленных как своеобразием реактивности организма этого периода жизни человека, так и тем, что подготовка к реанимации должна быть более активной и длительной, чем даже сам процесс оживления ребенка.

Основные принципы оказания первичной помощи новорожденному при асфиксии и кардиореспираторной депрессии можно сформулировать так:

1) *плановость, превентивность* реанимационного пособия, что обеспечивается:

- готовностью персонала,
- готовностью места и оборудования,
- готовностью медикаментов;

Таблица 7.4

Специфические обстоятельства в реанимации новорожденного ребенка (МКРН, 2000)

Патологическое состояние	Анамнез/клинические признаки	Действия
Механическая блокада дыхательных путей		
Мекониальная или слизистая пробка	Мекониальное окрашивание околоплодных вод. Неудовлетворительная экскурсия грудной клетки	Интубация для отсасывания/вентиляция
Атрезия хоан	Ребенок розовый при крике, синюшный — в покое	Оральный воздуховод. Интубация трахеи
Мальформация глотки	Персистирующие ретракции, плохой вход воздуха	Положение на животе (ничком), катетер по задней стенке глотки
Нарушение функции легких		
Пневмоторакс	Асимметрия дыхания. Персистирующий цианоз/брадикардия. Снижение движения воздуха	Торакоцентез иглой. Незамедлительная интубация
Плевральный выпот/асцит	Персистирующий цианоз/брадикардия	Незамедлительная интубация. Возможно, восполнители объема
Врожденная диафрагмальная грыжа	Асимметрия дыхания. Персистирующий цианоз/брадикардия. Ладьевидный живот. Снижение движения воздуха	Интубация трахеи. Введение желудочного зонда
Пневмония/сепсис	Снижение движения воздуха. Персистирующий цианоз/брадикардия	Интубация трахеи. Возможно, восполнители объема
Нарушения функции сердца		
Врожденный порок сердца	Персистирующий цианоз/брадикардия	Диагностическое обследование
Фетальное/материнское кровотечение	Бледность, неудовлетворительная реакция на реанимацию	Восполнители объема, возможно, включая эритроцитную массу

2) *«температурная защита»* новорожденного;

3) не ожидать оценки по Апгар и *оказывать реанимационное пособие уже на первой минуте жизни;*

4) *ABC-реанимация,* терапия «шаг за шагом» с обязательной обратной связью и оценкой эффективности каждого шага;

5) *асептика* при проведении всех мероприятий;

6) *неврологическая направленность;*

7) *стремление минимизировать медикаментозную терапию,* избежать полипрагмазии, применять препараты с очевидным клиническим эффектом;

8) *осторожное отношение к инфузионной терапии* с медленным струйным/ введением растворов только при наличии специальных показаний (положительный симптом «белого пятна» как свидетельство гиповолемии, шок), а рутинное проведение инфузионной терапии только капельное или при помощи инфузионных насосов, равномерное в течение суток;

9) *стремление как можно раньше начать энтеральное питание* и ограничение по возможности периода полного парентерального питания, но в то же время ребенок никогда не должен голодать или испытывать жажду, быть обезвожен;

10) *мониторное наблюдение в постасфиктическом периоде* (клиническое, аппаратное, лабораторное).

До сих пор выхаживание новорожденных, в том числе и оказание им первой помощи в родильном зале, являются сочетанием знаний, умения, навыков и искусства врача оценить ребенка в целом, стремления к тому, чтобы ребенок «чувствовал себя как можно более комфортабельно, удобно», «выглядел хорошо».

Готовность персонала. Оптимально, когда оказание первичной помощи новорожденному при асфиксии осуществляют два человека (неонатологи или неонатолог и акушер, неонатолог и реаниматолог или специально обученная медицинская сестра). Готовность персонала определяют следующие факторы:

- *постоянный творческий контакт с акушерами* и знание особенностей течения беременности, родов, фармакотерапии матери, состояния плода во время беременности и родов;
- *знание факторов высокого риска рождения ребенка в асфиксии* или с кардиореспираторной депрессией;
- *освоение алгоритма помощи* новорожденным при асфиксии (см. схему 7.3);
- *владение практическими навыками оказания помощи* новорожденному при асфиксии и работы с аппаратурой;
- *контроль готовности оборудования, места, медикаментов;*
- *асептика при выполнении всех манипуляций и процедур.*

На схеме 7.3 представлен алгоритм помощи ребенку в родильной комнате согласно Международному консенсусу по реанимации новорожденных (2000).

Готовность места оказания первичной помощи ребенку, родившемуся в асфиксии. «Островок реанимации» должен быть обустроен в родильном зале или около него и оборудован следующим образом.

- *Апгар-таймер* — включают в момент рождения для четкой регистрации прошедшего с момента рождения времени и оценки по шкале Апгар.
- *Блок оптимизации окружающей среды и температурной защиты* — столик (пеленальный), источник лучистого тепла, стерильные теплые пеленки, защитные экраны, колпаки.
- *Блок восстановления проходимости дыхательных путей* — устройство для отсоса (электроотсос, пневмонический, ножной, груша или др.), оральные воздуховоды, отсосные катетеры, эндотрахеальные трубки разных размеров, детский ларингоскоп.
- *Блок оксигенотерапии* — источник сжатого кислорода (баллон с редуктором или централизованная система), дозиметры (обязательно с возможностью получения кислородно-воздушной смеси разных соотношений,

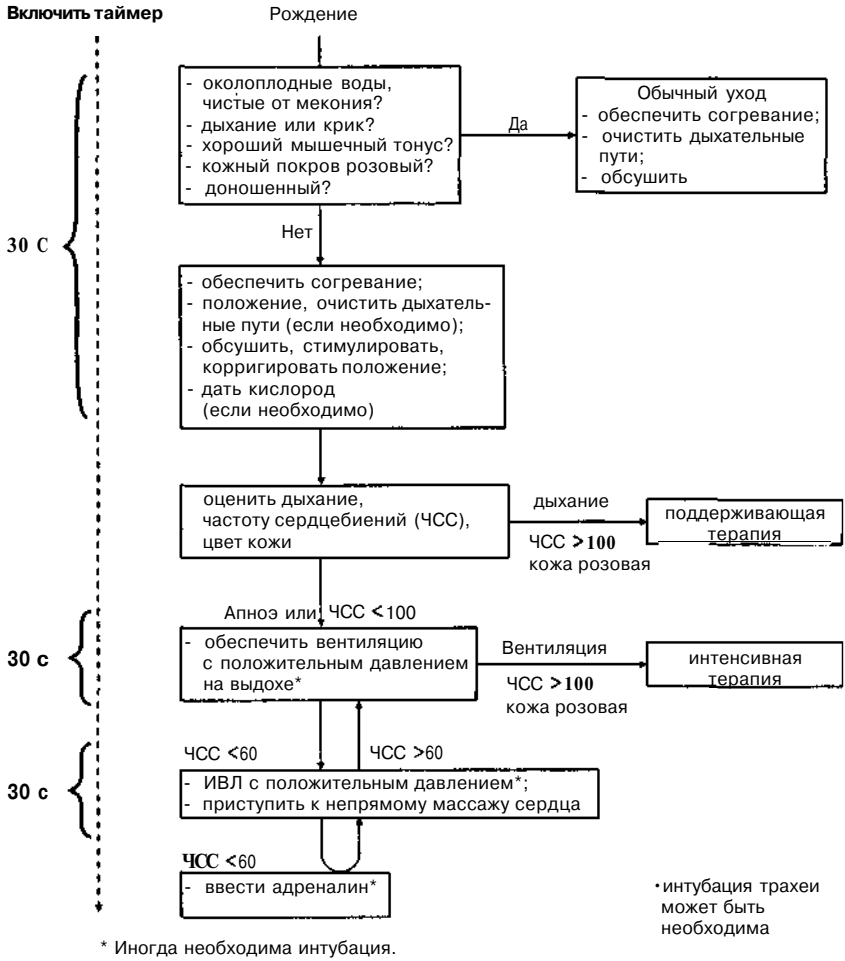


Схема 7.3. Краткий алгоритм оказания первичной помощи ребенку в родильной комнате.

для чего оптимально иметь баллоны со сжатым воздухом), установка для увлажнения и подогрева воздушно-кислородной смеси, набор соединительных трубок и приспособлений для инсуффляции ребенку (тройник Аира, адаптер-маски разных размеров, воронка, головной колпак, набор соединительных трубок). Для надежной работы аппаратов давление в кислородной системе должно быть не менее 3–5 атм.

Блок искусственной вентиляции легких — самораспрaвляющийся дыхательный мешок (типа Амбу, Лэрдал, Беннета и др.), системы Аира (Т-адаптер) Neo-Puff, аппарат для автоматической вентиляции легких типа Бэбилог II, Сикрест, MVP-10 и др.

- Блок медикаментозной терапии — одноразовые шприцы, перчатки, а также инфузаторы («Линеомат» и др.), наборы катетеров для пупочной вены, медикаментов (табл. 7.5).
- Блок контроля жизнедеятельности — кардиомонитор, транскутанный мониторинг уровня оксигемоглобина, аппарат для измерения артериального кровяного давления, секундомер, фонендоскоп.

Контроль готовности места реанимации: комплектность оборудования и лекарственных препаратов; стерильность оборудования, материалов и медикаментов для ухода (с указанием даты стерилизации); контрольная проверка — освещения ларингоскопа, работы дозиметра, аппарата для ИВЛ; включение в электрическую сеть источника тепла, электроотсоса и аппарата для ИВЛ; подключение к кислородной системе дозиметра и аппарата ИВЛ.

На схеме 7.4 представлен более детализированный (по сравнению со схемой 7.3) алгоритм оказания первичной помощи новорожденному в родильном зале, принятый в России.

А-шаг реанимации (I этап) (рис. 7.4) начинается с отсасывания катетером содержимого полости рта уже при появлении головы ребенка в родовых путях

Таблица 7.5

Медикаменты, используемые в родильной комнате для реанимации новорожденных

Препарат	Лекарственная форма	Доза	Путь и метод введения
Адреналин*	0,01% раствор	0,1-0,3 мл/кг	Внутривенно или эндотрахеально, вводить быстро
Восполнители дефицита объема (изотонический раствор натрия хлорида, 5% альбумин, кровь, раствор Рингера)		10 мл/кг	Внутривенно, вводить за 5-10 мин
Натрия гидрокарбонат	0,5 ммоль/л (4,2% раствор)	2-4 мл/кг	Внутривенно, вводить медленно (2 мл в 1 мин) только ребенку с эффективной вентиляцией
Налорфин	0,05% раствор	0,1-0,2 мг/кг	Вводить быстро внутривенно или внутримышечно, подкожно, эндотрахеально
Допамин	0,5% раствор	5—20 мкг/кг/мин	Внутривенно, используя инфузионный насос, следя за пульсом и АД, начиная со стартовой дозы 5 мкг/кг/мин и при необходимости повышая ее до 10-15-20 мкг/кг/мин

* Ампульный 0,1% раствор адреналина гидрохлорида разводят в 10 раз изотоническим раствором натрия хлорида, вводят в дозе 0,1 мл/кг, которую можно каждые 10—15 минут вводить повторно до суммарной дозы 0,3 мл/кг.

(грудная клетка находится еще в родовых путях!), если околоплодные воды окрашены меконием. Отсасывание содержимого носовых ходов может провоцировать брадикардию, а потому эту процедуру надо производить осторожно, а у детей с брадикардией в родах вообще лучше от нее отказаться. Отрицательное давление при отсасывании не должно превышать 100 мм рт.ст. (13,3 кПа или 136 см вод. ст.).

Новорожденные при наличии светлых околоплодных вод абсолютно не нуждаются в проведении отсасывания содержимого из ротовой полости, глотки, носа или желудка после рождения. Интенсивное отсасывание содержимого в подобных случаях, к сожалению, часто продолжает рутинно применяться при неосложненных родах и является основной причиной отсрочки начала спонтанного дыхания или, в случае первичного апноэ, приводит к отсрочке начала необходимой вспомогательной вентиляции.

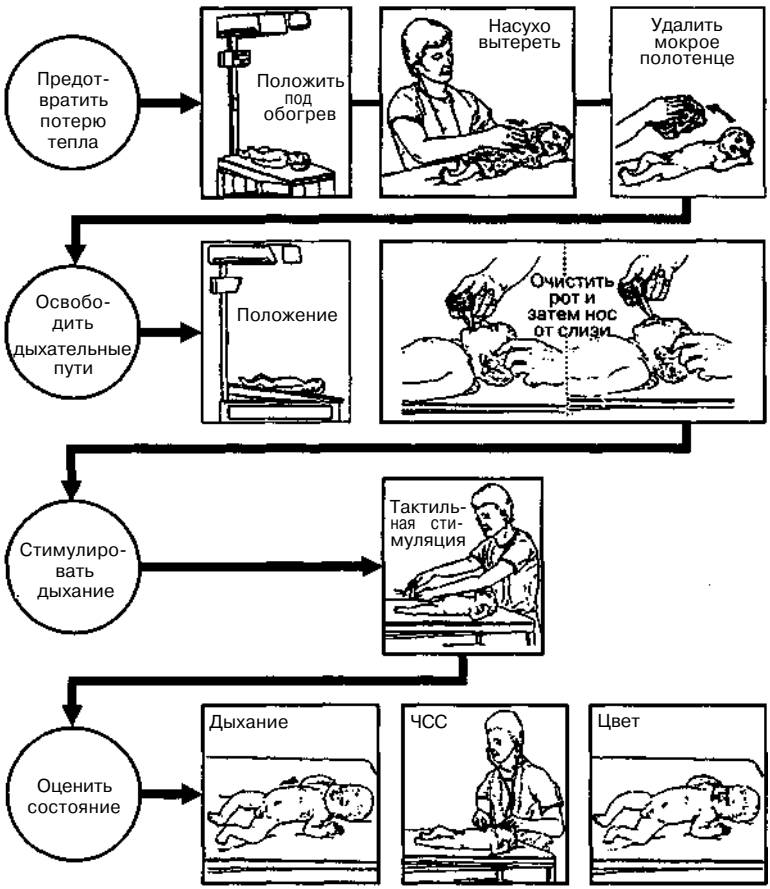
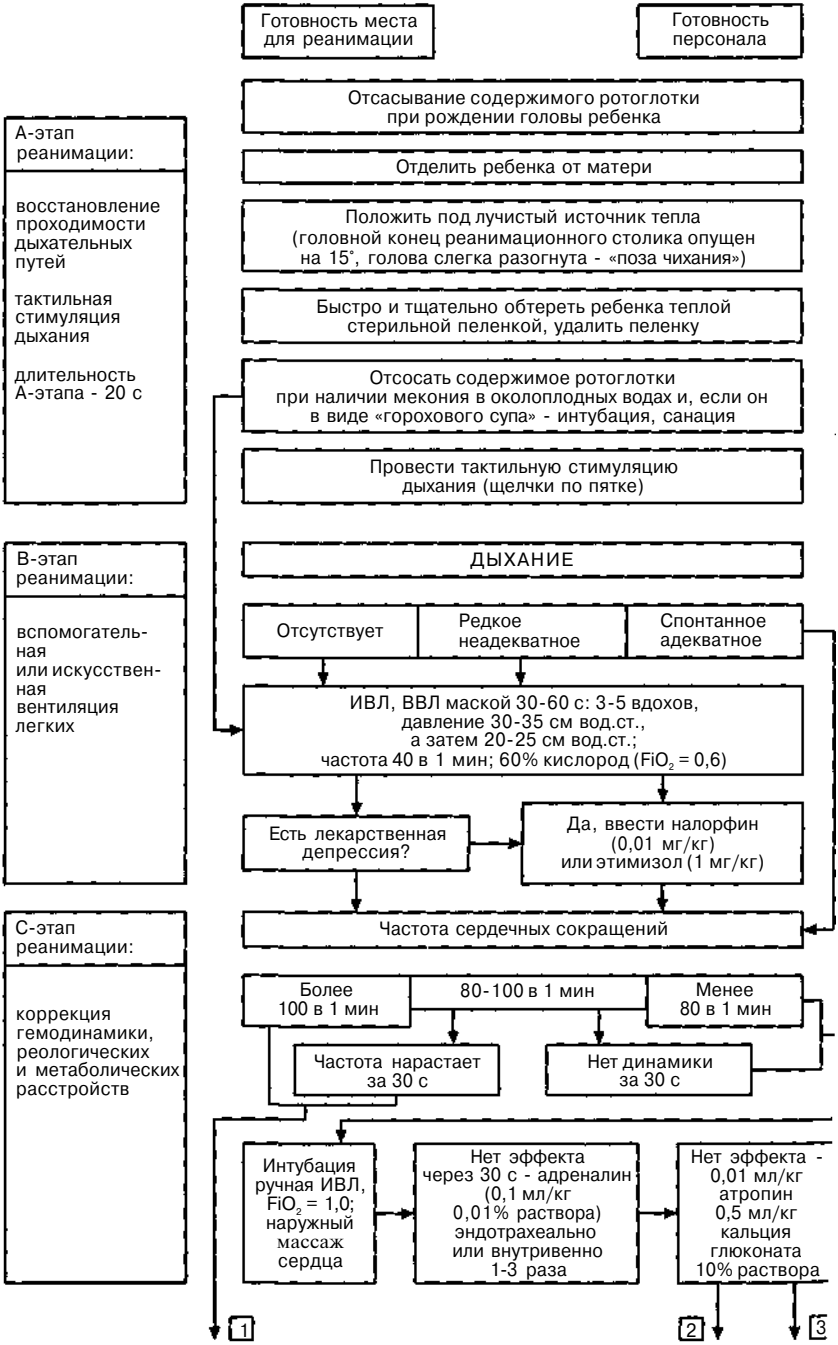


Рис. 7.4. А-этап реанимации новорожденного (Американская академия педиатрии, 1988).


Готовность места для реанимации
Готовность персонала
Отсасывание содержимого ротоглотки при рождении головы ребенка
А-этап реанимации:
восстановление проходимости дыхательных путей
тактильная стимуляция дыхания
длительность А-этапа - 20 с
Отделить ребенка от матери
Положить под лучистый источник тепла (головной конец реанимационного столика опущен на 15°, голова слегка разогнута - «поза чихания»)
Быстро и тщательно обтереть ребенка теплой стерильной пеленкой, удалить пеленку
Отсосать содержимое ротоглотки при наличии мекония в околоплодных водах и, если он в виде «горохового супа» - интубация, санация
Провести тактильную стимуляцию дыхания (щелчки по пятке)
В-этап реанимации:
вспомогательная или искусственная вентиляция легких
ДЫХАНИЕ
Отсутствует
Редкое неадекватное
Спонтанное адекватное
ИВЛ, ВВЛ маской 30-60 с: 3-5 вдохов, давление 30-35 см вод.ст., а затем 20-25 см вод.ст.; частота 40 в 1 мин; 60% кислород (FiO_2 = 0,6)
Есть лекарственная депрессия?
Да, ввести налорфин (0,01 мг/кг) или этимизол (1 мг/кг)
С-этап реанимации:
коррекция гемодинамики, реологических и метаболических расстройств
Частота сердечных сокращений
Более 100 в 1 мин
80-100 в 1 мин
Менее 80 в 1 мин
Частота нарастает за 30 с
Нет динамики за 30 с
Интубация ручная ИВЛ, FiO_2 = 1,0; наружный массаж сердца
Нет эффекта через 30 с - адреналин (0,1 мл/кг 0,01% раствора) эндотрахеально или внутривенно 1-3 раза
Нет эффекта - 0,01 мл/кг атропин 0,5 мл/кг кальция глюконата 10% раствора
1
2
3

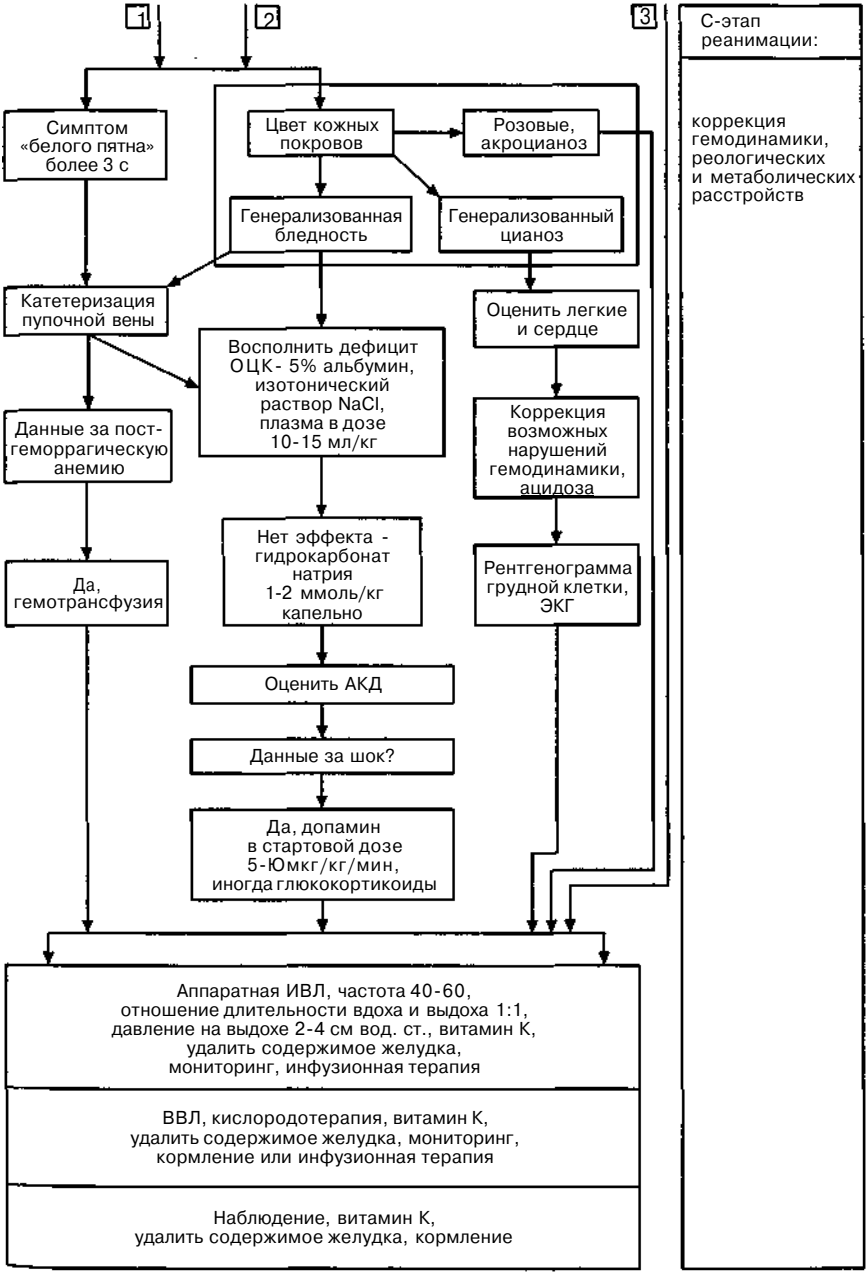


Схема 7.4. Алгоритм оказания первичной помощи ребенку, родившемуся в асфиксии, в родильной комнате.

Сразу после появления ребенка из родовых путей надо включить Апгар-таймер!

Согревание. Ребенка принимают в стерильные подогретые пеленки под источник лучистого тепла. Источник лучистого тепла мощностью около 400 Вт должен находиться на расстоянии 60 см от ребенка. Для предотвращения тепловых потерь новорожденным температура в родильной комнате должна быть не ниже 25°С, не должно быть сквозняков. Важно не допускать как снижения температуры тела ниже 36,5°С, так и перегревания, ибо оба состояния угнетают дыхание. У закричавшего ребенка в качестве источника тепла может быть использован контакт «кожа к коже» на животе матери. Пеленку после обтирания ребенка сразу удаляют и заменяют сухой. Если сразу после рождения ребенок не дышит, надо провести нежную, но активную тактильную стимуляцию — щелкнуть ребенка по подошве или энергично обтереть его спину. Пеленкой или марлей можно удалить секрет и из ротовой полости (МКРН). Околоплодные воды, слизь, иногда и материнскую кровь с кожи ребенка обтирают теплой стерильной пеленкой и сразу же ее удаляют (для предупреждения охлаждения). Все манипуляции реанимирующий врач и медицинская сестра или акушерка должны делать в перчатках (профилактика ВИЧ-инфицирования).

Эти процедуры обычно неэффективны у детей с сочетанной (анте- и интранатальной) среднетяжелой или тяжелой асфиксией (брадикардия, генерализованные резкая бледность или цианоз, указания на тяжелую гипоксию плода в родах), ибо такие дети рождаются уже с вторичным апноэ, поэтому тратить много времени на стимуляцию дыхания бесполезно — ребенок все равно самостоятельно задышать не сможет, необходима срочная доставка кислорода при помощи ВВЛ или ИВЛ. В таких случаях сразу после отсасывания из ротоглотки, или даже без этого, пережимают пуповину двумя зажимами Кохера и перерезают ее и ребенка быстро переносят на реанимационный столик под источник лучистого тепла.

Положение ребенка. В положении ребенка на спине со слегка запрокинутой головой («поза для чихания»), для чего подкладывают под плечи валик из пеленки толщиной примерно 2 см, проводят либо вновь, либо впервые отсасывание содержимого носоглотки, производят щелчок по подошве и начинают ВВЛ. В положении ребенка не должно быть как переразгибания, так и гиперфлексии головы, так как это нарушает проходимость верхних дыхательных путей.

Многолетнее обсуждение вопроса об оптимальном *сроке перевязки пуповины* после рождения закончилось убеждением, что удоношенного ребенка, особенно имеющего факторы риска асфиксии или кардиореспираторной депрессии при рождении, перевязку надо делать сразу после рождения, ибо это облегчает все последующие манипуляции по оживлению и ускоряет их выполнение. Кроме того, «плацентарная трансфузия» при поздней перевязке пуповины обычно достигает около 20 мл/кг массы тела и затрудняет кардиореспираторную адаптацию доношенного ребенка к условиям внеутробной жизни. У недоношенных детей, которым свойственны гиповолемия и артериальная гипотензия при рождении, плацентарная трансфузия улучшает адаптацию к условиям внеутробной жизни. Поэтому при преждевременных родах лучше отделение ребенка от матери (пережатие пуповины при еще не отделившейся плаценте)

проводить через 1 мин (МКРН подтверждает эту рекомендацию), располагая его после рождения на одном уровне с матерью. Безусловно, это должно сопровождаться всеми перечисленными мероприятиями по «температурной защите» ребенка и обеспечению проходимости воздухоносных путей. За одну минуту обычно плацентарная трансфузия достигает 80% (через 15 с после рождения — 25%, через 30 с - 50%).

В конце первого этапа реанимации, длительность которого не должна превышать 20—25 секунд, врач должен оценить дыхание ребенка.

При появлении у него адекватного дыхания (после санации и стимуляции) следует сразу же определить частоту сердечных сокращений (ЧСС) и если она выше 100 уд./мин, а кожные покровы розовые (или с небольшим акроцианозом) надо прекратить дальнейшие реанимационные мероприятия и организовать наблюдение (мониторинг) в последующие часы жизни. Парентерально нужно ввести витамин К (однократное введение), что необходимо сделать в родильной комнате всем детям, родившимся в асфиксии или с кардиореспираторной депрессией. По возможности надо стремиться как можно раньше начать кормить ребенка молоком матери.

Согласно рекомендациям МКРН (2000), «если сразу после рождения ребенок (околоплодные воды которого окрашены меконием) не дышит или у него угнетено дыхание, частота его сердцебиений менее 100 в минуту или у него бедный мышечный тонус, или кожные покровы прокрашены меконием, необходимо прямое отсасывание трахеального содержимого и удаление мекония из воздухоносных путей». Таким образом, такого ребенка сразу после рождения, как правило, надо интубировать и начать ВВЛ или ИВЛ. Конечно, интубацию проводят после перевязки пуповины, обсушивания ребенка и переноса его на реанимационный столик под источник лучистого тепла.

В то же время в этих же рекомендациях подчеркивается, что примерно 12% новорожденных рождаются с околоплодными водами, окрашенными меконием. И если ребенок активен, начал самостоятельно дышать, то в активном отсасывании не только из трахей, но даже из ротоглотки никакой необходимости нет, это может лишь ухудшить состояние ребенка (ларингоспазм, брадикардия и др.).

Если при наличии самостоятельного дыхания кожные покровы ребенка цианотичны, надо начать давать кислород через маску и, следя за динамикой цианоза, стремиться определить его причину. Наиболее часто общий цианоз обусловлен гемодинамическими нарушениями (сердечная недостаточность при врожденных пороках сердца, персистирующей фетальной циркуляции и др., артериальной гипотонии разной этиологии и др.), поражениями легких (массивная аспирация, внутриутробная пневмония, пневмоторакс, диафрагмальная грыжа, ателектазы, пороки развития легких, синдром дыхательных расстройств и др.), ацидозом. Поэтому на фоне кислородотерапии необходимы рентгенограмма грудной клетки, оценка КОС крови и гематокритного показателя.

В-шаг реанимации (II этап), задачей которого является восстановление внешнего дыхания, вентиляция легких, ликвидация гипоксемии, проводят детям с отсутствием или с неэффективностью самостоятельного дыхания (редкое, наличие генерализованного цианоза или бледности и др.). Адекватная вентиляция — ключ к успешной неонатальной реанимации. Начинают этот

этап с вентиляции при помощи маски (важен адекватный для ребенка размер маски, закрывающей нос и рот ребенка, но не давящей на глаза) и самораспрявляющегося дыхательного мешка объемом 350—450 мл (Лэрдал, Амбу, хуже — Пенлон, РДА-1 и др.) или проточно наполняющегося мешка, тщательно следя за давлением вдоха (первые 3—5 вдохов у доношенных детей с давлением 35—50 см вод. ст., ввиду того, что легкие только что родившегося ребенка еще содержат внутриутробную легочную жидкость, последующие — 20—25 см вод. ст.), для чего необходим манометр или предохранительный клапан, и экскурсиями грудной клетки. Маску (мертвое пространство маски должно быть менее 5 мл) надо держать большим пальцем и двумя пальцами левой руки и нежно, но плотно прижать. Другие два пальца левой руки используют для поддержки подбородка ребенка. Частота дыхания 40—60 в 1 мин — обычно адекватна. Всегда используют постоянное положительное давление.

Приводим рекомендации МКРН (2000) из раздела «Оксигенация и вентиляция»:

- «100% кислород традиционно используют для ликвидации гипоксии. Хотя биохимические и предварительные клинические данные показывают возможность использования более низких концентраций кислорода в некоторых случаях, это недостаточно для изменения рекомендаций об использовании 100% кислорода в тех случаях, когда требуется вспомогательная вентиляция.
- Если кислород недоступен, то вспомогательная вентиляция может быть проведена комнатным воздухом».

Действительно, в конце 1990-х годов появился ряд работ, где показано, что эффективность реанимации с использованием комнатного воздуха не уступает по эффективности использованию для этой цели 100% кислорода. Однако указанные исследования не были рандомизированными и касались детей с массой более 1000 г. Более того, самими авторами акцентировалось, что в сравнительных группах оценка по шкале Апгар была через 1 минуту выше в группе оживляемых комнатным воздухом по сравнению с группой, для которой с этой целью использовали 100% кислород (Saugstrat O.D. et al., 1998). Однако, как подчеркивалось в более ранних работах (о чем сказано выше), примерно 4—5% новорожденным в родильной комнате все же необходим кислород в более высокой концентрации, чем в комнатном воздухе. По-видимому, как свидетельствует наш опыт и данные литературы, детям с кардиореспираторной депрессией, не имеющим анамнестических данных для развития тяжелой анте- и/или интранатальной гипоксии, возможно, а может быть и гораздо более целесообразно, с учетом опасности высоких концентраций кислорода после периода даже кратковременной гипоксии, действительно проводить первичную «масочно-мешковую реанимацию» комнатным воздухом, но для этого надо иметь баллон со сжатым воздухом.

Оптимальный поток воздушно-кислородной смеси — 5—8 л/мин. Хорошие экскурсии грудной клетки свидетельствуют о достаточной или даже избыточной вентиляции альвеол, а также об отсутствии у больного серьезных проблем, связанных с нарушением проходимости дыхательных путей и поражением легочной паренхимы. Подтвердить правильность интубации в клиниках 3-го уровня может определение CO_2 в выдыхаемом воздухе (МКРН, 2000).

Действия при неэффективной масочной вентиляции:

- Прервать вентиляцию.
- Отсосать содержимое из ротоглотки.
- Повторно правильно установить маску.
- Увеличить давление на вдохе до 50 см вод. ст.
- Увеличить длительность вдоха до 2—5 с.

Важно следить и за растяжением живота и оценить, надо ли ставить назогастральные или орогастральные трубки, что предотвращает также аспирационный синдром при желудочно-пищеводно-глоточном рефлюксе. Однако надо помнить, что эта процедура может провоцировать брадикардию, а потому ее лучше проводить через 5 минут после рождения.

Показания для эндотрахеальной интубации

- Данные, свидетельствующие о тяжелой аспирации мекония, — околоплодные воды имеют вид «горохового супа», т.е. содержат частички, комочки мекония, кожные покровы ребенка прокрашены меконием (если кожные покровы ребенка прокрашены меконием, то у 20—30% детей даже при активной аспирации из ротоглотки и носа в родах мекония его в трахее остается много, и следует ожидать развития аспирационной пневмонии).
- Неэффективность 2-минутной вентиляции мешком и маской, на что указывает, в частности, отсутствие повышения ЧСС до более 100 уд./мин.
- Подозрение на обструкцию воздухоносных путей (западение языка и нижней челюсти, обструкция носовых ходов и носоглотки, чрезмерное переразгибание шеи, зоб, пороки развития).
- Брадикардия (ЧСС менее 60 через 30 с после начала ВВЛ и необходимость наружного массажа сердца).
- Необходимость длительной дыхательной поддержки (диафрагмальная грыжа, СДР I типа — болезнь гиалиновых мембран, атрезия хоан, синдромы утечки воздуха, врожденная пневмония, стрептококковый В сепсис и др.).
- Гестационный возраст менее 28 нед., ибо этим детям, как правило, вводят сурфактант из-за высокой вероятности его дефицита и развития СДР I типа.
- Шок любой этиологии (постгеморрагический и др.).

Интубацию трахеи проводят при помощи ларингоскопа в течение не более чем 20 с, и если она не удалась, то надо вновь вернуться к ИВЛ при помощи маски и мешка, а после ликвидации или резкого уменьшения гипоксемии повторить попытку интубации. Важно не паниковать! Размеры интубационных трубок — см. в таблице 7.6.

«Нижний» конец эндотрахеальной трубки должен располагаться над бифуркацией трахеи, т.е. на уровне II грудного позвонка. Катетер для отсасывания должен иметь Т-образный коннектор или отверстие в проксимальном конце в целях контроля уровня отрицательного давления, которое не должно превышать 100 мм рт. или 37 см вод. ст.

Параметры ИВЛ обычно следующие: частота дыхания — около 40 (большая частота обычно нужна недоношенным, детям с «жесткими» легкими, при брадикардии, отеке легких), давление на вдохе — около 20—25 см вод. ст., а на выдохе — 2—4 см вод. ст., соотношение вдох-выдох — 1:1 в начале и далее 1:2.

Таблица 7.6

Размеры интубационных трубок для детей разного гестационного возраста и массы тела при рождении (МКРН, 2000)

Масса тела, г	Гестационньгй возраст, нед.	Диаметр трубки (внутренний), мм	Глубина введения от верхней губы, см
Менее 1000	Менее 28	2,5	6,5-7,0
1000-2000	28-34	3,0	7-8
2000-3000	34-38	3,5	8-9
Более 3000	Более 38	3,5-4,0	Более 9

Через 20—30 секунд после начала ИВЛ (в том числе и маской, и мешком) необходимо *подсчитать частоту сердечных сокращений* (за 6 секунд и полученную величину умножить на 10). В ситуации, когда ЧСС находится в пределах 80—100 в минуту, продолжают ИВЛ до тех пор, пока ЧСС не возрастет до 100 в минуту.

С-шаг (III этап реанимации) — терапия гемодинамических и метаболических расстройств. При зарегистрированном отсутствии сердечных сокращений у ребенка при регистрации непосредственно перед рождением или ЧСС менее 60 в минуту необходимо срочно начать наружный массаж сердца на фоне ВВЛ маской со 100% концентрацией кислорода. Если в течение 30 с массажа на фоне ВВЛ эффекта нет — интубировать и начать аппаратную ИВЛ в сочетании с массажем.

Наружный массаж сердца. Надавливают двумя пальцами на нижнюю треть грудины (чуть ниже линии, соединяющей соски, но не на мечевидный отросток из-за опасности разрыва печени!) строго вниз на 1,5—2,0 см (примерно 1/3 переднезаднего размера грудной клетки) с частотой 90 раз в минуту, координируя с частотой ВВЛ или ИВЛ (по МКРН, 2000, соотношение должно быть 3:1). При эффективном непрямом массаже сердца должен регистрироваться пульс на плечевой или бедренной артерии. Наружный массаж сердца может быть прекращен при появлении самостоятельных сердечных сокращений с частотой более 60 в минуту.

Если в течение 30 секунд адекватной вентиляции и массажа сердца эффект отсутствует, то следует стимулировать сердечную деятельность 0,01% раствором (!) адреналина, который вводят в дозе 0,1 мл/кг массы тела (0,01—0,03 мг/кг) либо эндотрахеально, либо в вену пуповины. Вводимое количество раствора адреналина разводят равным количеством изотонического раствора натрия хлорида. Введение можно повторить через 5 мин (до 3 раз), но уже только внутривенно (полагают, что из легких с нарушенным кровоснабжением и оксигенацией всасывание адреналина минимально). Одновременно продолжают ИВЛ и непрямой массаж сердца.

Инфузионная терапия. Вслед за этим катетеризируют пупочную вену (длина пупочного венозного катетера равна расстоянию от плеча до пупка — 5 см, кончик катетера должен находиться между диафрагмой и правым предсердием), измеряют центральное венозное и артериальное кровяное давление, оценивают цвет кожных покровов и состояние микроциркуляции (симптом «белого

пятна»). Периферические вены (головы или конечностей) также могут быть использованы, но обычно в них труднее заводить катетер. МКРН (2000) допускает в случае трудности венозного доступа проводить инфузионную терапию, в порядке исключения, интраоссально.

При симптоме «белого пятна» (исчезновение после надавливания пальцем врача) 3 секунды и более, являющемся признаком гиповолемии, надо ввести волемические препараты (кристаллоиды — изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера; 5% альбумин, кровь) в дозе 10 мл/кг массы тела. Кровь (точнее, эритроцитную массу!) вводят только при установленной постгеморрагической анемии (отслойка плаценты, фетоматеринская и фетофетальные трансфузии и др.). Вливания альбумина не имеют преимуществ перед кристаллоидами, но увеличивают риск развития инфекционных болезней, и применение его ассоциируется с увеличением риска смертности (МКРН, 2000).

Гидрокарбонат натрия. Если через 4—5 минут после начала ИВЛ ребенок бледен или цианотичен либо у него брадикардия, то вероятен метаболический ацидоз, и можно ввести натрия гидрокарбонат в дозе 1—2 ммоль/кг (2—4 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната на 1 кг массы тела). И все же у подавляющего большинства новорожденных с асфиксией патологический ацидоз ликвидируется на фоне адекватной вентиляции легких, и потому в родильной комнате редко следует вводить гидрокарбонат натрия и оптимально его использовать после лабораторного контроля КОС. При уровне pH 6,8—6,9 механизм анаэробного гликолиза блокируется, и продукция энергии прекращается. pH 6,7 не совместим с последующей нормальной жизнью. Еще раз подчеркнем, что гидрокарбонат натрия надо вводить лишь после налаживания адекватной вентиляции, ибо при ее отсутствии введение гиперосмолярного раствора гидрокарбоната натрия может привести к гиперосмолярности крови, возрастанию Pco_2 крови, что может приводить к повреждению функции клеток ЦНС и миокарда, повышает риск внутричерепных кровоизлияний. Конечно, надо помнить, что выраженная бледность кожных покровов новорожденного может быть также признаком низкого сердечного выброса, тяжелой анемии, гиповолемии, гипотермии, а не только ацидоза, и соответственно дифференцировать эти состояния. Выраженная *артериальная гипотония со стойкой олигурией* — показание для капельного назначения допамина в стартовой дозе 3—5 мкг/кг/мин.

Налоксона гидрохлорид — антагонист наркотиков, применяющийся для снятия респираторной депрессии у детей, матери которых получили наркотики за 4 часа до родов. Установление и поддержание адекватной вентиляции всегда должно предшествовать введению налорфина. Рекомендуемую дозу налоксона 0,1 мг/кг можно вводить эндотрахеально, внутривенно или, если перфузия тканей адекватна, внутримышечно, подкожно. Иногда при повторных апноэ налоксон вводят повторно. Налоксон не вводят детям матерей, недавно перенесших синдром отмены наркотиков, ибо это может провоцировать развитие синдрома отмены у ребенка (МКРН, 2000). В России в некоторых стационарах предпочитают вместо налорфина вводить этимизол (1 мг/кг). Введение налорфина явно предпочтительнее, ибо на фоне сохраняющейся гипоксемии этимизол может способствовать развитию повреждений миокарда.

Оптимально ***начинать плановую инфузионную терапию*** при ее необходимости через 40—50 минут после рождения. Обычный объем инфузионной терапии

в первые сутки жизни — около 60—65 мл/кг/сут. (у недоношенных менее 750 г при рождении объем может быть увеличен до 100—150 мл/кг, но при сердечной недостаточности, отечных легких сокращен до 50 мл/кг). Очень важно помнить, что гораздо более важен темп инфузионной терапии, чем объем. В первые сутки жизни инфузируемый раствор — обычно 5—10% глюкоза, на вторые сутки начинают добавлять электролизы. Характер и темп инфузионной терапии во многом зависят от результатов мониторинга за основными клинико-лабораторными параметрами. Дети, родившиеся в тяжелой асфиксии, обычно требуют продленной ИВЛ или ВВЛ в течение суток **и** более. Врачебная тактика при осложнениях изложена в соответствующих разделах учебника. Тактика ИВЛ и других видов респираторной терапии изложена выше.

Лечение детей, перенесших асфиксию, особенно на фоне неблагоприятного течения беременности, *должно быть этапным:* отделение патологии новорожденных родильного дома, отделение патологии новорожденных детской больницы, отделение реабилитации для новорожденных с поражением ЦНС. В случае очень тяжелого состояния после проведения первичной реанимации и медленного восстановления жизненно важных функций необходим перевод в отделение реанимации новорожденных детской больницы. Необходимо помнить, что повреждения мозга у детей, родившихся в асфиксии, развиваются не только в момент тяжелой гипоксии, но и в постасфиксическом периоде, и потому необходимо этапное лечение гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Этические аспекты реанимации *в родильной комнате.* МКРН (2000) подчеркивает, что в каждой стране должны быть собственные рекомендации, когда не начинать реанимацию только что родившегося ребенка в критическом состоянии, но все же мы *советуем воздержаться* в такой ситуации *от реанимации* анэнцефалов, детей с бесспорными признаками трисомий 13 или 18, имеющих гестационный возраст менее 23 недель и массу тела менее 400 г. *Необходимо решать вопрос о прекращении реанимационных мероприятий,* если через 10 мин от начала реанимации сердечные сокращения у новорожденного отсутствуют или через 15—20 мин у ребенка не появляется самостоятельное дыхание и сохраняется стойкая брадикардия, ибо у таких детей высоковероятно тяжелое поражение мозга.

Решение о том, чтобы не продолжать активную реанимацию у детей с множественными тяжелыми пороками развития, тяжелыми пороками мозга и в других случаях всегда должно приниматься коллегиально и согласовываться с родителями ребенка после обстоятельной беседы с ними, с разъяснением ситуации и вероятного прогноза.

Прогноз. Согласно Дж.Клохерти (1988), у доношенных детей, родившихся в тяжелой асфиксии, при катамнестическом исследовании отмечаются высокая летальность (10—20%) и частота психоневрологических отклонений. Прогностически неблагоприятными считаются: сохранение очень низких (3 балла и менее) оценок по шкале Апгар через 15 и 20 мин после рождения (табл. 7.7), появление судорог в первые часы жизни, наличие признаков постгипоксической энцефалопатии II **и** Ш степени, по классификации Сарнат и Сарнат.

Р.Тунелл и соавт. (2001) пишут: «У новорожденных, перенесших ГИЭ I степени, на основании результатов более чем 20-летнего наблюдения показатели

Таблица 7.7

Взаимосвязь между длительностью сохранения низкой оценки новорожденного по шкале Апгар (3 балла и ниже) и отдаленными результатами его развития

(Тунелл Р. и др., 2001)

Длительность асфиксии, мин	Число обследованных новорожденных	Смертность на первом году жизни (%)	Процент детей с церебральным параличом
1	2779	18 (0,6)	2
5	788	44(6)	5
10	362	68 (19)	13
15	232	81 (35)	23
Более 20	181	87 (44)	38

развития не отличаются от таковых у новорожденных при отсутствии каких-либо осложнений в раннем неонатальном периоде.

У новорожденных, перенесших гипоксическую энцефалопатию (ГИЭ) II степени, впоследствии в 25—30% случаев определяются различные формы неврологических нарушений. Однако при проведении соответствующего комбинированного медикаментозного лечения и физиотерапии, включающей лечебную физкультуру и массаж, эти проявления могут быть в значительной мере компенсированы. Следует помнить, что в абсолютном большинстве случаев, даже при тяжелой асфиксии, сопровождающейся в последующем ГИЭ средней тяжести, прогноз в отношении дальнейшего развития новорожденного благоприятный.

При развитии ГИЭ III степени 50% новорожденных погибает, а у выживших в 75—100% случаев развиваются тяжелые неврологические осложнения, которые проявляются развитием церебрального паралича с повышением тонуса мышц и миоклоническим судорожным синдромом, крайне плохо поддающимся терапии. Возникающая впоследствии задержка умственного развития является частым проявлением ГИЭ III степени».

Обстоятельное исследование катамнеза 727 детей с нормальной массой тела при рождении (больше 2,5 кг) и отсутствием врожденных пороков, а также значительных неврологических аномалий в возрасте 8—13 лет представили D.Master, R.T.Lie, T.Markestad (Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. - 2002. - Vol. 86. - N. 1, F. 16-21). В начале работы они проанализировали частоту клинической симптоматики в первую неделю жизни у этой группы детей (табл. 7.8).

В дальнейшем авторы все вышеперечисленные симптомы (судороги, необходимость вентиляционной поддержки в течение первой недели жизни, трудности питания) условно приняли за признак неонатальной энцефалопатии и показали, что в группе детей с оценкой по шкале Апгар через 5 минут после рождения 0—3 балла и признаками неонатальной энцефалопатии в 13 раз повышен риск задержки психомоторного развития, в 14 раз — синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью, в 7 раз — эпилепсии по сравнению с группой детей с нормальной оценкой по шкале Апгар и не имевших признаков неонатальной энцефалопатии. Авторы подчеркивают, что у таких детей, несмот-

Таблица 7.8

Оценка по шкале Апгар через 5 минут после рождения и клиническая симптоматика в течение первой недели жизни

Симптомы в первую неделю жизни	Оценка по шкале Апгар 0-3 (n=156)	Оценка по шкале Апгар 4-6 (n=274)	Оценка по шкале Апгар 7-10 (n=298)
Неонатальные судороги	18(11,6%)	13 (4,7%)	1 (0,3%)
Необходимость внутривенного или зондового питания	31 (20,0%)	41 (15,0%)	0(0%)
Трудности питания без внутривенного или зондового питания	23(14,8%)	40(14,6%)	37 (12,4%)
Вентиляционная поддержка	50 (32,3%)	67 (24,5%)	5(1,7%)
Один из вышеперечисленных симптомов	77 (49,7%)	122 (44,5%)	40 (13,4%)

ря на то, что они не имеют «больших неврологических расстройств», повышен риск страбизма, использования очков, расстройств сна, трудностей в учебе (прежде всего это касается математики), агрессивности и пассивности, дефицита зрения и/или слуха, более низкий коэффициент интеллектуальности и т.д. Анализ показал, что наиболее очевиден указанный дефицит у выживших с низкими оценками по шкале Апгар, у которых имели место неонатальные судороги. Особенно важна последняя фраза статьи: «С другой стороны, если у детей с тяжелой депрессией по шкале Апгар не развиваются неонатальные судороги, но имеются в раннем неонатальном периоде трудности питания или в первую неделю жизни им была нужна вентиляционная поддержка, родители и работники здравоохранения должны знать, что такие дети не имеют повышенного риска поздних неврологических осложнений по сравнению с детьми, здоровыми при рождении».

Прогноз у недоношенных детей при ГИЭ гораздо хуже, чем у доношенных, ибо наслоение свойственных им БЛД, ВЖК, некротического энтероколита, сепсиса и вообще тяжелых инфекций существенно увеличивает риск отдаленных неврологических последствий. В остром периоде наличие полиорганной недостаточности — также фактор риска неврологических последствий. В работе Л.А.Федоровой (2003) показано, что у детей, родившихся с массой тела менее 1,5 кг, при недостаточности востром периоде двух функциональных систем ДЦП, грубая задержка психомоторного развития и/или слепота, тугоухость в возрасте 1 года зарегистрированы в 47% случаев, трех систем — в 77,7% и четырех и более — в 90% случаев.

В заключение отметим, что отдаленный прогноз для психоневрологического развития в большей степени зависит от течения внутриутробного периода развития, чем от выраженности интранатальной асфиксии, и потому при неосложненном течении даже тяжелой острой интранатальной асфиксии прогноз гораздо лучше (как правило, благоприятный), чем при среднетяжелой асфиксии, но развившейся на фоне длительной внутриутробной гипоксии.

Наши сотрудники Д.О.Иванов и соавт. (2003) зарегистрировали дисгармоничное физическое развитие в младшем школьном возрасте у 2/3 детей, пере-

несших в перинатальном периоде тяжелую гипоксию смешанного генеза, находившихся на отделении реанимации второго этапа, и у 1/3 детей с множественными стигмами соединительнотканного дисэмбриогенеза. Практически здоровых среди обследованных было 9,2%, детей с функциональными изменениями ЦНС — 67,3%, больных с органическими заболеваниями ЦНС — 23,5%.

Поданным К.С.Олимовой (2002), у детей, перенесших в перинатальном периоде ГИЭ, в школьном возрасте в 72,7% случаев отмечаются нарушения осанки, в 14% — нарушения зрения, в 38,7% — дискинезия желчных путей, в 22,8% — вегетососудистая дистония, в 26,4% — нарушения психомоторного развития, требующие медицинской, педагогической и дефектологической коррекции.

Профилактика. При наличии у беременной фактора высокого риска внутриутробной гипоксии плода или асфиксии новорожденного проводится комплекс мероприятий, изложенный в соответствующем разделе главы III, а также решается вопрос о лечении внутриутробного плода, мониторном наблюдении за плодом в родах, целесообразности кесарева сечения.

ГЛАВА VIII. НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ

Терминология. Преждевременные роды (рождение недоношенного ребенка) — это роды, происшедшие до окончания полных 37 недель беременности. Срок беременности (срок гестации) условно отсчитывают с первого дня последнего менструального цикла.

Может использоваться термин «постконцептуальный возраст» — предполагаемый общий (т.е. гестационный плюс постнатальный) возраст недоношенного ребенка в неделях с начала последнего менструального цикла матери. Например, 7-недельный ребенок (ребенку 1 мес. 3 нед.), родившийся на 25-й неделе гестации, трактуется как ребенок с постконцептуальным возрастом 32 недели. В подобной ситуации иногда используют термин «постменструальный возраст» для описания этой же комбинации — срок гестации плюс постнатальный возраст. Знание постконцептуального возраста недоношенного ребенка в практической работе необходимо, особенно в первые месяцы жизни, для правильной оценки соответствия его неврологического статуса (необходимого и важного компонента характеристики общего состояния недоношенного новорожденного) истинной зрелости данного ребенка. Известно, что мышечный тонус, появление безусловных рефлексов новорожденного, поведенческие реакции имеют принципиальные различия в зависимости от срока развития в неделях.

Согласно приказу Минздрава России №318 от 04.12.92 рекомендована следующая терминология:

все дети с массой тела <2500 г — это новорожденные *с малой массой*. Среди них выделяют группы:

- 2500— 1500 г — дети *с низкой массой тела* при рождении *(НМТ);*
- 1500— 1000 г—с *очень низкой массой тела (ОНМТ);*
- 1000 г — с *экстремально-низкой массой тела (ЭНМТ).*

Для того чтобы отечественная статистика была сопоставима с международными критериями в области перинатологии, Россия, учитывая рекомендации ВОЗ, перешла на новые критерии, что отражено в вышеупомянутом приказе. Учреждения здравоохранения должны осуществлять регистрацию всех детей, родившихся живыми и мертвыми, которые имеют массу тела при рождении 500 г и более, длину — 25 см и более, при сроке беременности 22 нед. и более (отраслевые показатели). Однако по-прежнему государственная статистика из рожденных живыми учитывает только детей с 28 нед. гестации и более (масса тела 1000 г и более, длина 35 см и более). Из родившихся живыми с массой тела 500—999 г подлежат регистрации в органах ЗАГСа только те новорожденные, которые прожили 168 часов (7 суток).

Классификация. Использование ранее существовавшей в отечественной литературе классификации недоношенности по степеням нецелесообразно, ибо

разделение детей на группы по массе тела ни в коей мере не отражает истинной степени недоношенности (масса тела может не соответствовать сроку гестации). Среди недоношенных детей в 18,6—25% случаев (Дементьева Г.М., 1978; Медведев М.В., 1998) встречаются задержки внутриутробного развития по асимметричному и симметричному типам. Кроме того, известно, что в группе детей с массой тела при рождении менее 2500 г каждый третий — доношенный новорожденный.

В настоящее время при установлении диагноза «недоношенный новорожденный» указывается срок беременности в неделях, на котором произошли данные роды (гестационный возраст новорожденного). Это конкретизирует базовую ситуацию, позволяет дать правильную оценку недоношенного ребенка и выбрать тактику его ведения (пример диагноза: недоношенный новорожденный — 28 недель).

Для оценки соответствия всех параметров развития недоношенного ребенка, клинического состояния всех его систем и органов *в первую очередь необходимо знать* его *гестационный возраст*. Методы оценки гестационного возраста изложены в главе III.

По соотношению массы тела и гестационного возраста как доношенных, так и недоношенных детей разделяют на три группы:

- большие для данного гестационного возраста (БГВ);
- соответствующие гестационному возрасту (СГВ);
- малые для гестационного возраста (МГВ).

Идея этой классификации заключается не в чисто академическом интересе, в ней заложен глубокий клинический смысл. Каждой группе *присуща типичная патология* в периоде новорожденное™. Таким образом, распределение детей по группам позволяет *прогнозировать патологию* для каждого ребенка сразу после рождения, что особенно важно в практической работе с маловесными детьми, у которых клиническая картина различных заболеваний часто схожа. Упуская эту часть данных о новорожденном, клиницист может совершить ошибочные шаги на пути осмысления патологии и диагностики заболевания. Наиболее типичным примером является трактовка синдрома возбуждения и/или судорожного синдрома у детей МГВ только как следствия постгипоксического состояния, не принимая во внимание возможных у них обменных нарушений (гипогликемии, гипокальциемии), характерных для детей, малых к сроку беременности, которые также могут вызвать синдром возбуждения и требуют *безотлагательных мероприятий* для предупреждения повреждений ЦНС. Если же мы будем основываться на указанной классификации (в мировой практике она всегда используется при постановке диагноза новорожденному при любом сроке беременности), вышеупомянутый диагноз дополнится и будет сформирован так: недоношенный новорожденный — 28 недель, МГВ (или БГВ, СГВ).

Для постнатальной оценки соответствия физического развития ребенка его гестационному возрасту используют специальные таблицы (табл. 8.1 и табл. 3.16).

Частота преждевременных родов весьма вариабельна. В большинстве промышленно развитых стран в последние два десятилетия она достаточно стабильна и составляет 5—10% от числа родившихся детей. Частота преждевре-

Таблица 8.1

Основные параметры физического развития при рождении в зависимости от гестационного возраста

(Дементьева Г.М.)

Срок гестации, нед.	Масса тела, г (±σ)	Длина тела, см (±σ)	Окружность головы, см (±σ)	Окружность груди, см (±σ)	Весоростовой коэффициент
28	1124(183)	35,9(1,8)	26,6(1,9)	23,9(1,9)	31,2
29	1381(172)	37,9(2,0)	28,0(1,5)	25,7(1,7)	36,3
30	1531(177)	38,9(1,7)	28,9(1,2)	26,4(1,4)	39,4
31	1696(212)	40,4(1,6)	29,5(1,5)	26,7 (1,6)	41,9
32	1827 (267)	41,3(1,9)	30,2 (1,6)	27,9(1,9)	44,1
33	2018 (241)	42,7(1,8)	30,6(1,2)	28,4(1,7)	46,4
34	2235(263)	43,6(1,7)	31,3(1,3)	28,9(1,7)	49,9
35	2324(206)	44,4(1,5)	31,9(1,3)	29,6(1,6)	51,7
36	2572 (235)	45,3(1,7)	32,3(1,4)	30,1 (1,9)	53,6
37	2771 (418)	47,6(2,3)	33,7(1,5)	31,7(1,7)	57,9
38	3145(441)	49,6 (2,0)	34,7 (1,2)	33,1 (1,6)	63,6
39	3403(415)	50,8(1,6)	35,5 (0,9)	34,3(1,2)	66,9
40	3546 (457)	51,7(2,1)	35,7(1,3)	35,0(1,7)	68,8

менных родов в Санкт-Петербурге - 7,4-6,7% (1999-2002). В США из 3,7 млн ежегодно рождающихся младенцев 10,8% — дети, родившиеся с массой тела менее 2500 г, и 1,1% — родившиеся ранее 32 нед. и с массой тела менее 1250 г.

Показатель неонатальной смертности недоношенных детей намного превышает таковой у родившихся в срок и в значительной степени зависит от эффективности оказания медицинской помощи: мониторинга жизненно важных функций, правильно проводимого контроля теплового режима, обеспечения респираторной поддержки, коррекции ацидоза и электролитных нарушений, введения адекватного питания, рационального назначения медикаментозной терапии и профилактики инфекций.

Выживаемость недоношенных детей непосредственно зависит от срока гестации и массы тела при рождении. Дети с массой тела 1500 г и ниже (менее 30—31 нед. гестации) составляют только 1 % от всех живорожденных, но в то же время 70% случаев смерти в неонатальном периоде (за исключением детей с врожденными аномалиями) приходится на детей с массой тела до 1500 г. С накоплением опыта интенсивного лечения новорожденных недоношенных детей отмечается прогрессивное снижение уровня смертности (табл. 8.2).

Данная таблица в настоящее время имеет историческое значение, однако интересна для отслеживания *темпов снижения* смертности недоношенных детей в США (табл. 8.2) и сопоставления этого показателя с отечественными данными (табл. 8.3).

Факторы риска, приводящие к увеличению смертности недоношенных детей:

- кровотечение у матери перед родами;

Таблица 8.2

Смертность недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела (данные представлены в соотношении: умершие/родившиеся)

(Гундерсон Л. и Кеннер К., 1990)

Год рождения	Менее 1000 г	1001-1500 г
1961-1965	185/197(93,9%)	142/274(51,8%)
1966-1970	381/443 (96,0%)	212/567 (37,4%)
1971-1975	209/275 (76,3%)	54/253 (21,3%)
1976-1980	458/818(56,0%)	284/1611 (17,6%)
1981-1985	243/467 (52,0%)	186/1879 (9,9%)

Таблица 8.3

Смертность недоношенных детей в отделениях реанимации новорожденных Санкт-Петербурга

Масса тела, г	Смертность, %					
	1991 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.
До 1000	-	61,8	39,7	39,7	39,5	27,5
1001-1500	-	28,6	21,2	20,9	16,8	16,3
1501-2000	-	11,8	12,9	9,8	6	1,9
2001-2500	-	8	8,6	8,5	5	1,1
Недоношенные	30,2	17,4	16,3	14,9	11,9	6,6

Таблица 8.4

Неонатальная смертность в США

(GayerB.etal., 1996)

Вес при рождении, г	На 1000 родившихся живыми
<2500	49,7
<1500	235,6
<500	896,6
500-749	495,4
750-999	159,6
1000-1249	69,3
1250-1499	42,4
1500-1999	22,5
2000-2499	7,7

- многоплодная беременность;
- роды при тазовом предлежании;
- отсутствие стероидной терапии у матери (профилактика СДР);
- перинатальная асфиксия;
- мужской пол;

- гипотермия;
- синдром дыхательных расстройств I типа (СДР, РДС — респираторный дистресс-синдром, болезнь гиалиновых мембран).

Причины недонашивания беременности. Выявление причины преждевременных родов нередко представляет значительные трудности даже при кропотливом анализе анамнестических данных. В связи с этим нередко приходится говорить о предположительной причине преждевременных родов. В ряде случаев преждевременное прерывание беременности обусловлено комплексом причин, ведущую из которых выявить достаточно сложно.

1. Социально-экономические факторы:

- *профессиональные вредности* (работа на вредном производстве, с компьютерами, с солями тяжелых металлов, химреактивами и т.д.);
- *уровень образования родителей* (чем ниже уровень образования как матери, так и отца, тем выше вероятность рождения недоношенного ребенка);
- *отношение женщины к беременности:* в случаях нежеланной беременности, особенно у женщин, не состоящих в браке, преждевременное рождение ребенка наблюдается в 2 раза чаще;
- *курение* как матери, так и отца является фактором риска рождения ребенка с низкой массой тела. Типичными осложнениями беременности у курящих женщин считают предлежание плаценты, преждевременную отслойку плаценты и разрыв плодного пузыря, которые, как известно, способствуют невынашиванию. Исследования, проведенные в Великобритании, Канаде и США, позволяют предположить, что до 10% преждевременных родов связаны с курением женщины. Увеличение частоты рождения недоношенных детей у курящих женщин отмечали как в социально неблагополучных, так и в хорошо обеспеченных семьях. Более всего фактор курения сказывается на рождении детей с ОНМТ (31 нед. гестации и менее). Интенсивное курение отца снижает вероятность зачатия и является фактором риска рождения ребенка с низкой массой тела;
- *употребление алкоголя и/или наркотиков* приводит к высокой частоте рождения недоношенного ребенка.

2. Социально-биологические факторы:

- *возраст матери* (первородящие моложе 17 лет и старше 30 лет) *и отца* (моложе 17 лет);
- *субклиническая инфекция и бактериальное носительство* могут явиться причиной преждевременных родов вне зависимости от наличия или отсутствия разрыва оболочек плодного пузыря. В поддержку этого утверждения в течение многих лет публиковалось большое количество данных эпидемиологических, микробиологических и гистологических исследований, подтверждающих взаимосвязь между преждевременными родами и инфекционным поражением репродуктивных органов. Лечение подтвержденного бактериального вагиноза у беременных комбинацией эритромицина и метронидазола снижает частоту недонашивания беременности на 37% (EickhofiT.C, 2003). Профессор T.C.Eickhoff даже назвал свою статью «Преждевременные роды: инфекционная болезнь?»;
- *предшествующие аборты;*
- *«дефицитное» питание* беременной женщины.

*3. **Клинические факторы:***
- *экстрагенитальные заболевания* матери (особенно при обострении или декомпенсации их во время беременности);
- *антифосфолипидный синдром* у матери (в 30—40% случаев привычного невынашивания беременности — подробнее см. в гл. III);
- *хронические заболевания мочеполовой системы* у матери;
- *оперативные вмешательства во время беременности;*
- *психологические и физические травмы* и другие патологические состояния;
- *гестоз продолжительностью более 4 недель.*

4. Экстракорпоральное оплодотворение достаточно часто приводит к рождению недоношенных детей.

5. Преждевременными родами заканчивается приблизительно половина всех *многоплодных беременностей.* Многоплодные роды встречаются в 15 раз чаще при преждевременных родах, чем при родах в срок. У детей от многоплодных беременностей, которые составляют 20% от всех недоношенных живорожденных младенцев, наблюдаются высокая частота респираторного дистресс-синдрома и более высокий уровень смертности по сравнению с детьми от одноплодной беременности, даже с учетом коррекции гестационного возраста.

СТАНДАРТЫ ВЫХАЖИВАНИЯ ГЕСТАЦИОННО НЕЗРЕЛЫХ ДЕТЕЙ

Изменения в окружающей новорожденного среде, кажущиеся минимальными, могут привести к глубоким временным или постоянно развивающимся повреждениям в организме недоношенного. Это дало основание говорить о необходимости тщательного наблюдения и контроля за интенсивностью физических факторов, которые воздействуют на незрелого ребенка.

Особенно зависит от воздействия внешних факторов группа детей гестационного возраста менее 30 недель и массой тела ниже 1500 г. Они требуют идеальных условий выхаживания, для того чтобы добиться не только их выживания, но и благоприятного дальнейшего развития.

Повреждающее действие интенсивного освещения, звука на процессы адаптации незрелой ЦНС, на органы зрения и слуха неоднократно доказано в убедительных многочисленных исследованиях. В отделениях выхаживания и интенсивной терапии недоношенных детей повсеместно принято защищать от световых и звуковых раздражителей (чехлы, накидки на инкубаторы и кроватки). Также имеются научные данные о необходимости ограничения количества манипуляций. Их повреждающее действие особенно выражено в первые 2 нед. жизни.

Принимая во внимание, что *оптимальный уровень интенсивности освещения, звуковых раздражителей, кратности стимуляции кожи, так же как влажности и температуры окружающего воздуха для различных периодов постнатальной жизни еще окончательно не ясен, учесть это — очень непростая задача.*

ТЕПЛОВОЙ РЕЖИМ (ТЕМПЕРАТУРНАЯ ЗАЩИТА)

Решающее значение для успешного выхаживания недоношенных имеют тепловой режим и рациональное вскармливание.

Следует особо внимательно относиться к температуре окружающей среды при выхаживании ребенка с экстремально низкой массой тела, начиная с момента его рождения и до того времени, когда у него появится способность к самостоятельной терморегуляции. Простые процедуры, такие как контроль жизненных функций или смена пеленки, у ребенка с очень низкой массой тела связаны с риском потери тепла. В свою очередь довольно частые или пролонгированные эпизоды потери тепла у очень незрелого ребенка, у которого ограничены как продукция тепла, так и сохранение его ресурсов, ведут к холодовому стрессу. Известно, что *холодовой стресс* влечет за собой изменения физиологических процессов, что увеличивает риск заболевания или затрудняет выздоровление ребенка. Поддержание нормального теплового режима является критическим моментом в выхаживании гестационно незрелых детей с очень низкой массой тела при рождении.

История вопроса. Еще в 1907 г. Пьер Будин отмечал важное клиническое значение правильного теплового режима в выхаживании новорожденных (см. гл. I). К сожалению, его наблюдения не были достаточно оценены в первые 50 лет XX столетия. В те годы интенсивно решались сложные технические задачи по респираторной поддержке. Убедительно доказать значительную роль теплового режима и относительной влажности в инкубаторе удалось В.Сильверману, результаты работ которого были опубликованы в 1957 г. Среди детей, помещенных в инкубатор с высокой влажностью, отмечалась более низкая смертность. В последующем исследовании было показано, что при повышении температуры в инкубаторе всего лишь на 1,5°С (с 28 до 29,5°С) выживаемость увеличивалась на 15% (с 61 до 83%), особенно эта разница в выживании проявлялась у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Оксигенация и термостат. В эти же годы было замечено, что у детей, которые кратковременно дышали воздушной смесью со сниженным содержанием кислорода, падала температура тела. Взаимосвязь потребления кислорода с температурой тела и их зависимость от окружающей температуры отражены на рисунке 8.1.

Ребенок охлажденный, но достаточно оксигенированный, за счет повышения потребления кислорода и утилизации энергии продуцирует дополнительное количество тепла. Такие гомеотермные механизмы позволяют ему поддерживать температуру тела на более или менее постоянном уровне, несмотря на не очень резкие изменения окружающей температуры.

Дети со сроком гестации 24—27недель ведут себя скорее как пойкилотермные организмы, и им для того, чтобы сохранить тепло, требуется окружающая температура, равная или даже более высокая, чем температура их кожи и тела.

Утилизация энергии для продукции тепла повышает потребление кислорода. У новорожденного, который достаточно оксигенирован, из одной молекулы глюкозы образуется 38 молекул АТФ. Если ребенок находится в состоянии гипоксии, из молекулы глюкозы генерируются лишь две молекулы АТФ. Без поддерживающей оксигенации у детей в гипоксическом состоянии или после перенесенной асфиксии снижается способность генерировать тепло.

Как видно на рисунке 8.1, имеется зона теплового режима (измеренная по поглощению кислорода) — так называемая *термонейтральная зона,* в которой *организм затрачивает минимальное количество энергии* для поддержания температуры ядра тела в пределах нормы.

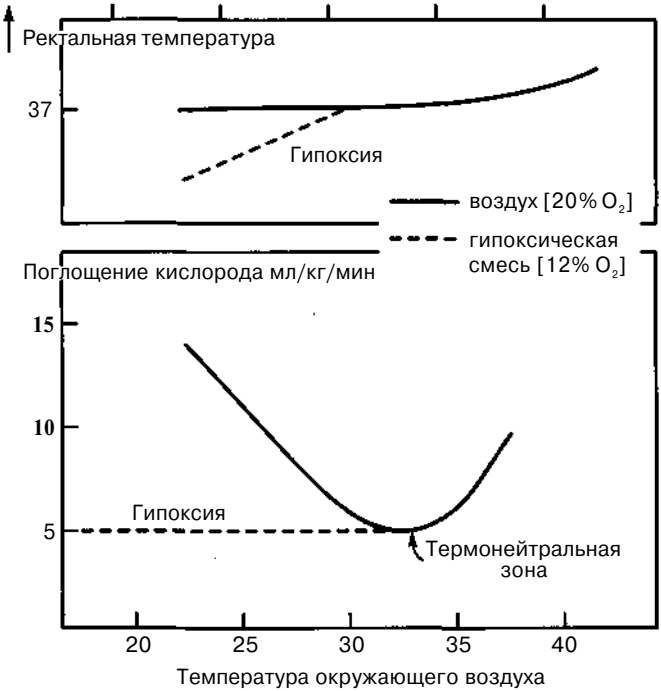


Рис. 8.1. Влияние окружающей температуры на потребление кислорода при дыхании воздухом и гипоксической смесью (Клаус М. и др., 1993).

Особенностью детей с экстремально низкой массой тела является то, что эта зона (диапазон колебаний температуры внешней среды) для них составляет всего лишь 0,5°С.

Таким образом, увеличение выживаемости недоношенных детей при повышении температуры окружающего воздуха, наблюдаемое П.Будином и В.Сильверманом, явилось результатом снижения потребности в кислороде и энергии в условиях, приближенных к термонейтральной зоне.

Самые незрелые дети с их минимальной возможностью транспортировать кислород и выводить углекислый газ должны быть помещены в условия, требующие наименьшего потребления кислорода и низкого уровня метаболизма, чтобы предотвратить у них гипоксию и развитие ацидоза. Для первоначального регулирования температуры окружающего воздуха в инкубаторе в зависимости от массы тела и возраста можно воспользоваться таблицей 8.5.

Большое значение для уменьшения потерь энергии имеет и влажность, в том числе и влажность вдыхаемого воздуха. Рекомендуемые величины влажности представлены в таблице 8.6.

Продукция тепла. Тепло организма — это побочный продукт метаболических процессов, его количество должно соответствовать теплу, теряемому как с поверхности кожи, так и с теплом выдыхаемого воздуха.

Таблица 8.5

Рекомендуемые температуры окружающего воздуха в инкубаторе (термонейтральная зона) для недоношенных детей в зависимости от массы тела и возраста

Возраст и масса тела	Температура	Возраст и масса тела	Температура
0–6 часов		72-96 часов	
менее 1200 г	34,0-35,4	менее 1200 г	34,0-35,0
1200-1500 г	33,9-34,4	1200-1500 г	33,0-34,0
1501-2500 г	32,8-33,8	1501-2500 г	31,1-33,2
2500 (36 нед.)	32,0-33,8	2500 (36 нед.)	29,8-32,8
6-12 часов		4-12 дней	
менее 1200 г	34,0-35,4	менее 1500 г	33,0-34,0
1200-1500 г	33,5-34,4	1501-2500 г	31,0-33,2
1501-2500 г	32,2-33,8	2500 (36 нед.)	29,5-32,6
2500 (36 нед.)	31,4-33,8	4-5 дней	29,4-32,3
12-24 часа		5-6 дней	29,0-32,2
менее 1200 г	34,0-35,4	6-8 дней	29,0-31,8
1200-1500 г	33,3-34,2	8-10 дней	29,0-31,4
1501-2500 г	31,8-33,8	10-12 дней	
2500 (36<нед.)	31,0-33,7	12-14 дней	32,6-34,0
24-36 часов		менее 1500 г	31,0-33,2
менее 1200 г	34,0-35,0	1501-2500 г	29,0-30,8
1200-1500 г	33,1-34,2	2500 (36 нед.)	
1501-2500 г	31,6-33,6	2-3 нед.	
2500 (36 нед.)	30,7-30,5	менее 1500 г	32,2-34,0
36-48 часов		1501-2500 г	30,5-33,0
менее 1200 г	34,0-35,0	3–4 нед.	
1200-1500 г	33,0-34,1	менее 1500 г	31,6-33,6
1501-2500 г	31,4-33,5	1501-2500 г	30,0-32,7
2500 (36 нед.)	30,5-33,3	4-5 нед.	
48-72 часа		менее 1500 г	31,2-33,0
менее 1200 г	34,0-35,0	1501-2500 г	29,5-32,2
1200-1500 г	33,0-34,0	5–6 нед.	
1501-2500 г	31,2-33,4	менее 1500 г	30,6-32,3
2500 (36 нед.)	30,1-33,2	1501-2500 г	29,0-31,8

Таблица 8.6

Рекомендуемая влажность окружающего воздуха в инкубаторе

^ \ ^ Вес, г Возраст\^^ сут./нед. ^ \ ^	<1200	1200-1500	1500-2500	>2500
0-12 ч	80-85	70-75	70	60
12-24ч	75-80	70-75	70	60
24-96 ч	70	60-65	60	60
4—14 сут.	60	60	50	50
2-3 нед.	60	50	50	40
3-4 нед.	50	50	40	40
1-2 мес.	50	40	40	40

Продукция тепла происходит тремя путями: 1) произвольная мышечная активность; 2) непроизвольная тоническая или ритмическая мышечная активность (высокоинтенсивное, проявляющееся видимым тремором так называемое мышечное дрожание); 3) «немышечный» термогенез. Последний путь — это инициируемое холодом увеличение потребления кислорода и продукции тепла, которое не блокируется кураре, веществом, предотвращающим мышечную активность.

Если у взрослых значимым механизмом регуляции тепла является «мышечное дрожание», то у новорожденных наиболее важен третий путь термогенеза.

У новорожденных наибольший процент немышечного тепла образуется при распаде запасов бурого ***жира.*** Он получил такое название из-за обильной васкуляризации. У новорожденных бурый жир содержится в большем количестве, чем у взрослых, и составляет от 6 до 8% массы тела. У недоношенных его меньше, так как отложение происходит на последних неделях беременности. Например, у детей с ЭНМТ бурый жир составляет 1% массы тела. Запасы этой уникальной ткани можно обнаружить в области шеи, между лопаток, в медиастинуме, она также окружает почки и надпочечники. Бурый жир отличается как морфологически, так и по метаболизму от более распространенного белого жира. Клетки богаты митохондриями и многочисленными жировыми вакуолями (по сравнению с единичными вакуолями в белом жире). Их метаболизм стимулируется норадреналином через симпатическую иннервацию, в результате происходит гидролиз триглицеридов на свободные жирные кислоты и глицерол, являющиеся важными источниками энергии в период новорожденное™.

Потери тепла и предотвращение этих потерь. Гипотермия остается по-прежнему одной из наиболее важных проблем для новорожденных детей, а *предупреждение холодового стресса в группе маловесных детей имеет для них жизненное значение.* Как видно из таблицы 8.7, у недоношенного ребенка при холодовом стрессе затраты энергии могут превышать затраты на основной обмен.

Разделяют два этапа потери тепла организмом в окружающую среду:

1) от внутренних структур (внутреннее, ядерное тепло) до поверхности тела *(внутренний градиент);*

2) с поверхности тела — в окружающее пространство *(внешний градиент).*

Сегодня может рассматриваться и третья часть теряемого тепла у дополнительно оксигенируемых детей — это *отдача тепла из организма на возможный холодный газовый поток* при поддерживающей вентиляции респиратором или при подаче охлажденного кислорода через воронку.

Таблица 8.7

Показатели затрат энергии у недоношенного ребенка

Расходы на поддержание жизнедеятельности	40-50 ккал/кг/сут.
Физическая активность	15—30 ккал/кг/сут.
Холодовой стресс	40-70 ккал/кг/сут.
Потери с калом	12—15 ккал/кг/сут.
Прибавки на рост	25 ккал/кг/сут.

Таблица 8.8

Соотношение площади поверхности тела и его массы

Сравниваемые группы	Масса тела, кг	Поверхность тела, $м^2$	Соотношение, $см^2/кг$
Взрослые	70	1,73	250
Недоношенные дети	1,5	0,13	870
Дети с экстремально низкой массой тела	0,5	0,07	1400

Физиологические контролирующие механизмы ребенка могут менять внутренний градиент тепла за счет изменения микроциркуляции в коже (вазомоторными механизмами).

По сравнению со взрослыми у новорожденных увеличена отдача внутреннего тепла вследствие сниженного количества подкожного жирового слоя и большей величины соотношения площади поверхности тела и его массы (табл. 8.8).

У очень маловесных детей, кроме того, отсутствует «изолирующий жировой слой» в сосудистой стенке, что также облегчает отдачу тепла.

Внешний градиент тепла — чисто физической природы. *Потери тепла с поверхности тела* в окружающую среду осуществляются четырьмя путями: *излучением, теплопроводностью, конвекцией* и *испарением*. Потери эти комплексные, и вклад каждого компонента зависит от температуры окружающих воздуха и стен, скорости воздушного потока и влажности.

Излучение. Потери тепла излучением от более теплого предмета к более холодному (без непосредственного их контакта) часто происходят при уходе за недоношенным ребенком. *Велики такие потери тепла на прохладную наружную поверхность стенок инкубатора, помещенного у окна или на сквозняке.*

Для предотвращения этих потерь используют инкубаторы с двойными стенками, дополнительное укрытие ребенка внутри инкубатора, а также обогрев наружных стенок инкубатора источниками лучистого тепла.

Потери тепла излучением в большей степени зависят от температуры окружающих поверхностей, чем от температуры воздуха. Об этом необходимо помнить, когда инкубатор попадает в холодное окружение, например, при транспортировке стенки инкубатора быстро охлаждаются. При уходе за новорожденным эту проблему легко разрешить: по возможности запеленать ребенка и укрыть инкубатор предназначенным для этого чехлом.

Использование *дополнительного пластикового покрытия* над ребенком в инкубаторе предполагает уменьшение потерь излучением в одностенном инкубаторе. Пластиковое покрытие важно при транспортировке. Кроме того, если недоношенный покрыт небольшим пластиковым полуцилиндром, также снижаются неощутимые потери жидкости (приблизительно на 30%) (рис. 8.2).

Конвекция — это передача тепла окружающему воздуху, поэтому такие потери зависят от скорости воздушного потока и площади открытой поверхности ребенка. Потери тепла конвекцией происходят и через дыхательные пути, так как ребенок выдыхает теплый воздух, поэтому так важен обогрев газовой смеси, которую он вдыхает.

В родильном зале недоношенный новорожденный может потерять большое количество тепла до того, как его поместят на обогреваемый столик. В пе-

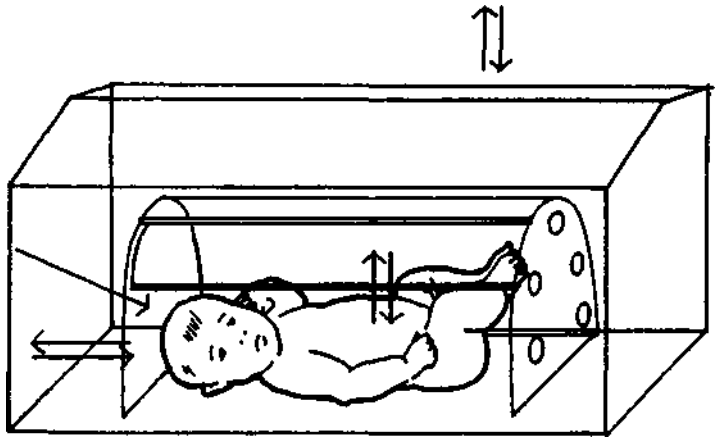


Рис. 8.2. Дополнительное пластиковое покрытие.

ринатальном центре необходимо иметь специальную родильную палату для приема детей с очень низкой массой тела, в которой можно быстро повысить температуру воздуха до 28-30°С. Последующее перемещение ребенка с обогреваемого столика в транспортный кувез увеличит экспозицию его с прохладным воздухом, приводя к потере тепла. *Перенос недоношенного ребенка на руках,* даже запеленутого в одеяло, из родильной палаты на пост интенсивной терапии вновь подвергает его риску потерь тепла, и поэтому *никогда не должен допускаться.* В родильном отделении необходимо иметь для этого транспортный кувез.

Обогрев ребенка в современных инкубаторах осуществляется конвекционным методом. Потери тепла испарением будут минимальны при поддержании в них влажности в пределах 50—80%. Применяют также, как уже говорилось выше, дополнительное пластиковое покрытие над ребенком, используют *шапочки,* придают ребенку флексорную позу, практикуют специальные укладки. Отрицательным моментом использования инкубатора является возможное размножение в увлажнителях возбудителей инфекций, опасных для ослабленного ребенка. Регулярная санитарная обработка, смена воды для увлажнения каждые 24 часа снижают риск инфекции.

Теплопроводность — это передача тепла от одного предмета к другому при непосредственном их контакте. Ребенок может отдавать тепло от внутренних органов на поверхность кожи и от кожи на ту охлажденную поверхность, с которой он контактирует. Для недоношенного с очень низкой массой тела существует много «подходящих ситуаций», когда он теряет необходимое его телу тепло именно по этому механизму: сразу после рождения его могут поместить на поверхность, которая не была предварительно обогрета. Чтобы предотвратить потери тепла теплопроводностью, весы или реанимационный столик должны быть покрыты предварительно обогретым бельем перед тем, как поместить на них ребенка. Потери тепла могут продолжаться и после того, как ребенок помещен в предварительно прогретый инкубатор. Это произойдет, если его

помещают на прохладную рентгеновскую кассету, например, или меняют пеленки, предварительно их не обогревая.

Теплопроводность как механизм обогрева для новорожденных используется редко.

Теплая поверхность предотвращает потери тепла, но она не эффективна как источник тепла. Если по какой-то причине обогрев при помощи теплопроводности применяется, он должен использоваться у детей с очень низкой массой с величайшей осторожностью, так как *термический ожог их тонкой, чувствительной кожи возможен при относительно низких температурах источника обогрева*. Температура обогревающей поверхности не должна превышать 39°С. В литературе описывается применение монитора на покраснение кожи в таких ситуациях.

Испарение. Рисунок 8.3 иллюстрирует зависимость потерь тепла испарением от массы тела при рождении у недоношенных детей в возрасте 3 дней. Нарастание потерь тепла испарением параллельно с уменьшением массы тела при рождении может быть обусловлено более высокой проницаемостью кожи.

Есть указания, что около 25% общего уровня продукции тепла тратится при неощутимых потерях жидкости с поверхности кожи. Конечно, эта величина сильно зависит от гестационного возраста, массы тела и способов обогрева ребенка. При наличии таких факторов, как повышенная двигательная активность и крик, внимание к которым часто бывает недостаточным, могут на какой-то момент времени увеличиться неощутимые потери жидкости на 70%, а следовательно, повыситься уровень метаболизма, что ведет к нарушениям терморегуляции. Гестационный возраст существенно влияет на неощутимые потери жидкости, причем имеется прямая пропорциональная зависимость: чем

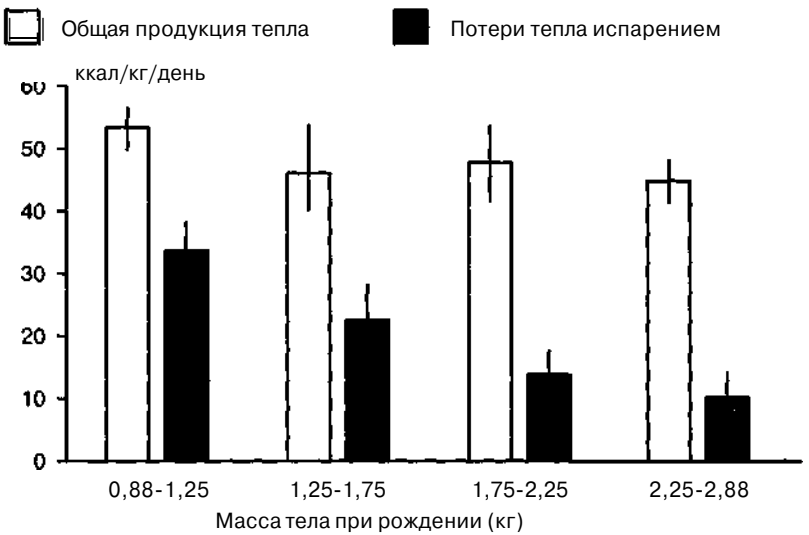


Рис. 8.3. Зависимость потерь тепла испарением на третий день жизни от массы тела ребенка при рождении (Оккен А., 1976).

\меньше гестационный возраст, тем больше потери жидкости, а следовательно, потери энергии (подробности см. в разделе «Нарушения водного обмена» в гл. IX). Потери испарением при нахождении ребенка под источником лучистого тепла могут быть на 30% больше, чем в инкубаторе.

Таким образом, недоношенный новорожденный не должен оставаться без тепловой защиты на момент его извлечения из инкубатора для манипуляций или осмотра, ибо при этом происходят потери тепла всеми четырьмя путями, а ребенок значительно теряет свой энергетический потенциал.

Влияние окружающей ребенка температуры на продукцию тепла (по поглощению кислорода) в его организме представлено на рисунке 8.4. При условии, что температура окружающего воздуха находится в пределах термонейтральной зоны, поглощение кислорода для продукции тепла минимально, и соответственно минимальны затраты энергии организмом — 10 ккал/кг. При снижении окружающей температуры потребление кислорода повышается. Ребенок при этом продолжает поддерживать температуру тела на нормальных величинах, т.е. при измерении его температуры тела величина эта будет нормальной, но он *затрачивает теперь на продукцию тепла значительный энергетический потенциал (до 70 ккал/кг),* который при создании правильной температуры окружающего воздуха был бы им использован на рост и развитие.

Существует предел понижения окружающей температуры, до которого ребенок еще способен поддерживать температуру тела за счет значительного по-

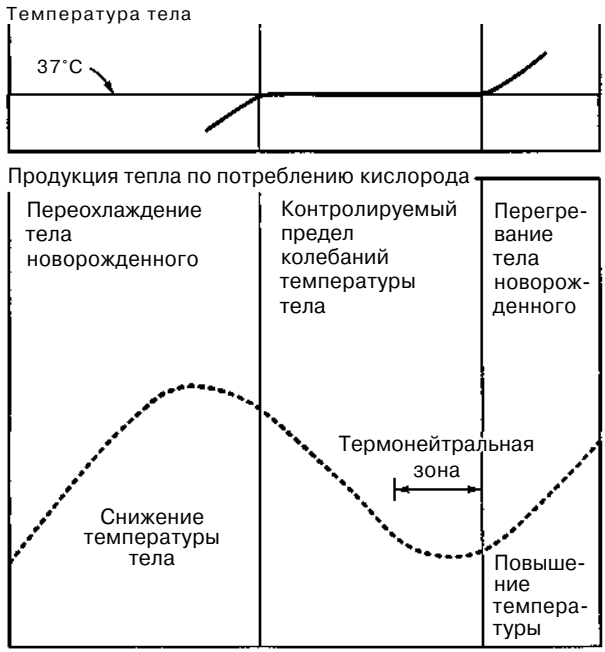


Рис. 8.4. Влияние температуры окружающего воздуха на потребление кислорода и температуру тела ребенка (Меренстейн Г., Блэкмон Л., 1971).

вышения энергетических затрат, — так называемый *контролируемый предел колебаний температуры*. Он у новорожденных более ограничен, чем у взрослых вследствие меньшего изолирующего слоя. При продолжающемся охлаждении температура тела падает до такого критического уровня, который сопровождается Холодовым параличом терморегулирующего центра, контроль за продукцией тепла становится невозможным, и поглощение кислорода также падает (см. рис. 8.4). При таких условиях возможна смерть недоношенного ребенка от переохлаждения (неонатальная холодовая травма).

Аналогичные процессы происходят и при перегревании ребенка.

Таким образом, *терморегулирующая система младенца, хотя и ограниченно, но может сбалансировать продукцию тепла, степень кровотока в коже и частоту дыхания так, чтобы температура тела оставалась постоянной в определенном контролируемом пределе температуры окружающего воздуха, но это приводит к значительным энергетическим затратам, сопровождающимся большим потреблением кислорода, что затрудняет и/или делает его выздоровление невозможным.*

Цена потерь тепла:

- у детей с массой тела 850 г и ниже потеря тепла нередко приводит к смерти;
- снижение уровня кислорода в крови;
- развитие гипогликемии;
- нарастание уровня непрямого билирубина;
- развитие метаболического ацидоза;
- усиление процессов липолиза;
- если охлаждение продолжается, это может привести к «замыканию порочного круга» развития тяжелой гипоксии и даже к смерти от переохлаждения (схема 8.1).

В родильном зале недоношенный ребенок после рождения должен быть немедленно бережно обсушен теплыми пеленками и сразу помещен в инкубатор. Температурная реакция сразу после рождения может быть продолжением того состояния, которое ребенок перенес в родах. При тяжелой гипоксии температурный контроль организма «отключается» и температура тела часто не поддерживается на должном уровне. При реанимационных процедурах особое внимание должно уделяться тепловому контролю.

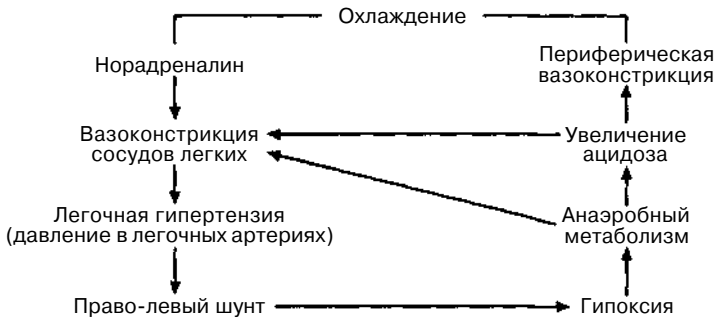


Схема 8.1. Патогенез гипоксии при избыточных потерях тепла недоношенным ребенком.

Вскармливание и температура. Поскольку существует взаимосвязь между уровнем метаболизма и температурой тела, процессы терморегуляции тесно связаны с введением жидкости и питательных веществ, необходимых для роста ребенка. Это особенно важно учитывать при выхаживании маловесных недоношенных детей, так как дополнительное введение им калорий ограничено вследствие различных причин. Если такие дети находятся в условиях термонейтральной зоны, то введенные им калории могут более эффективно утилизироваться.

25% общего уровня продукции тепла тратится при неощутимых потерях вод с поверхности кожи новорожденного, которые соответствуют уровню метаболизма и зависят от массы тела ребенка. Так, у недоношенного новорожденного с массой тела 800 г неощутимые потери жидкости с открытой поверхности кожи в первые дни жизни составляют 2,8 мл/см^2/ч, тогда как у младенцев с массой тела 1800 г в тех же условиях эти потери жидкости составляют 0,8 мл/см^2/ч. Это необходимо иметь в виду при обосновании объема вводимой жидкости недоношенным детям. Таким образом, *повышение уровня метаболизма для продукции тепла приводит к увеличенным потерям жидкости и, следовательно, к повышенным потребностям ее введения.* К примеру, относительный объем физиологической потребности в жидкости ребенка, находящегося на реанимационном столике под источником лучистого тепла, выше, чем ребенка, находящегося в инкубаторе (при прочих равных условиях).

Термонейтральная окружающая среда позволяет уменьшить объем питания и поступление калорий для роста ребенка. Проводилось сравнение двух групп здоровых новорожденных с массой тела при рождении от 1000 до 2000 г в возрасте одной недели. У детей первой группы температура кожи в области живота поддерживалась на уровне 36,5°С, а у детей второй — 35°С. Все дети (первой и второй групп) получали 120 ккал/кг/день. Новорожденные первой группы показали значительно более быстрое увеличение массы и длины тела. Для идентичного роста детей второй группы требовалось дополнительное введение калорий.

Методы обогрева недоношенного ребенка. Обогрев новорожденного ребенка осуществляется теми же механизмами, которыми происходят потери тепла, за исключением испарения.

В таблице 8.9 представлены преимущества и недостатки различных методов обогрева.

Создание «зоны теплового комфорта» в окружении недоношенного ребенка может осуществляться как при помощи инкубаторов, так и путем использования обогрева лучистым теплом открытых кроваток и реанимационных столиков; для контроля термонейтральности ребенка и регуляции интенсивности обогрева применяются накожные датчики. Несомненно, диапазон термонейтральности у новорожденного индивидуален и зависит от таких факторов, как гестационный и постнатальный возраст, масса тела, уровень метаболических процессов, неощутимые потери жидкости.

Обогреватели лучистым теплом. При использовании обогревателей лучистым теплом доступ к ребенку осуществляется без изменения окружающей температуры. Но при этом высоки потери тепла конвекцией и теплоизлучением, а также клинически значимы неощутимые потери жидкости. В связи с этим

Таблица 8.9

Методы обогрева детей с очень малой массой при рождении

Метод обогрева	Преимущества	Недостатки
Обогрев лучистым теплом	Легкий доступ к ребенку; эффективный, мощный; возможна быстрая смена интенсивности обогрева	Большие неощутимые потери жидкости; сквозняк, потоки воздуха в палате могут охладить ребенка; удаление, отпадение термодатчика могут привести к потере тепла или перегреву
Экранирование	Возможность наблюдать ребенка; сохраняется доступ и видимость	Уменьшенный (по сравнению с обогревом излучением) доступ к ребенку; менее эффективен, чем другие методы
Конвекция Инкубатор с воздушным контролем	Сохраняется постоянство температуры кожи; легкий, безопасный; обеспечивается увлажнение; сохраняется термонейтральное состояние при более низкой окружающей температуре	Увлажнители могут быть местом размножения бактерий; не регулируется температура в зависимости от потребностей ребенка; температура воздуха колеблется при уходе за ребенком
Инкубатор с накожным контролем (кожным датчиком)	Сохраняется заданная температура кожи; обеспечено увлажнение; легкий доступ к ребенку	Смещение (отпадение) датчика может вызвать колебания температуры; при уходе — колебания температуры воздуха; увлажнители могут быть местом размножения бактерий
Обогрев палаты	Легко сохраняется	Может быть неудобно для персонала и родителей, так как они в одежде
Теплопроводность Обогреваемый матрасик	Быстрый; используется при транспортировке	Возможен ожог; может использоваться только в комбинации с другими методами
Предварительно обогретое белье	Легкодоступный	Оборудование для обогрева может быть громоздким; длительный (затраты времени)

в сочетании с источниками лучистого тепла должны использоваться другие методы, предотвращающие потери тепла.

Потери испарением (самый большой недостаток обогрева лучистым теплом) могут быть предотвращены при помощи прозрачного пластикового покрытия. При использовании пластикового покрытия потери испарением резко снижаются, как и потребление кислорода (но затруднено постоянное наблюдение за ребенком).

При обогреве лучистым теплом потребление кислорода у очень маловесных детей на 5—10% выше, чем у тех, которые находятся в инкубаторе, даже когда кожная температура поддерживается постоянно на уровне 36°С. Механизм повышения потребления кислорода под лучистым обогревом неясен. Это должно учитываться при выборе источника тепла (конвекцией или лучистым теплом) для каждого ребенка индивидуально. Так как у детей с ОНМТ и ЭНМТ всегда

есть риск снижения усвоения кислорода, их лучше выхаживать в инкубаторах с обогревом конвекцией.

Инкубаторы. При использовании инкубаторов потери испарением минимальны при поддержании влажности в пределах 80% (в первую неделю жизни) — 60%. При более низкой влажности высок риск неощутимых потерь жидкости у очень маловесных детей. При низкой влажности требуется более высокая температура окружающей среды, чтобы сохранить кожную температуру 36-37°С.

К настоящему времени инкубаторы с обогревом лампами накаливания (лучистым теплом) заменены инкубаторами с конвекционной системой обогрева. В первых моделях таких инкубаторов воздух подавался феном в одном конце и засасывался в другом. Даже в лабораторных устойчивых условиях можно было наблюдать колебания температуры воздуха внутри инкубатора (в пределах 2°С каждые 20 мин). Такое значительное изменение температуры возникает и в процессе ухода за ребенком, при нарушении системы обогрева. Описано увеличение частоты апноэ при таких изменениях температуры в инкубаторе.

В 1963 г. Р.Ашер описал улучшение выживаемости и исходов у недоношенных, которым с первых часов жизни вводились растворы глюкозы внутривенно. Это привело к необходимости налаживать венозные инфузии очень маловесным детям. В 60-х годах XX века создание кислородного электрода Кларка позволило измерять газы крови, с тех пор больше *не регулируют подачу кислорода новорожденному только по цвету кожи.* Наконец, с 70-х годов широкое распространение в уходе за недоношенными детьми приобрела механическая вентиляция, которая оказалась достаточно успешной.

Таким образом, наступила эра, когда новорожденным необходимо производить частые процедуры. В этих условиях для регуляции степени обогрева в инкубаторе совершенно необходима обратная связь с сохраняющейся температурой у ребенка, для чего стали использовать кожные и воздушные датчики, впоследствии названные *сервоконтролем.* Нагреватель инкубатора постепенно снижает или повышает тепло в зависимости от разницы между установленной температурой оператором и истинной температурой кожи (или воздуха). При этом *совершенно необходимо проводить контрольные измерения температуры у ребенка (аксиллярной или ректальной).* У недоношенных детей это проводят при помощи электронного термометра. Необходимо помнить, что аксиллярная температура и температура кожи живота хорошо коррелируют с потребностью в кислороде (в отличие от ректальной температуры). Определение ректально-кожного температурного градиента необходимо, чтобы отдифференцировать холодовой стресс от шокового состояния. Кроме того, замечено, что разница температуры на коже ступни и живота более 2°С говорит о недостаточной (низкой) температуре окружающей среды (при условии, что у ребенка нет лихорадки).

Отрицательная сторона использования инкубаторов — большой перепад температур, когда возникает необходимость выложить ребенка на пеленальный столик, а также то, что высокая влажность — фактор риска инфицирования для ослабленного ребенка. Однако если воду менять каждые 24 ч, риск инфекции от увлажнителя уменьшается. При смене воды ее необходимо предварительно подогреть. Известны попытки использования бактериостатиков, та-

ких как азотнокислое серебро, которые могут ингибировать рост микроорганизмов в камере увлажнения инкубатора.

С целью улучшения методов поддержания термонейтрального состояния для детей с ЭНМТ используются инкубаторы с двойными стенками. В обычном инкубаторе потери излучением сохраняются, так как ребенок отдает тепло относительно холодным стенкам инкубатора. Двойные стенки с теплым воздушным пространством между ними предполагают предотвращение этих потерь тепла (экранирование).

В инкубаторе с одинарными стенками уменьшение потерь излучением достигается путем использования *дополнительного пластикового покрытия*. Особенно важно пластиковое покрытие при транспортировке. Если недоношенный покрыт небольшим пластиковым полуцилиндром, неощутимые потери воды снижаются на 30%.

Использование шапочек позволило уменьшить потери тепла испарением у очень маловесных детей (рис. 8.5), у которых площадь поверхности головы составляет 1/3 от общей площади тела.

«Отлучение» от температурной поддержки. Для перемещения недоношенного ребенка из инкубатора на реанимационный столик или открытую обогреваемую кроватку, как правило, необходимо достижение им массы тела около 1500 г. Пока для поддержания нормальной температуры новорожденному требуется температура поддержки более 30°С, попытки «отлучения» чаще безуспешны.

Неонатальная холодовая травма. Неонатальное холодовое повреждение — как крайняя степень гипотермии, развивается, например, при родах на дому, в гинекологическом отделении, при нарушении правил транспортировки. Поражаются, как правило, новорожденные с очень или экстремально низкой массой тела либо доношенные с внутричерепными кровоизлияниями или серьезными повреждениями ЦНС.

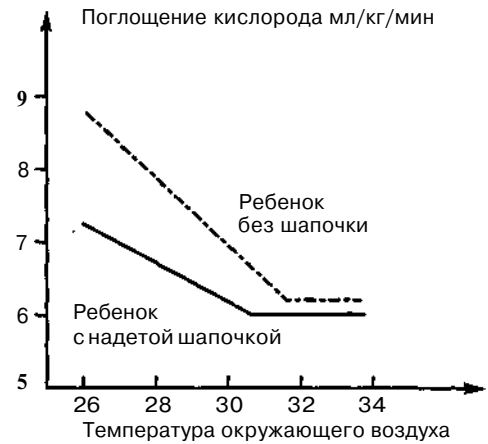


Рис. 8.5. Уменьшение поглощения кислорода новорожденным с массой тела 1200 г при надевании на голову шапочки (Клаус М. и др., 1993).

Клинические проявления. Ранние признаки гипотермии у новорожденных: снижение активности, слабый крик, плохое сосание; ребенок очень вялый; стопы холодные на ощупь («холодеют» до того, как упадет температура тела); отмечается «мраморность» кожных покровов. Некоторые авторы описывают также «ауру холодности» вокруг тела ребенка.

Если не приняты меры по согреванию ребенка, гипотермия переходит во вторую стадию — декомпенсации. В этом периоде отмечается снижение активности обменных процессов и потребления кислорода. Нарушения дыхания и кровообращения приводят к кислородному голоданию, прогрессированию гипоксии, угнетению функций ЦНС (кома). Угнетение ЦНС ведет к прогрессированию нарушений дыхания, брадикардии. Нарастают гипогликемия и смешанный ацидоз. Замыкается «порочный круг».

Продолжающаяся гипотермия ведет к дальнейшим метаболическим расстройствам, инактивации сурфактанта, отекам конечностей, склереме (чаще губ и щек, но иногда тотальной), отекам, желтухе. Нарастают сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность.

Самый поразительный симптом — *ярко-красная окраска кожи лица ребенка.* Такой колорит кожи (который может ввести в заблуждение врача, предполагающего, что это признак хорошего состояния ребенка) обусловлен недостаточностью диссоциации оксигемоглобина при низких температурах. В некоторых случаях может быть центральный цианоз или бледность.

Дыхание редкое, очень поверхностное, нерегулярное и часто сопровождается экспираторным хрюканьем. Брадикардия нарастает пропорционально степени снижения температуры.

Активность *резко снижена.* Дрожание наблюдается редко. Со стороны ЦНС — *синдром угнетения,* рефлексы и реакция значительно снижены или отсутствуют. *Болевая чувствительность* (например, при инъекции) *проявляется минимально,* плач крайне слабый.

Живот обычно напряжен, ребенок часто срыгивает, «сливает».

Метаболические нарушения: метаболический ацидоз, гипогликемия, гиперкалиемия, повышение в крови мочевины, так как развивается олигурия.

Как правило, возникает массивное легочное кровотечение, сопровождающееся генерализованным нарушением свертываемости крови, ДВС-синдром, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК).

Клиническая картина соответствует шоку.

Лечение. Новорожденного необходимо медленно согревать. Температуру в инкубаторе надо установить на ГС (max. 1,5°С) выше, чем накожная температура в области живота, так как *поглощение кислорода минимально, когда внешний градиент температур между поверхностью тела и окружающей средой не превышает ГС.* В последующие 2—3 ч *контрольное измерение аксиллярной температуры должно проводиться каждые 15мин,* с тем, чтобы повышать температуру в инкубаторе, строго следуя скорости согревания ребенка.

Ступени обогрева после охлаждения ребенка, перенесшего холодовой стресс средней интенсивности:

1. Установить температуру воздуха в инкубаторе на ГС выше, чем температура ребенка.

2. Надеть шапочку на голову ребенка, придать ему флексорную позу при помощи специальных укладок.

3. Повторный контроль температуры ребенка (аксиллярной и накожной) проводится каждые 15 мин. Это позволит постепенно, следуя за ребенком, повышать температуру в инкубаторе, выполняя важное условие — не превышать разницу температуры ребенка и окружающей среды более чем на ГС.

4. Отмечать регулярно (каждые 30 мин) изменения цвета кожи, дыхания и ритма сердца, чтобы наблюдать, как младенец переносит изменения температуры.

5. Обычно этих ступеней достаточно, чтобы в целом согреть ребенка. Достижение температуры кожи 36—36,5°С, как правило, достаточно.

Ступени обогрева после перенесенного тяжелого (точнее, длительного) холодового стресса:

1. Повторить ступени 1–4.

2. Если первые мероприятия недостаточны, можно обогреть стенки инкубатора снаружи, чтобы температура их была на 1—2°С выше, чем температура внутри, что позволит добавить к методу обогрева конвекцией обогрев излучением.

Использование грелок, которые помещают внутрь инкубатора *без контакта с кожей ребенка,* также добавит обогрев излучением.

При отсутствии мониторирования дыхания и ритма сердца, так же как и при нарушении проведения вышеописанных мероприятий, «шаг за шагом», возникают такие осложнения, как повышение неощутимых потерь воды, апноэ, брадикардия или одышка.

Это только рекомендации, в зависимости от клинической картины тактика может меняться.

Внутривенное введение изотонического раствора натрия хлорида (20 мл/кг болюсно) как можно ранее в период согревания значительно снижает смертность.

В дополнение к обогреву необходимо назначение оксигенотерапии, мониторирование уровня сахара в крови и коррекция метаболического ацидоза.

Введение антибиотиков показано только при наличии указаний на инфекцию или подтверждении ее лабораторно.

Влияние сенсорных раздражителей на недоношенного новорожденного (тактильные раздражители, свет, звук)

Тактильные раздражители. Исторически наибольшее внимание было направлено на тепловой режим и бактериологические аспекты в окружающем новорожденного мире. Взрыв исследований по ранней стимуляции маловесных детей произошел тогда, когда возникло предположение, что сенсорная стимуляция может играть огромную роль в неврологическом и физическом созревании и быть решающим фактором особой значимости в дальнейшем становлении процесса психической деятельности более высокого порядка. Эти работы показали, что если маленького недоношенного ребенка ежедневно стимулировать прикосновениями, часто поворачивать, укачивать, укутывать и беседовать с ним, то будут более быстро развиваться функции высшей нервной системы, и этот процесс будет продолжаться в течение последующих месяцев после выписки из больницы. »;

Простое поглаживание недоношенного ребенка по 5 мин каждый час в течение 2 недель улучшает перистальтику кишечника, вызывает адекватный плач, повышает активность и, возможно, рост ребенка. Известно исследование, когда одного из идентичных близнецов часто укачивали на руках, а второго — нет. Первый рос быстрее.

Однако существуют и другие данные, согласно которым любая манипуляция (в том числе и простое поглаживание младенца) приводит к кратковременной гипоксии. Это убедительно доказано при использовании неинвазивного чрезкожного мониторирования напряжения кислорода в крови. Подобные наблюдения обнаружили, что в контролируемой группе недоношенных детей 75% времени пребывания в гипоксическом состоянии (Po_2 менее 40 мм рт.ст.) связано с проведением манипуляций. Таким образом, *процедуры, проводимые недоношенным, могут приводить к стрессовому состоянию,* а наслоение этих нарушений приведет к кумулятивному эффекту и возникновению более глубоких повреждений.

В отделении интенсивной терапии необходимо учитывать количество проводимых манипуляций индивидуально для каждого ребенка (смена пеленки или памперса, забор крови на анализ, подкладывание рентгеновской пленки, осмотр ребенка специалистами, постановка внутривенных линий, проведение нейросонографии, люмбальной пункции и т.д.). Памятуя о том, что всякий раз это кратковременный гипоксический криз, суммация которых, без сомнения, наносит вред стабилизации состояния ребенка, необходимо координировать манипуляции не только во времени, но и соотносительно с поведенческими реакциями недоношенного.

Перед каждым осмотром такого ребенка необходимо спросить себя (и врачу, и медсестре), действительно ли та информация, которую вы собираетесь получить при осмотре, стоит риска падения Po_2. И если стоит, то как минимизировать степень этого падения и его продолжительность.

Отсасывание слизи (санация верхних дыхательных путей) — один из наиболее важных аспектов ухода и в то же время одна из наиболее потенциально опасных процедур. Она порой сопровождается брадикардией, увеличением мозгового кровотока и повышением внутричерепного давления, «гипервентиляцией» легких, гипероксией, развитием ателектаза, пневмоторакса, даже транзиторной бактериемией и повреждением тканей трахеи. Компоненты процедуры «санации», такие, как смена позиции, пре- и постоксигенация, постоянное или прерывистое отсасывание, орошение-промывание, изучены в различных комбинациях, но никакого соглашения не достигнуто — нельзя твердо сказать: конкретный способ — наилучший.

Несколько принципов, однако, считаются приемлемыми специально для детей с ЭНМТ.

- *Санация всегда должна проводиться только по строгим показаниям.* Очень редко возникает необходимость санации в первый и второй дни жизни у ребенка с СДР. В последующем, если нет секрета при санации в разных позициях, необходимо рутинное отсасывание слизи только каждые 8 часов.
- *Процедуру проводят два человека,* это позволяет лучше стабилизировать состояние ребенка.

- У очень нестабильных детей должен использоваться *адаптер с боковым отверстием,* применение которого исключает необходимость отключения вентилятора при санации.
- *Катетер не должен продвигаться далее чем на 1 см от конца эндотрахеальной трубки.* Для этого можно использовать другую трубку как образец, чтобы предварительно измерить соответствующую длину катетера для данного ребенка при санации. Такая методика исключит травмирование, которое обычно сопутствует практике продвижения катетера «до упора» (до ощущения «сопротивления»). Травмирование слизистой оболочки трахеи приводит к развитию осложнений.
- *После санации легкие ребенка должны вернуться к прежнему объему (параметры ИВЛ).* У многих детей объем воздуха в грудной клетке уменьшается при санации, особенно если вентилятор отключается во время процедуры.

Процедура взвешивания также требует особого подхода при выхаживании этих «хрупких» пациентов, которые находятся в «незавершенном» состоянии. В родильной комнате обычно проводится первичное взвешивание для обеспечения исходных данных при поступлении на пост интенсивной терапии. За рубежом существует мнение, что в дальнейшем для недоношенного тяжело больного ребенка с ЭНМТ адекватно взвешивание один раз в неделю, и особенно это желательно для детей, весящих менее 750 г. Регуляция объема жидкостной нагрузки у них должна опираться на тщательный учет вводимой и выводимой жидкости и лабораторное мониторирование уровня электролитов в сыворотке крови, исследование осадка мочи и гематокрита до тех пор, пока состояние ребенка стабилизируется настолько, что более частое взвешивание не будет сопровождаться стрессом. Мы все же считаем необходимым взвешивать всех недоношенных ежедневно, конечно, помня о тепловой защите.

Положение ребенка. Когда это возможно, ребенок должен находиться в положении на животе со слегка приподнятым головным концом тела. При сравнении характеристик дыхания у детей, находящихся на ИВЛ, в трех различных позициях (правая боковая, пронация и супинация) обнаружилось, что дыхательный объем, минимальный объем и общая работа по дыханию были значительно меньше в положении пронации.

Один из основных принципов ухода — частая смена положения, чтобы противодействовать застойным явлениям, также применяется у больных недоношенных детей с очень низкой массой тела, но когда требуется изменение позиции ребенка, эта манипуляция должна быть скоррелирована с циклом сна и бодрствования, т.е. вновь мы говорим о необходимости *следовать установленному времени манипуляций по плану.*

Так как же, ранняя стимуляция благотворна или вредна для недоношенного ребенка? Без сомнения, объем ее должен соответствовать индивидуальным потребностям, стадии развития недоношенного ребенка. В первые 2–3 недели постнатальной жизни всеми исследователями признано повреждающее действие манипуляций, но и далее должна учитываться опасность избыточной стимуляции на незрелый организм.

Метод «кенгуру» — «непитательное» прикладывание к груди — эффективен даже для экстремально недоношенных в соответствующем постнатальном перио

Влияние света. Проведение фототерапии при гипербилирубинемии, а также повышение освещенности во время интенсивного лечения или нахождение недоношенных детей в ярко освещенной палате привлекло внимание исследователей к влиянию света на новорожденных, тем более что свет имеет многоплановые эффекты, включая влияние на биологические ритмы.

Отмечено, что после курса фототерапии у новорожденных снижалась реакция и ориентация на световые и звуковые раздражители в течение многих дней после окончания лечения. Однако не ясно: этот эффект связан с длительным применением повязки на глаза или с самой фототерапией.

Кроме того, недавние исследования показали отрицательный эффект яркого освещения на течение ретинопатии недоношенных. Наиболее ранимыми оказались дети с массой тела до 1000 г.

Выявлены также и поведенческие нарушения в группе детей, находящихся в обстановке яркого освещения.

Влияние звука. Повреждающим признан и уровень шума в отделении интенсивной терапии. Кроме того, высокий уровень звуковых раздражителей может потенцировать повреждающий эффект ототоксических препаратов.

НЕДОНОШЕННЫЙ НОВОРОЖДЕННЫЙ В РОДИЛЬНОМ ДОМЕ

Особенности адаптации недоношенного ребенка к условиям внеутробного существования необходимо учитывать с момента его рождения. Прежде всего это обусловлено незрелостью терморегуляции, становления функции дыхания, глубиной метаболических сдвигов, вызванных родовым стрессом и персистированием эмбрионального типа кровообращения.

Непременным условием успешного выхаживания недоношенного ребенка, независимо от степени зрелости и недоношенности, является дополнительный его обогрев с момента рождения. Столик в комнате, предназначенной для первичной обработки недоношенного ребенка, также должен быть снабжен дополнительным обогревом. Пеленание данного контингента новорожденных производят в *стерильные подогретые пеленки*. Указанные мероприятия способствуют значительному уменьшению энергетических затрат недоношенными новорожденными, что, в свою очередь, является профилактикой развития синдрома дыхательных расстройств.

При рождении ребенка с ЭНМТ оптимально присутствие неонатолога, имеющего большой опыт работы именно с такими крайне незрелыми детьми. Опытный специалист необходим, так как должна быть уверенность в том, что такие процедуры, как интубация, вентиляция легких, будут проведены умело и без травмы. Кроме того, клиницист должен принять верное и очень ответственное решение — целесообразно ли начинать и как долго продолжать первичную реанимацию.

Оказание интенсивной медицинской помощи очень незрелому ребенку начинается внутриутробно, поэтому такие дети должны рождаться в перинатальном центре в присутствии высококвалифицированных акушеров, анестезиологов и неонатологов. Хрупкость и несовершенство этих детей требуют особой «нежности» и *высокого уровня практических навыков* при ведении родов и выполнении реанимационных мероприятий.

Ввиду относительно большой поверхности тела недоношенных новорожденных, повышенное внимание к немедленному высушиванию их кожи и температурному контролю имеет для них значительно большее значение, чем для обычных доношенных детей. Во многих центрах рождение детей с гестационным возрастом менее 30 нед. происходит в специальной палате, в которой возможен быстрый подогрев температуры воздуха до 28—30°С на момент рождения ребенка. Тогда не происходит столь катастрофического перепада температур для недоношенного новорожденного: 37°С — внутриутробно и 22—24°С — в обычной родильной палате. По возможности они должны быть переведены в маленькую теплую комнату, *смежную с родильной палатой (передача осуществляется через широкое «окно»),* бережно обсушены и помещены под источник лучистого тепла для реанимации. Совершенно необходимо, чтобы газовая смесь, используемая для реанимации таких детей, была согрета и увлажнена. Многие из этих детей потребуют немедленной интубации, и в большинстве центров интубируют всех детей с ЭНМТ, чтобы удалить жидкость из верхних дыхательных путей и ввести сурфактант. Если детей интубируют рутинно, очень важно избежать гипервентиляции, которая может привести к интерстициальной эмфиземе или пневмотораксу, так же как и к сердечной недостаточности.

В других центрах таких детей наблюдают в течение короткого времени, осуществляя респираторную поддержку только кислородом через назальные канюли, если это необходимо. Если известно, что имеется дефицит сурфактанта, проводится интубация, введение сурфактанта и оценивается их статус в плане необходимости дальнейшей респираторной поддержки.

В период реанимации этих детей *очень важно избежать гипероксии,* поэтому целесообразно установить кислородный блендер на 40% в начале реанимации, затем быстро снизить, а увеличивать концентрацию кислорода только в случае появления цианоза. В настоящее время изучается вопрос о стартовой реанимации воздухом и увеличении концентрации кислорода только по клинико-лабораторным критериям.

Для многих таких детей (с экстремально низкой массой тела) *полезным оказывается постановка пупочного артериального катетера, тогда мониторинг газов крови не потребует болезненных процедур по забору проб крови.* Кроме того, капиллярный метод забора крови для определения КОС требует предварительного прогрева пальца в течение 15 мин в теплой ванночке, что чаще не выполняется, а потому данные анализа не достоверны. В этой группе детей важен мониторинг артериального давления крови при измерении его прямым методом; для этого также используется a. umbilicalis либо a. radialis. В некоторых центрах в первые дни жизни рутинно используют также и пупочную венозную линию для поддержания адекватной циркуляции объема крови. Диапазон среднего артериального давления крови у детей с ЭНМТ широк и первоначально может быть достаточно низким (24—25 мм рт.ст.). Если ребенок достаточно оксигенируется низкими концентрациями кислорода во вдыхаемой смеси и периферическая перфузия хорошая, то в таких случаях низкое артериальное давление как единственный симптом никогда не должно быть показанием для введения дополнительного объема. Однако этим детям необходима начальная поддержка артериального давления низкими дозами допамина (2—5 мкг/кг/мин). Кри-

тическим моментом в ведении таких детей является также *мониторинг концентрации глюкозы крови* и осторожное ее введение, так как эти дети часто не толерантны даже к умеренным нагрузкам глюкозой.

Наконец, очень важно, чтобы перемещение таких детей из помещения, где осуществлялась реанимация, в отделение интенсивной терапии проводилось с возможно минимальным отсоединением их от поддерживающих систем. Поэтому перевод ребенка на том же реанимационном столике, который полностью оборудован, из родильной комнаты в отделение совершенно обязателен для поддержания стабильности состояния (при более стабильном состоянии перевод возможен в транспортном кувезе). После этого должно быть налажено постоянное наблюдение за этими «хрупкими» детьми, так как их состояние может быстро измениться в первые несколько часов после рождения.

Интубация детей с ЭНМТ. Многие центры придерживаются политики интубации всех детей с массой тела менее 1000 г, тем не менее полемика по этому вопросу велась длительно. Такая дискуссия была актуальна прежде; теперь стала стандартом процедура введения сурфактанта детям с ЭНМТ, если у них есть хоть какой-нибудь ранний симптом дистресса или профилактически, а при этом интубация необходима. Размер интубационной трубки (диаметр в мм) и расстояние от передней апертуры носовых ходов до середины трахеи (в см) зависят от массы тела:

500-750 г - 2,5 мм - 7,5 см;
750-1250 г - 2,5-3,0 мм - 8,5 см;
1250-2000 г - 3,0-3,5 мм - 9,5 см;
2000-2500 г - 3,5 мм - 10,5 см.

В некоторых центрах предпочитают стабилизировать и наблюдать «энергичных» детей с ЭНМТ и проводить респираторную поддержку, если только появляются симптомы СДР. Эти центры рекомендуют при наличии ретракции или других симптомов СДР использовать назальные канюли для продолженного положительного давления и введения кислорода, чтобы облегчить стабилизацию грудной клетки.

Принципы первичного туалета недоношенного новорожденного аналогичны таковым у детей, родившихся в срок.

Введение растворов в вену пуповины здоровым недоношенным детям сразу после рождения не показано. Всем недоношенным при рождении внутримышечно вводят витамин К.

Инкубаторы в первые дни жизни используют при выхаживании большинства недоношенных детей, родившихся с массой 2000 г и менее: Длительность пребывания здорового недоношенного ребенка с массой при рождении более 1500 г в инкубаторе обычно ограничивается 2—4 днями. В случае меньшей массы тела при рождении она может составлять от 7 дней до нескольких недель. Чем длительнее пребывание ребенка в инкубаторе, тем больше вероятность его инфицирования. Предупреждение инфицирования достигается регулярной (каждые 3 дня) заменой инкубатора и тщательной его обработкой с последующим кварцеванием и проветриванием.

После того как недоношенный ребенок начинает лучше удерживать тепло, и исчезает необходимость в создании постоянной дополнительной оксигенации, его извлекают из инкубатора и помещают в обогреваемую кро-

ватку. Дополнительный обогрев ребенка прекращают в том случае, когда он поддерживает нормальную температуру тела при температуре в палате 24-25°С.

Здоровый недоношенный ребенок, способный поддерживать нормальную температуру тела без дополнительного обогрева, может быть выписан домой. Кроме того, необходимыми условиями являются: регулярная и достаточная прибавка массы тела, хорошая эпителизация пупочной ранки, нормальные показатели периферической крови и наличие справки из туберкулезного диспансера о возможности выписки по данному адресу новорожденного ребенка, не вакцинированного против туберкулеза.

Чаще всего выписка недоношенного ребенка домой из родильного дома производится не ранее 8—10 суток жизни.

Здоровые недоношенные, не достигшие в первые две недели жизни массы 1800—2000 г, и больные дети, независимо от массы тела, переводятся на второ этап выхаживания. Больных недоношенных с аномалиями развития, подлежащими оперативному лечению, острой хирургической патологией или инфекционными заболеваниями переводят из родильного дома в кратчайшие сроки после постановки диагноза. Тяжелая дыхательная недостаточность также является показанием для срочного перевода, если в родильном доме отсутствует отделение реанимации.

Решение о транспортировке недоношенных детей должно базироваться на заранее обдуманных следующих критериях. Недоношенные дети с гестационным возрастом менее 32 нед. потребуют специализированной поддержки физиологических систем, и поэтому должны находиться в хорошо оборудованном отделении с достаточным объемом лабораторного обследования (отделения интенсивной терапии и реанимации специализированных больниц, перинатальные центры — так называемые отделения третьего уровня). Недоношенные дети, родившиеся между 33-й и 37-й неделями гестации, часто могут выхаживаться в отделениях с менее сложным оборудованием. Однако не следует забывать, что при наблюдении за этими детьми также важно контролировать тепловой режим, уровень глюкозы, жидкостную терапию, гематокрит, билирубин, уровень оксигенации и перфузии.

Подготовка к транспортировке. Целью каждой транспортировки является доставка больного ребенка в стабильном состоянии. Чтобы предотвратить осложнения, вызванные транспортировкой, необходимо достичь по возможности наиболее стабильного состояния перед отправкой из направляющего родильного дома. *Непосредственно перед транспортировкой необходимо проконтролировать уровень гемоглобина, гематокрита и глюкозы в крови.*

Перевод недоношенного ребенка в зависимости от его состояния осуществляется машиной санитарного транспорта, снабженной кувезом, или специализированной бригадой скорой медицинской помощи. Заведующий отделением новорожденных родильного дома предварительно оговаривает условия транспортировки, контролирует их осуществление. Обязательным является измерение температуры тела недоношенного ребенка при переводе его из родильного дома, во время транспортировки и в момент поступления в отделение интенсивной терапии и/или второго этапа выхаживания. Медицинский персонал, транспортирующий недоношенного ребенка, фиксирует в выписке из ро-

дильного дома или на специальной карте условия транспортировки и сведения о состоянии ребенка за период наблюдения.

Основные правила транспортировки:

1. *Оценить стабильность состояния:*
   - налаженные адекватные ИВЛ или ВВЛ (воздух, кислород), респираторная поддержка;
   - данные анализа газов крови;
   - рентгенограмма грудной клетки;
   - инфузионная терапия (постановка венозной линии) и, желательно, артериальный катетер;
   - данные артериального давления;
   - температура тела (аксиллярная или ректальная).

2. *Сообщить матери о переводе ребенка, показать ребенка* (при невозможности сделать поляроидную фотографию ребенка в родильном доме для родителей).

3. *Официальное согласие матери* на возможные хирургические вмешательства.

4. В сопроводительных документах должны быть *выписка из истории новорожденного ребенка и все данные об обследовании матери* (лучше копии) и введенных ей лекарственных препаратах.

5. *Тщательный мониторинг ребенка во время транспортировки.*

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЙ ПАТОЛОГИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Отделения патологии недоношенных детей целесообразно планировать из расчета 40—45 коек на 1000 преждевременных родов в год.

Осмотр недоношенного ребенка проводят сразу же после поступления непосредственно в отделении (не в приемном покое), что позволяет избежать его охлаждения и провести в случае необходимости неотложные лечебные мероприятия.

Прием вновь поступивших недоношенных осуществляют в палату, подвергнутую генеральной уборке и проветриванию. Заполнение палат проводят циклично в течение 1—3 сут. Предпочтительно в палату помещать детей, переведенных из одного родильного дома. Принципы поддержания санитарно-противоэпидемического режима в таких отделениях в основном соответствуют таковым для отделений патологии новорожденных детей.

Палаты должны быть полностью боксированы, рассчитаны на 2—4 недоношенных, на одного ребенка должно приходиться 6 $м^2$ площади при высоте потолков не менее 3 м. Сестринский пост обычно располагается вне палаты в месте, удобном для наблюдения за всеми вверенными ей детьми (4—6 недоношенных, в зависимости от состояния, массы тела и метода вскармливания). Отделение постоянно должно иметь свободные чистые палаты для изоляции заболевших детей. Оптимальным для предотвращения возникновения внутрибольничной инфекции можно считать отделения, спланированные по «зеркальному» принципу, т.е. имеющие полный двойной набор помещений, половина которых находится «на Проветривании». Смену помещений проводят с периодичностью 2—4 нед. под систематическим контролем бактериологического состояния помещений.

Отделение патологии недоношенных детей, кроме стандартного набора помещений, необходимого для любого педиатрического отделения (комната для персонала, ординаторская, кладовая чистого белья, комната для хранения грязного белья и т.д.). должно быть оснащено комнатой для сцеживания грудного молока, молочной кухней, палатами для матерей.

Сцеживание молока перед каждым кормлением проводится в индивидуальных, подлежащих ежедневной замене халатах, косынках и масках, после туалета молочной железы. Молоко после сцеживания наливают в бутылочку, к которой прикрепляют листок бумаги с фамилией матери, датой и временем сцеживания. Сырое женское молоко можно хранить в холодильнике не более 12 ч, после чего оно должно подвергаться обработке.

Обработку женского молока (пастеризацию) и приготовление молочных смесей проводит специально обученная медсестра в помещении молочной кухни. Четкость ее работы в немалой степени определяет успешность выхаживания недоношенных детей. Выделяют три режима пребывания матерей в отделении патологии недоношенных: мать приходит перед кормлением; находится в отделении в течение дня; постоянно находится в стационаре. В последних двух случаях женщины обеспечиваются помещением для отдыха и питанием, т.е. возникает необходимость в организации палат и столовой для матерей. *Оптимальным для недоношенного ребенка можно считать совместное пребывание в одной палате с матерью, так как данный метод выхаживания снижает заболеваемость инфекциями и стимулирует психомоторное развитие ребенка.*

Уход за недоношенным ребенком в отделении патологии недоношенных. Выхаживание и необходимое лечение недоношенного ребенка в стационаре строится сугубо индивидуально и является логическим продолжением мероприятий, начатых в отделении патологии новорожденных родильного дома. Первые 2—3 сут. после перевода ребенок адаптируется к новым условиям, что может выражаться изменением поведения (в данном случае необходимо исключить появление неврологической симптоматики, спровоцированной транспортировкой), отсутствием прибавок или снижением массы тела, появлением срыгиваний, апноэ. В связи с этим в первые дни ребенок требует особо бережного отношения (кормление грудным молоком, иногда с уменьшением объема питания и изменением метода вскармливания, помещение в кувез, дополнительная оксигенация).

Недоношенные дети с массой тела в момент поступления 1700 г **и** менее обычно нуждаются в дополнительном обогреве, в связи с чем их помещают в кувез-кровать. Необходимость дополнительного согревания таких детей обычно исчезает к концу 2—3-й недели жизни. Дети с ЗНМТ нередко находятся в открытых кувезах до 1,5—2-месячного возраста.

Кувезы закрытого типа на втором этапе выхаживания используют чаще всего для больных недоношенных.

При любом способе выхаживания целесообразно использовать *метод «кенгуру»* («skin to skin» — «кожа к коже»), что вовлекает мать непосредственно в выхаживание, успокаивает ее, стимулирует лактацию **и** благотворно влияет на развитие ребенка.

Температура воздуха в отделении для недоношенных соответствует таковому в отделении патологии новорожденных родильного дома, однако в палате,

где задерживаются недоношенные с массой выше 2500 г, она должна быть снижена до 23-24°С.

Купание здоровых недоношенных детей начинают с 2-недельного возраста (в случае эпителизации пупочной ранки) и проводят через день, а при наличии опрелостей — ежедневно; при массе менее 1000 г гигиенические ванны начинают на втором месяце жизни.

Антропометрию недоношенных осуществляют в день поступления (измеряют окружность головы, груди, плеча, бедра, голени, рост, массу), а затем повторяют ежемесячно. Исключение представляют определение массы тела и окружности головы. Взвешивают детей ежедневно, а в случае грудного вскармливания — до и после каждого кормления, проводя при необходимости соответствующую коррекцию объема питания. Однако существует точка зрения о нецелесообразности взвешивания ребенка до и после каждого кормления, особенно если у матери после кормления остается молоко в грудной железе. Избыточная акцентуация на объеме каждого кормления даже вредна, ибо невротизирует мать, а дети часто едят по аппетиту, и нет необходимости каждое кормление «доводить» до определенного объема. Окружность головы измеряют не реже одного раза в неделю.

Выкладывание недоношенных детей на живот начинают как можно раньше. Манипуляцию проводят на жесткой поверхности (матрасик) без подушки, так как у некоторых недоношенных детей даже в месячном возрасте может отсутствовать защитный рефлекс поворота головы в положении на животе.

Массаж передней брюшной стенки проводят ежедневно, начиная с месячного возраста, при достижении ребенком массы 1700—1800 г. У недоношенных, страдающих метеоризмом, периодически показано поглаживание живота даже при массе тела 900-1000 г.

Игрушку подвешивают на уровне груди на высоте 60—70 см вне зависимости от возраста, срока гестации и состояния ребенка.

Прогулки с недоношенными детьми, длительно находящимися с отделении, осуществляют на прогулочных верандах или на улице в теплый весенне-осенний период и летом. Их начинают с детьми 3—4-недельного возраста при достижении массы тела 1700—1800 г. Прогулки с детьми, родившимися на 28—29-й неделе гестации и ранее, можно начинать при массе тела 1500—1600 г. В случае затяжных бронхолегочных заболеваний и тяжелой анемии недоношенных показаны прогулки и в зимний период на прогулочной веранде при температуре воздуха не ниже 5°С.

Выписка здоровых детей из отделения недоношенных возможна при достижении ребенком массы 1700 г без вакцинации против туберкулеза. Перевод недоношенного в Дом ребенка осуществляется при массе 2000 г. Для перевода в Дом ребенка, кроме подробной выписки из истории развития (болезни), необходимо наличие свидетельства о рождении ребенка, заявления матери, заключений невропатолога, офтальмолога, отоларинголога и ортопеда, данных Реакции Вассермана, обследования на СПИД и посева кала на тифо-парати-Фозную и энтеропатогенную группу микроорганизмов.

О выписке ребенка сообщают в детскую поликлинику для проведения срочного патронажа.

ВСКАРМЛИВАНИЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Сущность адекватного питания при физиологической незрелости. Необходимо подчеркнуть исключительную важность адекватного вскармливания недоношенных детей. Что же конкретно в данном случае подразумевает понятие «адекватность»? В отличие от вскармливания доношенного ребенка необходимо учитывать ряд «отягощающих моментов».

Во-первых, без сомнения, рациональное вскармливание положительно влияет на клиническое течение характерных для этих детей заболеваний (поражение незрелых тканей дыхательной системы, нервной, ЖКТ, сетчатки глаза и др.). Вместе с тем у недоношенных детей процессы выздоровления и продолжающегося созревания (которое не было завершено естественным образом, т.е. внутриутробно) так тесно переплетены, что доставляемое количество и качество питательных веществ приобретает двойную значимость.

Во-вторых, известное положение «качество раннего вскармливания влияет на потенциал дальнейшего развития» для недоношенных детей, вследствие их очень узкого диапазона толерантности по всем питательным ингредиентам, звучит особенно остро. Убедительное исследование, проведенное при наблюдении за 800 детьми с различным типом питания, доказало важную роль достаточных прибавок массы тела в период новорожденности и в дальнейшем до 1 года на психическое развитие и развитие речи, способность к обучению и память, на поведенческие реакции и индекс интеллектуальности (IQ) у школьников. У мальчиков эта взаимосвязь проявляется в большей степени. Расчет индекса массы тела показал, что на каждую единицу прибавки этого индекса достоверно и пропорционально увеличивается коэффициент общего интеллектуального и речевого развития (Morley R., 1998).

К середине 90-х годов XX века в отечественной концепции вскармливания недоношенных детей завершился этап перехода от защиты «режима голода и жажды», или «голодной паузы», к убеждению, что подобная тактика не только неэффективна, но и может действовать повреждающе. При помощи радиоактивных изотопов в 1980 г. определена скорость потребления глюкозы мозговой тканью. У недоношенных детей с ОНМТ она наиболее высокая и составляет 5–6 мг/кг/мин, у доношенных — 3–4 мг/кг/мин, у взрослых — 2–3 мг/кг/мин. Глюкоза является главным окислительным субстратом для мозговой ткани, 40% поступающих в организм углеводов потребляется мозговой тканью. Ребенок с ОНМТ рождается с очень скудными запасами гликогена, и они быстро истощаются. Даже умеренная гипогликемия (уровень глюкозы — 2,6 ммоль/л) может привести к задержке развития нервной системы (Lucas B. et al., 1988) и потому надо прилагать все возможные усилия, чтобы этого избежать. Проведены исследования, доказавшие, что первые две недели жизни являются критическим периодом по ачиянию вскармливания на дальнейшее умственное развитие (Lucas B. et al., 1989, 1990)

В-третьих, нельзя забывать, что и в дальнейшем, после первой недели жизни, *у детей с малой массой при рождении повышенные питательные потребности*. Это обусловлено, с одной стороны, недостаточными внутриутробными запасами белков, жиров, кальция, фосфора, железа, витаминов А, С и Е, микроэлементов и др., так как дети родились преждевременно или их развитие в утробе матери было нарушено; с другой стороны, у них более высокий темп роста. Так,

ежедневная прибавка массы тела у детей с ОНМТ, пересчитанная на 1 кг массы тела, превышает таковую у доношенных более чем в 2 раза (доношенные дети — 6 г/кг/сут., недоношенные — 15 г/кг/сут. — ESPGAN).

Дети с ОНМТ находятся в особом положении также и по потерям жидкости. Так называемые неощутимые потери жидкости тем выше, чем меньше гестация и масса тела. К примеру, ребенок с массой тела 1800 г теряет 0,8 мл/см^2/мин, при равных условиях недоношенный с массой тела 800 г теряет 2,8 мл/см^2/мин. Количество неощутимых потерь жидкости составляет от 100 до 200 мл/кг/день. Более высокие потери отмечаются у ребенка под источником лучистого тепла (по сравнению с пребыванием в инкубаторе) и при высокой скорости окружающего воздушного потока (потери конвекцией). При помещении недоношенного в инкубатор с температурой, соответствующей температуре термонейтральной зоны для его возраста и массы, и необходимой влажностью неощутимые потери жидкости заметно снижаются.

Таким образом, при невозможности начать в ближайшие часы после рождения энтеральное кормление необходимо проводить парентеральное (не позднее, чем через 1 ч после рождения — для детей с ОНМТ). В первые сутки жизни вводят жидкость, глюкозу, кальций. У детей с ОНМТ со вторых суток имеется потребность во введении белка. Кроме того, раннее введение аминокислот улучшает у них толерантность к внутривенно введенной глюкозе.

Основные принципы адекватного вскармливания, изложенные в этом разделе, могут быть отнесены и к более зрелым детям, находящимся на интенсивном лечении.

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ (СМ. ТАКЖЕ ГЛ. VI)

В данном разделе изложены особенности контроля количества жидкости, электролитов, минералов и нутриентов при парентеральном питании у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

В целом *парентеральная поддержка недоношенных детей должна базироваться на следующих принципах:*

- *Возмещение питательных потребностей, неощутимых потерь жидкости,* при необходимости — коррекции особых соматических или хирургических расстройств.
- *Постоянный расчет* (каждые 12—24 ч) количества жидкости и электролитов.
- *Мониторирование* (динамики массы тела, количества выведенной мочи, баланса электролитов, КОС, уровня глюкозы) и соответствующее изменение тактики с учетом клинических и биохимических данных.

Баланс жидкости и электролитов. При решении вопроса о необходимом количестве жидкости для недоношенных детей следует исходить из физиологии незрелости: общее количество воды в организме обратно пропорционально сроку гестации (такая же зависимость и для внеклеточной жидкости). Если это выразить в процентном отношении к весу тела, то общее количество воды снижается от 94% в I триместре до 82% у детей с массой тела 1500 г и до 78% — у доношенных. Внеклеточная жидкость снижается от 60% от массы тела в 25 нед. до 45% — у доношенных (табл. 8.10). У мальчиков более высокий процент воды, чем у девочек.

Таблица 8.10

Распределение воды в организме как процент массы тела

(Гойтсман Б.В., Веннберг Р.П., 1996)

Недели гестации	Общее количество воды, %		
	вода	внеклеточная	внутриклеточная
26	86	60	26
28	84	57	26
30	83	55	28
32	82	53	29
34	81	51	30
36	80	49	31
Доношенный	78	45	33

Стартовая позиция в жидкостной терапии детей с ОНМТ заключается в том, что они дегидратацию переносят тем тяжелее, чем ниже срок гестации. У недоношенных детей потребность в жидкости тем больше, чем меньше срок гестации, ибо тем выше неощутимые потери жидкости. С другой стороны, незрелость концентрационной способности почек у них проявляется невозможностью быстро выводить большие количества воды или натрия. Данные физиологические особенности содержания воды в организме недоношенных детей приводят к тому, что *при введении жидкости и электролитов, особенно детям с массой тела до 1250 г, имеется очень узкая полоса безопасности*. Поэтому в тактике ведения таких детей очень важна тщательная сбалансированность количества введенной и выведенной жидкости. Эти данные должны проверяться каждые 12 часов и регистрироваться на стандартных бланках.

В первые дни жизни целесообразно ежечасно отражать данные о динамике жизненных функций в специальных «реанимационных листах-бланках»; в них заносят результаты наблюдения за всеми, и в том числе «здоровыми», недоношенными детьми с массой менее 1500 г (в родильном доме, в отделениях патологии недоношенных детей), сопоставляя их с проводимым лечением. Это позволяет улучшить наблюдение за ребенком, провести объективный последующий анализ динамики его состояния, что в целом повышает уровень медицинской помощи этим «хрупким» детям.

Что касается постнатальных колебаний объема жидкости, то в настоящее время установлено, что по крайней мере часть первоначальной убыли веса (1—3-й дни) у недоношенных детей обусловлена скорее нормальной потерей интерстициальной внеклеточной жидкости, чем патофизиологическим катаболизмом тканей. Масса тела и общее количество жидкости у недоношенных детей хорошо коррелируют в эти дни. Корреляция между массой тела и объемом внеклеточной жидкости гораздо менее четкая.

Объем внеклеточной жидкости очень вариабелен, на него влияют:

- *жидкостная терапия матери в родах:* если мать ребенка в родах получала большие количества жидкости (без электролитов), то у новорожденного повышено количество экстрацеллюлярной жидкости при рождении;

- *вид родов;*
- *наличие ЗВУР.*

У незрелых детей несовершенна барьерная функция кожи и у них велики неощутимые потери жидкости. Если у здоровых доношенных неощутимые потери жидкости в первые сутки жизни равны 30—60 мл/кг/сут., то дети с ЭНМТ могут терять до 200 мл/кг/сут. При осуществлении ухода за ними могут возникать ситуации, усиливающие эти потери (табл. 8.11). Так, при использовании обогревателей лучистого тепла и проведении фототерапии неощутимые потери жидкости могут увеличиться на 50%.У детей с ОНМТ эти два фактора могут сочетаться, и тогда их потребность в жидкости возрастет до 175—200 мл/кг/день. К концу первой недели жизни, когда эпителий становится более ороговевшим, потребности снижаются до 120—150 мл/кг/день.

Ввиду того, что определить степень дегидратации у таких детей очень сложно, меры по минимизации неощутимых потерь воды обычно намного ценнее, чем восполнение потерь жидкости.

Потери через дыхательные пути могут составлять 1/3 всех неощутимых потерь жидкости. При этом не следует забывать, что одной из функций верхних дыхательных путей является обогрев и увлажнение вдыхаемой смеси, к средней части трахеи поступает воздух обычно уже полностью насыщенный влагой (плотность насыщения пара при температуре 36—37°С — 44 мг/л). Это необходимо учитывать при использовании увлажнителей на вентиляторах при определенной температуре, при других видах дополнительной оксигенации недоношенных детей.

В связи с тем, что существует множество факторов, влияющих на потери жидкости, *следует у каждого ребенка дифференцированно подходить к рутинным рекомендациям по объему вводимой жидкости.*

На общий суточный объем вводимой жидкости влияет масса тела при рождении, гестационный и постнатальный возраст (постконцептуальный), количество выведенной мочи, интенсивность неощутимых потерь жидкости, уровень натрия в сыворотке крови и общее клиническое состояние ребенка. При-

Таблица 8.11

Факторы, влияющие на неощутимые потери жидкости (НПЖ)

Снижение НПЖ	Увеличение НПЖ
Инкубаторы с двойными стенками	Обратно пропорциональная зависимость от гестационного возраста и веса
Пластиковые одеяльца	Респираторный дистресс
Одежда	Окружающая температура выше термонейтральной
Высокая влажность (окружающего воздуха или вдыхаемых газов)	Повышенная температура (повышение на ГС увеличивает потребность в жидкости на 10%)
Обогревающее покрытие	Обогрев лучистым теплом
Флексорная поза ребенка	Фототерапия
Специальные укладки	Продолжительный плач

Таблица 8.12

Средние суточные потребности в жидкости (мл/кг) у недоношенных новорожденных (Children's Hospital, Oakland, USA, 2000)

Масса тела, г	1–2 дня	3–7 дней	8-30 дней
Менее 750	100-120	120-175	120-150
750-1500	80-100	100-150	120-150
150-2500	60-80	80-100	120-150
120-150	60-80	100-150	120-150

водятся ориентировочные суммарные рекомендации по общему объему вводимой жидкости (табл. 8.12).

Количество вводимой жидкости следует отрегулировать так, чтобы ежедневная потеря веса составляла в первые 3–4 дня 2–3% первоначальной массы тела.

В последующие дни вода необходима и на построение новых тканей. Из величины ежедневной прибавки веса у недоношенных детей (в среднем — 15 г/кг/сут.) 5% приходится на жир и 60% — на воду (Spady Y. et al., 1987).

Проводились наблюдения за потерей массы тела у детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и без него, так как РДС задержало начало диуреза. Первоначально был сделан вывод, что появление диуреза предшествует улучшению легочной функции. Однако в 1990 г. Modi и Hutton показали, что смена положительного водного и натриевого баланса на отрицательный происходит одновременно с улучшением респираторной функции.

Фуросемид способен индуцировать диурез у новорожденных. Дети с ОНМТ отвечают на введение фуросемида приблизительно через 1 ч, продолжительность эффекта — около 6 ч. Доза — 1 мг/кг внутривенно или внутримышечно либо 2 мг/кг внутрь каждые 12–24 ч. У детей в постконцептуальном возрасте менее 31 недели регулярное введение более 1 мг/кг препарата может вызвать прогрессирующее накопление его в крови (с риском развития ототоксичности). Существуют также свидетельства, что применение фуросемида может потенцировать нефротоксичность цефалоспоринов 1-го поколения и ототоксичность аминогликозидов. Для недоношенных детей важно также то, что он способствует выведению кальция из костей с отложением его в почках и желчных протоках. Альтернативные препараты (хлортиазид отдельно или в сочетании со спиронолактоном) более безопасны для недоношенных детей с респираторным дистрессом и предпочтительнее для поддерживающего лечения, так как их применение имеет меньший риск деминерализации костей.

В течение первых нескольких дней жизни введение достаточного количества жидкости приводит к диурезу 1–3 мл/кг/ч; у детей с ОНМТ относительная плотность мочи — не более 1008–1012 и потери в весе — не более 10–15%.

Объем жидкости для недоношенного особенно важен, когда введением жидкости предупреждается дегидратация или поддерживается артериальное давление. В то же время следует избегать перегрузки жидкостью, которая может способствовать развитию патологических состояний (отек легких, откры-

тый артериальный проток, внутрижелудочковое кровоизлияние, бронхолегочная дисплазия).

Натрий — основной катион внеклеточной жидкости, от которого зависит осмолярность плазмы. Количество натрия в организме жизненно важно для регуляции ОЦК. При нарушении реабсорбции в почках внутрисосудистый объем может быстро снизиться до опасного уровня. В целом содержание натрия в организме уменьшается с 94 ммоль/кг в 20 недель гестации до 74 ммоль/кг у доношенных.

Экскреция натрия с мочой у недоношенных высокая (5% фильтруемого натрия) по сравнению с доношенными (0,3%). В исследовании Al-Dahhan et al. (1983) у всех детей гестационного возраста менее 30 недель в наблюдаемые за ними дни (с 3-го по 68-й) был отрицательный баланс натрия, в то время как у доношенных детей этого не отмечалось. К тому же абсорбция натрия из ЖКТ у недоношенных детей менее эффективна. Все это способствует гипонатриемии, которая часто наблюдается у детей, родившихся до 30-й недели внутриутробного развития. Гипонатриемия более выражена у недоношенных детей, вскармливаемых сцеженным донорским молоком женщин, родивших в срок, так как в таком грудном молоке количество натрия невелико (1,3 ммоль/100 мл/день) по сравнению с молоком женщины, родившей преждевременно (1,7 ммоль на 100 мл/день).

Обычные рекомендации по введению натрия детям, находящимся на интенсивном лечении — 2–4 ммоль/100 мл или 2–4 ммоль/кг/день. Чаще у детей с ОНМТ потребности выше — до 6 ммоль/кг/день. Вводимые лекарственные препараты могут влиять на уровень электролитов, и это необходимо учитывать. Так, например, препараты теофиллинового ряда могут увеличить потери натрия, так же как и диуретики.

При гипернатриемии введение натрия следует уменьшить, однако необходимо помнить, что самой частой причиной гипернатриемии у недоношенных является неадекватное введение жидкости.

Контроль уровня натрия в плазме/сыворотке крови (норма — 135—145 ммоль/л) проводится как минимум ежедневно и даже каждые 12 часов; уточняются потребности. Определение натрия в пробе мочи, собранной за короткое время, имеет ограниченную ценность у новорожденных. Необходимо определять натрий в моче (норма зависит от дня жизни: от 0,70 ммоль/кг/сут. в первые дни до 3,0—4,0 ммоль/кг/сут. — к 7-му дню жизни), собранной за 6-часовой период, что позволит достоверно установить потери натрия с мочой.

Разовый забор мочи одновременно с забором крови даст возможность высчитать скорость выведения натрия, что поможет отдифференцировать преренальную недостаточность от ренальной.

Определенные сложности возникают при интерпретации анализа на креатинин у новорожденных. Как билирубин, так и цефалоспорины влияют на методику его определения. В первые часы после рождения это в основном материнский уровень креатинина. Затем он снижается и к 5-му дню составляет 35 мкмоль/л. В нашем наблюдении у недоношенного ребенка (гестационный возраст — 30 нед., масса тела — 1380 г), извлеченного путем кесарева сечения, от матери с тяжелой почечной недостаточностью повышенный уровень креатинина (830—520 мкмоль/л) сохранялся до 8-го дня. При уровне выше

100 ммоль/л необходимо наблюдение в динамике, ибо на ухудшение функции почек достоверно укажет увеличение креатинина более чем на 20 мкмоль/л за 24 часа.

Калий — внутриклеточный катион, важен для поддержания внутриклеточного объема жидкости. В больших количествах содержится в мышечной ткани. Потери калия увеличиваются при назначении диуретиков и стероидов, резко уменьшаются — при почечной недостаточности.

Добавлять калий при внутривенной инфузии можно только при стабильном диурезе. Обычные рекомендации 1,5—4 ммоль/100 мл или 2—4 ммоль/кг/день. Однако, также как и в отношении натрия, способность сохранять калий у недоношенных с ОНМТ может быть снижена, поэтому потребность в нем иногда возрастает до 8—10 ммоль/кг/день.

В негемолизированной сыворотке/плазме крови уровень калия должен быть 3,5—5,5 ммоль/л, но это не отражает его запасы в организме. Новорожденные могут переносить повышение калия до 7,5—8 ммоль/л без развития аритмии сердца.

У ребенка, получающего диуретики, необходимо определять также *уровень хлоридов* в сыворотке крови (норма 90— 110 ммоль/л). Perlman и соавт. (1986) обнаружили положительную корреляцию между низким уровнем хлоридов и плохим прогнозом у детей с бронхолегочной дисплазией.

С другой стороны, когда введение натрия и калия осуществляется исключительно в виде солей хлоридов, у детей с ОНМТ может развиться гиперхлоремический метаболический ацидоз как результат избыточного введения хлоридов. При введении гепаринизированного физиологического раствора количество натрия и хлоридов у очень маловесных детей может оказаться значительным. Уменьшить количество хлоридов можно используя другие соли кальция, натрия и калия (лактаты, ацетаты или фосфаты), что поможет снизить частоту этого ацидоза.

Недоношенные дети имеют более высокие потребности в *кальции* и *фосфоре,* чем дети с большим гестационным возрастом. Приблизительно 80% всего количества кальция, фосфора и магния откладывается у плода с 25-й по 40-ю неделю гестации. 99% кальция организма находится в костной ткани, во внеклеточной жидкости. 40% кальция сыворотки крови связано с альбумином. Это означает, что оценка лабораторного анализа на кальций будет корректна лишь в связи с уровнем альбумина в крови. Кальций, не связанный с альбумином, находится в ионизированной форме (в настоящее время есть много приборов для определения уровня ионизированного кальция). Эта форма кальция влияет на нервно-мышечное проведение импульса. Уровень ионизированного кальция падает при увеличении pH. При гипервентиляции, когда возникает гипокапния и алкалоз, имеется реальная опасность возникновения тетанических судорог у ребенка с гипокальциемией.

Низкий уровень содержания общего кальция не всегда коррелирует с низким уровнем ионизированного кальция. Нарастание в клинической картине недоношенного ребенка выраженного тремора, подергиваний, возбуждения требует определения уровня ионизированного кальция.

Дополнительным диагностическим критерием является удлинение интервала Q-T на ЭКГ (при гипокальциемии он более 0,3 с), однако, если это един-

ственное показание, оно не может служить поводом для увеличения дозы кальция у новорожденных.

Щелочная фосфатаза отражает обменные процессы в костной ткани и при уровне выше 800 указывает на неадекватную минерализацию костей.

Некоторые рекомендации по назначению кальция недоношенным детям таковы: ввести рекомендуемое количество кальция и фосфора в периферические вены, не получив преципитацию в растворе, очень трудно. Обычная стартовая доза глюконата кальция — 400 мг/кг/день (4 мл 10% раствора глюконата кальция на 1 кг/сут.) или 400 мг на 100 мл вводимого инфузионного раствора. Уровень общего кальция (в сыворотке крови) должен быть между 2,2 и 2,6 ммоль/л, а ионизированного — 1,18—1,3 ммоль/л. На уровень кальция влияет количество фосфора, и при гипо- или гиперкальциемии необходимо проверить уровень фосфора в крови.

Начальная доза для фосфора — 31 мг/кг/день или 31 мг на 100 мл вводимого раствора. Содержание фосфора в крови необходимо поддерживать на уровне около 1,5 ммоль/л.

Если у ребенка с ОНМТ уже развилась остеопения недоношенных или риск ее развития высок (дети с ЭНМТ), доза кальция и фосфора может быть увеличена (например, 600 мг глюконата кальция и 45 мг фосфора на 100 мл раствора). Максимальная доза глюконата кальция при введении в периферические вены — 400 мг/100 мл, в центральные линии — 1000 мг на 100 мл раствора. 100 мг глюконата кальция равно 9 мг элементарного кальция.

Соотношение элементарного кальция и элементарного фосфора в парентеральном питании, как правило, должно быть между 1:1 и 2:1.

Обычная *стартовая доза магнезии* при парентеральном питании — 0,3—0,4 мэкв на 100 мл или 0,3—0,4 мэкв/кг/день. Дозу следует уменьшить при гипермагнезиемии, которая обычно развивается при введении матери сернокислой магнезии с целью достижения токолитического эффекта. Уменьшают дозу магния, также как и фосфора, при почечной недостаточности.

Существуют *растворы микроэлементов* для парентерального питания. В 1 мл раствора содержится: цинка — 100 мкг, меди — 20 мкг, марганца — 5 мкг, хрома 0,17 мкг; доза — 1 мл/кг (максимальная доза — 20 мл/кг). Дефицит микроэлементов возникает при длительном полном парентеральном питании (более 2 месяцев). Оптимально — определение уровней микроэлементов перед их назначением (это необходимо и перед назначением селена в ситуациях, когда показаны антиоксиданты). Обычно же недоношенным детям рекомендуют добавлять медь и цинк из расчета 0,3 мг/кг в виде сульфатов, начиная с 2-недельного возраста или когда полностью удовлетворена потребность в калориях. У доношенных детей потребность в цинке и меди составляет 0,1 мг/кг. При выраженном холестазе назначают только цинк.

В таблице 8.13 приведены рекомендуемые суточные потребности новорожденных в витаминах, в том числе недоношенных детей. 1 мл препарата Polyvisol обеспечивает потребности как доношенных, так и недоношенных детей в витаминах при парентеральном питании. Доза витамина А высока, так как 60—80% его при внутривенном введении теряется вследствие адгезии на пластиковых катетерах и за счет фотооксидации. Не следует вводить недоношенным детям избыток водорастворимых витаминов, так как недоношенные, в отличие от до-

Таблица 8.13

Рекомендуемая суточная потребность новорожденных в витаминах
(Гойтсман Б.В., Веннберг Р.П., 1996)

Витамины	Рекомендуемая суточная доза per *os*	Polyvisol, 1 мл
Витамин А (МЕ)	500	1500
Витамин D (МЕ)	400 (800)	400
Витамин Е (МЕ)	4(25)	5
Витамин К (мг)	1 (0,5)	
Витамин С (мг)	20 (60)	35
Тиамин (мг)	0,2	0,5
Рибофлавин (мг)	0,4	0,6
Пиридоксин (мг)	0,4	0,4
Ниацин (мг)	5	8
Витамин Вп (мкг)	0,5 мкг/кг	
Фолиевая кислота (мкг)	50 (60)	

Примечание: в скобках указаны потребности для недоношенных детей, если они отличаются от потребностей доношенных.

ношенных, не могут его вывести. Например, у недоношенных детей низкий клиренс рибофлавина, и избыточные дозы приведут к высоким уровням его в крови.

Общий калораж. Для детей с ОНМТ необходимо достичь £65 ккал/кг/день к 5-му дню жизни с постепенным увеличением в дальнейшем (к 7—10-му дню) до 100-120 ккал/кг/день или 90-105 безбелковых ккал/кг/день.

Глюкоза. Поскольку дети с ОНМТ часто нетолерантны к вводимой глюкозе, начинать инфузию лучше с 5—7,5% глюкозы. Последующее увеличение концентрации таким детям целесообразно проводить на 2,5% в день или через день. Часть детей может переносить только самое малое увеличение — на 1% в день. Как правило, для большинства детей достаточно не более 20—22 г/кг/день глюкозы. При необходимости увеличить калораж для адекватного роста возможно назначение 25 г/кг/день. Однако избыточное введение глюкозы может привести к повышенному образованию СОг, что повлечет за собой обострение дыхательной недостаточности у детей с легочной патологией.

Существуют рекомендации для детей с почечной недостаточностью — при крайнем ограничении объема жидкости увеличить процент глюкозы до 30%. Вместе с тем введение раствора более чем 20% глюкозы в центральные линии увеличивает риск развития тромбозов вен. Максимально допустимая концентрация глюкозы в периферические вены — 12,5%.

День заднем концентрация глюкозы, аминокислот и липидовдолжна нарастать для обеспечения сбалансированного парентерального питания (табл. 8.14).

Таблица 8.14

Соотношение глюкозы, аминокислот и липидов при полном парентеральном питании

(пример: недоношенный ребенок, масса тела 1500 г, объем питания 100 мл/кг/день)

День	Глюкоза, %	Аминокислоты, г/кг/сут.	Липиды, г/кг/сут.
1-3	10	0	0
4	12,5	0,5	0,5
5	12,5	1,0	1,0
6	15	1,5	1,5
7	15	2,0	2,0
8	17,5	2,5	2,5
9	17,5	3,0	3,0
10	20	3,0	3,0

Аминокислоты. Традиционно недоношенным детям начинали вводить аминокислоты с 3-го дня жизни в дозе 0,5 г/кг/день, чтобы не увеличивать риск ацидоза, уремии и гипераммониемии. Однако недавние исследования показали целесообразность использования для недоношенных детей аминокислот в первые 24—48 часов жизни со стартовой дозы 1,5 г/кг/день. Это улучшает отложение азота (изменение отрицательного азотистого баланса) и повышает толерантность к глюкозе.

В последующие дни при постепенном нарастании (на 0,5 г/кг/день) количество белка не должно превышать 3,5 г/кг/день. Детям с массой тела менее 1000 г можно увеличить его количество до 4 г/кг/день. В случаях необходимости ограничения объема жидкости можно использовать 4—4,5% раствор аминокислот. В периферические вены возможно введение не более 2% раствора аминокислот. При острой почечной недостаточности количество вводимых аминокислот сокращают, а детям с тяжелой хронической почечной недостаточностью необходимо ограничить их введение до 1,5—2 г/кг/день.

У детей, получающих белок из расчета не более 3—4 г/кг/день, гипераммониемия обычно не развивается. И только в случае необъяснимой упорной сонливости целесообразно проверить уровень аммония.

Белковая недостаточность у недоношенных детей распознается по «симптому флага» — в результате изменения цвета волос создается впечатление их полосатой окраски, поэтому — «симптом флага». С улучшением белкового статуса волосы снова приобретают нормальную окраску.

Растворы аминокислот для недоношенных детей должны содержать ***таурин*** (к примеру, «Аминовеноз» содержит 0,24 г/л таурина). Применение парентеральных растворов без таурина у детей с незрелой почечной системой приведет к снижению его уровня в организме, что повлечет за собой повреждение развивающегося мозга и сетчатки глаза.

Мониторирование толерантности к белку у недоношенного оптимальнее проводить по уровню в сыворотке транспортных протеинов: ретинол-связан-

ного протеина, преальбумина (транстиретина), трансферрина и альбумина. Это индикаторы нутриентного статуса недоношенного ребенка. Ретинол-связанный протеин и преальбумин имеют более короткий период полураспада (12 ч и 2 дня соответственно), поэтому их содержание лучше коррелирует с балансом азота и они более чувствительные показатели потребностей в протеинах и калориях у новорожденных. Для сравнения: у альбумина период полураспада - 20-21 день. Снижение уровня этих протеинов, а также отсутствие прибавки веса (при достаточном калораже) и пастозность указывают на неадекватное поступление белка.

Жиры. Для парентерального питания недоношенных детей используется только 20% раствор липидов. Больным недоношенным детям интралипиды, если нет противопоказаний, начинают назначать с 3-го дня и вводят по 5—7-й дни жизни в дозе 0,5 г/кг/день. Затем, если ребенок толерантен к липидам, эту дозу увеличивают на 0,5 г/кг/день до максимальной — 3 г/кг/день (15 мл/кг/день 20% раствора липидов). Для недоношенных детей, у которых нет респираторного дистресс-синдрома (не проводится ИВЛ), начальная доза может быть 1 г/кг/день и увеличивать ее можно раньше.

Внутривенное введение липидов недоношенным детям ограничивают до 2 г/кг/день и менее при следующих состояниях:

- уровень непрямого билирубина выше 200 мкмоль/л (при уровне билирубина выше 300 мкмоль/л введение липидов прекращают);
- наличие легочной патологии;
- тяжелая легочная гипертензия (задерживают начало введения липидов до 7-го дня жизни);
- генерализованная инфекция;
- уровень триглицеридов более 150 мг/дл.

У недоношенных детей часто возникают затруднения с выведением жировых эмульсий, развивается гипертриглицеридемия. Для нормального метаболизма циркулирующих триглицеридов необходимо определенное количество жировой ткани. Поэтому наибольшие сложности с выведением жировых эмульсий возникают у детей с ЗНМТ, со ЗВУР и с постнатальной гипотрофией. При постоянной инфузии в течение 24 часов выведение происходит лучше, чем при периодических введениях. Как правило, доза 0,12 г/кг/ч (3 г/кг/сут.) при круглосуточном введении переносится хорошо.

Карнитин. Показанием для введения карнитина является наличие клинических симптомов и биохимических данных о значительном его дефиците. Дефицит карнитина может быть результатом врожденного нарушения метаболизма или развиться при длительном полном парентеральном питании. Биохимическими проявлениями являются снижение уровня карнитина и нарушение метаболизма жиров. В клинической картине отмечается: мышечная слабость, кардиомиопатия, гипогликемия, дисфункция печени и энцефалопатия.

Карнитин вводят внутривенно (10 мг/кг/день в растворе глюкозы или аминокислот) или перорально. До начала терапии необходимо измерить уровень общего и свободного карнитина и далее проверять его через каждые 2 недели.

Ранитидин. Показанием для введения ранитидина (2—4 мг/кг/день) является гастрит, высокий риск развития гастрита (например, при высоких дозах стероидов и длительном только парентеральном питании); его также вводят де-

тям, которым требуется назначение H_2-антагонистов, для уменьшения секреции соляной кислоты.

Примеры поддержания жидкостного баланса

Пример 1. Новорожденный гестационного возраста 29 нед., вес 1300 г; респираторный дистресс-синдром (тяжелая степень).

0—24 часа жизни

На основании срока гестации, фонового состояния водного баланса (тенденция к потере жидкости при сниженной концентрационной способности почек из-за незрелости и высоких неощутимых потерях жидкости) можно предполагать, что у данного ребенка начало постнатального диуреза будет задержано; эффекты от CPAP и системной гипотонии на сердечно-сосудистую систему приведут к снижению почечного кровотока и уменьшению количества мочи, т.е. возможна задержка жидкости. Поэтому расчет жидкости должен проводиться индивидуально.

Хорошим началом будет введение 60 мл/кг/сут. 5% раствора глюкозы без добавления электролитов. Далее *баланс жидкости должен контролироваться; необходимо определять:*

- уровень глюкозы крови — через 1 ч и далее каждые 3 ч;
- содержание натрия и калия в сыворотке крови — каждые 12 ч;
- количество выделенной мочи;
- уровень креатинина в сыворотке крови — через 24 ч;
- приложить все усилия, чтобы минимизировать неощутимые потери жидкости.

Рекомендуется достаточно свободный подход к решению использования коллоидов в виде свежезамороженной плазмы для увеличения ОЦК (вводить 10—20 мл/кг за 30-60 мин).

Цель этой фазы: 2-3% потери веса за первые 24 часа; поддерживать диурез; сохранять натрий плазмы на уровне 130—140 ммоль/л.

24—48 часов жизни

Скорее всего в следующие 24 ч тяжесть респираторных расстройств усилится, поэтому тенденция к положительному водному балансу будет сохраняться. При нарушении регуляции сосудистого тонуса может возникнуть синдром утечки жидкости во внеклеточное пространство (оно и так уже относительно переполнено после рождения), что приведет к дальнейшему уменьшению внутрисосудистого объема. Эта склонность к отеку возникает еще благодаря свободнорадикальному и гипоксическому поражению эндотелиальных клеток, вызывающему синдром утечки через капилляры.

Если цель первых суток была достигнута, то в эти 24 ч нагрузка 60 мл/кг/сут. 10% раствором глюкозы будет оптимальной для многих таких детей. В раствор следует добавить кальций (2 ммоль/кг/сут. в виде 10% раствора глюконата кальция), так как у больных детей кальций сыворотки быстро падает вследствие ухода кальция внутрь поврежденных клеток. Также следует добавить раствор хлорида натрия (2 ммоль/кг/сут. — 13 мл/кг/сутки изотонического раствора натрия хлорида) и такое же количество хлорида калия при условии, что диурез удовлетворительный. Если у ребенка нет тяжелого ацидоза, который ведет к развитию почечной недостаточности, следует включить белок (0,5 г/кг/сут.), так как у больных недоношенных детей высок уровень катаболизма.

Энтеральное питание не следует начинать в острой фазе респираторных расстройств, да и вряд ли оно будет абсорбироваться, поскольку у таких детей на этом этапе обычно наблюдается динамическая (паралитическая) непроходимость кишечника. Возможно, у некоторых детей следует предпринять первые шаги по применению схемы

энтерального трофического питания (введение дистиллированной воды — проба на толерантность).

48—72 часа жизни

Состояние ребенка в эти дни, надеемся, начнет улучшаться. Стабилизируется артериальное давление, улучшится оксигенация тканей. Если все пойдет по плану, ребенок будет весить 1250 г; натрий сыворотки — около 138 ммоль/л, калий — 3,5 ммоль/л, кальций — 2 ммоль/л и креатинин ниже 100 мкмоль/л.

Обычная тактика теперь - увеличение количества жидкости до 90 мл/кг/сут. (возможно больше, если проводится фототерапия, или меньше, если сохраняются отеки) и увеличение количества белка. Коррекция по содержанию натрия, калия, кальция продолжается. В последующие дни с нарастанием диуреза может потребоваться жидкости до 120 мл/кг/сут.

Если состояние ребенка достаточно стабильно, начать минимальное *(трофическое) энтеральное кормление* 0,5 мл/ч (стимул для секреции гормонов ЖКТ и для облегчения последующего питания). Подробнее — см. ниже.

Интралипиды увеличивают резистентность легочных сосудов, поэтому введение жиров лучше задержать на день или более.

Пример 2. Новорожденный гестационного возраста 24 нед., вес 750 г; большие неощутимые потери жидкости.

0—24 часа жизни

Главная проблема этого гестационного возраста — обеспечение достаточного количества жидкости, чтобы компенсировать значительные неощутимые потери воды и в то же время избежать риска гипергидратации, что повлечет за собой сердечную недостаточность, незакрытие артериального протока. При уходе за таким ребенком для облегчения доступа к нему может понадобиться обогрев лучистым теплом, что увеличит неощутимые потери жидкости на 50%. В идеале такие дети должны находиться в инкубаторе с дополнительным тепловым изолятором внутри (пластиковый полуцилиндр, палатка), наполненным увлажненным кислородом. Несмотря на старания по минимизации чрезкожных потерь жидкости, они, как правило, велики и приходится их компенсировать. Ребенку такого гестационного возраста следует начать восполнение жидкости с введения 100 мл/кг/сут. 5% раствора глюкозы без добавления электролитов. Для профилактики тромбозов на 1 мл вливаемой жидкости добавляют 0,3—0,5 ЕД гепарина. Оптимально через 12 часов жизни, имея данные о весе, количестве выведенной мочи и уровне сывороточного натрия, назначать объем жидкости на следующие 12 часов. Если уровень натрия достигает 145 ммоль/л, тогда количество жидкости нужно увеличить (возможно, до 180-200 мл/кг/сут.), чтобы предупредить преренальную недостаточность и опасность развития внутрижелудочного кровоизлияния. Нагрузка глюкозой может привести к осмотическому диурезу; тогда снижают концентрацию глюкозы или начинают терапию инсулином.

24—48 часов жизни

Можно надеяться, что такой внимательный и щепетильный подход к организации ведения ребенка в первый день жизни ограничит потери в весе (не более 3% от веса при рождении). У ребенка должен быть достаточный диурез и нормальный уровень электролитов, хотя в некоторых случаях можно допустить уровень натрия от 140 до 150 ммоль/л, чтобы вводить минимальное количество жидкости. Иногда для ребенка такого гестационного возраста может потребоваться около 200 мл/кг/сут. Недавние исследования доказали, что натрий следует вводить только после стабилизации диуреза, однако при введе-

нии больших объемов жидкости без дополнительного введения натрия в последующие дни развивается гипонатриемия. Кальций необходимо продолжать вводить. При нормальной функции почек — вводить калий (если не проводилась трансфузия крови, так как консервированная кровь содержит много калия).

Если вся жидкость вводится через пупочный катетер, то большие объемы, содержащие гепарин, могут привести к кровотечениям, поэтому следует снизить концентрацию гепарина до 0,2 ЕД/мл. Растворы, используемые для заполнения катетеров после забора крови не должны содержать гепарин.

ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Определенные трудности, возникающие при кормлении недоношенных детей, вызваны их физиологической незрелостью:

1. Способность к сосанию и глотанию, координация этих рефлексов не развиты до 32—34-й недели, кроме того, зрелость сосательно-глотательного рефлекса также зависит и от постнатального возраста (в целом — от постконцептуального).

2. Малый объем желудка и удлинение времени эвакуации его содержимого при несформированном нижнем пищеводном сфинктере приводят к склонности к срыгиваниям и рвоте.

3. Способность кислотообразования и продукции пепсиногена в желудке низкая.

4. Снижена перистальтика кишечника, что приводит к вздутию живота, перерастяжению кишечника.

5. Снижена активность лактазы (показатель транзиторный, так как с началом энтерального кормления активность фермента быстро нарастает).

6. Всасывание жиров низкое из-за пониженной продукции солей желчных кислот и панкреатической липазы, сниженной способности к образованию мицелл.

7. Расщепление белков неполное.

8. Секреция иммуноглобулинов в кишечнике и иммунологический ответ снижены.

9. Уровень клеточной пролиферации и миграции в стенке кишечника низкий.

10. Снижена функциональная активность следующих органов:

- печени — незрелость ферментативной активности для гликогенолиза и глюконеогенеза;
- почек — снижена способность сохранять такие важные электролиты, как натрий и хлориды; поэтому в первые недели жизни необходимо дополнительно вводить в правильно рассчитанных количествах жидкость и электролиты;
- легких — это приводит к необходимости длительной вентиляционной поддержки и кислородотерапии, при которых для продолжения развития и созревания легочной ткани и ее функции требуются большие затраты энергии и белков.

При решении практических задач по энтеральному кормлению недоношенных детей нам необходимо ответить на четыре основных вопроса: когда, в каком объеме, чем и каким методом кормить.

Первый вопрос: когда начинать энтеральное питание?

Стремление к раннему энтеральному питанию недоношенного ребенка — не новость, не является вновь приобретаемым умением, ибо внутриутробно он ежедневно заглатывал амниотическую жидкость. Длительное полное парентеральное питание после рождения (при интенсивной терапии) приводит к атрофии слизистой и задержке развития ЖКТ. Эти явления обратимы при возобновлении энтерального питания. Введение грудного молока в желудочно-кишечный тракт стимулирует его совершенно уникальным образом. Однако важно, чтобы переход от парентерального питания к энтеральному осуществлялся постепенно.

Для подготовки ЖКТ к энтеральному кормлению используется методика трофического (минимального, начального, гипокалорийного) питания. В мировой литературе приводится очень большой диапазон начального объема: приблизительно от 0,1 до 20 мл/кг/день, чаще 10—14 мл/кг/день. Предпочтительнее цельное грудное молоко, но может быть использована и специализированная смесь для недоношенных детей в половинном разведении дистиллированной водой. Вскармливание в этом объеме продолжается от 7 до 14 дней, затем медленно увеличивают концентрацию и объем смеси. В настоящее время убедительно доказаны преимущества подобной тактики:

- улучшается морфологическое и функциональное созревание ЖКТ;
- увеличивается выработка гастрина и других гормонов ЖКТ;
- снижается гипербилирубинемия (непрямой билирубин);
- снижается частота метаболической болезни костей (остеопении недоношенных);
- уменьшается частота холестатических желтух.

Необходимо отметить, что в отечественной практике накоплен более длительный опыт успешного раннего минимального энтерального вскармливания недоношенных детей (Хазанов А.И., 1987; и др.). В настоящее время этот метод продолжает использоваться на начальных стадиях энтерального питания. Особенностью описываемой *отечественной методики* является постепенное осторожное, но постоянное *ежедневное наращивание объема* энтерального кормления под контролем функции ЖКТ (в отличие от вышеописанной тактики, когда одинаковый объем — 10—14 мл/кг вводится в течение 2 недель).

Принять решение, когда начать энтеральное кормление у детей с ОНМТ, часто затруднительно. При этом учитываются: срок гестации, данные о перинатальной патологии, текущее клиническое состояние, функционирование ЖКТ и индивидуальные факторы. Выбор оптимального времени должен быть *строго индивидуальным для каждого ребенка с ОНМТ и* меняться в соответствии с различным течением болезни у разных детей. Наш опыт позволяет успешно начинать раннее энтеральное кормление у наиболее стабильных детей даже с ОНМТ в конце первого дня жизни, у детей с ЭНМТ — чаще со второго дня, строго придерживаясь отработанной «схемы введения недоношенного ребенка в энтеральное питание» (см. ниже).

Второй вопрос: какое количество молока должен получать недоношенный ребенок в различные периоды его постнатальной жизни? Расчет должен быть основан на потребностях ребенка в калориях и нутриентах и непременно ежедневно корригироваться. ; «*

Потребности в питательных ингредиентах. **В** целом потребности в питательных веществах у недоношенных детей выше, чем у доношенных, вследствие их более ускоренного роста.

Калории. Энергетические потребности детей с низкой массой тела при рождении складываются из следующих затрат на физиологические процессы:

- основной обмен 50 ккал/кг/день;
- тепловой баланс 10 (при термонейтральном окружении) ккал/кг/день;
- физическая активность 15 ккал/кг/день.

Всего на основные жизненные функции — 75 ккал/кг/день:

- специфическое динамическое действие пищи 8 ккал/кг/день;
- потери с фекалиями 12 ккал/кг/день;
- рост ребенка 25 ккал/кг/день.

Всего на дополнительные потребности — 45 ккал/кг/день.

Общие энергетические потребности — 120 ккал/кг/день.

Существуют определенные факторы, которые увеличивают или уменьшают потребности в калораже. Большие затраты — у детей со ЗВУР (130—140 ккал/кг/день) вследствие более высокого уровня метаболизма и ускоренного роста, что относится и к детям с ЭНМТ. Энергетические потребности увеличиваются также при стрессовых состояниях: усиление метаболизма (сепсис, лихорадка); проблемы мальабсорбции (синдром короткой кишки); респираторный дистресс и хроническая легочная болезнь (бронхолегочная дисплазия). Увеличиваются энерготраты и при нарушении необходимых условий режима выхаживания (нестабильность теплового окружения, большие потери жидкости и энерготраты при обогреве лучистым теплом).

Тип вскармливания также влияет на потребности в калориях. 90 ккал/кг при парентеральном питании по эффективности для организма равняются 120 ккал/кг, введенным энтерально. В некоторых обстоятельствах продолженное введение питания (микроструйное), в отличие от болюсного, может нарушить утилизацию энергии.

Необходимо отметить некоторые отличительные особенности энергетического баланса у детей с ЭНМТ (до 28 нед. гестации). Средняя энергетическая потребность с началом роста у них составляет 130 ккал/кг в день. Известно, что даже рутинные процедуры по уходу за детьми с массой тела до 1000 г, состояние которых стабильно, могут повышать потребление кислорода и энергии на 10%. У таких детей небольшие ритмические колебания температуры в инкубаторе (всегда присутствующие) индуцируют параллельно ритмические изменения температуры тела, т.е. энергетические траты на терморегуляцию у них более высокие, в то время как энергетические запасы обеднены, их накопление происходит на более поздних сроках беременности. Так, небелковые энергетические запасы у детей с массой тела до 1000 г обеспечивают менее 200 ккал в сутки (у ребенка с массой тела 3500 г они равны 500 ккал). Большинство жиров у них — структурные и не могут быть использованы для энергетических трат. Для успешной утилизации 3 г пищевого белка необходимо не менее 100 ккал.

У детей с ЭНМТ более узкий диапазон «терпимости» недостатка энергии. Бедные энергетические запасы и недостаточное поступление калорий приводят к снижению продукции сурфактанта и его выделения. Кроме того, уменьшаются защитные механизмы, предохраняющие от токсического действия

кислорода, инфекции и баротравмы, так же как и восстановительные способности поврежденных клеточных и внеклеточных компонентов. Рост легких (выражающийся в репликации клеток), размеры клеток и структурная дифференцировка также подавлены. Без достаточного поступления энергии истощаются резервы дыхательной мускулатуры, особенно диафрагмы, это приводит к длительным затруднениям при «уходе от ИВЛ» или проявляется приступами апноэ (мышечное утомление). Наконец, неправильное вскармливание влияет как непосредственно на управление вентиляцией в ЦНС, так и косвенно, изменяя метаболизм, приводя к нарушениям КОС. Оба эти фактора имеют значение в патогенезе развития бронхолегочной дисплазии у детей с низкой массой.

Белки. Потребности недоношенных детей в белках и других ингредиентах были определены при помощи факторного анализа в соответствии с уровнем накопления их внутриутробно. Установлено, что потребность в белке, соответственно уровню отложения его плодом, составляет 3,5—4,0 г/кг/день. Для поддержания оптимального роста ребенок должен получать с белками 9—12,4% от общей калорийности.

Количество белка и энергетические потребности взаимосвязаны. Если энергетические потребности не восполнены, то синтез белков будет угнетен, а окисление аминокислот повышено.

Проведены исследования о влиянии *нуклеотидов* на иммунную систему младенцев. Считается, что они стимулируют иммунную систему, способствуют росту и созреванию ЖКТ и изменяют кишечную флору у детей, находящихся на искусственном вскармливании, на схожую с таковой у детей, находящихся на грудном вскармливании. Смесь для недоношенных детей, обогащенная нуклеотидами, в настоящее время продолжает разрабатываться.

Углеводы. У недоношенных детей имеется транзиторное затруднение усвоения лактозы, так как активность кишечной лактазы снижена до 38 нед. гестации. К тому же частые нарушения функции кишечника (лечение антибиотиками, диарея, недостаточное питание) снижают активность лактазы, так же как и других дисахаридаз. Однако это состояние кратковременно и практически не вызывает заметных осложнений.

Ферменты для полимеров глюкозы достаточно активны у детей с ОНМТ, и такие полимеры хорошо усваиваются и утилизируются. Углеводы пищи должны покрывать приблизительно 35—55% от общего суточного калоража.

Жиры. У детей с ОНМТ снижено усвоение и всасывание жиров вследствие недостаточного количества желчных солей и низкой активности липазы. В то же время такие дети нуждаются в адекватном количестве питательных жиров для роста, для всасывания жирорастворимых витаминов и кальция. Важно, чтобы в специализированные смеси для недоношенных детей наряду с ненасыщенными длинноцепочечными триглицеридами были введены среднецепочечные триглицериды, так как всасывание последних не зависит от количества выделяемой желчи. Желательно, чтобы в целом жиры составляли 40—55% от общего суточного калоража.

Доказана необходимость дополнительного введения в смеси для недоношенных детей *докозагексаеновой кислоты* (омега-3 жирной кислоты, присутствующей в женском молоке) и метаболита линоленовой кислоты (см. табл. 8.18).

Таблица 8.15

Сводные данные питательных потребностей недоношенных детей

^^\Условные периоды Нутриенты ^\^^	Транзиторный период	Период метаболической и клинической стабилизации	Первый год жизни
	с 1-го по 7-й день жизни	с 8-го дня до выписки из отделения интенсивной терапии	после выписки из отделения
Белки г/кг (9-12% от общей калорийности)	1,0-3,0	3,5-4,5 (<1000 г) 3,0-3,6 (> 1000 г) 2,7-3,5 (ППП)	2,2
Жиры г/кг (40-55% от общей калорийности при энтеральном питании — ЭП, 25—40% — при парентеральном питании — ППП)	0,5-3,6	4,5-6,8	4,4-7,3
Углеводы (35-55% от общей калорийности при ЭП, 50-60% - при ППП)	5,0-20,0	7,5-15,5	7,5-15,5

Витамины и минералы. Дети с ОНМТ имеют повышенные потребности в некоторых витаминах и минералах. После рождения водорастворимые витамины не накапливаются в ощутимых количествах (за исключением витамина B_{12}), и поэтому необходимо вводить их, чтобы избежать дефицита.

Быстрый рост недоношенных детей требует, в первую очередь, повышенного количества кальция, фосфора, а также *витамина D* для оптимальной минерализации костей. Эти повышенные потребности в сочетании с неадекватным введением данных минералов с питанием часто приводят к остеопении недоношенных — заболеванию, характеризующемуся недостаточностью органической матрицы и минерализации костей, которые можно подтвердить как рентгенологически, так и, в меньшей степени, биохимически. При прогрессировании заболевания возникают переломы. Частота остеопении имеет отрицательную корреляцию с массой при рождении: у детей с массой тела менее 1500 г - в 30% случаев, с массой менее 1000 г значительная деминерализация костей диагностирована у 50% (фотон-абсорбциометрией). Еще более высокая частота данной патологии (около 73%) выявлена у детей с массой тела менее 800 граммов.

Наибольшее количество случаев остеопении описано у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД), у детей с ЭНМТ, находящихся на грудном вскармливании без добавок минералов, и у тех недоношенных, которые вскармливались смесью для доношенных детей (стандартной смесью). У детей с БЛД дефицит кальция и фосфора развивается вторично, вследствие повышенного выведения минералов с мочой в результате диуретической терапии фуросемидом.

Недоношенные дети способны абсорбировать витамин D и преобразовывать его в активную форму (1,25 гидроксихолекальциферол). Начинать дополнительное введение витамина D следует после стабилизации состояния недоношенного ребенка, с началом его активного роста. Ежедневное введение

400 МЕ витамина D достаточно для большинства недоношенных детей, хотя рекомендуемый диапазон — от 400 до 800 МЕ в день. Дополнительно надо давать кальций — 50 мг/кг/день, фосфор — 30 мг/кг/день (если ребенок получает только грудное молоко).

Запасы железа у детей с ОНМТ снижены, и уже к 2—3-месячному возрасту у них может развиться железодефицитная анемия. Усвоение железа из грудного молока происходит лучше, чем из искусственных смесей. *При введении железа рекомендуемая доза составляет 2 мг/кг/день (суточная потребность), но дл недоношенных с ОНМТ ее следует увеличить.*

При определении потребности в железе у недоношенных детей необходимо также учитывать количество проведенных у данного ребенка заборов крови на анализы. Теряется приблизительно 1 мг железа при заборе 1–2 мл крови.

Усвоение железа оптимально при введении его перед или во время кормления. *Дополнительное введение железа* как для детей, вскармливаемых грудным молоком, так и для получающих смеси, должно начинаться *в возрасте 2 месяцев* после обязательного насыщения организма витамином Е (внутрь 25 МЕ/кг/день с началом полного энтерального вскармливания).

Витамин Едействует как антиоксидант и защищает биологические мембраны от окислительного распада в них липидов, в том числе и в мембранах эритроцитов. Диеты с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот или с добавлением железа увеличивают потребности в витамине Е. В специализированных смесях для недоношенных детей поддерживается соответствующее соотношение между витамином Е и полиненасыщенными жирными кислотами. Железо — биологический прооксидант, и если давать его в избытке на фоне дефицита витамина Е, это будет способствовать гемолизу эритроцитов, т.е. нарастанию анемии.

У недоношенных детей более высокие потребности в *фолиевой кислоте,* так как у них вследствие ускоренного роста происходит усиленная утилизация фолатов. Рекомендуемая доза — от 50 до 70 мкг/день. Такая доза позволяет предотвратить гиперсегментацию нейтрофилов и снизить концентрацию фолиевой кислоты в сыворотке крови.

Третий вопрос: чем кормить?

Грудное молоко. Для недоношенного ребенка оптимальным питанием, бесспорно, является материнское молоко. Однако существуют некоторые особенности и сложности в налаживании грудного вскармливания недоношенных детей, которые и следует обсудить.

Женское молоко — это источник не только всех необходимых ребенку пищевых веществ, которые в нем оптимально сбалансированы и легко усваиваются, но и большого количества биологически активных и защитных факторов (иммуноглобулины, гормоны, факторы роста, полинуклеотиды, таурин, бифидогенные факторы и др.). Имеются данные, что у недоношенных детей реже встречаются НЭК, диарея и инфекции мочевыводящих путей, а также короче курс антибактериального лечения, если они вскармливаются молоком собственной матери, а не смесью.

Очень важно то, что основные защитные свойства грудного молока обеспечиваются непосредственно иммунной системой молочной железы. В связи с этим *в выхаживании недоношенных детей используются такие приемы, как «не-*

питательное прикладывание к груди», «метод кенгуру», «кожа к коже (skin-to-skin)», которые чрезвычайно благоприятны для ребенка, ибо в этих случаях у матери индуцируется выработка специфических антител против нозокомиальных патогенных агентов, присутствующих в отделениях новорожденных.

В нескольких исследованиях было показано, что в молоке женщины, родившей преждевременно, содержится больше белка и электролитов, чем в молоке матери доношенного ребенка. Эти различия сохраняются в течение 3–4 нед. после родов (табл. 8.16). Необходимо отметить и другие преимущества: благоприятный состав аминокислот, поступление липазы и амилазы, снижение нагрузки на почки (оптимальная осмолярность), введение противоинфекционных факторов, которые снижают случаи как нетолерантности ЖКТ, так и некротизирующего энтероколита.

Одним из самых важных достоинств грудного вскармливания недоношенных детей является то, что это дает матери чувство необходимости ребенку и включает ее в его выхаживание. Обеспечение ребенка грудным молоком способствует более тесной взаимосвязи между матерью и ее ребенком. Это помогает матери преодолевать те трудности, которые возникают при длительном сцеживании молока. В настоящее время в помощь матери в больницах и на дому используются электромолокоотсосы (отечественные и импортные), которые облегчают сцеживание и заметно увеличивают объем лактации.

В 2003 г. появились сообщения о возможности заражения цитомегалией детей с массой тела при рождении менее 1000 г через материнское молоко и рекомендации при помощи ПЦР обследовать кровь и молоко матерей таких детей и при наличии цитомегаловирусов все же кормить ребенка смесью для недоношенных.

Существует две проблемы при вскармливании детей с ОНМТ грудным молоком:

Первая — в грудном молоке содержание минералов, особенно кальция и фосфора, может быть неадекватным.

Вторая проблема возникает, когда калораж и содержание белка в молоке матери недоношенного ребенка снижается до уровня их в молоке женщины, родившей доношенного ребенка. При этом дети с ОНМТ, с их высокими энергетическими потребностями при ограниченных возможностях введения им

Таблица 8.16

Сравнительный состав грудного молока женщин, родивших в срок и преждевременно

Ингредиенты	Содержание в 100 мл молока	
	роды в срок	преждевременные роды
Калории	67	73
Кальций, мг	41	40
Фосфор, мг	21	18
Белки,г	1,5	2,3
Сывороточный белок - казеин	60:40	60:40
Натрий, мэкв	0,8	1.5
Витамин D, ед.	40	40
Фолиевая кислотата, мкг	7,0	5,0

больших объемов питания, не получают достаточно нутриентов для их быстрого роста. Кроме того, вскармливаемые через зонд недоношенные дети не могут получить питания ad libitum. Некоторое снижение количества необходимых нутриентов (жира, витаминов А и С, рибофлавина) происходит в процессе сцеживания, сбора и хранения грудного молока.

В связи с этим в мировой практике вскармливания недоношенных детей используется два вида добавок к грудному молоку («обогатителей» — «усилителей», «фортификаторов»): выпускаемых в виде дозированного порошка, рекомендуемого разводить в 25 мл грудного молока, либо в виде жидкого обогатителя, который рекомендуется смешивать с грудным молоком в соотношении 1:1. Многим матерям недоношенных детей сложно сохранить адекватное количество молока при длительном сцеживании, поэтому применение жидких обогатителей очень удобно, поскольку способствует продлеванию периода грудного вскармливания. В случаях, когда обогатители добавляются в молоко женщин, родивших преждевременно, достигаются такие же концентрации нутриентов, минералов и витаминов, как в специализированных смесях для недоношенных детей. В результате улучшается минерализация костей, накапливаются запасы азотистых веществ и увеличиваются прибавки веса и роста. Некоторые добавки к грудному молоку содержат несколько ингредиентов (белок, кальций, фосфор), другие — один компонент. Например, существует обогатитель, содержащий инозитол, что чрезвычайно актуально для недоношенных детей с патологией дыхания.

В случае отсутствия этих «усилителей» грудного молока, можно часть необходимого объема грудного молока заменить специализированной смесью для недоношенных детей со строгой калькуляцией ингредиентов, осмолярности и калоража полученной смеси.

Учитывая вышеописанные особенности, грудное вскармливание недоношенных детей можно систематизировать в виде следующего протокола (табл. 8.17).

Б.В.Гойтсман и Р.П.Веннберг (1996) рекомендуют пищевые добавки недоношенным при кормлении их материнским молоком (см. табл. 6.6).

Чрезвычайно сложно матерям недоношенных детей, особенно в первое время после родов, справиться с психологической травмой («неожиданное рождение ребенка» с очень низкой массой), с физической нагрузкой по сцеживанию молока, поэтому такая поэтапная тактика (ступень за ступенью) помогает им добиться успешного грудного вскармливания. Для облегчения сцеживания молока применяется отечественный электрический молокоотсос «Лактопульс» (Санкт-Петербург).

Адаптированные смеси для недоношенных детей. В случаях, когда грудное вскармливание невозможно, недоношенного ребенка следует кормить специализированной смесью для недоношенных детей. Такие смеси разрабатываются и готовятся в соответствии с международными рекомендациями по их рецептуре. Они содержат относительно большее количество энергии в единице объема по сравнению со стандартными смесями. Кроме того, для недоношенных детей важно, чтобы соотношение белок/килокалории также было выше, чем в обычных смесях. Качество белка, используемого в питательных смесях, также имеет большое значение. Соотношение сывороточный белок/казеин должно быть

Таблица 8.17

Протокол грудного вскармливания недоношенных детей

Для матери	Для ребенка
Первая ступень	
1. *Психологическая поддержка матери,* родившей недоношенного ребенка	1. Состояние тяжелое. Находится в инкубаторе
2. Уверенность в необходимости грудного вскармливания недоношенного ребенка, в успешности хорошей лактации (беседы с матерью и родственниками)	2. Начало энтерального вскармливания грудным сцеженным молоком матери через зонд
3. *Сцеживание молока 8раз в сутки,* что позволяет матери активно участвовать в выхаживании ребенка (обеспечение питанием, контакт с ребенком)	3. Возможно сосание пустышки во время введения молока через зонд и в любое другое время для стимуляции развития сосательного рефлекса
4. Беседа по рациональному питанию кормящей матери	
Вторая ступень	
1. **Непитательное» пребывание ребенка у груди матери*	1. Состояние стабильное. Продолжается вскармливание через зонд
2. Продолжается сцеживание молока 8 раз в сутки	2. Возможно пребывание вне инкубатора на руках у матери в течение 5—l0 мин для «непитательного» прикладывания к груди
3. Разъяснить цели «непитательного» пребывания у груди: а) стимуляция лактации; б) психологический аспект; в) способствует выработке антител направленного ответа в иммунной энтеросистеме молочной железы	3. У ребенка имеется глотательный рефлекс
4. Обучение навыкам грудного вскармливания	4. На любой ступени возможно использование добавок (обогатителей) грудного молока
Третья ступень	
1. *Начало грудного вскармливания* — кормление с «коктейльной трубочкой»	1. Состояние ребенка улучшается. Сосательный рефлекс устойчивый
2. Медперсонал помогает матери регулировать скорость поступления молока	2. Способен высосать положенную норму сцеженного молока через «коктейльную» трубочку
3. Продолжается сцеживание молока 8 раз в сутки	3. Ребенок сосет и трубочку, и сосок молочной железы одновременно
Четвертая ступень	
Полное грудное вскармливание. Мать сцеживает молоко только по необходимости после кормления ребенка	Ребенок способен высасывать норму молока из груди

равно 60/40, что сопоставимо с содержанием их в грудном молоке. Показано, что кормление недоношенных детей молочными смесями, в которых преобладает сывороточный белок, обеспечивает достаточный рост и сохранение азота, нормальные биохимические индексы метаболической толерантности и адекватный характер распределения аминокислот в плазме. При преобладании казеина вследствие недостаточного его преобразования в организме недоношенных детей накапливаются продукты, токсические для мозговой ткани (некоторые виды смеси Семилак).

В настоящее время доступны следующие смеси для недоношенных детей — Фрисопре, Пре-НАН, Энфамил, Пре-Бона, Пре-Пилти, Хумана О, Симилак 24 и др. Принципиальные особенности смесей для недоношенных детей описаны также в главе VI. Ниже приводится сравнительный состав стандартной смеси и специализированной для недоношенных детей (табл. 8.18).

Необходимо обратить внимание, что в смесях для доношенных детей нет такой важной полиненасыщенной жирной кислоты, как *докозагексаеновая кислота (DHA)*. В настоящее время не вызывает сомнений ее необходимость для нормального психомоторного развития, развития умственных способностей и нормальной функции зрения. У недоношенных детей синтез ее значительно ограничен. Это очень важная причина, по которой они не должны вскармливаться стандартными смесями.

В настоящее время в стране появились зарубежные белково-витаминно-минеральные *добавки к грудному молоку* («фортификаторы» грудного молока). Примером такой добавки может быть «Пре Сэмп протеин и минерал», разработанная в Швеции. Предназначена для недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г. Применяется с первого месяца жизни до достижения ребенком массы тела 2000-2500 г. Способствует улучшению белкового и минерального баланса, увеличивает темпы прибавки массы тела. Способ приготовления: содержимое одного пакета «Пре Сэмп» растворяют в 100 мл грудного молока непосредственно перед кормлением ребенка. Состав: гидролизат кукурузного крахмала, белок молочной сыворотки, мине-

Таблица 8.18

Различия в составе смесей для недоношенных детей (специализированная) и для доношенных (стандартная)

Состав (на 100 мл)	Фрисопре (для недоношенных детей)	Фрисолак (для доношенных детей)
Энергетическая ценность, ккал	130	100
Белок, г	3,3	2,3
Углеводы, г	13,8	11,0
Жиры, г	7,0	5,3
DHA, мг (!)	22,7	-
Кальций, мг	131	75
Витамин D, МЕ	140	85
Витамин К, мкг	13,0	7,5

Таблица 8.19

Состав добавки к грудному молоку «Пре Сэмп»

Пищевая ценность	100 г продукта	1 пакет (2,15 г)
Энергетическая ценность	1400 кДж (330 ккал)	30 кДж (7 ккал)
Белки, г	37,0	0,8
Углеводы, в том числе лактоза, г	46,7 9,5	1,0 0,2
Жиры, г	менее 0,1	менее 0,1
Кальций, мг	1500,0	32,0
Фосфор, мг	1400,0	30,0
Калий, мг	950,0	20,0
Хлориды, мг	950,0	20,0
Магний, мг	160,0	3,5
Цинк, мг	30,0	0,6

ральные вещества (фосфат кальция, лактат кальция, хлорид магния, хлорид калия, сульфат цинка).

Пищевая ценность белково-минеральной добавки «Пре Сэмп» приведена в таблице 8.19.

Методика вскармливания

Первое кормление. В случаях отсутствия тяжелой соматической патологии энтеральное кормление всем недоношенным детям может быть начато в первые сутки жизни (по нижеприведенной схеме постепенного начала энтерального питания), но методика его проведения зависит от срока гестации, массы тела, функциональной зрелости.

Недоношенных детей с большим сроком гестации (35—37 нед.) можно начать кормить сразу после или через 2—3 ч после рождения. Их можно приложить к груди (при уверенности в абсолютном здоровье детей) или кормить из рожка. Кормление из бутылочки предполагает достаточную силу сосательных движений, координацию с глотанием и дыханием, перекрытие гортани и носовых ходов при помощи надгортанника и язычка и достаточную моторику пищевода. Эта координация отсутствует у недоношенных, гестационный возраст которых менее 33—34 нед. Несколько пробных кормлений из рожка (5% глюкозой) позволят избежать осложнений, которые могут возникнуть при недооценке нестабильности состояния ребенка, когда вам необходимо несколько часов для внимательного наблюдения за недоношенным ребенком, и, конечно же, не нарушат его дальнейшее грудное вскармливание. При отсутствии возможности приложить к груди в ближайшее время недоношенных детей можно кормить из чашки или ложечкой.

У детей гестационного возраста менее 33 нед. особенно важны *основные принципы вскармливания недоношенных — осторожность и постепенность.*

Вскармливание может начинаться с трофического кормления (обсужденного Ранее). Дальнейшее увеличение объема питания должно проводиться посте-

пенно, в соответствии с толерантностью ребенка, и до достижения полного энтерального питания может потребоваться несколько недель.

Детям, родившимся до 32—33 нед. гестации, как правило, вскармливание проводится через зонд с целью исключения риска аспирации как результата отсутствия координации между сосанием и глотанием. Кормление через зонд может быть прерывистым (болюсным) и продолженным (капельным, микроструйным). При болюсном введении молока зонд используют для доставки разовой порции молока и после этого сразу удаляют (обычно каждые 3 ч). Зонд вводят на длину, равную расстоянию от переносицы до мечевидного отростка, что составляет около 10—12 см. На свободном конце зонда имеется отверстие для ввода шприца, по которому отмеренное количество молока медленно, под действием силы тяжести, подается ребенку. Молоко должно быть теплым. *Орогастральное* введение зонда предпочтительнее, чем *назогастральное,* так как последнее создает дополнительное сопротивление на пути прохождения воздуха, что может способствовать возникновению апноэ. Разовое введение молока через зонд (болюсное, прерывистое) приводит к циклическому выбросу гормонов, и это стимулирует рост и развитие ЖКТ у недоношенных детей.

Недоношенным детям с ОНМТ (менее 1500 г), так же как и более крупным, но вялым, с тенденцией к застою в желудке, необходимо ввести постоянный зонд. Такой зонд может находиться в желудке 3-7 дней. Введение молока осуществляется медленно: либо капельно, при помощи специальной капельницы, либо с заданной скоростью, при помощи инфузионного насоса *(молоко не должно находиться выше уровня желудка ребенка)*. Некоторые исследования показали, что при продолженном типе введения молока прибавки в весе больше, а также снижен расход энергии по сравнению с болюсным введением.

Важным условием при нарастающем объеме вскармливания, особенно у детей, находящихся на интенсивном лечении, является *необходимость отсасывания* (при помощи шприца с поршнем) *содержимого желудка* перед каждым последующим введением молока. Если оно состоит в основном из воздуха и остатков слизи, то кормление следует продолжать по стандартной схеме. Если при этом получают более 10% от объема предыдущего введения молока, следует уменьшить порцию молока (минимум на 50%) и потом очень медленно ее увеличивать (при отсутствии ухудшения состояния ребенка). В случае более упорного застоя и/или наличия патологических примесей в аспирате (желчь, «зелень») энтеральное кормление временно прекращают. После выяснения и устранения причины нарушений энтеральное питание целесообразнее вновь начинать с малых объемов (2—3 мл) с постепенным наращиванием. *Срыгивание, рвота, вздутие живота служат показаниями к отмене стандартной схемы вскармливания до выяснения причин, их вызвавших.*

При невозможности энтерально ввести необходимое количество питательных веществ энтеральное питание сочетают с парентеральным, четко проводя калькуляцию всех вводимых ингредиентов и калоража.

Общая схема начала энтерального кормления следующая.

1. Введение постоянного зонда. После введения убедиться в течение 30—40 мин, что нет нарушений жизненно важных функций.

2. Проба на толерантность к вскармливанию — введение дистиллированной воды (недоношенным детям с массой менее 1000 г — 1 мл, остальным — 2—3 мл)·

Убедиться, что нет вздутия живота и других нарушений состояния в течение последующих 3 ч.

3. Несколько введений дистиллированной воды (для более тяжелых детей) или 5% раствора глюкозы в нарастающем объеме (плюс 1–3 мл, но в целом не более 5–7 мл) каждые 3 ч без ночного перерыва. Убедиться, что дальнейшее функционирование ЖКТ протекает без осложнений и не утяжеляет респираторную функцию. Количество этих пробных введений очень индивидуально.

4. Начало трофического питания с постепенным наращиванием до полного энтерального вскармливания.

Начинать кормление недоношенных с массой тела 2000—1500 г следует с объема 5–7 мл и далее постепенно его увеличивать, добавляя по 5 мл. Для недоношенных с массой тела 1500—1000 г первый объем составляет 2–4 мл, также с последующим его увеличением на 2–3 мл. Как правило, всех детей с массой тела более 1000 г кормят каждые 3 ч (8 раз в сутки).

Начинать кормление детей с ЭНМТ (до 1000 г) рекомендуют с введения 1–2 мл грудного молока или специализированной смеси, разведенной дистиллированной водой (1:1), каждые 3 ч без ночного перерыва. Последующее увеличение разовой дозы — также на 1–2 мл в сутки.

Успех энтерального кормления детей с экстремально низкой массой тела часто обусловлен творческим подходом и гибкостью тактики. Ребенок, родившийся на 24-й неделе беременности, может вскармливаться поэтапно несколькими методами в течение длительного подхода к успешному кормлению из бутылочки или грудному вскармливанию. Все используемые методы связаны с определенным риском, и в то же время любой из них может оказаться эффективным, поэтому их следует подбирать индивидуально для каждого ребенка.

Контролем адекватного вскармливания будут достаточные прибавки массы тела. При определении нормы ежедневной прибавки массы тела у недоношенных детей следует, вероятно, ориентироваться на внутриутробную прибавку массы плода в III триместре беременности, которая составляет в среднем около 15 г/кг в сутки (1—2% от массы тела). В последующем месячные прибавки массы тела у здоровых недоношенных детей на первом году жизни также зависят от срока гестации, на котором произошли роды. И если в первый месяц жизни они ниже таковых у доношенных детей, то затем интенсивность значительно возрастает (табл. 8.20).

РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ

Ретинопатия недоношенных впервые была описана в 1942 г. Т.Терри под названием «ретролентальная фиброплазия». Это заболевание встречается преимущественно у детей с массой тела при рождении менее 1500 г, так как поражает незрелую сетчатку. Частота его возрастает с уменьшением срока гестации (табл. 8.21). Частота диагностики ретинопатии в больнице для недоношенных детей Санкт-Петербурга представлена в таблице 8.22.

Ретинопатия недоношенных — это сосудисто-пролиферативное поражение сетчатки, которое может привести к необратимой слепоте. Известно, что в США ежегодно в связи с ретинопатией недоношенных теряет зрение около 500 детей.

Таблица 8.20

Средняя месячная прибавка массы у недоношенных детей

Возраст, мес.	Среднемесячная прибавка, г			
Масса при рождении, г	800-1000	1001-1500	1501-2000	2001-2500
1	180	250	300	400
2	400	650	700-800	800-1000
3	600-700	600-700	700-800	700-800
4	600	600-700	800-900	700-800
5	550	750	800	700
6	750	800	700	700
7	500	950	600	700
8	500	600	700	700
9	500	550	450	700
10	450	500	400	400
11	500	300	500	400
12	450	350	400	350

Таблица 8.21

Зависимость частоты ретинопатии недоношенных от массы тела при рождении

(по результатам обследования в 7 неонатальных центрах США, 1990)

Масса тела при рождении, г	Количество детей	Выживаемость, %	Осмотрено офтальмологом, %	Ретинопатия, %
501-750	343	40	89	81
751-1000	380	70	90	53
1001-1250	478	89	75	29
1251-1500	554	94	64	14

Таблица 8.22

Заболеваемость ретинопатией недоношенных в 1997-2001 гг. в ДГБ №17 Санкт-Петербурга

(Н.В.Фомина)

Стадии заболевания	Количество детей				
	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.	2001 г.
IV-V	3	7	3	4	5
III	17	26	31	36	42
II	25	29	33	33	37
I	42	11	12	25	31
Количество детей с ретинопатией новорожденных	87 (9,9%)	73 (8,5%)	79(10%)	98(13,7%)	115(31,1%)
Общее количество осмотренных недоношенных детей	879	859	790	715	370

В 1951 г. были опубликованы данные клинических наблюдений К.Кэмбелла, в которых высказано предположение, что важным этиологическим фактором развития ретинопатии недоношенных является интенсивная кислородотерапия.

В 70-е годы XX века в неонатологии значительно повысился уровень контроля за содержанием кислорода в крови и во вдыхаемых газах. Появился ряд работ, в которых доказывалось, что ретинопатия развивалась у детей, напряжение кислорода в крови которых не превышало нормальных величин. Более того, у некоторых из них, наиболее незрелых, ретинопатия развивалась, даже если они совсем не получали дополнительно кислород. Наконец, в 1980 г. появилось сообщение, что ретинопатия развилась у ребенка с врожденным пороком сердца, у которого напряжение кислорода в крови не достигало нормального уровня.

В дальнейшем научно-экспериментальными работами была *доказана повреждающая роль гипоксии* в развитии пролиферативных стадий ретинопатии и тем самым в ухудшении исхода заболевания. Отсутствие объективных методов контроля гипоксических состояний, использование все еще в некоторых отделениях патологии недоношенных детей в качестве критерия гипоксии такого признака, как цианоз кожи, приводит к развитию более тяжелых стадий болезни, требующих оперативных вмешательств. Влияние гипоксии в постнатальном периоде приводит к более тяжелому течению болезни, обозначаемому диагнозом «ретинопатия недоношенных плюс болезнь».

Недавние рандомизированные перспективные исследования, проведенные во многих неонатальных центрах, четко продемонстрировали значительную вариабельность частоты возникновения заболевания как в разных областях одной страны, так и в разных центрах для недоношенных детей. На сегодня нет ясного представления, какие экономические и социологические факторы, какие особенности выхаживания могут приводить к такой значительной разнице в частоте возникновения ретинопатии.

Патогенез. Классическая теория патогенеза ретинопатии недоношенных была опубликована в 1953 г. А.Пэтзом и Н.Аштоном; в ней представлена следующая последовательность развития процесса:

1. Начальным звеном является *вазоконстрикция сосудов* незрелой клетчатки *вследствие относительного повышения Ро2 в крови* в результате перехода ребенка на легочный тип дыхания после рождения и дополнительной оксигенации по сравнению с внутриутробной жизнью, а также дополнительной оксигенотерапии.

2. Сужение просвета сосудов и последующая *перманентная окклюзия сосудов,* если вазоконстрикция сохраняется.

3. По мере возвращения напряжения кислорода в артериальной крови к уровню, который существует при дыхании окружающим воздухом, отмечается *пролиферация эндотелия из резидуальных сосудистых сплетений,* прилежащих к спавшимся сосудам в период относительной гипероксии.

4. Продолжающееся распространение этих сосудисто-пролиферативных элементов к сетчатке и, в некоторых случаях, в стекловидное тело *приводит к появлению кровоизлияний, способствует фиброзу и разрастанию глиальной ткани* с последующими витреоретинальными тракциями и окончательной отслойке сетчатки.

Эта теория патогенеза была доказана на экспериментальных животных (новорожденных котятах и щенках).

В 1988 г. Ф.Кремзером и Х.Хиттнером предложена альтернативная теория, указывающая на наиболее важную роль веретенообразных клеток в неоваскулярном процессе стекловидного тела.

В исследовании, выполненном Е.Е.Дубининой и Л.Н.Софроновой (1994), показано, что активность основных ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) — супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (Кат) исходно ниже у больных (у которых впоследствии развивается ретинопатия) недоношенных по сравнению с доношенными детьми. У недоношенных с ретинопатией, по сравнению с детьми, ее не имеющими, активность СОД и Кат эритроцитов в период между 10-м и 30-м днем жизни была особенно низкой, что явилось основанием для предложения метода раннего выявления группы недоношенных высокого риска по развитию ретинопатии (до появления офтальмологических признаков) на основании определения активности ферментов-антиоксидантов. Ведение данной группы детей требует особо тщательного контроля оксигенотерапии, предупреждения гипоксических кризов для уменьшения частоты и снижения тяжести заболевания.

Классификация. В 1987 г. принята международная классификация ретинопатии недоношенных. Эта классификация позволяет определить два параметра заболевания: его локализацию и степень развития сосудистой реакции.

Острая фаза заболевания по данной классификации *имеет 5 стадий:*

I — *демаркационная линия* (начальный признак ретинопатии недоношенных) еще узкая, отделяет переднюю аваскулярную часть сетчатки от васкулярной задней части;

II — демаркационная линия разрастается, *становится выше и шире, получает название демаркационного вала;*

III — *демаркационный вал с экстраретинальной фиброваскулярной пролиферацией.* В этой стадии заболевания становится видимой фиброваскулярная пролиферация в ткани в дополнение к демаркационному валу. Очень важно, чтобы диагностика была проведена именно в данной стадии, так как новые данные по изучению эффекта криотерапии указывают, что это наиболее подходящая стадия для ее проведения;

IV — *частичная отслойка сетчатки;*

V — *полная отслойка сетчатки.*

В дальнейшем наступает рубцовая фаза, которая также имеет несколько стадий и развивается либо по пути активного процесса, либо по пути регрессии.

Диагностика. Наиболее существенным аспектом офтальмологического наблюдения за недоношенными новорожденными является эффективный скрининг ретинопатии и, при выявлении заболевания, лечение в острой фазе путем криопексии, лазерокоагуляции.

Непрямая офтальмоскопия должна быть проведена в возрасте 3–4 нед. и в последующем каждые 7—10 дней, если имеется активная фаза заболевания. Без сомнения, важно диагностировать заболевание на ранних стадиях, однако осмотр до 4-й недели жизни редко выявляет признаки ретинопатии. У большинства детей заболевание впервые выявляется между 7-й и 9-й неделями жизни (46,2%).

Профилактика. Внимательный контроль за оксигенотерапией (мониторирование P_{02} крови, Fio_2 вдыхаемой смеси) имеет некоторый эффект в предупреждении частоты заболевания ретинопатией, но кислород не является единственным фактором риска развития этого заболевания. *Опасность развития ретинопатии в первую очередь связана с малым гестационным возрастом ребенка,* поэтому профилактика преждевременных родов будет являться и профилактикой заболевания.

Кроме того, увеличению частоты ретинопатии способствуют переливания крови, недостаточность витаминов Е и А, гиперкапния и ацидоз, инфекции, лекарственные вещества (индометацин), перинатальные анемии недоношенных. Так как переливание взрослой донорской крови является одним из наиболее опасных факторов, способствующих развитию ретинопатии, рекомендуется недоношенным детям с массой тела менее 1500 г на первом месяце жизни после заменных переливаний крови и любых других трансфузий крови в течение двух дней назначение внутрь витамина Е в дозе 40—50 мг/кг (обычная профилактическая доза — 10—20 мг/кг в течение месяца).

Предположение о ведущей роли недостаточности антиоксидантной защиты в генезе ретинопатии недоношенных, возникающей вследствие накопления активных форм кислорода (супероксидный анион-радикал, синглетный кислород, гипохлорид перекиси и др.), было подтверждено экспериментальными данными на моделях ретинопатии недоношенных (котята, крысята). В тканях глаз этих животных обнаружено сниженное количество супероксиддисмутазы. На основании этих данных в детской городской больнице №17 Санкт-Петербурга проведено рандомизированное двойное слепое с применением плацебо пилотное клиническое исследование по профилактическому применению экзогенной супероксиддисмутазы у детей с ОНМТ. Препарат эрисод закапывали по 1 капле 6 раз в день с 7—10-го дня жизни в течение 1,5—2 мес. Получены достоверные положительные результаты: снижение тяжести патологического процесса (стадии заболевания), уменьшение агрессивности необходимого дополнительного офтальмологического лечения. Кроме того, у детей, получавших эрисод, заболевание развивалось в более поздние сроки, когда состояние ребенка было более стабильным и он достигал уже большей зрелости, что также улучшало исход. Данные выводы нуждаются в подтверждении более расширенным исследованием.

Лечение. Рандомизированные исследования последних лет, касающиеся эффективности применения криотерапии или лазеропексии в лечении острой фазы ретинопатии, доказали, что этот метод должен применяться у больных, у которых заболевание достигло II—III стадии. Предварительные данные говорят, что частота отслойки сетчатки в результате этого лечения уменьшается на 50%. Возможно, у некоторых больных это оперативное вмешательство следует проводить на более ранних стадиях.

Приблизительно у 25% детей после оперативного лечения патологический процесс не приостанавливается, и отслойка сетчатки прогрессирует. В лечении рубцовой стадии используется витрэктомия, однако по поводу ее результатов существуют разноречивые мнения. Успешное анатомическое возвращение отслоенной сетчатки может быть выполнено, но надежды на функциональное восстановление не оправдались. В настоящее время считается, что использование витрэктомии, лензэктомии недостаточно эффективно.

Прогноз. У значительной части детей с ретинопатией развитие заболевания приостанавливается на первой стадии, и имеется положительная динамика без лечения (около 80%). Однако сравнительное изучение функции зрения у недоношенных детей, перенесших ретинопатию в период новорожденное™, и у детей, у которых не было ретинопатии, показало, что к 6—l0 годам у 55% детей с регрессировавшей ретинопатией в анамнезе имелись страбизм, амблиопия и значительные аномалии рефракции. Необходимо отметить, что у 36% детей с массой тела при рождении до 1100 г, не перенесших ретинопатию, имеют место те же нарушения зрения. Поэтому все маловесные недоношенные дети с любой стадией ретинопатии должны в дальнейшем очень внимательно наблюдаться офтальмологом.

Неврологические нарушения, задержка умственного развития и психосоциальные проблемы, выявляемые у детей, перенесших тяжелую ретинопатию недоношенных, убеждают в том, что таких детей следует как можно раньше направлять во все соответствующие службы поддержки, включая те учреждения, которые осуществляют выполнение программ раннего вмешательства и консультирования семьи, чтобы обеспечить их оптимальное познавательное и эмоциональное развитие.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ

Исходы в отдаленные сроки у детей с низкой массой при рождении были предметом наблюдения задолго до введения методов неонатального интенсивного лечения.

В период до 60-х годов прошлого века в основном были работы по исходам у детей с массой тела более 1500 г. Было показано, что неблагоприятные последствия рождения с низким весом были очевидны и в подростковом возрасте. При этом социодемографические факторы оказались более повреждающими, чем биологические, и они оказывали все более значимое воздействие по мере роста ребенка. Специальные «обогащающие» программы дальнейшего ведения этих детей эффективны при умеренном снижении веса и для группы с низким социоэкономическим статусом.

В последующие годы внимание было сконцентрировано на детях, родившихся с массой тела менее 1500 г. Дальнейшее увеличение выживаемости детей со все более низкой массой в конце 70-х годов привело к изучению развития детей с массой тела менее 1000 г и даже менее 750 г.

К этому времени в ряде стран были созданы специализированные центры по комплексному оказанию помощи данному контингенту новорожденных. Перед практической педиатрией встал ряд новых актуальных проблем, и, в первую очередь, вопрос, смогут ли эти дети нормально и продуктивно жить.

Так, уже в те годы было установлено, что хотя показатели выживаемости были связаны с массой тела при рождении, но частота случаев поражения нервной системы у выживших детей оставалась постоянной внутри подгрупп со 100-граммовыми интервалами по массе тела (Yu et al., 1986). Оказалось, *что* обеспечение интенсивного неонатального ухода родившимся живыми недоно-

шенным с ЭНМТ не привело к непропорционально высокому числу выживших детей с грубыми нарушениями нервной системы.

В исследованиях тех лет было также отмечено, что те дети, у которых во внутриутробном периоде (во II триместре беременности) наблюдалось замедление роста головы, были особенно подвержены риску неблагоприятного исхода в отношении познавательной способности, способности восприятия и психомоторной функции (Harvey et al., 1982). Неблагоприятное влияние ЗВУР на дальнейшее нервно-психическое развитие подтверждают многие последующие работы.

На сегодня данные проведенных обследований и анализа наблюдений за дальнейшим развитием недоношенных детей как физическим, так и нервно-психическим многообразны, однако отрывочны и порой противоречивы. В сведениях, которые они дают о дальнейшей судьбе недоношенных детей, нет целостной картины, они остаются расплывчатыми. Отсутствие единообразия как в определении терминов «нарушение нервной системы» и «инвалидность», так и в выборе возраста, в котором производится оценка, вероятно, объясняет наблюдающееся в опубликованных данных разнообразие исходов, особенно в группе детей с ЭНМТ при рождении.

Анкетирование показало недостаточную осведомленность по данному вопросу как педиатров, так и других медицинских специалистов, тогда как необходимость знаний об особенностях дальнейшего роста и развития детей, родившихся преждевременно, очевидна. Правильное понимание развития недоношенных детей в различные возрастные периоды поможет избежать излишней медикаментозной терапии, использования методов лечения, не основанных на доказательной медицине, даст возможность более объективно подходить к прогнозу и находить верную позицию в беседах с родителями.

В первую очередь хотелось бы подчеркнуть следующее: *нельзя говорить об исходах или сравнивать их в целом по группе «недоношенные дети» или «дети с низкой массой тела»,* так как эта группа неоднородна и характеризуется широким спектром темпов дальнейшего роста, качества здоровья, окончательных исходов. С одной стороны, огромное число детей, родившихся с низким весом, нормально развивается, с другой — существует группа с различными заболеваниями и проблемами нейроразвития. За исключением небольшого количества этих детей с задержкой умственного развития и/или ДЦП, последующее развитие остальных проходит с легкими проблемами нарушения познавательной способности, дефицита внимания и нейродвигательной функции.

Ввиду множества факторов, влияющих на исход, и, в первую очередь, срок внутриутробной жизни, необходим дифференцированный подход при окончательных выводах.

Несмотря на то, что были сделаны попытки сравнения исходов, к примеру, даже в отобранных группах детей с ЭНМТ, в разных больницах, для выявления корреляций с различными повреждающими факторами, а также анализа тенденций, наметившихся в последние годы, возникает много проблем при интерпретации и сравнении опубликованных данных.

Без сомнения, нельзя сравнивать исходы в группах с разным процентом детей, соответствующих гестационному возрасту (СГВ) и «малых к сроку» (МГВ). При наблюдении за недоношенными с ЭНМТ при рождении показано, что

у детей МГВ наблюдается более высокая частота случаев нарушений со стороны нервной системы и более низкая оценка индекса умственного развития по Bayley для детей 2-летнего возраста, скорректированного по сроку недоношенности.

Данные таблицы 8.23 ярко демонстрируют важность получения данных об исходах у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста, а не от массы тела при рождении, ибо у ребенка даже с меньшим гестационным возрастом может быть более благополучный исход при благоприятном течении внутриутробного периода, чем у того, у которого срок гестации больше, но нарушенное течение антенатального периода привело к возникновению ЗВУР, что сделало их массу при рождении одинаковой. К примеру, частота ДЦП в группе, подобранной по массе тела, значительно отличается от его частоты в группе одинакового гестационного возраста — соответственно 15,7% и 8,9%.

Также невозможно сравнивать исходы в группах, объединяющих относительно разное количество детей, рожденных в перинатальном центре, и детей, рожденных вне центра и перенесших транспортировку в отделение интенсивной терапии. Известно, что существуют глубокие различия в тактике и в возможностях оказания интенсивной помощи новорожденным с ЭНМТ, родившимся вне перинатальных центров. Согласно данным E.Kitchen и соавт. (1984), частота случаев тяжелой и умеренной функциональной инвалидности у рожденных вне перинатальных центров детей оказалась в 3 раза выше, чем у рожденных в центрах.

В дополнение к сказанному отметим, что *при сравнительной оценке исходов необходимо учитывать следующие факторы:*

- уровень выживаемости в сравниваемых популяциях;
- срок внутриутробного развития;
- значительно повышенную частоту случаев нарушений со стороны нервной системы при рождении близнецов;

Таблица 8.23

Специфические нарушения со стороны нервной системы у выживших детей, родившихся в медицинском центре королевы Виктории в результате одноплодной беременности в период 1977-1984 гг.

Показатель	Выжившие дети, родившиеся с массой тела 500-999 г	Выжившие дети, родившиеся при сроке внутриутробного развития 23—28 нед.
Число выживших детей	108	168
Детский церебральный паралич	17(15,7%)	15 (8,9%)
Гемиплегия	12	9
Тетраплегия	4	4
Моноплегия	1	2
Слепота	3 (2,8%)	5 (3,0%)
Глухота, связанная с повреждением слухового нерва	3(2,8%)	4 (2,4%)
Задержка умственного развития	7	9

- перенесенные заболевания (пре-, интра- и постнатальные);
- социально-экономический статус семьи или того окружения, где происходит развитие ребенка;
- отношение родителей к детям;
- состояние здоровья и образование родителей;
- генетические факторы.

Следует добавить, что *не всегда ясна степень значимости каждого воздействия.* Не меньшее значение для прогноза имеет срок антенатального периода, в котором начинают действовать повреждающие факторы, и продолжительность их действия.

Неверное представление об окончательном исходе может дать и малая продолжительность наблюдения (менее 2–3 лет), так как *у недоношенных детей имеются периоды преходящего аномального психомоторного развития в младшем возрасте.* После 2 лет жизни на развитие психомоторных функций все возрастающее влияние оказывают социальные факторы, и чтобы с достаточной уверенностью установить нарушения со стороны нервной системы (особенно умеренных степеней), необходим более длительный период наблюдения за последствиями — 6–8 лет.

В настоящее время делаются попытки поиска ранних прогностических признаков умеренных и легких степеней повреждения нервной системы у недоношенных детей. Один из них — оценка поведенческих реакций, начиная с самого раннего возраста.

Потенциальная некорректность в выводах об исходах возможна и при экстраполяции результатов наблюдений, основанных на данных одной больницы, на тот или иной географический регион. Ряд авторов указывает на важность проведения именно региональных исследований исходов. Так, A.Saigal и соавт. (1984) были опубликованы сравнимые данные по одной из канадских провинций обо всех детях, рожденных там в периоды с 1973-го по 1976-й год и с 1977-го по 1980-й год. Было показано, что за истекший период выживаемость детей с ЭНМТ увеличилась вдвое без увеличения частоты случаев нарушения со стороны нервной системы. На основании таких региональных данных можно делать обобщающие выводы о достигнутых положительных результатах.

Физическое развитие недоношенных детей

Гармоничное физическое развитие ребенка - один из важнейших показателей его здоровья. Различные параметры физического развития представляют клинико-диагностическую ценность. В связи с этим изучение особых закономерностей физического развития преждевременно родившихся детей в отдаленные периоды жизни представляется крайне важным и актуальным. Одной из практически значимых особенностей (при оценке физического статуса недоношенного ребенка) является отклонение от синхронности увеличения различных физических параметров, неравномерность процессов роста разных структур в дальнейшие периоды развития.

Физическое развитие преждевременно родившихся детей зависит от исходных данных, массы и длины тела «на старте». В некоторых зарубежных и отечественных наблюдениях внимание было сконцентрировано на наиболее слож-

ных группах недоношенных детей, т.е. имеющих очень низкую массу и длину тела при рождении.

Сравнивались суммарные данные по физическому развитию 333 детей с ОНМТ, родившихся в Москве, с подобными характеристиками доношенных детей тех же годов рождения (Таболин В.А. и др., 1987). Полученные данные свидетельствуют, что в 3 и 5 лет физическое развитие детей, родившихся с ОНМТ, существенно отстает от физического развития доношенных. Так, к этому возрасту нормальное физическое развитие имели 88% доношенных, а детей с ОНМТ — только 40% к 3 годам и 67% — к 5 годам. К 8–9 годам различия нивелируются (73% недоношенных и 81% доношенных имели нормальное физическое развитие). К 14—15 годам (по В.А.Таболину и соавт.) остаются только конституционально обусловленные различия.

Сходные данные были получены Drillien (1985). Автор также проводил наблюдение за детьми с ОНМТ (ПО детей с массой тела при рождении менее 1362 г). Показано, что к 5 годам дефицит массы имели 30% детей и роста — 50%, т.е. часть детей, которые родились до 30-й недели гестации, отстают в физическом развитии (особенно по росту) в раннем и дошкольном возрасте. Однако в дальнейшем с каждым годом они сравниваются со своими доношенными сверстниками.

Согласно более поздним исследованиям (Kitchen W., 1992; Doyle L., 1993; Nishida H., 1993), сохраняются те же тенденции по задержке физического развития у недоношенных с ОНМТ: более выражено отставание в раннем и дошкольном возрасте, к 8–9 годам еще около 20% отстают по росту. Периоды «вытягивания» начинаются на 1–2 года позднее.

Имеются данные по группе детей с массой тела менее 801 г. К 3 годам длина тела у них и окружность головы ниже 5-го процентиля, а масса тела — около 10-го процентиля (Daily D.K. et al., 1994). Однако в этом наблюдении нет никаких данных о детях со ЗВУР.

Данные других исследователей свидетельствуют об отставании мальчиков-подростков, родившихся недоношенными, от их сверстников по параметрам физического и полового развития.

Единая позиция во всех исследованиях выявляется при сравнении исходов у недоношенных детей, соответствующих гестационному возрасту (СГВ), и детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). По данным R.Strauss (1997) и J.Leger (1997), у недоношенных детей с симметричной и асимметричной ЗВУР в раннем возрасте наблюдались значительные нарушения роста. Это подтверждено и в основательном изучении показателей физического развития у 157 недоношенных детей (74 ребенка со ЗВУР и 83 СГВ). 27% детей со ЗВУР имели низкий рост, тогда как у детей СГВ отставание роста отмечалось в 19% случаев (Баранов А.А. и др., 2001). К школьному возрасту, как отмечают авторы, эта разница сохранялась: 18,1 и 8,4% соответственно. Эта закономерность относится и к дефициту массы тела в дошкольном возрасте, который выявлен у детей со ЗВУР в 55,4% и только в 27,7% в группе детей СГВ.

Оценивая физическое развитие недоношенных детей по отечественным данным последних лет (90-е годы), необходимо помнить об общей тенденции ухудшения состояния здоровья в эти годы. Так, если в 80-е годы среднее физи-

ческое развитие определялось у 72,3% обследованных дошкольников, то в 90-е годы -только у 46,0% (Яйленко А. и др., 1998).

Создавая портрет физического развития школьника с учетом интегрального показателя, А.А.Баранов и соавт. (2001) отмечают, что у 2/3 преждевременно родившихся детей развитие ниже среднего и только у трети — среднее. Однако, к сожалению, в этом наблюдении дети не были разделены по гестационному возрасту, а общий вывод по всем недоношенным снижает его практическую значимость.

Необходимо подчеркнуть, учитывая даже самые пессимистические прогнозы некоторых исследований, что *показатели физического развития у недоношенных детей к 17 годам почти всегда достигали нормы,* конечно, при благоприятном медико-социальном окружении ребенка. С возрастом у преждевременно родившихся детей наблюдается уменьшение зависимости обсуждаемых показателей от воздействия биологических факторов.

Нервно-психическое развитие

Проблема нервно-психического развития ребенка вследствие ее огромной социальной значимости всегда находится в центре внимания врачей и педагогов.

Ориентирование на массу тела при подборе групп для анализа исходов удобно для неонатологов. Однако акушеры при принятии важнейших решений по плановому родоразрешению ориентируются на срок внутриутробного развития. Выбор перинатологом верной тактики становится все более актуальным по мере того, как все большее число детей, родившихся на 28-й неделе гестации и меньше, выживают без грубых неврологических повреждений благодаря развитию перинатального интенсивного лечения. Поэтому *необходимо иметь данные об исходах у недоношенных детей β зависимости от сроков их внутриутробного развития*. Данные одного из таких редких исследований опубликованы Yu et al. (1986), которые наблюдали большое число недоношенных детей, рожденных живыми в результате одноплодной беременности в медицинском центре королевы Виктории в период 1977—1984 гг. (табл. 8.24).

Таблица 8.24

Исходы в двухлетнем возрасте у экстремально недоношенных детей, родившихся живыми в больнице в результате одноплодной беременности

Срок внутриутробного развития, нед.	Число детей	Число (%) выживших	Число (%) выживших с нарушениями со стороны нервной системы	Число (%) выживших с тяжелой инвалидностью
23	19	2(11)	1(50)	1(50)
24	35	13(37)	2(15)	1(8)
25	24	10 (42)	4(40)	2(20)
26	54	33(61)	8(24)	5(15)
27	68	53 (78)	4(8)	3(6)
28	76	57 (75)	6(11)	4(7)
Суммарно	276	168(61)	25(15)	16(10)

В данной таблице понятие «нарушение со стороны нервной системы» включает в себя детский церебральный паралич, слепоту, глухоту и задержку умственного развития. Понятие «инвалидность» является мерой повреждения функции нервной системы, обусловленной наличием перечисленных выше нарушений (ВОЗ, 1980).

L.W.Doyle, D.Casalaz (2001) опубликовали результаты катамнестического наблюдения до 14 лет 351 ребенка, родившегося с экстремально низкой массой тела в штате Виктория (Австралия) в 1979—1980 гг. Дожило до 14 лет 88 детей — 25%. Из числа выживших 14% имели тяжелую инвалидность, 15% — инвалидность средней тяжести и 25% — легкую. 46% были нормальными, но у половины из них были снижены интеллектуальные способности по сравнению с контрольной группой детей, родившихся с нормальной массой тела. ДЦП выявлен у 10% выживших, слепота — у 6%, глухота — у 5%. Авторы отмечают, что при сравнении частоты выявления инвалидизации детей в возрасте 2, 5, 8 и 14 лет отмечено неуклонное ее возрастание по мере взросления ребенка.

Одним из общих важных факторов, влияющих на состояние и дальнейшее развитие нервной системы, является качество перинатального интенсивного ухода до родов, а также быстрое начало и непрерывное проведение неонатального наблюдения и интенсивного ухода. Дальнейшее улучшение исходов зависит от выбора стратегии, направленной на устранение неблагоприятных влияний перинатальных факторов (дыхательная недостаточность, гипоксия, гипотермия и др.).

Многие исследования разных лет показали, что к повышенной частоте случаев нарушения со стороны нервной системы у недоношенных детей приводят пери- и интравентрикулярные кровоизлияния тяжелой степени, перивентрикулярная лейкомаляция, судорожные приступы, гипогликемия, гипербилирубинемия, дородовое кровотечение у матери, задержка в восстановлении первоначальной массы тела после физиологической убыли и постнатальное замедление роста ребенка.

По поводу детского церебрального паралича у недоношенных детей имеются следующие данные. Сообщения о числе случаев ДЦП среди выживших недоношенных в последние годы не отличаются согласованностью показателей. Так, в одном из региональных исследований сообщается, что после внедрения интенсивного неонатального ухода среди детей, родившихся с массой тела менее 2000 г, число выживших (без ДЦП) увеличилось на 101 ребенка на каждую 1000 выживших, а число детей с развившейся впоследствии тяжелой инвалидностью возросло только на 5 на каждую 1000 выживших (Stanley, Atkinson, 1981). В Швеции было подсчитано, что ДЦП развивается только у одного из каждых 40 дополнительно спасенных при помощи интенсивного неонатального ухода (Hagberg et al., 1984). В этом исследовании, кроме того, отмечено, что повышение частоты случаев ДЦП имело место главным образом среди детей с массой тела при рождении 2001—2500 гг. Следовательно, не следует переоценивать вклад, вносимый выжившими детьми с ЭНМТ в общее число детей, страдающих ДЦП.

Убедительны данные, основанные на длительном наблюдении (около 15 лет), опубликованные Timothy R., La Pine и соавт. (1995). Наблюдались дети с массой тела менее 800 г (420—799 г, гестационный срок 22—28 нед.). Сравни-

вались 3 группы: рожденные в 1977-1980, в 1983-1985 и в 1986-1990 годах. Ежегодное поступление этих детей удвоилось с 1977 по 1990 г. Выживаемость росла — 20, 36 и 49% соответственно (особенно среди детей массой менее 700 г). При этом частота тяжелых неврологических нарушений значительно не отличалась за эти три периода — 19, 21 и 22% соответственно. За все три периода повреждения нервной системы чаще возникали у мальчиков. Средний уровень познавательной способности за эти периоды также не отличался — 98, 89 и 94. Авторы делают вывод, что прогрессивное увеличение выживания не приводит к увеличению нарушений нейроразвития.

По имеющимся к настоящему времени данным, не вызывает сомнений большая вероятность вполне благополучного исхода по умственному развитию у детей с ЭНМТ. Однако необходимо учитывать некоторые особенности. В процессе развития в этой группе детей отмечается нарушение синхронности, чаще отставание психомоторного развития от умственного. При оценке по психометрическим тестам следует ориентироваться на возраст недоношенного ребенка, скорректированный по сроку недоношенности, что позволяет смягчить неправомерную тревогу.

Для надежного прогнозирования отдаленных исходов умственного развития особенное значение приобретает социально-экономическое окружение (образование, род деятельности и доходы родителей, их активная позиция). Недоношенные дети особенно восприимчивы к внешнему влиянию, и посредством соответствующего вмешательства можно усилить их интеллектуальное развитие. Исследования с использованием социальной и сенсорной стимуляции показали, что обогащенные различными воздействиями программы приводили к улучшению оценок в тестах умственного развития. Это лежит в основе работы так называемых «институтов раннего вмешательства», под наблюдением которых обязательно должны находиться недоношенные дети для получения активной разносторонней помощи в своем развитии.

Ниже представлены интегрированные данные литературы по исходам у недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении (табл. 8.25).

Тяжелые расстройства зрения, которые встречаются у недоношенных с ОНМТ в 5–6% случаев, обусловлены чаще ретинопатией недоношенных;

Таблица 8.25

Катамнез (неврологическое развитие) в возрасте 3-5 лет в зависимости от массы тела при рождении
(Hack M.etal., 1995)

Показатели	Масса тела при рождении, г			
	<1000	ЮОО-1499	1500-2499	>2500
Неврологические нарушения	20%	15%	8%	<5%
Церебральный паралич	>5%	4%	2%	<0,4%
Коэффициент умственного развития (средний IQ)	88	96	96	**103**
IQ <70	13%	5%	5%	0-3%
Поведенческие проблемы	29%	28%	29%	21%

возможны случаи атрофии зрительного нерва (часто связаны с ДЦП) и катаракты, обусловленной генерализованным заболеванием плода инфекционной или генетической природы.

В последнее время выявлена тенденция к снижению частоты случаев развития глухоты, связанной с повреждением слухового нерва, у выживших детей с ОНМТ. В группе детей с ЭНМТ она составляет 2%. Очень важно диагностировать потерю слуха в ранние сроки, чтобы приступить к возможной коррекции.

Таблица 8.26

Неврологические исходы в возрасте 1,5-2 лет у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г и сроком гестации менее 32 недель

(по данным ДГБ №17 Санкт-Петербурга за период с января 2000 г. по май 2002 г.; Федорова Л.А.)

Срок гестации, нед.	23-26	27-28	29-30	31-32	Всего
Количество детей	27	35	39	10	111
Масса тела, г	680-924 (средняя масса 815)	930-1090 (средняя масса 990)	970-1440 (средняя масса 1230)	1120-1500 (средняя масса 1430)	680-1500 (средняя масса 1116)
ВЖКШ-IV степени	13 (48%)	10(28,6%)	9 (23%)	1(10%)	33 (29,7%)
ПВЛ (кистозная форма)	6 (22%)	6(17%)	6(15,4%)	1(10%)	19(17%)
БЛД	8 (29,6%)	7 (20%)	5(12,8%)	1(10%)	21(19%)
ROP IV-V степени	4(14,8%)	5(14,3%)	0	0	9(8%)
Катамнез					
Нормальное развитие	3(11,1%)	12 (34,2%)	19 (48,7%)	7 (70%)	41 (37%)
ФННС	7 (26%)	8 (23%)	9(23%)	2 (20%)	26 (23,4%)
Инвалидность	15(55,5%)	13 (37%)	9(23%)	1(10%)	38 (34,2%)
Летальный исход (отдаленный)	2 (7,4%)	2(5,7%)	2(5%)	0	6 (5,4%)

Примечание: ВЖК - внутрижелудочковые кровоизлияния; ПВЛ - перивентрикулярная лейкомаляция; БЛД - бронхолегочная дисплазия; ROP - ретинопатия недоношенных; ФННС (функциональные нарушения нервной системы) - умеренные изменения мышечного тонуса, замедление темпа психомоторного развития, невыраженные поведенческие нарушения; инвалидность - грубое нарушение психического и/или моторного развития, детский церебральный паралич, прогрессирующая гидроцефалия (в том числе потребовавшая операции вентрикулоперитонеального шунтирования), нейросенсорные расстройства в виде тяжелого нарушения слуха или зрения; летальный исход - смерть после выписки ребенка из больницы для новорожденных может быть результатом различных осложнений (в нашем случае 1 ребенок погиб от осложненной БЛД, а остальные — в результате вторичных осложнений после операции вентрикулоперитонеального шунтирования).

По структуре соматической патологии в процессе дальнейшего развития недоношенных детей на первом месте — заболевания органов дыхания, затем нарушения со стороны нервной системы, анемии, инфекционные болезни и расстройства органов пищеварения. Однако заболевания органов дыхания у детей с ОНМТ отмечаются чаще только до 2 лет, а с 2 до 8 лет такой взаимосвязи не установлено (Kitchen W. et al., 1992). Чаще болеют дети со ЗВУР. Так, по данным А.А.Баранова и соавт. (2001), в раннем возрасте пневмонию перенесли 24% детей со ЗВУР и только 1,2% детей СГВ.

ГЛАВА IX. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ. РАССТРОЙСТВА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО БАЛАНСА

ГИПОГЛИКЕМИЯ

Внутриутробно плод не продуцирует глюкозу, у него нет глюконеогенеза, и вся глюкоза плода — материнская. Считается, что плод получает глюкозу со скоростью примерно 5–6 мг/кг/мин, и 80% его энергетических потребностей покрывается именно за счет глюкозы. 20% энергетических потребностей плод черпает из поступающих от матери лактата, аминокислот, глицерола, короткоцепочечных жирных кислот. Инсулин, глюкагон, соматостатин, гормон роста через плаценту не проникают. Известно, что гипергликемия матери, приводя к повышению уровня глюкозы в крови плода (уровень глюкозы в плазме плода составляет примерно 70% от ее уровня в крови матери), повышает синтез его организмом инсулина, но не влияет на активность синтеза глюкагона и гормона роста. Сразу после рождения и перевязки пуповины ребенок должен самостоятельно обеспечивать мозг глюкозой (потребности мозга новорожденного в глюкозе составляют около 6–8 мг/кг/мин и вдвое превышают потребности мозга взрослого за счет большей его массы по отношению к массе тела), что происходит за счет активации гликолиза, гликогенолиза, липолиза и глюконеогенеза на фоне своеобразного гормонального фона после рождения (подробности — см. гл. IV)· Если сразу после рождения у здорового доношенного новорожденного дыхательный коэффициент равен единице, то уже через несколько часов — 0,85, т.е. сразу после рождения для энергетических целей используются углеводы (глюкоза), а через несколько часов — и жиры (резко активирован липолиз).

В 1959 г. М.Корнблат описал 8 детей, рожденных от матерей с гестозами, у которых клинические признаки (апноэ, цианоз, кома, судороги) были связаны с уменьшением концентрации глюкозы и купированы внутривенной ее инфузией. Кроме того, впоследствии у 2 детей из этой группы развились тяжелые неврологические нарушения, а один ребенок погиб. Эти наблюдения послужили толчком к многочисленным исследованиям, целью которых являлось выявление критического уровня глюкозы и частоты гипогликемии.

Критерии, частота. Сразу после рождения у всех детей уровень глюкозы в крови снижается, достигая минимума через 30–90 мин (подробности см. в гл. IV). В 1966 г. М.Корнблат и Р.Швартц предложили считать гипогликемией новорожденных уровень глюкозы в крови 40 мг% (2,2 ммоль/л) у детей с конца 3-го дня жизни и менее 30 мг% (1,67 ммоль/л) на протяжении первых 72 ч жизни (у недоношенных даже концентрации менее 25 мг%, или 1,39 ммоль/л). Пользуясь этими критериями, Л.О.Любченко и Х.Бенд (1971) выявляли гипогликемию в среднем у 8% новорожденных, но при этом у 27% недоношенных, 33% детей с задержкой внутриутробного развития по гипотро-

фическому типу и у 67% — при сочетании внутриутробной гипотрофии и недоношенности. Высокая частота неонатальных гипогликемии (70%) обнаружена также у меньших из близнецов с большой разницей массы тела, у детей с тяжелой ГБН (18%), особенно после заменного переливания крови (30%), а также у детей, родившихся от матерей с сахарным диабетом (20% — в группе матерей с гестационным сахарным диабетом, 50% — в группе матерей с прегестационным сахарным диабетом, преимущественно плохо компенсированным).

К середине же 80-х годов XX века большинство неонатологов пришло к убеждению, что критерием неонатальной гипогликемии следует считать уровень глюкозы 2,2 ммоль/л и ниже в любые сроки после рождения, ибо руководство критериями М.Корнблата и Р.Швартца приводит к запоздалому лечению гипогликемии. Более того, в конце 80-х и 90-х годах появились сообщения о возможном повреждающем действии на мозг новорожденного повторных гипогликемии ниже 2,6 ммоль/л (Lucas A. et al., 1988; Mehta A., 1994; Duvanel C B. et al., 1999), поэтому Комитет экспертов ВОЗ (1997) предложил считать гипогликемией новорожденных состояния, когда уровень глюкозы крови ниже 2,6 ммоль/л. D.M.Anderson и соавт. (1993) обнаружили гипогликемию ниже 2,6 ммоль/л в первые 50 часов жизни у 38% всех новорожденных. Особенно часто отмечена гипогликемия у охлажденных детей. Показано, что гипогликемия имеет место у 57% новорожденных, ректальная температура у которых ниже 35°С.

Зарубежные бумажные скрининг-тесты для контроля уровня глюкозы в крови (Dextrostix, Chemstrips и др.) дают изменение окраски именно при уровне глюкозы менее 2,2 ммоль/л, поэтому многие руководства все же придерживаются старого критерия — гипогликемией новорожденных считать уровни глюкозы менее 2,2 ммоль/л. Необходимо помнить, что бумажные скрининг-тесты при гипербилирубинемиях показывают несколько заниженные уровни гликемии, а потому требуют подтверждения путем определения глюкозы в плазме или сыворотке крови биохимическими методами. В то же время при определении уровня глюкозы в плазме получают величины гликемии, на 14% более высокие, чем при определении в цельной крови. При определении гликемии в капиллярной крови, взятой из пятки новорожденного, необходим предварительный 15-минутный ее подогрев и немедленное помещение капилляра с кровью на лед; несоблюдение этих условий за час приведет к снижению гликемии на 1 ммоль/л. Наиболее часто гипогликемии у новорожденных развиваются в первые сутки жизни (табл. 9.1).

Различают транзиторную и персистирующую неонатальные гипогликемии.

Причины двух типов неонатальных гипогликемии (Kalhan S.C., Parimi P.S., 2002):

*I. **Транзиторная неонатальная гипогликемия.***

А. Обусловленная изменениями метаболизма матери

1. Поступление глюкозы в родах.
2. Медикаментозная терапия:
   а) тербуталин, ритодрин, пропранолол;
   б) оральные антидиабетические препараты.
3. Гестационный диабет: дети от матерей с диабетом.

Б. Обусловленная неонатальными проблемами

1. Идиопатическая или связанная с недостаточной адаптацией.

Таблица 9.1

Время выявления гипогликемии у новорожденных (AlethH.etal., 1987)

Дни жизни	Число детей	Процент от общего числа детей с выявленными гипогликемиями
1	81	47,6
2	21	12,3
3	23	13,5
4	25	14,6
5	11	6,5
6	4	3,6
7	3	2,4
8-9	-	-
10	*2*	1,2
Всего	170	100%

2. Недоношенность.
3. Задержка внутриутробного развития.
4. Асфиксия в родах.
5. Инфекции.
6. Гипотермия.
7. Гипервязкость крови.
8. Фетальный эритробластоз.
9. Другие:
   а) иатрогенные причины;
   б) врожденные пороки сердца.

*//. **Персистирующая гипогликемия.***

А. Гиперинсулинизм

1. Гиперплазия β-клеток, низидиобластоз, **аденома клеток островков** герганса, дефект рецептора.
2. Беквита—Видеманна синдром.

Б. Эндокринные расстройства

1. Гипофизарная недостаточность.
2. Дефицит кортизола.
3. Врожденный дефицит глюкагона.
4. Дефицит адреналина.

В. Наследственные болезни обмена веществ

1. Углеводов:
   а) галактоземия;
   б) гликогенозы;
   в) фруктоземия.
2. Аминокислот:
   а) болезнь **кленового сиропа;**

б) пропионовая ацидемия;
в) метилмалоновая ацидемия;
г) врожденная тирозинемия;
д) 3-гидрокси, 3-метил глютаровая ацидемия;
е) глютаровая ацидемия 2-го типа.

3. Жирных кислот:
а) дефект обмена карнитина;
б) дефект ацетил-коэнзим-А-дегидрогеназы.

Г. Нейрогипогликемия (гипогликоррахия), связанная с дефектом транспорта глюкозы.

Классификация. Помимо приведенного выше деления неонатальных гипогликемии, целесообразно различать гипогликемии по патогенезу.

Патогенетическая классификация неонатальных гипогликемии (Лафранчи С, 1987)

*/. **Неонатальная транзиторная.***

А. Снижение продукции глюкозы

1. Недоношенные и дети со ЗВУР.
2. Наследственные болезни обмена веществ.

Б. Повышенная утилизация — гиперинсулинизм

1. Дети от матерей с сахарным диабетом.
2. Эритробластоз плода.
3. Неправильная установка катетера в пупочной артерии.
4. Быстрое прекращение внутривенного вливания глюкозы.
5. Введение избытка глюкозы матери в родах.

В. Сниженная продукция и повышенная утилизация глюкозы

1. Патологические состояния плода (фетальный дистресс) — асфиксия, токсемия, гипотермия.
2. Врожденный порок сердца (синего типа).

*//. Стойкие, упорные гипогликемии новорожденных **и детей** грудного **возраста.***

А. Снижение продукции или высвобождения глюкозы печенью

1. Дефекты глюконеогенеза:
а) дефицит глкжозо-6-фосфатазы (I тип гликогенной болезни);
б) дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы;
в) дефицит фосфоенолпируваткарбоксилазы.
2. Дефекты гликогенолиза:
а) дефицит амило-1,6-гликозидазы — разветвляющий тип (III тип гликогенной болезни);
б) дефицит фосфорилазы и фосфорилазкиназы (VI тип гликогенной болезни);
в) дефицит гликоген-синтетазы.

Б. Снижение продукции альтернативных источников энергии

1. Дефекты окисления жирных кислот:
а) дефицит карнитина;
б) дефицит дегидрогеназы ацетилкоэнзима А жирных кислот длинно-, средне- и короткоцепочечных.

2. Дефекты кетогенеза:
   а) дефицит УМГ КоА-лиазы.

В. Сниженная продукция и/или ограниченное количество субстратов

1. Дефицит гормонов:
   а) гипопитуитаризм или изолированный дефицит гормона роста;
   б) первичная недостаточность надпочечников;
   в) дефицит глюкагона;
   г) толерантность мозгового вещества надпочечников.

Г. Повышенная утилизация глюкозы

1. Эндогенный гиперинсулинизм:
   а) низидиобластоз;
   б) гиперплазия или аденома клеток островков Лангерганса;
   в) синдром Беквита—Видеманна.
2. Экзогенный гиперинсулинизм:
   а) инсулиновая реакция при сахарном диабете I типа;
   б) ошибочное назначение ребенку инсулина или пероральных гипогликемических средств.

Клиническая картина. Каких-либо специфических симптомов гипогликемии не существует. Первыми признаками гипогликемии у взрослых и детей старшего возраста обычно бывают симптомы, обусловленные повышенной продукцией адреналина, — возбуждение, чувство голода, бледность, потливость, тремор, тахикардия и тахипноэ, парестезии, тревога, страх, слабость, а далее появляются признаки нарушения функционирования мозга из-за недостатка глюкозы — угнетение ЦНС, раздражительность, нарушение зрения (транзиторная кортикальная слепота, диплопия), аномальное или психотическое поведение, головная боль, судороги, кома. Конечно, первоначальные симптомы и симптомы угнетения ЦНС могут сочетаться.

Клиническая картина гипогликемии у новорожденных несколько иная:

- первыми чаще появляются симптомы со стороны глаз (плавающие круговые движения глазных яблок, нистагм, снижение тонуса глазных мышц и исчезновение окулоцефального рефлекса);
- далее отмечают слабый высокочастотный пронзительный *неэмоциональный крик, исчезновение коммуникабельности; слабость, срыгивания, анорексию;*
- *вялость, бедность движений или тремор, подергивания, повышенная возбудимость,* раздражительность, повышенный рефлекс Моро;
- *jitteriness* (ритмический тремор постоянной амплитуды вокруг фиксированной оси, часто сочетающийся с повышением мышечного тонуса и периостальных рефлексов и стойкими рефлексами новорожденных);
- *летаргия или ступор;*
- *приступы тахипноэ, нерегулярного шумного дыхания (грантинг) и цианоза, апноэ;*
- *снижение мышечного тонуса или выраженная мышечная гипотония;*
- *нестабильность температуры тела, склонность к гипотермии;*
- *срыгивания, слабость сосания и отказ от еды (анорексия);*
- *артериальная гипотензия, тахикардия;*

- *бледность, потливость;*
- *судороги.*

Примерно у половины новорожденных с выявленной лабораторно гипогликемией отсутствуют какие-либо клинические проявления, или наблюдаются моносимптомность, атипичная клиника. Причину этого видят в том, что мозг новорожденного в 40 раз более активно, чем мозг взрослого, утилизирует кетоновые тела, за счет которых он может черпать до 15—30% энергетических потребностей. Считают, что у детей с бессимптомной гипогликемией имеется более выраженная транзиторная физиологическая гиперкетонемия. Вероятно, имеют значение и особенности уровней контринсулярных гормонов в крови (глюкагона, глюкокортикоидов, трийодтиронина, соматостатина, гормона роста).

Дети от матерей с сахарным диабетом — см. гл. XXI.

Беквита—Видеманна синдром — врожденный синдром избыточного роста встречается с частотой 1:14 000 родов, включает:

- макроглоссию (80% больных);
- аномалии передней брюшной стенки (80% больных — грыжа пупочного канатика или пупочная, диастаз прямых мышц живота);
- деформации ушей (75% больных);
- висцеромегалию (почек с дисплазией их, печени, селезенки);
- персистирующую с первых часов жизни гипогликемию (у 50% больных);
- полицитемию;
- врожденные пороки сердца;
- недоразвитие верхней челюсти и гипоплазию среднего лица;
- гемигипертрофию, мышечную гипертрофию;
- клитеромегалию, криторхизм.

У больных имеется повышенный риск злокачественных опухолей, в том числе опухоли Вильмса в периоде новорожденное™. Гипогликемия связана с гиперплазией β-клеток поджелудочной железы, но у большинства детей она спонтанно или при корригирующей терапии проходит. Генез синдрома у разных детей не одинаков, описаны как семейные, так и спорадические случаи. Нередко обнаруживают аномальный кариотип — дупликацию Ир, дисомию 11p15.5, транслокацию11p,22д, мутацию в гене CDKN1C.

Нейрогипогликемия (гипогликоррахия) — дефект транспорта глюкозы в спинномозговую жидкость. D.C.DeVivo (1991) описал двух детей с судорогами, появившимися на втором месяце жизни, при отсутствии инфекций, внутричерепных геморрагии или мальформаций мозга, но с низким уровнем содержания глюкозы в спинномозговой жидкости (1—2 ммоль/л) при нормальном ее уровне в плазме (4,7—6,6 ммоль/л). Полагают, что у таких детей имеются мутации в белках-транспортерах глюкозы в мозг. В лечении используют кетогенную диету, так как кетоновые тела проникают в мозг без транспортеров-посредников.

Диагноз. Первое определение уровня глюкозы в крови целесообразно сделать у детей из групп риска развития гипогликемии через 30—60 мин после рождения, а далее в течение первых 2 сут. концентрацию глюкозы в крови следует определять каждые 3 ч и в последующие 2 дня — каждые 6 ч. В некоторых клиниках даже существует «правило четверок»: в группах повышенного риска

неонатальной гипогликемии уровни глюкозы определяются после рождения 4 раза с интервалом 1/2 ч и далее 4 раза — с интервалом 1 ч, 4 раза — с интервалом 2 ч, 4 раза — 3 ч, 4 раза — 4 ч и затем 2 раза в сутки до конца пятых суток.

Лечение. Парентеральное введение растворов глюкозы начинают всегда при уровне гликемии 2,2 ммоль/л и ниже. В то же время, если у здорового ребенка при отсутствии симптомов гипогликемии в первые часы жизни регистрируется уровень гликемии ниже 2,6 ммоль/л, необходимо убедиться , что начато энтеральное питание и мониторировать уровень гликемии каждые 0,5—1 ч, и, убедившись, что уровень глюкозы в крови повышается, не предпринимать усилий по его коррекции. Но если у ребенка имеются симптомы, которые можно расценить как гипогликемические, или ребенок не получает энтерального питания, то уровни глюкозы в крови менее 2,6 ммоль/л являются показанием для начала парентерального введения глюкозы.

Метод А. Глюкозу в дозе 0,4-0,8 г/кг (2-4 мл 20% раствора на 1 кг массы тела) вводят внутривенно по 1 мл/мин. Далее продолжают инфузию глюкозы в дозе 4—8 мг/кг/мин, т.е. 10% раствор глюкозы вводят со скоростью 2,4—4,8 мл/кг/ч. При этом имеется опасность гипергликемии, продолжающейся более часа по окончании струйного введения глюкозы.

Метод Б. Глюкозу в дозе 0,2 г/кг/мин (2 мл 10% раствора в течение 1 мин) вводят внутривенно струйно и далее вливают капельно в дозе 6—8 мг/кг/мин (3,6—4,8 мл/кг/ч 10% раствора глюкозы). Гипогликемия исчезает через 4 мин, гипергликемия возникает редко. Потребности детей в глюкозе могут быть различны (табл. 9.2).

В большинстве стран мира применяют растворы декстрозы из-за низкого pH растворов глюкозы (около 3,0), что может способствовать прогрессированию метаболического ацидоза, особенно у больных детей.

A.Mehta (1994) предостерегает от струйного введения больших количеств глюкозы без последующего капельного введения глюкозы, ибо быстрая инфузия глюкозы стимулирует синтез инсулина и тормозит продукцию глюкагона, способствует поступлению глюкозы прежде всего в легкие, а не мозг.

Если ребенок находится на полном парентеральном питании с 2—3 суток жизни, на каждые 100 мл 10% раствора глюкозы надо добавлять 2 мл 10% раствора кальция глюконата, 13 мл изотонического раствора натрия хлорида и 1,5 мл 7% раствора калия хлорида. При необходимости (сохраняющаяся гипогликемия) можно повышать концентрацию вливаемой глюкозы (12,5%, 15% растворы), а при гипергликемии (уровни глюкозы в крови более 6,9 ммоль/л) — снижать ее (7,5; 5% растворы). При уровнях гликемии 2,2—2,5 ммоль/л 10% раствор глюкозы можно назначать интрагастрально капельно.

Таблица 9.2

Потребности в глюкозе у различных групп новорожденных

Группы детей	Скорость инфузии глюкозы, мг/кг/мил
Доношенные	3-5
Недоношенные	5-6
«Незрелые» к сроку гестации	6-8

Если для поддержания нормального уровня гликемии необходимо вливать глюкозу со скоростью более 15 мг/кг/мин, то надо рассматривать вопрос о назначении глюкагона (150—300 мкг/кг внутримышечно 2 раза в сутки; побочные Эффекты глюкагона: рвота, диарея, гипокалиемия; в высоких дозах стимулирует выработку инсулина), соматостатина (2—8 мкг/кг/мин внутривенно капельно), диазоксида (суточная доза 5—15 мг/кг с возможным увеличением до 20—25 мг/кг, разделена на 3 приема внутрь), гидрокортизона (5—10 мл/кг в сутки) или преднизолона (2—3 мл/кг в сутки), АКТГ (2 ЕД/кг внутримышечно 2 раза в сутки).

Если после исключения других причин персистирующей гипогликемии (в частности, при гликогенозах, выявляющихся в неонатальном периоде, — дефицит глюкозо-6-фосфатазы; дефицит гликогенсинтетазы — резко снижен ответ на протамин-цинк-глюкагон) не удается добиться стойкой нормогликемии, и отношение инсулин/гликемия превышает 0,5 — стойкая гиперинсулинемия, необходимы ультразвуковое обследование поджелудочной железы и консультация с хирургом на предмет панкреотомии в связи с низиобластозом. В этих случаях удаляют 90—95% поджелудочной железы. В последнее десятилетие описано несколько форм генетически обусловленного гиперинсулинизма (Hawdon J.M. et al., 1999).

При транзиторных гипогликемиях очень важно при первой же возможности начать энтеральное питание. Иногда ребенку с устраненной гипогликемией и отсутствием срыгиваний и рвоты в промежутках между кормлениями целесообразно давать растворы глюкозы или сухую глюкозу внутрь для профилактики гипогликемии. В то же время назначение сухой глюкозы в рот может провоцировать развитие молочницы, а при срыгиваниях и рвоте попадание гиперосмолярных растворов в дыхательные пути увеличивает вероятность развития пневмонии (синдром Мендельсона).

Прогноз. Катамнестическое исследование 151 ребенка с транзиторной неонатальной гипогликемией, проведенное в Финляндии (Койвисто М. и др., 1972), показало, что если гипогликемия новорожденных протекала бессимптомно, то в возрасте 1–4 лет органические поражения нервной системы наблюдаются в 6% случаев; если были неврологические симптомы, но не было судорог — в 12% случаев; но если же отмечались четкие неврологические признаки и были судороги, то в 50% случаев. Это говорит о крайней целесообразности планового мониторинга гликемии в первую неделю жизни у всех детей из группы высокого риска по развитию неонатальной транзиторной гипогликемии.

Нередко трудно с уверенностью говорить, что повреждение мозга у конкретного ребенка связано именно с неонатальной гипогликемией, ибо обычно у него в перинатальном периоде была и другая патология (ЗВУР, недоношенность, асфиксия, инфекции и др.). Все же считается установленным, что неонатальная гипогликемия может привести к ближайшим и отдаленным психоневрологическим расстройствам, при этом чем позже она выявлена, тем более вероятны эти последствия.

Особенно осторожно необходимо говорить о прогнозе при стойких, рецидивирующих неонатальных гипогликемиях. В частности, в обстоятельном исследовании A.Lucas и соавт. (1988) изучен катамнез 661 недоношенного ребен-

ка, родившихся с массой тела менее 1850 г. Умеренная гипогликемия (глюкоза/крови менее 2,6 ммоль/л) выявлена в периоде новорожденное™ у 433 из них, причем у 104 детей ее выявляли хотя бы однократно в течение от 3 до 30 дней. Число дней, в течение которых выявляли гипогликемию, достоверно коррелировало с дефектами психомоторного развития в возрасте 12—18 мес. Если гипогликемию регистрировали в течение 5 дней и более, то частота дефектов психомоторного развития достигала 42%. Отсюда авторы делают вывод о необходимости коррекции и умеренных рецидивирующих гипогликемии (менее 2,6 ммоль/л). Примерно к аналогичным выводам о худшем психоневрологическом прогнозе недоношенных детей, у которых регистрировались в течение первых суток жизни величины гипогликемии ниже 2,6 ммоль/л, пришли C.B.Duvanel и соавт. (1999). Правда, при изучении дальнейшего катамнеза A.Lucas и соавт. (1988) установили, что частота дефектов психомоторного развития у детей в возрасте 7—8 лет была намного меньшей, т.е. у большей части детей патология в возрасте 1,5 лет была все же транзиторной. Комментируя работу A.Lucas и соавт. (1988) и в целом соглашаясь с выводами авторов, эксперты ВОЗ (1997) резюмируют: «Имеются недостаточные данные для того, чтобы определить безопасные уровни глюкозы для доношенных детей, находящихся на грудном вскармливании. Даже если пороговый уровень глюкозы будет установлен, то это не будет являться показанием для начала лечения детей с бессимптомной гипогликемией, так как не известны уровни альтернативных источников энергии (кетоновых тел, лактата, жирных кислот) для мозга. В случае симптоматической гипогликемии у новорожденных и уровне глюкозы менее 2,6 ммоль/л лечение должно быть начато как можно быстрее, так как этот уровень коррелирует с возникновением неврологических нарушений».

Профилактика и лечение гипогликемии у новорожденных (Комитет экспертов ВОЗ, 1997)

1. Раннее и исключительно грудное вскармливание безопасно возмещает пищевые потребности здоровых доношенных детей.

2. Здоровые новорожденные дети, находящиеся нагрудном вскармливании, не нуждаются ни в каких дополнительных пищевых продуктах или жидкостях.

3. У здоровых новорожденных детей не развивается симптоматическая гипогликемия в результате простого недокармливания. Если у новорожденного развиваются клинические и/или лабораторные признаки гипогликемии, то необходимо установить причину. Установление причины гипогликемии не менее важно, чем ее лечение.

4. Теплозащита (создание и сохранение нормальной температуры тела) в дополнение к грудному вскармливанию является важным условием профилактики гипогликемии.

5. Кормление грудью должно быть начато, как только ребенок готов, предпочтительнее в пределах 1 часа после рождения. Немедленно после рождения новорожденный должен быть насухо вытерт, у него должен быть установлен контакт с матерью «кожа к коже», чтобы обеспечить теплозащиту и инициировать кормление грудью.

6. Кормление грудью должно продолжаться по требованию. У здоровых доношенных новорожденных интервал между кормлениями может значительно варьировать. Нет доказательств того, что длительные интервалы между корм-

\лениями неблагоприятно сказываются на новорожденных, если у них обеспечена термозащита и они кормятся грудью по их требованиям. Если младенец не показывает признаков голода или он не желает кормиться грудью, то он должен быть обследован, для исключения заболевания.

7. К группе риска по развитию гипогликемии должны быть отнесены недоношенные, незрелые к сроку гестации дети, перенесшие интранатальную гипоксию, новорожденные, рожденные от матерей с сахарным диабетом.

8. Наиболее вероятно развитие гипогликемии в первые 24 ч жизни. Если у новорожденного отмечается рецидив гипогликемии или она сохраняется, то, как правило, это связано с основным заболеванием.

9. Для новорожденных из групп риска наиболее безопасным является грудное молоко. Однако для некоторых детей, особенно с очень низкой массой тела при рождении, может потребоваться дополнительное введение питательных веществ.

10. Большая опасность развития гипогликемии грозит новорожденным с гестационным возрастом менее 32 нед. или весом при рождении менее 1500 г. Если возможно, то, как и доношенные дети, они должны находиться на грудном вскармливании.

11. Большая опасность развития гипогликемии грозит и новорожденным, находящимся на грудном вскармливании, но не показывающим «знаками» голода. Им нельзя устанавливать интервалы между кормлениями более 3 ч. Нормальная температура тела у них должна скрупулезно поддерживаться.

12. Большая опасность развития гипогликемии имеется у новорожденных, которые не могут находиться на грудном вскармливании, но способны получать грудное молоко или смесь через рот, даже если они находятся на зондовом питании. Вскармливание их должно начаться не позднее чем через 3 ч после рождения с 3-часовым интервалом между кормлениями.

13. Новорожденным из групп риска концентрация глюкозы должна быть измерена не позднее чем 1 ч после рождения. Бумажные тесты (полосы индикаторной бумаги) имеют недостаточную чувствительность и специфичность, поэтому на них нельзя полностью положиться.

14. Для новорожденных, не имеющих клинических признаков гипогликемии (бессимптомное течение), концентрация глюкозы крови должна поддерживаться на уровне более 2,6 ммоль/л (47 мг%). Если концентрация глюкозы крови ниже 2,6 ммоль/л, то:

- Новорожденный должен получать питание. Если же он не может находиться на грудном вскармливании, то ему можно давать молоко (смесь) из бутылочки или через зонд.
- Измерение глюкозы крови должно быть повторено через 1 ч и перед следующим кормлением (через 3 ч). Если концентрация глюкозы менее 2,6 ммоль/л, то надо рассматривать вопрос о внутривенном введении глюкозы.
- Если средства для внутривенного введения глюкозы отсутствуют или недоступны, то дополнительное питание нужно дать через зонд.
- Грудное вскармливание должно продолжаться.

15. Если недоступны надежные лабораторные тесты, позволяющие определить концентрацию глюкозы, то у детей должен тщательно поддерживаться

температурный режим, и они должны вскармливаться грудью. Если кормление грудью невозможно, то должна быть предложена соответствующая замена. Ребенок должен кормиться через каждые 3 ч при помощи бутылочки или через зонд. Младенец должен кормиться грудью так долго, как он на это способен.

16. Если ребенок болен или у него развивается клиника гипогликемии (остановка дыхания, цианоз, дрожание, судороги и др.), данные выше рекомендации не имеют значения. Глюкоза крови должна быть измерена срочно, и если ее уровень ниже 2,6 ммоль/л, внутривенная инфузия глюкозы должна быть начата как можно скорее.

17. Для лечения «симптоматической» гипогликемии предпочтительнее использовать 10% раствор глюкозы. При этом необходимо постоянно контролировать уровень глюкозы в крови и при необходимости его корректировать.

18. Если невозможно надежное измерение концентрации глюкозы крови, то внутривенная инфузия должна продолжаться при лечении основных клинических симптомов (например, судорог). При этом инфузия глюкозы per os или кормление противопоказаны.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Критерии: уровень глюкозы в крови более 6,5 ммоль/л натощак и более 8,9 ммоль/л в любое время.

Частота гипергликемий у новорожденных не установлена, но известно, что чаще она развивается у детей с массой менее 1,5 кг. Гипергликемии у новорожденных встречаются чаще, чем гипогликемии. Испанские исследователи M.P.Ruiz и соавт. (1999), обследовав 360 новорожденных, находившихся в отделении реанимации, обнаружили гипергликемию у 51,9% детей. Авторы подчеркивают, что не обнаружили значимых корреляционных связей между частотой гипергликемий и различными заболеваниями, но зато отметили, что гипергликемия является прогностически неблагоприятным признаком, и концентрация глюкозы гораздо чаще оказывается повышенной у детей, впоследствии погибших.

Этиология. Наиболее частая причина гипергликемии — избыточные вливания концентрированных растворов глюкозы, в частности струйные. У детей с очень низкой массой тела утилизация глюкозы может быть нарушена, и это приводит к гипергликемии. Кроме того, причиной гипергликемии может быть и «стрессированность» ребенка — асфиксия, базальный менингит, энцефалит, сепсис и др., а также лечение теофиллином. Особенно типична гипергликемия для детей с сепсисом. Редкой причиной гипергликемии может быть неонатальный сахарный диабет, панкреотомия в связи с низидиобластозом.

Клиническая картина. Повышенная осмолярность плазмы при гипергликемии может увеличивать дисфункцию клеток мозга, вызывать расширение капилляров мозга и провоцировать внутрижелудочковые кровоизлияния, а также увеличивать риск нейротоксичности неконъюгированного билирубина. Увеличение содержания глюкозы в нейронах может способствовать образованию избыточного лактата, развитию ацидоза и повышать риск отека мозга. Отек мозга — типичное проявление и осложнение «феномена рикошета». Кроме того,

гипергликемия может вызвать дегидратацию и большую потерю массы тела из-за осмотического диуреза, увеличивает риск сепсиса, некротизирующего энтероколита.

Профилактика и лечение. Необходимо избегать струйного вливания концентрированных растворов глюкозы, мониторировать уровни глюкозы в крови и моче на фоне парентеральной глюкозотерапии, снижать концентрацию вводимого капельно или микроструйно раствора глюкозы при гипергликемии, глюкозурии и, если гипергликемия персистирует, то рассматривать вопрос об инсулинотерапии. При уровне глюкозы более 10 ммоль/л инсулин назначают микроструйно в дозе 0,04—0,1 ЕД/кг/ч в минимальном количестве изотонического раствора натрия хлорида (0,05—0,1 мл).

ТРАНЗИТОРНЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Диагностируют при стойком повышении уровня глюкозы в крови — более 11 ммоль/л. Обычно развивается у детей низкого гестационного возраста (менее 30 нед.). В патогенезе основную роль отводят транзиторно сниженной активности аденилатциклазы β-клеток поджелудочной железы, нормализующейся к 2-недельному возрасту.

Различают три формы неонатального диабета:

- транзиторный,
- транзиторный с поздними рецидивами,
- перманентный.

Клиническая картина. Типичны полиурия, тяжелые дегидратация, ацидоз, кетонемия, кетонурия (редко), вялое сосание, стойкая гипергликемия (более 10—11 ммоль/л) и глюкозурия. S.L.Christian и соавт. (1999) описали ребенка **с** очень низкой массой при рождении, макроглоссией, гипертелоризмом, косолапостью и неонатальным сахарным диабетом, потребовавшим инсулинотерапии до 4-месячного возраста. У ребенка обнаружена дисомия 6-й хромосомы одного из родителей. J.E.Peake и соавт. (1996) описали четырех детей от родственного брака с неонатальным диабетом, сочетающимся со стойкой диареей, высыпаниями на коже и высокой концентрацией в плазме иммуноглобулина Е. Наследование — сцепленное с Х-хромосомой, рецессивное.

Сахарный диабет, начинающийся на 3—4-й нед. жизни, — перманентный. О перманентном сахарном диабете, начинающемся в неонатальном периоде, см. гл. XXI.

Лечение. Инфузионная поддерживающая терапия для коррекции нарушенных водно-электролитного и кислотно-основного баланса, инсулин микроструйно в дозе 0,04—0,1 ЕД/кг/ч в минимальном количестве изотонического раствора натрия хлорида (0,05—0,1 мл). Необходим мониторинг за уровнями глюкозы, натрия, калия, кальция, КОС. Гипергликемия сохраняется обычно до начала 3-й недели жизни. Суточная доза инсулина обычно небольшая — 3—4 ЕД/кг. У каждого третьего ребенка с транзиторным неонатальным сахарным диабетом есть диабет в семье. В таких случаях прогноз надо сформулировать осторожно, ибо не исключена вероятность наличия у ребенка и перманентного сахарного диабета I типа.

ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ

Критерии, частота. Неонатальную гипокальциемию диагностируют при уровне кальция в сыворотке крови менее 2,0 ммоль/л (8,0 мг%) у доношенных и 1,75 ммоль/л (7,0 мг%) — у недоношенных новорожденных или уровне ионизированного кальция в сыворотке менее 0,75—0,87 ммоль/л (3,0—3,5 мг%) у доношенного и менее 0,62—0,75 ммоль/л (2,5—3,0 мг%) — у недоношенного.

Гипокальциемию в течение первых двух дней жизни можно выявить примерно у 30% недоношенных или детей, родившихся в асфиксии (как правило, смешанной, т.е. асфиксии, развившейся на фоне внутриутробной гипоксии) и у 50% детей от матерей с инсулинозависимым сахарным диабетом.

Классификация и этиология. Л .С.Хилмэн и Дж.Дж.Хаддад (1982) предлагают различать три варианта неонатальных гипокальциемий: 1) раннюю — развивающуюся в первые 72 часа жизни (чаще между 24-м и 48-м часами жизни); 2) среднюю — развивающуюся на 5—10-й день жизни; 3) позднюю — начинающуюся на третьей неделе жизни и позднее.

Ранняя неонатальная гипокальциемия встречается у четырех групп детей:

- недоношенных;
- родившихся в асфиксии;
- от матерей с сахарным диабетом;
- от матерей, получающих противосудорожные препараты.

Другими факторами риска могут быть быстрые внутривенные вливания натрия гидрокарбоната, заменные переливания крови, фототерапия у недоношенных детей,

Средняя неонатальная гипокальциемия обычно бывает у новорожденных:

- родившихся от матерей с остеомаляцией и тяжелым дефицитом витамина D во время беременности;
- вскармливаемых неадаптированными смесями из коровьего молока с высоким содержанием в них фосфора;
- с гипомагниемией;
- получающих фототерапию;
- больных вирусным гастроэнтеритом;
- при транзиторном гипопаратиреоидизме;
- аутосомно-доминантной гипокальциемической гиперкальцийурии.

Иатрогенными факторами при средней неонатальной гипокальциемий могут быть также нерациональная инфузионная терапия или парентеральное питание с дефицитом кальция, избыточное лечение фуросемидом, внутривенные вливания интралипида.

Поздняя неонатальная гипокальциемия в основном развивается у экстремально или глубоконедоношенных детей, т.е. родившихся соответственно с массой тела менее 1000 г или менее 1500 г, а также детей с инфантильным остеопетрозом.

Патогенез. В генезе *ранней неонатальной гипокальциемий* решающую роль отводят: 1) прекращению регулярного поступления кальция через плаценту после рождения; 2) чрезмерному пику секреции кальцитонина в первые сутки жизни (усиленная «кальцитониновая волна»); 3) задержке физиологичного для этого периода подъема секреции паратиреоидного гормона; 4) вероятно, недостаточ-

ной чувствительности тканей к паратгормону и активным метаболитам витамина D у недоношенных. Важно напомнить, что все это происходит на фоне, с одной стороны, сниженных возможностей получения и утилизации кальция, с другой — при повышенных потребностях в нем. Считается, что пищевые потребности в кальции у взрослых равны 8 мг/кг/сут., у детей дошкольного и школьного возраста — 25 мг/кг/сут., у грудных детей — 50—55 мг/кг/сут., доношенных новорожденных — 70—75 мг/кг/сут., а у недоношенных с массой тела менее 1000 г - 180-225 мг/кг/сут. В то же время у недоношенных при рождении недостаточны и депо кальция, ибо если прирост кальция у плода за сутки в 26 нед. составляет 100-120 мг/кг, то в 36 нед. - 140-150 мг/кг. Прежде уровень кальция менее 1,75 ммоль/л в первые 3 дня жизни имели 89% детей с очень низкой массой тела (Venkatamaran P.S. et al., 1986), в настоящее время на фоне совершенствования инфузионной терапии — 20% (Demarini S. et al., 1998).

В механизме развития *средней неонатальной гипокальциемии* основное значение придают недостаточной функциональной активности околощитовидных желез со сниженным синтезом паратгормона и/или недостаточной чувствительностью тканевых рецепторов к нему и активным метаболитам витамина D.

Поздняя неонатальная гипокальциемия отражает дефицит минерализации и остеопению, развитие рахита у недоношенного ребенка из-за дефицита не только витамина D, но также фосфатов и кальция в питании. Женское молоко, в 1 л которого содержится всего 25 ИЕ витамина D, 300—350 мг кальция и 120—150 мг фосфора, явно недостаточный поставщик всех трех указанных компонентов для детей с очень низкой массой тела при рождении, у которых потребности в них гораздо большие, чем у доношенных (см. табл. 6.4). Напомним, что если суточная потребность в фосфоре у доношенного новорожденного 25—35 мг/кг, то у недоношенного — 65—115 мг/кг. Поэтому очень важно обогащение смесей для искусственного вскармливания детей с очень низкой массой тела кальцием и фосфором, или добавление их к питанию, если ребенок находится на естественном вскармливании. Так, если, по рекомендации Европейского общества гастроэнтерологов и нутрициониста, в смесях для искусственного вскармливания доношенных детей должно содержаться 60 мг кальция и 30 мг фосфора на 100 ккал, то в смеси недоношенных — 70—140 мг кальция и 50—90 мг фосфора на 100 ккал.

Клиническая картина. Прямого соответствия между уровнем кальция в сыворотке крови и клинической симптоматикой нет. Более того, ранняя неонатальная гипокальциемия протекает чаще малосимптомно или бессимптомно. Иногда клиника ранней неонатальной гипокальциемии напоминает кишечную непроходимость, иногда могут быть судороги.

Наиболее типичными симптомами гипокальциемии являются:

- признаки гипервозбудимости — гиперестезия, пронзительный раздраженный неэмоциональный высокочастотный крик;
- мышечные подергивания (часто пальцев), тремор (особенно часто подбородка), клонус стоп;
- повышенные сухожильные рефлексы;
- положительные симптомы Хвостека, хоботковый, но другие признаки гипокальциемии (феномены Люста, Труссо, «руки акушера» и др.) обнаруживаются редко;

- тахикардия с периодами цианоза;
- возможны ларингоспазм, инспираторный **стридор, частые неглубокие** вдохи с втяжением межреберных **промежутков, тахипноэ, чередующееся** с приступами апноэ;
- мышечная гипотония;
- рвота, растяжение живота, желудочно-кишечное **кровотечение;**
- могут быть отеки на тыле стоп и кистей;
- тонические судороги.

Вся упомянутая симптоматика (повышенные рефлексы и мышечный тонус, нервное возбуждение, клонусы и судороги) типична как раз для средней неонатальной гипокальциемии.

При упорной, неподдающейся или плохо поддающейся обычному «кальциевому» лечению неонатальной гипокальциемии необходимо исключать врожденный гипопаратиреоз (часто бывает врожденная катаракта, отложения кальция в роговице, базальных ганглиях мозга), наследственные нарушения обмена витамина D (подробнее — см. гл. XXI).

Диагностировать гипокальциемию может помочь ЭКГ: удлинение интервала Q–T более 0,3 с.

При поздней неонатальной гипокальциемии необходимо рентгенологическое обследование костей и выявление признаков остеопении, рахита. Часто у этих детей есть и признаки перенесенной бронхолегочной дисплазии (БДЦ).

Остеопения недоношенных обусловлена прежде всего тем, что запасы кальция при рождении у недоношенного ребенка гораздо меньшие, чем у доношенного: если организм доношенного ребенка при рождении содержит около 30 г кальция, то 24-недельного недоношенного — лишь 10—15% этого количества, т.е. 3,0—4,5 г (Ziegler E.E. et al., 1976). Частота рахита у детей с массой тела при рождении менее 1500 г составляет 30%, а при массе тела менее 800 г — 73% (Koo W.W.K. et al., 1986). По данным этих авторов, до введения в практику специальных смесей для вскармливания недоношенных частота рентгенологически диагностированных переломов костей (числом от 1 до 15) в течение первых месяцев жизни у детей с массой тела при рождении менее 1500 г доходила до 24%, причем лишь у 16% клинически подозревали наличие этих переломов. Основной дефект костей недоношенных детей — низкое содержание минерального компонента. Типичная для недоношенных детей долихоцефалия — следствие этого. Долихоцефалией объясняют и последующее появление у недоношенных, не имевших ретинопатии детей, миопии. Клинические признаки рахита развиваются между 6-й и 12-й неделями постнатальной жизни, но уже до этого можно выявить в сыворотке крови низкий уровень фосфора и высокую активность щелочной фосфатазы. S.DeMarini и R.C.Tsang (2002) подчеркивают, что у недоношенных нет каких-либо нарушений образования активных метаболитов витамина D, обмена Ca и P, гормональной регуляции, объясняющих повышенную частоту рахита по сравнению с доношенными. Повышают риск развития рахита у недоношенных длительное парэнтеральное питание, БЛД> энтеропатии, кормление неадекватными смесями, отсутствие добавок кальция **и** фосфора, профилактического назначения витамина D при естественном вскармливании. Об упомянутых добавках и профилактике рахита у недоношенных — см. гл. VI и VIII.

Инфантильный остеопетроз наследуется по аутосомно-рецесссивному типу и характеризуется генерализованным склерозом костей, может сочетаться с гипокальциемией. Возможна компрессионная гидроцефалия, развитие очагов экстрамедуллярного кроветворения. Диагноз устанавливают на основании рентгенологических данных.

Лечение. Отношение неонатологов к лечению детей с ранними неонатальными гипокальциемиями, выявляемыми лишь лабораторно, противоречивое. Если выявлено лишь умеренное снижение уровня кальция в крови и клинические проявления отсутствуют, то предпочитают назначать препараты кальция (обычно кальция глюконат) внутрь. Это обусловлено тем, что внутривенное введение препаратов кальция, особенно в количестве большем, чем 18—20 мг/кг, достоверно повышает частоту сосудистых спазмов и некротизирующего энтероколита, печеночных некрозов (особенно при введении в сосуды пуповины, наиболее опасно введение в пупочную артерию), некрозов кожи или стенки сосудов (как правило, при дефектах венепункции и повреждении иглой сосудистой стенки), гетерогенных кальцификатов.

При симптоматической гипокальциемии вводят кальция глюконат внутривенно в виде 10% раствора в дозе 1—2 мл/кг массы тела (т.е. 9—18 мг/кг кальция). Внутривенно препараты кальция надо вводить медленно, не допуская развития брадикардии или сердечных аритмий, вследствие образования большого количества ацетилхолина в окончаниях блуждающего нерва. Далее препараты кальция в дозе по кальцию 75 мг/кг (1,5 ч. л. 10% раствора глюконата кальция) в сутки дают внутрь. 10% раствор лактата кальция содержит в 1 мл 16 мг кальция, а 1 мл 10% раствора кальция хлорида — 36 мг кальция, 10% раствора кальция глюконата — 9 мг. При сохраняющейся гипокальциемии внутривенно препараты кальция вводят каждые 6—8 ч.

Препараты витамина D для лечения ранней и средней неонатальной гипокальциемии используют очень редко, ибо они могут подавлять секрецию паратгормона. Обычная доза — 400 МЕ витамина D3 или 25-гидроксихолекальциферола. Эту же дозу рекомендуют добавлять в грудное молоко с 2—3 нед. глубоко недоношенным детям для профилактики рахита. Подчеркивают, что назначение витамина D3 при аутосомно-доминантной гипокальциемической гиперкальцийурии ассоциируется с нефрокальцинозом и нефролитиазом.

При упорной симптоматической неонатальной гипокальциемии необходимо решить вопрос, есть ли у ребенка гипомагниемия. Можно прибегнуть к диагнозу ex juvantibus — оценке клинической картины после внутримышечного введения 0,4 мл/кг массы тела 25% раствора сернокислой магнезии. Магний повышает секрецию паратгормона и реакцию тканей на него.

Прогноз. Неонатальная транзиторная гипокальциемия, как обычно считают, не имеет отдаленных последствий. Конечно, любой неонатальный судорожный синдром, в том числе и гипокальциемический, — фактор риска задержки или нарушения нервно-психического развития.

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ

Критерии, частота. Гиперкальциемия (уровень общего кальция в сыворотке крови выше 2,74 ммоль/л, а ионизированного кальция — выше 1,25 ммоль/л) —

состояние, развивающееся у новорожденных при ряде очень редко встречающихся заболеваний.

Причины неонатальгай гиперкальциемии

- Иатрогенная гиперкальциемия.
- Врожденный первичный гиперпаратиреоидизм.
- Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия.
- Синдром Уиллиамса (Williams syndrome).
- Некрозы подкожной жировой клетчатки.
- Гиперпростагландинемия, Е-синдром.
- Тяжелая инфантильная гипофосфатазия.
- Гипофосфатемический рахит недоношенных.
- Семейная доброкачественная гипокальциурическая гиперкальциемия.

Клиническая картина. Для гиперкальциемии характерны плохое сосание, рвота, запоры, мышечная гипотония, летаргия, полиурия, дегидратация, гипертензия, брадикардия, сердечные аритмии, укорочение интервала Q—T, нефрокальциноз и нефролитиаз, одышка, судороги. Однако гиперкальциемия может протекать и бессимптомно.

Лечение. Инфузионная терапия с растворами NaCl, преднизолон (2 мг/кг/сут.), фуросемид и препараты фосфора, если имеется гипофосфатемия. Иногда можно назначить этилендиаминтетрауксусную кислоту (50 мг/кг внутрь 3 раза в день), при угрожающем жизни состоянии — кальцитонин 1 ЕД/кг внутривенно или внутримышечно.

Иатрогенная гиперкальциемия. Этот вид гиперкальциемии наиболее част в неонатальном периоде и может быть обусловлен избыточным поступлением кальция или витамина D в сочетании с назначением тиазидовых диуретиков, снижающих экскрецию кальция с мочой, или без такового. Гиперкальциемия при избыточном поступлении кальция клинически бессимптомна.

Первичный гиперпаратиреоидизм наследуется по аутосомно-доминантному или рецессивному типу. При рождении дети обычно выглядят здоровыми. Уровень кальция в крови резко повышен (3,74 и более ммоль/л), а фосфора — снижен (менее 0,6 ммоль/л). Помимо вышеперечисленных симптомов гиперкальциемии, характерны признаки субпериостальной резорбции и деминерализации кости, иногда переломы кости. Типичен нефрокальциноз. Иногда имеют место западение грудины, кифоз, узкая грудная клетка и другие стигмы дизэмбриогенеза. Возможны аденомы не только околощитовидных, но и других эндокринных желез. Лечение — хирургическое (субтотальная паратиреоидэктомия).

Неонатальный гиперпаратиреоидизм у детей от матерей с гипопаратиреоидизмом. Хроническая гипокальциемия матери ведет к гипокальциемии плода и стимуляции околощитовидных желез плода. Дети чаше имеют низкую массу тела. В первые дни жизни гиперкальциемия исчезает, но затем снова появляется. Однако ее выраженность гораздо меньшая, чем при первичном гиперпаратиреоидизме, и она нестойкая. Клиника стертая, хотя рентгенологически умеренные поражения скелета могут быть. Они обычно разрешаются к 6 мес. Специфической терапии не требуется.

Идиопатическая гиперкальциемия. Обычно развивается у детей первого года жизни по окончании периода новорожденное™ (пик между 5-м и 8-м мес.)·

Помимо транзиторной гиперкальциемии иногда отмечают остеосклероз, жажду, дегидратацию, лихорадку, а иногда и азотемию, лейкоцитурию и зернистую цилиндрурию. Течение, как правило, доброкачественное и самоограничивающееся. Диагноз ставят при исключении других вариантов гиперкальциемии. Лечение — ограничения кальция в диете, иногда фуросемид, этилендиаминтетрауксусная кислота, глкжокортикоиды.

Синдром Уиллиамса. Типичны низкая масса тела при рождении, уплощенная и широкая переносица, выступающая верхняя и западающая нижняя челюсть, гипертелоризм, выпуклая верхняя губа, короткий вздернутый нос, низко посаженные глаза — так называемое лицо эльфа. Характерны также пороки сердечно-сосудистой системы, включая стеноз аорты и стеноз легочной артерии, резкая задержка психомоторного развития. В 90% случаев у больных находят микроделеции 7-й хромосомы с вовлечением гена эластина. Умеренная гиперкальциемия, сочетающаяся с нормальным уровнем фосфора в сыворотке крови, и отсутствие поражения костей. Лечение — симптоматическое.

Подкожные жировые некрозы. Дети обычно либо большие, рожденные при помощи акушерских щипцов, либо (реже) недоношенные, имеющие ЗВУР. Чаще дети перенесли выраженный стресс (охлаждение, гипоксия, родовая травма). Гиперкальциемия — высокая (4,0—5,5 ммоль/л), развивается на 3—4-й неделе жизни; уровни фосфора и щелочной фосфатазы без отклонения от нормы. Участки адипонекроза размером от 1 до 10 см появляются между 6-м и 10-м днями жизни. Кожа над ними обычно голубовато-красного цвета. Клинические признаки гиперкальциемии (рвота, анорексия, потеря массы тела, сомнолентность или повышенная возбудимость, лихорадка) обычно четко выражены. Изредка у больных могут развиться и последствия гиперкальциемии — нефрокальциноз, задержки роста и др. Полагают, что в патогенезе важную роль играет избыточный эктопический синтез $1,25(OH)_2D_3$. Лечение — ограничение кальция в питании (оптимально питание материнским или донорским молоком), гидратация, назначение фуросемида, гидрокортизона, этилендиаминтетрауксусной кислоты, ксидифона. При локальных поражениях возможен электрофорез с этими препаратами, а также ацетилсалициловой кислотой.

Гиперпростагландин — Е-синдром. Характеризуется гиперкальциемией, гиперкальцийурией, нефрокальцинозом, остеопенией в сочетании с метаболическим алкалозом за счет избыточных потерь с мочой хлоридов и калия. Рассматривают как тяжелый вариант течения в периоде новорожденное™ синдрома Барттера. Дети могут рождаться недоношенными с дефицитом массы при рождении из-за внутриутробной полиурии. Уровень $1,25(OH)2D_3$ в крови повышен, паратиреоидного гормона — нормален. Экскреция с мочой простагландина Е2 резко повышена. Показано назначение индометацина.

Синдром голубых пеленок. Гиперкальциемия и нефрокальциноз сочетаются с нарушением всасывания триптофана в кишечнике. Бактериальная флора кишечника образует из триптофана индол, который конвертируется в печени в индикан. Две молекулы индикана образуют путем окислительной конъюгации индиготин (индиго голубой), который и окрашивает пеленки в голубой цвет. Кроме того, у ребенка отмечаются плохие прибавки массы тела, рецидивирующая беспричинная лихорадка, гипервозбудимость, запоры, инфекции.

Лечение — ограничение кальция в диете, глкжокортикоиды, ксидифон или этилендиаминтетрауксусная кислота.

Пшеркальциемия, ассоциирующаяся с недостаточностью надпочечников. На фоне заместительной терапии глюкокортикоидами при острой надпочечниковой недостаточности уровень кальция возвращается к норме.

Пшеркальциемия, ассоциирующаяся с гипофосфатемией и истощением запасов фосфатов в организме, типична для детей с очень малой массой тела при рождении, получающих материнское или донорское молоко, — остеопенический рахит недоношенных. Остеопения — снижение плотности костей как за счет минеральной, так и органической матрицы кости. Подробнее — см. учебник «Детские болезни».

Тяжелая инфантильная гипофосфатазия — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу; обусловлено врожденным дефицитом активности щелочной фосфатазы и проявляется наличием уже при рождении признаков тяжелого рахита. Хондроциты не могут утилизировать кальций. С мочой повышено выделение фосфоэтаноламина и неорганического фосфора.

Семейная доброкачественная гипокальциурическая гиперкальциемия — клинически бессимптомное, наследуемое по аутосомно-доминантному типу расстройство, обусловленное дефектом кальциевых рецепторов как в почках, так и околощитовидных железах. Уровни паратгормона в крови — нормальные, т.е. неадекватные гиперкальциемии.

Идиопатическая артериальная кальцификация грудных детей — редкое семейное заболевание, заканчивающееся летально в 85% случаев в первые полгода жизни. Смерть наступает от ишемии миокарда с развитием инфарктов, обусловленных вовлечением в процесс коронарных артерий. Кроме того, могут быть плохие прибавки массы тела, расстройства со стороны легких, системная гипертензия и сердечная недостаточность. Рентгенологически или ультрасонофафически обнаруживают большие и средних размеров кальцификаты грудной и брюшной аорты, артерий, артериол и вен брюшной полости, почек, мозга, сердца, в костях и ушных раковинах. Эти кальцификаты можно обнаружить уже при ультрасонографическом обследовании плода. Уровень кальция в крови может быть как повышенным, так и стойко нормальным. Патогенез не ясен. Наряду с кальцификатами, и при жизни, и посмертно обнаруживают пролиферативный фиброз интимы сосудов. Однако не ясно, что первично — фиброз или кальцификаты. Лечение не разработано. Описаны попытки применения глюкокортикоидов, эстрогенов, тиреоидина, нифедипина, нитропруссида натрия, дифосфанатов. Показано назначение этилендиаминтетрауксусной кислоты (50 мг/кг внутривенно или внутрь 2 раза в день), фуросемида, индометацина.

ГИПОМАГНИЕМИЯ

Критерии, частота. Гипомагниемию диагностируют при уровне магния в сыворотке или плазме крови меньше, чем 0,66 ммоль/л (1,6 мг%). Нормальный уровень магния в крови — 0,74—1,15 ммоль/л (1,8—2,8 мг%). Клинические проявления гипомагниемии возникают при концентрации магния в плазме или

сыворотке крови меньшей, чем 0,5 ммоль/л (1,2 мг%). Частота обнаружения неонатальных гипомагниемий, по данным разных авторов, очень варьирует. Транзиторную неонатальную гипомагниемию (без или с клиническими проявлениями) выявляют примерно у 1/3—1/2 детей, родившихся в тяжелой асфиксии смешанного генеза (т.е. развившейся на фоне хронической внутриутробной гипоксии), от матерей с сахарным диабетом или гипо- и гиперпаратиреозом, у детей с задержкой внутриутробного развития. Гипомагниемия и гипокальциемия нередко развиваются одновременно.

Этиология. Основные причины гипомагниемий:

- малое поступление магния от матери к плоду; дефицит магния может быть и в молоке матерей, проживающих в географических районах, в которых вода содержит мало этого катиона;
- сахарный диабету матери;
- задержка внутриутробного развития (ЗВУР);
- гипопаратиреоидизм;
- синдромы мальабсорбции (семейная, диареи, недостаточность поджелудочной железы и стеатороз или дефицит белка в питании, резекция части тонкого кишечника и др.);
- дефекты почечных канальцев (канальцевый ацидоз);
- активация липолиза, приводящая к увеличению концентрации свободных жирных кислот в крови, которые и связывают кальций и магний;
- иатрогенные причины: терапия осмотическими и петлевыми мочегонными (в частности, фуросемидом), некоторыми пенициллинами (карбенициллин, тикарциллин), амфотерицином В, аминогликозидами, заменное переливание крови.

Патогенез. Магний в основном внутриклеточный катион, в сыворотке крови всего около 1% магния организма. В организме доношенного новорожденного содержится примерно 0,8 г магния. В крови имеются три фракции магния: протеин-связанная (примерно 30%), солевая (в комплексе с анионами — примерно 15%), ионизированная (примерно 55%). Физиологически активным является, так же как и кальций, только ионизированный магний.

Магний активирует мембранную Na^+,K^+-АТФ-азу, удаляющую натрий из клетки и возвращающую в нее калий. Этим магний способствует сохранению нормального внутри- и внеклеточного содержания названных ионов, поляризации клеточной мембраны. Паратгормон повышает концентрацию магния в сыворотке крови за счет усиления мобилизации его из кости и снижения ренальной экскреции. Повышенный уровень магния в крови снижает секрецию паратгормона.

Магний, активируя аденилатциклазу, стимулирует освобождение паратгормона и повышает реакцию на него тканей. К тому же он повышает активность гидроксилазы в почках, превращающей кальцидол (25-гидроксихолекальциферол) в кальцитриол (1,25-гидроксихолекальциферол). Магний принимает участие в регуляции освобождения многих нейромедиаторов, в том числе ацетилхолина, норадреналина, т.е. в регуляции функционального состояния ЦНС. Большое значение для этого имеет соотношение между основными катионами, в частности, K/Mg (в норме около 2,4), Ca/Mg (в норме около 3,5—3,8). Роль умеренных или средней выраженности дефицитов магния в патологии ново-

рожденных не установлена. Несомненно, что они не могут быть основным патогенетическим звеном тяжелой неонатальнои патологии или причиной смерти, тяжелых отдаленных последствий, но они могут предрасполагать или утяжелять разные патологические состояния (например, сердца), поэтому важно раннее выявление и коррекция гипомагниемии.

Клиническая картина. Симптоматика напоминает клинику гипокальциемий: гипервозбудимость, тремор, мышечные подергивания или мышечные дрожания, ригидность мышц или гипотония, остановки дыхания, отеки, крик с высокочастотными компонентами, локальные или генерализованные тонические либо тонико-клонические судороги. В то же время у глубоконедоношенных или детей, перенесших тяжелую асфиксию смешанного генеза, проявлениями дефицита магния могут быть вялость, низкий мышечный тонус, остановки дыхания, брадикардия, глазные симптомы, потемнение цвета кожи, отеки, отсутствие коммуникабельности. На ЭКГ при гипомагниемии можно обнаружить инверсию зубца Т, снижение и удлинение интервала S–T или удлинение интервалов P—R и S—T, плоский и широкий зубец Т (явления, напоминающие те, которые отмечают при нарушении обмена калия); при длительной гипомагниемии могут быть желудочковые экстрасистолы, тахикардия, фибрилляция.

Лечение. Внутримышечное введение 25% раствора магния сульфата в дозе 0,4 мл/кг массы тела в первые сутки каждые 8—12 ч и далее 1 раз в сутки. Очень опасно вводить препараты магния внутривенно из-за возможности развития гипермагниемии и остановок дыхания, сердца, артериальной гипотонии. Допустимо внутривенное введение лишь 2% раствора магния сульфата (капельно). В литературе есть аргументированные рекомендации в пользу профилактической и плановой магнезиальной терапии у детей из групп риска развития транзиторной гипомагниемии, но твердого мнения нет.

Важно подчеркнуть, что при резистентном к патогенетической терапии гипокальциемическом судорожном синдроме всегда надо помнить, что низкая секреция паратгормона, приведшая к гипокальциемии, может быть обусловлена гипомагниемией, и проводить магнезиальную терапию.

Прогноз. У 22% детей, перенесших судороги из-за неонатальнои гипокальциемии или гипомагниемии, в катамнезе наблюдаются неврологические аномалии (Lynch B.J., Rust R.S., 1994).

ГИПЕРМАГНИЕМИЯ

Критерии. Хотя верхняя граница нормальных величин магния —1,15 ммоль/л, но клинические проявления обычно развиваются при уровне магния в сыворотке или плазме крови 1,5 ммоль/л и более.

Этиология. Гипермагниемия — иатрогенное состояние. Обычно она обусловлена использованием больших доз магния сульфата при лечении гестозов у матери, а также антацидов, содержащих магний. Кроме того, такое состояние может вызвать и внутривенное введение концентрированных растворов магния сульфата или обычная магнезиальная терапия у детей с легочной гипертензией, особенно сочетающейся с почечной недостаточностью и тяжелой гипоксией, внутрисосудистым гемолизом.

Патогенез. Высокие уровни магния в плазме крови обладают курареподобным действием, т.е. вызывают периферическую нервно-мышечную блокаду.

Клиническая картина. Типично разной степени выраженности угнетение ЦНС: апатия, слабый крик, гипорефлексия, летаргия, кома, дыхательная депрессия и остановки дыхания, артериальная и мышечная гипотония, задержка мочи, брадикардия и остановка сердца, задержка отхождения мекония и растяжение живота. На ЭКГ отмечают брадикардию, удлинение комплекса QRS и интервала Q–T (при уровне магния 2,5—5 ммоль/л), но может развиваться полный блок и остановка сердца (при уровне магния в крови 7,5 ммоль/л).

Лечение. Специфического лечения нет. Необходимы дыхательная поддержка, инфузионная терапия в режиме форсированного диуреза, назначение препаратов кальция, фуросемида. Очень редко прибегают к перитонеальному диализу, гемодиализу, заменным переливаниям крови.

ГИПОНАТРИЕМИЯ

Критерии. Нормальными величинами натриемии считают 135—145 ммоль/л в сыворотке или плазме крови, но о гипонатриемии говорят при снижении уровня натрия ниже 130 ммоль/л. Частота гипонатриемии не установлена, ибо нередко это иатрогенное состояние.

Этиология. Причины, патогенез, а значит, и тактика лечения при гипонатриемии зависят от объема внеклеточной жидкости, ибо натрий — основной компонент внеклеточной жидкости, участвующий в поддержании в ней осмотического давления. Ч.Симмонс и Дж.Джоуз (1985) разделяют гипонатриемии следующим образом (табл. 9.3).

Патогенез. Натрий — в основном катион, участвующий в поддержании во всех органах и тканях потенциала покоя клеточных мембран и в возникновении потенциала действия. Содержание его в организме регулируют минералокортикоиды коры надпочечников, антидиуретический гормон, атриопептин и некоторые другие факторы.

Суточная потребность в натрии новорожденных составляет 3,0—4,0 ммоль/кг, у очень незрелых новорожденных она может быть значительно выше — до 6 и даже 8 ммоль/кг/сут. В первые сутки жизни недоношенные и дети со ЗВУР более интенсивно теряют натрий, что может привести к гипонатриемии. У новорожденных снижена реакция канальцев почек на альдостерон, т.е. у них своеобразный псевдогипоальдостеронизм. Чем более интенсивен стресс у новорожденного, тяжелее асфиксия, тем выше у него уровень в крови антидиуретического гормона, а значит, развивается гипонатриемия разведения (объем внеклеточной жидкости в начале нормален). У некоторых детей выброс антидиуретического гормона особенно велик — *синдром неадекватной* (повышенной) *секреции антидиуретического гормона*. Патогенез его не ясен, а последствием может быть выраженная гипонатриемия. Гипоальдестеронизм у новорожденного может быть первичным (врожденная гиперплазия коры надпочечников с дефектом 21-гидроксилазы или 20,22-десмолазы-3-р-ол-дегидрогеназы — см. гл. XXI) или вторичным, транзиторным (транзиторный неонатальный, обусловленный диареей, дисфункцией канальцев почек), и во всех случаях он характеризуется гипонатриемией в сочетании с гиперкалиемией.

Таблица 9.3

Неонатальные гипонатриемии

Клинический диагноз	Этиология	Терапия
Объем внеклеточного пространства (жидкости) избыточен	Сократительная сердечная недостаточность. Нейромышечная блокада (ланкуроний и др.). Сепсис	Ограничение воды
Объем внеклеточного пространства (жидкости) нормальный	Синдром неадекватной повышенной секреции антидиуретического гормона. Избыток введения окситоцина матери в родах. Боль. Опиаты. Избыточное внутривенное вливание жидкости	Ограничение воды
Объем внеклеточного пространства (жидкости) снижен	Терапия диуретиками (в том числе матери в родах). Врожденная гиперплазия коры надпочечников с гипоальдостеронизмом и острая недостаточность надпочечников (кровоизлияния и др.). Незрелость почек. Почечный тубулярный ацидоз. Рвота, диарея, т.е. желудочно-кишечные потери. Некротизирующий энтероколит, обширные дефекты кожных покровов (потери в третье пространство)	Повышенное поступление натрия
Ложная гипонатриемия. Гипертоническая гипонатриемия	Гиперлипидемия. Избыточная терапия осмотическими диуретиками (маннитол и др.). Гипергликемия	

Клиническая картина. Обычными симптомами при избыточных потерях натрия и гипонатриемии являются: снижение массы тела и тургора, обезвоживание, тахикардия, метаболический ацидоз, падение минутного объема крови и артериального давления, беспокойство, повышенная возбудимость, сниженный диурез и повышение относительной плотности мочи, азотемия. При резкой гипонатриемии может быть выраженная гипотония скелетных мышц, сочетающаяся с тонико-клоническими судорогами, коллапс.

Для гипонатриемии разведения характерны отеки кожи и подкожной клетчатки и другие признаки перегрузки жидкостью.

Лечение зависит от причины и тяжести гипонатриемии (см. табл. 9.3). Если гипонатриемия связана с избыточными потерями натрия (рвота, диарея, нерациональная терапия и др.), рекомендуется внутривенно вливать концентрированные растворы натрия — 5,85% раствор натрия хлорида в количестве (мл) равном: дефицит натрия (135 — уровень натрия в плазме больного, в ммоль/л) χ массу тела (кг) χ 0,35. Половину (или 1/3) этого количества вводят внутривенно медленно струйно, остальное добавляют к расчетной суточной инфузионной терапии. 1 ммоль натрия содержится в 1 мл 5,85% раствора натрия хлорида или 6,5 мл изотонического раствора натрия хлорида (0,9% раствор). При гипоальдостеронизме любого генеза обычно назначают кортинефф (флудрокортизон — препарат, сочетающий минералокортикоидное и глюкокортикоидное действие) в разных дозах. Подробнее о недостаточности надпочечников и тактике ее лечения — см. в гл. XXI.

ГИПЕРНАТРИЕМИЯ

Критерии. Гипернатриемия — уровень натрия в сыворотке или плазме крови более 150 ммоль/л.

Этиология. Обычно гипернатриемия — иатрогенное осложнение — следствие избыточного введения гидрокарбоната натрия, других натрийсодержащих растворов (недоучет его содержания в альбумине, растворах аминокислот и др. при расчете суточной нагрузки натрием), избыточных трансдермальных потерь воды при перегревании, у недоношенных — под лучистыми источниками тепла, при фототерапии.

Клиническая картина. Массивные потери массы тела, метаболический ацидоз, возможны тахикардия, артериальная гипотония. Общепризнано, что гипернатриемия может быть одним из факторов, провоцирующих развитие внутрижелудочковых и других внутричерепных геморрагии у глубоконедоношенных детей. Диурез обычно снижен, относительная плотность мочи и уровень мочевины крови повышены. При выраженной гипернатриемии возможны судороги из-за обезвоживания нейронов.

Лечение. Инфузионная терапия, как правило, с некоторым ограничением нагрузки натрием. Симптоматическая терапия.

ГИПОКАЛИЕМИЯ

Критерии. Гипокалиемия — уровень калия в сыворотке крови — менее 3,5 ммоль/л. Частота не установлена.

Этиология. Гипокалиемия у новорожденных может быть следствием больших потерь катиона из-за диареи, рвоты, выведения с мочой после интенсивного назначения, в том числе матери, мочегонных (фуросемида, этакриновой кислоты, тиазидов, диакарба), глюкокортикоидов (преднизолона, гидрокортизона) или синдрома Барттера (сочетание с гипохлоремическим алкалозом, гиперренинемией при нормальном артериальном давлении); интоксикации сердечными гликозидами; введения инсулина; нерациональной инфузионной терапии (без добавления калия).

Клиническая картина. Возможны следующие симптомы: тахикардия, экстрасистолы, плохие прибавки массы тела, слабость скелетных мышц, вялость кишечника и вздутие живота, запоры, полиурия. На ЭКГ отмечают удлинение интервала Q—T, снижение сегмента S—T, отрицательный или низкий, расширенный зубец Т, наличие и увеличение амплитуды зубца U (он становится равным или больше зубца **Т).**

Лечение. Физиологические потребности в калии новорожденных 2,0—3,0 ммоль/кг/сут. Формула определения дефицита калия: (концентрация калия в норме — концентрация у больного) χ массу тела (кг) χ 0,35. Например: у 7-дневного новорожденного с массой тела 4 кг уровень калия в сыворотке крови равен 3,0 ммоль/л, тогда дефицит калия будет равен (4,5-3,0) χ 4,0 χ 0,35, т.е. 2,0 ммоль. Если ребенок находится на парентеральном питании, то ему в сутки необходимо 2,0 + физиологические потребности в калии (1,5 ммоль/кг), т.е. всего в сутки 8,0 ммоль калия или 8,0 мл 7,5% раствора калия хлорида, которые распределяют для равномерного введения в течение суток. 1 ммоль калия содер-

жится в 1 мл 7,5% раствора калия хлорида. Для улучшения фиксации калия клетками к его раствору добавляют глюкозу и иногда инсулин. При ургентной ситуации можно ввести калий в дозе 0,5 ммоль/кг массы тела в течение часа.

ГИПЕРКАЛИЕМИЯ

Критерии. Уровень калия в сыворотке крови более 6,5 ммоль/л — гиперкалиемия (более 7,5 ммоль/л — значительная гиперкалиемия).

Этиология. Выделяют следующие причины гиперкалиемии:

1. Острая почечная недостаточность, незрелость канальцев.
2. Острая надпочечниковая недостаточность (адреногенитальный синдром, кровоизлияния в надпочечники, первичный или транзиторный неонатальный гипоальдостеронизм и др.; ассоциируется с гипонатриемией).
3. Массивная потеря внутриклеточного калия (тяжелый ацидоз, поздняя перевязка пуповины, ДВС-синдром, внутрисосудистый гемолиз, в частности, при серповидно-клеточной анемии).
4. Избыточное введение калия (иатрогенные осложнения).
5. Постановка субглеальных шунтов.

В английской неонатальной фармакопее (русский перевод: «Современная терапия в неонатологии». — М.: МЕДпресс, 2000) сказано, что особенно часто гиперкалиемия встречается у детей с очень низкой массой при рождении в первые три дня жизни. В одном из исследований уровень калия более 6,5 ммоль/л был выявлен у 50% детей с массой тела при рождении менее 1000 г.

Патогенез. Нарушения обмена калия сопровождаются нарушениями нервно-мышечных функций (табл. 9.4).

Новорожденные более устойчивы к повышению содержания калия в крови, и поэтому клиническая картина у них развивается при уровне калия большем, чем 7,0 ммоль/л. Гипокальциемия и гипомагниемия потенцируют повреждающий эффект гиперкалиемии.

Клиническая картина. При уровне калия более 7,5 ммоль/л развиваются его токсические эффекты: у новорожденных отмечают слабость, срыгивания, рво-

Таблица 9.4

Следствия нарушения гомеостаза калия (Кон Р.М., РотК.С., 1986)

Система органов	Гиперкалиемия	Гипокалиемия
Нервно-мышечная система и психика	Восходящий паралич Вялый паралич, дизартрия, слабость	Слабость, миалгия; вялый паралич, депрессивная реакция, дезориентация, спутанность сознания
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия, аритмия Остановка сердца	Аритмия, гипотензия, потенцирование действия сердечных гликозидов
Почки	Олигурия, уремия	Полиурия, задержка натрия, парадоксальная ацидурия, отеки
Желудочно-кишечный тракт	Паралитический илеус Тошнота, рвота Боль в животе	Паралитический илеус Сниженная кислотность желудочного сока, отставание в росте

ту, вялость, брадикардию, различные сердечные аритмии, функциональную непроходимость кишечника, запоры, снижение рефлексов. Гиперкалиемия не всегда сопровождается изменениями ЭКГ, но если они появляются, то в следующем порядке: высокий, острый зубец Т, укорочение интервала S—T, увеличение интервала P—R, сердечная блокада, остановка сердца.

Лечение. Для ликвидации гиперкалиемии, если она не обусловлена недостаточностью надпочечников, производят внутривенную инфузию раствором глюкозы с инсулином, который улучшает поступление калия в клетки и его связывание с синтезирующимся гликогеном (1 г гликогена связывает 13 мг калия). Обычно вводят 10—20% раствор глюкозы, добавляя к нему инсулин (1 ЕД на 25 мл 20% раствора глюкозы). Одновременно назначают препараты кальция — 0,5—1,0 мл/кг 10% раствора кальция глюконата для уменьшения токсического влияния калия на миокард. Введение 1 ммоль/л натрия гидрокарбоната приводит к снижению уровня калия в сыворотке крови на 1 ммоль/л. Если нет недостаточности надпочечников, полезно назначение диуретиков (фуросемид 1 мг/кг), ограничение белка в диете, исключение препаратов, выводящихся почками и повреждающих их. При почечной недостаточности прибегают к диализу, вливанию сальбутамола (в дозе 4 мкг/кг в течение 5—10 мин; повторные введения препарата - через 2 ч), иногда к гемодиализу. Лечение гиперкалиемии при недостаточности надпочечников — см. гл. XXI.

АЦИДОЗ

Ацидоз — нарушение кислотно-основного состояния (КОС), при котором имеется абсолютный и/или относительный избыток кислот, т.е. веществ, отдающих ионы водорода (протоны) по отношению к основаниям, присоединяющим их. Под термином «ацидоз» обычно понимают смещение в кислую сторону КОС в плазме крови, точнее речь идет о внеклеточной жидкости. В клетках (в частности, в эритроцитах) у здоровых лиц pH более низкая, чем в плазме.

Критерии. Известно, что pH крови здорового человека любого возраста (начиная со вторых суток жизни) колеблется в довольно узких пределах — 7,35—7,45. Об особенностях pH при рождении и динамике этого показателя в первые дни жизни, транзиторном (физиологическом) ацидозе здоровых новорожденных сказано в главе IV (см. рис. 4.2). После разработки в начале 60-х годов шведским биохимиком П.Аструпом метода определения КОС крови в малых объемах стало возможным рутинное определение целого ряда параметров КОС: Pco2 — парциальное напряжение углекислого газа в крови (норма у взрослых и детей 4-го дня жизни и старше — 35—45 мм рт.ст. — торр — кПа); AB — истинные бикарбонаты — содержание бикарбонатов в ммоль/л (норма 19,1—23,4 ммоль/л); SB — стандартные бикарбонаты — содержание бикарбоната в ммоль/л при полном насыщении гемоглобина кислородом, Pco_2 — 40 кПа и t=38°C (норма — 21,3—24,8 ммоль/л); BE — дефицит оснований (или избыток кислот) — показатель характеризует дефицит оснований (величина со знаком минус) по отношению к буферным свойствам крови здорового человека (норма у детей старше одной недели жизни и взрослых 0±2 ммоль/л; динамику у здоровых детей первой недели жизни — см. рис. 4.2). Из рисунка 4.2 ясно, что у здоровых доношенных детей при рождении отмечен декомпенсированный

метаболический ацидоз, а далее с конца первых суток и до конца первой недели жизни — компенсированный метаболический ацидоз, ибо pH с конца первых суток — нормальная, а BE достигает показателя -2 лишь в конце первой недели жизни.

При ацидозе pH ниже 7,35, но при компенсированном ацидозе может быть в норме при резко отрицательном показателе BE (величина более -2).

Классификация. Различают дыхательный (газовый), метаболический (негазовый) и смешанный варианты ацидоза. Дыхательный ацидоз обусловлен увеличением напряжения углекислого газа (Pco_2) в плазме крови, а метаболический — избытком кислых продуктов и/или потерей буферных оснований, что проявляется увеличением отрицательной величины BE.

Этиология. *Дыхательный (газовый) ацидоз* является следствием альвеолярной гиповентиляции разной этиологии и/или недостаточного выведения CO_2 из организма: обструкция дыхательных путей в области носа, подсвязочного пространства, гортани и других отделов, угнетение центральных структур, регулирующих дыхание, агенезия и другие пороки развития легких, болезни с нарушением их функций — аспирационный синдром, ателектазы, синдром дыхательных расстройств (СДР), пневмоторакс, отек легких, бронхолегочная дисплазия (БЛД) и др. (см. гл. XII). Выраженность снижения pH крови коррелирует со степенью гиперкапнии (повышение Pco_2).

Метаболический (негазовый) ацидоз. Выделяют два типа: дельта-ацидоз, или ацидоз с повышенной анионной разностью, и недельта-ацидоз — с отсутствием повышения (нормальной) анионной разности. Анионная разность (английский термин anion gap может быть переведен как анионный пробел, дефицит, лакуна, окно) — разница между суммами концентрации в плазме Na^+ и K^+, с одной стороны, и Cl~ и HCOf — с другой. Поскольку уровень K^+ в плазме не столь велик, и изменения его также сравнительно невелики, анионную разность в плазме определяют следующим образом: Na^+ — (Cl~ + HCOf). В норме эта величина колеблется от 5 до 15 ммоль/л (соответственно 140 ммоль/л — (105 ммоль/л + 20 ммоль/л) = 15 ммоль/л). Причины разных вариантов метаболического ацидоза приведены в таблице 9.5.

Патогенез. pH крови — одна из наиболее жестко регулируемых констант организма. Совместимые с жизнью пределы колебания pH — от 7,0 до 7,8, и организм в 10 000 раз более чувствителен к изменениям внеклеточной концентрации водорода, чем калия, и в 1 млн раз — чем натрия.

Новорожденные более склонны к развитию ацидоза в связи с более интенсивным обменом веществ (синтез белка у них в 20 раз активнее, чем у старших детей и взрослых; образование нелетучих кислых метаболитов в 2–3 раза более активное; в сутки у новорожденного метаболически образуется углекислоты 330 ммоль/кг, вместо 280 ммоль/кг у взрослого). Из-за большого объема внеклеточной жидкости в организме новорожденных детей общее внеклеточное содержание HCO^~ у них 8 ммоль/л, т.е. на 50% больше, чем у взрослых (5 ммоль/л). В то же время мощность буферных систем (в частности, оснований) у них меньшая, меньше при рождении и уровни бикарбонатов в плазме крови.

Ацидоз нарушает энергообеспеченность клеток, в результате падает активность Na^+,K^+-ATO-a3bi, что препятствует возврату калия из внеклеточной

Таблица 9.5

Причины разных вариантов метаболического ацидоза

Дельта-ацидоз, анионная разница более 15 ммоль/л	Недельта-ацидоз, анионная разница менее 15 ммоль/л
Лактат-ацидоз при гипоксии, сердечной недостаточности, гиповолемии, полицитемии, сепсисе, шоке и др. Острая почечная недостаточность Диарея новорожденных и грудных детей Наследственные аномалии обмена веществ с органической ацидемией и лактатацидозом Поздний метаболический ацидоз недоношенных Назначение индометацина, салицилатов, отравления	Почечная потеря бикарбонатов — почечный тубулярный ацидоз II типа, дисплазия почек, терапия диакарбом Желудочно-кишечные потери бикарбонатов — диарея у более старших детей, энтеростомия, синдром короткой кишки Назначения холестирамина Почечный тубулярный ацидоз I типа Синдром Фанкони Гипералиментация Ацидоз разведения Назначение подкисляющих веществ (кальция хлорид, аммония хлорид), амфотерицина В, сульфаниламидов

жидкости в клетку и способствует гипокалийгистии, т.е. обеднению тканей калием. Одновременно нарушается и «выталкивание» из клеток ионов натрия, попавших туда в момент возбуждения мембран. В итоге в клетке развивается и гипернатрийгистия, способствующая отеку клетки. Часть вышедшего из клетки калия заменяется ионами водорода, что является причиной внутриклеточного ацидоза (2/3 потери клеткой калия замещается натрием, а 1/3 — ионом водорода). Такие изменения в ионном составе клетки быстро развиваются в миокарде, что приводит к падению работы сердца, ухудшению кровоснабжения всех тканей. При pH крови ниже 7,25 возникает спазм сосудов малого круга и легочная гипертензия, а при pH ниже 7,1 угнетается сократимость миокарда и возникают расстройства мозгового кровообращения.

При всех видах ацидоза кривая диссоциации оксигемоглобина смещается вправо, т.е. сродство гемоглобина к кислороду и его оксигенация в легких уменьшаются.

Клиническая картина. Специфической клинической картины компенсированного ацидоза нет, но по мере его усиления и декомпенсации развиваются одышка, появляются признаки участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, периоральный или, по мере усугубления ацидоза, более генерализованный цианоз, носящий в начале центральный характер («теплый цианоз»), а затем с чертами периферического («холодный цианоз» с мраморностью кожных покровов из-за нарушения микроциркуляции). Патологический ацидоз (pH плазмы менее 7,25) уже не только не стимулирует дыхание, но может вызывать появление различных видов периодического дыхания, а у новорожденных — и апноэ.

Типичны при ацидозе и нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Если начальные стадии нарастающего ацидоза приводят к тахикардии, повышению минутного объема крови, подъему артериального кровяного давления (следствие симпатикотонии), то по мере углубления ацидоза ухудшаются сердечная деятельность (приглушение тонов сердца, расширение границ отно-

сительной сердечной тупости, шумы при аускультации, трофические нарушения на ЭКГ) и микроциркуляция, появляются бледность (бледный цианоз), отеки, холодный пот, синюшность ногтевых лож, снижается артериальное давление, развиваются сердечные аритмии. Миокард на фоне декомпенсированного ацидоза становится очень чувствительным к действию сердечных гликозидов, и легко возникают клинические и ЭКГ-признаки их передозировки.

Помимо легочной гипертензии при выраженном ацидозе увеличивается секреция бронхиальных желез и может возникнуть обструктивный синдром (в том числе и из-за бронхоспазма).

Повышенная секреция пищеварительных желез приводит к рвоте, вздутию живота, диарее.

Характерны для ацидоза и выраженные признаки нарушения функции мозга: вначале симптомы гипервозбудимости, а затем разные варианты угнетения. Типичным проявлением тяжелого декомпенсированного ацидоза (особенно смешанного генеза) является отек мозга, дистрофические и далее некротические изменения в мозге (с образованием в последующем полостей), кома. Обсуждается роль накопления ионов кальция в цитозоле нейронов как непосредственно повреждающего их фактора при тяжелом ацидозе. Другое важнейшее повреждающее мозг нарушение обмена — чрезмерная активация перекисного окисления липидов, а отсюда чрезвычайная важность контролируемой мониторно кислородотерапии у больных с тяжелым ацидозом с недопущением как периодов выраженной гипоксии, так и гипероксии, а также ограничения введения препаратов кальция.

Нарушения функции почек при ацидозе, как правило, являются следствием нарушений центральной гемодинамики и ухудшения микроциркуляции — снижение диуреза вплоть до олигурии и анурии, повышение в крови уровня мочевины, креатинина. При этом надо иметь в виду, что анурия при очень тяжелом ацидозе может быть как следствием выраженной артериальной гипотонии, так и тромбоза почечных сосудов без или с одновременным развитием ДВС-синдрома.

Расстройства гемостаза при тяжелом ацидозе могут иметь разный генез — тромбоцитарный (нарушение функции тромбоцитов и тромбоцитопения как следствие ухудшения микроциркуляции), коагуляционный (снижение уровня прокоагулянтов и антикоагулянтов как отражение ухудшения функционального состояния печени) и смешанный. Типичным для длительного тяжелого декомпенсированного ацидоза является развитие ДВС-синдрома.

При тяжелом ацидозе усиливается потребление тканями глюкозы и реально развитие гипогликемии. Возможно и развитие клинических проявлений гипокалиемии, гипокальциемии, гипомагниемии.

Напомним, что выраженная гиперкапния может быть важным патогенетическим фактором расстройства мозгового кровообращения, внутрижелудочковых и других мозговых кровоизлияний.

Поздний ацидоз недоношенных отмечают на 3—4-й неделе жизни у глубоконедоношенных детей, находящихся на искусственном вскармливании с большими белковыми нагрузками. Он развивается в результате поступления в организм большого количества серосодержащих аминокислот и недостаточной способности незрелых канальцев почек выделять кислоты, реабсорбировать натрий.

Клиническая картина: полиурия, плохие прибавки массы тела, гипонатриемия, обезвоживание, одышка и другие респираторные нарушения.

Лечение. В его основе лежит активное влияние на причину, вызвавшую ацидоз, — устранение гиповентиляции, гиповолемии, артериальной гипотонии, полицитемии, активное лечение сердечной недостаточности, выявленных нарушений электролитного баланса, инфекции, диареи, отмена медикаментов, способствующих возникновению ацидоза.

Показания к медикаментозной коррекции ацидоза в последние годы все более и более сужаются. Кроме того, у новорожденных, особенно глубоконедоношенных, выявлены и осложнения быстрого струйного введения натрия гидрокарбоната — повышение осмолярности крови, гипернатриемия, увеличение риска внутричерепных кровоизлияний и остановок дыхания, усиление сердечной недостаточности, выраженные колебания артериального давления и мозгового кровотока, усиление внутриклеточного ацидоза, отека мозга и др. Особенно опасно введение натрия гидрокарбоната при неустраненной гиперкапнии, т.е. дыхательном ацидозе, а также при сердечной недостаточности II степени и выше, лактатацидозе. При этих состояниях внутривенное введение натрия гидрокарбоната противопоказано.

В любом случае, когда решено все же назначить натрия гидрокарбонат, это следует делать лишь после установления адекватного дыхания, а у новорожденных — после налаживания искусственной или вспомогательной вентиляции легких.

Вместе с тем надо помнить, что осмолярность 8,4% раствора натрия гидрокарбоната — 1935 мосм/л; 4% раствора — 764 мосм/л; 2% — 360 мосм/л. Новорожденным, как правило, нужно вливать 2% раствор.

Обычная доза вводимого внутривенно натрия гидрокарбоната — 1–2 ммоль/кг, и ее вливают со скоростью 1 ммоль/кг/мин. 1 мл 4% раствора натрия гидрокарбоната содержит 0,5 ммоля натрия гидрокарбоната. Доза 2 ммоль/кг поднимает pH крови на 0,1 ед.

Показаниями для введения натрия гидрокарбоната являются: pH менее 7,25 у детей с недельта-ацидозом, смешанным ацидозом и налаженной искусственной вентиляцией легких; остановки дыхания (более 20 с) или сердца, после выведения ребенка из терминального состояния.

Для точного расчета дозы натрия гидрокарбоната используют данные изучения КОС: количество требуемого натрия гидрокарбоната в ммоль/л равно BE (в первую неделю жизни от этой величины надо отнять 5) χ массу тела (кг) χ 0,3. Половину этого количества вводят медленно струйно, а остальное — капельно.

Натрия гидрокарбонат может быть дан внутрь, в частности при позднем метаболическом ацидозе недоношенных — по 2 мл/кг 4,2% раствора 6 раз в день. По данным анализа CO_2 в выдыхаемом воздухе, всасывается у разных детей 20–60% введенного внутрь натрия гидрокарбоната. Длительность назначения последнего внутрь при позднем ацидозе недоношенных — обычно 3–5 дней.

Трисамин используют при необходимости корригировать ацидоз у детей с гиперкапнией (при P_{co2} артериальной крови более 65 торр) или гипернатриемией (при концентрации натрия в плазме крови более 152 ммоль/л). Используют 0,3М раствор трисамина (3,63% раствор). Осмолярность его равна

350 мосм/л. Общее количество миллилитров вводимого детям первой недели жизни раствора рассчитывают так: (ВЕ больного — 5) χ масса тела (кг) χ 1,1 (при расчете для детей старше 6-7 дней жизни из величины ВЕ не вычитают 5 — среднюю величину ВЕ у детей первой недели жизни). Вводить медленно 1 мл/кг/мин.

Противопоказания: почечная недостаточность, олигурия, гиперкалиемия, гипогликемия.

Осложнения и побочные эффекты: гиперосмолярность плазмы и ее последствия, приступы апноэ, гиперкалиемия и гипогликемия, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево, т.е. ухудшение способности гемоглобина отдавать кислород тканям.

АЛКАЛОЗ

Алкалоз — нарушение кислотно-основного состояния (КОС), при котором имеется абсолютный или относительный избыток оснований, т.е. веществ, присоединяющих ионы водорода (протоны) по отношению к кислотам, отдающих их. Под термином «алкалоз» обычно понимают смещение КОС плазмы крови, точнее во внеклеточной жидкости, ибо в клетках pH на фоне алкалоза, как правило, все же кислая.

Критерии. Алкалоз констатируют при pH более 7,45, величины ВЕ более +2. При этом если, несмотря на увеличение ВЕ или низкие величины Pco_2 плазмы крови, pH находится в пределах нормы, то констатируют компенсированный алкалоз.

Классификация. Различают дыхательный (газовый) и метаболический (негазовый) варианты алкалоза. При дыхательном алкалозе Pco_2 крови менее 35 торр, при метаболическом алкалозе обычно имеется потеря анионов (как правило, потери ионов хлора — гипохлоремия, менее 90 ммоль/л плазмы, но может быть и гипопротеинемия — менее 3,5 г/л у новорожденных) и повышение плазменной концентрации бикарбоната (норма 20-25 ммоль/л плазмы).

Этиология. *Дыхательный алкалоз* является следствием гипервентиляции при черепно-мозговой травме, лихорадке, болевом синдроме, гипераммониемии, анемии, инфекции (энцефалит, сепсис, пневмония и др.), транзиторном тиреотоксикозе, нерационально проводимой ИВЛ (правда, иногда это сознательное решение врача — как лечебное мероприятие).

Метаболический алкалоз делят на:

1. Гипохлоремический алкалоз, чувствительный к лечению натрия хлоридом (NaCl), обусловленный внепочечными потерями организмом хлоридов:

а) пилоростеноз;

б) рвота при других вариантах непроходимости желудочно-кишечного тракта;

в) секреторные диареи;

г) муковисцидоз;

д) врожденная хлоридная диарея;

е) синдром постгиперкапнии;

ж) лекарственный (злоупотребление фуросемидом, карбенициллином, натриевыми солями пенициллина, препаратами крови и др.).

2. Гипохлоремический алкалоз, устойчивый к лечению натрия хлоридом, обусловлен избыточными потерями хлоридов с мочой:

а) первичный гиперальдостеронизм;

б) синдром Кушинга (в том числе иатрогенный);

в) стеноз почечной артерии;

г) гиперренинемическая гипертензия;

д) наследственный блок синтеза стероидных **гормонов с избыточной** продукцией дезоксикортикостерона;

е) синдром Лиддла;

ж) синдром Барттера;

з) острая недостаточность калия.

3. Гипопротеинемический алкалоз (водянка плода — врожденный отек, поражения печени, гипопротеинемия разведения, нерациональное парентеральное питание).

4. Иатрогенный алкалоз при нерациональном введении большого количества натрия гидрокарбоната.

Считается, что у большинства новорожденных алкалоз (особенно дыхательный) имеет иатрогенный генез.

Патогенез. При дыхательном алкалозе в клетках накапливается натрия или калия гидрокарбонат, теряются ионы водорода, что несколько компенсирует повышение pH внеклеточной жидкости и немного снижает концентрацию бикарбоната плазмы. Основной же механизм компенсаторного уменьшения бикарбоната плазмы при дыхательном алкалозе — ослабление реабсорбции бикарбоната почками.

При первом варианте гипохлоремического метаболического алкалоза выведение хлора с мочой уменьшается и составляет менее 10 ммоль/л, объем внеклеточного пространства снижен. Сокращение объема внеклеточного пространства стимулирует проксимальную реабсорбцию бикарбоната, способствуя увеличению его уровня в крови. Развивается гипокалиемия за счет больших потерь калия с мочой из-за повышения секреции альдостерона в ответ на уменьшение объема внеклеточной жидкости — отсюда интенсификация обмена Na^+ и K^+ в дистальных канальцах. Нередка и гипонатриемия. В то же время при ятрогенной перегрузке натрием возникает гипернатриемия. Гипокалиемия усугубляет алкалоз, стимулируя увеличение обмена K^+ на Na^+ в дистальном нефроне и приводя к парадоксальной ацидурии — повышенной экскреции с мочой кислот при системном алкалозе. Восстановление объема внеклеточной жидкости вливанием изотонического раствора натрия хлорида приводит к выделению избытка бикарбоната и нормализации pH плазмы.

При втором варианте гипохлоремического метаболического алкалоза выделение хлоридов с мочой высокое — более 20 ммоль/л, как правило, имеется артериальная гипертензия за счет гиперальдостеронизма, хотя это бывает не всегда. Объем внеклеточного пространства увеличен.

Протеины — слабые кислоты, они нейтрализуют избыток «сильных» катионов (натрия, калия, кальция, магния), превалирующих над «сильными» анионами (хлоридами, сульфатами) и органическими кислотами в плазме крови. При гипопротеинемии превалирование катионов над анионами возрастает, что и ведет к алкализации, возникновению алкалоза.

Отметим, что у новорожденных буферные мощности плазмы крови меньшие, и они более склонны к нарушениям КОС как в сторону ацидоза, так и в сторону алкалоза. Даже компенсированный алкалоз у новорожденных и детей первых месяцев жизни способствует клиническому проявлению гипокальциемии.

Клиническая картина. Специфических клинических проявлений *дыхательный алкалоз* не имеет, и симптоматика зависит от причины, приведшей к гипервентиляции. В то же время надо иметь в виду, что при некомпенсированном дыхательном алкалозе возникает ишемия мозга из-за гипертонии мозговых сосудов, гипотония периферических вен, а отсюда снижение сердечного выброса, артериального давления, малый пульс, потеря катионов и воды с мочой.

Метаболический алкалоз также не имеет специфических клинических черт. У таких детей часты признаки обезвоживания, гипокальциемии, гипокалиемии, гипомагниемии. У недоношенных при остром алкалозе (после введения чрезмерного количества натрия гидрокарбоната внутривенно) часты остановки дыхания, увеличивается частота внутричерепных геморрагии.

Врожденная хлоридная диарея — очень редкий синдром, характеризующийся кислой диареей с рождения из-за нарушения абсорбции хлорида из просвета кишечника в обмен на бикарбонат. При этом обмен натрия на ион водорода осуществляется нормально, что и вызывает алкалоз.

Синдром Лиддла проявляется в раннем детском возрасте гипокалиемическим метаболическим алкалозом, полиурией и гипертензией при низком уровне ренина и альдостерона в плазме. Вероятно, при этом синдроме имеет место повышенный синтез неидентифицированного минералокортикоида.

Синдром Барттера характеризуется полиурией, гипокалиемическим, гипохлорическим алкалозом, но, несмотря на повышенные уровни в плазме крови ренина и альдостерона, артериальное давление нормальное. Объем внеклеточной жидкости снижен, в отличие от других болезней и синдромов устойчивого к лечению натрием хлоридом гипохлоремического алкалоза. Характерны также периодическая рвота, лихорадка, задержка физического развития, полидипсия. В моче находят, помимо высокого уровня хлоридов, повышенное содержание простагландинов, а также натрия, калия, магния, кальция. Могут развиться и признаки почечной недостаточности.

Лечение. Основой лечения является влияние на этиологический фактор: корректировка параметров ИВЛ, отмена медикаментов и препаратов крови, которые могли вызывать или усиливать гипохлоремию, гипернатриемию и др. При болезнях с большими внепочечными потерями хлоридов (рвота, секреторные диареи, пилоростеноз и др.) вливают изотонический раствор натрия хлорида. При гипокалиемии вливают препараты калия с глюкозой и инсулином. Калий, поступая в клетку, может вытеснить из связи с внутриклеточными белками ион водорода, который, в свою очередь, переходя в плазму, отчасти способствует ликвидации алкалоза. При метаболическом алкалозе назначают также внутрь диакарб (суточная доза 25—50 мг/кг), аскорбиновую кислоту, аммония хлорид, разведенную соляную кислоту. При синдроме Барттера, помимо калия хлорида, иногда с успехом применяют ингибитор синтеза простагландинов — индометацин, без или в комбинации с антагонистом альдостерона — верошпироном.

СМЕШАННЫЕ НАРУШЕНИЯ КОС

Нередко у новорожденных на один патологический процесс наслаивается другой, но каждый из них по-разному влияет на КОС, что может привести к нормальным величинам pH при противоположно направленных (на КОС) эффектах. Несомненно, что в подобной ситуации важно верифицировать и желательно направленно влиять на каждый патологический процесс в отдельности.

В трактовке данных КОС в таких случаях очень важен анализ анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследований. Анализ анамнеза и клиники должен быть сделан исходя из данных двух предыдущих разделов.

Дж.Форман (1986) приводит следующие ориентиры при трактовке данных КОС: обычное снижение Pco_2 крови в ответ на метаболический ацидоз можно определить из следующего уравнения: Pco_2 = 1,5 χ HCOJ + 8±2. Значение Pcor намного выше или ниже этой величины указывает не только на метаболический ацидоз, но и на нарушение дыхания. Кроме того, при полностью компенсированном метаболическом ацидозе две последние цифры pH крови равны Pco_2 крови. Для определения ожидаемого Pco_2 при метаболическом алкалозе Дж.Форман приводит следующую формулу: Pco_2 = 0,9 χ HCOз" + 15,6. Если обнаруженная величина Pco_2 значительно отличается от вычисленной по уравнению, есть основания предполагать существование дополнительных дыхательных нарушений.

Дж.Форман (1986) так определяет пределы концентрации HCOJ при дыхательных нарушениях: при остром дыхательном ацидозе концентрация HCOз в сыворотке увеличивается только на 3–4 ммоль/л, а при хроническом дыхательном ацидозе будет возрастать на 0,3 ммоль/л на единицу повышения Pco_2 (в торр или мм рт.ст.). Соответственно концентрация HCOз" в сыворотке при остром дыхательном алкалозе упадет на 2–3 ммоль/л, тогда как при хроническом дыхательном алкалозе она будет понижаться на 0,5 ммоль/л в расчете на каждый торр или мм рт.ст. снижения Pco_2.

НАРУШЕНИЯ ВОДНОГО ОБМЕНА

Общее количество воды и ее распределение у новорожденных существенно зависит от гестационного возраста (см. табл. 9.6).

По окончании периода новорожденное™ общее количество воды в организме ребенка уменьшается, в возрасте 1 год — до около 70% массы тела, так же как и процент внеклеточной жидкости, тогда как внутриклеточной — увеличивается (в возрасте 1 года они примерно равны: каждый составляет 35% массы тела).

В то же время обмен воды — функция поверхности тела, и если у взрослого на 1 кг приходится 0,02 $м^2$ поверхности тела, то у доношенного ребенка — 0,065 $м^2$/кг, у недоношенного с массой тела 1,5 кг - 0,087 $м^2$/кг, а у ребенка с массой тела 500 г — 0,14 $м^2$/кг. Отсюда вытекает, что, несмотря на большое содержание воды при рождении, потребности в жидкости у новорожденных большие, чем у взрослых и детей более старшего возраста, и они тем выше, чем меньше гестационный возраст ребенка (см. табл. 9.9).

Таблица 9.6

Содержание и распределение **воды в** организме новорожденного **(в** процентах **к** массе тела) **в** зависимости от гестационного возраста (Фриис-Хансен Б., 1972)

Гестационный возраст, нед.	Общее содержание воды, % массы тела	Внеклеточная жидкость, % массы тела	Внутриклеточная жидкость, % массы тела
26	86	60	26
28	84	57	26
30	83	55	28
32	82	53	29
34	81	51	30
36	80	49	31
38-40	78	45	33

У новорожденных, особенно у недоношенных, в первые двое-трое суток жизни потребности в жидкости значительно варьируют в зависимости от условий внутриутробного развития, характера родового акта и его осложнений, условий окружающей среды (выхаживания) и болезней ребенка после рождения. Особенно велико влияние этих факторов на неощутимые потери воды (с дыханием и через кожу — perspiratio insensibilis; табл. 9.7 и 9.8). Неощутимые потери воды с дыханием обычно вдвое меньше, чем с кожи.

Нормальный объем неощутимых потерь воды (perspiratio insensibilis) в первый день жизни у новорожденных с массой тела более 1,5 кг — 40—50 мл/кг/24 ч, тогда как у детей с массой тела менее 1,0 кг, находящихся под лучистым источником тепла (не в кувезе) в первый день жизни неощутимые потери воды могут доходить до 200 мл/кг/24 ч. Ограничить эти потери можно увлажнением и согреванием кислородно-воздушной смеси, пластиковыми и другими «щитами», уменьшающими потери тепла и испарение (шапочка на голову, создание экрана над туловищем и конечностями по типу «парилки», «колпака»).

Авторы данных таблицы 9.8 подчеркивают, что при увеличении влажности окружающего воздуха в кувезе до 100% потери воды с кожи снижаются вдвое, но помещение ребенка в кувез увеличивает риск инфекции.

Избыточные потери воды под лучистым источником тепла могут привести к сгущению крови.

Перегрузка недоношенного ребенка водой (да и вообще новорожденного) не только может привести к отекам, но и увеличивает риск некротизирующего энтероколита, открытого артериального кровотока и сердечной недостаточности.

Подчеркивается, что дети с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) при рождении имеют меньше воды и сниженный объем внеклеточного пространства — «сухой вес», а поэтому потребности в воде у них больше. Кроме того, у детей со ЗВУР обычно выше диурез и более зрелые почки в первые дни жизни, чем у детей соответствующего срока гестации.

Потери воды увеличиваются и при патологических состояниях: рвоте, диареях, ожогах, перегреваниях, инфекционных заболеваниях.

Таблица 9.7

Влияние различных факторов на неощутимые потери воды у новорожденных
(БеллЭ.Ф., ЭуВ.,1987)

Факторы	Влияние на неощутимые потери воды
Уровень зрелости	Потери с кожи обратно пропорциональны массе тела при рождении и гестационному возрасту
Синдром дыхательных расстройств, тахипноэ	Повышаются при увеличении минутной вентиляции, если используют сухую воздушно-кислородную смесь при ИВЛ или ребенок дышит спонтанно, при ВВЛ сухим воздухом
Окружающая температура выше термонейтральной	Повышаются прямо пропорционально подъему температуры
Повышение температуры тела	Повышаются вплоть до 300%
Дефекты, повреждения кожи, в частности грыжи пупочного канатика, гастрошизис и др.	Повышаются, но величина не ясна
Обогреватель, под лучистым источником тепла	Повышаются вплоть до 50%
Фототерапия	Повышаются вплоть до 50 и даже до 100%
Двигательная активность, крик	Повышаются вплоть до 70%
Высокая влажность окружающего воздуха или вдыхаемой кислородно-воздушной смеси	Снижается на 30%, но при сухом воздухе или воздушно-кислородной смеси повышается вплоть до 200%
Пластиковые «щиты» тела, головы	Снижают от 10 до 30%

Таблица 9.8

Неощутимые потери воды с кожи (г/кг/24 ч) у новорожденных разного гестационного возраста
(по Г.Седину и др., 1987; влажность воздуха 50%, дети находились под лучистым источником тепла)

Гестационный возраст, нед.	Соответствие ребенка сроку гестации	Масса тела, г	Возраст в днях			
			менее 1	7	14	21
25-27	Норма	860	129	43	32	28
28-30	ЗВУР Норма	780 1340	42 39	26 24	23 18	23 15
31-36	ЗВУР Норма	1380 2100	13 12	12 12	11 9	11 8
37-41	ЗВУР Норма	2140 3600	7 6	7 6	7 6	9 6

Учитывая сказанное выше об опасностях перегрузки водой, Ч.Симмонс и Дж.Джоус (1985) рекомендуют следующий «путеводитель» по инфузионной терапии (см. табл. 9.9, 9.10).

Таблица 9.9

Объем жидкостной терапии в первые сутки жизни

Масса тела, кг	Объем жидкости, мл/кг/сут	Глюкоза, %	Натрий
Более 1,5	50-60	10	Нет
1,0-1,5	60-70	10	Нет
0,75-1,0	80-100	5-10	Нет

Таблица 9.10

Жидкостная терапия у детей старше первого дня жизни
(Симмонс Ч., Джоус Дж., 1985)

1. *Повышать количество вводимой жидкости,* если:
   а) ребенок за день потерял более 3-5% массы тела или общая потеря массы тела превышает 10—15%;
   б) диурез менее 0,5 мл/кг/ч за любые 8 часов.
2. *Снижать количество вводимой жидкости,* если:
   а) потеря массы тела задень менее 1-3% или имеются интенсивные прибавки массы тела.
3. *Добавление натрия* (натрия хлорида):
   а) когда уровень натрия в плазме менее 140 ммоль/л, начинать добавление натрия хлорида (1-3 ммоль/л, т.е. 6,5-19,5 мл изотонического раствора натрия хлорида на 1 л вливаемой жидкости) уже при начале увеличения объема вливаемой жидкости, т.е. со 2-3 суток жизни;
   б) если концентрация натрия в плазме менее 135 ммоль/л, то начинать добавление натрия хлорида, даже если не начали увеличивать объем вливаемой жидкости.
4. *Повышать концентрацию натрия,* если:
   а) уровень натрия в сыворотке крови менее 135 ммоль/л и нет прибавок массы тела;
   б) уровень натрия в сыворотке крови менее 140 ммоль/л и потеря массы тела за день более 2-5%.
5. *Снижать концентрацию натрия,* если:
   а) натрий сыворотки крови более 140 ммоль/л и нет потери массы тела;
   б) натрий сыворотки крови более 135 ммоль/л и имеются большие прибавки массы тела.

Эти величины предназначены для детей, находящихся в кувезе со 100% влажностью; у детей, находящихся под лучистым источником тепла вне инкубатора, потребности большие. У детей с выраженной ЗВУР уже в первый день жизни к инфузионной терапии надо добавлять 1—2 ммоль натрия.

С 3—4-го дня жизни к инфузионной терапии при полном парентеральном питании начинают добавлять калий (1—2 ммоль/кг/сут.) и кальций (1—2 ммоль/кг/сут.). Конечно, добавление калия к инфузионной терапии зависит от диуреза, т.е. его дают, когда закончится физиологическая олигурия. Некоторые авторы рекомендуют начинать добавление натрия, когда диурез достигнет 1—2 мл/кг/ч в течение 6—8 ч и уровень натрия в сыворотке крови будет менее 140 ммоль/л, а растворы калия — когда концентрация калия в сыворотке крови станет менее 5,0 ммоль/л. При установившемся диурезе (более 2 мл/кг/ч) суточные потребности в натрии за сутки — 3—4 ммоль/кг, а при большей массе тела — 2—3 ммоль/кг/сут. Все вышеуказанные величины потребностей приведены для внутривенной инфузионной терапии. При оральной терапии, назогаст-

Таблица 9.11

Осмолярность различных отечественных лекарственных препаратов
(миллиосмоль/литр; Дюков Э.В.)

Изотонический раствор натрия хлорида	- 283,0+0,5
5% раствор глюкозы	-300,0+11,6
10% раствор глюкозы	-618,2+1,0
20% раствор глюкозы	- 1282,0±3,8
40% раствор глюкозы	- 3242,2±23,6
Гемодез	- 264,9+9,8
Полиглюкин	-252,5±12,1
Реополиглюкин	-317,8±4,1
5% раствор аминокапроновой кислоты	- 649,0±7,8
4% раствор натрия гидрокарбоната	- 764,4±6,3
15% раствор маннитола	-941,0±2,3
Лазис	- 302,2+0,6
2,5% раствор аминазина	- 274,0±2,0
Но-шпа	- 1526,5+20,5
1,5% раствор этимизола	-49,1±4,8
Церукал	- 189,3+3,8
Реланиум (в разведении 1:2)	- 2937,3+41,2; 1210,7+5,0
20% раствор натрия оксибутирата	-3269,0+128,9
ГОМК (в разведении 1:2)	- 1675,0180,6
50% раствор анальгина	- 3375,7+35,1
0,06% раствор коргликона	- 0
10% раствор димедрола	- 0
10% раствор альбумина	- **147,8+10,8**
4% раствор калия хлорида	- 3159+41,4
в разведении 1:2	- **1521,0+22,1**
0,25% раствор новокаина	- 8,4±0,5
0,5% раствор новокаина	- 24,6±0,4
Панангин	-741,6±0,8
25% раствор магния сульфата	- 1051,6+1,6
10% раствор кальция хлорида	- 1280,4+1,7
10% раствор кальция глюконата	-293,4+1,4
Бензилпенициллина натриевая **соль 200 000 ЕД/мл**	-928,8±13,0
Раствор ампициллина 100 г/мл	- 869,3±2,7
2,4% раствор эуфиллина	- 133,2+1,6
Раствор кокарбоксилазы	- 440,015,8
20% раствор пирацетама	-1510+1,8
в разведении 1:2	-678,3+21,6
1% раствор викасола	- 129,310,6
5% раствор аскорбиновой кислоты	-453,3+33,9
6% раствор вит. Bi	-221,8+12,7
1 % раствор вит. B_2	- 52,8+0,9
5% раствор вит. B^	-362,0+10,2
Вит. Bi2 - 200 мкг/мл	- 237,416,0
Свежезамороженная плазма	- 264,8+2,5
Концентрированная свежезамороженная плазма	-331,3+1,2

ральном питании потребности в основных электролитах следующие: натрий — 8 ммоль/кг/сут., калий - 7 ммоль/кг/сут., кальция - 2-3 ммоль/кг/сут.

При инфузионной терапии в первую неделю жизни важно контролировать основные параметры биохимического состава плазмы крови: уровень глюкозы — каждые 12—24 ч, концентрации калия, натрия, хлора, кальция, мочевины,

КОС — ежедневно. Кроме того, целесообразно контролировать относительную плотность мочи (нормальные колебания — 1,003—1,015) и диурез (нормальные колебания 2—5 мл/кг/ч, начиная с 6—7-го дня жизни — 50—100 мл/кг/сут.). а также осмолярность плазмы крови (нормальные колебания 260—280 миллиосмоль/л). Нежелательно при инфузионной терапии без специальных показаний использовать гиперосмолярные растворы (табл. 9.11), ибо это увеличивает риск ядерной желтухи при гипербилирубинемиях, язвенно-некротического энтероколита, внутричерепных кровоизлияний.

ДЕГИДРАТАЦИЯ (ОБЕЗВОЖИВАНИЕ)

Этиология. Основные причины — недостаточное поступление жидкости или ее патологические потери. Помимо перечисленных в таблице 9.7 причин потерь воды существуют еще и такие, как рвота, пилоростеноз и другие варианты желудочно-кишечной непроходимости, менингит, инфекции желудочно-кишечного тракта, врожденная гиперплазия коры надпочечников с сольтеряющим синдромом, диареи (инфекции, синдромы мальабсорбции), а также другие факторы, приводящие к обезвоживанию (назогастральные дренажи, потери «в третьем пространстве» при перитонитах, сепсисе, полиурии при канальцевом ацидозе).

Патогенез. Типичен дефицит ОЦК — гиповолемия, сгущение крови, централизация кровотока, снижение диуреза с повышением относительной плотности мочи, тахикардия, гипотензия, метаболический ацидоз, гипокалиемия, а при выраженных степенях — повышение уровня мочевины в крови и отношения азота мочевины к креатинину (норма 25—35:1). У новорожденных дегидратация преимущественно изотоническая или вододефицитная. Соледефицитная дегидратация бывает лишь при сольтеряющей форме адреногенитального синдрома и иногда при пилоростенозе. Усугубляющаяся дегидратация может привести к шоку.

Клиническая картина. Выделяют 3 степени дегидратации — легкую, среднетяжелую и тяжелую (табл. 9.12). В зависимости от условий внутриутробного развития и течения постнатального периода, срока гестации новорожденные поразному переносят дегидратацию, и поэтому приведенные в таблице клинические данные достаточно условны и требуют лабораторного подтверждения.

Лечение начинается с попытки повлиять на причину, вызвавшую дегидратацию, но одновременно надо приступать и к коррекции дефицита ОЦК, нарушений электролитного обмена, КОС.

Общее количество жидкости, необходимой для регидратации, рассчитывают по формуле: V = N + D + C, где V — общий объем жидкости; N — физиологическая потребность в жидкости; D — дефицит жидкости, рассчитанный по дефициту массы; C — продолжающиеся потери при лихорадке (10 мл/кг/сут. на ГС повышения температуры выше 37°С), рвоте и диарее (обычно 20 мл/кг/сут. при выраженной диарее). Рассчитанное количество распределяют на сутки при равномерном введении при помощи инфузионного насоса или капельном введении 1/4 суточной дозы через каждые 6 часов.

Если дегидратация связана с диареей и последняя нетяжелая (I степени), го можно ограничиться оральной регидратацией. Состав растворов — см. в табл. 9.13.

Таблица 9.12

Степени дегидратации у новорожденных

Симптом, признак	Степень дегидратации		
	I	II	III
Выраженность потери массы за сутки Всего за 2-4 дня	3-5% 8-10%	5-9% Более 10%	Более 10% Более 15%
Внешний вид	Ребенок возбужден, беспокоен	Раздраженный крик,вялость	Адинамия, угнетение, летаргия
Сосание	Жадность, активное сосание	Может быть снижено или активное	Может быть снижено или активное
Глаза	Несколько блестят	Запавшие	Резко западают, склеры тусклые
Большой родничок	Выполнен	Западает	Западает
Тургор тканей	Умеренно снижен	Кожная складка расправляется медленно	Резко снижен, кожа сухая, складка расправляется через 2 с и позже
Цвет кожи	Без изменений	Бледная,серая, акроцианоз	Серая, мраморная, могут быть геморрагии, желтуха
Слизистые оболочки	Без изменений	Яркие, суховатые	Сухие, запекшиеся
Тахикардия	Отсутствует	Умеренная	Выраженная, быстрый пульс слабого наполнения
Тоны сердца	Обычные	Приглушены	Глухие
Дыхание	Обычное	Тахипноэ	Глубокое, аритмичное, одышка
Диурез	Нормальный	Снижен, олигурия	Олигурия, анурия

Г.В.Яцык и соавт. (1986), применяя оралит для регидратации новорожденных с диареей, пришли к заключению, что у части детей этот раствор, предложенный Комитетом экспертов ВОЗ, способствует снижению щелочного резерва крови, развитию гипернатриемических судорог, усилению диарейного синдрома. Авторы сочли, что это обусловлено, вероятно, гиперосмолярностью раствора и большим количеством натрия в нем. В связи с этим они и предложили для новорожденных модификацию раствора для оральной регидратации новорожденных (см. табл. 9.13). Доношенным детям они давали раствор в следующем количестве: 1-е сутки - 40-50 мл/кг на 2^е сутки - 50-70 мл/кг; на 3-й сутки - 40-50 мл/кг; недоношенным — соответственно 60—80, 50—60, 40—50 мл/кг/сут. Курс оральной регидратации 3–5 дней. Важно подчеркнуть, что при диарее в настоящее время от кормления грудью или смесями не отказываются, но пропускают одно кормление и снижают далее объем смеси.

При внутривенной инфузионной терапии самое тщательное внимание надо уделить анализу солевых нагрузок (калия, натрия, кальция, магния) в связи

Таблица 9.13

Растворы для оральной регидратации

Ингредиенты	Глюкосолан, Оралит, Раствор ВОЗ	Регидрон, Цитраглюкосолан	Раствор Г.В.Яцык
Натрия хлорид, г	3,5	3,5	0,6
Натрия бикарбонат, г	2,5	-	2,1
Натрия цитрат, г	-	2,9	-
Калия хлорид, г	1,5	2,5	1,9
Глюкоза, г	20,0	10,0	32,7
Вода питьевая, л	1	1	1
Осмолярность, мосм/л	331	260	285
Концентрации, ммоль/л: натрия	80,0	93,3	35,0
калия	20,0	33,5	25,0
хлора	65,0	93,5	35,0
бикарбоната	35,0	-	25,0
цитрата	-	11,7	-

с уровнями этих электролитов у больного новорожденного, необходимостью коррекции КОС, поддерживания гемодинамики.

ОТЕКИ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ

Отек — избыточное накопление жидкости в тканях организма. В данном разделе рассмотрены лишь отеки, связанные с накоплением экстрацеллюлярной жидкости во внесосудистом интерстициальном пространстве с увеличением количества натрия в ней. У новорожденных внеклеточная жидкость кожи и подкожной клетчатки составляет 16% от общего количества воды организма, тогда как у взрослых — лишь 8%. Внеклеточное пространство объединяет интерстициальную и внутрисосудистую жидкость в отношении примерно 3:1.

Отеки разделяют на ограниченные (локальные) и распространенные (генерализованные). Жидкость при генерализованных отеках может накапливаться не только в подкожной клетчатке, но и в мышцах, крупных полостях тела (плевральной, брюшной, перикардиальной). В подобных случаях говорят о развитии водянки (анасарка).

Этиология локальных и генерализованных отеков нередко, но далеко не всегда, различна, а потому деление этиологических факторов на две группы достаточно условно.

Локальные отеки:

а) венозный застой из-за сдавления предлежащей части — родовая опухоль головы, ягодиц и др.;

б) нарушения лимфооттока и венозный застой при отсутствии перемены положения, над местами перелома костей, скоплениями внелегочного воздуха, гематомами, опухолями и др.;

в) травмы, как механические, так и термические, химические (ожоги, контактные дерматиты и др.);

г) инфекции — отек на месте инфекции кожи, подкожной клетчатки; над местом инфекции в глубоких тканях (например, отечность лица в проекциях над пазухами, отечность передней стенки живота при перитонитах и др.);

д) застойный отек при тромбофлебитах, гемангиомах;

е) охлаждение с последующим плотным отеком — склеремой (в настоящее время склерему считают, как правило, проявлением инфекции — микоплазменной, синегнойной и др., сепсиса);

ж) лимфатический отек при пороках развития лимфатических сосудов, тыла стоп - при синдроме Тернера (45, ХО);

з) отек голени наследственный;

ж) системные нарушения (сердечная недостаточность, гипокальциемия, сепсис, аллергия и др.).

Генерализованный отечный синдром новорожденных делят на врожденный и приобретенный.

Врожденный отек плода (водянка плода)

- Гемолитические анемии — гемолитическая болезнь новорожденных, гомозиготная талассемия, дефицит глюкозо-изомеразы эритроцитов.
- Постгеморрагические анемии — фетоматеринская или фетофетальная трансфузия.
- Инфекции — сифилис, парвовирусная и цитомегаловирусная инфекции, врожденный гепатит, токсоплазмоз, болезнь Шагаса — американский трипаносомиаз, лептоспироз.
- Патология почек — врожденный нефроз, тромбоз почечной вены.
- Патология сердца — трикуспидальная недостаточность, преждевременное закрытие межпредсердного отверстия, гипоплазия левого желудочка, субартальный стеноз с фиброэластозом, миокардит, гемангиома правого предсердия, опухоли сердца, сердечные аритмии (суправентрикулярная тахикардия, трепетание и мерцание предсердий, врожденный сердечный блок).
- Патология сосудов — пороки развития сосудов (гемангиома печени, любые артериовенозные пороки и др.), тромбозы нижней полой вены.
- Пороки развития лимфатических сосудов — лимфангиоэктазии, болезнь Нуна, кистозная гигрома.
- Поражения мозга — отсутствие мозолистого тела, мозговые грыжи и другие пороки мозга, массивные внутричерепные геморрагии.
- Патология легких врожденная — кистозные аденомы легких, легочная секвестрация, диафрагмальная грыжа, тератома средостения, лимфангиоэктазия.
- Наследственные болезни обмена — мукополисахаридозы, болезнь Гоше, муколипидозы.
- Опухоли — нейробластома, хориокарцинома, большие тератомы крестца.
- Хромосомные аномалии — трисомии по 13-й, 18-й, 21-й парам хромосом, синдром Тернера.

- Болезни костей — несовершенный остеогенез, ахондроплазия.
- Патология желудочно-кишечного тракта — различные варианты врожденной непроходимости.
- Патология матери — сахарный диабет, лечение матери индометацином, хориоангиома плаценты, красная волчанка, тяжелые гестозы.

Приобретенный генерализованный отечный синдром

- Физиологический отечный синдром, обусловленный гормональным кризом, полицитемией. и
- Избыточная или неадекватная инфузионная терапия. J
- Гипопротеинемия. !
- Синдром неадекватной повышенной секреции антидиуретического гормона.
- Тяжелый декомпенсированный ацидоз.
- Генерализованное тяжелое течение инфекционных процессов, сепсис.
- Иатрогенный нейромышечный паралич.
- Гипотиреоз.
- Избыток стероидных гормонов.
- Обменные нарушения — грубые дефициты цинка, карнитина, витаминов В, РР и др.
- Сердечная недостаточность, обусловленная как болезнями сердца (врожденные пороки, миокардиты и др.), так и электролитными нарушениями, тяжелой гипоксией, легочной гипертензией, полицитемией, синдромом гипервязкости, синдромом открытого артериального протока.
- Сепсис с асцитом.
- Острая почечная недостаточность при пороках развития почек или тромбозах почечных сосудов.
- Тромбозы магистральных сосудов.

Клиническая картина. Локальные отеки выявляют при осмотре — необычное выступание какого-либо участка тела, его припухлость. Кожа над этим участком может быть как неизмененной, так и гиперемированной, синюшной, бледной, блестящей, с петехиальными и другими геморрагиями.

Генерализованные отеки чаще выявляют в области век, периорбитальной области, нижележащих участков конечностей, крестце. Может быть замечена пастозность передней стенки живота, увеличение печени, одышка, тахикардия. Клиническая картина зависит от этиологии отека. Например, при гипотиреозе муцинозный отек может сочетаться с сухостью кожи, запорами, брадикардией и др. При отеках, обусловленных передозировкой инфузионной терапии, четко выявляют избыточную прибавку массы тела, признаки сердечной недостаточности.

Диагноз. При рождении ребенка с врожденной водянкой необходим следующий план обследования:

- анализ крови клинический (с подсчетом количества тромбоцитов и ретикулоцитов, оценкой морфологии эритроцитов);
- определение показателя гематокрита;
- определение групповой и резус-принадлежности крови матери и ребенка, проба Кумбса (прямая с эритроцитами ребенка и непрямая с сывороткой матери);

- определение уровня фетального гемоглобина в крови матери;
- определение уровня общего белка и мочевины в сыворотке крови ребенка;
- электрокардиография и эхокардиография ребенка;
- УЗИ брюшной полости, сердца, головы;
- рентгенологическое исследование грудной клетки и живота.

Если диагноз после этих исследований не установлен, углубляют исследования на инфекции — сифилис, цитомегалию, парвовирусную B19 инфекцию, консультируют ребенка с генетиком и оценивают кариотип.

При приобретенных генерализованных или локальных отеках неясного генеза оценивают клинический анализ крови (количество тромбоцитов и ретикулоцитов, морфология эритроцитов, гематокритный показатель, уровень общего белка в сыворотке крови, натрия, хлоридов, калия, кальция, плазменный гемоглобин, КОС), артериальное кровяное давление. Также необходимо сделать анализ мочи, посев крови, определить уровень мочевины, выяснить, имеются ли признаки ДВС-синдрома, оценить ЭКГ, эхокардиофамму, рентгенофаммы легких и брюшной полости.

Лечение. Проводят целенаправленную терапию: офаничение объема внутривенных вливаний жидкости и натрия, коррекция полицитемии и гипервязкости, электролитных расстройств, гипопротеинемии, артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, инфекции и др.

Диуретики — одно из наиболее частых назначений детям с отеками, но они должны быть офаничены или даже исключены при низком онкотическом давлении плазмы (гипопротеинемия), гиповолемии, низком артериальном кровяном давлении.

Фуросемид (лазикс) — наиболее часто используемый диуретик. Является производным антрониловой кислоты, т.е. сульфаниламидным дериватом, за счет повышения активности синтеза простагландинов дающим два эффекта — мочегонный и сосудорасширяющий (в основном расширение вен). Фуросемид широко назначают при «перефузочных отеках», острой сердечной недостаточности (ибо он снижает преднафузку на сердце), отеке мозга (расширяет вены мозга и несколько уменьшает продукцию спинномозговой жидкости), функциональной почечной недостаточности, накоплении жидкости в легких (при синдроме дыхательных расстройств, бронхолегочной дисплазии, постасфиксической пневмопатии, синдроме открытого артериального протока, синдроме транзиторного тахипноэ и др.). Он тормозит активную реабсорбцию хлоридов (и вместе с ними пассивную реабсорбцию натрия) в толстом отделе восходящего канала петли Генле. В первые сутки жизни в ответ на введение фуросемида диурез недостаточен, особенно у детей, родившихся в асфиксии, а потому его в это время и не назначают. Однако если ребенок испытывал длительно хроническую внутриутробную гипоксию, то и в первые сутки жизни может развиться четкий диуретический ответ на введение фуросемида.

У взрослых после внутривенного введения фуросемида диуретическая реакция развивается уже через 5 мин с максимальным эффектом через 30 мин. У недоношенных детей при таких же условиях ответ начинается через 10—20 мин; максимальный эффект наблюдается через 1—2 ч, но и длится диуретический эффект 5—6 ч, а не 2 ч, как у взрослых. Под влиянием фуросемида выведение ионов Na и K возрастает в 3,8—8 раз в течение 3 ч (по некоторым ав-

торам, даже в 10—35 раз). Период полувыведения фуросемида из крови взрослых 0,5—1,2 ч, а у новорожденных 5—9 ч, но может удлиняться при почечной недостаточности до 19 ч и более. У детей с очень низкой массой при рождении период полувыведения фуросемида из крови может быть 24—48 ч. Исходя из этого, доношенным новорожденным фуросемид назначают 2 раза в сутки (с интервалом 12 ч), а глубоконедоношенным детям — даже 1 раз в сутки.

Разовая доза фуросемида — 1—2 мг/кг массы тела. Максимальная доза фуросемида при назначении внутрь 6 мг/кг, ибо биоэффект при таком способе введения равен примерно 20%. При более частых введениях фуросемида возможно достижение токсической дозы в крови. Побочные эффекты фуросемида: обезвоживание и гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия. Понятно, что при указанных состояниях у ребенка фуросемид противопоказан. При длительном назначении препарата возможны ототоксичность с развитием пониженного слуха или глухоты (особенно этот эффект усиливается при одновременном использовании аминогликозидов), нефрокальциноз, деминерализация костей. Кроме того, на фоне его применения увеличивается частота синдрома открытого артериального протока. Диуретический эффект от повторных введений фуросемида меньший, чем от первого. При необходимости длительной диуретической терапии надо сменить диуретик.

Этакриновая кислота по механизму действия напоминает фуросемид, а потому неэффективна при толерантности детей к фуросемиду. Дозы и пути введения ее те же, что и у фуросемида. Те же и побочные эффекты, но ототоксичность более выражена.

Тиазиды (гипотиазид и др.) применяют у новорожденных сравнительно мало, ибо не изучена их фармакокинетика в этом периоде. Разовая доза препарата при назначении внутрь — 2—5 мл/кг — может быть увеличена до 10 мл/кг, дается 2 раза в день. Период полувыведения дихлортиазида (гипотиазида) у взрослых — 5—16 ч. Биодоступность препарата при даче внутрь 65—75%. Диуретический эффект на первой неделе жизни начинается (после дачи внутрь) через 3—4 ч, максимален — через 5 ч. У более старших детей эффект начинается раньше и длится дольше. Дихлортиазид тормозит обратное всасывание натрия и хлора в проксимальных канальцах. Усиливает выделение с мочой калия и магния. Может способствовать гипергликемии, противопоказан (также, как и фуросемид) у детей с желтухами, при почечной недостаточности, у детей с тяжелыми поражениями печени. Дихлортиазид можно комбинировать с другими мочегонными.

Спиролактоны (альдактон, верошпирон) обладают стероидоподобной молекулой и конкурируют с альдостероном за места связывания на эпителии кортикальных собирательных трубочек, что приводит к снижению экскреции *калия* и влияния альдостерона на синтез пермеаз, регулирующих реабсорбцию натрия. Альдактон — калийсберегающий диуретик, показанный для лечения отеков у больных с гипокалиемиями. Увеличивает выделение с мочой натрия и воды, но эффект развивается постепенно, с максимумом на 3-й день терапии. Период полувыведения из крови 13—24 ч, поэтому дают 1 раз в день или дозу 3,3 мг/кг (60 мг/м^2 поверхности тела) делят на два приема с интервалом 12 ч. Особенно эффективен при отеках, обусловленных повышенной секрецией альдостерона, — тяжелые поражения печени, нефротический синдром, синдром повышенной секреции антидиуретического гормона. У взрослых 90% на-

значенного внутрь альдактона всасывается в кровь, в плазме на 90% связан с альбуминами.

Противопоказан при гиперкалиемиях, анурии. Побочные эффекты — помимо обезвоживания, гипонатриемии и гиперкалиемии, возможны тошнота, рвота, диарея, кожные сыпи, гинекомастия у мальчиков. Может быть дан сочетанно с другими диуретиками, но не калийсберегающими.

Диакарб (диамокс, фонурит, ацетазомин) — временный ингибитор карбоангидразы — фермента наиболее активно функционирующего в канальцах почек и эндотелиальных клетках, капиллярах сосудистого сплетения мозга, слизистой желудка, эритроцитах. Карбоангидраза катализирует взаимодействие CO_2 с H_2O и образование H_2CO_3, которая затем диссоциирует на HCO_3^- и H^+. В канальцах почек H^+ секретируется в просвет в обмен на реабсорбирующийся натрий, а HCO_3^- частично реабсорбируется и частично выводится с мочой. Блокада карбоангидразы диакарбом повышает экскрецию почками натрия (до 3—5% профильтровавшегося), бикарбонатов, воды. Угнетение фермента в эндотелии сосудистого сплетения и капиллярах мозга вызывает два эффекта: снижение образования цереброспинальной жидкости секреции HCO_3^-. Диакарб обладает также противосудорожной активностью у больных эпилепсией, механизм которой не ясен.

Побочными эффектами лечения диакарбом являются гиперхлоремический ацидоз, гипонатриемия, обезвоживание. Кроме того, в связи с тем, что это производное сульфаниламидов, экскретирующееся канальцами почек и далее пассивно реабсорбирующееся, возможны кристаллурия, гематурия, нефрокальциноз, рвота, анорексия и гемолитическая анемия у детей с наследственными дефектами ферментов эритроцитов.

Диакарб хорошо и полно всасывается из желудочно-кишечного тракта с пиком концентрации в крови через 2 часа после приема. Равномерно распределяется по всем тканям. Повышение секреции почками бикарбонатов и натрия начинается через 2—3 ч после внутривенного введения ацетазоламида. Период полужизни препарата в крови 4—10 ч (у взрослых). Фармакокинетика у новорожденных не изучена. Диакарб мало или вообще неэффективен как мочегонное у детей первых пяти дней жизни в связи с физиологическими особенностями почек. Начальная доза диакарба новорожденным — 5 мг/кг внутрь каждые 6 ч. Далее разовая доза может быть повышена до 25 мг/кг, максимальная суточная доза — 80 мг/кг. Фуросемид резко повышает тормозящее влияние диакарба на выработку цереброспинальной жидкости. Большинство неонатологов предпочитает давать диакарб новорожденным через день, а при необходимости длительного назначения (например, при гипертензионно-гидроцефальном синдроме) его назначают 2 раза в неделю.

Вообще прерывистые курсы диуретиков с их чередованием более эффективны, чем повышение дозы одного препарата, ибо позволяют организму восстановить нарушенные запасы минералов, КОС.

ГИПЕРАММОНИЕМИЯ

Наряду с транзиторной гипераммониемией недоношенных, развивающейся в процессе адаптации к условиям внеутробной жизни (см. гл. IV), описыва-

ют и патологическую гипераммониемию у детей, перенесших тяжелую сочетанную перинатальную гипоксию (внутриутробно и асфиксию в родах). Согласно данным М.Смика, у здоровых новорожденных (и доношенных, и недоношенных) уровень азота аммония в плазме крови не превышает 42 мкмоль/л. Он выявил гипераммониемию у 9,8% доношенных детей, перенесших сочетайную перинатальную гипоксию и у 34,3% недоношенных новорожденных. Для транзиторной гипераммониемии, которая чаще протекала бессимптомно, было характерно нормальное отношение между уровнями мочевины и аммиака в плазме крови (в пределах 108—132:1), а для патологической гипераммониемии — снижение этого показателя (80:1 и менее).

Клинически при патологической гипераммониемии отмечают прежде всего разной степени выраженности признаки угнетения деятельности мозга: отсутствие или резко ослабленная реакция ребенка на осмотр, а его зрачков — на свет, снижение или резкое ослабление спонтанной двигательной активности, атонию или резкое понижение мышечного тонуса, арефлексию или ослабление рефлексов новорожденных и сухожильных рефлексов, приступы апноэ, тремор, судороги. Наиболее типичным признаком патологической гипераммониемии является ступор, переходящий в кому. Практически у большинства новорожденных, находящихся в коматозном состоянии, уровень азота аммония в ликворе вдвое выше, чем в плазме крови, хотя у 11 из 12 обследованных в нашей клинике он был выше 62 мкмоль/л.

Лечение патологических гипераммониемии на сегодняшний день — заменные переливания крови, симптоматическая терапия. В то же время стоит отметить, что раннее назначение глубоконедоношенным детям фенобарбитала провоцирует развитие гипераммониемии.

Длительные стойкие гипераммониемии характерны для наследственных аномалий обмена веществ: дефицитов орнитин-транскарбамилазы, карбамилфосфат-синтетазы, ацилкарнитин-транслоказы, ацетил-коэнзимА-дегидрогеназы, а также метилмалоновой, протионовой, изовалериановой ацидемий, цитруллинемии и др.

ГЛАВАХ. РОДОВАЯ ТРАВМА

Термин «родовая травма» объединяет нарушения целостности (и отсюда расстройство функции) тканей и органов ребенка, возникшие во время родов. Перинатальная гипоксия и асфиксия в родах часто сопутствуют родовым травмам, но могут быть и одним из патогенетических звеньев их возникновения.

Частота родовых травм не установлена, ибо она существенно зависит от диагностических подходов и возможностей обследования, а также от искусства и мастерства акушеров, частоты кесаревых сечений и т.д. Однако родовая травма как причина смерти в настоящее время чрезвычайно редка и, по данным M.E.Wegmag (1994), составляет 3,7 на 100 000 живорожденных.

Этиология. Родовая травма — гораздо более широкое понятие, чем акушерская травма; акушерские пособия в родах — одна из причин родовых травм (см. рис. 10.1). Травматичность же акушерских пособий определяется не только навыками акушера, но и тем, каким плод вступает в роды. Продолжительная внутриутробная гипоксия, тяжелая интранатальная асфиксия увеличивают вероятность родового травматизма даже при нормальном течении родового акта.

Предрасполагающими факторами к развитию родовой травмы являются:

- ягодичное и другие аномальные предлежания;
- макросомия, большие размеры головы плода;
- переношенность;
- затяжные и чрезмерно быстрые (стремительные) роды;
- глубокая недоношенность;
- олигогидроамнион;
- аномалии развития плода;
- уменьшение размеров (инфантилизм, последствия рахита и др.) и повышенная ригидность родовых путей (пожилые первородящие, избыток витамина D во время беременности);
- акушерские пособия — повороты на ножку, наложение полостных или выходных акушерских щипцов, вакуумэкстрактора и др.

Примерами чисто акушерских травм являются переломы черепа, конечностей, ключиц.

Клиническая картина. *Травмы мягких тканей.* Петехии и экхимозы, ссадины на различных участках тела — самое частое проявление родового травматизма. Они могут быть на месте предлежащей части плода в родах, наложения щипцов или электродов при внутриутробном мониторинге, взятия крови из головы плода. Родовая травма может возникнуть в результате реанимационных мероприятий, захвата рукой акушера при внутриутробных пособиях. Небольшие ссадины и порезы требуют лишь местных антисептических мероприятий — обработка спиртовыми растворами анилиновых красителей, повязка и др. Пете-

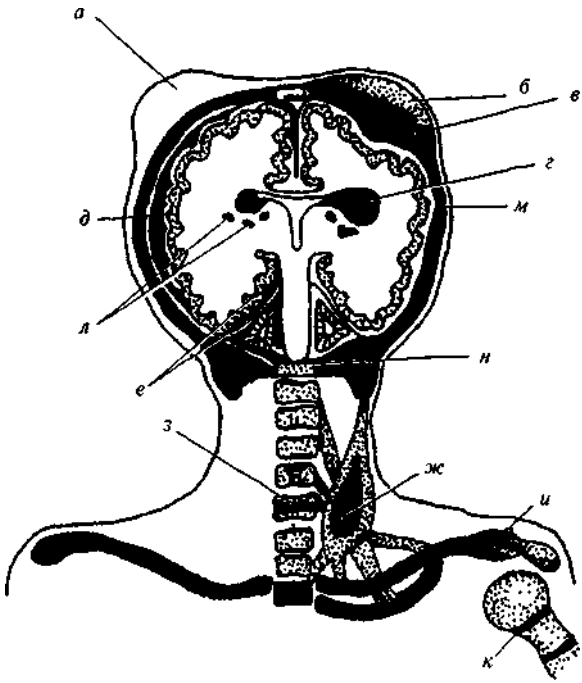


Рис. 10.1. Локализация повреждений при родовой травме по Х.Эссбаху:
а — родовая опухоль мягких тканей; б— кефалогематома; *в* — эпидуральная гематома; г - кровоизлияние в вещество мозга *(л)* с прорывом в желудочек; *д* — лептоменингеальное кровоизлияние, которое может быть также и следствием асфиксии без травмы; *е* — кровоизлияние в мозжечковый намет с его разрывом; *ж* — кровоизлияние в грудино-ключично-сосцевидную мышцу; з — перелом VI шейного позвонка; *и* — перелом ключицы; *к* - эпифизиолиз; *м* — субдуральное кровоизлияние; н — подвывих I шейного позвонка

хии и экхимозы рассасываются самостоятельно в течение нескольких дней — 1 недели жизни.

Адипонекроз возможен на месте сдавления рукой акушера или неонатолога. Клиника и тактика — см. в гл. ХШ.

Повреждения и кровоизлияния в грудино-ключично-сосцевидную мышцу бывают при наложении щипцов, ручных пособиях, особенно при родах в ягодичном предлежании. Разрыв мыши обычно возникает в нижней трети (стернальной части). В области повреждения и гематомы прощупывается небольшая, умеренно плотная или тестоватой консистенции опухоль. Иногда впервые ее диагностируют к середине — концу первой недели жизни, когда развивается кривошея — голова ребенка наклонена в сторону поврежденной мышцы, а подбородок повернут в противоположную сторону. Нередко кровоизлияние в мышцу сочетается со спинальной травмой.

Дифференцировать гематому грудино-ключично-сосцевидной мышцы надо с врожденной мышечной кривошеей, патогенез которой не ясен. В некото-

рых случаях фиброзное перерождение мышцы до родов связано с аномалией положения плода, небольшим количеством околоплодных вод и давлением на мышцу костной части таза матери, а иногда является проявлением множественного поражения костно-мышечной системы (позвоночник, кости черепа и др.), вероятно, наследственного генеза.

Диагноз ставят на основании обнаружения вышеописанного положения головы, асимметрии лица и укороченной плотной грудино-ключично-сосцевидной мышцы, меньших размеров ушной раковины на стороне поражения. При двустороннем процессе голова наклонена вперед, усилен шейный лордоз, ограничена подвижность позвоночника в шейном отделе.

Лечение заключается в создании корригирующего положения головы (валики, способствующие ликвидации патологического наклона головы и поворота лица), применении сухого тепла, физиотерапии (электрофорез с йодистым калием), несколько позже — массажа. При неэффективности требуется хирургическая коррекция, которую проводят в первом полугодии жизни.

Родовая опухоль — припухлость мягких тканей головы при головном предлежании или на месте наложения вакуум-экстрактора; она нередко синюшна, со множеством петехий или экхимозов, может быть причиной гипербилирубинемии. Лечения не требует, самостоятельно проходит через 1—3 дня; дифференцируют с кефалогематомой (см. ниже), кровоизлиянием под апоневроз.

Кровоизлияние под апоневроз проявляется тестоватой припухлостью, отеком теменной и затылочной части головы. В отличие от кефалогематомы припухлость не ограничена пределами одной кости, а от родовой опухоли — может увеличиваться по интенсивности после рождения. Факторами риска являются: вакуум-экстрактор и другие акушерские пособия в родах. Нередко является причиной развития постгеморрагической анемии в первые дни жизни, ибо в ней может быть до 260 мл крови (Plauche W.C., 1980), а далее — гипербилирубинемии. Возможно инфицирование. При больших размерах кровоизлияния необходимо исключить наследственные геморрагические болезни. Необходима рентгенограмма черепа для исключения переломов. Нередко сочетается с признаками внутричерепной родовой травмы. Согласно W.C.Plauche (1980), летальность достигает 25%. Кровоизлияние резорбируется через 2—3 недели.

Кефалогематома. Наружная кефалогематома — кровоизлияние под надкостницу какой-либо кости свода черепа; может появиться четко лишь через несколько часов после родов (чаще в области одной или обеих теменных и реже в области затылочной кости); наблюдается у 0,4—2,5% новорожденных (Mangurten H . H . , 2002). Опухоль вначале имеет упругую консистенцию, никогда не переходит на соседнюю кость, не пульсирует, безболезненна, при осторожной пальпации обнаруживается флюктуация и как бы валик по периферии. Поверхность кожи над кефалогематомой не изменена, хотя иногда бывают петехии. В первые дни жизни кефалогематома может увеличиваться, нередко наблюдается желтуха из-за повышенного внесосудистого образования билирубина. На 2—3-й неделе жизни размеры кефалогематомы уменьшаются, и полная резорбция наступает к 6—8-й неделе. В некоторых случаях возможно обызвествление, редко — нагноение.

Причина поднадкостничного кровоизлияния — отслойка надкостницы при движениях головы в момент ее прорезывания, реже — трещины черепа (5—25%).

Вследствие этого всем детям с большими кефалогематомами (диаметр более 6 см) необходимо делать рентгенограмму черепа для исключения трещины.

Очень редко кефалогематома — первое проявление наследственных коагулопатий. У недоношенных кефалогематома может ассоциироваться с генерализованным внутриутробным микоплазмозом.

Дифференциальный диагноз проводят с родовой опухолью (переходит через швы, исчезает через 2—3 дня), кровоизлиянием под апоневроз (плоское, тестоватой консистенции, проходит над швами, флюктуирует), мозговыми грыжами (выпячивание мозговых оболочек и вещества мозга через родничок и дефекты кости; пульсируют, отражая дыхательные движения, расположены чаще в области лба; на рентгенограмме черепа виден дефект кости).

Лечение. Первые 3—4 дня жизни кормить сцеженным материнским молоком из бутылочки, а далее при стабильном состоянии приложить ребенка к груди. Витамин К (если не введен при рождении) однократно внутримышечно. Несмотря на то, что иногда кефалогематомы инфицируются, кальцифицируются, и после рассасывания больших (более 8 см в диаметре) кровоизлияний может резко истончаться подлежащая костная пластинка или образовываться костные кистеобразные наросты, неонатологи на протяжении многих лет отказывались от какого-либо хирургического вмешательства. В настоящее время тактика несколько меняется: принято пунктировать кефалогематомы более 6—8 см в диаметре в конце первой недели жизни. Линейные трещины черепа какого-либо специфического лечения не требуют.

Паралич лицевого нерва. Встречается при повреждении наложенными выходными акушерскими щипцами периферического участка нерва и его ветвей. Характеризуется опущением и неподвижностью угла рта, его припухлостью, отсутствием носогубной складки, надбровного рефлекса, неплотным закрытием век на стороне поражения, асимметрией рта при крике, слезотечением (подробности — см. гл. IV). Дифференцируют с синдромом Мебиуса (отсутствие ядра нерва), внутричерепными кровоизлияниями. Лечение проводят при консультации с невропатологом.

Родовые травмы костей, как и внутрибрюшинные, всегда требуют консультации с детским хирургом, а потому они изложены в главе XXIII.

Родовая травма спинного мозга и плечевого сплетения. Существуют два подхода к трактовке «акушерских параличей плеча» и «врожденных параличей плеча», описанных впервые еще в XIX в. Эрбом и Дюшенном и носящих имя первоописателей: следствие травмы плечевого сплетения и следствие травмы спинного мозга. В России среди неонатологов более популярна точка зрения Александра Юрьевича Ратнера и его школы: в большинстве случаев паралич Дюшенна—Эрба обусловлен поражениями позвоночника и спинного мозга. Зарубежные же специалисты и ряд неврологов России считают эту патологию следствием поражения плечевого сплетения.

Согласно данным А.Ю.Ратнера и его школы, спинальная травма развивается в 2—3 раза чаще, чем внутричерепная. У 40—85% умерших новорожденных при специальных исследованиях находят травму спинного мозга, но лишь в 20% случаев ее расценивают как причину смерти. При тщательном неврологическом осмотре А.Ю.Ратнер и его сотрудники так называемые акушерские параличи рук диагностируют у 2—2,5% новорожденных. В то же время за рубе-

жом врожденные параличи рук диагностируются намного реже: например, в Англии и Ирландии — 0,42 на 1000 живорожденных (Evans-Jones G. et al., 2003), и ни в одной стране мира, по данным этих авторов, не превышает 2,0 на 1000. Связано ли это с более совершенной акушерской тактикой и более высокой частотой кесаревых сечений за рубежом или с гипердиагностикой — у нас, не ясно. Нам кажется, что все же более справедлива точка зрения А.Ю.Ратнера, и с этих позиций мы излагаем материал, хотя в части случаев, конечно, возможно и поражение лишь плечевого сплетения.

Этиология. Причиной поражений спинного мозга является форсированное увеличение расстояния между плечиками и основанием черепа, что наблюдается при тяге за голову при фиксированных плечиках и тяге за плечики при фиксированной голове (при ягодичном предлежании), чрезмерной ротации (при лицевом предлежании у 25%). В момент родов у таких детей нередко использовали наложение щипцов, вакуум-экстрактор, различные ручные пособия.

Патогенез. Могут иметь значение различные факторы:

1. *Дефекты позвоночника:* подвывих в суставах I и II шейных позвонков, блокировка атланто-аксиальных и межпозвоночных суставов ущемленной в них капсулой, смещение тел позвонков (дислокация I—II позвонков), перелом шейных позвонков и их поперечного отростка, аномалии развития позвонков (незаращение дужек, недоразвитие дужки I шейного позвонка, отсутствие ее в задней части).

2. *Кровоизлияния в спинной мозг и его оболочки,* эпидуральную клетчатку вследствие надрывов сосудов или повышения их проницаемости.

3. *Ишемия в бассейне позвоночных артерий* из-за стеноза, спазма или их окклюзии, сдавление артерии Адамкевича, отек спинного мозга.

4. *Повреждение межпозвоночных дисков*.

В механизме травматического повреждения спинного мозга, по А.Ю.Ратнеру, ведущая роль принадлежит все же нарушению кровообращения в бассейне позвоночных артерий с развитием ишемии в области ствола мозга, мозжечка и шейного отдела спинного мозга. Сосудистые нарушения возникают при резкой флексии, тракции или торсии шейного отдела позвоночника плода в родах. При родах в тазовом предлежании наибольшая нагрузка падает не только на шейный, но и на грудной и поясничный отделы спинного мозга. Тракция за туловище новорожденного при фиксированной головке может привести к растяжению позвоночника до 4—5 см, а спинного мозга — до 0,5—0,6 см, поэтому травма позвоночника встречается реже, чем травма спинного мозга.

Н.Г.Паленова и А.Ю.Ратнер отмечают, что при тяжелой внутриутробной гипоксии имеется поражение мотонейронов передневнутреннеи группы клеток переднего рога, т.е. повреждения спинного мозга могут развиваться антенатально, приводя к асфиксии в родах.

Патогенез повреждения шейных корешков и плечевого сплетения до сих пор активно обсуждается. Наряду с механическими факторами (натяжение нервных стволов, давление ключицей или ротированным плечом) при акушерских манипуляциях, выпадении ручек, указывают на возможную роль внутриутробных изменений плечевого сплетения, нарушений сегментарного кровообращения спинного мозга, в том числе и при травмах позвоночника.

Клиническая картина зависит от локализации и вида повреждения. При наличии травмы шейного отдела позвоночника, как правило, имеется болевой симптом (перемены положения ребенка, взятие его на руки и особенно исследование симптома Робинсона вызывают резкий плач). Кроме того, могут быть фиксированная кривошея, укороченная или удлиненная шея, напряжение шейно-затылочных мышц, кровоподтеки и уплотнение мягких тканей шеи, отсутствие пота и сухая кожа над местом поражения.

При повреждении верхнешейных сегментов (Q—C[y) наблюдается картина спинального шока: вялость, адинамия, диффузная мышечная гипотония, тенденция к гипотермии, артериальной гипотонии, гипо- или арефлексия; сухожильные и болевые рефлексы резко снижены или отсутствуют; полный паралич произвольных движений дистальнее места травмы или спастический тетрапарез. С момента рождения отмечается синдром дыхательных расстройств (дыхание затруднено, тахипноэ или аритмия дыхания, межреберные промежутки сглажены или западают, живот вздут). Типичным является усиление дыхательных расстройств при перемене положения больного, вплоть до апноэ (Кучеров А.П., 1993).

Характерна задержка мочеиспускания (нейрогенный мочевой пузырь) или периодическое недержание мочи. При осмотре ребенка можно обнаружить «позу лягушки». Нередко голова повернута в какую-либо сторону (часто на этой же стороне обнаруживается спастическая кривошея). Могут также выявляться очаговые симптомы поражения III, VI, VII, IX, X пар черепных нервов и вестибулярной порции VIII пары. Сочетание симптомов поражения ствола мозга, нарушения функции тазовых органов и двигательных расстройств по миотоническому типу свидетельствует об ишемии в вертебробазилярном бассейне. Причиной смерти новорожденных являются дыхательные расстройства и приступы асфиксии после рождения, шок.

Парез диафрагмы *(синдром Кофферата)* развивается при травме плечевого сплетения (n. frenicus), спинного мозга на уровне Сщ—C_{IV}. Может быть изолированным или у 75% детей сочетаться с верхним парезом или тотальным параличом руки. Повреждение диафрагмального нерва чаще наблюдается при левостороннем парезе Дюшенна—Эрба.

Ведущим симптомом в клинике пареза диафрагмы является синдром дыхательных расстройств: одышка, усиливающаяся при перемене положения, аритмичное дыхание, приступы цианоза. При осмотре новорожденного выявляется асимметрия грудной клетки, отставание в акте дыхания пораженной половины, парадоксальное дыхание (западение брюшной стенки на вдохе и ее выпячивание на выдохе); при аускультации на стороне пареза выслушиваются ослабленное дыхание и нередко крепитирующие хрипы. У больных с парезом диафрагмы вследствие снижения давления в плевральной полости и недостаточной вентиляции может развиться пневмония, особенностью которой является крайне тяжелое и затяжное течение. Возможна припухлость в области шеи на стороне пареза (затруднен венозный отток). Характерной является рентгенологическая картина: на стороне поражения купол диафрагмы стоит высоко, глубокие реберно-диафрагмальные синусы, а на здоровой стороне купол диафрагмы несколько уплощен за счет компенсаторной эмфиземы. Может наблюдаться смещение органов средостения в противоположную сторону, что нередко сопровождается признаками сердечной недостаточности (тахикардия, глу-

хость сердечных тонов, систолический шум, увеличение печени). Иногда парез диафрагмы не дает четкой клинической картины, а выявляется лишь рентгенологически и, наоборот, легкие формы пареза диафрагмы могут быть рентгенонегативными. Синдром Кофферата обнаруживается сразу же после рождения ребенка или при ухудшении его состояния. При легких формах пареза диафрагмы возможно самопроизвольное восстановление. При тяжелых парезах в большинстве случаев функция диафрагмы полностью или частично восстанавливается в течение 6–8 недель. Прогноз ухудшается при сочетании паралича диафрагмы с тотальным параличом верхней конечности.

Парезы и параличи Дюшенна—Эрба развиваются при поражении спинного мозга на уровне G^Cyi или плечевого сплетения. Клиническая картина паралича Дюшенна—Эрба довольно типична: пораженная конечность приведена к туловищу, разогнута в локтевом суставе, повернута внутрь, ротирована в плечевом суставе, пронирована в предплечье, кисть в ладонном сгибании и повернута назад и кнаружи. Голова чаще наклонена и повернута. Шея кажется короткой с большим количеством поперечных складок, иногда с упорным мокнутием. Поворот головы обусловлен наличием спастической или травматической кривошеи. Мышечный тонус снижен в проксимальных отделах, вследствие чего затруднено отведение плеча, поворот его кнаружи, подъем до горизонтального уровня, сгибание в локтевом суставе и супинация предплечья.

При положении ребенка на ладони лицом вниз паретичная конечность свисает, а здоровая рука отделяется от туловища глубокой продольной складкой (симптом «кукольной ручки» Новика), в подмышечной впадине иногда отмечается обилие складок в виде островка («подмышечный островок») и кожная перетяжка в проксимальном отделе паретичного плеча (при наличии ее необходимо исключить перелом плеча). Пассивные движения в паретичной конечности безболезненны (!), снижены рефлексы Моро, Бабкина и хватательный, отсутствует сухожильный рефлекс двуглавой мышцы. При пассивных движениях паретичной руки в плечевом суставе может быть обнаружен симптом «щелканья» (симптом Финка), возможен подвывих или вывих головки плечевой кости вследствие снижения тонуса мышц, фиксирующих плечевой сустав (подтверждается рентгенологически). Патологическая установка плеча и предплечья приводит к формированию внутриротаторной контрактуры плеча и пронаторной контрактуры предплечья (контрактура Фолькмана). При тяжелом поражении Cγ и Cvi в процесс могут вовлекаться пирамидные пути, что обусловливает появление симптома пирамидной недостаточности в ноге на стороне поражения (усиление коленного и ахиллова рефлекса, реже повышение мышечного тонуса в приводящих мышцах бедра). Проксимальный паралич Дюшенна—Эрба чаще возникает справа, может быть и двусторонним, сочетаться с повреждением диафрагмального нерва и церебральной симптоматикой. Нередко положителен симптом натяжения нервных стволов.

Нижний дистальный паралич Дежерин—Клюмпке возникает при травме спинного мозга на уровне Суц—T| или среднего и нижних пучков плечевого сплетения. Отмечается грубое нарушение функции руки в дистальном отделе: резко снижена или отсутствует функция сгибателей кисти и пальцев, межкостных и червеобразных мышц кисти, мышц тенара и гипотенара. Мышечный тонус в дистальных отделах руки снижен, отсутствуют движения в локтевом сус-

таве, кисть имеет форму «тюленьей лапки» (если преобладает поражение лучевого нерва) или «когтистой лапки» (при преимущественном поражении локтевого нерва). При осмотре кисть бледна, с цианотичным оттенком (симптом «ишемической перчатки»), холодна на ощупь, мышцы атрофируются, кисть уплощается. Движения в плечевом суставе сохранены, рефлекс Моро снижен, рефлексы Бабкина и хватательный отсутствуют. Повреждение шейных симпатических волокон характеризуется появлением *синдрома Бернара—Горнера* (птоз, миоз, энофтальм) на пораженной стороне.

Тотальный паралич верхней конечности (паралич Керера) наблюдается при повреждении Cγ—T| сегментов спинного мозга или плечевого сплетения, чаще бывает односторонним. Клинически характеризуется отсутствием активных движений, резкой мышечной гипотонией (может быть симптом «шарфа»), отсутствием врожденных и сухожильных рефлексов, трофическими расстройствами. Как правило, отмечается синдром Бернара—Горнера.

Паралич Дюшенна—Эрба и паралич Керера, если они сочетаются с нарушением целостности позвоночника (дислокация, перелом и др.), могут осложниться *синдромом Унтерхарншейдта:* при резком повороте головы возникает спазм позвоночной артерии, развивается ишемия ретикулярной формации, возникает клиника спинального шока, что может явиться причиной летального исхода; в более легких случаях наблюдается диффузная мышечная гипотония, акроцианоз, похолодание кистей, стоп, парезы верхних конечностей, бульбарные нарушения. При улучшении состояния неврологическая симптоматика регрессирует.

Повреждение грудного отдела спинного мозга (Tj—Tχπ) клинически проявляется дыхательными расстройствами в результате нарушения функции дыхательных мышц грудной клетки: межреберные промежутки западают в тот момент, когда диафрагма осуществляет вдох. Вовлечение в процесс сегментов спинного мозга на уровне Tщ—TVi клинически проявляется спастическим нижним парапарезом.

Травма нижнегрудных сегментов спинного мозга проявляется симптомом «распластанного живота» вследствие слабости мышц брюшной стенки. Крик у таких детей слабый, но при давлении на брюшную стенку становится более громким.

Травма спинного мозга в пояснично-крестцовой области проявляется нижним вялым парапарезом при сохранении нормальной двигательной активности верхних конечностей. Мышечный тонус нижних конечностей снижен, активные движения резко ограничены или отсутствуют. При осмотре: нижние конечности находятся в «позе лягушки», при придании ребенку вертикального положения ноги его свисают, как плети, отсутствуют рефлексы опоры, автоматической походки и Бауэра, угнетены коленные и ахилловы рефлексы, наблюдается симптом «кукольной ножки». В результате нарушения синергизма отдельных мышечных групп у детей возникает паралитическая косолапость, при которой, в отличие от врожденной, можно пассивно выводить стопу в правильное положение. Нередко вторично формируются подвывихи и вывихи бедер. При вовлечении в процесс крестцовых сегментов исчезает анальный рефлекс, может наблюдаться зияние ануса, недержание мочи (выделение мочи частыми каплями вне акта мочеиспускания) и кала. В последующем прогресси-

руют трофические расстройства: гипотрофия ягодичных мышц (симптом «проколотого мяча»), сглаженность складок на бедрах, атрофия мышц нижних конечностей, развитие контрактур в области голеностопных суставов.

Местные симптомы при травмах грудного и поясничного отдела позвоночного столба: напряжение паравертебральных мышечных валиков, деформации по типу кифоза или кифосколиоза, выстояние «остистого отростка» поврежденного позвонка, экхимозы над местом поражения.

Наиболее тяжелым видом натального повреждения спинного мозга является частичный или полный *разрыв спинного мозга* (преимущественно в шейном и верхнегрудном отделах). Характерными признаками являются вялые парезы (параличи) на уровне поражения и спастические параличи ниже уровня повреждения, нарушение функции тазовых органов (непроизвольное мочеиспускание и дефекация или запоры) с присоединением инфекции мочевых путей. При травме с разрывом спинного мозга в первые часы и дни жизни неврологическая симптоматика может быть такой же, как при кровоизлияниях, отеке мозга, шоке, и ребенок может умереть в течение нескольких часов еще до появления «спинальной» неврологической симптоматики.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз натального повреждения спинного мозга устанавливается на основании тщательного изучения анамнеза и типичной клинической картины. Для подтверждения диагноза необходима рентгенография позвоночника (выявление пороков развития и травматических повреждений), рентгенография грудной клетки (для диагностики паралича диафрагмы).

Рентгенограмму позвоночника осуществляют в двух проекциях. Для выявления подвывиха атланта делают прямой снимок со слегка запрокинутой головой ребенка (на 20—25°), а рентгеновский луч центрируют на область верхней губы.

Краниография и осмотр окулиста показаны при подозрении на сочетанную травму головного и спинного мозга, особенно при повреждении верхних шейных сегментов.

Электромиография позволяет выявить преганглионарные (наличие денервационных потенциалов) и постганглионарные (электромиограмма без патологии) нарушения при параличах.

Следует помнить, что при вялых парезах спинального происхождения, в отличие от центральных параличей, отсутствуют сухожильные рефлексы и имеются трофические расстройства.

Дифференциальную диагностику параличей верхних конечностей следует проводить с:

- переломом ключицы;
- эпифизиолизом;
- остеомиелитом плеча (при этом наблюдается припухлость и гиперемия сустава, крепитация, болезненность при пассивных движениях в области плечевого сустава; необходимо рентгенологическое исследование, при котором к 7—10-му дню жизни обнаруживается расширение суставной щели, а в последующем — костные изменения; кроме того, имеются симптомы интоксикации, в крови — нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево; иногда с диагностической целью проводится пункция сустава);

• врожденной гемигипоплазией (имеется черепно-лицевая асимметрия с недоразвитием половины туловища и одноименных конечностей).

Кроме того, травматические повреждения спинного мозга необходимо дифференцировать с пороками развития спинного мозга (отсутствие положительной динамики на фоне комплексного лечения); синдромом Маринеску—Сегрена (показаны нейросонография или компьютерная томография для выявления атрофии мозжечка и осмотр окулиста в динамике для выявления катаракты); с врожденными миопатиями (минимальная положительная динамика на фоне лечения, решающими в диагнозе являются электромиография и гистологическое исследование биопсированных мышц); артрогрипозом, инфантильным миофиброматозом.

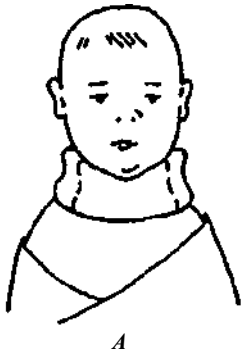
Лечение. При подозрении на родовую травму позвоночного столба и спинного мозга первым мероприятием является иммобилизация головы и шеи. Это можно сделать ватно-марлевым воротником типа Шанца, а при объективном выявлении переломов шейных позвонков, подвывихов и вывихов — вытяжением при помощи маски с грузом 150—330 г до исчезновения болевого синдрома (рис. 10.2). Особую популярность приобрел простой и эффективный способ иммобилизации, предложенный О.М.Юхновой и соавт. (1988), при помощи кольцевидной ватно-марлевой повязки по типу пелота: измеряют окружность головы ребенка сантиметровой лентой, изготовляют кольцевидную ватно-марлевую повязку (рис. 10.3) с таким расчетом, чтобы ее внутренний диаметр был на 2—3 см меньше окружности головы ребенка. Голову ребенка помещают в эту повязку, шее придают функционально выгодное положение и пеленают ребенка вместе с повязкой. Эту процедуру оптимально сделать уже в родильном зале. Срок иммобилизации 10—14 дней. Возможна иммобилизация и при помощи вакуумного матраца.

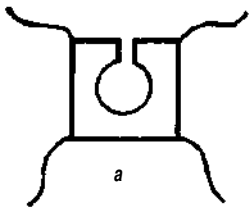
С целью снятия болевого синдрома назначают седуксен, реланиум по 0,1 мг/кг 2—3 раза в сутки, а при сильных болях — фентанил 2—10 мкг/кг каждые 2—3 ч, морфин или промедол в той же дозе, что и седуксен (0,1 мг/кг, хотя ее можно повышать до 0,2 мг/кг).

Внутримышечно вводят викасол (если витамин К не вводили при рождении).

Важен щадящий уход, осторожное пеленание с обязательным поддерживанием головы и шеи ребенка матерью или медицинской сестрой; кормление — из бутылочки или через зонд до снятия болевого синдрома и стабилизации состояния ребенка.

В подостром периоде назначают лечение, направленное на нормализацию функции ЦНС (ноотропил, пантогам), улучшение трофических процессов в мышечной ткани (АТФ, витамины B_1, B_6 и с конца 2-й недели — витамин B_{12} в возрастной дозировке внутримышечно, до 15—20 инъекций). Восстановление нервно-мышечной проводимости добиваются при помощи препаратов: дибазол, галантамин, прозерин, оксазил, сангвиритрин. С 3—4-й недели используют препараты рассасывающего действия (коллагеназа, лидаза) и улучшающие миелинизацию (глиатилин, церебролизин в сочетании с АТФ и витамином B_{12} внутримышечно, до 15—20 инъекций). Одновременно с 8—10-го дня показана физиотерапия: в первую очередь электрофорез на шейный отдел позвоночника с препаратами, улучшающими мозговое кровообращение и сни-





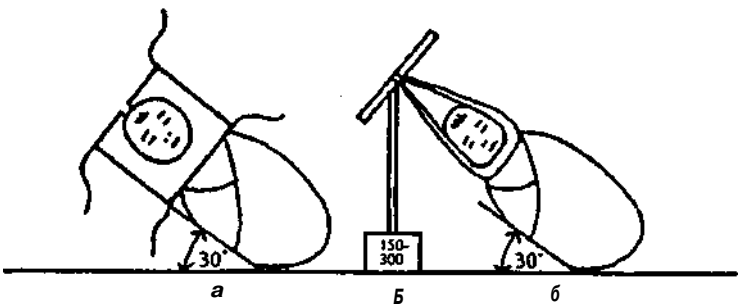


Рис. 10.2. Иммобилизация шейного отдела позвоночника:

А — повязка из пеленки типа воротника Шанца; *Б* — «масочное вытяжение»: *а* — марлевая маска с вырезанным отверстием для шеи ребенка; *б* — ребенок с иммобилизованной шеей при помощи масочного вытяжения (груз 150-300 г).

Рис. **10.3.** Иммобилизация шеи по способу О.М.Юхновой - при помощи «бублика»

мающими болевую реакцию; в дальнейшем — тепловые процедуры (парафин, озокерит), диадинамические токи, электростимуляция, позднее — иглорефлексотерапия.

При травме шейного отдела используют электрофорез 0,5—1,0% раствора эуфиллина с одного полюса и 0,1—1,0% раствора никотиновой кислоты — с другого. Согласно А.Ю.Ратнеру, один из электродов располагают в шейно-затылочной области на уровне верхних позвонков, а другой укладывают на рукоятку грудины; сила тока не должна превышать 1 мА, длительность процедуры — 6—7 мин. На курс 10—12 процедур. При стихании острых явлений показан массаж, сначала общеукрепляющий, а при улучшении состояния — тонизирующий с элементами точечного массажа, целесообразно применение гидрокинезотерапии с 3—4-й недели жизни (температура воды 37—36,5°С, продолжительность ванны — до 10 мин, в воду добавляют морскую соль, хвойный экстракт, всего 10—15 процедур). Для получения стойкого терапевтического эффекта при тяжелых травмах спинного мозга курс лечения проводится не менее 2-3 раз на 1-м году жизни. С целью улучшения анаболических процессов с 3-й недели жизни можно использовать адаптогены (элеутерококк, женьшень).

За рубежом не принято назначать такую — либо медикаментозную или физиотерапию в нашем понимании детям с параличами плечевого сплетения, там ограничиваются укладками, фиксирующими поврежденную конечность в физиологическом положении, массажем, специальными упражнениями с конца первой недели жизни, а в странах Азии добавляют иглотерапию.

Прогноз натальной травмы спинного мозга зависит от степени тяжести и уровня поражения.

При легкой травме, часто характеризующейся преходящей ишемией, может наступить спонтанное выздоровление в течение 3—4 мес. Иногда мышечная слабость в паретичной конечности может сохраняться более длительное время; паретичная рука менее активна, отмечается ее отставание при попытке взять игрушку.

При среднетяжелом и тяжелом поражении спинного мозга, когда имеются органические изменения, восстановление нарушенных функций идет медленно, требуется длительное восстановительное лечение.

При грубых органических нарушениях происходит дегенерация нервных волокон, развиваются атрофии мышц, контрактуры, сколиоз, шейный остеохондроз, вывих бедра, косолапость, в дальнейшем требующие ортопедического лечения.

По А.Ю.Ратнеру, отдаленными последствиями родовой спинальной травмы могут быть периферическая цервикальная недостаточность (гипотрофия мышц плечевого пояса, выступающие лопатки, общий миопатический синдром с гипергибкостью ребенка), острые нарушения мозгового и спинального кровообращения, близорукость, нарушения слуха, ночной энурез, судорожные состояния, синдром внезапной смерти, гипертоническая болезнь, атеросклероз и даже импотенция. На первом году жизни у детей может быть синдром рвоты и срыгиваний.

По данным G.Evans-Jones и соавт. (2003), из 276 детей с врожденными параличами плеча (Англия и Ирландия) у 52% детей к 6 месяцам наступило полное выздоровление, а у 12% оно не наблюдалось и к 1—1,5 годам. Именно у та-

ких детей может идти речь, по мнению авторов, о микрохирургических операциях на плечевом сплетении.

Профилактика. Очень важны принципы антенатальной охраны плода и мониторинг его состояния в родах, совершенствование акушерской тактики. Существует старый афоризм «вся наша жизнь — компромисс с акушером». Н.М.Максимович-Амбодик в 1785 году писал: «Поистине счастливы жены, кои с пособием природы рожают детей благополучно сами, не имея нужды в помощи чужой», а А.Ю.Ратнер (1991) говорил еще более резко: «Счастлив ребенок, к которому не прикоснулась рука акушера».

В настоящее время считается, что избыточная активность акушерки вредна: женщина должна рожать по возможности самостоятельно, а акушерка — не извлекать плод, а лишь поддерживать его, чтобы он не провисал во время рождения, не стремясь «защитить промежность», изменить естественный ход событий. Целостность промежности нередко сохраняется ценой травмы ребенка (особенно часто позвоночника). Не следует разгибать, поворачивать голову ребенка, тянуть за нее, нужно чаще проводить оперативное расширение вульварного кольца, аккуратнее извлекать ребенка при кесаревом сечении, не тянуть время с принятием решения о нем.

Родовая травма головного мозга — см. главу XI.

ГЛАВАXI. ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

По данным Комитета экспертов ВОЗ, у 10% детей можно диагностировать нервно-психические заболевания, 70—80% которых, по мнению детских невропатологов, связаны с перинатальными поражениями мозга (Якунин Ю.А., 1984). По данным президента Союза педиатров России А.А.Баранова, распространенность перинатальных форм поражения ЦНС в 90-е годы прошлого века у нас в стране возросла на 35%. Более того, согласно А.Ю.Ратнеру (1996), грубые поражения ЦНС можно при тщательном неврологическом обследовании выявить у 10% новорожденных, менее грубые, постепенно исчезающие в течение года, — у 23—27%. Мы уверены, что такая высокая частота диагностики неврологической патологии у новорожденных — следствие гипердиагностики.

Истинную частоту перинатальных поражений мозга нельзя считать установленной, что обусловлено нечеткостью критериев, позволяющих отдифференцировать неврологическую патологию у новорожденных от нормы, переходные состояния от нормы к патологии (девиантные состояния). Для решения вопроса о неврологической норме у взрослых и подростков активно используются функциональные, нагрузочные тесты, динамическое наблюдение, то же самое необходимо и для оценки неврологического статуса новорожденных. Катамнестические последствия тех или иных событий перинатального периода пока не всегда ясны, особенно при негрубых отклонениях от нормы у новорожденного. Практические врачи нередко видят тяжелые неврологические дефекты в катамнезе у детей с негрубой неврологической симптоматикой и, наоборот, нормальное нервно-психическое развитие детей с клинически очень тяжелыми расстройствами нервной системы сразу после рождения. Безусловно, репаративные возможности детского мозга, как и всего организма ребенка, очень велики. С другой стороны, именно в перинатальном периоде мозг наиболее чувствителен к повреждающим факторам. Расширение технических возможностей оценки состояния мозга в период новорожденное™ (нейросонография, электрофизиологические методы обследования, компьютерная томография и ядерный парамагнитный резонанс мозга, оценка уровня нейроспецифических белков в крови и др.) неизбежно повлекло за собой увеличение частоты выявления неонатальных поражений мозга. Вместе с тем не следует недооценивать и значимость тщательного клинического обследования новорожденных. В качестве скринингового клинического обследования удобна схема «Профиль угнетения-раздражения», предложенная нашим сотрудником — проф. А.Б.Пальчиком (Приложение II).

В настоящее время принято выделять следующие виды неонатальных поражений мозга: 1) травматические; 2) гипоксически-ишемическая энцефалопа-

тия; 3) инфекционные поражения мозга и/или его оболочек; 4) врожденные аномалии развития мозга; 5) дисметаболические энцефалопатии. Согласно данным кафедры неврологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии (Гузева В.И., 1998), причины перинатальных повреждений мозга распределены следующим образом: гипоксия-ишемия мозга — 47%, аномалии и дисплазии мозга — 28%, TORCH-инфекции — 19%, родовая травма — 4%, наследственные болезни обмена — 2%. В таблице 11.1 приведена разработанная Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и утвержденная на VI Конгрессе педиатров России классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных (2000).

Врожденные аномалии мозга достаточно обстоятельно изложены в учебнике Л.О.Бадаляна «Детская неврология», а потому нами не рассмотрены.

Таблица 11.1

Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных

Патогенетическая характеристика	Нозологическая форма	Основные клинические симптомы и синдромы
I. Гипоксические поражения ЦНС		
I. А) Р 91.0 Церебральная ишемия	Церебральная ишемия I степени (легкая)	Возбуждение и/или угнетение ЦНС (не более 5-7 сут.)
	Церебральная ишемия 11 степени (средней тяжести)	• Угнетение ЦНС и/или возбуждение (более 7 сут.) • Судороги • Внутричерепная гипертензия • Вегетативно-висцеральные нарушения
	Церебральная ишемия III степени (тяжелая)	• Прогрессирующая потеря церебральной активности более 10 дней Угнетение—жома Угнетение-»возбуждение—судороги Угнетение-»судороги->ксма • Судороги (возможен эпистатус) • Дисфункция стволовых отделов мозга • Декортикация • Децеребрация • Вегетативно-висцеральные нарушения • Прогрессирующая внутричерепная гипертензия
I. Б) Р 52 Внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза	1. Внутрижелудочковое кровоизлияние первой степени (субэпендимальное). Характерны для недоношенных	Отсутствие специфических неврологических симптомов

Таблица 11.1 (продолжение)

Патогенетическая характеристика	Нозологическая форма	Основные клинические симптомы и синдромы
	2. Внутрижелудочковое кровоизлияние второй степени (субэпендимальное + интравентрикулярное). Характерны для недоношенных	• Шок • Апноэ • Угнетение-»кома • Судороги • Внутричерепная гипертензия (быстро или медленно прогрессирующая)
	3. Внутрижелудочковое кровоизлияние третьей степени (субэпендимальное + интравентрикулярное + перивентрикулярное). Характерны для недоношенных	• Шок • Апноэ • Глубокое угнетение>кома • Судороги (чаще тонические) • Внутричерепная гипертензия (быстро или медленно прогрессирующая с дисфункцией каудальных отделов ствола)
	4. Первичное субарахноидальное кровоизлияние. Чаще у недоношенных	• Гипервозбудимость ЦНС • Гиперестезия • Парциальные (фокальные) клонические судороги • Внутричерепная гипертензия (острая гидроцефалия)
	5. Кровоизлияние в вещество головного мозга (паренхиматозное). Чаще у недоношенных	Клиническая картина зависит от локализации и объема кровоизлияния: • Возможно бессимптомное течение • Гипервозбудимость-»судороги • Глубокое угнетение-»судороги • Парциальные (фокальные) судороги • Внутричерепная гипертензия
2. В) Сочетанные ишемические и геморрагические поражения ЦНС (нетравматические)		Клиническая картина и тяжесть состояния определяются ведущим типом поражения и локализацией
II. Травматические повреждения нервной системы		
II. А) P10 Внутричерепная родовая травма	1) Эпидуральное кровоизлияние	• Ранняя внутричерепная гипертензия • Гипервозбудимость • Судороги • Иногда расширение зрачка на стороне кровоизлияния
	2) Субдуральное кровоизлияние • Супратенториальное • Субтенториальное (инфратенториальное)	• Бессимптомное течение • Гемипарез • Парциальные судороги • Расширение зрачка на стороне очага (непостоянно!) • Внутричерепная гипертензия (прогрессирующая)

Таблица 11.1 (продолжение)

Патогенетическая характеристика	Нозологическая форма	Основные клинические симптомы и синдромы
		• Острая внутричерепная гипертензия • Тонические судороги • Бульбарные нарушения • Угнетение-»кома • Прогрессирующие нарушения дыхания и сердечной деятельности
	3) Внутрижелудочковое кровоизлияние	• Гипервозбудимость->угнетение • Судороги (фокальные, мультифокальные) • Прогрессирующая внутричерепная гипертензия-»гидроцефалия • Нарушения дыхания и сердечной деятельности
	4) Паренхиматозное кровоизлияние (геморрагический инфаркт)	• Гипервозбудимость • Угнетение-»кома • Судороги • Прогрессирующая внутричерепная гипертензия • Очаговые нарушения (зависят от локализации и объема гематомы) • Возможно бессимптомное течение
	5) Субарахноидальное кровоизлияние	• Гипервозбудимость • Гиперестезия • Острая наружная гидроцефалия • Судороги • Угнетение-»«бодрствующая» кома
И. Б) 3.11.5 Родовая травма спинного мозга	Кровоизлияние в спинной мозг (растяжение, разрыв, надрыв) с травмой или без травмы позвоночника	• Спинальный шок • Дыхательные нарушения • Двигательные и чувствительные нарушения • Нарушения функции сфинктеров • Синдром Клода Бернара-Горнера
II. В) Р 14 Родовая травма периферической нервной системы	Травматическое повреждение плечевого сплетения *Проксимальный тип* Дюшенна—Эрба (CV-Cvi)	• Вялый парез проксимального отдела руки (рук)

Таблица 11.1 (продолжение)

Патогенетическая характеристика	Нозологическая форма	Основные клинические симптомы и синдромы
	***Дистальный тип* Дежерина-Клюмпке** (Суц-ТО	• Вялый парез дистального отдела руки (рук) • Синдром Клода Бернара-Горнера
	Тотальный паралич (Су-Tj)	• Вялый тотальный парез руки (рук) • Синдром Клода Бернара-Горнера • Дыхательные нарушения
	Повреждение диафрагмального нерва	• Дыхательные нарушения («парадоксальное» дыхание, тахипноэ) • Возможно бессимптомное течение
	Травматическое повреждение лицевого нерва	На стороне поражения: • Лагофтальм • Сглаженность носогубной складки • При крике рот перетягивается в здоровую сторону
	Травматические повреждения других периферических нервов	Клиника зависит от локализации и характера нерва
III. Дисметаболические и токсикометаболические нарушения функции ЦНС		
III. A) P 70 - P 71 Преходящие нарушения обмена веществ	1) Ядерная желтуха (билирубиновая энцефалопатия)	• Угнетение • Апноэ • Судороги • Опистотонус • Повторные дистонические атаки • Симптом «заходящего солнца»
	2) Гипогликемия	• Бессимптомное • Угнетение — возбуждение • Судороги
	3) Гипомагниемия	• Возбуждение • Судороги
	4) Гипермагниемия	• Угнетение>кома • Апноэ
	5) Гипокальциемия	• Гипервозбудимость • Судороги • Тетанические мышечные спазмы • Артериальная гипотензия • Тахикардия

Таблица 11.1 (продолжение)

Патогенетическая характеристика	Нозологическая форма	Основные клинические симптомы и синдромы
	6) Гипонатриемия	• Бессимптомно • Угнетение • Артериальная гипотензия • Судороги • Кома
	7) Гипернатриемия	• Гипервозбудимость • Артериальная гипертензия • Тахикардия
III. Б) Р 04 Токсикометаболические нарушения функции ЦНС	• Состояния, обусловленные приемом во время беременности алкоголя, табакокурением, употреблением наркотиков и медикаментов, вызывающих зависимость • Состояния, обусловленные действием на ЦНС токсинов (вирусных бактериальных) • Состояния, обусловленные действием на ЦНС лекарственных препаратов (или их сочетания), введенных плоду или новорожденному	• Гипервозбудимость • Судороги • Гиперакузия • Угнетение • Кома
IV. Поражения ЦНС при инфекционных заболеваниях перинатального периода		
IV. А) Р 35 - Р 37 Поражение ЦНС при внутриутробных инфекциях (TORCH-синдром) Энцефалит Менингит Менингоэнцефалит	Цитомегаловирусная инфекция Герпетическая инфекция Токсоплазмоз Врожденная краснуха ECHO-вирусы и др. Сифилис	
IV. Б) Поражение ЦНС при неонатальном сепсисе Менингит Менингоэнцефалит Вентрикулит Энцефалит	Стрептококковая инфекция Стафилококковая инфекция Коли-бактериальная инфекция Клебсиеллезная инфекция Синегнойная инфекция Листериоз Кандидоз	• Менингеальный • Внутричерепная гипертензия • Судороги • Кома • Гидроцефалия • Очаговые нарушения

ВНУТРИЧЕРЕПНЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Различают следующие варианты внутричерепных кровоизлияний (ВЧК): субдуральные, эпидуральные, субарахноидальные, пери- и интравентрикулярные, паренхиматозные и мозжечковые. Кроме того, выделяют геморрагические инфаркты мозга, когда в глубоких слоях белого вещества мозга после ишемического (следствие тромбоза или эмболии) размягчения мозга возникает кровоизлияние.

Частота внутричерепных кровоизлияний не установлена. Ее трудно установить по разным причинам: частая неспецифичность клиники или даже вообще клиническая малосимптомность, бессимптомность, особенно у недоношенных детей; различный уровень клинического опыта и мастерства акушеров, неонатологов в разных стационарах, а отсюда и различие тактики ведения родов, в частности частоты кесаревых сечений, перинеотомий, медикаментозного лечения матери и новорожденного, неоднозначность трактовки одной и той же клинической ситуации, лабораторных и других параклинических данных (например, ультразвуковых находок).

Внутрижелудочковые (ВЖК) и паравентрикулярные кровоизлияния (ПВК) типичны для недоношенных детей с массой тела менее 1500 г (или родившихся до 35-й недели гестации), у которых частота их диагностики доходила в 70-е и ранние 80-е годы прошлого века до 50% (у детей с массой тела при рождении менее 1000 г ВЖК диагностировали в 65-75% случаев), тогда как среди доношенных - 1:1000 (Papile L.-A., 2002). Согласно L.-A.Papile (2002), в настоящее время при нейросонографическом скрининге у больных недоношенных с массой тела менее 1500 г, находящихся в отделениях патологии новорожденных 3-го уровня, частота ВЖК — 25—30%. Частота других видов ВЧК очень сильно варьирует, согласно данным разных авторов, но не менее чем у одной трети - половины умерших новорожденных на секции выявляют ВЧК, они являются ведущей причиной неонатальной смертности (Papile L.-A., 2002). В то же время, по M.Heibel и соавт. (1993), современная нейросонография позволяет выявить ВЖК 1 степени у 2—3% внешне здоровых доношенных детей.

Этиология. Несомненна гетерогенность этиологии и патогенеза **ВЧК** у разных детей. Основными причинными факторами ВЧК могут быть:

- родовой травматизм (не всегда акушерский!);
- перинатальная гипоксия и обусловленные ее тяжелыми формами гемодинамические (особенно выраженная артериальная гипотензия) и метаболические нарушения (патологический ацидоз, чрезмерная активация перекисного окисления липидов на фоне реоксигенации и др.);
- перинатальные нарушения коагуляционного (в частности, дефицит витамин К-зависимых факторов коагуляционного гемостаза) и тромбоцитарного гемостаза (наиболее часто наследственные и приобретенные тромбоцитопатии);
- отсутствие способности к ауторегуляции мозгового кровотока у детей с малым гестационным возрастом, особенно перенесших сочетанную гипоксию и асфиксию;
- внутриутробные вирусные и микоплазменные инфекции, вызывающие как поражение стенки сосудов, так и печени, мозга;

- нерациональные уход и иатрогенные вмешательства (ИВЛ с жесткими параметрами, быстрые внутривенные вливания, особенно гиперосмолярных растворов, например, натрия гидрокарбоната, неконтролируемая чрезмерная кислородотерапия, отсутствие обезболивания при проведении болезненных процедур, небрежные уход и выполнение травмирующих ребенка манипуляций, лекарственная полипрагмазия с использованием многих тромбоцитарных ингибиторов).

Непосредственной причиной возникновения родовой травмы головного мозга является несоответствие размеров костного таза матери и головы плода (различные аномалии костного таза, крупный плод), стремительные (менее 2 часов) или затяжные (более 12 часов) роды; неправильно выполняемые акушерские пособия при наложении щипцов, ягодичном предлежании и поворотах плода, кесаревом сечении, извлечение плода за тазовый конец, тракции за голову; вакуум-экстрактор; чрезмерное внимание к «защите промежности» с игнорированием интересов плода. Однако для ребенка, перенесшего хроническую внутриутробную гипоксию или имеющего другую антенатальную патологию, и биомеханизм нормальных родов в головном предлежании может оказаться травматичным, а потому в таких случаях прибегают к родоразрешению путем кесарева сечения.

Родовая травма головного мозга и гипоксия патогенетически связаны друг с другом и, как правило, сочетаются, причем в одних случаях повреждение тканей головного мозга и ВЧК являются следствием тяжелой гипоксии, в других ее причиной. Большинство неонатологов считает, что соотношение травматических и нетравматических кровоизлияний в мозг и его мягкие оболочки составляют примерно 1:10.

Патогенез. Субдуральные и эпидуральные кровоизлияния в вещество мозга, мозжечок имеют, как правило, травматический генез. Травматический генез любых внутричерепных кровоизлияний очень вероятен, если одновременно имеются другие проявления родовой травмы — кефалогематома, кровоизлияние под апоневроз, следы наложения акушерских щипцов, переломы ключицы и др.

ВЖК, ПВК, мелкоточечные кровоизлияния в вещество мозга обычно связаны с гипоксией. Субарахноидальные кровоизлияния могут иметь как гипоксический, так и травматический генез.

Существуют 4 группы факторов, непосредственно ведущих к ВЖК:

1) артериальная гипертензия и увеличенный мозговой кровоток — разрыв капилляров;

2) артериальная гипотензия и сниженный мозговой кровоток — ишемические повреждения капилляров;

3) повышенное церебральное венозное давление — венозный стаз, тромбозы;

4) изменения системы гемостаза.

Хотя однотипных изменений системы гемостаза у детей с ВЧК не находят, несомненно, у части детей, особенно недоношенных, дефицит прокоагулянтов, в частности витамин К-зависимых факторов свертывания крови, имеет патогенетическое значение при ВЧК, их усилении на 2—4-й дни жизни. Поэтому так важно профилактическое или лечебное назначение витамина К в первые

дни жизни. У детей с очень малой массой тела при рождении может отмечаться более глубокий и широкий по спектру дефицит различных факторов свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем, что предрасполагает не только к ВЧК, но и к ишемически-тромботическим поражениям мозга — перивентрикулярной лейкомаляции с возможным последующим ВЖК.

Роль особенностей состояния тромбоцитарного звена гемостаза в генезе ВЖК не вполне ясна. Все исследователи, изучавшие функциональное состояние тромбоцитов у новорожденных с ВЧК, в том числе Г.Н.Чумакова, И.Н.Вебер, Э.В.Дюков, Д.О.Иванов, доказали, что агрегационная активность тромбоцитов под влиянием таких агентов, как коллаген, разные дозы АДФ у таких детей достоверно снижена по сравнению не только со здоровыми новорожденными того же срока гестации, но даже имеющими аналогичную патологию, но неосложнившуюся ВЖК. С учетом этого предприняты успешные попытки уменьшить частоту ВЖК профилактическим назначением препаратов, улучшающих адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, в частности дицинона (этамзилат натрия), милдроната, рибоксина. Однако необходимо помнить: 1) в первые часы жизни, а также при гипервязкости крови, полицитемии низкая адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов — фактор защиты от тромбозов, а потому повышать ее нецелесообразно; 2) особенности тромбоцитарного гемостаза прежде всего *наследственные, и приобретенные тромбоцитопатии являются условием, необходимым, но не достаточным для возникновения ВЖК.*

Однако у существенной части детей с ВЖК тромбоцитопатия наследственная: дефект реакций высвобождения или болезнь Виллебранда I типа (Чумакова Г.Н., 1999; Житомирская М.Л., 2001). Учитывая аутосомно-доминантный характер наследования большинства наследственных тромбоцитопатий очень важно собирать гемостазиологический анамнез у женщины при поступлении в акушерский стационар, и при выявлении у матери кровоточивости по сосудисто-тромбоцитарному типу по возможности избегать как ей в родах, так и новорожденному сочетанного назначения лекарств, угнетающих адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов.

В таблице 11.2 приведены факторы, увеличивающие риск ВЖК и ПВК у недоношенных.

ПВК и ВЖК локализуются в субэпендимальной и паравентрикулярной зародышевой ткани между головкой (у детей со сроком гестации более 28 нед.), телом хвостатого ядра (при сроке гестации менее 28 нед.) и таламусом на уровне межжелудочкового отверстия Монро.

Зародышевая ткань содержит полипотентные клетки, которые, мигрируя, образуют 6 слоев нейронов коры больших полушарий и лежащие глубже ядерные структуры. К 35-й неделе внутриутробной жизни зародышевый слой рассасывается. К зародышевому слою тесно примыкают базальные ганглии. Кровоток этих участков мозга имеет ряд особенностей, сводящихся вкратце к следующему: обильное кровоснабжение хаотично расположенными капиллярами с недостаточно сформированной базальной мембраной (дефицит коллагена), не имеющими тканевой поддержки, затрудненный венозный отток при чрезмерной артериальной циркуляции. В результате временное повышение артериального давления приводит к переполнению микроциркуляторного зародыше-

Таблица 11.2

Патологические состояния, повышающие риск перивентрикулярных (ПВК) и внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК)

ПВК	ПВК
Большое количество предшествовавших беременностей Наркомания, алкоголизм и курение матери Роды вне медицинского учреждения Урогенитальные инфекции у матери Задержка внутриутробного развития Транспортировка в первые часы жизни ребенка Очень малая масса при рождении Окситоцин в родах и непрямые антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота, принимаемые матерью незадолго до родов Стремительные роды Рождение в асфиксии, особенно потребовавшей введения натрия гидрокарбоната Обширные гематомы при рождении Мужской пол	Гипотензия или гипертензия у ребенка Тяжелые и длительные гипоксемия и гиперкапния ИВЛ с жесткими параметрами (высокое пиковое давление на вдохе, длительный вдох, высокое давление на выдохе) СДР, синдромы «утечки воздуха» (пневмоторакс и др.) Гипернатриемия Гипогликемия Перегрузка объемом при быстрых внутривенных вливаниях, особенно гиперосмолярных растворов Сердечная недостаточность Патологический ацидоз Синдром открытого артериального протока или персистирующей фетальной циркуляции (т.е. легочная гипертензия) Заместительная терапия сурфактантом (?) Гипотермия Полифармакотерапия

вого слоя, вызывая субэпендимальное кровоизлияние (СЭК), а затем при разрыве сосудов — ПВК, ВЖК.

С другой стороны, артериальная гипотензия, которая может развиться при выраженной гипоксемии, вызывает ишемическое повреждение перивентрикулярной циркуляции, а последующее восстановление кровоснабжения (особенно быстрое) при нормальном или повышенном артериальном давлении приводит к кровоизлиянию. Стойкая и длительная гипоперфузия в области зародышевого матрикса приводит к перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ).

В.Шимонович (1991) указывает, что пока не ясно, какой из двух механизмов наиболее частый, но основная проблема заключается в плохо обеспеченном регулировании мозгового кровотока у больного недоношенного ребенка. Зародышевый слой полностью лишен способности к ауторегуляции мозгового кровотока при изменениях в системном кровотоке, и любые резкие колебания последнего приводят к существенному ухудшению микроциркуляции и высокому риску кровоизлияний.

Об особенностях регуляции мозгового кровотока, способствующих ВЧК у доношенных детей и родившихся в асфиксии, будет сказано ниже, в разделе, посвященном гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Своеобразным осложнением ВЖК III и IV степени могут быть венозные геморрагические инфаркты. Они обычно односторонние и возникают из-за массивного сдавления окружающих вены тканей. Исходом венозных геморрагических инфарктов и тромбоэмболических поражений артериальных сосудов является порэнцефалия. Одним из наиболее закономерных исходов ВЖК яв-

ляется расширение желудочков, отмечающееся, по J.J.Volpe (1995), у 50% больных.

Клиническая картина. Наиболее типичными проявлениями любых ВЧК у новорожденных являются: 1) внезапное ухудшение общего состояния ребенка с развитием различных вариантов синдрома угнетения, приступов апноэ, иногда с периодически возникающими признаками гипервозбудимости; 2) изменения характера крика и потеря коммуникабельности (при осмотре); 3) выбухание большого родничка или его напряжение; 4) аномальные движения глазных яблок; 5) нарушение терморегуляции (гипо- или гипертермия); 6) вегетовисцеральные расстройства (срыгивания, патологическая убыль массы тела, метеоризм, неустойчивый стул, тахипноэ, тахикардия, расстройство периферического кровообращения); 7) псевдобульбарные и двигательные расстройства; 8) судороги; 9) расстройства мышечного тонуса; 10) прогрессирующая постгеморрагическая анемия; 11) метаболические нарушения (ацидоз, гипогликемия, гипербилирубинемия); 12) присоединение соматических заболеваний, ухудшающих течение и прогноз родовой травмы головного мозга (пневмония, сердечно-сосудистая недостаточность, менингит, сепсис, надпочечниковая недостаточность и др.).

Сочетание упомянутых симптомов и синдромов у разных детей с ВЧК очень широко варьирует и зависит от гестационного возраста ребенка, преморбидного фона и сопутствующих состояний и локализации, массивности ВЧК.

Эпидуральные кровоизлияния локализуются между внутренней поверхностью костей черепа и твердой мозговой оболочкой и не распространяются за пределы черепных швов вследствие плотного сращения в этих местах твердой мозговой оболочки. Эпидуральные гематомы образуются при трещинах и переломах костей свода черепа с разрывом сосудов эпидурального пространства, часто сочетаются с обширными наружными кефалогематомами. В клинической картине характерна последовательность развития симптомов. После непродолжительного «светлого» промежутка (от 3 до 6 ч) развивается «синдром сдавления мозга», который вначале, через 6—12 ч после травмы, проявляется резким беспокойством, а далее прогрессивным ухудшением состояния с угнетением ребенка вплоть до развития комы через 24—36 ч. Типичные симптомы: расширение зрачка (в 3—4 раза) на пораженной стороне, фокальные или диффузные клонико-тонические судороги, гемипарез на стороне, противоположной локализации гематомы, приступы асфиксии, брадикардия, снижение артериального давления. Быстро развиваются застойные диски зрительных нервов. Показано нейрохирургическое лечение.

Субдуральные кровоизлияния возникают при деформации черепа со смещением его пластин. В настоящее время встречаются намного реже, чем 20—30 лет назад, когда чаще применяли акушерские щипцы. Дети в основном рождаются очень крупными. Излюбленная локализация — задняя черепная ямка, реже — теменная область. Источником кровоизлияний служат вены, впадающие в верхний сагиттальный и поперечный синусы, сосуды мозжечкового намета. Субдуральные кровоизлияния чаще наблюдаются при тазовом предлежании. Как правило, сочетаются с субарахноидальным кровоизлиянием. Возможно формирование подострой (клинические симптомы появляются через 4—14 дней после травмы) или хронической субдуральной гематомы, симптомы

которой возникают через 3 нед. или спустя месяц после нее. Тяжесть состояния ребенка определяется локализацией, темпом нарастания и обширностью кровоизлияния.

При супратенториальной субдуральной гематоме в течение 2—4 дней может наблюдаться период «мнимого благополучия», хотя могут быть желтуха, анемия, умеренно выраженные признаки повышенного внутричерепного давления. Затем (иногда даже в 4—6-недельном возрасте) резко нарастают гипертензионно-гидроцефальный и дислокационный синдромы: беспокойство, острое увеличение окружности головы, напряжение и выбухание родничков, запрокидывание головы, ригидность мышц затылка, расхождение черепных швов, симптомы Грефе, расширение зрачка на стороне гематомы, поворот глазных яблок в сторону кровоизлияния с контралатеральным гемипарезом, возможны судорожные припадки. По мере нарастания гематомы прогрессируют приступы апноэ, брадикардия, вазомоторные нарушения и изменение терморегуляции, судорожные припадки, ступор или кома. Диагноз устанавливают при нейросонографии, компьютерной томографии. Показано нейрохирургическое лечение.

При нераспознанной субдуральной гематоме происходит ее инкапсуляция, которая вызывает атрофию мозговой ткани вследствие сдавления и ишемии, что и определяет прогноз.

При субтенториальной локализации гематомы (разрыв намета мозжечка и кровоизлияние в заднюю черепную ямку) состояние новорожденного с момента рождения тяжелое, нарастают симптомы сдавления ствола мозга: ригидность мышц затылка, нарушение сосания и глотания, анизокория, отведение глаз в сторону, не исчезающее при повороте головы; грубый вертикальный или ротаторный нистагм, «плавающие» глазные яблоки. Могут быть приступы тонических судорог и симптом «закрытых век» (веки не удается раскрыть для осмотра глаз вследствие раздражения рецепторов V пары черепных нервов, заложенных в намете мозжечка). В динамике нарастают вялость, бледность, расстройство дыхания, брадикардия, мышечная гипотония часто сменяется повышением мышечного тонуса, появляются гипо- и арефлексия.

Течение зависит от своевременности диагностики и лечения. При раннем удалении супратенториальной гематомы у 50—80% детей прогноз благоприятный, у остальных — неврологические расстройства различной степени тяжести (гемисиндром, гидроцефалия, минимальная церебральная дисфункция и др.). Новрожденные с разрывом намета мозжечка погибают в раннем неонатальном периоде. У новорожденных с субтенториальной субдуральной гематомой без повреждения намета мозжечка возможен благоприятный исход, но с последующим развитием гидроцефалии в результате обструкции ликворных путей.

Субарахноидальные кровоизлияния возникают в результате нарушения целостности менингеальных сосудов. Локализация кровоизлияний вариабельна, чаще в теменно-височной области полушарий большого мозга и мозжечка. При субарахноидальном кровоизлиянии кровь оседает на оболочках мозга, вызывая их асептическое воспаление, что в дальнейшем приводит к рубцово-атрофическим изменениям в мозге и его оболочках, нарушению ликвородинамики. Продукты распада крови, особенно билирубин, обладают выраженным токсическим действием.

Клинические проявления субарахноидальных кровоизлияний складываются из менингеального, гипертензионно-гидроцефального синдромов, а также симптомов «выпадения» в зависимости от локализации кровоизлияния. Клиническая картина развивается либо сразу после рождения, либо через несколько дней. Считается, что умеренные субарахноидальные кровоизлияния у большинства доношенных новорожденных протекают бессимптомно или выявляются на 2—3-й день жизни: появляются *признаки общего возбуждения* (беспокойство, «мозговой» крик, судороги, инверсия сна, дети подолгу лежат с широко раскрытыми глазами, выражение лица внимательное, настороженное или тревожное). Наблюдается повышение двигательной активности при малейшем раздражении вследствие гиперестезии, усиление врожденных рефлексов, повышение мышечного тонуса.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром проявляется запрокидыванием головы, судорожной готовностью, локальными и полиморфными судорогами, выпадением функции черепных нервов: косоглазие, сглаженность носогубных складок, симптом Грефе, псевдобульбарные нарушения и др., а также выбуханием родничков, расхождением черепных швов, постепенным увеличением окружности головы. Ригидность мышц затылка наблюдается у 1/3 новорожденных и варьирует в довольно значительных пределах: от едва уловимой до выраженной (при попытке нагнуть голову появляется крик, активное сопротивление, иногда судорожный припадок). Ригидность мышц затылка появляется либо через несколько часов, либо на 2—3-й день жизни. *Соматический статус* — нередко наблюдаются желтуха, гипо- и чаще гипертермия на 3—4-й день жизни, анемия, значительная потеря массы тела.

Поскольку клинические проявления субарахноидального кровоизлияния часто неспецифичны, и единственным его проявлением могут быть *судороги* (если рецидивирующие, то в промежутках между ними ребенок иногда выглядит здоровым), впервые натолкнуть неонатолога на мысль об этом виде ВЧК могут результаты люмбальной пункции. Характерными изменениями для субарахноидального кровоизлияния является обнаружение большого количества эритроцитов в ликворе, а в дальнейшем — ксантохромия его, повышение уровня белка (протеинорраxия), лимфоцитарный или макрофагальный цитоз. Ксантохромия ликвора, равномерное розовое или красное окрашивание и одинаковое количество эритроцитов в первой и последующих его порциях (берут в 3–4 пробирки) — аргумент против «путевой» крови (травма иглой при пункции) и свидетельство в пользу субарахноидального кровоизлияния.

Прогноз при изолированных субарахноидальных кровоизлияниях обычно благоприятный, неврологические последствия, как правило, редки.

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) могут быть одно- и двусторонними. Частота ВЖК у детей со сроком гестации менее 28 недель по крайней мере втрое (а тяжелых ВЖК — вдвое) выше, чем у детей, родившихся при сроке гестации 28—31 нед. Подавляющее большинство ВЖК происходит в течение первых двух дней жизни.

По данным ультразвукового исследования, различают, по L.-A.Papile, четыре степени ВЖК:

первая степень — кровоизлияние в терминальный матрикс (с минимальным или полностью отсутствующим внутрижелудочковым);

вторая степень — ВЖК с нормальными размерами желудочков;

третья степень — ВЖК с острой дилатацией хотя бы одного желудочка;

четвертая степень — ВЖК с наличием паренхиматозного (в белое вещество) кровоизлияния.

В зависимости от выраженности ВЖК клиническая картина может быть разной. Установлено, что у 60—70% больных ВЖК являются «клинически немыми» и могут быть обнаружены лишь при помощи дополнительных методов обследования (нейросонография, компьютерная томография). У не менее 12% внешне здоровых недоношенных при нейросонографии выявляют ВЖК (Papile L.-A., 2002).

В типичном случае более или менее массивное острое ВЖК проявляется: 1) снижением гематокрита без видимой причины и развитием анемии; 2) выбуханием большого родничка; 3) изменением двигательной активности ребенка; 4) падением мышечного тонуса и исчезновением сосательного и глотательного рефлексов (если они были, конечно); 5) появлением приступов апноэ; 6) глазной симптоматикой (неподвижность взора, постоянный горизонтальный или вертикальный ротаторный нистагм, нарушение окулоцефалических рефлексов, отсутствие реакции зрачка на свет); 7) снижением артериального давления и тахикардией. Другие симптомы более редки — судороги, брадикардия, гипертермия, запрокидывание головы назад, тонические позы и др. Судороги у детей с ВЖК могут быть обусловлены и метаболическими нарушениями — гипогликемией, гипокальциемией, гипомагниемией, гипернатриемией. По данным регулярно проводимых ультразвуковых исследований, у 60—75% детей с ВЖК они развиваются в первые 30 ч жизни. Развитие ВЖК после 3 сут. жизни редкое — не более 10%.

Иосиф Вольпе (J.J.Xblpe; крупнейший американский специалист по неврологии новорожденных) обратил внимание на «волнообразную», «скачкообразную» клиническую картину у ряда больных, когда за внезапным ухудшением следует улучшение или стабилизация состояния, что типично для подострого течения ВЖК. Подострое течение заболевания характеризуется периодами повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, которые сменяются апатией. Наблюдаются повторные приступы, апноэ, выбухание и напряжение родничков, мышечная гипер- или, чаще, гипотония, гипорефлексия и очаговые симптомы (девиация глазных яблок, нистагм, псевдобульбарные расстройства, косоглазие и др.), симптом Грефе или «заходящего солнца». Судорожный синдром бывает реже, чем при остром течении. Отмечаются метаболические нарушения: ацидоз, гипернатриемия, гипоксия, гиперкапния, гипогликемия. Типично избыточное кровенаполнение мозга с увеличением венозного давления, поэтому в первые дни жизни недоношенным целесообразно резко ограничивать струйное внутривенное введение жидкости и особенно гиперосмолярных растворов натрия гидрокарбоната.

Течение и прогноз ВЖК во многом зависят от гестационного возраста ребенка и сопутствующих заболеваний, патологических состояний. Считается, что ПВК и СЭК (т.е. ВЖК I и II степени) не определяют осложненный прогноз и рассасываются у большинства детей, вероятно, бесследно (хотя на определенном этапе могут быть отмечены субэпендимальные кисты). ВЖК III и IV степени имеют гораздо худший прогноз — выживаемость детей

составляет соответственно около 50—70% и 20—40%, велик процент (до 50%) расширения желудочков и постгеморрагической гидроцефалии у выживших, а в дальнейшем спастических диплегий нижних конечностей, других видов церебральной недостаточности. Согласно L.-A.Papile (2002), примерно у 10% детей с ВЖК первой-второй степени в дальнейшем имеются моторные нарушения (в основном, спастическая диплегия), у 40% детей с ВЖК третьей степени и 80% четвертой — нейропсихологические проблемы различной выраженности как в раннем, так и в школьном возрасте. Большинство неонатологов отмечают, что расширение желудочков после ВЖК у 1/2—2/3 новорожденных к концу первого месяца жизни не только приостанавливается, но и начинает претерпевать обратное развитие. Если внутричерепная гипертензия и расширение желудочков прогрессируют у детей в возрасте старше месяца, решают вопрос о целесообразности нейрохирургической помощи (например, наложения шунта между желудочками мозга и брюшной полостью).

Тактика ведения детей с тяжелыми ВЖК. Всем детям, поступающим из роддомов в отделение патологии новорожденных в первые сутки, проводят ультрасонографию головного мозга (нейросонография — НСГ). В дальнейшем НСГ повторяют по клиническим показаниям (возникающие нарушения гемодинамики, КОС, приступы апноэ/дыхательных расстройств, анемизация, утрата коммуникабельности, судороги и др.). При диагностике ВЖК III—IV степени в НСГ-мониторинг включают вентрикулометрию боковых и III желудочка, оценку проходимости ликворных путей и наличие жидкости в межполушарной щели. В случае наличия НСГ-признаков окклюзии и субокклюзии на различных уровнях (расширение IV более чем на 5 мм в первый месяц жизни, увеличение боковых желудочков более чем в 2 раза в течение нескольких дней, формирование изолированного IV желудочка и др.) необходимо допплеровское обследование головного мозга для выявления признаков гипоперфузии стволовых структур: повышение индекса периферического сопротивления по базилярной артерии более 0,75, замедление оттока крови по верхнему сагиттальному синусу до 1,6±0,28 (Скоромец А.П., 2003). У детей с очень низкой массой тела при рождении при окклюзии и субокклюзии происходит нарушение кровоснабжения ствола мозга, вследствие ухудшения венозного оттока из задней черепной ямки, что можно рано выявлять при допплерографическом обследовании кровотока мозга. Ранние клинические признаки при окклюзии и субокклюзии связаны с дисфункцией ствола мозга и выглядят как «внезапно» развившиеся вялость, мышечная гипотония, гипорефлексия, апноэ, реже генерализованные клонические и тонические судороги. *Классические признаки окклюзионной гидроцефалии* (выбухание большого родничка, расширение швов, увеличение окружности головы, симптом Грефе и др.) *могут появляться спустя несколько недель.* Это связано с низким тургором ткани головного мозга и возможностью его сжатия при нарастающей вентрикулодилатации. Обнаружение признаков окклюзии или субокклюзии — показание для консультации нейрохирурга. По данным А.С.Иовы и соавт. (2003), при окклюзии и субокклюзии в первые недели после тяжелых ВЖК оптимальным является вентрикуло-субгалеальное дренирование (ВСД). При отказе родителей от нейрохирургического лечения возможно проведение вентрикулярных и/или люм-

бальных пункций (при восстановлении проходимости ликворных путей), подбор доз диакарба.

На 2—4-й неделе после возникновения тяжелых ВЖК возникают токсико-ишемические изменения, связанные с лизисом и деструкцией интравентрикулярных гематом, что приводит к ПВЛ с очагами деструкции (псевдокисты). По данным А.С.Иовы и соавт. (2003), раннее ВСД способствует более быстрому лизису сгустков крови и эвакуации токсических веществ, а при замедлении рассасывания крупных сгустков положительный эффект оказывает интравентрикулярное введение активатора плазминогена. Такая тактика способствовала тому, что летальность среди детей с тяжелыми ВЖК в Городском центре патологии новорожденных Санкт-Петербурга снизилась с 50% в 1995 г. до 24% — в 2002 г.

В первые сутки после установки ВСД и исчезновения окклюзии возникают симптомы гипервозбудимости (гиперестезия, гиперкинезы, гипермоторность, беспокойное поведение, судороги), что, очевидно, связано с гиперперфузией мозга после ишемии. Положительный клинический эффект в этот момент оказывает назначение сернокислой магнезии, глицина, витамина B_6, финлепсина.

Конечно, необходим постоянный НСГ-мониторинг и периодическое лабораторное исследование ликвора. Увеличение протеинорраxии до 2 г/л и более свидетельствует либо о повторном кровоизлиянии, либо о развитии инфекции (как внутриутробной, так и приобретенной) и требует соответствующих обследований. По данным А.П.Скоромца (2001), из внутриутробных инфекций у детей с тяжелыми ВЖК наиболее часта герпетическая.

Очень важен рациональный уход за кожей и шунтом, ибо возможны трофические расстройства, инфицирование, ликворея. Через 3 недели после успешной постановки ВСД и отсутствии противопоказаний ребенок может быть выписан из стационара под диспансерное наблюдение невролога и нейрохирурга. Удаление временного шунта (ВСД) производят после рассасывания сгустков крови и санации ликвора (белок — менее 1 г/л, цитоз менее 50/3 лимфоцитарно-макрофагального характера) и восстановления проходимости ликворных путей. В дальнейшем у детей возможно развитие постгеморрагической гидроцефалии, требующей постановки вентрикуло-перитонеального шунта.

Внутримозговые кровоизлияния возникают чаще при повреждении концевых (терминальных) ветвей передних и задних мозговых артерий. Артерии крупного и среднего калибра повреждаются редко. При мелкоточечных геморрагиях клиническая картина бывает маловыраженной и нетипичной: отмечаются вялость, срыгивания, нарушения мышечного тонуса и физиологических рефлексов, нестойкие очаговые симптомы, нистагм, анизокория, страбизм, фокальные кратковременные судороги, симптом Грефе.

При образовании гематом клиническая картина более типична и зависит от локализации и обширности гематомы. Состояние новорожденных тяжелое, взгляд «безучастный», нередко наблюдается симптом «открытых глаз», характерна диффузная мышечная гипотония, гипо- или арефлексия. Обычно выявляют очаговые симптомы: зрачки расширены (иногда шире на стороне гематомы), косоглазие, горизонтальный или вертикальный нистагм, «плавающие» движения глазных яблок, нарушение сосания и глотания. Сухожильные рефлексы снижены, но вскоре могут повышаться на стороне, противоположной

кровоизлиянию. Типичны очаговые двигательные расстройства, судороги в виде периодически возникающих кратковременных монотонных сокращений определенных мышечных групп, чаще односторонних, в области лица или конечностей (преимущественно верхних); крупноразмашистый тремор. Ухудшение состояния детей обусловлено нарастанием отека мозга.

Клиническая картина глубокого отека мозга характеризуется диффузной мышечной гипотонией, отсутствием сосания и глотания. Периодически отмечается усиливающийся или ослабевающий стон. Из врожденных рефлексов иногда сохранен только хватательный рефлекс, который может оказаться симметричным или асимметричным. Лишь на болевые раздражители отмечается слабая реакция в виде тихого, почти беззвучного плача. На этом фоне появляется горизонтальный нистагм, косоглазие, анизокория, повторные судороги, преимущественно клонические. Позже могут присоединиться тонические судороги с переходом в брадикардию. Появляются сосудистые пятна на коже лица и груди, дыхательная аритмия, приступы апноэ. На глазном дне могут обнаруживаться мелкоточечные кровоизлияния, отек сетчатки. В цереброспинальной жидкости патологических изменений, как правило, нет, но давление ее повышено.

Петехиальные геморрагии редко приводят к смерти новорожденных; они могут рассасываться без последствий, но у некоторых детей в дальнейшем обнаруживаются признаки органического поражения ЦНС.

Течение. В течении родовой травмы головного мозга выделяют следующие периоды: острый (7—10 дней), подострый (ранний восстановительный — до 3—4, иногда до 6 мес), поздний восстановительный (от 4—6 мес. до 1—2 лет).

Как показали исследования, проведенные в Санкт-Петербургском городском центре реанимации и патологии новорожденных, в течении острого периода тяжелой родовой травмы головного мозга у доношенных детей можно выделить 4 фазы. Для первой фазы характерно возбуждение ЦНС, толерантность к седативной терапии, централизация кровообращения, гипервентиляционный синдром, олигурия, гипоксемия, метаболический ацидоз. Переход ко второй фазе проявляется угнетением ЦНС, клиникой острой сердечно-сосудистой недостаточности с отечно-геморрагическим синдромом и персистирующим артериальным протоком; появляются периферические отеки и склерема. В третьей фазе на первый план выступают признаки поражения органов дыхания (интерстициальный отек, бронхообструктивный синдром), сохраняется сердечная недостаточность, развивается кома. В восстановительной (четвертой фазе) исчезает мышечная гипотония, появляются физиологические рефлексы новорожденных, эмоциональная реакция на раздражение. Постепенно ликвидируются дыхательные расстройства, сердечная недостаточность и водно-электролитные нарушения. В остром периоде родовой травмы головного мозга нередко развиваются инфекционные заболевания.

У недоношенных детей острый период ВЧК, родовой травмы головного мозга может протекать по следующим вариантам: 1) бессимптомно или с бедной нетипичной клинической картиной; 2) с доминированием признаков дыхательных расстройств (вплоть до клиники СДР), приступов апноэ; 3) с превалированием в клинике общего угнетения (мышечная гипотония, адинамия, гипорефлексия, неэмоциональный крик или отсутствие крика, длительное

отсутствие сосательного и глотательного рефлексов, склонность к гипотермии, срыгивания, рвота, приступы апноэ и брадикардии и др.); 4) с преобладанием синдрома повышенной возбудимости (общая гипервозбудимость, мышечная гипертония или дистония, гиперрефлексия, крупноразмашистый тремор, грубый атетоз, судороги) без или в сочетании с упомянутыми признаками угнетения, очаговой симптоматикой (симптом Грефе, спонтанный вертикальный нистагм, грубое и постоянно сходящееся косоглазие, симптом «заходящего солнца», фокальные судороги и др.), частичным или полным выпадением рефлексов врожденного автоматизма, гипертензионно-гидроцефальным синдромом.

Трудности диагностики внутричерепных кровоизлияний у недоношенных обусловлены и нередкой у них незрелостью нервной системы, антенатальным поражением мозга, частым развитием общих симптомов, в том числе поражения мозга при самых разнообразных заболеваниях — СДР, внутриутробные инфекции, метаболические нарушения (гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипербилирубинемия и др.). Вследствие этого в клинически нередко очерченных случаях необходимы дополнительные обследования (нейросонография, компьютерная томография и др.).

Лечение. Новорожденным с ВЧК необходимы *охранительный режим,* во многом напоминающий назначаемый взрослым при инсультах: уменьшение интенсивности звуковых и световых раздражителей, максимально щадящие осмотры, пеленания и выполнения различных процедур, сведение до минимума болезненных назначений, *«температурная защита»,* предупреждающая как охлаждение, так и перегревание, участие матери в уходе за ребенком. Ребенок не должен голодать. Кормят детей в зависимости от состояния — либо парентерально, либо через постоянный транспилорический или разовый зонд. Причем в первые дни ВЧК не только высасывание из груди, но и кормление из бутылочки — чрезмерная нагрузка для ребенка. При парентеральном питании очень важен ритм, предотвращающий перегрузку объемом и гипертензию, но, с другой стороны, не допускающий и гиповолемию, гипотензию, обезвоживание, гипервязкость.

Необходимо *мониторирование основных параметров жизнедеятельности:* артериального давления и пульса, числа дыханий и температуры тела, диуреза, массы тела и количества введенной жидкости, чрескожной оценки, оксигенации гемоглобина и напряжения углекислого газа в крови (Pcor), ряда биохимических параметров крови — КОС, гликемии, натриемии и калиемии, азотемии кальциемии. Важно не допускать артериальной гипертензии и гипотензии, гипоксемии и гиперкапнии (Pco_2 крови не должно быть выше 55 мм рт.ст.), гипогликемии (судороги могут усилить ВЧК) и гипергликемии (за счет влияния на гематоэнцефалический барьер может усилить ВЧК), гипернатриемии и гипонатриемии, гипокальциемии. При парентеральном питании не следует для профилактики тромбирования катетеров использовать гепарин, ибо даже малые его дозы (1-2 ЕД/кг массы тела в час) увеличивают риск ВЧК. Учитывая, что для регулярного (1 раз в 3–6 ч) биохимического мониторинга в вышеуказанном объеме необходимы частые заборы крови, целесообразна постановка сосудистого катетера, что позволит осуществлять парентеральное питание и лабораторный контроль. Во многих зарубежных кли-

никах считают необходимым устанавливать новорожденным с ВЧК два катетера — один для парентерального питания, другой (артериальный) — для взятия крови для лабораторных анализов и инструментального контроля состояния гемодинамики. Таким образом, основа лечения детей с ВЧК — поддерживающее симптоматическое лечение. Медикаментозная и другая терапия зависит от характера сопутствующей патологии, тяжести и локализации кровотечения.

Хирургическое лечение необходимо детям с быстро прогрессирующими субдуральными гематомами, кровоизлияниями в заднечерепную ямку. Чаще при соответствующем контроле (нейросонография) проводят отсасывание субдуральной гематомы, реже другие хирургические операции. Если у ребенка с ВЧК имеются признаки геморрагической болезни новорожденных или коагулопатии потребления переливают свежезамороженную плазму. Рутинное переливание плазмы всем детям с ВЧК не рекомендуется. Медикаментозной терапии по поводу лишь ВЧК не проводят.

В литературе нет единого мнения о пользе назначения новорожденным с ВЧК дицинона, милдроната, рибоксина, витамина Е, фенобарбитала, миорелаксантов, ноотропов, супероксиддисмутазы. Есть публикации, в которых положительно оценивается назначение каждого из этих препаратов, но есть и указания на отсутствие эффекта или даже ухудшение состояния ребенка. Все, правда, согласны с тем, что если ребенок не получил профилактически при рождении витамин К, то следует его ввести.

Особенно сложно проведение ИВЛ у детей с ВЧК. Очень важно, не допуская гипоксемии или гиперкапнии, избегать жестких параметров вентиляции (высокого пикового давления на вдохе и др.), внимательно следить за ребенком, приспосабливая параметры ИВЛ под ритм его самостоятельного дыхания (если оно есть, но является неэффективным), не допуская «борьбы ребенка с аппаратом». Использование миорелаксантов или ганглиоблокаторов для отключения самостоятельного дыхания ребенка — опасно, ибо снижает интенсивность и скорость мозгового кровотока.

Профилактика прежде всего состоит в предотвращении преждевременного рождения ребенка и, по возможности, в предупреждении, раннем выявлении и активном лечении всех тех состояний, которые являются факторами высокого риска ВЧК.

В литературе имеются данные, что профилактическое назначение матери перед родами (если имеются явные факторы риска асфиксии плода и новорожденного) дексаметазона, фенобарбитала, витамина К, пирацетама, а также дицинона, индометацина ребенку в первые сутки жизни несколько уменьшает частоту и тяжесть ВЧК. Что касается дексаметазона, назначаемого матери при угрозе преждевременных родов, то, снижая частоту СДР, он, понятное дело, уменьшает и вероятность ВЖК. Кроме того, дексаметазон стабилизирует эндотелий сосудов, в том числе и терминального матрикса. Рандомизированные исследования по плановому использованию вышеперечисленных медикаментов ребенку после рождения в целях профилактики ВЖК не дали однозначных результатов, и в настоящее время нет оснований для рутинного профилактического их назначения детям с высоким риском развития ВЖК, т.е. детям с очень низким весом при рождении (Papile L.-A., 2002).

ГИПОКСИЧЕСКО-ИШЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) — повреждения головного мозга, обусловленные гипоксией. Они приводят к двигательным нарушениям, судорогам, расстройствам психического развития и другим видам церебральной недостаточности.

Условность термина «гипоксическо-ишемическая энцефалопатия» очевидна, но современное развитие медицины не позволяет провести более точную дифференцировку этиологии (каков вклад гипоксии и артериальной гипотензии, уменьшения мозгового кровотока, т.е. ишемии, в повреждение мозга) и топики поражения коры мозга у новорожденных.

Частота ГИЭ не установлена. В США и других индустриально развитых странах частота детского церебрального паралича — 1–2 случая на 1000 доношенных, но на сегодняшний день существует мнение, что ГИЭ является причиной лишь 10% из них. По М.Левину и соавт. (1985), в Великобритании частота ГИЭ — 6:1000 доношенных детей, причем 1:1000 имеет тяжелые неврологические расстройства или умирает от последствий перинатальной гипоксии. По Франции (Wayenberg J.L. и соавт., 1998) легкая постгипоксическая энцефалопатия составляет 2,8 на 1000, среднетяжелая — 2,7 на 1000 и тяжелая — 0,2 на 1000. 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).

По данным А.Б.Пальчика и др. (1998), частота ГИЭ среди новорожденных одного из обсервационных родильных домов Санкт-Петербурга при использовании классификации H.B.Sarnat и M.S.Sarnat (1976) составила 15,6 среди доношенных и 88 на 1000 среди недоношенных.

Этиология. Согласно современным представлениям, любое неблагополучие течения беременности у матери для плода трансформируется прежде всего в гипоксию. Причины, приводящие к внутриутробной гипоксии и асфиксии новорожденного, изложены в главе VII. Нет сомнения, что часть этиологических факторов гипоксии (принимаемые матерью алкоголь, наркотики, некоторые лекарства, а также профессиональные и экологические вредности) влияет непосредственно на мозг плода. А это значит, что у части детей скорее антенатальное поражение мозга приводит к гипоксии, а не гипоксия — к поражению мозга.

Постнатальные эпизоды гипоксии, приводящие к ГИЭ, обычно связаны с приступами апноэ, остановками сердца, шоком, стойким судорожным синдромом.

Патогенез, несмотря на многочисленные исследования, не может считаться полностью выясненным. В настоящее время обсуждается роль следующих факторов в патогенезе ГИЭ.

1. *Уменьшение мозгового кровотока.* Анализируя имеющиеся клинические и экспериментальные данные о нарушениях мозгового кровотока при перинатальной гипоксии, J.J.Volpe (1995) отмечает, что первоначально перинатальная гипоксия вызывает перераспределение кровотока между органами, а также гипоксемию и гиперкапнию, которые, в свою очередь, ведут к нарушениям сосу-

диетой ауторегуляции. Дальнейшее сохранение гиперкапнии и гипоксемии приводит к снижению артериального давления и скорости мозгового кровотока, что вызывает ишемическое поражение мозга. С другой стороны, повышение артериального давления как реакция на гипоксию закономерно приводит к увеличению скорости мозгового кровотока, что может способствовать кровоизлияниям.

Церебральную гипоперфузию диагностируют при скорости мозгового кровотока менее 10 мл на 100 г ткани/мин, и она встречается чаще у недоношенных детей. Этот показатель зависит от выраженности гипоксии, а также наличия гипо- или гиперкапнии; в норме у доношенного ребенка он колеблется от 20 до 60 мл на 100 г ткани/мин (Жетишев Р.А., 1990; Lou H.C., 1988). Р.А.Жетишев (1990) установил взаимосвязь между показателями церебрального кровотока, сопротивления сосудов, систолического давления и внутричерепного ликворного давления у здоровых новорожденных и у детей с острой асфиксией различной степени тяжести на фоне и без антенатальной гипоксии. Отмечено влияние снижения систолического давления и изменения сопротивления сосудов мозга на тяжесть гипоксических нарушений, возраста ребенка — на снижение церебральной перфузии и повышение внутричерепного давления. Гипоксическое повреждение эндотелиальных клеток ведет к резкому сужению просвета капилляров мозга, вследствие чего возрастает сопротивление притоку крови, возникает феномен, называемый в литературе «no-reflow» (дефицит кровотока, невосстановление кровотока до нормы вслед за реоксигенацией после периода гипоксии).

Особое значение в условиях изменяющегося системного артериального давления имеет сохранность или *нарушение цереброваскулярной ауторегуляции* — механизма, при котором вазоконстрикция и вазодилатация артериол обеспечивают относительно постоянную перфузию при широких колебаниях системного давления. Показано, что плато «ауторегуляции» мозгового кровотока, характерное для здоровых доношенных детей, резко уменьшается у недоношенных.

G.M.Fenichel (1983) подчеркивает, что потеря ауторегуляции приводит к нарушению линейной зависимости между данными показателями и делает мозг беззащитным перед широкими колебаниями артериального давления. Это способствует либо ишемическому поражению (инсульту), либо кровоизлиянию. В работе Л.Т.Ломако (1990) отмечается, что при перинатальных поражениях мозга у новорожденных в первые дни жизни преобладает гипокинетический тип гемоциркуляции, который в последующем переходит в гиперкинетический. В первые дни жизни отмечается снижение ударного и минутного объемов кровотока, снижение сердечного выброса с повышением тонуса артериальных сосудов. Выраженная прессорная реакция прекапилляров является причиной повышения диастолического давления и снижения пульсового. D.E.Ballot и соавт. (1993) выявили обратную зависимость развития гипоксических поражений мозга от наличия стойкой легочной гипертензии. Авторы предполагают, что стойкая легочная гипертензия может снизить продукцию свободных радикалов, а следовательно, и возникновение поражений мозга.

Доставка кислорода тканям существенно зависит и от реологических свойств крови. Сохранение жидкого состояния циркулирующей и депониро-

ванной крови — одна из задач системы гемостаза, обеспечивающей, кроме того, остановку и предупреждение кровотечений при нарушении целостности сосудистой стенки. Центральным компонентом гемостаза как ауторегуляторного процесса является тромбоцит, осуществляющий взаимосвязь между эндотелием сосудистой стенки с плазменными белками, клетками крови и выполняющий ряд негемостатических функций — регуляцию тканевого роста, ангиогенез, пролиферацию нейроглии и т.д.

Общеизвестна провоцирующая роль гипервязкости и полицитемии в патогенезе тромбозов. Структурная вязкость крови существенно повышается при тяжелой асфиксии, полицитемии — факторах риска развития гипоксическо-ишемических поражений головного мозга. Для здоровых новорожденных в первые часы жизни характерна тромбогенная направленность гемостаза с рассеянным внутрисосудистым свертыванием (РВС) крови, сменяющаяся на 3—4-е сутки жизни тенденцией к гипокоагуляции и гипоагрегации. У детей с тяжелой и острой асфиксией при рождении тромбогенная направленность гемостаза более выражена, чем у здоровых новорожденных (Вебер И.Н., 1988; Иванов Д.О., 1996; Чумакова Г.Н., 1987, 1998; Шабалов Н.П. и др., 1982-1997). Функциональное состояние системы гемостаза существенно зависит от течения беременности: у недоношенных детей, родившихся от матерей, страдавших длительным гестозом (более 4 недель), имеющих хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, уже при рождении может выявляться гипокоагуляционная и гипоагрегационная направленность гемостаза и в связи с этим возникать различные кровоизлияния, в том числе и внутричерепные.

Необходимо подчеркнуть, что особенности ауторегуляции сосудов головного мозга при гипоксическо-ишемических поражениях мозга зависят от электролитного баланса и ряда биохимических факторов. Показано, что при гипоксии мозга отмечается нарастание концентрации K+ и H+ во внеклеточной жидкости, что приводит к повышению активности корковых нейронов, дилатационной способности сосудов и снижению их констриктивной способности. Подобный эффект имеют увеличение концентрации аденозина и осмолярность. В то же время гипоксия вызывает уменьшение концентрации внеклеточного кальция со снижением активности корковых нейронов, увеличением сократительной способности церебральных сосудов и уменьшением их дилатационной способности (Sjosjo B.K., 1984). В исследованиях O.Pryds и соавт. (1988) с использованием ^{133}Xe показано значительное увеличение мозгового кровотока в ответ на гипогликемию (менее 1,7 ммоль/л).

Несмотря на относительную резистентность к *внутричерепной гипертензии* у новорожденных детей по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми, при тяжелом гипоксическо-ишемическом поражении головного мозга у доношенных детей, тяжелом пери- или интравентрикулярном кровоизлиянии у недоношенных детей возможно повышение внутричерепного давления, которое зачастую приводит к экстенсивному некрозу мозговой ткани (Hill A. et al., 1992). Максимум внутричерепной гипертензии приходится на период между вторыми и третьими сутками жизни, что подтверждают измерения внутричерепного давления в субарахноидальных пространствах (Volpe J.J., 1995). У недоношенных детей изменения внутричерепного давления вследствие ишемии

мозга имеют определенную специфику: его повышение приходится преимущественно на конец первых суток жизни.

Внутричерепная гипертензия является плохим прогностическим признаком: из 32 детей, перенесших тяжелую гипоксию, у 7 в первые сутки жизни отмечалась внутричерепная гипертензия, из них трое умерло и у четырех развились тяжелые неврологические нарушения. При этом у умерших детей на аутопсии был обнаружен распространенный некроз мозгового вещества (LuptonB.A. etal., 1988).

Р.А.Жетишев (1990) убедительно показал, что при среднетяжелой асфиксии новорожденных на 3—5-й день жизни развивается повышение внутричерепного давления, снижение интенсивности мозгового кровотока (после нормализации к концу вторых суток жизни сниженного при рождении и в 1-й день жизни кровотока) и повышение сопротивления кровотоку в мозге. В то же время в первые сутки жизни у детей с острой среднетяжелой асфиксией сопротивление сосудов мозга было уменьшенным по сравнению со здоровыми детьми (адаптивный механизм ауторегуляции мозгового кровотока). У детей с тяжелой асфиксией или среднетяжелой, но развившейся на фоне хронической гипоксии, сопротивление кровотоку сосудов мозга было более высоким, чем в контрольной группе детей, во все периоды наблюдения.

Роль особенностей обмена простагландинов (избыточный синтез вазоконстрикторных — тромбоксана и др., дефицит вазодилататорных — простациклина и др.), избыточного синтеза сосудистым эндотелием лейкотриенов, а также гормонов в дефиците мозгового кровотока, отеке мозга при перинатальной гипоксии до конца не исследована.

2. Локализация поражений мозга. Существенным моментом в развитии гипоксическо-ишемических поражений мозга является взаимоотношение церебральной гипоперфузии и сосудистой архитектоники мозга. У доношенных детей церебральная гипоперфузия вовлекает преимущественно кору головного мозга и парасагиттальные зоны на месте разделения бассейнов передней, средней и задней мозговых артерий; у недоношенных детей эти зоны менее ранимы из-за наличия анастомозов с менингеальными артериями, а более уязвимо перивентрикулярное белое вещество в областях между субэпендимальными сосудами и пенетрирующими ветвями передней, средней и задней мозговых артерий (De Reuck J.L., 1984; Hill A. etal., 1992; Volpe J.J., 1995).

Для недоношенных детей при ГИЭ характерно перивентрикулярное размягчение белого вещества мозга — перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), преимущественно в области наружных углов боковых желудочков около отверстия Монро. Термин «перивентрикулярная лейкомаляция» обусловлен выявляемым на секции беловатым оттенком очагов поражений. ПВЛ может быть ограниченной одним или несколькими участками или быть диффузной. Микроскопически в начале процесса определяется коагуляционный некроз с дальнейшим центролобулярным склерозом и отсутствием миелинизации, реакцией нейроглии и возможным образованием через 2 недели микрополостей. По данным серийных ультразвуковых исследований, стенки микрополостей далее спадаются, окружающее желудочки белое вещество сморщивается и желудочки расширяются. Пораженная область включает нисходящие двигательные пути, в частности обеспечивающие иннервацию нижних конечностей, что

приводит к возникновению спастических парезов ног. Если поражаются более наружные отделы, то страдают и нервные волокна, иннервирующие мышцы рук, и тогда возникают спастические диплегии и тетраплегии. Примерно у 25% детей с ПВЛ в месте поражения возникают ПВК и ВЖК. В заключение стоит отметить, что первоописатель ПВЛ Рудольф Вирхов причиной поражения считал инфекции.

Альфред Брэнн и Джеймс Швартц (1987) в эксперименте на новорожденных обезьянах показали, что такие же поражения коры головного мозга, как у доношенных новорожденных при асфиксии, вызывает частичная пролонгированная внутриутробная гипоксия. У детенышей подопытных обезьян после рождения отмечались судороги, кровоизлияния в сетчатку, а на секции — цитотоксический отек мозга с последующими очагами некроза. У обезьян, у которых вызывали тотальную острую асфиксию при рождении (по показаниям КОС, более тяжелую, чем в первой группе обезьян), судорог, кровоизлияний в сетчатку, отека мозга не было. На секции у таких обезьян не отмечено и морфологических поражений коры, но они выявлены в области ствола мозга, таламуса, базальных ганглиев, в спинном мозге. А.Брэнн и Дж.Швартц полагают, что при острой кратковременной асфиксии централизация кровотока с усилением тока крови в мозге, сердце, надпочечниках и сокращении кровотока в почках, легких, кишечнике предохраняет кору головного мозга от повреждения.

В случаях острой асфиксии, развившейся на фоне хронической внутриутробной гипоксии, адаптивные возможности гемодинамики исчерпываются и мозговой кровоток резко уменьшается. При хронической внутриутробной гипоксии типичны изменения в базальных ганглиях, таламусе, которые, видимо, и обусловливают сужение адаптивных возможностей гемодинамики в ответ на нарастающую интранатальную гипоксию. Именно эти базальные отделы мозга наиболее активно потребляют глюкозу, а значит, поражаются при недостаточности плаценты, снижении доставки крови и энергии к мозгу.

Очаговые ишемические поражения коры при острой асфиксии — результат в основном тромбозов, гемореологических нарушений, тогда как при пролонгированной острой асфиксии (или развившейся у ребенка, перенесшего хроническую внутриутробную гипоксию) — цитотоксического отека, повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и привлечения в очаг поражения макрофагов и нейтрофилов.

У недоношенных детей вследствие наличия большого количества менингеальных анастомозов артериол бассейнов передней, задней и средней мозговых артерий ишемических парасагиттальных инсультов не возникает, для них типичны паравентрикулярные поражения (ПВЛ). В зрелой коре головного мозга у доношенного ребенка идет процесс прогрессирующего углубления борозд коры, и именно глубокие отделы дна борозд и чувствительны к гипоксии. Под дном борозд в парасагиттальных участках и возникают инфаркты (потеря и нейронов, и глиальных клеток), очаги коагуляционного некроза — субкортикальной лейкомаляции (СКЛ), приводящие к последующей субкортикальной атрофии, улегирии, атрофии извилин.

Из других типичных для доношенного ребенка постгипоксических поражений мозга отмечаются селективные некрозы нейронов коры и гиппокампа (да-

же при отсутствии судорог, отека мозга), а также своеобразный патологический процесс в базальных ганглиях, называемый в английской литературе «Status marmoratus» (мраморность), — гибель нейронов, глиоз и увеличение количества миелинизированных волокон, что придает базальным ганглиям мраморный вид. Эти расстройства могут вести к двустороннему хореоатетозу. Изолированный дефицит нейронов гиппокампа может быть причиной в дальнейшем минимальной мозговой дисфункции, трудностей в учебе.

3. *Цитотоксический отек.* Гипоксия и ишемия закономерно приводят к анаэробному метаболизму глюкозы, следствием которого является снижение синтеза высокоэргических фосфатов, поставщиков энергии для нейрона — АТФ, креатинфосфата, нарушению транспорта электронов в митохондриях и образованию избытка свободных радикалов. Снижение содержания АТФ закономерно вызывает недостаточность Na^+- и K^+-зависимой АТФ-азы и деполяризацию пресинаптических нейронов. В результате происходит выброс возбуждающих аминокислот - аспартата и глютамата («эксайтотоксичность»), воздействующих на каинатные, AMPA(ос-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксозолепропионат) и ЫМОА(Ы-метил-0-аспартат)-рецепторы постсинаптического нейрона. Активация этих рецепторов ведет к открытию каналов Na^+, K^+ и Ca^{2+}, потоку этих электролитов и воды в нейрон, набуханию и гибели нейрона. Поток Ca^{2+} помимо этого вызывает активацию фосфолипазы и повышение синтеза N0, способствующих перекисному окислению липидов и гибели мембраны нейрона. К этому же эффекту приводит активация протеаз вследствие повышения интрацеллюлярного Ca^{2+}. Свободные радикалы вместе с эйкозаноидами активируют тромбоциты, что приводит к «реакциям освобождения» из тромбоцитов, закупорке до того функционирующих сосудов и распространению ишемии. Развитию ишемии способствует и повреждение избытком свободных радикалов эндотелия капилляров, активация продукции ими лейкотриенов, что стимулирует адгезию лейкоцитов, освобождение хемоаттрактантов, тромбирование сосудов. Важно подчеркнуть, что «глютамат-кальциевый каскад» за счет возбуждения NMDA-рецепторов соседних нейронов способствует распространению поражения и на неишемизированные участки мозга.

Кроме того, поток Ca^{2+} в эндотелий церебральных сосудов провоцирует вазоспазм и усугубление ишемии мозга, создавая таким образом порочный круг. По указанному механизму гибели нервной ткани развивается *некроз.* Через 6—48 ч после эпизода гипоксии или ишемии мозга включается механизм генетически запрограммированной гибели клетки — *апоптоз.* Процесс апоптоза в нервной системе осуществляется в основном активацией микроглии, приобретающей функции фагоцитоза. В норме у плода по механизму апоптоза гибнет около 50% заложенных клеток нервной системы, причем погибают малодифференцированные и дефектные клетки. Регуляция этого процесса осуществляется взаимодействием апоптозных, или «суицидных», генов ced-3 и ced-4 и «антисуицидного» bcl-2. Во всех механизмах индукции апоптоза принимает участие транскрипционный фактор p53, синтез которого активируется при первых признаках разрушения ДНК. Установлен полиморфизм гена p53 и связь объема поражения мозга при ишемических инсультах с генотипом p53 (Скворцов В.А., 2003).

Необходимо подчеркнуть, что процесс некроза преобладает в нейронах при острой и тяжелой гипоксии, при избытке Ca^{2+}; процесс апоптоза доминирует в нейроглии при более мягкой и длительной гипоксии, при незначительном потоке Ca^{2+} и больше зависит от содержания Zn^{2+}.

В эксперименте на животных (в том числе на плодах и новорожденных) показан профилактический эффект при гипоксическом поражении мозга (уменьшающий его и улучшающий неврологический исход) введения препаратов, блокирующих NMDA-глютаматные рецепторы (ионы магния), антагонистов кальция (верапамил и др.), тромбоцитарных ингибиторов (индометацин и др.), тормозящих образование перекисных соединений (ингибитор ксантиноксидазы — аллопуринол), связывающих перекиси (супероксиддисмутаза, витамин Е, диметилтиомочевина), эндогенных компонентов клеточных мембран (GMj-ганглиозиды), антагонистов глютамата (производные тормозного медиатора в мозге гамма-аминомасляной кислоты — пирацетам, фенибут), краниоцеребральной гипотермии.

Фоновые состояния также могут влиять на выраженность активации «глютаматного каскада». Так, при гипогликемии через 2 ч уровень глютамата в мозге повышается в 15 раз. Ю.А.Якунин и соавт. (1993) показали как в эксперименте на животных, так и на срезах мозга новорожденных, погибших от асфиксии, резкое торможение активности пиридоксалькиназы. Возникает дефицит пиридоксальфосфата, что приводит к снижению активности пиридоксальзависимого фермента, катализирующего декарбоксилирование глютаминовой кислоты, и отсюда к нарушению образования гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Ранний (сразу после рождения) цитотоксический отек мозга, механизм которого описан выше, на фоне нормализации газового состава крови и гемодинамики у детей с острой асфиксией в родах самостоятельно (без медикаментозного лечения) разрешается в первые часы жизни. У детей же с асфиксией в родах, развившейся на фоне хронической внутриутробной гипоксии или при сохранившейся на 5-й минуте после рождения оценке по шкале Апгар 3 балла и менее, интенсивность мозгового кровотока остается существенно сниженной как в связи с его невосстановлением из-за повышенного сосудистого сопротивления мозга, так и в результате более низкого системного давления. Это в сочетании с тяжелым метаболическим ацидозом (pH менее 7,0, BE более -12 ммоль/л), описанными выше метаболическими нарушениями приводит к развитию второй стадии отека мозга — вазогенному отеку, «опуханию мозга».

Следует обратить внимание на роль антидиуретического гормона (АДГ) в генезе поражений мозга после гипоксии. При асфиксии типичен синдром избыточной продукции АДГ (СИПАДГ), а при ВЖК, гипоксических поражениях гипоталамического питуитарного тракта — синдром недостаточной секреции АДГ (СНАДГ). Оба состояния могут способствовать развитию интерстициального отека мозга. Для СИПАДГ характерны гипонатриемия, пониженная осмолярность плазмы, сравнительно высокая осмолярность мочи, выведение натрия с мочой эквивалентно его поступлению, улучшение состояния после ограничения введения жидкости, назначения спиролактона (верошпирона) или индометацина. СНАДГ проявляется полиурией с низкой осмолярностью и плотностью мочи и гипернатриемией, что нередко отмечается у детей с ас-

фиксией и отеком мозга. В литературе есть описания новорожденных, у которых отек мозга при асфиксии был ликвидирован одной инъекцией вазопрессина (АДГ).

В эксперименте показано, что при введении новорожденным животным эндотоксина кишечной палочки в их мозге могут происходить изменения, подобные тем, которые наблюдаются при хронической внутриутробной гипоксии, — ПВЛ и СКЛ. В связи с этим отметим, что Н.Н.Шабаловой и Н.А.Ахминой развивается гипотеза о триггерной (стимулирующей, промежуточной, поддерживающей) роли эндотоксинов кишечной флоры беременной в патогенезе гестозов, и именно у детей от таких матерей развивается ГИЭ.

В зависимости от особенностей течения внутриутробного периода, родового акта, лекарственной терапии матери, сказывающихся на обмене веществ ребенка, у одних детей после перенесенной гипоксии в родах доминирует в клинике эффект накопления «возбуждающих медиаторов» (в основном глютамата) — беспокойство, гипервозбудимость и др., у других же — эффект накопления тормозных медиаторов (гамма-аминомасляная кислота), аденозина, эндогенных опиатов, и тогда отмечаются вялость, летаргия, снижение активности рефлексов, мышечного тонуса, срыгивания и др.

Таким образом, патогенетическими механизмами ГИЭ являются: расстройства гемостаза (максимальный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания крови, тромбоцитарные дисфункции могут вызывать или усиливать внутричерепное кровоизлияние); общие метаболические нарушения (гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия и др. могут стать причиной судорог, резко усиливающих гипоксию мозга), которые резко утяжеляются при голодании ребенка, нерациональном парентеральном питании; дефицит тормозных (ГАМК) и преобладание синтеза возбуждающих медиаторов (глютамата); активированные макрофаги и нейтрофилы, проникающие в мозг вследствие повреждения гематоэнцефалического барьера (активированные макрофаги могут синтезировать глютамат, перекиси, протеолитические ферменты, индуцировать склеротические процессы и др.).

Патогенез постгипоксического процесса в мозге до конца не ясен. Возможно, вступает в свои права и инфекция. В связи с этим снова стоит вспомнить Р.Вирхова, который в 1867 г. ввел понятие «рано приобретенные лейкоэнцефалопатии» для описания инфекционных поражений мозга плода и новорожденного. Роль перинатальных инфекций (микоплазменной, вирусной), а также кишечных дисбактериозов в патогенезе перинатальных гипоксических поражений мозга пока не ясна.

Наиболее признанным биохимическим индикатором поражения мозга является содержание в сыворотке крови мозговой фракции (ВВ-изофермент) креатинфосфокиназы, выходящей в кровь при дефектах наружной мембраны нейронов или их гибели. Максимальный уровень этого изофермента в плазме детей, родившихся в асфиксии, наблюдается в конце первых суток жизни. Его концентрация в плазме наиболее высока, если ребенок перенес хроническую внутриутробную гипоксию.

Однако установлено, что внутривенное введение роженице при гипоксии плода пирацетама (5 г в 10% растворе глюкозы капельно, и если ребенок еще не родился, то далее по 2 г каждые 2 ч) приводит к улучшению маточно-плацен-

тарного кровотока и с связи с этим состояния внутриутробного плода, снижает частоту рождения детей в тяжелой асфиксии и уменьшает выраженность подъема концентрации ВВ-креатинфосфокиназы в крови.

Экспериментальные данные по изучению внутриутробной гипоксии на животных показали волнообразные изменения в мозге, когда после короткого периода нейродистрофических процессов под непосредственным влиянием гипоксии в мозге начинают доминировать синтетические, репаративные процессы, которые вновь сменяются нейродистрофическими и т.д. (Жукова Т.П., Пурин Р.В. и др., 1984).

Таким образом, поражения мозга возникают не только в период гипоксии, но и в период, следующий за ней. В ряде случаев это может быть обусловлено «постреанимационной болезнью», по ВА.Неговскому (Неговский В.А. и др., 1987), а именно:

- эффектом реоксигенации («кислородный парадокс» — повреждающее воздействие на нейрон и глию высоких концентраций кислорода);
- длительной гипоперфузией и артериальной гипотензией;
- активностью протеолитических ферментов;
- формированием свободных радикалов и перекисным окислением липидов;
- интрацеллюлярным накоплением Ca^{2}.

В то же время следует помнить, что мозг детей раннего возраста обладает большими пластическими и репаративными возможностями, в том числе и в компенсации дефектов его антенатального формирования. У взрослого человека количество нервных клеток и синапсов в 1 $мм^3$ ткани мозга составляет лишь 40% от такового у детей в возрасте от 1 года до 7 лет, а количество синапсов на одну нервную клетку к этому времени на 20% меньше.

Клиническая картина ГИЭ характеризуется волнообразностью, стадийностью течения. Существует несколько клинических классификаций ГИЭ. Первая ставшая классической стадийная классификация ГИЭ была предложена H.B.Sarnat и M.S.Sarnat в 1976 г. (см. табл. 11.3).

Статическая оценка неврологического статуса в первые часы и день жизни не позволяет с достаточной надежностью судить о тяжести и прогнозе ГИЭ. Основное значение для подобных суждений имеет динамика состояния ребенка.

I.I.Volpe (1995) подчеркивает, что гипервозбудимость, незаторможенность рефлексов, симпатикотония (тахикардия, тахипноэ, расширенные зрачки и др.) при легкой (I степени) ГИЭ держатся обычно не более 1–2 суток. Прогноз у подавляющего большинства таких детей — благоприятный.

При ГИЭ средней тяжести, наряду с перечисленными в таблице симптомами, уже в первые часы жизни могут быть периодические вздохи типа гасп или периодическое дыхание типа Чейна—Стокса, приступы брадипноэ или брадикардии, снижение спонтанной двигательной активности. Во второй половине первых суток жизни у таких детей появляются судороги, но они обычно удовлетворительно контролируются противосудорожной терапией. На вторые сутки жизни мышечный тонус у детей улучшается, но может появиться пронзительный, высокого тона крик, срыгивания, миоклонические приступы, тремор, разбросанные движения. К концу вторых — началу третьих суток жизни

Таблица 11.3

Стадии постгипоксическои энцефалопатии у доношенных новорожденных
(по H.B.Sarnat и M.S.Sarnat, 1976)

Показатели состояния ребенка	I стадия	II стадия	III стадия
Уровень сознания	Беспокойство	Летаргия	Ступор
Нервно-мышечный контроль			
Мышечный тонус	Нормальный	Легкая гипотония	Вялость
Поза	Легкая дистальная флексия	Значительная дистальная флексия	Непостоянная децеребрация
Периостальные рефлексы	Повышены	Повышены	Снижены или угнетены
Сегментарный миоклонус	Есть	Есть	Отсутствует
Комплексные рефлексы			
Сосание	Ослаблено	Ослаблено или отсутствует	Отсутствует
Моро	Повышен с низким порогом	Ослаблен, неполный, высокий порог	Отсутствует
Окуловестибулярный	Нормальный	Повышен	Отсутствует или ослаблен
Шейно-тонический	Легкий	Повышен	Отсутствует
Вегетативная функция	Преимущественно симпатическая	Преимущественно парасимпатическая	Обе системы подавлены
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Варьирующая неадекватная реакция, снижение реакций на свет
Сердцебиения	Тахикардия	Брадикардия	Варьирующие
Бронхиальная и слюнная секреция	Скудная	Профузная	Варьирующая
Перистальтика кишечника	Нормальная или сниженная	Усилена, диарея	Варьирующая
Судороги	Нет	Бывают фокальные или мультифокальные	Редкие (за исключением децеребрации)
ЭЭГ	Нормальная ЭЭГ бодрствования	Сначала низковольтная δ- и θ-кривая, позже периодический паттерн; 1—1,5 Гц пик—волна при судорогах	Сначала периодический паттерн с изопотенциальными фазами, позже - изопотенциальная
Течение	Менее суток	2-14 дней	От нескольких часов до нескольких недель

возможны приступы апноэ, признаки внутричерепной гипертензии или отеки мозга. Определенное улучшение состояния ребенка с ГИЭ II степени развивается к концу первой недели жизни. Если неврологическая симптоматика (вялость, гипотония, бедность движений, сопорозное состояние, резкая слабость сосания) сохраняются более недели, то, по I.I.Volpe (1995), неврологические последствия развиваются у 20—40% детей.

При тяжелой ГИЭ (III степень) сознание первые 12 часов жизни отсутствует, далее может следовать «ложное улучшение», но затем сознание вновь утрачивается в середине вторых — третьих суток жизни. Наиболее вероятная причина этого — развитие деструктивных, некротических процессов в мозге без или с цитотоксическим отеком. Приступы остановок дыхания у таких детей появляются уже во второй половине первых суток жизни, а судороги — даже в первой половине. Чем раньше появились постгипоксические судороги, тем тяжелее энцефалопатия и хуже прогноз. Наиболее неблагоприятно появление гипоксических судорог в первые 2–6 ч жизни. Судороги часто рефрактерны к противосудорожной терапии. Не следует забывать, что у детей с тяжелой перинатальной гипоксией нередкой причиной судорог, даже в первые часы жизни, могут быть метаболические нарушения — гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия и гипераммониемия, а потому необходим мониторинг этих показателей.

Моторные нарушения, мышечная гипотония у разных детей с ГИЭ могут иметь некоторые особенности. У доношенных детей с острой тяжелой асфиксией новорожденных за счет ишемии парасагиттальных отделов к концу первых суток жизни может развиться «слабость плеч» — у поддерживаемого в подмышечных впадинах ребенка «голова уходит в плечи». Об этом же может свидетельствовать и слабость проксимальных отделов — симптом «тюленьей лапки». У недоношенных детей более типична «слабость ног», вялость, приступы апноэ с брадикардией, малоподвижность, отсутствие сосания, срыгивания и др.

Конечно, особенности течения ГИЭ в раннем неонатальном периоде существенно зависят от фона — сопутствующей патологии и осложнений асфиксии, имеющихся у ребенка (см. гл. VII). Особенно важна ранняя диагностика легочных, сердечно-сосудистых и метаболических расстройств. В ряде исследований показано, что стойкая олигурия (диурез менее 15 мл/кг/сут.) в раннем неонатальном периоде коррелируется с плохим неврологическим «выходом», т.е. с высокой частотой неврологических осложнений как в периоде новорожденное™, так и в катамнезе.

Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) — одно из наиболее типичных осложнений гипоксических состояний у недоношенных детей. Причем, как правило, речь идет о длительной персистирующей гипоксии у детей, родившихся в асфиксии, с последующим развитием пневмопатий, пневмонии. В то же время подчеркивается решающая роль свободных радикалов в патогенезе ПВЛ, а значит неадекватной кислородотерапии. Специфической клинической симптоматики ПВЛ нет. У недоношенных с ПВЛ, диагностированной при компьютерной томографии или на секции, отмечают гипотонию, гипорефлексию, неполный рефлекс Моро (I фаза его), вялость, слабый крик, адинамию, судороги (как эквивалент их может быть ротаторный нистагм и другие оперкуляр-

ные пароксизмы), спастические параличи и парезы (особенно типична спастическая диплегия нижних конечностей, которая может сочетаться со спастическим парезом верхних конечностей), отсутствие сосательного и глотательного рефлексов, приступы гипоксии (цианоза).

При нейросонографии ПВЛ выявляют у 10—15% детей с очень и экстремально низкой массой тела. Ультрасонографически различают следующие степени тяжести ПВЛ (de Vries L.S., 1994):

- первая степень — преходящее повышение эхоплотности перивентрикулярных зон более 7 дней;
- вторая степень — повышение перивентрикулярной эхоплотности в сочетании с мелкими локальными фронтопариетальными кистами;
- третья степень — повышенная перивентрикулярная эхоплотность в сочетании с обширными перивентрикулярными кистозными поражениями;
- четвертая степень — повышенная перивентрикулярная эхоплотность с распространением в белое вещество мозга и кистами белого вещества.

У выживших детей может развиться как синдром минимальной церебральной дисфункции, дефекты зрения, так и спастическая форма детского церебрального паралича после кистозной формы ПВЛ, выраженный психический дефицит. По данным В.И.Гузевой и А.Е.Понятишина (1998), в 88,9% случаев кистозная форма ПВЛ приводит к развитию спастических форм ДЦП и в 44,4% — грубых интеллектуальных расстройств; при бескистозной форме у 37,5% детей выявлены стойкие двигательные нарушения в резидуальном периоде болезни.

Диагноз ГИЭ возможен только при учете комплекса анамнестических данных (течение беременности, состояние внутриутробного плода, течение родов, пособия в родах, медикаментозная терапия матери во время беременности и в родах, оценка состояния ребенка при рождении по шкале Алгар) и анализа динамики клинической картины у ребенка. *Клиническая диагностика* ГИЭ базируется на использовании клинических классификаций и стандартных неврологических шкалах, которые позволяют разграничить нормальный и девиантный неврологический статус. В рамках девиантного неврологического статуса необходимо дифференцировать адаптационные, транзиторные отклонения в неврологическом статусе младенца *(транзиторная неврологическая дисфункция новорожденного)* и клинические проявления ГИЭ.

Современные *методы визуализации* (нейросонография, аксиальная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, γ-сцинтиграфия) дают возможность оценить макроструктуру мозгового вещества, наличие или отсутствие пороков развития, размеры и форму ликворных пространств. Магнитно-резонансная томография является наиболее информативным методом визуализации; с ее помощью удалось установить фазы течения ГИЭ: острая (до 5 дней), подострая (до 20 дней) и хроническая (до 56 дней).

Среди методов *нейрофизиологической* диагностики ГИЭ необходимо отметить *электроэнцефалографию* (ЭЭГ). Для диагностики НГИЭ используется рутинная ЭЭГ, которая позволяет распознать различные стадии ГИЭ, суммарная ЭЭГ, ЭЭГ с картированием. Использование ЭЭГ-картирования позволило выявить паттерны основных неврологических синдромов ГИЭ. Сложность ЭЭГ-диагностики у новорожденных заключается в распознавании паттернов церебральной незрелости и патологических паттернов.

Вызванные потенциалы (ВП) являются наиболее информативным методом диагностики, который со 100% точностью позволяет прогнозировать неблагоприятный исход ГИЭ и глухоту (слуховые стволовые ВП), слепоту (зрительные ВП), развитие детского церебрального паралича (соматосенсорные **ВП).**

Прогноз. Как уже сказано выше, прогноз при ГИЭ зависит от тяжести перенесенной гипоксии, подтвержденной параметрами КОС, тяжести энцефалопатии (при I стадии ГИЭ, по H.B.Sarnat и M.S.Sarnat, прогноз благоприятный, при II стадии — сомнительный, при III стадии — для полного выздоровления неблагоприятный).

У детей, родившихся в асфиксии, самыми грозными симптомами в плане неблагоприятного прогноза и отдаленных неврологических последствий являются: сохранение оценки по шкале Апгар 3 балла и ниже на 5-й минуте жизни (такая оценка на 15-й и 20-й минутах — максимально неблагоприятный прогноз как в плане выживания, так и в случае выживания, ибо у большинства выживших будут иметься тяжелые поражения мозга), появление судорог в первые 8 часов жизни, рецидивирующие судороги, стойкая мышечная гипотония и переходы фазы вялости и гипотонии в состояние выраженной гипервозбудимости и гипертонии мышц-разгибателей. К сожалению, после клинически «светлого периода» (т.е. при отсутствии грубых отклонений от нормы) у ребенка могут развиться двигательные или сенсорные нарушения и другие неблагоприятные исходы ГИЭ, к которым относят детский церебральный паралич, задержку психического развития, эпилептические припадки, гидроцефалию, синдром дефицита внимания и гиперактивности, поражения зрительного и слухового анализатора, косоглазие.

Существеннейшее влияние на прогноз при ГИЭ оказывает как течение антенатального периода, так и особенности неонатального периода. Так, Л.А.Федорова (2003) показала, что наличие полиорганной недостаточности в острый период у детей с массой тела при рождении менее 1500 г резко ухудшает неврологический исход. Если в острый период зарегистрирована недостаточность двух функциональных систем, то ДЦП, грубая задержка психомоторного развития и/или слепота, тугоухость в возрасте 1 года регистрируются у 47%, при недостаточности трех систем — у 77,7% и четырех и более функциональных систем — у 90% детей. Ухудшает неврологический прогноз ГИЭ развитие у недоношенного ребенка БЛД, сепсиса, некротического энтероколита.

Возможные отдаленные последствия перинатальной ГИЭ в зависимости от характера поражения мозга приведены в таблице 11.4.

Лечение. Лучшим лечением является профилактика и ранняя терапия внутриутробной гипоксии и асфиксии новорожденного. Лечить мозг «изолированно» невозможно. К мероприятиям, направленным на основные патогенетические механизмы повреждения мозга, относятся: 1) скорейшее восстановление нормальной проходимости дыхательных путей и адекватная вентиляция легких — ВВЛ или ИВЛ в режиме создания гипокапнии, но без гипероксиемии; 2) ликвидация возможной гиповолемии; 3) поддержание адекватной перфузии мозга как за счет предупреждения даже кратковременных системной (артериальной) гипотензии, так и гипертензии, полицитемии и гипервязкости крови, гиперволемии, в частности, за счет быстрого струйного введения жидкости внутривенно; 4) охранительный режим — профилактика охлаждения, перегре-

Таблица 11.4

Последствия перинатального гипоксического поражения мозга
(ТеминП.Аидр., 2001)

Вариант гипоксическо-ишемического поражения	Отдаленные последствия гипоксическо-ишемического поражения
Парасагиттальное церебральное поражение	Судорожный синдром, эпилепсия. Детский церебральный паралич (спастический тетрапарез). Умственная отсталость. Минимальная мозговая дисфункция
Фокальный и мультифокальный некроз	При множественных кистах и гидранэнцефалии — эпилепсия, детский церебральный паралич (тяжелая двойная гемиплегия), умственная отсталость. При порэнцефалиии — парциальная эпилепсия, гемипаретическая форма детского церебрального паралича, умственная отсталость
Перивентрикулярная лейкомаляция	Судорожный синдром и эпилепсия. Детский церебральный паралич (спастическая диплегия). Минимальная мозговая дисфункция
Повреждения базальных ганглиев (Status marmaratus)	Детский церебральный паралич (гиперкинетическая форма в сочетании с тяжелыми спастическими тетрапарезами)
Селективный нейрональный некроз	Судорожный синдром, эпилепсия. Детский церебральный паралич (атоническо-астатическая форма при поражении мозжечка). Умственная отсталость. Минимальная мозговая дисфункция)

вания, инфицирования, ограничение излишних травмирующих и раздражающих влияний внешней среды; 5) систематическая доставка мозгу энергии в виде глюкозы (вначале при помощи инфузионной терапии — 10% раствор глюкозы, объем которой в первые сутки жизни до 50 мл/кг/сут.); 6) коррекция патологического ацидоза, профилактика и лечение гипогликемии, гипокальциемий, гипомагниемий и др. Очень важен мониторный контроль за основными параметрами жизнедеятельности и биохимическими показателями крови (объем — см. гл. VII).

Индивидуальная поддерживающая и коррегирующая терапия с учетом особенностей центральной и мозговой гемодинамики, состояния основных показателей обмена веществ как до начала, так и в процессе лечения, наряду с перечисленными мероприятиями, — «золотое правило» лечения детей с тяжелой асфиксией, в том числе и отеком мозга.

Отек мозга. Основа лечения — соблюдение перечисленных выше принципов поддерживающей терапии, в том числе ИВЛ в режиме гипервентиляции, ограниченная как по объему (не более 50 мл/кг/сут), так и по темпу проведения инфузионная терапия. Обсуждают следующие направления фармакотерапии больных с отеком мозга: 1) осмотически активные вещества; 2) гормонотерапия — дексаметазон; 3) ноотропные препараты (инстенон, пирацетам, пантогам, глицин, глиатилин, семакс); 4) высокие дозы барбитуратов; 5) антикальциевые препараты; 6) салуретики. В зависимости от анамнеза и клинической картины отека мозга у конкретного ребенка каждое из перечисленных направлений терапии может оказаться как эффективным, так и не дать никакого по-

ложительного действия. В основном фармакопрепараты показаны при вазогенном, интерстициальном отеке мозга. Если отек цитотоксический, то эффективность этих препаратов невелика или вообще отсутствует.

Из осмотически активных веществ предпочтителен сорбитол в дозе 0,25—0,5 г/кг внутривенно; препарат вводят однократно медленно капельно в виде 10% раствора.

Дексаметазон также вводится однократно в дозе 0,5 мг/кг.

В многочисленных работах показано, что парентеральное введение фенобарбитала в дозе 10 мг/кг дважды (в первые часы после рождения и повторно через 12—24 ч) достоверно улучшает резистентность нейронов к гипоксии и отдаленные неврологические последствия. Однако в большинстве неонатальных центров такая терапия применяется лишь при судорогах, развившихся в первые часы жизни. Поддерживающая доза фенобарбитала (после нагрузочной в первые сутки 20 мг/кг) — 3—4 мг/кг массы тела в сутки.

В первые сутки жизни, особенно при невосстановившемся диурезе (т.е. на фоне олигурии), салуретики и другие мочегонные обычно неэффективны. Фуросемид в дозе 1—2 мг/кг 2 раза в сутки назначают лишь детям старше 2 дней жизни при больших прибавках массы тела (конечно, на фоне ограничения инфузионной терапии).

Терапия антикальциевыми препаратами в остром периоде асфиксии новорожденных находится в ситуации исследования, и схемы применения этих препаратов не отработаны.

Ноотропные препараты (от греч. noos — мышление) активно внедряются в неонатологию. Исследования Н.В.Богатыревой и И.В.Сиротиной показали, что фармакокинетика пирацетама (ноотропил) у детей старше 5—7-го дня жизни в принципе аналогична таковой у взрослых. Р.А.Жетищев показал, что струйное внутривенное введение пирацетама в дозе 50 мг/кг детям, родившимся в асфиксии, способствует нормализации показателей мозгового кровотока. По нашим данным, использование пирацетама в упомянутых выше дозах дважды в течение первых часов жизни (при рождении и через 4—6 ч) с последующим повторным назначением с 6-го дня жизни внутрь в суточной дозе 200—300 мг/кг улучшает состояние детей, родившихся в асфиксии, и способствует более быстрой неврологической их реабилитации. Из побочных явлений мы отмечали некоторую стимуляцию судорожной активности, но лишь у детей с судорогами в анамнезе. Кроме того, согласно данным Г.Н.Чумаковой, пирацетам снижает агрегационную активность тромбоцитов, но этот эффект минимален при разовой дозе препарата 35 мг/кг. И все же если ребенок уже получает по разным показаниям несколько тромбоцитарных ингибиторов, то лучше пирацетам не назначать. Пирацетам способствует более быстрому выведению ребенка из коматозного состояния, в том числе при отеке мозга.

И.В.Сиротина применяла пирацетам в родах у женщин с выраженной плацентарной недостаточностью (диагностирована при помощи ультразвукового исследования плаценты) по следующей схеме: первое введение — с началом родовой деятельности — 25 мл 20% раствора пирацетама в 100 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 20—30 мин, последующие введения (от 1 до 4 раз с интервалом 2 ч) — 10 мл 20% раствора также внутривенно капельно. Установлено, что такая тера-

пия улучшает течение родов и не увеличивает кровопотерю; повышает устойчивость плода к гипоксии, что проявляется и в улучшении оценки детей по шкале Апгар при рождении, и в снижении частоты неврологических осложнений как в раннем неонатальном периоде, так и при катамнестическом исследовании в течение первого года жизни. В рандомизированных группах детей, родившихся в асфиксии, уровень ВВ-изофермента креатинфосфокиназы (мозговая фракция креатинфосфокиназы) в плазме крови был достоверно ниже на 3-й день жизни у новорожденных, матери которых получали пирацетам в родах.

В качестве ноотропных препаратов, улучшающих трофические процессы в головном мозге, у новорожденных с ГИЭ используют также инстенон (10-15 мг/кг/сут., по этофилину), пантогам (40 мг/кг/сут.), пиридитол (5 капель суспензии на 1 кг массы тела в сутки), фенибут (40 мг/кг/сут.), кортексин (10 мг/кг/сут.) и др. Из этих препаратов пантогам не стимулирует судорожную активность. Церебролизин, курсы витаминов Bj, B^, B_{12} назначают детям с ГИЗ обычно старше 2 недель. Церебролизин противопоказан детям с судорогами в анамнезе.

Следует подчеркнуть, что вышеперечисленные препараты в неонатологии широко используют лишь в России и странах СНГ, а рандомизированных исследований, в которых была бы доказана их польза, не проводилось. За рубежом упомянутые препараты у новорожденных и грудных детей не применяют. По данным неврологов, специализирующихся на лечении взрослых, рандомизированные исследования показали, что при церебральной ишемии в первые 3–6 ч эффективны глиатилин (Одинак М.М., Вознюк И.А., 1999), инстенон (Скоромец А.А., 1999), глицин и семакс (Скворцова В., 2003). Подробнее о применении ноотропов у детей можно прочесть в нашем обзоре (Шабалов Н.П. и др., 2001).

СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ

Судороги — внезапные непроизвольные сокращения мышц. Они являются следствием патологически синхронизированного (гиперсинхронизированного) электрического разряда большой группы нейронов. В отличие от судорог, феномены повышенной нервно-рефлекторной возбудимости новорожденных (тремор, самопроизвольный рефлекс Моро, тонические позы и др.) всегда спровоцированы внешними раздражителями и могут быть прерваны осматривающим.

Частота. Согласно данным Американской академии педиатрии, частота судорожного синдрома у новорожденных 1—15 на 1000 живорожденных, но у недоношенных доходит до 15—25% (Пиантер М.Дж., 1988). 65% неонатальных судорог впервые отмечают у детей между 2—5-м днями жизни. I.I.Volpe (1995) приводит данные литературы, согласно которым ЭЭГ-паттерны судорожного синдрома у новорожденных встречаются в 3–4 раза чаше, чем клинически зарегистрированный судорожный синдром.

Этиология. ***Гипоксия,*** ГИЭ — наиболее частая причина судорог у новорожденных; этиологический фактор судорог, развившихся на первой неделе жизни у 65—70% детей. У 80% новорожденных, поступивших по поводу рецидивиру-

ющих судорог в неврологическое отделение, Л.О.Бадалян и соавт. (1992) связали развитие судорог именно с перинатальной гипоксией, приведшей к атрофическому процессу в лобно-височных отделах головного мозга.

Внутричерепные кровоизлияния (субарахноидальные, внутрижелудочковые и др.) — второй по частоте причинный фактор судорог у новорожденных.

Метаболические нарушения — гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипо- и гипернатриемии, гипербилирубинемия, гипераммониемия — третий по значимости этиологический фактор судорог.

Инфекции (менингиты, энцефалиты, сепсис и др.) — четвертый основной фактор неонатальных судорог, но второй по частоте (после ГИЭ).

Генетические и врожденные дефекты развития мозга — следующий нередкий (встречается с такой же частотой, как и инфекционные поражения мозга) патогенетический фактор неонатальных судорог: хромосомные аномалии, факоматозы (туберозный склероз), изолированные пороки развития мозга разной этиологии, синдромы с задержкой умственного развития, семейная эпилепсия.

Синдром абстиненции (синдром «отмены») у детей, матери которых во время беременности имели лекарственную зависимость (опиаты, барбитураты, пропоксифен и др.), также может проявляться судорогами в первые часы жизни.

Врожденные аномалии обмена веществ (см. табл. 11.6).

В разных неонатальных центрах этиологическая структура судорог у новорожденных может несколько различаться в зависимости от принятой в них тактики инфузионной терапии, обследования и др. В качестве примера приводим данные по неонатальному центру Вашингтонского университета (табл. 11.5).

Время начала судорог разной этиологии различно. Считается, что судороги при ГИЭ, как правило, развиваются в первые 3 дня жизни (обычно даже в первые сутки, а точнее у 60% — в течение первых 12 часов жизни). Однако если судороги возникают в первые 2 часа жизни, то это не гипоксические судороги; они имеют другую этиологию — врожденные аномалии мозга, врожденные внутричерепные кровоизлияния, пиридоксин-зависимость, синдром абстиненции.

Судороги, появившиеся на 2—3-й день жизни, — обычно метаболические, тогда как судороги у ребенка старше 3 дней жизни — обычно проявление инфек-

Таблица 11.5

Этиология судорог у новорожденных
(по Volpe I.I. и соавт., 1988)

Этиология	Общее число детей (n=150), %	Доношенные (n=80), %	Недоношенные (n=70), %
Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия	65	64	65
Внутричерепные кровоизлияния	10	11	8
Метаболические	5	6	3
Инфекции	5	4	6
Семейные	1	–	2
Синдром абстиненции	1	–	2
«Припадки пятого дня»	2	4	–
Этиология не установлена	5	4	5

ции или порока развития мозга (изолированного либо в комплексе с другими пороками). Сказанное — упрощенная схема. Время проявления судорог у новорожденных в зависимости от этиологии представлено в таблицах 11.6, 11.7.

Патогенез судорожного синдрома, по мнению I.I.Volpe (1995), вкратце можно свести к дефициту энергии в нейроне, а отсюда - к дефекту K^+,Na^+ АТФ-азы, избытку возбуждающих нейротрансмиттеров или повреждению нейронов. Повышенную частоту судорожного синдрома в период новорожденное™ по сравнению с другими периодами жизни человека связывают с низким синтезом ингибиторного трансмиттера нейронов — гамма-аминомасляной кислоты и высоким — возбуждающих трансмиттеров (см. раздел «Патогенез ГИЭ»), а также незрелостью мозга новорожденного. Важность своевременного лечения судорог определяется неизбежным прогрессирующим повреждением мозга, механизм которого изучают, при некупируемом судорожном синдроме.

Таблица 11.6

Связь этиологии со временем первого появления судорог
(Volpe I.I. и соавт., 1988)

Этиология (количество детей)	Время появления судорог, дни жизни			
	0-2	3-4	5-7	Старше 7 дней
Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия (n=97)	87	9	1	
Внутричерепные кровоизлияния (n=15)	5	6	3	1
Гипокальциемия (n=4)	4			
Гипогликемия (n=3)	3			1
Гипонатриемия (n=1)				7
Пороки развития (n=9)	2			3
Инфекции (n=8)		3		
Семейные (n=1)	2	1		
Синдром абстиненции (n=1)				
«Припадки пятого дня» (n=3)	1		3	
Этиология не установлена (n=8)	6	1		1

Таблица 11.7

Время появления судорог при различных врожденных аномалиях обмена веществ
(МенкисДж., 1991)

Заболевание	Начало судорожного синдрома
Фенилкетонурия	1-18 мес.
Болезнь «кленового сиропа»	1-2 нед.
Расстройства цикла мочевины	2 дня — 21/2 года
Пролионовая ацидемия	Первая неделя жизни
Метилмалоновая ацидемия	Первая неделя жизни - 1 мес.
Дефицит пируватдегидрогеназы	Первый день и позднее
Изовалериановая ацидемия	Первая неделя жизни
Галактоземия	Первая неделя жизни
Пиридоксин-зависимые судороги	Первые 3 ч — 7 дней
Врожденная амавротическая идиотия	Первые 2 недели и позднее

Клиническая картина. Классификацию и клиническое описание вариантов судорог у новорожденных — см. главу V. Вместе с тем, у новорожденных редко выявляются лишь изолированный тип судорог (табл. 11.8).

Как видно из таблицы 119, чаще всего у новорожденных отмечали «минимальные» судороги. Тип «минимальных» судорог может быть разный (табл. 11.9).

К «минимальным» судорогам относят, помимо перечисленных в таблице 11.8, неожиданные вскрикивания и вазомоторные реакции (побледнение,

Таблица 11.8

Варианты судорог у новорожденных
(Volpe I.I., 1995)

Типы судорог	Общее число детей (n=150), %	Докошенные (n=80), %	Недоношенные (n=70), %
Единственные типы (n=75)*			
«Минимальные»	21	14	2g
Мультифокальные клонические (М. К.)	15	13	18
Фокальные клонические (Ф. К.)	7	12	2
Генерализованные тонические (Г. Т.)	5	3	8
Миоклонические	2	1	3
Сочетанные типы (n=75) *			
«Минимальные» + М. К.	23	24	21
«Минимальные» + Г. Т.	7	5	9
«Минимальные» + Ф. К.	3	7	_
«Минимальные» + Г. К. + М. К.	11	13	8
Г. Т. + М. К.	3	2	3
Г. Т. + Ф. К.	1	2	_
Т. К. + Ф. К.	2	4	_
Всего	100%	100%	100%

* Прилагательное «единственный» означает, что у ребенка отмечался изолированный вариант судорог, а «сочетанный» — ребенка были одновременно или в разное время разные типы судорог.

Таблица 11.9

Варианты минимальных судорог у новорожденных
(Volpe I.I., 1988)

Клинические проявления	Процент от общего числа детей (n=97)
Глазные феномены *	86
Ротощечно-язычные движения	31
Тонические позы конечностей	24
«Педалирующие», «гребцовые» движения конечностей	23
Приступы апноэ	26

* Общий процент превышает 100, так как у некоторых детей выявлось несколько вариантов «минимальных» судорог одновременно.

** Включены фиксации взора и/или девиации без/или с толчкообразными движениями глазных яблок.

*** У одного ребенка были другие проявления судорожного синдрома.

покраснение, симптом Арлекина, приступы тахипноэ, форсированного дыхания). При приступе апноэ, являющимся эквивалентом судорожного синдрома, обычно имеются другие проявления «минимальных» судорог, а главное — отсутствует брадикардия.

Таким образом, в период новорожденное™ судороги, как правило, полиморфные, бывают в форме вздрагиваний и одномоментных тонических напряжений, на фоне которых наблюдаются клонические судороги верхних конечностей, реже мышц лица и еще реже нижних конечностей. Симметричные хорошо организованные клонико-тонические судороги у новорожденных бывают редко. При осмотре ребенка с судорожным синдромом надо, конечно, искать и клинические симптомы, которые могут указывать на гипогликемию, гипокальциемию, гипомагниемию, гипераммониемию.

Диагноз. При постановке диагноза очень важно предпринять все усилия для выяснения причины судорог.

Обследование должно включать:

- оценку течения беременности, родового акта, семейного анамнеза;
- тщательную оценку неврологического статуса, включая соотношение окружности головы и груди;
- биохимический анализ крови с целью определения уровней глюкозы, кальция, натрия, магния, КОС, мочевины, аммония, билирубина;
- определение напряжения газов (O_2 и COj) в артериальной или артериализированной крови;
- электрокардиографию;
- осмотр окулиста (выявление признаков внутриутробных инфекций; застойных изменений, кровоизлияний на глазном дне);
- нейросонографию;
- клинический анализ крови;
- люмбальную пункцию (посев ликвора, бактериоскопия, определение уровней белка, глюкозы, цитоза);
- рентгенографию черепа и, при возможности, компьютерную томографию, ядерный магнитный резонанс;
- скрининг мочи и сыворотки крови на дефекты обмена аминокислот и органических кислот;
- обследование на TORCH-инфекции;
- электроэнцефалографию.

Безусловно, у каждого ребенка нет необходимости проводить весь комплекс обследования, объем последнего определяется данными анамнеза, клинической картиной и возрастом больного. ЭЭГ очень важна и даже не столько для постановки диагноза, сколько для сравнения с последующими ЭЭГ в случае рецидивирования судорожного синдрома в дальнейшем. Патологические изменения, выявляемые на ЭЭГ в первые дни жизни, в дальнейшем могут исчезнуть, а потому так важно снять ее как можно раньше.

На ЭЭГ с судорожной активностью ассоциируются: моноритмическая фокальная активность, очаговые или множественные спайки или острые волны, эпизоды высокого вольтажа, спайки и волны, нетипичные для новорожденных. О серьезном прогнозе свидетельствует уплощение кривой, низкий вольтаж (5—15 мкВ — во время бодрствования и 10—15 мкВ — в период сна) или вне-

запное угнетение волн на первой ЭЭГ. Низкий вольтаж после 2 недель жизни, ритмичные вспышки альфа- и тета-волн на фоне низкоамплитудной активности, нарушение фазовой организации фоновой активности также являются неблагоприятными прогностическими признаками. Нормализация ЭЭГ в первые месяцы жизни в 75% случаев указывает на хороший прогноз, без неврологических последствий.

Лечение. Скорейшее купирование судорог — жизненно важная задача, ибо в момент приступа неизбежно гибнут нейроны, а потребление мозгом кислорода возрастает в 5 раз. Существует печальный афоризм: «Когда пищит монитор тревоги, то пищат гибнущие нервные клетки». Конечно, очень важна при судорогах этиотропная терапия — ликвидация гипогликемии, гипокальциемии, гипомагниемии, патологического ацидоза, активное влияние на инфекцию антибиотиками. Но до выполнения и получения результатов всех перечисленных выше исследований назначают лекарственные средства, подавляющие возбудимость ЦНС.

В неонатальных центрах нашей страны обычно назначают ***сибазон*** (диазепам, седуксен, реланиум) — производное бензодиазепинов, относящееся к группе транквилизаторов. Механизм его действия связан с повышением активности эндогенной ГАМ К. Препарат вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг (0,04 мл/кг 0,5% раствора). У некоторых детей разовую дозу повышают (особенно при внутримышечном введении) до 0,4—0,5 мг/кг, но это опасно из-за возможности остановок дыхания. В большинстве случаев противосудорожный эффект возникает сразу же после окончания вливания («на конце иглы») и длится около одного часа. При отсутствии эффекта инъекцию можно повторить через 30 мин. При этом надо помнить, что период полувыведения диазепама из организма — около 30 ч. Помимо угнетения дыхания, побочными эффектами диазепама могут быть сонливость, вялость, угнетение сосательного рефлекса, мышечная и артериальная гипотония. J.J.Volpe (1995), указывая на редкость применения диазепама для купирования судорожного синдрома новорожденных в США, аргументирует это следующим образом: 1) фенобарбитал и дифенин более эффективны как противосудорожные препараты в неонатальном периоде; 2) противосудорожный эффект диазепама более короткий (уже через несколько минут после инъекции препарат покидает мозг, а в крови противосудорожный уровень сохраняется лишь 30 мин); 3) содержащийся в препарате бензоат натрия увеличивает риск ядерной желтухи; 4) противосудорожный эффект диазепам оказывает в дозе, близкой к той, которая приводит к остановкам дыхания (по J.J.Volpe, это 0,36 мг/кг). К этому можно добавить, что фармакокинетика сибазона у разных детей очень сильно варьирует, а потому у одного ребенка повторное введение препарата создает противосудорожную концентрацию медикамента в крови, а у другого — резко чрезмерную.

Фенобарбитал — препарат первого ряда, с которого за рубежом начинают лечение судорог у новорожденных. Представляет собой барбитурат длительного действия с периодом полувыведения из организма новорожденных 120—150 ч и более. При судорогах фенобарбитал вводят внутривенно в нагрузочной дозе 20 мг/кг массы тела, что приводит к созданию через 5 мин адекватной противосудорожной концентрации препарата в плазме крови 15—20 мг/л. Правда, у некоторых детей для достижения противосудорожного эффекта

необходимо повышать концентрацию фенобарбитала в плазме крови до 30 мг/л, что может потребовать дополнительного введения фенобарбитала (после нагрузочной дозы 20 мг/кг) по 5 мг/кг 2 раза с интервалом 0,5—1,0 ч. Внутривенно фенобарбитал вводят медленно в течение 15 мин. Противосудорожный эффект сохраняется до 120 часов, поэтому если действие фактора, вызвавшего судороги, устранено, то достаточно одной инъекции фенобарбитала. Если речь идет о ГИЭ, то фенобарбитал назначают 5 дней и после нагрузочной дозы в первые сутки в дальнейшем дают в дозе 3,4 мг/кг/сут (однократно внутрь).

Из желудочно-кишечного тракта фенобарбитал всасывается медленно, и при обычных его дозах 5—10 мг/кг/сут противосудорожная концентрация препарата в плазме может возникнуть лишь в середине 2-й недели лечения. Н.В.Богатырева (1991) показала, что назначение фенобарбитала внутрь в первый день в нагрузочной дозе 20 мг/кг массы тела в сутки (разделить на 3 приема и далее по 4—5 мг/кг/сут) уже на 2-е сутки лечения приводит к созданию в плазме крови минимальных противосудорожных концентраций препарата (15—20 мг/л).

Тиопентал натрия — барбитурат, не обладающий обезболивающим действием, применяемый для контроля судорог у детей, находящихся на ИВЛ. В больших дозах вызывает падение периферического сосудистого сопротивления и сердечного выброса, что определяет необходимость мониторирования артериального давления в период его применения. Период полувыведения препарата в первый день жизни — 20—30 ч. Нагрузочная доза — 5 мг/кг массы тела, поддерживающая — 2,5—1,0 мг/кг/ч.

Дифенин (фенитоин) назначают в дополнение к фенобарбиталу, если при концентрациях фенобарбитала в плазме 30 мг/л и выше не достигнут противосудорожный эффект. За рубежом рекомендуют первую нагрузочную суточную дозу дифенина — 20 мг/кг массы тела (вводить медленно внутривенно не более 50 мг в 1 мин). Поддерживающая доза (4 мг/кг в сутки) может быть назначена однократно внутрь. Дифенин нельзя назначать при гипербилирубинемиях. Побочные эффекты: сонливость, летаргия, нистагм, гингивит, мышечная гипотония, цианоз, персистирующие брадикардия и гипотензия, сердечные аритмии, гипергликемия.

Лоразепам — короткодействующий бензодиазепин, применяемый при резистентных к диазепаму судорогах. Период полувыведения препарата у новорожденных 30—50 ч. Препарат назначают внутримышечно или внутрь в дозе 0,1—0,2 мг/кг 1 раз в сутки. Длительность противосудорожного эффекта — 6—24 ч. Согласно I.l.Volpe (1995), при судорогах у новорожденных наиболее эффективен лоразепам, далее дифенин и затем уже фенобарбитал.

Оксибутират натрия (ГОМК) — эндогенное вещество, как и гамма-аминомасляная кислота, участвует в осуществлении тормозного процесса в ЦНС. Кроме того, ГОМК может повысить резистентность мозга к гипоксии. Вводят ГОМК медленно (!) внутривенно в виде 20% раствора в дозе 100—150 мг/кг массы тела. Эффект развивается через 10—15 мин и длится 2—3 ч и дольше. ГОМК увеличивает поступление калия в клетки и для предотвращения гипокалиемии, отрицательно сказывающейся на функции сердца, нервно-мышечных синапсов, кишечника, одновременно с ГОМК надо вводить калия хлорид в дозе, составляющей 1/10 от весового количества ГОМК. При гипокалиемии ГОМК противопоказана. ...

У новорожденных с ГИЭ и резистентными к обычной терапии судорогами Л.Хелстром-Уестес и соавт. (1988) назначали лидокаин внутривенно дозе 4 мг/кг/ч. Длительность лечения - 1-3 дня. Эффект наступает у большинства детей через 15 мин. Мы с успехом использовали эту рекомендацию.

Ларальдегид (клоназепам) — полимер ацетальдегида, назначаемый за рубежом детям, устойчивым к терапии обычными противосудорожными препаратами, в дозе 0,1 мг/кг внутривенно в виде медленной болюсной инфузии в изотоническом растворе натрия хлорида 1 раз в сутки. Период полувыведения препарата у новорожденных - 24-48 ч.

При резистентных к обычной терапии судорогах у детей первого дня жизни можно попробовать ввести внутримышечно или внутривенно 50—100 *мг* ***витамина*** B_6. Если имеют место пиридоксин-зависимые судороги, то эффект наступает уже через несколько минут.

Магния сульфат в настоящее время как противосудорожное средство используют лишь при гипомагниемии. Однако если у ребенка имеется постгипоксический отек мозга на фоне артериальной гипертензии, то целесообразно внутримышечно ввести 25% раствор магния сульфата в дозе 0,4 мл/кг массы тела.

При резистентных к упомянутой терапии судорогах (обычно при комбинированном назначении фенобарбитала и дифенина) дополнительно назначают один из следующих препаратов или их комбинацию: финлепсин (10 мг/кг/сут), радедорм (1 мг/кг/сут), энтэлепсин (0,4 мг/кг/сут), бензонал (5 мг/кг/сут), синактен-депо (0,1 мг/кг/сут) с интервалом в 3 дня, диакарб (20—40 мг/кг/сут). Тактика такой комбинированной терапии не отработана. Многие фармакологи против комбинированного назначения большого числа противоэпилептических препаратов, поскольку считают, что необходимо добиваться при изучении уровней основных препаратов (фенобарбитал, дифенин) в плазме крови больного рационального их противосудорожного уровня, варьируя дозы. При длительном назначении необходимо учитывать и побочные эффекты противосудорожных средств (см. табл. 11.10).

Прогноз неонатального судорожного синдрома зависит от гестационного возраста, этиологии и изменений, отмеченных на ЭЭГ (см. табл. 11.11—11.14).

М.Дж.Пиантер и соавт. (1988), обобщив данные литературы и собственные наблюдения, пришли к заключению, что летальность у новорожденных с судорогами достигает 24% (с колебаниями в разные годы от 18 до 30%), а из числа выживших детей лишь у 47% в дальнейшем отмечается нормальное развитие, у 28,3% детей отмечаются легкие нарушения, а у 28,3% — тяжелые отклонения нервно-психического развития (в том числе у 17% — рецидивирующие судороги). В то же время после неонатальных судорог, обусловленных лишь гипокальциемией, гипомагниемией или субарахноидальным кровоизлиянием, нормальное развитие наблюдалось у 88,9—94,7% детей. Прогностически важным фактором является как длительность судорожного синдрома, так и рецидивирующий его характер.

Длительность противосудорожной ***терапии.*** Отменять или продолжать противосудорожную терапию у ребенка после успешного купирования неонатального судорожного синдрома? Мнение педиатров-неврологов на этот счет различно. Несомненно, если у новорожденного причина судорог четко установле-

Таблица 11.10

Основные побочные эффекты антиконвульсантов (Темин П.А. и соавт., 2001)

Препарат, педиатрические дозы	Побочные эффекты
Фенитоин (дифенин) 4—15 мг/кг/сут.	*Идиосинкразии:* сыпь, лейкопения, тромбоцитопения. *Дозозависимые:* нистагм, атаксия, летаргия. *Хронические:* нарушения познавательных функций, огрубение черт лица, гипертрофия десен, остеомаляция, периферическая нейропатия
Карбамазепин (финлепсин, тегретол) 10-25 мг/кг/сут.	*Идиосинкразии'* сыпь, лейкопения, тромбоцитопения. *Дозозависимые:* нистагм, диплопия, атаксия, тошнота, рвота, сонливость. *Хронические:* лейкопения, гипонатриемия, недостаточность фолиевой кислоты
Вальпроат натрия (конвулекс, депакин) 15—60 мг/кг/сут.	*Идиосинкразии:* панкреатит, печеночная недостаточность. *Дозозависимые:* сонливость, тошнота, рвота, атаксия, тремор
Этосуксимид (суксилеп) 15—35 мг/кг/сут.	*Идиосинкразии:* сыпь, лейкопения, тромбоцитопения, системная красная волчанка. *Дозозависимые:* тошнота, рвота, летаргия, головная боль. *Хронические:* двигательная расторможенность, снижение концентрации внимания
Фенобарбитал 4-10 мг/кг/сут.	*Идиосинкразии:* сыпь, лейкопения, тромбоцитопения. *Дозозависимые:* сонливость, атаксия, нистагм, кардиореспираторные нарушения. *Хронические:* нарушение познавательных функций, двигательная расторможенность, остеомаляция, недостаточность фолиевой кислоты
Бензодиазепины (диазепам, седуксен, клоназепам — антелепсин, клобазам) 0,3-0,5-1,0 мг/кг/сут.	*Идиосинкразия:* сыпь. *Дозозависимые:* сонливость, летаргия. *Хронические:* нарушение познавательных функций, двигательная расторможенность

Таблица 11.11

Прогноз неонатальных судорог у новорожденных разного гестационного возраста

Volpe I.I.,1995)

Группы детей	Исход		
	нормальное развитие, %	умерли, %	последствия,%
Доношенные	60	19	21
Недоношенные	35	37	28
Недоношенные с очень низкой массой тела (менее 1500 г)	19	58	23

на (гипокальциемия, гипомагниемия, гипогликемия, субарахноидальное кровоизлияние или высокая лихорадка при инфекции), то противосудорожную терапию можно отменить. Правда, как и вообще во всех случаях, целесообразно перед отменой убедиться в отсутствии изменений на ЭЭГ, ибо и метаболические, и другие нарушения могут быть и у детей с дефектами развития мозга. ,,

Таблица 11.12

Прогноз неонатального судорожного синдрома в зависимости от этиологии
(Volpe I.I., 1995)

Неонатальная болезнь	Нормальное развитие, %
Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия	50
Внутричерепные геморрагии, ассоциированные с геморрагическим инфарктом	10
Первичные субарахноидальные геморрагии	90
Гипокальциемия:	
раннее начало	50
позднее начало	100
Гипогликемия	50
Бактериальный менингит	50
Мальформации ЦНС	0

Таблица 11.13

Прогноз у новорожденных в зависимости от типа судорог
(Мизрахи Е., Келлевэй П., 1987)

Тип судорог	Число детей	Нервно-психическое развитие,%		
		нормальное	анормальное	умерли
Клонические	14	71	29	0
Миоклонические	12			
Тонические	10	35	35	30
Автоматизмы	18	23	54	23
ЭЭГ-судорожный синдром без клинических проявлений	9	27	55	18

Таблица 11.14

Прогноз неонатальных судорог в зависимости от неонатальных изменений ЭЭГ
(Volpe I.I., 1995)

ЭЭГ изменения	Неврологические последствия,%
Не обнаружены	Менее 10
Тяжелые изменения (заметное подавление вольтажа или электрическое молчание)	Более 90
Средней выраженности изменения	Около 50

Что касается детей с ГИЭ или с судорожным синдромом неустановленной этиологии, то Е.Мизрахи (1989) считает, что примерно у 1/3 этих детей имеется эпилепсия. По Е.Мизрахи, у детей, у которых в дальнейшем предстоит развиться типичной эпилепсии, в неонатальном периоде, как правило, отмечались фокально-клонические или фокально-тонические судороги (такие, как асимметричные «застывания» конечностей или всего тела и тонические девиа-

ции глазных яблок) и некоторые другие виды клонических судорог. В промежутке между приступами дети просыпались и были даже возбуждены. В отличие от них дети с неэпилептическими судорогами в неонатальном периоде имели генерализованные тонические позиции, миоклонические судороги, моторные автоматизмы, а в промежутках между приступами судорог были вялыми, апатичными, заторможенными. Конечно, первой группе детей надо и после выписки из неонатального стационара продолжать принимать противоэпилептические средства (как правило, фенобарбитал), тогда как второй — не надо. Опять-таки окончательное решение надо принимать при динамическом ЭЭГ-наблюдении за ребенком.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ МЕНИНГИТЫ

Инфекционные поражения головного мозга (вирусные, паразитарные, грибковые, бактериальные) по частоте занимают второе место после ГИЭ. Путь попадания инфекции в головной мозг, как правило, гематогенный. К ребенку же возбудитель может попасть трансплацентарно, при прохождении по родовым путям, а постнатально — с рук персонала, оборудования, предметов ухода или инструментария, используемого при лечении. Обычными проявлениями инфекционных поражений головного мозга у новорожденных являются: задержки внутриутробного развития, отсутствие с рождения или потеря коммуникабельности при осмотре, признаки менингоэнцефалита и разной степени выраженности угнетения или гипервозбудимости вплоть до судорог, кальцификаты вокруг желудочков или в веществе головного мозга, гидроцефалия или микроцефалия. Инфекционные поражения мозга у новорожденных редко бывают изолированными и в подавляющем большинстве случаев сопровождаются поражениями других органов и функциональных систем: легких, глаз, органов гемопоэза с развитием анемий, тромбоцитопений, изменениями количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, гепато- и гепатоспленопатии, почек, нарушениями обмена веществ. Внутриутробные инфекции изложены в главе XVI, а кандиозы — в главе XV.

Менингит (от греч. meningos «мозговая оболочка» + itis «воспаление») воспаление оболочек головного и/или спинного мозга. Воспалительный процесс при менингите может быть локализован в мягкой и паутинной оболочках (лептоменингит), только в паутинной оболочке (арахноидит) или в твердой мозговой оболочке (пахименингит). У новорожденных при менингите обычно вовлечены в процесс все оболочки. Воспаление при менингите локализуется не только в оболочках головного мозга, но и в эпендиме и в сосудистых сплетениях желудочков (вентрикулит), что сопровождается гиперпродукцией цереброспинальной жидкости, повышением внутричерепного давления. В воспалительный процесс могут вовлекаться и подоболочечные структуры мозга (менингоэнцефалит). У новорожденных менингеальная воспалительная реакция мало отличается от таковой у детей более старшего возраста, но количество плазматических клеток и лимфоцитов меньшее, особенно на 2—3-й неделе болезни, когда эти клетки обычно представлены в большом количестве. Характерны для новорожденных и вентрикулиты, блокада отверстий и латеральной

борозды сильвиевой ямки, приводящие к развитию гидроцефалии, энцефалопатии и инфаркта мозговой ткани.

Частота бактериального менингита. Согласно данным П.А.Дэвиса и Л.А.Готефорса (1987), заболеваемость новорожденных менингитом в среднем — 0,26 на 1000 живорожденных, заболеваемость недоношенных с очень низкой массой тела — 2,4 на 1000, а доношенных —0,13 на 1000. Соотношение локализованного гнойного менингита и септического у новорожденных составляет примерно 3—4:1.

Этиология. Наиболее частыми возбудителями менингита у детей первой недели жизни, ответственными за развитие болезни в 65% случаев, являются стрептококки группы В и кишечная палочка, полученные от матери (табл. 11.15, 11.16). Кроме того, нередко возбудителем в это время может быть и листерия. Стрептококки В, вызывающие неонатальный менингит, обычно относятся к III серотипу, а 70% кишечных палочек имеет капсульный К1-антиген, который по своим иммунохимическим характеристикам сходен с капсульным антигеном менингококка типа В (менингококковая инфекция у новорожденных вообще-то очень редка). Листерии, вызывающие поздний неонатальный менингит, обычно относятся к IVb серотипу. Присутствие, концентрация и персистирование капсульных полисахаридных антигенов кишечной палочки в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) прямо коррелирует с исходом менингита у новорожденных (Каул Ф., 1991).

По мнению Г.Мак-Кракерна и соавт. (1999), концентрация и персистирование в ЦСЖ интерлейкина-1 и фактора миграции макрофагов коррелирует с неблагоприятным прогнозом.

Помимо указанных микробов, причиной менингита у новорожденных могут быть инфекции, обусловленные коагулазотрицательными кожным и золотистым стафилококами, клебсиеллами, энтеробактерами, серрациями, синегнойной палочкой, грибами, сальмонеллами, кампилобактером плода.

Путь проникновения инфекции:

- гематогенный как следствие массивной бактериемии (более 1000 микробов в 1 мкл крови);

Таблица 11.15

Бактериальная этиология неонатальных менингитов
(на примере 497 новорожденных; Volpe I.I., 1995)

Возбудители	Процент от общего числа больных
Стрептококки группы В	44
Другие стрептококки (D, E, пневмококки и др.), стафилококки	7
Escherichia coli	26
Другие грамотрицательные кишечные бактерии, включая *Pseudomonas aeruginosa, Klebiella, Enterobacter species, Proteus species, Citrobacter species*	10
Listeria monocytogenes	7
Другие бактерии, включая *Hemophilus influenzae, Salmonella species, Flavobacterium menigosepticum*	6

Таблица 11.16

Возбудители гнойного менингита у новорожденных и детей более старшего возраста (Япония)
(КобаиашиУ, 1986)

Возбудители	Процент от общего числа больных				Всего детей, %
	новорожденные (579)	1–6 мес. (543)	6 мес. — 6 лет(813)	старше 6 лет (813)	
Кишечная палочка	30	17,6	2,3	0,1	14,0
Другие энтеробактерии	14,7	8,1	1,7	3,0	6,8
Синегнойная палочка	6,0	2,0	1,4	5,2	3,1
Другие ферментирующие глюкозу грамотрицательные бактерии	4,0	0,7	0,4	1,5	1,5
Гемофильная палочка	0,3	6,6	33,7	5,2	15,4
Менингококк	1,0	2,6	5,5	14,1	4,1
Стафилококк	11,2	12.5	7,5	15,6	10,4
Стрептококки	18,3	24,9	6,2	11,9	14,8
Пневмококк	3,6	14,4	27,3	31,1	17,5
Энтерококки	1,4	0,7	0,4	0	0,7
Листерии	1,2	0,2	2,6	0	1,4

- по протяжению — при травмах головы, нейрохирургических вмешательствах, инфекционных процессах в области волосистой части головы (например, нагноившаяся кефалогематома), в околоносовых пазухах, при дефектах кожи и мягких тканей после люмбальных пункций (поэтому крайне важна асептика при их проведении!), при спинномозговых грыжах;
- по периневральным лимфатическим путям, особенно часто идущим от носоглотки.

Источником инфекции может быть мать (стрептококковая В инфекция, листериоз, реже другие), персонал, другой больной ребенок, а путями передачи — родовые пути матери (реже плацента), руки персонала, инфицированные катетеры, интубационные трубки, инструментарий и т.п. (см. гл. «Сепсис»).

Предрасполагающие факторы:

- бактериальные вагинозы и вообще инфекции мочеполовых путей у матери;
- хориоамнионит у матери;
- малый гестационный возраст;
- кровоизлияния в мозг и его оболочки, пороки развития мозга;
- ГИЭ;
- эзофагиты нижней трети пищевода;
- СДР и любая патология ребенка, потребовавшая инвазивных методов лечения и мониторинга (длительная ИВЛ, сосудистые катетеры и др.;
- спинномозговые грыжи и дермальный синус;
- скученность больных и дефекты санитарно-эпидемиологического режима в отделении.

Другие предрасполагающие факторы аналогичны факторам, предрасполагающим к сепсису.

Следует подчеркнуть, что менингиты, как правило, развиваются у недоношенных, перенесших разные варианты перинатальной гипоксии.

Клиническая картина. Различают два варианта менингита у новорожденных — рано и поздно начинающийся (табл. 11.17).

Если при рано начинающемся менингите доминируют общие симптомы инфекции (лихорадка или гипотермия, отсутствие сосания, гипотония, приступы апноэ, желтуха, гепатомегалия и признаки респираторного дистресса, реже петехии и экхимозы, склерема, т.е. признаки сепсиса), то при поздно начинающемся менингите превалируют уже неврологические расстройства (табл. 11.18).

Основные симптомы менингита у новорожденных: внезапное изменение характера крика и лица ребенка (болезненные, раздраженные), его поведения (обычно летаргия или сопор, кома, реже возбуждение; первое более типично для менингитов, вызванных грамотрицательными бактериями, а второе —

Таблица 11.17

Отличительные черты рано и поздно начинающихся менингита и сепсиса
(Volpe I.I.,1995)

Основные признаки	Рано начинающийся	Поздно начинающийся
Возраст начала заболевания	Первые 48 ч	Позднее 7 дней
Акушерские осложнения	Обычны	Не типичны
Недоношенность	Обычна	Не типична
Доминируют общие симптомы инфекции, респираторные нарушения	Типично	Не типично
Доминируют неврологические расстройства	Не типично	Типично
Источник инфекции	Мать	Мать, персонал, оборудование и др.
Специфический вариант микроба	Не типичен	Типичен
Летальность	Сравнительно высокая	Сравнительно низкая

Таблица 11.18

Неврологические признаки бактериального менингита у новорожденных
(Volpe I.I., 1995)

Неврологический признак	Примерная частота, %
Ступор + гипервозбудимость	76-100
Кома	51-75
Судороги	51-75
Выбухание большого родничка	26-50
Ригидность экстензоров, опистотонус	26-50
Признаки нарушения функции черепных нервов	26-50
Ригидность мышц затылка	0-25

грамположительными), гиперестезия, болезненность при пальпаторной перкуссии головы или глазных яблок; слабое сосание или вообще анорексия, срыгивания, рвота; разгибательное (вытянутое) положение конечностей из-за преобладания тонуса мышц разгибателей, судороги, запрокидывание головы назад. Выбухание большого родничка, ригидность шейных мышц — поздние признаки менингита, которые не всегда бывают у новорожденных. Для грамположительного менингита типична стойкая лихорадка, для грамотрицательного — либо кратковременная (на несколько часов) лихорадка, либо даже тенденция к гипотермии. Подробнее об особенностях клиники грамположительных и грамотрицательных инфекций см. в гл. XIV; о клинике листериоза — см. в гл. XVI.

Осложнения. Менингит может быть проявлением сепсиса, в том числе и его первым симптомом, и тогда возникает впечатление, что менингит осложнился сепсисом.

Отек мозга (вазогенный и цитотоксический) — типичное проявление и осложнение бактериального менингита у новорожденных, обусловленное влиянием пептидигликанов, тейхоевой кислоты, липополисахарида (эндотоксина) бактерий, цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, свободных радикалов на сосудистый эндотелий, а также повреждением нейронов вследствие токсикоза, энергодефицита, развитием васкулита, водной интоксикацией из-за развития синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Согласно I.I.Volpe (1995), течение менингита у новорожденных может быть осложнено четырьмя часто взаимосвязанными состояниями:

- очень высоким внутричерепным давлением;
- вентрикулитом с локализацией инфекции;
- острой гидроцефалией;
- образованием внутричерепных масс или внепаренхиматозных скоплений, т.е. абсцессов, геморрагического инфаркта, субдуральных скоплений.

Повышение внутричерепного давления может быть обусловлено как отеком мозга, так и гидроцефалией вследствие арахноидита и внежелудочкового блока или вентрикулита и внутрижелудочкового блока, а также абсцесса мозга, субдуральной эмпиемы. Повышение внутричерепного давления при менингите у новорожденных редко сопровождается такими симптомами, как одностороннее расширение зрачка, брадикардия, апноэ.

Локальный вентрикулит (диагностируют по данным нейросонографии или КТ) в типичном случае сопровождается блокадой внутрижелудочковой ликвороциркуляции.

Острая гидроцефалия развивается у значительного числа новорожденных с гнойным менингитом на 2—3-й неделе болезни и проявляется прежде всего резким приростом окружности головы, что опять-таки требует нейросонографического и КТ-исследования.

Абсцессы мозга могут развиваться в зоне инфаркта мозга, и их подозревают (так же как субдуральные эмпиемы) по резкому ухудшению состояния ребенка, несмотря на адекватную терапию, резкому приросту окружности головы, нарастанию признаков внутричерепной гипертензии. Диагностика — при помощи КТ и нейросонографии.

После перенесенного неонатального менингита могут развиться:

- гидроцефалия;
- мультикистозная энцефаломаляция/порэнцефалия;
- атрофия белого вещества коры.

Именно эти изменения и определяют прогноз.

Диагноз. Любое подозрение на менингит — показание к люмбальной пункции. Трактовка ее результатов дана в главе V. Для гнойных менингитов характерен высокий нейтрофильный цитоз и низкий уровень глюкозы в ликворе, протеи норрахия.

Помимо определения в ликворе количества лейкоцитов, уровней белка и глюкозы, необходимы посевы ликвора и бактериоскопия мазка осадка СМЖ. По данным разных авторов, у ряда детей в начале гнойного менингита не выявляют изменений цитоза, уровня белка, и тогда лишь бактериоскопия и результаты посевов СМЖ позволяют поставить правильный диагноз. В таблице 11.19 приведена частота обнаружения нормальных величин цитоза, уровня белка и глюкозы в ликворе новорожденных с начинающимся бактериальным менингитом. В последние годы наличие возбудителей инфекции в ликворе стали определять при помощи латекс-тестов экспресс-методов, ПЦР-диагностикумов.

Лечение. Новорожденные, больные гнойным менингитом, должны находиться на отделении интенсивной терапии или реанимации, ибо у них, как правило, есть необходимость в мониторировании основных показателей жизнедеятельности. Детям часто требуются ВВЛ или ИВЛ, достаточно агрессивная терапия по поводу электролитных или сердечно-сосудистых расстройств. В частности, у половины новорожденных с тяжелым менингитом развивается гипонатриемия, причиной которой считается избыточная секреция АДГ. Такая ситуация вроде бы требует введения повышенного количества натрия, но это может привести к усилению отечного синдрома, в том числе отека мозга. Лечение в таких случаях сводится к ограничению объема инфузионной терапии. Отсюда необходимость определения уровней натрия, калия, глюкозы, мочевины каждые 3—6 ч при обнаружении отклонений от нормы и не реже 1 раза в 12—24 ч в первые дни инфузионной терапии, даже если уровни их нормальные (более подробно тактику при выявлении обменных нарушений см. в гл. IX).

Таблица 11.19

Изменения в ликворе при менингите у новорожденных

(в процентах от общего количества больных; по Sarff L.D. et al., 1976)

Показатели цереброспинальной жидкости	Возбудители менингита	
	стрептококки группы В	грамотрицательные бактерии
Количество лейкоцитов менее 32 ь 1 мкл	29	4
Уровень белка менее 1,7 г/л	47	23
Концентрация глюкозы более чем 44% уровня в крови	45	15

Необходимость изолировать новорожденного с менингитом в отделении интенсивной терапии нет (конечно, при условии одноразовых предметов ухода, игл, шприцев и др.). Исключение составляют дети с сальмонеллезным менингитом, которые подлежат изоляции.

Антибиотикотерапия — основной вид лечения при менингите. Выбор антибиотика определяется этиологией инфекционного процесса и способностью антибиотика проникать в ЦСЖ и достигать в ней концентрации, достаточной для подавления возбудителя. При лечении гнойного менингита необходимо назначить бактерицидные антибиотики, создавая их концентрацию в ЦСЖ в 10—20 раз большую минимальной бактерицидной концентрации (МБК). Отношение концентрации антибиотика в ЦСЖ к МБК микроба называют ингибиторным коэффициентом (ИК). При менингите ИК антибиотика в ЦСЖ для микроба-возбудителя должен быть более 10. ИК для наиболее частых возбудителей гнойного менингита у новорожденных представлен в таблице 11.20.

Учитывая наиболее распространенных возбудителей гнойного менингита у новорожденных, препаратами первого выбора, назначаемыми до получения результатов посевов ЦСЖ, считают комбинацию ампициллина и гентамицина. Дозы антибиотиков при менингите — максимальные (табл. 11.21).

Путь введения антибиотиков — внутривенный в комбинации с внутримышечным. Необходимо помнить, что именно пиковые концентрации антибиотика в крови максимально проникают в ЦСЖ. Уровни гентамицина и других аминогликозидов, за исключением амикацина, в ЦСЖ не превышают при менингите 40% от пикового уровня в крови, и концентрация их в ЦСЖ едва достигает или немного превышает МБК для колиформных грамотрицательных бактерий. Лучше других аминогликозидов проникает в ЦСЖ амикацин, но он обладает большей нейротоксичностью по сравнению с другими аминогликозидами.

Если на фоне лечения ампициллином в комбинации с амикацином через 3 дня не обнаруживается выраженной динамики анализа ЦСЖ и возбудитель

Таблица 11.20

ИК антибиотика в ЦСЖ при использовании рекомендуемых доз для наиболее частых возбудителей менингита у новорожденных* (Паулл К., 1989)

Возбудители	Ампициллин (3-27 мкг/мл)"	Хлорамфеникол (4-17 мкг/мл)*	Цефуроксим (2-29 мкг/мл)"	Цефтриаксон (2-14 мкг/мл)"
Гемофильная палочка	8-28	10-21	2-39	88-540
Менингококк	155-1265	5-21	2-35	150-3375
Пневмококк	62-546	1-5	16-238	22-1350
Кишечная палочка	1-9	1-3	1-2	9-54
Стрептококки В	16-137	3-17	6-95	2-1350
Листерия моноцитогени	8-68	1	0	0

Рекомендуемые дозы антибиотиков — см. табл. 11.21.

* Достигаемый уровень концентрации антибиотика в ЦСЖ.

Таблица 11.21

Суточные дозы антибиотиков (мг/кг массы тела) и ритм их введения (интервалы в часах между инъекциями - в скобках) для лечения гнойных менингитов

(Комитет по инфекционным болезням Американской академии педиатрии, 1988)

	Новорожденные		Дети старше 1 мес.
	возраст 1–7 дней	возраст 7–28 дней	
Амикацин	15-20(12)	20-30 (8)	
Ампициллин	100-150(12)	150-200(8-6)	200-300 (6)
Цефотаксим	100(12)	150(8-6)	200 (6)
Цефтриаксон*			80-100(12,24)
Цефтазидим	60(12)	90(8)	125-150(8)
Цефуроксим			240 (8)
Левомицетин**	25 (24)	50 (12)	75-100 (6)
Гентамицин**	5(12)	7,5(12)	
Канамицин**	15-20(12)	20-30 (8)	
Метициллин	100-150(12,8)	150-200 (8,6)	
Нафициллин	100-150(12)	150-200 (8,6)	
Пенициллин G	100 000-150 000 ЕД/кг (12)	150 000-200 000 ЕД/кг (8,6)	250 000-400 000 ЕД/кг (4,6)
Тикарциллин	150-225(12,8)	225-300 (8,6)	300 (6)
Тобрамицин	4(12)	6(8)	
Ванкомицин	20(12)	30(8)	40-60 (8)

*Если цефтриаксон вводится 1 раз в сутки, то в первый день рекомендуется суточная доза 80 мг/кг, разделенная на два введения с интервалом 12 ч, затем антибиотик вводят 1 раз в сутки в дозе 100 мг/кг.

""Оптимальные дозы должны быть определены на основании концентрации антибиотиков в сыворотке крови, особенно у детей с массой тела менее 1,5 кг.

продолжает обнаруживаться, значит антибиотики неэффективны. При доказанной колиформной этиологии гнойного менингита показано назначение цефалоспоринов III поколения — цефотаксима либо цефтазидима, цефтриаксона в комбинации с аминогликозидами или ампициллином. Ампицилин не очень хорошо проникает в ЦСЖ, и его концентрация в ней не превышает 10% от уровня в крови, но ИК для стрептококков В и листерий колеблется от 8 до 100. В то же время и при этих инфекциях ампициллин сочетают с гентамицином, ибо изолированное применение ампициллина приводит к уничтожению стрептококка В *in vitro* через 24 ч, тогда как комбинированное с гентамицином — через 4 ч 30 мин.

При синегнойном менингите назначают карбенициллин с гентамицином или цефтазидимом, стафилокковой инфекции (выделен *Staphylococcus aureus)* — оксациллин или уназин с амикацином или тобрамицином.

При стафилококковом (выделен *Staphylococcus epidermidis)* и энтерококковом менингите показан ванкомицин в сочетании с аминогликозидами.

Длительность курса антибиотикотерапии — 3 нед. При грамотрицательном возбудителе длительность курса антибиотикотерапии может быть и большей.

Основным лабораторным критерием эффективности антибиотикотерапии является санация ликвора, нормализация в нем уровня глюкозы, снижение цитоза ниже 100 клеток в 1 $мм^3$.

При абсцессах мозга необходимо нейрохирургическое вмешательство — дренирование.

В настоящее время есть согласованное убеждение в отсутствии каких-либо преимуществ дополнительного введения антибиотиков эндолюмбально или в желудочки мозга. Более того, это приводит к увеличению летальности. Поэтому люмбальные пункции для антибиотикотерапии менингита проводить не следует. Иногда (очень редко) при доказанной блокаде ликворных путей и очень тяжелом вентрикулите антибиотик вводят через катетер, установленный в желудочки головного мозга. Единого мнения об эффективности такого лечения нет.

Иммунотерапию (пассивную) при гнойном менингите у доношенных новорожденных целесообразно проводить только специфическими препаратами — антистафилококковым, антисинегнойным, антиклебсиеллезным и другими иммуноглобулинами направленного действия, конечно, при выделении соответствующего возбудителя.

Обсуждается вопрос о целесообразности лечения новорожденных с менингитом *дексаметазоном*. Большое кооперативное исследование, проведенное в США под руководством Г.Мак-Кракера (1990), показало, что назначение в течение 2 дней новорожденным с менингитом дексаметазона в суточной дозе 0,6 мг/кг (на 4 инъекции или приема внутрь) приводит к более раннему исчезновению лихорадки и интоксикации, улучшает неврологический исход (уменьшает число неврологических последствий и осложнений у выживших после гнойного менингита новорожденных). Однако, учитывая ближайшие и отдаленные последствия применения дексазона у новорожденных, J.J.Volpe (1995) не рекомендует рутинно назначать его новорожденным с менингитом. Мы вполне согласны с этой рекомендацией. В Neonatal Formulary 3 (BMJ, 2000) сказано, что назначение дексаметазона в течение 2 дней снижает частоту глухоты лишь при пневмококковом и гемофильном менингите. Оно не показано при других менингитах и у детей, больных менигитом более 4 дней.

Прогноз. Смертность при гнойном менингите у новорожденных колеблется в разных неонатальных центрах в пределах 50% в 70-х годах и 10% в 90-х (Harvey D.E. et al., 1999). У 40—50% выживших детей в катамнезе сохраняются или развиваются неврологические дефекты (у половины — легкие или средней тяжести), в том числе слепота, глухота. Необходимо помнить, что «остаточная» энцефалопатия, как правило, имеет смешанный генез — ГИЭ + последствия инфекционного поражения. Поэтому считается весьма целесообразным уже на ранних этапах лечения новорожденных с менингитом подключать нейротрофические препараты — пантогам, фенибут и др. В то же время необходимо помнить и о возможном просудорожном действии этих препаратов. После выписки из стационара дети в течение 3 лет должны регулярно осматриваться невропатологом, а по показаниям — и нейрохирургом.

Прогностически неблагоприятными факторами в плане как смерти, так и развития осложнений считаются высокие цифры протеинорраxии (более 3—5 г/л), цитоза (более 1000 в 1 мкл ликвора), судороги или коматозное состояние, выраженные изменения ЭЭГ по окончании острого периода.

ГЛАВАXII. БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Патология респираторного аппарата — наиболее частая в неонатальном периоде. Она может иметь различные причины.

I. *Патология воздухоносных путей*

- Пороки развития с обструкцией дыхательных путей (атрезия и гипоплазия хоан, передние мозговые грыжи, макроглоссия, микрогнатия, врожденный зоб, гигромы и другие опухоли шеи, маленькая нижняя челюсть и деформация глотки при синдроме Пьерра Робина, перепонки гортани, ларинго-, трахео-, и бронхомаляция, гемангиомы, кольцевидная дуга аорты, врожденные стенозы гортани, трахеи, бронхов, трахеопищеводные свищи, кисты языка, десен, трахеи, гигромы и тератомы, лобарная эмфизема и др.).
- Приобретенные заболевания (отеки слизистой оболочки носа медикаментозного, травматического и инфекционного генеза, респираторные вирусные и бактериальные инфекции разных отделов дыхательных путей, паралич голосовых связок, ларингоспазм, эндобронхиты и эндотрахеиты, ларингиты и трахеиты на фоне или после нахождения в дыхательных путях интубационной трубы, аспирация).

II. *Патология альвеол или паренхимы легких с нарушением утилизации кислорода в легких*

- Болезнь гиалиновых мембран (БГМ), синдром дыхательных расстройств (СДР I типа), респираторный дистресс-синдром (РДС).
- Транзиторное тахипноэ (СДР II типа, влажные легкие).
- Синдром аспирации мекония.
- Респираторный дистресс-синдром взрослого типа (РДСВ), синдром дыхательных расстройств взрослого типа (СДРвт).
- Утечки воздуха, свободный воздух в грудной клетке (пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперикард, интерстициальная эмфизема).
- Пневмонии.
- Ателектазы.
- Кровоизлияния в легкие.

III. *Патология легочных сосудов*

- Врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы.
- Легочная гипертензия (транзиторная или персистирующая).

IV. *Пороки развития легких*

V. *Приступы апноэ*

VI. *Хронические заболевания легких*

- Бронхолегочная дисплазия.
- Хроническая легочная недостаточность недоношенных.
- Синдром Вильсона—Микити (?).

VII. ***Внелегочные причины расстройств дыхания***

- Застойная сердечная недостаточность разного генеза (врожденные пороки сердца, постасфиксическая ишемия миокарда, тахиаритмии, миокардиты, полицитемия и др.).
- Повреждения головного и спинного мозга.
- Метаболические нарушения (ацидоз, гипогликемия, гипокальциемия и гипомагниемия).
- Шок, в том числе после кровопотери, септический.
- Спинальная амиотрофия и миопатии (болезнь Вернига—Гоффманна и др.).
- Синдром отмены лекарств, влияющих на ЦНС ребенка.
- Врожденный гиповентиляционный синдром.

СИНДРОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Термины «синдром дыхательных расстройств» (СДР), «респираторный дистресс-синдром» (РДС) и «болезнь гиалиновых мембран» (БГМ) в зарубежной литературе — синонимы. Например, в наиболее популярных в США руководствах по неонаталогии используются для описания одного и того же состояния (болезни) термины: в 7-м издании Avery's Diseases of the Newborn (1998) — болезнь гиалиновых мембран, а в 7-м издании Neonatal-Perinatal Medicine (Ed. AA.Fanaroff and R.J.Martin, 2002) — респираторный дистресс-синдром. Мы предпочитаем понятие «синдром дыхательных расстройств».

Частота развития СДР в среднем зависит от степени недоношенности новорожденного и составляет в среднем 82—88% при рождении ребенка на сроке гестации менее 27 нед., 78-80% - при сроке 27-28 нед., 70% - при сроке 29-30 нед., 50—55% — при сроке 31—32 нед., 20—22% — при сроке 33—34 нед., 5—10% — при сроке 35—36 нед. и менее 1—2% — при сроке гестации 37 нед. и более.

БГМ (СДР I типа, РДС) и ее последствия — причина 30—50% неонатальных смертей.

Этиология. *Причинными факторами* развития БГМ являются:

- дефицит образования и выброса сурфактанта;
- качественный дефект сурфактанта;
- ингибирование и разрушение сурфактанта;
- незрелость структуры легочной ткани.

Всем этим *процессам способствуют:*

1) недоношенность;

2) внутриутробные инфекции;

3) перинатальная гипоксия, асфиксия и **вызванные ими ишемия легкого** и ацидоз;

4) сахарный диабет у матери;

5) острая кровопотеря в родах.

Кроме того, *частота БГМ повышена* у детей с:

1) внутрижелудочковыми кровоизлияниями и вообще перивентрикулярными поражениями, возникшими до родов и в родах;

2) транзиторной гипофункцией щитовидной железы и надпочечников;

3) гиповолемией;

4) гипероксией;

5) охлаждением (как при общем охлаждении, так и при дыхании не подогретой кислородно-воздушной смесью);

6) родившихся при помощи кесарева сечения;

7) у второго близнеца из двойни.

Острый перинатальный стресс, в частности удлинение времени родов, может снижать частоту и/или тяжесть БГМ. Отсюда понятно, почему фактором риска развития БГМ является плановое кесарево сечение, а увеличение длительности безводного промежутка уменьшает риск БГМ.

Патогенез. *Ведущим звеном патогенеза — СДР I типа (БГМ) является количественный дефицит и качественный дефект сурфактанта.*

Сурфактант — поверхностно-активное вещество синтезируемое альвеолоцитами II типа (покрывающими около 3% поверхности альвеол) и безволосковыми бронхиолярными клетками (клетки Клара). Он на 90% состоит из липидов, из них 80% приходится на фосфолипиды: фосфатидилхолин (лецитин) — 70% (45—50% — окисленный, насыщенный и 20—25% — ненасыщенный), фосфатидилглицерол — 6% и другие фосфолипиды — 6%; 8% — нейтральные липиды. 8—10% сухого веса сурфактанта — белки: протеины A, B, C, D.

Сурфактант обладает следующими основными функциями:

- препятствует спадению альвеол на выдохе;
- защищает альвеолярный эпителий от повреждений и способствует мукоцилиарному клиренсу;
- обладает бактерицидной активностью против грамположительных микробов и стимулирует макрофагальную реакцию в легких;
- участвует в регуляции микроциркуляции в легких и проницаемости стенок альвеол, препятствует развитию отека легких.

Важную роль в выполнении указанных функций сурфактанта играют белки, из которых A (SpA) и D (SpD) — гидрофильные — вовлекаются в защитные механизмы организма ребенка (не содержатся в сурфактантах легких животных), а протеины B (SpB) и C (SpC) — гидрофобные — снижают поверхностное натяжение альвеол за счет стимуляции абсорбции фосфолипидов на поверхности аэрогематического барьера и способствуют равномерному распределению сурфактанта на поверхности альвеол (содержатся в сурфактантах, полученных из легких животных). Гены, определяющие синтез сурфактантных белков SpA и SpD, находятся на 10-й хромосоме, а SpB — на 2-й и SpC — на 8-й. SpA появляется в околоплодной жидкости человека на 19-й неделе гестации, а SpB — на 31-й; в дальнейшем уровень их непрерывно нарастает.

При этом, согласно современным представлениям, наиболее важным среди этих белков является сурфактантный протеин B, ибо его наследственный или врожденный дефицит является летальным для человека (de Mello D.E. et al., 1994; Nogee L.M., 1995; Chetcuti P.A.J., Ball R.J., 1995). Наследуется дефицит SpB по аутосомно-рецессивному типу и проявляется у доношенных детей клиникой типичного СДР недоношенных с длительной потребностью в ИВЛ. Заместительная терапия животными сурфактантами оказывает лишь транзиторный эффект. Возможное лечение — трансплантация легких.

Синтез сурфактантных протеинов стимулируют глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, эстрогены, адреналин и норадреналин, тормозит — инсулин.

Сурфактант начинает вырабатываться у плода с 20—24-й недели внутриутробного развития альвеолярными клетками II типа. Он накапливается в них в виде осмиофильных гранул, мигрирующих на поверхности альвеол, где образует тонкую пленку в гипофазе. Особенно интенсивный сброс сурфактанта происходит в момент родов, что способствует процессу первичного расправления легких. Период полураспада сурфактанта — 10—20 ч.

Существуют *два **пути** синтеза* основного фосфолипидного компонента — *фосфатидилхолина* (лецитина): 1) *метилирование фосфатидилэтаноламина* (кефалина) при помощи метилтрансферазы (источник метильной группы метионин); 2) *синтезирование из цитидиндифосфатхолина в присутствии фосфохолинтрансферазы,* вступающего в реакцию с диглицеридом. Установлено, что до 33—35-й недели внутриутробного развития синтез сурфактанта в основном осуществляется путем метилирования этаноламина, а позднее — при помощи фосфатидилхолинтрансферазы.

Первый путь синтеза сурфактанта легко истощается под влиянием гипоксии, ацидоза, гипотермии. Поэтому считают, что полностью система сурфактанта созревает к 35—36-й неделе внутриутробного развития. У ребенка, родившегося до этого срока, имеющиеся запасы сурфактанта обеспечивают начало дыхания и формирования функциональной остаточной емкости легких, но из-за отставания синтеза сурфактанта от темпов его распада возникает недостаток этого вещества, что приводит к спадению альвеол на выдохе, резкому возрастанию работы дыхательных мышц, поскольку из-за неустановившейся функциональной остаточной емкости легких, повышенной их «жесткости» усилия, необходимые для каждого последующего раздувания легких, должны быть такими же, как и для первого дыхания. Кроме того, вследствие спадения альвеол, непрерывного газообмена в легких не происходит, что провоцирует развитие гипоксемии и гиперкапнии.

Уточним, что наряду с фосфатидилхолином для нормального функционирования сурфактанта имеют значение и другие его компоненты, особенно фосфатидилглицерин и фосфатидилинозитол. Например, в смывах с легких детей, умерших от СДР, родившихся от матерей с сахарным диабетомколичество лецитина и сфингомиелина и соотношения между ними нормальные, но имеется *дефицит фосфатидилглщерина.* С другой стороны, у глубоко недоношенного ребенка при низком уровне лецитина в околоплодных водах, но нормальном содержании фосфатидилглицерина СДР не развивается. При СДР, помимо исчезновения фосфатидилглицерина из сурфактанта, в нем снижено количество насыщенного фосфатидилхолина и увеличено содержание фосфатидилсерина и сфингомиелина.

Снижают синтез сурфактанта:

- холодовая травма, в том числе использование при ИВЛ не подогретой кислородно-воздушной смеси;
- патологический ацидоз;
- гиповолемия;
- полицитемия;
- гипоксемия;
- гипероксия;
- баротравма и **волюмотравма легких;**
- инфекции, как **анте-, так интра-, постнатальные.**

Перечисленные факторы повреждают альвеолы, активируют синтез провоспалительных цитокинов, систему комплемента и хемокинов (анафилотоксины, брадикинин и др.), что приводит к повышенной проницаемости эндотелия и отеку альвеол.

Инактивации сурфактанта, его разрушению способствуют:

- инфекции (особенно грамотрицательные, микоплазменная);
- белки плазмы, «протекшие» в альвеолы;
- патологический ацидоз;
- избыток оксидантов, перекисных соединений, провоспалительных цитокинов.

Важным предрасполагающим фактором к развитию СДР является *незрелость легких* у плодов, развивавшихся в неблагоприятных условиях. Гистологически незрелость легких проявляется широкими прослойками межуточной ткани в ацинусе, уменьшением количества альвеолярных ходов и альвеол, незаконченностью дифференцировки ацинусов, неплотным прилеганием капилляров к альвеолам. В легких у детей, умерших от СДР, одновременно в разных участках могут быть ателектазы, гиалиновые мембраны, отечно-геморрагические изменения.

Гиалиновые мембраны состоят из фибринового матрикса и клеточного детрита — конечного продукта осколков клеток крови и поврежденного эпителия. Период улучшения при СДР характеризуется регенерацией стенок альвеол, альвеолоцитов, в том числе и пневмоцитов II типа и в результате — повышением синтеза сурфактанта. Гиалиновые мембраны сами по себе не вызывают развития ателектазов. У отдельных детей и клинически, и патоморфологически (в случае смерти) резко доминируют проявления болезни гиалиновых мембран, или первичных ателектазов, отечно-геморрагического синдрома. Поэтому, вероятно, за рубежом сейчас более популярен термин «синдром дыхательных расстройств», чем «болезнь гиалиновых мембран».

Провоцирующими факторами для проявления дефицита сурфактанта в виде БГМ являются:

- аспирация околоплодных вод с меконием (дети от матерей, страдавших длительным — более 4 недель — гестозом);
- отечно-геморрагический синдром легких (факторы повышенного его риска — перинатальная гипоксия, особенно смешанного генеза, сердечная недостаточность, дефицит прокоагулянтов, синтез которых зависит от витамина К, фибриногена, количественный и качественный дефект тромбоцитарного звена гемостаза);
- дефицит плазминогена, а отсюда малая активность фибринолиза;
- недостаточная активность антипротеаз (оц-антитрипсин и аг-макроглобулин, антитромбин III и др.);
- декомпенсированный ДВС-синдром.

У больных с СДР развиваются:

- снижение комплайнса, легочной растяжимости и функциональной остаточной емкости;
- снижение минутной легочной вентиляции и утилизации (транспорта) кислорода в легких;
- увеличение работы дыхания;
- тяжелые гипоксемия и гипоксия;

- гиперкапния;
- смешанный (респираторно-метаболический) ацидоз;
- снижение синтеза фосфолипидов и сурфактантных белков;
- выраженная легочная гипертензия и системная гипотензия;
- снижение эффективного легочного кровотока;
- гиповолемия, нарушения микроциркуляции, периферические отеки, т.е. явления шока;
- компенсированная или декомпенсированная рассеянная внутрисосудистая коагуляция (компенсированнный или декомпенсированный ДВС-синдром);
- обменные нарушения (гипопротеинемия, склонность к гипогликемии, гипокальциемия, но гиперкалиемия и др.);
- мышечная гипотония;
- расстройства функционального состояния головного мозга вследствие прежде всего ГИЭ;
- дисфункции миокарда с сердечной недостаточностью (преимущественно по правожелудочковому типу с право-левыми шунтами);
- температурная нестабильность со склонностью к охлаждению, обусловленная в частности свойственной им транзиторной гипотироксинемией;
- бедность почечной и периферической перфузии с олигурией, отеками;
- функциональная кишечная непроходимость (схема 12.1).

Клиническая картина. Первым признаком развивающегося СДР I типа (БГМ) является *одышка* (более 60 дыханий в 1 мин), которая при болезни гиалиновых мембран и отечно-геморрагическом синдроме обычно проявляется в течение первого часа после рождения, а при первичных ателектазах — в первые минуты жизни. Появление одышки через 3 ч после рождения и позднее не характерно для БГМ. Цвет кожных покровов ребенка при появлении одышки — обычный. Причиной того, что одышка при СДР возникает на фоне розовых кожных покровов, является большее сродство фетального гемоглобина с кислородом. Гипоксемией считается снижение Рао2 крови до 8,67 кПа (65 торр, или мм рт.ст.). Цианоз у новорожденных появляется при уровне Pao_2 крови 4,27—5,87 кПа (32—44 мм рт.ст.), а у взрослых — 5,6—6,93 кПа (42—52 мм рт.ст.). Следовательно, при нетяжелой гипоксемии цвет кожных покровов новорожденного может быть и розовым, но вследствие раздражения хеморецепторов сосудов у ребенка уже развивается одышка.

Следующим симптомом являются *экспираторные шумы,* называемые «хрюкающим выдохом». Обусловлены экспираторные шумы тем, что на начальных этапах СДР в качестве компенсаторного механизма развивается спазм голосовой щели на выдохе (дыхание типа гасп), способствующего увеличению функциональной остаточной емкости легких и препятствующего спадению альвеол. При резком расслаблении надгортанника прохождение находящегося под повышенным давлением в дыхательных путях воздуха под голосовыми связками и вызывает экспираторные шумы.

Западение грудной клетки на вдохе (втягивание мечевидного отростка грудины, подложечной области, межреберий, надключичных ямок) — третий по времени появления признак СДР.

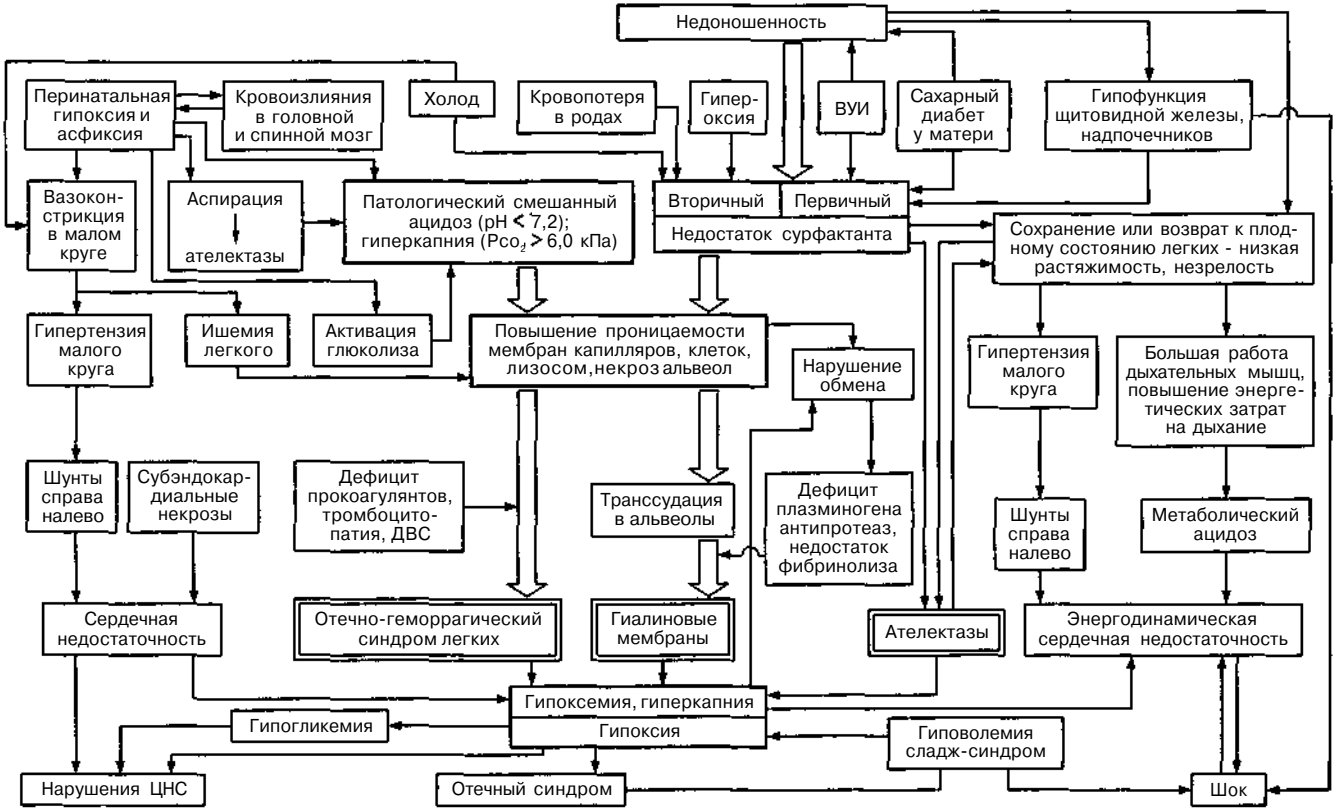


Схема 12.1. Патогенез синдрома дыхательных расстройств:
ВУИ — внутриутробные инфекции; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Одновременно или несколько позднее возникают *напряжение крыльев носа,* приступы апноэ, *цианоз* (периоральный, а позднее — акроцианоз или генерализованный) *на фоне бледности* кожных покровов, *раздувание щек* (дыхание «трубача»), *ригидный сердечный ритм, парадоксальное дыхание* (западение передней брюшной стенки на вдохе), *пена у рта* (у половины больных), *отек кистей и стоп.* Типична плоская грудная клетка (в виде «спичечного коробка»).

Аускультативно в первые часы жизни над легкими выслушивают резко ослабленное дыхание, далее на фоне ИВЛ — обычные, нормальные дыхательные шумы, и лишь позднее появляются высокие сухие хрипы на вдохе и выдохе, крепитирующие и мелкопузырчатые хрипы.

Из *общих симптомов* типичны:

- температурная нестабильность со склонностью к гипотермии;
- вялость, бедность движений, признаки угнетения ЦНС вплоть до адинамии, летаргии и даже комы (помнить о возможности гипогликемии, гипераммониемии!);
- периферические отеки подкожной клетчатки;
- гипорефлексия и мышечная гипотония;
- гиповолемия и артериальная гипотония;
- олигурия;
- срыгивания, вздутие живота и даже признаки кишечной непроходимости;
- большие потери первоначальной массы тела;
- нижние конечности часто находятся в «позе лягушки» (как при спинальной травме на уровне поясничного отдела).

Нередко у больного ребенка выявляют внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), обычно I—II степени, или УЗИ-признаки перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). У конкретного ребенка иногда трудно решить, что первично — поражение легких (СДР) или мозга (ВЖК, ПВЛ). При прогрессировании СДР, несмотря на интенсивную терапию, развиваются признаки шока и декомпенсированного ДВС-синдрома, в том числе кровоточивость из мест инъекций, легочное кровотечение и др.

Сильверманом предложена шкала для оценки тяжести дыхательных расстройств у новорожденных (табл. 12.1).

Каждый симптом в графе «Стадия I» оценивается в 1 балл, в графе «Стадия II» — в 2 балла. Особенностью шкалы является то, что в ней не учитываются такие признаки дыхательной недостаточности, как одышка и цианоз, так как появление этих симптомов у новорожденного может быть обусловлено и нелегочными причинами дыхательных расстройств. По Сильверману, при суммарной оценке в 10 баллов у новорожденного наблюдается крайне тяжелый СДР, 6–9 балов — тяжелый, 5 баллов — средней тяжести, ниже 5 — начинающийся СДР.

Аускультативные и перкуторные данные в начальном периоде СДР не демонстративны, но в дальнейшем на фоне ослабленного дыхания появляются рассеянные крепитирующие и незвучные мелкопузырчатые хрипы.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы очень типичны для СДР. Вначале развиваются тахикардия, приглушение тонов сердца. Дальнейшие изменения определяются выраженностью легочной гипертензии и гемореологическими нарушениями.

Таблица 12.1

Шкала Сильвермана

Стадия 0	Стадия I	Стадия II
Верхняя часть грудной клетки (при положении ребенка на спине) и передняя брюшная стенка синхронно участвуют в акте дыхания	Отсутствие синхронности или минимальное опущение верхней части грудной клетки при подъеме передней брюшной стенки на вдохе	Заметное западание верхней части грудной клетки во время подъема передней брюшной стенки на вдохе
Отсутствие втяжения межреберий на вдохе	Легкое втяжение межреберных промежутков на вдохе	Заметное втяжение межреберных промежутков на вдохе
Отсутствие втяжения мечевидного отростка грудины на вдохе	Небольшое втяжение мечевидного отростка грудины на вдохе	Заметное западание мечевидного отростка грудины на вдохе
Отсутствие движения подбородка при дыхании	Опускание подбородка на вдохе, рот закрыт	Опускание подбородка на вдохе, рот открыт
Отсутствие шумов на выдохе	Экспираторные шумы («экспираторное хрюканье») слышны при аускультации грудной клетки	Экспираторные шумы («экспираторное хрюканье») слышны при поднесении фонендоскопа ко рту или даже без фонендоскопа

Легочная гипертензия ведет к сохранению фетальных шунтов и сбросу крови справа налево через артериальный проток и овальное отверстие.

Из-за повышенной проницаемости сосудов отмечается *гиповолемия,* сгущение крови и возрастание гематокритного числа, концентрации гемоглобина. При истощении компенсаторных механизмов артериальное давление снижается и *развиваются Пи IIIстадии шока.*

Другим осложнением СДР может быть *лево-правый шунт* (через открытый артериальный проток), являющийся следствием слишком быстрого расправления легких после рождения или ИВЛ. Обычно у таких детей признаки гипоксии и застойные явления в легких в конце первой — начале второй недели жизни нарастают, увеличено пульсовое давление, выслушивается систолодиастолический шум на сосудах.

Дифференциальный диагноз синдрома персистирующей фетальной циркуляции и открытого артериального протока представлен в таблице 12.2.

Наслоение вторичной инфекции представляет серьезную опасность для детей с СДР, пневмонии развиваются у 40—50% больных.

Течение СДР. При СДР средней тяжести и неосложненном его течении максимальная тяжесть состояния наблюдается в 1-й день жизни, а далее интенсивность западения грудины, втяжения межреберий, а также приступов апноэ, отечности, олигурии постепенно уменьшается. Повышается диурез, мышечный тонус и спонтанная двигательная активность, улучшается неврологический статус, уменьшается потребность в кислороде и ИВЛ. Если заболевание не осложнилось внутрижелудочковым кровоизлиянием, перивентрикулярной лейкомаляцией, интерстициальной эмфиземой и другими видами «утечки воздуха», персистирующей легоч-

Таблица 12.2

Дифференциально-диагностические признаки вторичных синдромов, обусловленных функционирующим артериальным протоком

Признак	Синдром персистирующей фетальной циркуляции (право-левый шунт)	Синдром открытого артериального протока (лево-правый шунт)
Асфиксия и аспирация в родах	Типичны	Не типичны
ИВЛ в первые часы жизни	Может быть	Типична
Ателектазы легких	Типичны	Редко
Рецидивирующие апноэ в конце первой — начале второй недели жизни	Могут быть	Типичны
Генерализованный цианоз	В первые дни жизни с вишневым оттенком	В конце первой - на второй неделе жизни, с мраморным оттенком
Дифференцированный цианоз (преимущественно ног)	Типичен	Не характерен
Ответ на дыхание 100% кислородом	Улучшения, как правило, не наблюдается, Pao_2 остается ниже 9,33 кПа	Улучшение, Paor становится выше 10,67 кПа
В капиллярной крови рук Paor на 1,33 кПа, а pH — на 0,02 больше, чем в крови ног	Типично	Не характерно
Обилие крепирующих хрипов на вдохе, розовая пена	Не характерно, но может быть в первые дни жизни	Типично для конца первой недели жизни и старше
Пульс	Слабый и малый	Большой и быстрый, скачущий
Кровяное давление	Повышено или снижено	Увеличение пульсового при низком диастолическом
Граница сердца	Умеренно расширены преимущественно вправо	Расширены преимущественно влево, полоса Гергарта
Размеры печени	Обычно увеличены не резко	Увеличены резко
Рентгенограмма органов грудной клетки	Ателектазы, пневмония, нодозно-ретикулярная сеть, сердце расширено преимущественно вправо, контуры его неровные, обеднение малого круга кровообращения. При III стадии — отек легких	Первоначально увеличено кровенаполнение легких, отечность центральных, а затем и периферических полей легких. Сердце расширено преимущественно влево и вверх
Шум в области сердца	Чаще отсутствует или систолический во втором межреберье слева от грудины Электрокардиографически типичны признаки перегрузки правых отделов сердца	Типичен систолодиастолический шум, систолический шум может быть или отсутствовать На ЭКГ вначале перегрузка левых отделов сердца, затем правых

Таблица 12.2 (продолжение)

Признак	Синдром персистирующей фетальной циркуляции (право-левый шунт)	Синдром открытого артериального протока (лево-правый шунт)
Ультразвуковое исследование сердца (индекс: левое предсердие — аорта)	Менее 1,0	Более 1,3
Клинический эффект лечения		
Сердечные гликозиды	Может быть гемодинамическое ухудшение	Положительный
Толазолин (в вену головы)	Улучшение	Ухудшение
Индометацин	Изменений нет	Улучшение
Дроперидол	Некоторое улучшение	Усиление шума

ной гипертензией, то к середине первой недели жизни ребенка переводят вначале на ВВЛ (носовые канюли), и далее он дышит самостоятельно, кормится энтерально.

У детей с массой тела при рождении менее 1500 г СДР, как правило, протекает с перечисленными ниже осложнениями (одним или несколькими), и тогда механическая вентиляция легких затягивается, иногда на несколько недель.

Типичные осложнения у детей с СДР.

Системные:

- декомпенсированный тяжелый ацидоз, шок смешанного генеза, декомпенсированный ДВС-синдром;
- внугрижелудочковые кровоизлияния;
- незаращение артериального протока;
- синдром персистирующей фетальной циркуляции;
- синдром открытого артериального протока;
- транзиторная гипераммониемия;
- гипогликемия;
- некротизирующий энтероколит;
- ретинопатия недоношенных;
- почечная недостаточность.

Местные, легочные:

- синдромы «утечки воздуха»;
- отек легких;
- пневмонии;
- кровоизлияния в легкие;
- бронхолегочная дисплазия;
- расстройства, связанные с неправильным положением или закупоркой дыхательных трубок, поражения гортани и трахеи (сужение подсвязочного пространства, отеки, стенозы, эрозии, гранулема).

Ведение больных с БГМ требует от неонатолога сочетания глубоких знании возрастной физиологии, алгоритмов интенсивной терапии и владения искусством постоянного анализа динамики клинических симптомов, сочувствия, сопереживания ре-

бенку. Необходимы постоянный мониторинг основных параметров жизнедеятельности и, как обратная связь, быстрое корректирование как параметров ИВЛ, так и инфузионной, медикаментозной терапии. Создается впечатление, что у многих детей с БГМ тяжесть состояния после первых суток жизни обусловлена не столько исходной тяжестью болезни легких, сколько их повреждениями (с вторичным дефицитом сурфактанта) при неадекватных (не варьирующих в зависимости от «ответа» ребенка) параметрах ИВЛ, избыточной или недостаточной инфузионной, медикаментозной терапии, охлаждении.

Диагноз ставится на основании клинической картины и рентгенологического исследования грудной клетки.

Рентгенологически для БГМ характерна появляющаяся в первые 6 часов жизни *триада симптомов:*

- диффузные симметричные очаги пониженной прозрачности (симптом «матового стекла» без или с признаками «сетчатых легких»);
- воздушная бронхограмма;
- пониженная пневматизация периферических легочных полей.

Эти распространенные изменения лучше различимы в нижних отделах легких и на верхушках. Помимо этого видны уменьшение объема легких, разной выраженности кардиомегалия (увеличение кардиоторакального индекса), нодозно-ретикулярные изменения (разные авторы описывают их как сетчатые, мозаичные, зернистые, бисерные и т.д., но все же в настоящее время они чаще трактуются как рассеянные ателектазы).

Для отечно-геморрагического синдрома типично уменьшение размеров легочных полей, «размытая» рентгенологическая картина, что клинически нередко сочетается с выделением пенистой жидкости с кровью изо рта.

Если упомянутые признаки БГМ не выявляются на рентгенограммах через 3 ч после рождения, то диагноз БГМ — сомнителен. Рентгенологические признаки СДР неспецифичны (например, они аналогичны таковым при пневмонии, вызванной стрептококком В), но все же рентгенограммы грудной клетки необходимы, так как позволяют исключить другие состояния, иногда требующие хирургического вмешательства. Рентгенологические признаки БГМ исчезают через несколько часов или 1–3 дня в зависимости от тяжести заболевания, характера проводимой терапии, в частности от того, применялся или не применялся экзогенный сурфактант.

R.J.Rodrigues и соавт. (2002) подчеркивают, что даже в большинстве неонатальных центров США при диагностике СДР ориентируются лишь на клинические и рентгенологические данные, хотя, безусловно, для корректного диагноза СДР важно получить доказательства дефицита сурфактанта. Поэтому иногда сегодня используют и термин «респираторная недостаточность недоношенных», когда для лечения недоношенного ребенка необходима ИВЛ, дополнительный кислород, но на рентгенограмме грудной клетки отсутствуют типичные признаки СДР.

Пренатальный диагноз основан на том, что легочная жидкость плода из воздухоносных путей попадает в околоплодные воды, и по фосфолипидному составу ее можно судить о зрелости легких плода. Околоплодные воды получают либо путем амниоцентеза, либо собирают вытекающие воды из родовых путей матери. Если уровни лецитина и сфингомиелина, насыщенного фосфатидилхолина в околоплодных водах, превышают 5 мг/л или фосфатидилглицерина — 3 мкмоль/л, СДР

развивается очень редко (менее 1% случаев). Если соотношение лецитин/сфингомиелин (Л/С) более 2,0, вероятность СДР — 2%, если менее 2,0, но более 1,0, — 50%, а если менее 1,0, -75%. При задержке внутриутробного развития отношение Л/С не всегда правильно отражает функциональную зрелость легких плода, а потому в этих случаях рекомендуют руководствоваться вышеупомянутыми абсолютными уровнями насыщенного фосфатидилхолина и фосфатидилглицерола, а также сурфактантных протеинов А. В некоторых неонатальных центрах для оценки зрелости легких плода прибегают к исследованию тромбопластической активности околоплодных вод и подсчету «оранжевых клеток», но это не общепринято.

«Пенный тест» — наиболее простой тест на зрелость легких. Для производства теста используют околоплодные воды или 1 мл желудочного содержимого, полученного при помощи полиэтиленового катетера в первый час жизни. Тест выполняют следующим образом: к 0,5 мл околоплодных вод или желудочного содержимого добавляют 0,5 мл абсолютного этанола (95%). Стеклянную пробирку (диаметр 1 см) энергично встряхивают в течение 15 с, через 15 мин оценивают результат теста, приблизив пробирку к черной бумаге. Тест положительный, если на поверхности имеется одиночное или двойное кольцо пузырьков. Тест отрицательный, если пузырьков нет, и слабо положительный, если вокруг мениска имеются единичные мелкие пузырьки, заполняющие 1/3 окружности или менее. В случае положительного теста вероятность БГМ — около 4%, слабо положительного — 20%, отрицательного — 60%.

Объем обследования (мониторинга) у детей с РДС:

- Непрерывный мониторинг частоты сердечных сокращений и АКД.
- Чрескожная оксигемоглобинометрия, а лучше чрескожное определение Pao_2 и $Paco_2$ в артериальной крови. Очень опасно ориентироваться лишь на данные пульсоксиметра, ибо он неплохо отражает выраженность гипоксемии, но не реагирует на гипероксию, а уже при нижней границе нормы Раог оксигемоглобина 100%. Опасность же гипероксии велика: именно с ней связывают хронические поражения легких и глаз у новорожденных.
- Оптимально определять Pao_2 и $Paco_2$ в крови, полученной при катетеризации пупочной, лучевой или большеберцовой артерии и из центральной вены, с анализом артериовенозной разницы напряжения кислорода, т.е. потребления кислорода тканями.
- Каждые 3—4 ч необходимо измерять и фиксировать в карте наблюдения температуру кожи живота, артериальное давление, диурез, КОС, уровень гликемии и концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе (Fio_2).

Во время острой фазы СДР ежедневно или через день производят:

- рентгенографию грудной клетки;
- определение гематокритного показателя;
- ЭКГ;
- клинический анализ крови;
- посев крови и содержимого трахеи;
- определение в сыворотке крови уровней азота мочевины, калия, натрия, кальция и магния, общего белка и альбуминов;
- желательно определение объема циркулирующей крови, скорости мозгового кровотока и осмолярности крови;

- коагулограмму с определением продуктов деградации фибриногена и фибрина (по показаниям);
- определение уровня натрия в крови в начале — 2—4 раза в сутки, ибо велика опасность гипернатриемии из-за обезвоживания.

Дифференциальный диагноз проводят с дыхательными расстройствами как легочного (пневмонии, пороки развития легких и др.), так и нелегочного генеза (вторичные дыхательные расстройства — внутричерепная родовая травма головного или спинного мозга, врожденные пороки сердца, диафрагмальная грыжа, полицитемия, метаболические нарушения и др.). Дифференциальная диагностика с пневмониями изложена ниже.

Агенезияхоан обусловливает невозможность дышать носом и появление цианоза, расстройств дыхания после нормального первого вдоха. Типичны обильные слизистые выделения, заполняющие нос. Порок развития становится очевидным, когда не удается провести катетер или зонд через нос в носоглотку. Лечение хирургическое, но сразу же вводят воздуховод в рот.

Трахеопищеводные свищи клинически проявляются поперхиванием, приступами цианоза, кашлем, появлением хрипов в легких в момент кормления или сразу после него. Контрастное исследование пищевода (с водорастворимым контрастным веществом) и бронхоскопия подтвердят диагноз.

Диафрагмальная грыжа выявляется при рождении или вскоре после него нарастающим тяжелым расстройством дыхания. Типичен малый ладьевидный живот, втянутая передняя брюшная стенка при рождении. При осмотре обращают на себя внимание асинхронные движения правой и левой половины грудной клетки и смещение верхушечного толчка сердца, чаще вправо (ибо левосторонняя диафрагмальная грыжа встречается в 5—10 раз чаще, чем правосторонняя), резкое укорочение перкуторного тона в нижнем отделе легкого и отсутствие здесь же дыхательных шумов, внезапный цианоз при положении ребенка на здоровом боку. Решающее диагностическое значение имеет рентгенография грудной клетки, которая показывает наличие в грудной клетке структур, ей несвойственных (кишечник, печень и др.). Лечение хирургическое.

У детей *с родовой травмой* головного и спинного мозга, наряду с расстройствами дыхания, отмечаются и признаки поражения ЦНС. Помогают своевременной диагностике патологии мозга и вспомогательные исследования: нейросонография, рентгенография позвоночника, люмбальная пункция и др.

Врожденные пороки сердца «синего типа» и синдром персистирующей фетальной циркуляции иногда трудно отличить от СДР. Однако в первые часы жизни у детей с СДР зачастую обычный цвет кожных покровов. При использовании 100% кислорода для дыхания в течение 10—15 мин, особенно при постоянном положительном давлении в воздухоносных путях, у детей с СДР P_{aO_2} повышается, иногда даже выше 100 торр, тогда как при пороках сердца синего типа этого не происходит. Безусловно, имеют значение и данные клинического осмотра, аускультации, оценка по шкале Сильвермана, а также дополнительных исследований (рентгенография грудной клетки, ЭКГ, результаты эхокардиографии).

Пневмонии, вызванные стрептококками В, другими стрептококками (пептострептококки, энтерококки), дают клиническую картину, практически не отличимую от БГМ, ибо вызывают ингибирование сурфактанта и отсюда его дефицит. Диагностическое значение в этом случае имеет выявление других инфекционных

очагов {менингит и др.), результаты клинических анализов крови, посевов крови, содержимого трахеи.

Лечение. ***Температурная защита.*** Уход прежде всего направлен на профилактику охлаждения, ибо оно способствует снижению или даже прекращению (при температуре тела 35°С и ниже) синтеза сурфактанта и нарастанию метаболического ацидоза, развитию приступов апноэ. Ребенка сразу после рождения заворачивают в стерильную подогретую пеленку, удаляют околоплодные воды с кожи осторожным промоканием и помещают под лучистый источник тепла и далее в кувез (температура в кувезе зависит от массы тела при рождении; подробности — см. гл. **VIII).** Каждые 1—2 ч фиксируют температуру тела ребенка, и если она ниже 36, ГС, то температуру воздуха в кувезе повышают на 1— 2°С, а если выше 37°С, то снижают (обычно она должна быть не ниже 32°С). Подробнее в главе VIII.

Необходимо помнить, что ребенок, лежащий под лучистым источником тепла на реанимационном столе, тратит на поддержание температуры тела на 5—10% больше энергии, чем находящийся в кувезе. Поэтому недоношенных с очень малой массой тела целесообразно даже в кувезе помещать в пластиковую камеру, чтобы уменьшить потери тепла через конвекцию, а также неощутимые потери воды. Всем детям на голову надо надеть шапочку, ибо потери тепла и воды с головы очень велики.

Важно предупреждать колебания температуры внешней среды; осматривая ребенка в кувезе, свести до минимума травмирующие воздействия — болевые и др.

Осмотр врача должен быть как можно более коротким, особенно важно при необходимости поворотов ребенка поддерживать его голову, уменьшая пассивные движения в шейном отделе.

Поддержание проходимости дыхательных путей. При рождении ребенка в асфиксии, наличии мекония в околоплодных водах в виде «горохового супа» необходима интубация трахеи и нежное, но энергичное отсасывание содержимого дыхательных путей. Отсасывание повторяют в острую фазу болезни неоднократно, руководствуясь клинической картиной и аускультативными данными, но помня, что туалет трахеи вызывает преходящую, но значительную гипоксемию, брадикардию и гипертонию, существенное изменение интенсивности мозгового кровотока, что может провоцировать внутричерепные кровоизлияния, паравентрикулярные поражения.

Положение ребенка с СДР на столике или в кувезе должно быть со слегка разогнутой головой («поза для чихания»). Для этого под верхнюю часть грудной клетки подкладывают валик толщиной 3—4 см. Периодическая смена положения ребенка (поворот слегка набок, на живот и др.) стимулирует трахеальный дренаж. По окончании острого периода прибегают к вибрационному массажу, физиотерапии, аэрозольтерапии.

Инфузионная терапия и питание. Как правило, детей с СДР первые двое—трое суток жизни энтерально не кормят из-за риска сердечно-легочных осложнений, срыгиваний. Однако ребенок с первых часов жизни не должен голодать и испытывать жажду. Кроме того, крайне важно предотвратить развитие гипогликемии. Поэтому уже через 30—40 мин после рождения начинают плановую инфузионную терапию. Объем вводимой жидкости в первые сутки жизни — 50—60 мл/кг с дальнейшим увеличением по 20 мл/кг на каждый последующий день (на 7-й день около 140—150 мл/кг). Особенно осторожно надо вводить жидкость и расширять ее су-

точный объем при олигурии у ребенка. Когда появился диурез (более 2 ми/кг/ч), объем жидкости увеличивают смелее (до 40 мл/кг за сутки). В фазу олигурии избыточный объем жидкости может способствовать поддержанию открытого артериального протока, отечность легких, быть фактором повышенного риска последующего развития БЛД. Восстановление диуреза — вестник начала фазы выздоровления.

В первые сутки жизни переливаемая жидкость — 5—10% раствор глюкозы, со вторых суток к ней добавляют натрий и хлор 2-3 моль/кг/сут. и калий, кальций по 2 моль/кг/сут. Состав инфузионного раствора корригируют в зависимости от монограммы крови, поддерживая уровень натриемии в пределах 135-145 ммоль/л плазмы. Для профилактики тромбирования катетера и регионарного сосуда, особенно у детей, находящихся на полном парентеральном питании, во вливаемые растворы добавляют гепарин в дозе 0,2—0,5 ЕД на 1 мл переливаемой жидкости.

Вообще, как известно, объем и характер инфузионной терапии определяется в зависимости от:

- ОЦК;
- диуреза;
- динамики массы тела;
- динамики АКД и интенсивности мозгового кровотока;
- состояния сердечно-сосудистой системы, в частности состояния периферической циркуляции;
- КОС и ионограммы сыворотки крови;
- условий выхаживания, в частности адекватности температурной защиты, методов ИВЛ или ВВЛ.

Учет всех этих параметров и коррекция объема — сложные задачи, требующие и знаний, и искусства врача, ибо до сих пор *новорожденных не столько вылечивают, сколько выхаживают*.

Кормление донорским, материнским молоком или адаптированной для недоношенных смесью начинают при улучшении состояния и уменьшении одышки до 60 в 1 мин, отсутствии длительных апноэ, срыгиваний, после контрольной дачи внутрь дистиллированной воды. Вид кормления (разовый или постоянный желудочный или транспилорический зонды, из бутылочки) зависит от наличия сосательного рефлекса, тяжести состояния. Расчет количества молока — см. главу VI, где также можно прочесть и о методике парентерального питания, если состояние больного не позволяет начать энтеральное питание.

Нормализация газового состава крови достигается обогащением кислородом вдыхаемого воздуха, различными вариантами создания повышенного давления в воздухоносных путях при спонтанном дыхании (СДППД — спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением в воздухоносных путях) через назальные канюли (nCPAP — nose continiouse positive airway pressure — носовое постоянное давление воздухоносных путей) при постоянном повышенном давлении и ИВЛ.

Если признаков СДР нет, то недоношенного ребенка помещают в кувез, где содержание кислорода в воздухе около 40—45%. Если в течение 4 ч Раог артериальной крови (или при определении кожным датчиком) остается выше 8 кПа (60 торр=мм рт.сх), то концентрацию кислорода снижают на 5% в час до уровня 30—35%. При Рао2 менее 6,67 кПа (50 торр=мм рт.ст.) концентрацию кислорода во

вдыхаемом воздухе увеличивают до максимальной, установив в кувезе над головой ребенка колпак. Если и это не приводит к нормализации Pao_2 крови, то начинают СДППД (оптимального через нозальные канюли).

Другими *показаниями к началу проведения СДППД* являются:

- стойкая одышка и экспираторные шумы;
- оценка по Сильверману 5 баллов и более (даже при нормальном цвете кожных покровов);
- отрицательный «пенный тест» с околоплодными водами или содержимым желудка, полученным тотчас после рождения, отсутствие в них фосфатидилглицерина.

Наиболее распространены в настоящее время пСРАР, гораздо реже используют метод Мартина (мешок Мартина). Мешок крепится на шее ребенка поролоновой лентой так, чтобы мизинец врача свободно проникал между мешком и шеей. Расширяющее давление на выдохе при СДППД обычно находится в пределах 4—6 см вод. ст. (т.е. на эту глубину погружается трубка, по которой выходит воздух из мешка), его редко приходится увеличивать при выраженной ригидности легких до 10 см вод. ст. Если ригидность легких невелика, то избыточное давление при выдохе приводит к нарушению оттока крови от мозга, уменьшению притока его к сердцу, способствует развитию сердечной недостаточности, отеку мозга.

Начинают СДППД с подачи подогретого до 32—34°С увлажненного кислорода, и далее под контролем клинического эффекта и Pao_2 крови концентрацию его во вдыхаемой смеси постепенно снижают, добиваясь PaO2 артериальной крови 6,67—10,67 кПа (50—80 торр=мм рт.ст.), а артериализированной крови из пятки более 8 кПа считается потенциально токсичным, требующим снижения концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе.

При выраженном беспокойстве ребенка, что отмечается особенно часто на фоне пСРАР, назначают оксибутират натрия или седуксен, но не фенобарбитал, который избирательно подавляет экспираторные структуры дыхательного центра, расположенные в продолговатом мозге.

Показаниями для ИВЛ являются:

- невозможность достичь нормализации Pao_2 крови на фоне пСРАР, оценка по Сильверману более 5 баллов, не снижающаяся на фоне пСРАР;
- Pao_2 ниже 8,00 кПа (60 мм рт.ст.) при Fio_2>0,7 (FIO2 —доля кислорода во вдыхаемой кислородо-воздушной смеси), но если масса тела при рождении менее 1250 г, то при Fio_2>0,4;
- $Paco_2$ более 8,79 кПа (65 мм рт.ст.), а при массе тела менее 1250 г — $Paco_2$>8,00 кПа (60 мм рт.ст.) и pH<7,25;
- pH<7,2.

Методику проведения ИВЛ — см. гл. XXVI.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация используется за рубежом для лечения детей с крайне тяжелым течением СДР при неэффективности традиционных методов ИВЛ и у детей с тяжелыми пороками сердца. Ввиду отсутствия соответствующего оборудования в России ее методики в данном учебнике мы не описываем.

Опасности кислородотерапии:

- *сухой и холодный кислород* повреждает легкие, способствует спазму артериол, легочной гипертензии, ацидозу, торможению синтеза сурфактанта. Подогрев

кислорода до 32—34°С является обязательным (при ИВЛ — до 36—37°С), так же как и его увлажнение. При отсутствии специальных увлажнителей кислород пропускают через банку Боброва (высота водного столба не менее 15 см). Избыточное увлажнение (100% относительной влажности более 2 ч) ведет к перегреванию ребенка, водной перегрузке, способствует отеку легких;

- опасность *токсического действия кислорода* реальна при Pao_2 артериальной крови более 10,67 кПа, держащимся несколько часов, что ведет к повреждению глаз, легких и ЦНС.

Поддержание КОС. Необходимо корригировать лишь патологический ацидоз (pH менее 7,25 и BE более минус 10 ммоль/л), причем только после налаживания ИВЛ или ВВЛ. Если патология со стороны легких привела к столь существенному нарушению КОС, то это прямое показание для ИВЛ или ВВЛ. Количество натрия гидрокарбоната в ммолях (т.е. количество мл 8,4% раствора) χ (величина BE — 5) χ масса тела (кг) χ 0,4. Должное количество натрия гидрокарбоната вводят капельно в виде 4,2% раствора в течение 1 ч. Важно помнить, что алкалоз провоцирует внутричерепные кровоизлияния, остановки дыхания у недоношенных.

Борьба с анемией и гиповолемией, гипотонией. В острую фазу болезни необходимо поддерживать гематокритный показатель не ниже 0,4, ибо анемия — фактор, поддерживающий тканевую гипоксию, а значит, дефицит сурфактанта, отечность тканей и т.д. Переливают эритроцитную массу. При тяжелой анемии и тяжелом течении СДР более показано прямое переливание крови, так как в свежих эритроцитах больше 2,3-дифосфоглицерата, что уменьшает тканевую гипоксию. Кроме того, свежая кровь более показана и для коррекции дефектов гемостаза при декомпенсированном ДВС-синдроме, а также она иммунопротектор при инфекциях. В то же время от замененных переливаний крови при СДР в настоящее время отказались, ибо это способствует увеличению частоты и тяжести ретинопатии недоношенных. На 2-й неделе жизни и позднее показанием к трансфузии эритроцитной массы является гематокрит ниже 0,3. В настоящее время показания к переливанию цельной крови резко ограничивают в связи с опасностью инфекций (не только гепатиты В и С, ВИЧ, но и цитомегаловирус, ибо у 6—12% доноров имеется цитомегаловирус в крови), изосенсибилизации.

Гиповолемию (положительный «симптом белого пятна» — 3 с и более), особенно у детей с анемией, наиболее целесообразно корригировать переливанием изотонического раствора натрия хлорида, но можно также переливать свежезамороженную плазму или 10% раствор альбумина. Количество переливаемого препарата — 10—15 мл/кг массы тела. Переливают медленно струйно (1—2 мл/кг/мин).

Если после коррекции анемии и гиповолемии артериальное кровяное давление низкое (максимальное давление ниже 45 торр, т.е. мм рт.ст.), то начинают микроструйно вводить допамин (стартовая доза 5 мкг/кг/мин с дальнейшим повышением ее по показаниям до 10—15—20 мкг/кг/мин) (подробности — см. гл. XIX).

Замещение дефицита сурфактанта. С первых работ T.Fujiwara и соавт. в 1980 г. по замещению дефицита сурфактанта у глубоко недоношенных детей установлен положительный эффект такой терапии.

В настоящее время используют как естественные сурфактанты, полученные из легких быков (отечественный БЛ-сурфактант, разработанный в С.-Петербурге проф. О.А.Розенбергом, зарубежные — Survanta, Alveofact, Infrasurf), свиней (Curosurf), так и синтетические (ALEK, Exosurf, Surfaxin, "Sfenticute). Наиболее эф-

фективны естественные сурфактанты, содержащие, помимо фосфолипидов, сурфактантный протеин В (табл. 12.3, 12.4). Следует подчеркнуть, что препарат Surfaxin, разработанный в США лабораторией Discovery, содержит комбинацию фосфолипидов (дипальмитилфосфатидилхолин — DPPC, пальмитилолеил фосфатидилглицерол — POPG, пальмитиновую кислоту — PA) и рекомбинантного, синтетического пептида, состоящего из фрагментов аминокислот лизина (K) и лейцина (L) в последовательности KLLLLKLLLLKLLLLKLLLL (КЦ). Этот рекомбинантный пептид обладает свойствами сурфактантного протеина В. Препарат \enticute содержит рекомбинантный сурфактантный протеин С.

В многочисленных рандомизированных исследованиях показано, что экзогенный сурфактант способствует:

- увеличению легочной растяжимости и функциональной остаточной емкости, уменьшая тем самым работу дыхательных мышц;
- снижению при ИВЛ Fio_2 (доли кислорода во вдыхаемом воздухе), PIP (peak inspiratory pressure — пиковое инспираторное давление), MAP (mean airway pressure — среднее давление в дыхательных путях), PEEP (positive end-expiratory pressure — положительное давление в конце выдоха), улучшению индекса оксигенации альвеолокапилярного градиента кислорода;
- снижению летальности при СДР (особенно эффективно профилактическое его применение у детей со сроком гестации менее 30 недель при сочетании

Таблица 12.3

Состав некоторых сурфактантов
(Gadzinowski J., 2003)

Состав	Surfaxin	Survanta	Curosurf
Протеин/пептиды	0,8±2 мг/мл	SpB и SpC <1 мг/мл, больше SpC, состав не стабилен	0,8±4 мг/мл
Фосфолипиды	DPPC 22,5 мг/мл POPG 7,5 мг/мл	DPPC 13,6 мг/мл, неспецифические фосфолипиды 9,5—14 мг/мл	Кислые фосфолипиды 8—12 мг/мл Фосфатидилхолин 56 мг/мл
Всего	30 мг/мл	25 мг/мл	80 мг/мл
Доза	5,8 мл/кг	4 мл/кг	1,25-2,5 мл/кг

Таблица 12.4

Белковый состав некоторых сурфактантов
(Gadzinowski J., 2003)

Препарат	Отношение SpB в мг и фосфолипидов в ммолях	Отношение SpC в мг и фосфолипидов в ммолях
Alveofact	2,7+0,8	1,4+0,5
Curosurf	2,4±2,2	5,2±5,6
Surfaxin	19,8	*

[1] Пальмитиновая кислота сберегает функцию SpC.

с антенатальным применением кортикостероидов), синдроме аспирации мекония, СДР взрослого типа;
- укорочению времени ИВЛ и уменьшению частоты побочных эффектов ИВЛ (синдромы утечки воздуха и др.);
- снижению частоты БДД, ВЖК, ретинопатии;
- не ингибирует синтез эндогенного сурфактанта.

Следует отметить, что естественные сурфактанты более эффективны, чем синтетические, но они могут быть антигенны; кроме того, они менее стабильны по составу, требуют более жестких условий хранения и имеют более ограниченный срок использования, потенциально могут содержать прионовые агенты.

Мы имеем опыт использования препаратов Curosurf и Exosurf в ДГБ №1 (СПб.). Оба препарата оказывали вышеперечисленные эффекты. Однако после введения Curosurf Fio_2, PIP, MAP удавалось снизить примерно на 30% уже через 3—3,5 ч, тогда как после введения Exosurf— лишь через 6 часов. После введения Curosurf наблюдалось снижение легочного сосудистого сопротивления, уменьшение постнагрузки правого желудочка и рост преднагрузки левого желудочка. Одновременно отмечалось уменьшение альвеолярно-капиллярной разницы напряжения кислорода, улучшение индекса оксигенации. К сожалению, рандомизированных сравнительных исследований применения отечественного БЛ-сурфактанта нет, а мы не имеем опыта его использования, но поданным коллег знаем, что он гораздо менее эффективен при тяжелых СДР, чем Curosurf.

По данным профессора J.Gadzinowski (2003), в многоцентровых европейских сравнительных рандомизированных исследованиях (в них принимают участие и неонатологи Санкт-Петербурга, но исследование — двойное слепое, и мы пока не знаем наших результатов) профилактического применения Surfaxin, Exosurf и Survanta у детей с массой тела при рождении менее 1250 г, первый препарат оказался более эффективным, что, по его мнению, может быть связано с более ранним улучшением оксигенации (уже через несколько минут, тогда как после применения других препаратов сурфактанта это отмечается через 3—6 ч), более длительным эффектом за счет резистентности синтетического препарата Surfaxin к ингибированию компонентами сыворотки и оксидантами.

Побочные эффекты и осложнения терапии сурфактантом во многом иатрогенны. При отсутствии адекватного мониторинга и варьирования параметров ИВЛ могут развиться баротравма и волюмотравма легких, синдромы утечки воздуха, легочное кровотечение, гипероксия, а отсюда ретинопатия недоношенных, легочное кровотечение, ВЖК. Пожалуй, единственное, что отмечено многими исследователями практически во всех центрах, это увеличение после применения экзогенного сурфактанта частоты функционирующего артериального протока и приступов апноэ. Частота функционирующего артериального протока у детей, леченных Curosurf, в наших наблюдениях была 7,6%.

Наиболее эффективно профилактическое введение сурфактанта при рождении или в первые 15—30 мин жизни. Предназначенную для введения дозу предварительно подогревают (в течение 1 ч до 37°С) и вливают через интубационную трубку в трахею толчками за 4 приема в течение 10—15 мин или микроструйно при помощи инфузатора за 20—30 мин, при следующем вливании изменяют положение ребенка. При необходимости вливания повторяют через 12 ч. Тяжелых побочных эффектов не отмечено. Считается чрезвычайно важным как можно более ран-

нее прекращение ИВЛ и перевод ребенка на пСРАР. В результате такой, в общем-то профилактической, терапии, частота и тяжесть СДР существенно снижаются.

Лечение сурфактантом уже развившегося СДР или пневмонии гораздо менее эффективно, чем профилактическое. При этом чрезвычайно важно перед введением любого препарата сурфактанта стабилизировать состояние ребенка и по возможности корригировать основные параметры жизнедеятельности. После введения препарата необходим тщательный мониторинг, включающий: параметры ИВЛ, Fio_2, визуальный анализ участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, чрескожный анализ сатурации (Брог), ЧСС, АКД, КОС, рентгенографию грудной клетки до и спустя 3–6 ч после введения. Опять-таки необходимо гибко варьировать параметры ИВЛ и F102, не допуская баротравму и волюмотравму легких, гипероксию. Spo2 надо поддерживать в пределах 90—94%, что предотвращает гипероксию. Желательно в течение 3–6 ч после введения сурфактанта не отсасывать содержимое трахеи.

Закрытие открытого артериального протока медикаментозно рассматривают у детей с СДР по данным эхокардиографии и допплеровского исследования на 4—5-й день жизни. Тактика применения индометацина или бруфена изложена в главе XIX.

Антибиотикотерапия. При постановке диагноза СДР и даже при подозрении на него назначают ампициллин в комбинации с одним из аминогликозидов (чаще гентамицином). Это обусловлено, с одной стороны, тем, что стрептококковая В-инфекция проявляется поражением легких, ничем (даже часто рентгенологически) не отличающимся от СДР, с другой — переводом больного на ИВЛ, что часто сопровождается инфицированием. Однако через 3 дня после получения результатов посевов крови и клинических анализов крови в динамике надо решить вопрос о наличии инфекции и, если ее нет, антибиотики отменить.

Витаминотерапия. Мнение о том, что профилактическое назначение витамина Е снижает частоту развития бронхолегочных дисплазий, не подтвердилось. И все же назначение витамина Е внутримышечно по 10 мг/кг ежедневно при использовании кислородно-воздушной смеси с Fio_2 более 0,4 показано, ибо это снижает частоту развития и тяжесть ретинопатии недоношенных. Курс 7—10 инъекций. Витамин А, введенный энтерально по 2000 ЕД через день, следует назначать всем детям до начала энтерального питания, ибо это снижает частоту развития некротизирующего энтероколита и бронхолегочных дисплазий.

Мочегонные. Хотя назначение фуросемида и увеличивает диурез и улучшает состояние легких, но увеличивает частоту открытого артериального протока, кальцификатов в почках, дисэлектролитемий, а потому не может рассматриваться как рутинное. Фуросемид назначают лишь при отеках легких, отечном синдроме.

Глюкокортикоиды. От планового назначения глюкокортикоидов и их производных (чаще использовали дексаметазон как оказывающий максимальный тканевой эффект) для стимуляции синтеза сурфактанта всем детям с СДР в настоящее время отказались. Это связано с введением в терапию и вторичную профилактику СДР препаратов сурфактанта, совершенствованием методов дыхательной поддержки, ИВЛ, а также с побочными эффектами терапии глюкокортикоидами, основными из которых даже при коротком курсе являются: гипергликемия, артериальная гипертония, желудочно-кишечные кровотечения, некротизирующий энтероколит и другие инфекции. Глюкокортикоиды назначают больным СДР, у кото-

рых, по клинико-лабораторным данным, имеется надпочечниковая недостаточность.

Многие неонатологи за рубежом пришли к заключению, что назначение дексаметазона при постинтубационном отечном ларингите или трахеите с выраженным стенозом оказывает положительный эффект. В Neonatal Formulary (BMJ, 2000) рекомендовано дать 4 дозы по 200 мкг с интервалом в 8 часов, причем, первую дозу дают за 4 часа до экстубации детям с отеком или травмой гортани.

Тиреоидные гормоны для лечения детей с СДР начали активно применять в некоторых неонатальных клиниках, исходя из нередкого выявления низкого уровня тиреоидных гормонов у глубоко недоношенных детей с БГМ. Однако общепризнанных данных, основанных на результатах рандомизированных исследований, бесспорно доказывающих пользу такого назначения, нет, а потому это исследуемая терапия. Более обоснованно интраамниотическое применение L-тироксина беременным с высоким риском преждевременных родов, но и здесь общепринятых схем и общепризнанных результатов нет.

Рибоксин и инозитол, назначаемые интрагастрально каждые 6 ч в дозе 40 мг/кг с конца первых суток до 10-го дня жизни, по мнению М.Халлмана и соавт. (1986—1989), снижают тяжесть СДР, увеличивают синтез сурфактанта, снижают частоту развития бронхолегочной дисплазии. Однако и этот метод, так же как и плановое введение недоношенным плазминогена, — исследуемый метод лечения детей с СДР.

Прогноз СДР зависит от степени его тяжести и наличия сопутствующей патологии, осложнений терапии. Летальность детей с массой тела при рождении более 1000 г при рациональном ведении не превышает 5—10%. На первом году жизни дети, перенесшие СДР, часто болеют пневмониями, повышена у них и частота сепсиса. Энцефалопатия (постгипоксическая) — одно из характерных сопутствующих состояний (или осложнений) у детей с СДР, причем у части детей они четко выявляются лишь в дошкольном и школьном возрасте в виде минимальных мозговых дисфункции, поведенческих расстройств, трудностей в учебе. В связи с этим в системе реабилитационных мероприятий детей с СДР необходимо предусмотреть раннее назначение (с 3—4-го дня) препаратов, улучшающих трофику мозга (глиатилин 10—15 мг/кг/сут., ноотропил 50 мг/кг внутривенно или внутрь 2—3 раза в день), наблюдение невропатолога.

Профилактика. *Антенатальная гормональная терапия*. Введение внутримышечно или дача внутрь матери при угрозе преждевременных родов на сроке 24—34 нед.:

- бетаметазона в дозе 12 мг (2 раза с интервалом 24 ч) или
- дексаметазона по 6 мг 4 раза с интервалом 12 ч.

Оптимально, чтобы срок между окончанием гормонотерапии и родами был более 24 ч. Эффект такого назначения сохраняется в течение 10 дней, и если роды не наступили, то показано однократное введение дексаметазона в дозе 6—12 мг.

Антенатальный курс кортикостероидов приводит не только к уменьшению частоты и тяжести СДР, но и снижает риск развития синдрома открытого артериального протока, внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции, некротизирующего энтероколита, длительность и стоимость выхаживания глубоконедоношенного новорожденного.

Длительные катамнестические исследования показали, что курс антенатальной гормональной терапии не увеличивает частоту инфекционных заболеваний у новорожденных, не влияет на последующее физическое и психомоторное развитие (в том числе и на темпы прироста окружности головы), а также рост легких, не вызывает нарушений функции надпочечников, зрения или слуха.

В настоящее время наиболее перспективным считают отработку для практического применения схемы введения в околоплодные воды трийодтиронина, а оптимально — тиреотропинрилизинг-гормона (ТРГ). Препараты ТРГ и в эксперименте, и при ограниченных клинических испытаниях оказались очень эффективными в плане профилактики СДР. Однако два больших мультицентовых исследования, проведенных в США, не показали преимущества сочетания профилактического назначения беременной кортикостероидов в комбинации с тиреоидными гормонами и/или ТРГ (Ballard R.A. et al., 1998).

Полезно *«затягивание» родов,* ибо, если безводный промежуток продолжается более 2 суток, СДР обычно не развивается, хотя у таких детей чаще наблюдаются сепсис и, вероятно, внутричерепные кровоизлияния.

Заместительная терапия экзогенными сурфактантами в первые 30 минут жизни (см. выше) — высокоэффективный метод профилактики тяжелого СДР.

ТРАНЗИТОРНОЕ ТАХИПНОЕ НОВОРОЖДЕННЫХ (синдром «влажных» легких, синдром задержки внутриутробной легочной жидкости, СДР II типа)

Транзиторное тахипное новорожденных (ТТН) впервые выделено как самостоятельный синдром в 1966 г. Мари Эвери и соавт. Это возникающее рано после рождения расстройство дыхания, рентгенологически проявляющееся усилением сосудистого рисунка и признаками гипераэрации легких, умеренным увеличением тени сердца. Он требует кислородотерапии без или с ВВЛ (но не ИВЛ); проходит или существенно улучшается в течение первых суток жизни. М. Эвери высказала предположение, что в основе ТТН лежит задержка освобождения альвеол от внутриутробной легочной жидкости.

Частота ТТН — примерно 1—2% живорожденных.

Этиология. У детей, родившихся при помощи планового кесарева сечения, частота ТТН доходит, по данным ряда авторов, до 20—25%, что связывают с отсутствием у этих детей «катехоламинового всплеска» в ответ на родовой стресс (см. гл. IV). Другими предрасполагающими факторами к развитию ТТН могут быть острая асфиксия в родах, избыточная медикаментозная терапия матери в родах (особенно чрезмерное применение окситоцина и обусловленная им гипонатриемия у новорожденного), сахарный диабет у матери.

Патогенез. Повышенное количество внутриутробно секретированной легочной жидкости и сниженные темпы ее удаления — основные звенья патогенеза ТТН.

Согласно одной из гипотез, повышенная воздушность (эмфизема) при ТТН обусловлена сдавлением воздухоносных путей водой, скопившейся в периваскулярных пространствах и интерстиции легких. По другой гипотезе, патогенез эмфиземы при ТТН связан с частичной обструкцией дыхательных путей по типу «поплавкового клапана», когда воздух во время вдоха, минуя препятствия в мелких

бронхах, достигает ацинусов, а во время выдоха, когда просвет дыхательных путей уменьшается, он не может выйти оттуда, приводя к вздутию легких. В отличие от БГМ, при которой экспираторные шумы связаны со спазмом голосовой щели и направлены на удержание воздуха в легких, расширение альвеол, при ТТН они обусловлены попыткой ребенка «вытолкнуть» избыточный воздух из ацинусов. Отсюда при ТТН нередко наблюдаются гипокапния, увеличение объема грудной клетки, тогда как для СДР I типа типично уменьшение объема грудной клетки (грудная клетка в виде «спичечного коробка»), гиперкапния.

Клиническая картина. Основной симптом ТТН — одышка (число дыханий более 60 в 1 мин). Она появляется с первых минут жизни и нарастает в течение нескольких часов, но во второй половине первых суток жизни (после 12-го часа жизни) ее интенсивность при неосложненном инфекцией течении ТТН постепенно уменьшается. Кроме того, у ребенка могут отмечаться напряжение крыльев носа, западение межреберных промежутков и грудины, цианоз, экспираторные шумы, но без «грантинга» («экспираторного хрюканья»). Над легкими кожная складка может быть отечна. Умеренно расширены границы относительной сердечной тупости, больше вправо. Грудная клетка чаще приобретает бочкообразную форму, легочный перкуторный тон разрежен.

Продолжительность болезни обычно менее суток, но расстройства дыхания иногда могут держаться и дольше — до 2–3 дней.

Диагноз. На рентгенограммах грудной клетки у детей с ТТП выявляют:

- обогащенный сосудистый рисунок (за счет как кровеносных, так и лимфатических сосудов);
- повышенную прозрачность периферических легочных полей;
- плоский купол диафрагмы;
- иногда видно скопление жидкости в междолевых щелях, реберно-плевральных синусах, расширение лимфатических сосудов по линии Керлея **A** и **B.**

Лечение. Дети с ТТН очень чувствительны к кислородотерапии, нередко «требуют» вспомогательной вентиляции легких (оптимально пСРАР), обогащения вдыхаемого воздуха кислородом (кислородная «воронка»), гораздо реже — ИВЛ. Отношение кислород/воздух во вдыхаемой газовой смеси обычно небольшое (Fio_2 чаще не более 0,4). Длительность всех видов кислородотерапии — чаще 1–2 дня. Медикаментозного лечения не требуется, но очень важен рациональный температурный режим, поддерживающая терапия. В первые сутки чаще ребенка энтерально не кормят и ограничиваются инфузионной терапией по минимальным потребностям, отсасыванием содержимого дыхательных путей. Польза лечения мочегонными сомнительна.

Прогноз. ТТН — самоограничивающееся состояние, которое при неосложненном течении не оставляет после себя последствий.

СИНДРОМ АСПИРАЦИИ МЕКОНИЯ

Частота синдрома аспирации мекония (САМ) — примерно 1% всех новорожденных, родившихся через естественные родовые пути, хотя частота обнаружения мекония в околоплодных водах колеблется, по данным разных авторов, от 5 до 15%. Меконий в околоплодных водах при недоношенной беременности обнаруживается реже — в 2–4% случаев. Считается, что примерно у половины детей, ее-

ли при родах амниотическая жидкость была окрашена меконием, первородный кал имеется и в трахее (у части при отсутствии во рту), но лишь у 1/3 из них, даже если применены адекватные меры (тщательное отсасывание мекония из трахеи сразу после рождения), развиваются респираторные нарушения. Обычно они отмечаются в случае обнаружения в околоплодных водах фрагментов — скоплений мекония (околоплодные воды в виде «горохового супа»).

Этиология. САМ чаще наблюдается у переношенных или доношенных новорожденных, которые подверглись внутриутробной антенатальной и/или интранатальной гипоксии и родились в асфиксии, приведшей к спазму сосудов брыжейки, усилению перистальтики кишечника, расслаблению анального сфинктера и пассажу мекония — выходу его в околоплодные воды. Обвитие пуповины вокруг шеи, сдавливание ее стимулирует вагусную реакцию и пассаж мекония даже при отсутствии асфиксии.

Патогенез. Аспирированный меконий (это может произойти внутриутробно до родов) вызывает воспалительную реакцию в трахее, бронхах, легочной паренхиме (максимум ее наблюдается через 36—48 ч) — химический пневмонит (за счет содержащихся в нем липидов, протеолитических ферментов, повышенной его осмолярности), а также ателектазы как из-за закупорки бронхов, так и из-за инактивации сурфактанта с последующим спадением альвеол на выдохе. Помимо воспаления и ателектазов, в легких при аспирации мекония возникает отек, нередко пневмоторакс и другие виды «утечки воздуха» (в 10—20% случаев при массивной аспирации) (схема 12.2).

Клиническая картина. Дети с САМ, как правило, рождаются в асфиксии, с низкими оценками по шкале Апгар. У переношенных детей часто имеется прокрашивание меконием ногтей, кожи, пуповины. Возможны два варианта клинического течения САМ:

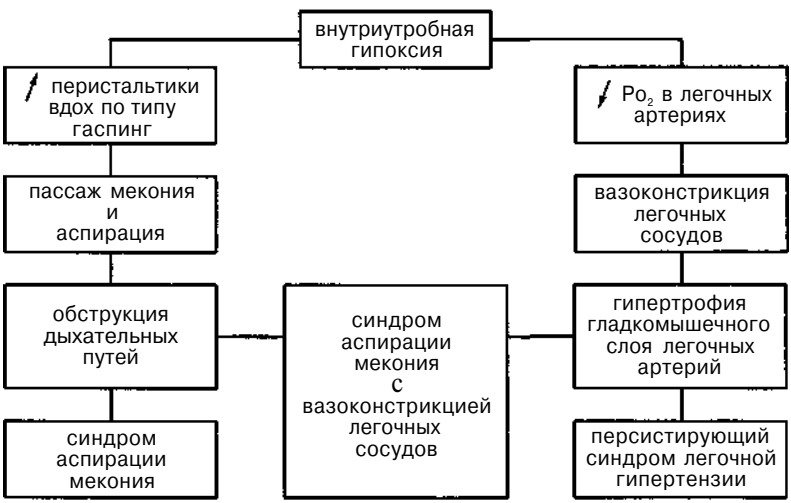


Схема 12.2. Аспирация мекония и вазоконстрикция легочных сосудов как причина асфиксии в родах (по Ш.Коронесу).

Первый вариант. С рождения имеется тяжелая дыхательная недостаточность, приступы вторичной асфиксии, одышки, притупления легочного тона, повышение ригидности грудной клетки, обильные разнокалиберные влажные хрипы в легких.

Второй вариант. После рождения имеется светлый промежуток, после которого развивается клиника СДР **II** типа (одышка, эмфизема). Утяжеление состояния при этом варианте течения САМ объясняют постепенным продвижением мелких частиц мекония по направлению к периферическим отделам дыхательных путей.

Клиническое течение САМ по высоте поражения легких, как правило, тяжелое, с выраженными явлениями дыхательной недостаточности, вовлечением вспомогательной мускулатуры в акт дыхания, обилием хрипов в легких. Практически у всех детей развивается персистирующая легочная гипертензия, у большинства — инфекционные поражения легких — трахеобронхиты, пневмония, у многих — «утечка воздуха» (пневмоторакс и др.). САМ — фактор риска развития СДР взрослого типа, хронических бронхолегочных заболеваний.

Диагноз. Важную роль в диагностике САМ играют анамнестические и клинические данные. На рентгенограмме легких отмечают сочетание участков апневматоза (крупные, неправильной формы затемнения), отходящих от корней легких, с вкраплениями эмфизематозных областей. Легкие вначале выглядят эмфизематозными, диафрагма уплощена, переднезадний размер грудной клетки увеличен. Для обильной аспирации характерны рентгеновский симптом «снежной бури» и кардиомегалия, развивающийся в первые сутки пневмоторакс.

Лечение. *Основа лечения — раннее отсасывание мекония из дыхательных путей и лаваж последних изотоническим раствором натрия хлорида* при обнаружении мекония в виде «горохового супа» в околоплодных водах. Уже при рождении головы (появлении в родовых путях) необходимо отсасывать содержимое полости рта. Сразу после рождения ребенок должен быть отделен от матери, вытерт, помещен под лучистый источник тепла и интубирован. Оптимально удалить меконий из трахеи еще до ВВЛ и ИВЛ. Тактику оказания первичной помощи в родильной комнате — см. гл. **VII.**

Если меконий в трахее есть, то после его отсасывания проводят ИВЛ (при помощи маски или аппарата) в течение 1–2 мин и затем проводят лаваж — инстилируют в трахею 1–2 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида и вновь отсасывают. Далее на 1–3-й минуте вновь осуществляют ИВЛ и далее процедуру повторяют «до получения светлых вод». Затем отсасывание надо повторять по показаниям каждые 30 минут первые 2 часа с использованием постурального дренажа, массажа спины. Пока меконий не удален из трахеи, не желательно использовать ИВЛ или ВВЛ с положительным давлением на выдохе. В родовой комнате надо удалить и содержимое желудка, ибо это предотвращает аспирацию после рвоты и срыгиваний.

Терапия экзогенным сурфактантом — общепризнанный эффективный метод помощи детям с САМ и тяжелой дыхательной недостаточностью. Используют двойную дозу сурфактанта и через 5–6 вентиляционных дыханий отсасывают содержимое дыхательных путей.

Всем детям необходима *кислородотерапия,* но вид и интенсивность ее зависят от клинической картины, результатов мониторирования основных параметров жизнедеятельности; особенно желательно кислородное насыщение крови (по

крайней мере при помощи чрескутанной оксигемометрии). Тактика ИВЛ и ВВЛ при осложненном течении САМ — см. гл. XXV.

Как правило, детям назначают и *антибиотики* (обычно первого рада — ампициллин с гестамицином), так как вероятность инфекционной пневмонии очень высока. Через 3 дня по результатам клинического анализа и посева крови решают вопрос о целесообразности дальнейшей антибиотикотерапии. Нередко детям с САМ требуется достаточно продолжительная ИВЛ, поэтому у них высока вероятность развития вентиляторассоциированной пневмонии (ВАЛ), которую, как правило, вызывают клебсиеллы, энтеробактеры, синегнойная палочка, серрации и другие грамотрицательные микробы, а потому через 3—5 дней вентиляции в качестве основных антибиотиков начинают использовать цефалоспорины **III** поколения.

Нередкими патологическими состояниями в первые сутки жизни у таких детей являются легочная гипертензия, гиповолемия, патологический ацидоз, гипогликемия. Необходимы мониторинг гликемии, КОС крови, ЭКГ, артериального кровяного давления, основных электролитов. Как правило, в первые сутки детей не кормят (но это определяется состоянием ребенка), а проводят инфузионную терапию.

Прогноз. Летальность при САМ в случае несвоевременного удаления из дыхательных путей первородного кала достигает 10% за счет осложнений — «утечки воздуха», инфекции, в том числе сепсиса. При благоприятном течении, даже в случае массивного САМ, рентгенограмма нормализуется к 1—2-й неделе, но повышенная пневматизация легких, участки фиброза, пневматоцеле могут наблюдаться несколько месяцев.

АТЕЛЕКТАЗЫ

Частота ателектазов не установлена, ибо, как правило, они развиваются вторично, осложняя течение различной легочной патологии.

Этиология. Наиболее закономерно ателектаз развивается после аспирации инородных масс (околоплодные воды, меконий, молоко и другое содержимое желудка после срыгиваний, рвоты), но нередко он возникает и после экстубации (удаление интубационной трубки из трахеи). Первичные ателектазы бывают у глубоконедоношенных незрелых детей с анте- и интранатальными кровоизлияниями в головной и/или спинной мозг, при передозировке седативных препаратов матери перед родами.

Клиническая картина. При первичном ателектазе легкого или его доли вследствие аспирационного синдрома в родах уже с рождения выявляют одышку, постоянный цианоз, ослабление дыхания на стороне поражения и здесь же западание участка грудной клетки, укорочение перкуторного тона.

Диссеминированные, рассеянные ателектазы встречаются гораздо чаще тотального ателектаза легких. Более того, учитывая, что расправление легких после рождения происходит постепенно и полностью завершается, по мнению одних авторов, к концу 2-х суток, а других — к концу 1-й недели жизни, даже у вполне здоровых недоношенных детей без клинически дыхательных расстройств, рентгенологически может быть выявлено наличие рассеянных ателектазированных участков легких. В генезе рассеянных ателектазов имеет значение не только относитель-

ный дефицит сурфактанта, но и отсутствие или слабое расправление артериол легких.

При *синдроме диссеминированных ателектазов легких* (в отличие от описанного выше физиологического состояния) имеется дыхательная недостаточность средней тяжести и редко тяжелая, повышение ригидности верхней трети грудной клетки, мозаичное укорочение перкуторного звука над легкими, ослабление дыхания, рассеянные незвучные крепитирующие и мелкопузырчатые хрипы, тахикардия, приглушение тонов сердца, расширение границ относительной сердечной тупости вправо, отечный синдром, увеличение размеров печени. Длительность СДР в этой группе детей (при отсутствии наслоения вторичной инфекции — пневмонии) не превышает 3–5 дней и прогноз при адекватной терапии благоприятный.

Ателектазы долей или сегментов легких — вторичные, как правило, являются осложнением аспирации желудочной слизи, молока, ОРВИ с обструктивным синдромом, пневмоний. Клинически выявляется дыхательная недостаточность, на стороне поражения — нечеткость границ относительной сердечной тупости, резко ослабленное дыхание, укорочение перкуторного тона, некоторое западание межреберных промежутков или даже участка грудной клетки отечность кожной складки над ним.

Диагноз. Хотя клинические данные позволяют заподозрить или даже диагностировать ателектаз легкого либо его доли, но решающее диагностическое значение имеет рентгенограмма грудной клетки в двух проекциях. На рентгенограммах легких у детей с полисегментарными, долевыми ателектазами на месте нерасправленного участка легкого видна диффузно-гомогенная тень, сливающаяся с тенью сердца, на фоне которой не виден легочный рисунок, средостение сдвинуто в сторону ателектаза. Непораженное легкое чаще имеет повышенную прозрачность. Рассеянные ателектазы видны в виде мелких участков апневматозов, создавая впечатление сетчатости, сгущающейся в прикорневых зонах.

Лечение. Необходимость расправления ателектаза обусловлена тем, что в подходящем к нему бронхе часто из-за нарушения дренажной функции возникает (точнее накапливается) инфекция, в результате начинается бронхит; кроме того, в ателектазированном участке могут развиться пневмония, склероз.

Поэтому при выявлении ателектаза необходимы интубация, санация трахеобронхиального дерева и попытка расправить ателектаз путем ВВЛ или ИВЛ. Ребенка нужно укладывать на здоровый бок или живот. При безуспешности этих мероприятий необходима бронхоскопия.

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ВЗРОСЛОГО ТИПА, ИЛИ СИНДРОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ВЗРОСЛОГО ТИПА

Дистресс — от английского distress — тяжелое недомогание (расстройство функции, патологическое состояние).

Термин «респираторный дистресс-синдром взрослого типа» (РДСВ) объединяет несколько разнородных по этиологии и патогенезу состояний, клинически характеризующихся рефрактерной гипоксемией, не устраняемой при гипероксической пробе. Мы предпочитаем пользоваться термином «синдром дыхательных расстройств взрослого типа» (СДРвт), так как узловым звеном патогенеза этого синдрома является дефицит сурфактанта. с ▷••

Частота РД СВ не установлена. По нашим данным, СДРвт развивается примерно у каждого третьего — четвертого ребенка, родившегося в тяжелой асфиксии смешанного генеза.

Этиология. В зарубежной литературе существует 20 синонимов РДСВ (шоковое легкое, синдром белых легких, синдром плотных легких, некардиогенный отек легких, микроэмболический синдром, взрослая болезнь гиалиновых мембран и др.). Подчеркивается, что этиологическими факторами могут быть факторы, вызывающие «системный воспалительный ответ» (подробности см. в гл. XIV) и сопровождающиеся выделением избытка провоспалительных цитокинов, — сепсис, декомпенсированный ДВС-синдром, шок любой этиологии, легочные инфекции, баротравма и/или волюмотравма легких, гипероксия, аспирация желудочного содержимого, ингаляция токсических веществ, эмболии воздухом, жирами, радиационный пневмонит, ожоги, диабетический кетоацидоз, системный васкулит.

Патогенез. Из-за повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны с повышенной проницаемостью легочных капилляров и отеком легких, накоплением в паренхиме большого количества лейкоцитов. Белки плазмы крови больного с провоспалительной гиперцитокинемией, проникшие в альвеолы, инактивируют сурфактант.

Лейкоциты (нейтрофилы) играют центральную роль в механизме развития РДСВ, но патогенетические механизмы как их накопления в легких, так и повреждения паренхимы не вполне ясны. Указывают, что именно нейтрофилы и моноциты являются источником избытка перекисных радикалов, метаболитов арахидоновой кислоты, протеолитическихлизосомальных ферментов, которые повреждают альвеолярно-капиллярную мембрану, вызывают воспаление, инактивируют сурфактант и ингибируют его синтез.

Отдельными звеньями патогенеза СДРвп могут быть:

- «системный воспалительный ответ» организма с избытком провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм»);
- длительная гипоксия с ишемией легочной ткани;
- нерациональные режимы ИВЛ (волюмотравма и баротравма повреждают пневмоциты II типа и ингибируют синтез сурфактанта);
- активация эндотелиальных клеток легочных микрососудов с ростом их адгезивной способности и повышение проницаемости капилляров легких под влиянием «цитокинового шторма»;
- расстройства микроциркуляции из-за нарушений реологических свойств крови (сладж-синдром), микротромбозов на фоне гиперпродукции тромбоксана Аг, фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, фактора роста тромбоциов и дефицита простациклина;
- адгезия активированных нейтрофилов к активированным легочным эндотелиоцитам как инициирующий момент острого воспаления с развитием отека легких, снижением остаточной функциональной емкости легких и статической растяжимости легочной ткани;
- ***торможение синтеза и разрушение сурфактанта;***
- накопление токсических продуктов перекисного окисления липидов;
- шунтирование крови справа налево, синдром персистирующей фетальной циркуляции из-за повышенного давления в малом круге;
- тяжелый метаболический ацидоз, повреждающий легкие;

- накопление токсических продуктов обмена, образующихся при гипоксии;
- перегрузка легких переливаемой жидкостью («влажные легкие»);
- осаждение чужеродных частиц из переливаемой жидкости в легких;
- интерстициальный фиброз и склероз;
- иммунодефицитное состояние.

Возможная длительность острой экссудативной фазы — 1—3 суток, но в это время уже развиваются повреждения коллагеновых волокон соединительной ткани легких, микроэмболы (нейтрофильные, фибринные, тромбоцитарные). Далее следует пролиферативная фаза, характеризующаяся интерстициальными клеточными инфильтратами, пролиферацией поврежденных и неспособных к синтезу сурфактанта пневмоцитов II типа; ее длительность 3—10 дней. И, наконец, наступает фаза интерстициального фиброза. Смерть наступает от легочно-сердечной недостаточности.

В отличие от БГМ (СДР I типа) имеет место вторичный дефицит сурфактанта в основном вследствие его разрушения и нарушения выброса, хотя количество пневмоцитов II типа у таких больных повышено. СДРвт может прерваться на любой стадии, но при тяжелом течении процесс в легких доходит до нарушения архитектоники ацинуса, альвеолярного фиброза, хронической бронхолегочной болезни по типу бронхолегочной дисплазии.

Предрасположены к СДРвт дети с очень низкой массой тела, ВУИ, а также дети, у которых тяжелая асфиксия в родах развилась на фоне хронической внутриутробной гипоксии.

В.А.Неговский относит СДРвт к проявлениям постреанимационной болезни, а отсюда в патогенезе ее определенную роль играют и иатрогенные факторы, в том числе гипероксия, использование недостаточно подогретого или увлажненного кислорода, перегрузка объемом при инфузионной терапии, нерациональный контроль инфекций, полипрогмазия, длительное нерациональное парентеральное питание.

Клиническая картина. Первым клиническим признаком СДРвт является стойкая гипоксемия с низкой реакцией на дыхание кислородно-воздушной смесью, с «привязанностью» ребенка к высоким концентрациям вдыхаемого кислорода (Fio_2 длительно >0,3—0,4) при отсутствии у него какой-либо верифицированной патологии сердечно-сосудистой системы. Наблюдаются одышка с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, возбуждение, беспокойство, тремор, судорожная готовность или судороги, тахикардия с некоторым приглушением тонов сердца и отчетливым систолическим шумом, склонность к отечности, олигурии, повышению артериального давления. Вначале, несмотря на выраженную рефрактерную гипоксемию, гиперкапния отсутствует. Имеет место метаболический ацидоз.

Далее дыхательная недостаточность прогрессивно нарастает (развиваются бледность кожных покровов с мраморным рисунком, распространенный цианоз, стонущее, кряхтящее дыхание, выраженное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания), легкие становятся более «жесткими», и при ИВЛ необходима модификация режима для ликвидации гипоксемии (увеличение давления на вдохе, относительной длины выдоха, дыхательного объема и т.д.), выслушиваются разнообразные диффузные хрипы, в том числе крепитирующие, незвучные мелкопузырчатые, среднепузырчатые, высокие и низкие сухие на вдохе и выдохе, что со-

здает картину бронхиальной обструкции, отека и застоя в легких. Признаки синдрома гипервозбудимости у ребенка сочетаются с периодами вялости, снижения мышечного тонуса, артериальной гипотонии. В последующем нарастают явления вялости, вплоть до развития комы, появляются сердечная недостаточность и ишемические изменения в сердце при электрокардиографическом исследовании, стойкая легочная гипертензия, гиповолемия, снижение артериального кровяного давления, геморрагический синдром (кожные геморрагии, желудочно-кишечные и легочные кровотечения), полиорганная недостаточность с олигурией или анурией.

Тяжесть дыхательных расстройств на ранних этапах у таких детей можно определить при помощи шкалы Даунса (табл. 12.5).

Рентгенологически в начале обнаруживаются признаки интерстициального и альвеолярного отека легких (расширение сосудистого рисунка с отеком междолевой плевры и очаговоподобные тени — «пушистые легкие», сегментарные и долевые отеки, «воздушная бронхограмма»). Однако через несколько часов или сутки на рентгенограмме грудной клетки появляются диффузные изменения, подобные изменениям при СДР I типа (БГМ). У части выживших детей далее развиваются резкое усиление рисунка корня легкого, грубое неравномерное снижение прозрачности легочных полей с одновременным наличием «воздушной бронхограммы», тяжистые тени, свидетельствующие о фиброзе легких.

Правилом является наслоение бактериальной инфекции на одной из стадий процесса и развитие пневмонии.

Лечение. Учитывая роль иатрогенных факторов в развитии СДРвт (РДСВ) принципиально важно при оказании помощи детям, родившимся в асфиксии, тщательно соблюдать положения, изложенные в главе VII, в частности, касающиеся рациональной инфузионной терапии, мониторинга газового состава крови, гемодинамики, параметров ИВЛ и ВВЛ. Очень важно рационально подогревать кислородно-воздушную смесь, используемую для ВВЛ и ИВЛ, рано начинать энте-

Таблица 12.5

Шкала Даунса для оценки тяжести респираторных нарушений у новорожденных (1968)

Признак	Оценка в баллах		
	0	1	2
Цианоз	Нет	Только при дыхании воздухом	При дыхании 40% кислородом
Спастические движения, судороги	Нет	Умеренные	Тяжелые
Хрипы при дыхании	Нет	Слышны при аускультации стетоскопом	Слышны на расстоянии
Крик	Звонкий	Глухой	Нет или еле слышен
Частота дыхания, в мин	Менее 60	60-80	Более 80 или периодическое апноэ

Примечание. 4 балла в течение нескольких часов — признак легкой степени дыхательных расстройств, 5-6 — средней тяжести; 7—10 — тяжелых.

ральное питание, контролировать инфекции. При развившемся СДРвт — терапия поддерживающая, *наиболее эффективно раннее (!!) применение в комплексе лечебных мероприятий препаратов экзогенного сурфактанта*. Обсуждается целесообразность раннего назначения курса дексаметазона (в экссудативной фазе болезни) или ингаляционных кортикостероидов (флутиказона пропионат — фликсотид, будесонид — пульмикорд), а также трентала, супероксиддисмутазы.

Прогноз. Обратное развитие СДРвт (РДСВ) и выздоровление возможно на любой стадии. Однако если развилась IV стадия (тяжелых физиологических аномалий — интерстициального фиброза), то летальность доходит до 50%.

ОТЕКЛЕГКИХ

Частота развития отека легких у новорожденных не установлена, так как задержка жидкости в легких (как в альвеолах, так и в интерстции) различной степени выраженности типична для многих патологических состояний.

Патогенез. Р.Д.Бленд (1983) сгруппировал *патогенетические механизмы отека легких* у новорожденных на основании вызывающих их этиологических факторов.

Повышение давления в легочных капиллярах:

- Сердечная недостаточность.
- Тяжелая гипоксия.
- Чрезмерное введение жидкости.
- Усиление легочного кровотока.
- Уменьшение кровеносного русла легких.

Снижение осмотического и онкотического ***давления при гипопротеинемии:***

- Недоношенность.
- Врожденная водянка.
- Чрезмерное введение жидкости.
- Повышение потери белка.
- Неадекватное питание.

Поражение лимфатической системы:

- Интерстициальная эмфизема легких.
- Бронхолегочнаядисплазия.
- Высокое центральное венозное давление.

Поражение эндотелия капилляров:

- Болезнь гиалиновых мембран.
- Пневмония.
- Септицемия.
- Токсическое действие кислорода.
- Легочные эмболии.

У новорожденных в патогенезе отека легкого чаще принимает участие несколько факторов, преимущественно легочных (подробнее см. в гл. XIX). Когда темп перехода богатой белком жидкости из системы легочных капилляров в межклеточное пространство превышает способность лимфатической системы удалять ее в венозное русло, развивается отек легких. А когда объем скопившейся жидкости превышает емкость интерстиция, она начинает поступать в альвеолы через эпителий. Отсюда и обычная последовательность событий — интерстициальный, а затем альвеолярный отек легких.

Клиническая картина. Отек легких характеризуется среднетяжелой или тяжелой дыхательной недостаточностью (цианоз, эпизоды апноэ, западение грудины, различные виды периодического дыхания). Типичны экспираторные шумы, обильные хрипы в легких (крепитирующие, средне- и мелкопузырчатые) на фоне ослабленного дыхания, кровянистые вьщеления изо рта, нередко приобретающие пенистый характер, поверхностное дыхание, укорочение легочного тона в медиальных отделах. Пульс учащен, слабого наполнения. Тоны сердца приглушены. Границы относительной сердечной тупости определяются нечетко. Обычны общий отечный синдром, увеличение печени. Нередко развивается массивное легочное кровоизлияние, приводящее к кровотечению изо рта, коллапсу, развитию симптомов острой постгеморрагической анемии, декомпенсированному ДВС-синдрому, нарастанию дыхательной недостаточности. Одновременно у таких детей часто развиваются кровоизлияния в мозг и другие органы — надпочечники, желудочно-кишечный тракт, кожу и подкожную клетчатку, что приводит к резкой мышечной гипотонии, судорогам, гипотермии, срыгиваниям, рвоте, мелене, генерализованным отекам вплоть до анасарки и др. Активная гемостатическая терапия в сочетании с различными вариантами вспомогательного дыхания с постоянным положительным давлением в воздухоносных путях — наиболее важные звенья комплексного лечения больных.

Рентгенологически для отечно-геморрагического синдрома, так же как и для отека легких, характерны уменьшение размеров легочных полей: «размытая» рентгенограмма легких с «бабочкообразным» затемнением в прикорневых зонах.

Дифференциальный диагноз следует проводить с СДРвт. Принимают во внимание анамнестические, клинические и рентгенологические данные, динамику их под влиянием терапии.

Лечение начинается с попытки выявления ведущего патогенетического звена (гипоксия, патологический ацидоз, гиповолемия или гиперволемия, гипопротеинемия, легочная гипертензия, инфекция, сердечная недостаточность и др.), чтобы повлиять на него Обычная тактика терапии: ВВЛ или ИВЛ с ограничением положительного давления в конце выдоха, ограничение объема инфузионной терапии, мочегонные, кардиотрофики и иногда глюкокортикоиды (подробнее — см. в гл. XIX).

КРОВОИЗЛИЯНИЯ В ЛЕГКИЕ

Массивные кровоизлияния в легких обнаруживают на секции у 15% детей, умерших в течение первых 2 нед. после рождения (Берман Р.Е., Клигман В.М., 1991). Обычно кровоизлияния осложняют течение тяжелой асфиксии (особенно после длительной ИВЛ), а также легочной инфекции, пневмопатий. Чаще кровотечения начинаются в альвеолах, реже — в интерстиции. Нередко обширные кровоизлияния в легких — единственный признак кровоточивости, но иногда у детей могут быть и другие проявления вторичной геморрагической болезни новорожденных — кожные геморрагии (пурпура), кишечное кровотечение (мелена) и др. Легочные геморрагии могут быть и одним из проявлений ДВС-синдрома.

Клиническая картина не имеет специфических черт и напоминает клинику любых дыхательных расстройств у новорожденных. Патогномоничным признаком является выделение крови изо рта и носа, из эндотрахеальной трубки, но это

бывает лишь у половины детей с кровоизлияниями в легкие. Розовое окрашивание пенистой жидкости, выделяемой изо рта при отеке легких, может быть кратковременным.

Лечение. Гемостатическая терапия, включая назначение витамина К, дицинона, переливание свежезамороженной плазмы; ИВЛ с положительным давлением на выдохе; симптоматическая терапия.

СИНДРОМЫ «УТЕЧКИ ВОЗДУХА» (синдром воздушных пробок)

Частота выявления воздуха вне воздухоносных путей («утечек воздуха») у новорожденных, находящихся в отделении интенсивной терапии, по данным разных авторов колеблется от 1—2% у всех живорожденных до 3—4% у детей с очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г). К синдрому «утечки воздуха» относят интерстициальную эмфизему легких, пневмомедиастинум, пневмоторакс, пневмоперикард, пневмоперитонеум (табл. 12.6).

Этиология. Хотя существуют и спонтанные «утечки воздуха» (у лиц с наследственными коллагенопатиями), все же подавляющее большинство новорожденных с пневмотораксом и другими вариантами этой патологии имеют легочные заболевания.

Факторами высокого риска развития синдромов утечки воздуха являются:

- реанимационные пособия при рождении;
- интубация;

Таблица 12.6

Степени тяжести синдрома «утечки воздуха»
(по Дэвиду Дюранду и соавт., 1993)

Степень тяжести	Описание
Интерстициальная эмфизема легких	
Легкая	Фокальные или вокруг корня легкого пузырьки любого размера
Средней тяжести	Диффузные пузырьки воздуха диаметром менее 2 мм
Тяжелая	Диффузные пузырьки воздуха диаметром более 2 мм
Большие «утечки воздуха»	
Легкая	Пневмомедиастинум, односторонний или двусторонний пневмоторакс, потребовавшие только однократной аспирации воздуха или торакоцентеза с активной аспирацией, с утечкой воздуха, продолжавшейся менее 72 ч
Средней тяжести	Рецидивирующий пневмоторакс, потребовавший повторного отсасывания воздуха или повторного дренажа с активной аспирацией (всего менее 5 инцидентов) или «утечка воздуха», продолжавшаяся 72-120 ч
Тяжелая	Пневмоторакс, потребовавший установления двух **и** более дренажных трубок для отсасывания воздуха или «утечка воздуха», продолжающаяся более 120 ч, либо пневмоперикард или пневмомедиастинум

- проведение любых видов ВВП и ИВЛ как за счет чрезмерных пикового давления на вдохе или дыхательного объема, так и положительного в конце выдоха;
- неаккуратно проведенное отсасывание слизи из дыхательных путей;
- заболевания легких — САМ, БГМ, легочные инфекции, пороки развития легких.

Патогенез. «Утечки воздуха» у новорожденных в первые дни жизни возникают чаще, чем даже в конце неонатального периода, так как формирование альвеол из мешочков, имеющихся у плода, происходит после рождения и, кроме того, коллатеральная вентиляция по межальвеолярным сообщениям (поры Кона), между бронхиолами и прилежащими к ним альвеолами (каналы Ламберта), при рождении отсутствует и формируется позднее.

При разрыве воздухоносных путей в области основания грозди альвеол воздух проникает в интерстициальную ткань и по периваскулярным и перибронхиальным пространствам — к корню легкого и отсюда в средостение. Распространяясь дистально, образуя пузыри, он проникает в плевральную полость, вызывая пневмоторакс. Спускаясь периваскулярно или параэзофагально, воздух может проникнуть в забрюшинное пространство и брюшную полость.

Интерстициальная эмфизема легких (ИЭЛ) особенно часто наблюдается у детей с массой тела при рождении менее 1500 г, находящихся на ИВЛ. По данным С.М.Харта и соавт. (1982), частота ИЭЛ достигает в этой группе детей 20—30%.

Клинически трудно определить момент появления ИЭЛ: у ребенка, находящегося на ВВЛ и ИВЛ, постепенно ослабляются дыхательные шумы, «вздувается» грудная клетка и уменьшаются ее экскурсии (при одностороннем процессе это развивается лишь на пораженной стороне), усиливаются или возникают гиперкапния и гипоксемия, прогрессируют метаболический ацидоз, гипотензия, брадикардия.

Диагностируют ИЭЛ рентгенологически — повышенная пневматизация легочной ткани с округлыми или продолговатыми зонами повышенной прозрачности, образующими грубый сетчатый рисунок, исходящий из корня легкого. Буллы, пневматоцеле в легочной ткани или у висцеральной плевры — типичное проявление ИЭЛ. Процесс чаще (у 70% больных) — односторонний (в большинстве случаев справа), реже (30%) — двусторонний. Почти у половины больных ИЭЛ развивается пневмоторакс.

Лечение. Уменьшение пикового давления на вдохе, дыхательного объема и остаточного в конце выдоха — необходимые условия лечения. Это может быть достигнуто учащением числа дыханий (при уменьшении **PIP),** вплоть до высокочастотной (оптимально осциляторной с частотой 15 Гц, т.е. 900 дыханий в 1 мин) ИВЛ. При одностороннем процессе без грубых дефектов внешнего дыхания и КОС крови больного укладывают на «больной» бок, а при ИВЛ пробуют селективную интубацию другого легкого.

Прогноз. У большинства детей ИЭЛ спонтанно, без ИВЛ, регрессирует через 5–7 дней. При двустороннем процессе у выживших детей высок риск развития бронхолегочной дисплазии.

Пневмоторакс обнаруживают у 1% живорожденных, находящихся в отделении интенсивной терапии новорожденных, но лишь у 10—20% из них развиваются клинические признаки. Наиболее часто пневмоторакс осложняет течение САМ

и ВВЛ, ИВЛ с постоянным положительным давлением в воздухоносных путях. Возможен и спонтанный пневмоторакс.

Клиническая картина зависит от выраженности пневмоторакса и скорости его нарастания. При бессимптомном течении можно отметить лишь отставание дыхательных экскурсий грудной клетки с одной стороны, здесь же уменьшение слышимости дыхательных звуков и коробочный оттенок перкуторного легочного тона (гиперрезонанс). Клинически выраженный пневмоторакс чаще характеризуется резким внезапным ухудшением состояния больного (повышенная возбудимость, бледность, плач и др.), нарастанием одышки, цианоза и даже остановкой дыхания. Иногда ухудшение состояния протекает по типу шока, что типично для напряженного пневмоторакса (клапанный пневмоторакс). Характерно выбухание пораженной половины грудной клетки и отсутствие здесь же дыхательных шумов при аускультации, коробочный легочный перкуторный тон, смещение средостения в противоположную сторону, тахикардия, приглушение тонов сердца с отсутствием верхушечного толчка в типичном месте, вздутый живот. Цианоз не регрессирует при кислородотерапии. Двусторонний пневмоторакс встречается у 10% больных с этой патологией.

Решающее диагностическое значение имеет рентгенограмма грудной клетки, на которой виден участок легочного поля повышенной прозрачности без легочного рисунка, спавшееся легкое и смещение средостения в противоположную сторону. Боковой снимок грудной клетки позволяет четче выявить пневмоторакс и нередко сопровождающий его пневмомедиастинум.

Если причина пневмоторакса неясна и есть основание подумать о гипоплазии легкого, аномалии строения почек, то даже если нет типичных изменений лица можно подозревать синдром Поттер.

Лечение. При бессимптомном и малосимптомном пневмотораксе необходимо лишь мониторное наблюдение за состоянием ребенка. Целесообразно «смягчить» параметры вентиляции за счет увеличения частоты дыхания. Кормят ребенка чаще и малыми порциями (из соски или через зонд). При серьезных нарушениях дыхания и кровообращения показана пункция и отсасывание воздуха, а при клапанном пневмотораксе — и дренаж с наложением аппарата активной аспирации. Оптимальный метод ИВЛ — осциляторная высокочастотная вентиляция.

Прогноз определяется в основном патологией легких, осложнившейся пневмотораксом.

Пневмомедиастинум развивается у 25% новорожденных с пневмотораксом. Если пневмомедиастинум развился как изолированное состояние, то, как правило, клинически он бессимптомен и выявляется лишь рентгенологически. В то же время, из-за сдавления легких и сердца при выраженном пневмомедиастинуме может быть одышка, приглушение тонов сердца, тахикардия, цианоз лица, набухание шейных вен, снижение артериального давления, иногда подкожная крепитация при пальпации шеи.

Лечение требуется редко; пункцию делают лишь прирезком нарушении притока венозной крови к сердцу. Как и при других вариантах утечек воздуха, можно прибегнуть к использованию 100% кислорода при дыхании (Fio_2=1,0), ибо это ведет к более быстрому растворению внеальвеолярного газа. Однако существует опасность ретинопатии недоношенных и других токсических осложнений кислородотерапии.

Пневмоперикардиум клинически также может протекать бессимптомно и выявляться лишь рентгенологически — темный ободок вокруг тени сердца. В других случаях у ребенка появляется внезапно резкий генерализованный цианоз, резкое приглушение тонов сердца и ослабление пульса, падение артериального кровяного давления, т.е. признаки шока, тампонады сердца. При таком течении необходима немедленная аспирация воздуха из околосердечной сумки (введение иглы под мечевидный отросток параллельно грудине). При развившейся тампонаде сердца летальность достигает 20—60%, несмотря на проводимое лечение.

Пневмоперитонеум и газовая эмболия тоже могут быть осложнением нерационально проводимой ИВЛ с последующей ИЭЛ.

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

В.М.Герсони (W.M.Gersony) и соавт. в 1969 г. обобщили результаты наблюдений за новорожденными, у которых вскоре после рождения появился цианоз и гипоксемия «при отсутствии распознаваемых сердечных, легочных, гематологических болезней и поражений центральной нервной системы», но имеющих признаки право-левого шунта и высокое давление в легочной артерии. Авторы назвали это состояние «синдромом персистирующего фетального кровообращения». В дальнейшем, однако, более популярным стал термин «легочная гипертензия» (ЛГ) с подразделением ее на транзиторную легочную гипертензию (ТЛГ) и персистирующую легочную гипертензию (ПЛГ), среди вариантов которой и выделяют вторичную (ВПЛГ) и идиопатическую (ИПЛГ) как синонимы первичной ПФК, описанной В.М.Герсони и соавт.

Частота. Согласно данным первоописателей (Герсони В.М. и др.), частота ПФК у доношенных новорожденных 1:1500. ПЛГ, по данным разных авторов, можно выявить у 1—3 на 1000 живорожденных и у 10—15% детей в неонатальных отделениях реанимации и интенсивной терапии. Согласно данным Г.С.Стефанова (1999), из числа всех новорожденных с диагностированной легочной гипертензией у 7,8% выявлена ТЛГ, а среди детей с ПЛГ у 94,1% вторичная ЛГН и лишь у 5,9% - ИПЛГ.

Этиология. *Причинами транзиторной легочной гипертензии* (ТЛГ) могут быть:

- чрезмерный родовой стресс (прежде всего болевой);
- асфиксия (гипоксемия, гиперкапния и ацидоз);
- гипотермия;
- холодная (не подогретая) воздушно-кислородная смесь при ВВЛ и ИВЛ;
- полицитемия (как следствие ЗВУР, фетофетальной трансфузии, сахарного диабета у матери, синдрома Беквита и др.);
- гипогликемия;
- острые поражения легочной паренхимы (СДР I, II и взрослого типа, пневмонии, синдромы утечки воздуха и др.).

Причины персистирующей легочной гипертензии (ПЛГ) группируют так:

- Активный спазм легочных сосудов, который может быть следствием синдрома аспирации мекония (САМ), инфекции (особенно часто стрептококковой В, сепсиса, пневмонии, ассоциированной с вентиляцией — ВАЛ), тяжелой перинатальной гипоксии смешанного генеза, длительного декомпенсированного ацидоза при любых болезнях, микротромбозов легочных сосудов,

персистирующих обменных нарушений (гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия).

- Аномалия легочных сосудов с гипертрофией мышечного слоя легочных артерий, мускуляризацией в норме немышечных внутриацинусных артериол, что наиболее типично для детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, но также бывает идиопатическим состоянием или обусловлено преждевременным (внутриутробным) закрытием артериального протока из-за приема матерью перед родами салицилатов или индометацина, переношенностью, водянкой плода, системной гипертензией у плода.
- Уменьшение легочной паренхимы, площади и поперечного сечения сосудистого легочного русла при диафрагмальной грыже, гипоплазии легких, синдроме Поттер, поликистозах легких, стенозах и других пороках развития периферических легочных артерий, а также при приобретенных стойких или хронических заболеваниях легких (СДРвт, бронхолегочная дисплазия и др.).
- Врожденные пороки сердца (обструкция тракта выброса левого желудочка, тотальный аномальный дренаж легочных вен, аномалии Эбштейна и Эйзенменгера и др.), левожелудочковые кардиомиопатии.

Если причиной ТЛГ чаще всего является любого генеза гипоксия, то ПЛГ — хроническая внутриутробная гипоксия, СДРвт. Большинство детей с ПЛГ— недоношенные, а с ТЛГ и ИГШГ — доношенные.

Патогенез. Успешная адаптация ребенка к условиям внеутробной жизни требует резкого снижения легочной сосудистой резистентности сразу после рождения, что во многом зависит от активации синтеза вазодилататорных простагландинов (простациклина — простагландина I, простагландинов Е), *Ei,),* атакже брадикинина и оксида азота — N 0 , эндотелина II эндотелием сосудов легких (табл. 12.7).

При ТЛГ и ПЛГ этого не происходит. Важнейшими причинами считают активный синтез вазоконстрикторных простагландинов — тромбоксана A_2, фактора активации тромбоцитов (FAP), простагландина D_2, лейкотриенов D4, C_4 тромбоцитами и эндотелием сосудов легких.

Повышенное давление в легочной артерии может привести к шунтированию крови справа налево через еще функционально и анатомически незакрытый артериальный проток, а также через овальное отверстие. Повышается нагрузка на правый желудочек, ухудшается его кровоснабжение, а также задней стенки левого желудочка, субэндокардиальных зон правого желудочка, что может привести не только к право- и левожелудочковой недостаточности, но и вызывать некрозы папиллярных мышц, недостаточность трехстворчатого клапана (гораздо реже двустворчатого).

Основным же патогенетическим следствием как ТЛГ, так и ПЛГ является гипоксемия. Гиперкапния встречается гораздо реже, причем нетяжелая. Гипоксемия всегда вызывает ацидоз, который, в свою очередь (при pH менее 7,2, это закономерно), усиливает спазм сосудов, т.е. замыкается порочный круг (рис. 12.1).

Клиническая картина. ИГШГ обычно развивается у доношенных или переношенных детей через некоторый светлый промежуток после родов (в пределах первых 12 часов жизни), когда дети не имеют каких-либо отклонений от нормы. Появляются цианоз и тахипноэ без участия дополнительной мускулатуры в акте дыхания и грантинга (дистанционно слышимых шумов на выдохе). На начальных

Таблица 12.7

Факторы, определяющие легочное сосудистое сопротивление в неонатальном периоде
(KinsellaJ.P. nAbmanS.H., 1995)

Факторы, снижающие легочное сосудистое сопротивление	Факторы, повышающие легочное сосудистое сопротивление
Эндогенные медиаторы и механизмы: • Кислород • Оксид азота • Простагландины I_2, E_2, D_2 • Аденозин, АТФ, магний • Брадикинин • Предсердный натрийуретический пептид • Алкалоз • Активаторы калиевых каналов • Гистамин • Стимуляция n. vagus • Ацетилхолин • Стимуляция а-адренорецепторов *Механические факторы:* • Растяжение легкого • Структурные изменения легочных сосудов • Изменение давления интерстициальной жидкости	*Эндогенные медиаторы и механизмы:* • Гипоксия • Ацидоз • Полицитемия • Эндотелии I • Лейкотриены • Тромбоксаны • Фактор активации тромбоцитов • Активатор кальциевых каналов • Стимуляция α-рецепторов • Простагландин F_{2a} *Механические факторы:* • Перерастяжение или неполное растяжение легочной ткани • Гипоплазия легкого • Дисплазия альвеолярных капилляров • Легочная тромбоэмболия • Расширение легочной артерии • Дисфункция желудочков • Венозная гипертензия

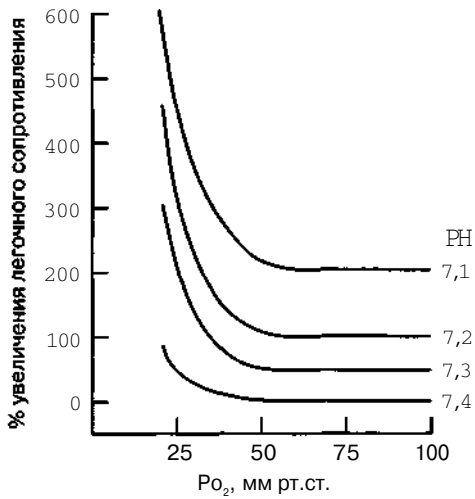


Рис. 12.1. Зависимость сопротивления в сосудах малого круга кровообращения от Po_2 **и** pH (по Г.Эвери, **1987).**

этапах ЛГ (ПФК) может отмечаться такой характерный симптом: розовые правая рука и голова, цианотичные левая рука и нижняя часть тела из-за различия оксигенации в предуктальной и постдуктальной крови.

ТЛГ и ПЛГ как осложнение легочной патологии чаще является следствием синдрома аспирации — дети, как правило, рождаются в асфиксии с отошедшим меконием. Нередко у них присутствуют признаки сердечной недостаточности и даже шока, наряду с симптомами респираторного дистресса. Системное артериальное кровяное давление обычно нормальное. Второй тон на легочной артерии акцентуирован, расщеплен. Может быть выслушан дующий систолический шум во втором — четвертом межреберье слева от грудины, из-за недостаточности трехстворчатого клапана, ритм галопа. Печень увеличена. Цианоз в начале может быть периодическим, но затем становится постоянным. На ЭКГ у детей с ПЛГ находят правограмму за счет гипертрофии правого желудочка, а также возможны признаки ишемии миокарда или субэндокардиальных инфарктов (снижение сегмента S–T ниже изолинии). Рентгенологически у половины детей с ПЛГ находят кардиомегалию, обеднение или нормальный сосудистый рисунок легких.

Газовый состав крови у детей с ПЛГ характеризуется тяжелой гипоксией (Рог в артериальной крови 5,35 кПа и ниже, при нижней границе нормы 9,33—8,67 кПа), при умеренных ацидозе и гиперкапнии. Кроме того, очень часты обменные нарушения — гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, а также высокий гематокритный показатель и тромбоцитопения. Тромбоцитопения свойственна аспирационному синдрому из-за тромбопластических свойств околоплодной жидкости в дыхательных путях. У умерших детей с САМ на секции в легочных сосудах находят агрегаты тромбоцитов и микротромбы.

Упомянутая симптоматика, конечно, изменяется у детей с ПЛГ, являющейся вторичной по отношению к болезням легких и сердца, СДРвт. Рентгенограмма грудной клетки и эхокардиография помогают уточнить диагноз.

Течение ПЛГ очень вариабельно и зависит от своевременности диагностики и терапевтической тактики.

Диагноз. Подозрение на ЛГ возникает, когда, несмотря на «жесткие» параметры вентиляции (пиковое давление на вдохе — PIP — 35—40 мм рт.ст., а в конце выдоха 4—5 см вод.ст.) и использование больших концентраций кислорода (Fio_2 более 0,4), у ребенка сохраняется выраженная гипоксемия, цианоз при отсутствии клинических и рентгенологических данных, свидетельствующих о каких-либо существенных поражениях легких или сердца. Конечно, оптимально исключить врожденные пороки сердца при помощи ультразвукового исследования. Труднее решить вопрос о наличии ЛГ у новорожденных с поражениями легких (пневмонии, САМ и др.).

Для диагностики Л Г используют следующие тесты:

1. *Кислородная проба — тест с гипероксией* (вдыхание больным в течение 10 мин 100% кислорода, что способствует его диффузии даже в плохо вентилируемые участки легких и при отсутствии гемодинамических нарушений приводит к ликвидации гипоксемии легочного генеза). Если Рог станет через 10 мин более 100 торр (мм рт.ст.), это указывает на легкую ЛГ, а если 80—100 торр (мм рт.ст.) — средней тяжести и менее 80 торр (мм рт.ст.) — тяжелую Л Г.

2. *Тест с гипервентиляцией* (проводят ручную механическую вентиляцию легких с частотой 100—150 дыханий в 1 мин 100% кислородом в течение 10мин)явля-

ется косвенным для исключения врожденного порока сердца, ибо при ЛГ на этом фоне обычно удается достигнуть гипокапнии ($Paco_2$ менее 30 торр=мм рт.ст.), и хотя бы кратковременно Раог достигает 100 торр (мм рт.ст.), чего не происходит при врожденном пороке.

3. *Кислородно-протоковый тест.* При Л Г Pao_2 в предпротоковых артериях (правой лучевой, височной) на 10% и более выше, т.е. обычно превышает 10—15 торр, или мм рт.ст., чем в постпротоковых артериях (пупочной, задней берцовой, левой лучевой); чрескожный мониторинг при помощи пульсоксиметра также дает надежные результаты при отсутствии выраженной системной гипотензии.

Всем детям необходимы: рентгенограмма грудной клетки, ЭКГ, эхокардиография, допплерография сердца, мониторинг гематокритного показателя, уровней глюкозы, кальция, КОС крови. Приводим алгоритм диагностики ПЛГ (табл. 12.8).

Лечение. Прежде всего необходимо устранить факторы, провоцирующие ЛГ: патологический ацидоз, гипервязкость крови, гипогликемию, артериальную гипотензию, гипокальциемию. Предотвратить холодовой стресс, гиперволемию, гиповолемию, гиперосмолярность, гиперкальциемию. При выраженной болевой реакции у ребенка целесообразно обезболивание, например, фентанилом — 2 мкг/кг или морфином — 0,1 мг/кг каждые 4 ч. Требуется соблюдение строжайшего лечебно-охранительного режима. Ограничивают объем переливаемых жидкостей до минимальных физиологических потребностей. С целью предупреждения у детей гипо- и гиперволемии учитывают жидкостной баланс каждые 3–6 ч. Постоянный мониторинг системного артериального давления — обязателен. Средний уровень артериального давления у доношенных не должен превышать 50—55 мм рт.ст., а у детей с очень низкой массой тела — 40—45 мм рт.ст., а с экстремально низкой — 35—40 мм рт.ст.

Экзогенные сурфактанты в настоящее время все шире применяют при ПЛГ, ибо основные факторы, ведущие к ПЛГ, вызывают и дефицит сурфактанта (подробнее применение — см. «Лечение» в разделе, посвященном СДР).

Инотропная терапия. Для поддержания сердечного выброса и системного артериального давления назначают допамин в дозе 5—10 мкг/кг/мин, стремясь к вышеуказанному среднему артериальному давлению. Надо помнить, что более высокие дозы допамина повышают легочное сосудистое сопротивление, а потому, если надо усилить инотропный эффект, то к допамину в дозе 10 мкг/кг/мин добавляют добутамин (добутрекс) в дозе также 10 мкг/кг/мин. При неэффективности на короткое время добавляют адреналин в дозе 0,05—0,5 мкг/кг/мин, помня что дозы 1,0 мкг/кг/мин и более резко увеличивают спазм легочных сосудов.

Основным в лечении является стремление ликвидировать или уменьшить гипоксемию, которая может привести к «драматическому» снижению резистентное™ легочных сосудов, падению давления в легочной артерии. Обычно этого добиваются путем гипервентиляции (ИВЛ с частотой около 60—80 дыханий в 1 мин при времени вдоха 0,15—0,2 с), при которой достигают гипокапнии в пределах Paco2 25—30 торр (мм рт.ст.) и алкалоза — pH в пределах 7,45—7,5. Положительное давление на выдохе полезно только детям с поражениями легочной ткани. При тяжелом течении прибегают к высокочастотной ИВЛ. Синхронизируют дыхание ребенка с аппаратом путем адаптации аппарата ИВЛ к частоте дыхания ребенка, гипервентиляции с гипокапниеи и реже назначения барбитуратов (чаще тиопентал в дозе 2—3 мг/кг массы тела внутривенно с поддерживающими дозами 1 мг/кг каж-

Таблица 12.8

Алгоритм диагностики персистирующей легочной гипертензии (ПЛГ) у новорожденных

(Стефанов ГС, 1999)

Основные критерии	Дополнительные критерии	Факторы риска развития ПЛГ
1. Цианоз: • рефрактерный; • несоответствующий умеренным сердечно-легочным нарушениям. 2. Необходимость проведения ИВЛ с «жесткими параметрами» (Fio2 0,8-1,0; частота более 60 в 1 мин, P1P>35 см вод.ст.)	Раннее появление клинических симптомов (24-48 ч после рождения). Исключить вторичную ПЛГ Шум в сердце при трикуспидальной регургитации, шунтирование через боталлов проток, овальное окно	**1. Перинатальные:** • внутриутробная гипоксия; • асфиксия; • кесарево сечение; • сахарный диабет матери; • прием матерью в родах нестероидных противовспалительных средств; • гипотермия новорожденного
3. Тяжелая, рефрактерная гипоксемия (Po_2<45 мм рт. ст. при Fio21,0). 4. Альвеолярно-артериальный градиент по кислороду ($AaDO_2$) >500 мм рт.ст., 01 >12	Полицитемия; гипокальциемия; гипогликемия	2. Легочная патология: • аспирация мекония; • СДР I типа; • тяжелая пневмония (особенно В-стрептококковая); • врожденные аномалии легких, диафрагмальная грыжа; • баротравма и волюмотравма легочной паренхимы
5. Постдуктальное Po_2 или TcSat O_2 ниже предуктального на 10 мм рт.ст. или на 10% и более соответственно 6. Повышение Po_2 80 мм рт.ст. или TcSat O_2 >95% при гипервентиляционной ИВЛ HFio$_2$ 1,0		3. **Другие:** • СДРвт при сепсисе и любом шоке; • врожденные нервно-мышечные болезни
7. ЭхоКГ признаки: • PAP на уровне SAP или выше его; • право-левое или бидиректоральное шунтирование через боталлов проток и/или овальное окно; • дилатация правых отделов сердца и нарушение кинетики клапана легочной артерии	Рентгенологические признаки обеднения малого круга кровообращения ЭКГ-признаки перегрузки правых отделов сердца: P II>0,3 mV R I I1H R V1, 2 > 2 ,1m V	

дые 12 ч) или бензодиазепинов (диазепам, седуксен 0,3 мг/кг каждые 24 ч), наркотических анальгетиков (чаще промедол 0,1 мг/кг каждые 12—24 ч), ардуана (30—70 мкг/кг в среднем 40 мкг/кг внутривенно каждые 12 ч), ГОМК (100—150 мг/кг также внутривенно каждые 6 ч). Выбор препарата определяется клинической ситуацией и планируемой длительностью ИВЛ. Особенно редко сейчас прибегают к миорелаксантам (ардуану и др.). Необходимо добиваться Pao_2 артериальной крови 80 торр (мм рт.ст.), у доношенных на короткий период допусти-

мы даже величины Раог артериальной крови 100 торр (мм рт.ст.). Гипокапнию целесообразно поддерживать в крови несколько суток. Переход к естественному дыханию осуществляют медленно, постепенно снижая как PIP, так Fl02 и давление на выдохе. Еще раз подчеркнем, что высокочастотная осцилаторная ИВЛ (ВчОИВЛ) — оптимальный метод лечения детей с ПЛГ. Получен положительный эффект сочетания ВчОИВЛ и ингаляцией оксида азота (Мостовой А.В., 2003). По его данным, показанием для перевода на ВчОИВЛ является индекс оксигенации (OI) более 12, т.е. наличие ПЛГ, а при 01 >20 необходимо присоединение к терапии ингаляторного оксида азота.

Медикаментозная терапия показана, если при дыхании 100% кислородом на фоне ИВЛ поднять Pao_2 артериальной крови до 80 торр (мм рт.ст.) не удается. Для этой цели за рубежом чаще используют ос-адреноблокатор толазолин, который вводят в сосуды головы (для обеспечения лучшего попадания в сосуды легких). В первые 10 мин вводят толазолин в дозе 1 —2 мг/кг и далее микроструйно со скоростью 200 мкг/кг/ч (оптимально через катетер Свана—Ганца непосредственно в легочную артерию). К сожалению, при введении толазолина у 30—70% леченных отмечаются побочные эффекты: системная гипотензия (для ее предотвращения нередко лечение толазолином сочетают с вливаниями допамина в дозе 5 мкг/кг/мин), олигурия и из-за холинергического эффекта и потенцирования освобождения гистамина — повышение секреции желудка, вздутие живота, желудочно-кишечных осложнений (назначают H_2-гистаминолитик циметидин в суточной дозе 7—10 мг/кг на 4 приема внутрь). Период полуэлиминации толазолина из крови новорожденных колеблется от 3,3 до 33 ч (в среднем 7,7 ч), поэтому необходимо тщательно следить за АКД, чтобы не допустить развития артериальной гипотензии.

Нередко используют и *простациклин* (перлинганит, простагландин 1_2, эпопростенол) в дозе 0,1—0,4 мкг/кг/мин.

Другие медикаменты, используемые для уменьшения Л Г, особенно при сочетании с повышенным системным артериальным давлением: гидралазин *(апрессин)* внутрь в дозе 0,3—0,5 мг/кг (дозу можно повышать до 1–2 мг/кг под контролем АД) 4 раза в день, *верапамил* (0,2—0,4 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки), *нитроглицерин* в дозе 2—3 мкг/кг/мин или *нитропруссид* (0,5—2,0 мгкг/кг/мин), каптоприл (10—50 мкг/кг внутрь каждые 8 часов). В то же время все медикаментозные методы лечения ЛГ не вызывают полного удовлетворения, но наиболее перспективен простациклин в аэрозоле.

За рубежом успешно применяют при резистентных к вышеупомянутым мероприятиям ПЛГ *экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО)* крови, но ввиду отсутствия подобной техники в нашей стране методика ЭКМО в данном учебнике не описана.

Примечания: Fio_2 — доля кислорода во вдыхаемом воздухе; PIP— пиковое инспираторное давление при ИВЛ; TcSat O_2 — транскутанная оксигенация; $AaDO_2$ — альвеолярно-артериальный градиент кислорода; PAP - легочное артериальное давление; SAP - системное артериальное давление. Расчет индекса оксигенации: (OI)=(MAPxFio_2xl00%): Pao_2; Расчет альвеолярно-артериального градиента кислорода:

$$AaDO_2 = Fio_2x(P-47) - Pao_2 [Fio_2+(1-Fio_2)/R],$$

где Р — барометрическое давление в мм рт.ст., 47 — парциальное давление водяных паров, R — респираторный коэффициент (0,8).

В 90-х годах появились работы об успешном лечении неонатальной ПЛГ ***ингаляцией оксида азота*** (6 ppm за 24 ч), а в резистентных ко всей вышеуказанной терапии случаях ПЛГ — *сульфата магния* в высоких дозах (200 мг/кг внутривенно за 20—30 мин, добиваясь концентрации магния в плазме 2,8—5,7 ммоль/л у ребенка, находящегося на ИВЛ, с дальнейшей поддерживающей дозой 50 мг/кг/ч) (Абу-Осба Ю. и др., 1992).

Прогноз ТЛГ зависит от ее причины. При ПЛГ, особенно ИПЛ Г, прогноз тяжелый, если при помощи высокочастотной ИВЛ не удается снизить $Paco_2$ и повысить Paor- Летальность в этих случаях достигает 20—40%, частота задержек неврологического развития у выживших — 12—25% (Виктор Ю., 1989).

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

О хронических заболеваниях легких говорят тогда, когда ребенок без первичной кардиальной и сосудистой патологии в возрасте старше 1 месяца (точнее 28 дней) нуждается в кислородотерапии, у него имеются признаки участия дополнительной мускулатуры в акте дыхания и патологические изменения в легких, выявляемые на рентгенограмме грудной клетки. Выделены следующие варианты ХЗЛ: бронхолегочная дисплазия, синдром Вильсона—Микити, хроническая легочная недостаточность недоношенных, пороки развития легких. Сведения о пороках развития легких даны в учебнике «Детские болезни».

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — термин, введенный в неонатологию в 1967 г. У.Норсвеем (W.H.Northway) и соавт. в связи с описанием 32 глубоко недоношенных детей, перенесших тяжелую БГМ в возрасте старше 1 месяца и нуждающихся в кислородотерапии при помощи ИВЛ или ВВЛ, у которых отмечались грубые фиброзные изменения в легких. Согласно данным T.Hansen и A.Corbet (1998), в США имеются примерно 3000 детей в возрасте до 3 лет с БЛД.

Частота. Максимальная частота БЛД отмечена у детей с очень низкой массой при рождении, которым требовалась ИВЛ в связи с СДР, —до 75% выживших с массой тела при рождении до 500 г. Считается, что частота БЛД у детей, родившихся с массой тела менее 1000 г,- 15-44%, с массой 1001-1500г-3-16%,аболее2кг-0-1%.Частота развития БЛД существенно снизилась после широкого внедрения в практику назначения матери дексазона при угрозе преждевременных родов в сочетании с профилактическим или ранним лечебным применениеи экзогенного сурфактанта. Так, в Санкт-Петербурге до массового внедрения их в 1999 г. БЛД диагностировалась у 19% детей с массой тела менее 1500 г, а после внедрения (в 2002 г.) — у 8%.

Этиология. Факторами, способствующими развитию БЛД, являются:

- хориоамнионит у матери (хотя он снижает частоту СДР I типа);
- незрелость легких у детей с гестационным возрастом менее 30 нед.;
- СДР I типа (БГМ);
- длительная кислородотерапия с Fio_2 более 0,4;
- сниженная активность антиоксидантных систем (каталаза, супероксиддисмутаза, глютатионпероскидаза), а также дефицит витаминов А, Е, С;

- снижение синтеза и повреждение метаболизма сурфактанта легких;
- баротравма и/или волюмотравма при ИВЛ или ВВЛ с положительным давлением на выдохе;
- длительное нахождение эндотрахеальной трубки в дыхательных путях;
- интерстициальная эмфизема легких;
- чрезмерное введение жидкости в первые 2 дня жизни;
- отек легких;
- синдром открытого артериального протока с шунтом слева направо;
- легочные инфекции (обычно В-стрептококковая, цитомегаловирусная, микоплазменная или др.);
- недостаточная активность антипротеазной защиты легких;
- наследственное предрасположение: имеются эпидемиологические данные о большой частоте бронхиальной астмы и хронических неспецифических заболеваний легких, коллагенопатий среди родственников больного БЛД.

Кислород и механическая травма легких при ИВЛ по современной парадигме вносят решающий этиологический вклад в формирование БЛД.

Инфекции. Повышенная частота нозокомиальных инфекций у глубоко недоношенных детей, которым необходима ИВЛ, длительная интенсивная терапия, очевидна, и постнатальные бактериальные инфекции — факторы повышенного риска развития БЛД. Роль анте-, интра- и постнатальных аденовирусной, микоплазменной инфекции (Ureaplasma — Т-микоплазма), хламидий, цитомегаловирусов в этом процессе, вероятно, очень велика, но пока окончательно не ясна, хотя установлено, что хориоамнионит у матери — фактор повышенного риска развития БЛД у ребенка.

Хронический гастроэзофагеальный рефлюкс с последующей аспирацией и химическим пневмонитом — другой фактор высокого риска формирования и поддержания хронического воспалительного процесса в легких, а значит — формирования БЛД.

Дефицит витаминов Аи Е, хотя и отягощает течение БЛД, но не является этиологическим фактором.

Роль наследственного предрасположения в патогенез БЛД не ясна. Согласно данным Д.О.Иванова, при изучении в катамнезе у детей с БЛД выявляют с высокой частотой признаки наследственных дисплазий соединительной ткани. Вполне возможно, что наследственные и врожденные коллагенопатий — важный фактор предрасположения к хроническим обструктивным заболеваниям легких, в том числе БЛД. Не изучена и распространенность среди детей с БЛД генов, определяющих низкую детоксикационную способность организма, гиперреактивность бронхов. Нам довелось видеть ребенка с БЛД, у которого приступы затруднения дыхания возникали одновременно, до минуты, с приступами отца, страдавшего бронхиальной астмой.

Патогенез. По У.Норсвей и соавт. (1967), различают 4 стадии формирования БЛД, согласно результатам патологоанатомических исследований:

первая стадия (1—3-й дни жизни) — *выраженный альвеолярный и интерстициальный отек* с гиалиновыми мембранами, ателектазами и некрозами эндотелия бронхиол;

вторая стадия (4—10-й дни жизни) — *ателектазы* становятся более распространенными и *чередуются с участками эмфиземы,* распространяются участки некрозов и репарации эпителия бронхиол, некротические массы заполняют воздухо-

носные пути, а на рентгенограмме грудной клетки — «воздушная бронхограмма», легочные поля местами затемнены, но очевидны и участки интерстициальнои эмфиземы;

третья стадия (11—ЗО-й дни жизни) — *распространенная метаплазия и гиперплазия эпителия бронхов и бронхиол,* участки эмфиземы, окруженные зонами ателектаза, массивный интерстициальный фиброз и отек с истончением базальных мембран, альвеол, на рентгенограмме — участки воспаления, зоны ателектазов и появление кист;

четвертая стадия (второй месяц жизни) — *массивный фиброз* легких с деструкцией альвеол и стенок воздухоносных путей (с метаплазией эпителия), гипертрофия мышечного слоя бронхиол, уменьшение количества легочных артериол и капилляров с гипертрофией мышечного слоя артериол и венул, рентгенологически — массивный фиброз легких с отеком и зонами воспаления, уплотнений.

Итак, морфологической основой БЛД является развитие интерстициального и внутриальвеолярного фиброза на фоне незрелых анатомических структур легких. Участки интерстициального фиброза выявляют на секции у детей, умерших от СДР, сочетающегося с ВЖКIII—IV степени, уже в конце первой — начале второй недели жизни (Дементьева Г.М. и др., 2000; Попов С.Д., 2002). В дальнейшем фиброзные изменения в легких становятся более распространенными, при гистологическом исследовании (у умерших от СДР) обнаруживают обширные поля ателектазов, дегенеративные изменения в альвеолоцитах и эпителии бронхов, гиперплазию и метаплазию эпителия бронхов в многослойный плоский в сочетании с мелкими участками эмфиземы. Межальвеолярные перегородки утолщены, отечны; наблюдается пролиферация фибробластных элементов в интерстиции с гиперпродукцией волокнистых структур. В некоторых участках легких отмечается полная облитерация просвета респираторного отдела легких (бронхиол, альвеолярных ходов, альвеол). Нередко на секции выявляют и гиалиновые мембраны.

В патогенезе указанных поражений решающее значение отводят:

- незрелости легочной ткани;
- чрезмерному образованию перекисных соединений;
- недостаточной активности системы антиоксидантной защиты, что и способствует деструктивным процессам в легких;
- отек легких в первые дни жизни способствует этим процессам.

На ЭКГ и ЭхоКГ по мере прогрессирования БЛД закономерно отмечают гипертрофию правого желудочка, повышение резистентности легочных сосудов, а затем и гипертрофию левого желудочка.

Таким образом, *БЛД— хронический воспалительный процесс в легких смешанного генеза.*

Маркеры хронической воспалительной реакции при БЛД. В бронхоальвеолярном лаваже у детей с БЛД находят повышенное содержание нейтрофилов с увеличенной продолжительностью жизни, повышенную активность эластазы, фибронектина, а также такие медиаторы воспаления, как лейкотриены, фактор активации тромбоцитов. В суточной моче этих детей в первую неделю жизни увеличено выделение десмозина, указывающее на повышенную деградацию эластазы легких. Повышение продукции эластазы, разрушающей эластин альвеолярной стенки, может привести к нарушению формирования и роста легкого, гиперреактивности бронхов и легочных сосудов. Повышенная концентрация провоспалительных

цитокинов (IL1, IL6, IL8, TNFa) вносит свой вклад в характерную для детей с БЛД бронхоконстрикцию и вазоконстрикцию артериол легких, повышенную проницаемость альвеолярно-капилярных стенок.

Решающую роль в формировании и поддержании хронического воспалительного процесса в легких при БЛД, на наш взгляд, играют *активированные материнские лимфоциты,* попавшие к ребенку и обусловливающие на фоне своеобразного гормонального фона клеточную гиперплазию соединительной ткани его легких.

БЛД — вариант хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Обструктивный синдром у детей с БЛД может быть обусловлен как стойкими морфологическими изменениями стенки дыхательных путей, гиперплазией мышечного слоя стенки бронхиол, обструктивным бронхиолитом, так и быть функциональным, связанным с гиперреактивностью — бронхоспазмом на холодный воздух, физическую нагрузку, инфекцию, а возможно, и на аэрозольные антигены. У разных больных БЛД удельный вес упомянутых компонентов в генезе обструктивного синдрома, конечно, различен.

Клиническая картина. Начальные стадии БЛД характеризуются тем, что обычно у недоношенного ребенка при проведении ИВЛ по поводу СДР не удается через неделю «уйти» от жестких параметров ИВЛ, «зависимости» от высоких величин FiO2- При попытке уменьшить инспираторное давление (PIP) или снизить концентрацию кислорода во вдыхаемой кислородно-воздушной смеси (Fio_2) развивается дыхательная недостаточность с гипоксемией и гиперкапнией. Необходимость высокого PIP обусловлена повреждением и деструкцией воздухоносных путей, уменьшением легочной растяжимости из-за фиброза и потери эластических волокон. Зависимость от высокого Fio_2 связана с гибелью, снижением количества легочных капилляров и артериол, нарушениями капиллярно-альвеолярного обмена газов при фиброзе интерстиция, отеке легочной ткани.

Грудная клетка у ребенка приобретает бочкообразную форму, вздута, увеличен ее переднезадний размер (при СДР I типа она имеет вид «спичечного коробка»), имеется втяжение межреберий при дыхании. Отмечается одышка с затруднением выдоха, хрипами на выдохе; может быть и стридор. Однако для детей с БЛД типичны и приступы апноэ с брадикардией. Кожные покровы обычно бледные с цианотичным оттенком. Показатели Po_2 в крови у этих детей в первом полугодии жизни остаются сниженными, нередко достигая 45—50 торр (мм рт.ст.). Обращает на себя внимание стойкость рентгенологической картины легких в виде чередования участков пониженной прозрачности легочной ткани, чаще среднемедиальных отделов, грубого интерстициального рисунка (фиброза) и участков гипервоздушности. У многих детей периодически повторяются долевые или сегментарные ателектазы, а у части детей с тяжелой БЛД развивается трахеобронхомаляция.

При изучении *функционального состояния легких* выявляют: повышение частоты дыхания, уменьшение дыхательного объема (при относительно нормальной минутной легочной вентиляции), низкий динамический легочный комплайнс (растяжимость легких), увеличение остаточного объема, признаки повышения резистентности в бронхиолах, высокое Расог крови, подъем артериоальвеолярной разницы $Paco_2$, гипоксемию. Все это приводит к увеличению работы дыхания и требует повышения калорийности пищи.

Очень часты у детей с БЛД приобретенные инфекционные процессы в легких, пневмонии, вызванные не только бактериями, но и грибами. У них всегда тяжело

протекают респираторные вирусные инфекции и особенно тяжело вызванные респираторно-синцитиальным вирусом.

Персистирующая легочная гипертензия — характернейшее проявление БЛД; о может приводить к правожелудочковой недостаточности, развитию легочного сердца с кардиомегалией, гепатомегалией и задержкой жидкости.

Обычно дети с БДД склонны к срыгиваниям, рвоте, аспирации пищевых масс, недостаточно прибавляют в массе, у них развивается *гипотрофия типа гипостатуры.*

У всех детей с БЛД на первом году жизни отмечаются *повторные приступы бронхообструктивного синдрома,* высока частота анемий, рахита, а приблизительно у 15% детей в возрасте 3–4 лет проявляются приступы бронхиальной астмы (Дементьева Г.М. и др., 2000).

Диагноз. Общепринятых критериев ранней диагностики БЛД нет. Предложены следующие четыре критерия для диагностики БЛД:

- необходимость ИВЛ по крайне мере в течение 6 дней (по нашему мнению, в течение трех дней) на первой неделе жизни (обычно с положительным давлением на выдохе и длительным высоким F102);
- Pao_2 в крови 50 торр (мм рт.ст.) и менее, и для подъема его необходима кислородотерапия до возраста более 28 сут. (по Jobe A.H. и Bancalari E.H., 2001, до 36 нед. гестационного возраста);
- хронический респираторный дистресс (одышка, ретракция грудной клетки, дыхательные шумы, выявляемые при аускультации или слышимые на расстоянии) и наличие признаков явной дыхательной недостаточности и признаков периодического бронхообструктивного синдрома, продолжающихся не менее 28 суток;
- торпидные рентгенологические изменения — в легочных полях плотные очаги (зоны фиброза) чередуются с зонами повышенной прозрачности, т.е. гиперинфляции («пчелиные соты»), диафрагма опущена, межреберные промежутки расширены, тень сердца увеличена в размерах, контуры сердца неотчетливые, размытые.

Согласно A.H.Jobe и E.H.Bancalari (2001), выделяют *три степени тяжести БЛД:*

Легкая — потребность в кислородной поддержке до 28-го дня жизни и старше, но ее прекращение до 36 нед. гестационного возраста.

Средней тяжести ~ потребность в кислородной поддержке до 28-го дня жизни и старше, но Fio_2 <0,3 в 36 нед. гестационного возраста.

Тяжелая — необходимость в кислородной поддержке в 36 нед. гестационного возраста с FIO2 >0,3.

Дифференциальный диагноз проводят с врожденными пороками сердца, в частности такими, как аномальный дренаж легочного венозного оттока, легочными лимфангиоэктазиями, химическими пневмонитами, развившимися в результате рецидивирующих аспирации, муковисцидозом, идиопатическим легочным фиброзом, наследственным дефицитом сурфактантного протеина **B.**

Лечение. Специфическая терапия не разработана.

*Механическая **вентиляция*** с жесткими параметрами — один из наиболее важных патогенетических факторов развития БЛД, а потому крайне желательно не использовать длительно ИВЛ с высоким PIP. Это можно достигнуть при помощи вы-

сокочастотной искусственной вентиляции легких (ВЧИВЛ). Различают струйную ВЧИВЛ с частотой 4—10 Гц (1 Гц = 60 циклов в 1 мин) и осцилляторную ВЧИВЛ с частотой 10—30 Гц. При всех видах ИВЛ целесообразно поддерживать Pao_2 в пределах 60—80 торр (мм рт.ст.) и $Paco_2$ в пределах 45—55 торр (мм рт.ст.). Полезны чрескожные датчики определения кислорода в крови — пульсоксиметры, но надо помнить, что они несколько занижают показатели Pao_2 и не реагируют на выраженность гипероксии. При пользовании чрескожными датчиками желательно поддерживать уровень оксигемоглобина на уровне не ниже 90%. Желательно периодически сравнивать данные оксигенометрии и Paor в артериальной крови. При улучшении состояния ребенка отказ от механической вентиляции легких бывает достаточно длительным, и в течение нескольких дней или недели требуется несколько вспомогательных (искусственных) дыханий в 1 минуту (иногда даже 1–3 — в минуту).

Кислородотерапия — основное лечебное средство. Нежелательно длительно использовать Fioj более 0,3, и когда при ИВЛ требуется Fio_2 менее 0,4, то желательно перейти на подачу кислорода при помощи носовых канюль (nCPAP). Конечно, кислород надо подогревать до 32—33°С. Оптимальным уровнем оксигенации гемоглобина считается 90—95%. Показано, что при уровне сатурации гемоглобина в пределах 96—99%, по данным пульсоксиметра, достоверно повышается риск развития ретинопатии недоношенных, пневмонии, хронической патологии легких, увеличивается последующая длительность и потребность в кислородной поддержке, диуретиках, госпитализации.

Жидкостная терапия и диета. Суточное количество жидкости ограничивают минимальными потребностями (см. табл. 6.21, 8.12). Особенно важно ограничивать жидкостную нагрузку в первые дни жизни. Установлено, что раннее введение коллоидных растворов в парентеральное питание (до 5—6-го дня жизни) увеличивает риск развития БЛД. При развившейся БЛД суммарный суточный объем энтерально и парентерально поступающей жидкости обычно колеблется в пределах 150-180 мл/кг/сут.

Раннее парентеральное питание минимизирует катаболизм тканей. Как можно более раннее энтеральное питание — наилучший вариант для больного недоношенного. Оно уменьшает частоту инфекционных осложнений, способствует более оптимальному нарастанию массы тела (подробнее — см. гл. VIII). Калорийность питания при развившейся БЛД повышают до 140—150 ккал/кг/сут., нагрузку белком — до 3,0—3,5 г/кг/сут., но жиров дают 3,0 г/кг/сут. Быстрая и ранняя нагрузка липидами может быть причиной гипербилирубинемии и ухудшения респираторного статуса. Избыточная нагрузка углеводами увеличивает продукцию углекислоты, работу дыхательной мускулатуры, потребность в кислороде. Обычно используют специальные смеси, содержащие 100 ккал/100 мл.

Диуретики у больных БЛД улучшают оксигенацию и показатели механики дыхания. Не имеют долгосрочного влияния на эти показатели.

Наиболее часто используют петлевой диуретик *фуросемид* (лазикс) — производное антраниловой кислоты (сульфонамидовый дериват), оказывающий:

- мочегонный эффект за счет торможения активной реабсорбции хлоридов и пассивной реабсорбции натрия и калия. Чтобы оказать эффект, фуросемид должен воздействовать на поверхность эпителия канальцев, а для этого ему необходимо попасть в просвет канальцев (путем фильтрации в клубочках

и секреции в канальцах). Поскольку образование первичной мочи в первые несколько суток жизни у новорожденных, особенно недоношенных, замедленно, то и назначение фуросемида в это время неэффективно;

- сосудорасширяющее действие (в основном расширяет вены, что увеличивает их емкость, и снижает преднагрузку на сердце);
- снижает контрактильность гладкой мускулатуры дыхательных путей, угнетая активность тучных клеток и сенсорных эпителиальных нервов, стимулируя высвобождение клетками эпителия и сосудистого эндотелия простагландинов дилатирующих бронхи и сосуды.

Плановое назначение фуросемида у недоношенных с очень низкой массой тела в первые 3 нед жизни оказывает незначительное влияние на формирующуюся БЛД, поэтому его применяют лишь по показаниям — сердечная недостаточность, массивные отеки. У недоношенных с БЛД старше 3 нед фуросемид в дозе 1 мг/кг улучшает комплайнс легких и снижает резистентность дыхательных путей на 1 ч. Постоянное введение фуросемида в течение 6—10 дней (в дозе 2 мг/кг внутримышечно, 1 мг/кг внутривенно или 4 мг/кг *per os* 2 раза в сутки) улучшает растяжимость легких и оксигенацию. Период полуэлиминации препарата из крови у взрослых — 1,5—2 ч, у доношенных детей — около 8 ч, у недоношенных с очень и экстремально низкой массой тела — 24—48 ч.

Побочные эффекты фуросемида:

- гиповолемия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия, алкалоз, гиперкальцийурия, гиперфосфатурия;
- нефрокальциноз;
- мочекаменная болезнь, холестаз;
- усиление нефротоксичности аминогликозидов и цефалоспоринов I поколения;
- ототоксичность (особенно в комбинации с аминогликозидами);
- повышение риска ядерной желтухи при выраженный гипербилирубинемии;
- ОАП;
- гипертрофия дистальных отделов нефрона и повышение реабсорбции воды и натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона;
- снижение эффективности и даже резистентность к диуретическому действию препарата.

Учитывая это, в Англии при БЛД фуросемид рекомендуют вводить через небулайзер — 1 мг/кг препарата, растворенного в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида, внутривенно каждые 6 ч, что может способствовать улучшению растяжимости легких у некоторых зависимых от ИВЛ детей без влияния на функции почек (Neonatal Formulary. - Ed. 3, 2000, BMJ).

Применение тиазидов блокирует реабсорбцию натрия в дистальных отделах нефрона, обусловливая синергический диуретический эффект. Используют *гипотиазид* (хлортиазид) по 2—3 мг/кг массы тела 2 раза в день в комбинации с альдактоном (спиролактон) по 1,5 мг/кг массы тела также 2 раза в день. Хлортиазид — препарат выбора для длительного лечения при задержке жидкости; его предпочтительнее использовать в комбинации с калийсберегающим диуретиком спиролактоном. В указанных выше дозах препараты дают в течение 3—4 недель, что достоверно улучшает комплайнс легких и увеличивает вероятность экстубации.

Таким образом, назначение диуретиков улучшает растяжимость легких, способствует снижению пикового и среднего давления в воздухоносных путях. Мочегонные иногда дают длительно — до 2—2,5 мес. При этом важно систематически определять уровни натрия, калия и кальция в сыворотке крови, а при их снижении — *корригировать дополнительным назначением солей калия и кальция*. В то же время длительное назначение фуросемида и тиазидов может привести к развитию кальцификатов в почках, поэтому необходимы контрольные УЗИ почек (один раз в 2—3 нед.).

Трансфузии эритроцитной массы необходимы при гематокритном показателе ниже 0,35, ибо анемия, так же как и гипоксемия с Pao_2 ниже 55 торр (мм рт.ст.), способствует гиперреактивности бронхов, обструктивному синдрому.

Дексаметазон ускоряет образование сурфактанта в легких плода, снижает длительность ИВЛ у зависимых от этого пособия детей, уменьшает фиброз легких, ускоряет экстубацию у некоторых детей с постинтубационным отеком и травмой гортани, но не играет большой роли при отеке мозга. К тому же, в конце прошлого века было выявлено, что постнатальная терапия дексазоном обладает рядом побочных эффектов как ранних (гипергликемия, глюкозурия, повышение АКД, увеличение риска кровотечений из ЖКТ и перфораций его стенок, гипертрофическая кардиомиопатия, снижение темпов прибавки массы тела, повышение риска инфекций), так и отдаленных (малые размеры головы, увеличение частоты нарушений развития нервной системы и ДЦП, слепоты). В таблицах 12.9, 12.10 приведена частота относительного риска указанных осложнений, по данным мета-анализа 37 рандомизированных исследований, охватывавших 4303 детей с очень низкой массой тела при рождении.

В связи с этим Комитет по плоду и новорожденному Американской академии педиатрии пришел к следующему заключению (Pediatrics, 2002, vol. 109, №2, p. 330-339):

- парентеральное введение дексаметазона недоношенным детям, находящимся на ИВЛ, снижает частоту развития хронических заболеваний легких и реинтубаций, но не влияет на общую летальность;
- применение дексаметазона у детей с низкой массой тела при рождении ассоциируется с повышенным риском непосредственных и отдаленных осложнений, включая задержку роста и неврологические нарушения;
- рутинное использование дексаметазона парентерально для профилактики или лечения БЛД у детей с очень низкой массой тела при рождении (<1500 г) не рекомендуется;
- использование дексаметазона парентерально должно быть ограничено рандомизированными двойными слепыми контролируемыми исследованиями, проводимыми с целью оценки не только непосредственного, но и отдаленного эффекта перпарата;
- необходимо изучать долгосрочные неврологические исходы у детей включенных в подобные исследования;
- необходимо проведение клинических исследований по применению альтернативных антивоспалительных кортикостероидов, как системных, так и ингаляционных;
- вне рандомизированных контролируемых исследований применение кортикостероидов должно быть исключительно ситуационным (у детей, требую-

Таблица 12.9

Относительный риск ранних побочных эффектов терапии дексазоном
(Shinwell E.S., 2003)

Параметры	Время начала терапии дексазоном		
	первые 4 суток жизни	7—14-й дни жизни	3 недели и позже
Возможность экстубации в течение 7 дней	0,76 (0,66-0,88)	0,62 (0,46-0,84)	0,69 (0,58-0,82)
БЛД в 36 нед. гестационного возраста	0,69 (0,60-0,80)	0,62 (0,47-0,82)	0,76(0,58-1,0)
Смертность	1,02(0,90-1,17)	0,66(0,40-1,69)	1,03 (0,71-1,50)
Желудочно-кишечные геморрагии	1,90(1,35-2,66)	1,74(1,02-2,98)	1,13(0,74-1,73)
Желудочно-кишечные перфорации	1,98 (1,32-2,95)	Нет сведений	Нет сведений
Гипергликемия	1,36(1,23-1,51)	1,51 (1,20-1,90)	1,42 (0,97-2,07)
Гипертензия	1,84(1,54-2,21)	2,73 (1,25-5,95)	2,61 (1,29-5,26)
Инфекции	1,01 (0,9-1,14)	1,35(1,06-1,71)	1,03 (0,77-1,40)
Кардиомиопатия	4,33 (1,40-13,4)	3,29(1,50-7,20)	Нет сведений
Задержка роста	6,67(2,27-19,06)	Нет сведений	Нет сведений
Перивентрикулярная лейкомаляция	1,37(0,91-2,05)	Нет сведений	Нет сведений
Ретинопатия	0,86(0,73-1,02)	1,01(0,61-1,70)	1,52(1,09-2,12)
Потребность в длительной терапии дексазоном	0,50(0,35-0,71)	0,70 (0,63-0,78)	0,40 (0,28-0,57)
Потребность в дополнительном кислороде после выписки домой	0,75(0,53-1,07)	0,67(0,12-3+71)	0,66 (0,47-0,92)

Таблица 12.10

Относительный риск поздних побочных эффектов терапии дексазоном
(Shinwell E.S., 2003)

Катамнез	Время начала терапии дексазоном		
	первые 4 суток жизни	7—14-й дни жизни	3 недели и позже
Детский церебральный паралич (ДЦП)	1,69(1,29-2,38)	0,83(0,39-1,74)	1,20(0,77-1,85)
Большие нейросенсорные аномалии	1,16(0,89-1,52)	0,89(0,55-1,23)	1,13(0,73-1,75)
ДЦП или смерть	1,16(1,00-1,34)	0,83 (0,55-1,23)	1,05 (0,82-1,34)
Неврологические аномалии при осмотре	1,81 (1,33-2,47)	Нет сведений	1,90(1,06-3,33)
Слепота	1,92(0,66-5,54)	0,40(0,08-1,96)	1,44(0,43-4,78)

щих максимальной вентиляционной и кислородной поддержки). В этих случаях родители должны быть информированы о возможных последствиях и дать согласие на лечение.

В связи с изложенным, использование дексаметазона в лечении детей с очень низкой массой тела сократилось, и по данным E.S.Shinwell (2003), если в 1998-1999 гг. его назначали в разных центрах 20-30% таких детей, то в 2001-2002 гг.-10-15%.

При развившейся БЛД или убедительных клинико-лабораторных данных о высоком риске БЛД (зависимость от очень высоких величин Fio_2, необходимость высокого PIP при ИВЛ, рентгенологические данные свидетельствующие о стойком отеке легких, или картина, напоминающая «пчелиные соты»), особенно у детей с гестационным возрастом менее 30 недель, на 7—10-й день жизни обычно назначают дексаметазон. Наиболее популярна следующая схема (Neonatal Formulary 3, 2000, BMJ) применения декаметазона: в первые 3 дня лечения 0,5 мг/кг в сутки (на два внутривенных введения или приема внутрь) в течение 7 дней. Однако если через 1—2 дня эффект отсутствует, то следует предположить, что он, вероятно, и не появится, а потому через 3 дня надо решать вопрос о целесообразности дальнейшей гормональной терапии. Возможно, потребуется повторный курс. Есть рекомендации 3-дневных курсов дексаметазона в дозе 1,0—0,5 мг/кг/сут. (на два введения или дачи *per os)* с последующими такими же курсами каждые 10 дней до тех пор пока ребенок нуждается в дополнительном кислороде.

В настоящее время при длительной терапии больных БЛД все шире используют ингаляционные кортикостероиды — будесонид (пульмикорт), флутиказона пропионат (фликсотид), биодоступность (процент дозы гормона, попадающий в кровь) которых — 11 и 1% соответственно (табл. 12.11).

Бронходилататоры. У детей старше 2—3 нед. жизни используют эуфиллин или ингаляционные бронходилататоры (табл. 12.11). Первая доза эуфиллина — около 5 мг/кг массы тела, а поддерживающая — 1,5—2 мг/кг, и ее вводят каждые 8 ч. Необходимо периодически контролировать уровень теофиллина в сыворотке крови, поддерживать его концентрацию в пределах 12—18 мг/л плазмы. Тербуталин (0,1% раствор в дозе 0,01—0,02 мл/кг) или орципреналин (0,05% раствор в дозе 0,04—0,05 мл/кг) можно вводить подкожно.

Ацетилцистеин применяют в ингаляциях в течение 3—4 дней детям с гиперпродукцией мокроты и повторными ателектазами.

Трахеостомия может потребоваться ребенку в возрасте 2—3 мес, если продолжается ИВЛ, а при попытке перейти на ВВЛ отмечается чрезмерная работа вспомогательной мускулатуры, обеспечивающей механику дыхания.

Пентоксифиллин, назначаемый через небулайзер, улучшает состояние детей с БЛД (Lauterbach R. et al., 1999), ингибируя продукцию TNFa.

Витамины Е и А, по данным ряда педиатров, при профилактическом назначении уменьшают вероятность развития БЛД. Рекомендуют при использовании для ИВЛ высоких концентраций кислорода (Fio_2 0,4) назначать витамин Е в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки (однократно внутримышечно или внутрь) и витамин А в дозе 1000 ИЕ/кг/сут. однократно внутрь. Длительность назначения витамина Е — 7—10 дней, а после этого начинают 10-дневный курс витамина А. Витамин А в виде водной взвеси (пальмитат ретинола) можно вводить внутримышечно по 1000 ИЕ/кг день. Курс 10-14 инъекций.

Учитывая, что недоношенные с очень малой массой тела вообще склонны к остеопении, рахиту и даже спонтанным переломам костей и то, что эти их особенности усиливаются при БЛД, важно с 2—3-недельного возраста начать специфическую профилактику рахита *витамином D* (400 ИЕ внутрь ежедневно), если ребенок не получает его в смесях для искусственного вскармливания.

Таблица 12.11

Ингаляционная терапия при БЛД
(по Гойтсман Б.В. и Веннберг Р.П., 1996, с дополнением)

Препарат	Путь введения*	Доза, периодичность введения	Комментарии
Албутерол (сальбутомол, вентолин)	Эндотрахеально, назоорально	100-250 мкг каждые 8-12 ч	Рг-агонист, т.е. симпатомиметик. Снижает резистентность дыхательных путей, улучшает растяжимость легких и в течение 4–6 ч стимулирует мукоцилиарный клиренс. При приеме *per os* дозу увеличивают. Дозу подбирают дозу в соответствии с массой, наблюдая за побочными эффектами (тахикардия, подъем АКД, тремор, гипервозбудимость
Атропина сульфат (1% раствор)	Эндотрахеально	0,05-0,1 мг/кг каждые 6 ч	Может повышать вязкость секретов (в том числе легочных), расширять зрачки, стимулировать ЦНС, потенцировать действие р2-агонистов
Кромогликан натрия (интал)	Эндотрахеально, назоорально	1 мл (10 мг) каждые 6-8 ч	Желаемого эффекта достигают в течение 4 нед. Совместим с бронходилататорами
Ипратропия бромид (атровент)	Дозированная ингаляция	1–2 толчка (20-40 мкг)	М-холинолитик. Можно вводить эндотрахеально через специальный конектор. Больший эффект оказывает на крупные бронхи, потенцирует действие р2-агонистов. Дает мало побочных эффектов
Орципреналина сульфат (алупент)	Эндотрахеально, назоорально	0,05-0,2 мл 0,05% раствора в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида	Дозу подбирают в соответствии с массой тела, лечебным эффектом и с учетом возможных побочных действий. Повышают дозу при даче внутрь
Ацетилцистеин 10% (мукомист)	Эндотрахеально, назоорально	0,5-1,5 мл в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида	Можно добавлять бронходилататоры, если вызывает бронхоспазм
Рацетемический раствор адреналина	Эндотрахеально, назоорально	0,1-0,2 мл в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида	Применяется при постинтубационных стенозах. Дозу подбирают в зависимости от массы тела, лечебного эффекта и с учетом возможных побочных действий

Таблица 12.11 (продолжение)

Препарат	Путь введения*	Доза, периодичность введения	Комментарии
Тербуталина сульфат (бриканил)	Эндотрахеально, назооорально	0,2-0,5 мг/кг	Не разрешен FDA для ингаляций. Применяется инъекционная форма 1 мг/мл в виде подкожных инъекций в дозе 5—10 мкг/кг
Будесонид (пульмикорт) Флутиказона пропионат (фликсотид)	Через мешок эндотрахеально и через небулайзер назооорально	200 мкг/кг 2 раза вдень	Биодоступность у будесонида — 11%, а флутиказона пропионата — 1%, но у последнего большая вероятность побочных эффектов, свойственных глюкокортикоидам

• Лекарства для ингаляции вводят при помощи небулайзера при назооральном дыхании или эндотрахеально через контур респиратора при ИВЛ.

Кроме того, показаны физиотерапия на грудную клетку, вибрационный массаж; нередко 2 раза вдень или чаще производят отсасывание содержимого бронхов.

Как правило, дети с БЛД чувствуют себя более комфортно в положении на животе, что улучшает вентиляционное распределение воздуха в легких. Поэтому детей наиболее целесообразно укладывать в таком положении.

Антибиотикотерапия. К назначению антибиотиков прибегают лишь при бесспорных доказательствах бактериальной инфекции (клинических и лабораторных). Подчеркнем, что вентиляторассоциированные пневмонии (ВАП) очень часты у таких детей. Если первый курс антибиотиков — ампициллин + гентамицин, то в последующем, как правило, используют цефалоспорины III поколения в сочетании с аминогликозидами или без таковых. Далее необходимо назначать антибиотик в соответствии с чувствительностью выделенного микроба.

Виферон стали широко применять в России у детей с БЛД, учитывая высокую частоту инфекций у них. Назначают виферон 1 по 2 свечи в сутки двумя пятидневными курсами с интервалом 5 дней и далее 3 раза в неделю на протяжении 6 месяцев.

Прогноз. Выздоровление наступает очень медленно, и обычно кислородозависимость сохраняется до 3–6 мес. и более. Дети с БЛД на первом году жизни обычно недостаточно прибавляют в массе, склонны к повторным пневмониям, респираторным инфекциям, осложненным развитием бронхообструктивного синдрома, тяжелой, иногда даже фатальной, респираторно-синцитиальной инфекции. Летальность детей с БЛД на первом году жизни — около 15—20%. Примерно такое же количество детей умирает и в дальнейшем от пневмонии, а потому общая летальность при БЛД — около 30%. Задержки роста и физического развития бывают примерно у 1/3 выживших детей и у стольких же детей наблюдаются различные психоневрологические аномалии (в основном задержка развития).

W.H.Northway и соавт. (1990) доложили о катамнезе детей в 18 лет, у которых в 1967 г. впервые была диагностирована БЛД. У всех были выявлены признаки хронической обструкции дыхательных путей, их гиперреактивности, рестриктивные расстройства.

Профилактика. Эффективные меры профилактики БЛД:

- снижение частоты недонашивания беременности, в том числе за счет уменьшения распространения, раннего выявления при беременности и санации инфекций, передающихся половым путем (в частности, микоплазменной);
- антенатальный курс стероидов (подробнее см. в разделе «Синдром дыхательных расстройств»);
- профилактическая или ранняя терапия препаратами сурфактана у детей с высоким риском развития СДР, т.е. при родах на сроке менее 30 недель гестации (подробнее см. в разделе «Синдром дыхательных расстройств»);
- совершенствование техники ИВЛ, в частности более широкое использование ВЧОВЛ, ранний перевод на пСРАР.

Антенатальный полный курс стероидной терапии при сроке беременности менее 34 недель приводит к снижению частоты СДР и ВЖК и связанной с ними летальности на 40%, не увеличивает частоту ПВЛ и не только не влияет на темпы психомоторного развития, но даже повышает показатели физического развития и коэффициент интеллектуальности у подростков, как показали рандомизированные исследования.

СИНДРОМ ВИЛЬСОНА-МИКИТИ

Частота этого синдрома не установлена; он развивается у детей гестационного возраста при рождении менее 32 нед., с массой тела менее 1500 г. В отличие от БЛД, при синдроме Вильсона—Микити в первую неделю жизни дыхательных расстройств обычно не отмечается, но на 7—30-й день жизни появляются и далее нарастают одышка (доходит до 100 в 1 мин), цианоз, приступы апноэ, западение грудины. Увеличивается переднезадний размер грудной клетки. У разных детей тяжесть дыхательных расстройств может быть различной, но все они чаще неплохо прибавляют массу тела, не имеют признаков интоксикации. Типичны кашель, кислородозависимость цианоза, а на рентгенограмме грудной клетки — грубые ленточные уплотнения (особенно в области верхушек легких), «пузыри» и далее множественные кисты (синдром «сотового легкого»). Могут быть переломы ребер. Длительность течения синдрома Вильсона—Микити может быть разной — от 1 месяца до 1 года и дольше. Этиология и патогенез не вполне ясны. В настоящее время все же считается, что синдром Вильсона—Микити — вариант БЛД. Лечение такое же, как и при БЛД.

ХРОНИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ

Частота хронической легочной недостаточность недоношенных (ХЛНН) не установлена. Термин введен А.Краусом и соавт. в 1975 г. Так же как и БЛД, ХЛНН возникает у детей гестационного возраста менее 28 нед.; дыхательные расстройства появляются в конце первой — на второй неделе жизни. Клиника более или менее аналогична той, которая бывает при синдроме Вильсона—Микити, но на рентгенограмме легких не выявляется кистозных изменений и ленточных уплотнений, хотя имеются признаки отека, задержка жидкости в легких. Течение более благоприятное, чем при БЛД или синдроме Вильсона—Микити, но характерны присту-

пы апноэ. Обычно на 3—4-й неделе жизни состояние начинает улучшаться и через 2—3 мес. наступает выздоровление.

Лечение такое же, как и при БДЦ — положение ребенка в кроватке на животе большую часть суток, ограничение жидкости, короткий курс дексаметазона, мочегонных. Прогноз при отсутствии вторичной инфекции и тяжелой сопутствующей патологии благоприятный, обычно все дети выздоравливают.

ПРИСТУПЫ АПНОЭ

Апноэ — остановки дыхания более чем на 20 с, сопровождающиеся брадикардией (частота сердцебиения менее 100 уд/мин), цианозом и бледностью. В последние годы многие неонатологи стали считать критерием приступов апноэ (ПА) остановки дыхания на 10 с, осложняющиеся брадикардией.

Частота развития 20-секундных ПА у детей с массой тела при рождении менее 1800 г и сроком гестации менее 34 нед. — 25%, тогда как при сроке гестации менее 28 нед. они выявляются у большинства детей, а при сроке гестации 34—35 нед. — у 7% детей. 10-секундные ПА выявляются у 75—80% детей со сроком гестации менее 34 нед. и примерно у 20% - у детей большего срока гестации.

ПА дифференцируют с периодическим дыханием новорожденных (ПД). ПД — задержки дыхания на 5—10 с, не сопровождающиеся ни цианозом, ни изменениями сердечного ритма или артериального давления, мышечного тонуса. Если ПА впервые появляются обычно в первые дни жизни и чаще их выявляют в период переходного и парадоксального сна (сон с быстрыми движениями глазных яблок), то ПД начинают регистрировать обычно с конца первой — начала второй недели жизни в период спокойного сна. ПД выявляются у 95% детей с малой массой тела при рождении и у 36% — с массой тела при рождении более 2500 г (Виктор Ю., 1989). Его можно отметить у детей до 3—6-месячного возраста, и клинического значения оно не имеет. Частота ПД уменьшается при дополнительной даче кислорода через воронку, головной колпак, а также при обогащении до 4% углекислым газом вдыхаемой кислородно-воздушной смеси. Наличие ПД не является показанием к какой-либо терапии, и его связь с развитием синдрома внезапной смерти не прослеживается. Нуждаются в терапии с особой организацией ухода лишь дети с ПА, сопровождающимися брадикардией, цианозом и/или бледностью.

Этиология. Различают первые (идиопатические) и вторичные (симптоматические) ПА. Необходимо помнить, что ПА — симптом, но не болезнь. Этиологические факторы и состояния, связанные с ПА:

- недоношенность;
- тканевая гипоксия (следствие гипоксемии, анемии, сердечной недостаточности, патологии легких);
- полицитемия;
- легочная патология со снижением растяжимости легких (СДР, пневмонии, отек легких, синдром открытого артериального протока с шунтом слева направо и перегрузкой малого круга, кровоизлияния в легкие, вздутие легких или их гиповентиляция, ателектазы, синдромы утечки воздуха);
- обструкция верхних дыхательных путей (аномалии развития, избыточная секреции слюны, анатомическая обструкция, например, при синдроме Пьера Робина — микрогнатии, аспирация);

- вагусопосредованные, относящиеся к питанию состояния (назогастральные зонды, гастроэзофагеальный рефлюкс, растяжение живота, стимуляция глоточных рефлексов из-за западения языка и др.);
- спинальная травма и кровоизлияния, расстройства кровообращения гипоксического генеза передневнутренней группы нервных клеток передних рогов шейного отдела спинного мозга;
- аномалии ЦНС и кровоизлияния в мозг;
- гипотермия и гипертермия;
- метаболические расстройства (гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, лактат-ацидоз, гипернатриемия и гипонатриемия, гипераммониемия);
- инфекции (сепсис, менингит, некротизирующий энтероколит и др.);
- судороги (как следствие внутричерепных геморрагии, инфекций, пороков развития мозга, метаболических нарушений);
- лекарственное угнетение (в основном вследствие терапии матери — см. табл. 3.6, употребление матерью наркотиков).

Недоношенность приводит к ПА как из-за незрелости центральных механизмов регуляции дыхательного центра, так и из-за большей длительности сна, в том числе и активного, парадоксального — REM-фазы сна (у доношенных он составляет 5—60% сна, а у недоношенных — 85% всего сна), во время которого менее активен ответ на гипоксию.

Патогенез. Различают 3 типа апноэ:

- центрального происхождения (одновременно прекращаются и дыхательные движения, и поток воздуха в дыхательных путях);
- обструктивного генеза (нарушен ток воздуха в дыхательных путях, но движения грудной клетки сохраняются);
- смешанная форма, при которой нарушение тока воздуха в дыхательных путях сочетается с периодами дыхательных движений и периодами их отсутствия.

По данным разных авторов, у недоношенных 40—50% ПА — центрального, примерно у 10% детей — обструктивного генеза и у 40—50% — имеет место смешанная форма ПА.

Идиопатические ПА, как правило, центрального генеза. Они обусловлены, с одной стороны, незрелостью дыхательного центра или его угнетением, с другой — слабой чувствительностью периферических рецепторов или блокадой прохождения импульсов от них к мозгу. Подчеркнем, что работами Н.Г.Паленовой и А.Ю.Ратнера показано, что часть случаев ПА у недоношенных, вероятно, связано с повреждением передних рогов шейного и грудного отдела спинного мозга («спинального дыхательного центра»). Отсюда чрезвычайная важность ухода, щажения шейного отдела при пеленании ребенка, осмотре, процедурах, ибо сгибание шеи повышает риск обструкции дыхательных путей и апноэ.

Клиническая картина. Число эпизодов апноэ и их тяжесть (длительность) могут колебаться у разных детей и даже у одного и того же ребенка в разные дни, достигая 40—80 раз в сутки. Приступы брадикардии без остановок дыхания чрезвычайно редки. Бледность или цианоз после ПА держатся около 40—45 с, ибо сразу после окончания приступа развивается гипервентиляция. Даже у одного и того же ребенка не каждый ПА в течение дня сопровождается брадикардией. Чем длительнее

ПА (остановки дыхания могут длиться до 40—50 с и более), тем они более опасны, как в плане летального исхода, так и в плане поражения головного мозга. Важно подчеркнуть, что мониторы с сигналом тревоги, реагирующим лишь на движения грудной клетки, не регистрируют обструктивные апноэ, а потому более целесообразны для таких детей кардиореспираторные мониторы с сигналом тревоги и на брадикардию, мониторы на ток назального воздуха, а также одновременная пульсоксиметрия.

Диагноз не взывает затруднений. При постановке диагноза для выбора тактики терапии важно учитывать:

- анамнез (характер, продолжительность, связь с другими событиями, например, кормлением, рефлюксом, сном) и результаты физикального обследования (наличие и выраженность патологии ЦНС, легких, брадикардии, цианоза и др.);
- характер газообмена и КОС (оксиметрия, мониторинг Po_2 и Pco_2, pH и др.);
- данные нейросонографии и показания ЭЭГ, вызванные потенциалы ствола, данные компьютерной томографии;
- показатели ЭКГ, эхокардиографии;
- сведения, полученные при мониторинге сердечно-сосудистой и дыхательной систем во время кормления, pH-метрии в нижнем отделе пищевода;
- данные поллярографического исследования во сне.

Обычно ПА у детей сохраняются до гестационного возраста 42 нед.

Лечение. Считается, что у всех детей с очень малой массой тела при рождении целесообразно в течение первых 10 дней мониторировать частоту сердечных сокращений и дыханий. При выявлении ПА прежде всего надо решить, первичные или вторичные апноэ имеют место. Если это вторичные апноэ, то надо, по возможности, устранить его причины — состояния, которые сочетаются с ПА (перечень их приведен в разделе «Этиология»). Важен щадящий уход с минимализацией различных процедур, оптимальной температурой окружающей среды, рациональное питание.

Тактильная стимуляция — эффективный метод снижения частоты ПА, так как повышает количество эффективных импульсов к дыхательным центрам. Для этого предлагают укладывать ребенка на качающуюся кровать, осциллирующий водный матрас. Во многих неонатальных центрах считают, что постоянное (или большую часть суток) положение ребенка в кровати на животе способствует уменьшению частоты ПА, увеличивает Pao_2 на 15—20%.

Дыхание с постоянным положительным давлением в воздухоносных путях, особенно при помощи носовых канюль (nCPAP), является одним из методов, достоверно снижающих частоту ПА. Положительное давление на выдохе должно быть 3—5 см вод.ст.

Кислородотерапия даже при помощи «воронки», «головного колпака», повышающих содержание кислорода во вдыхаемом воздухе на 3—5%, достоверно снижает частоту ПА.

Медикаментозная терапия сводится к назначению теофиллина или кофеина, этимизола, трентала (пентоксифиллина), инстенона. Все указанные препараты жазывают эффект лишь при ПА центрального генеза и смешанных формах. Кроме того, не у всех детей с ПА центрального генеза они оказывают положительное Цействие.

Теофиллин (у нас в стране его применяют в составе эуфиллина, в котором содержится 4/5 теофиллина) назначают в дозе 5 мг/кг (нагрузочная доза) и далее по 1,0—1,5—2,0 мг/кг как поддерживающие дозы каждые 8—12 ч. Целесообразно поддерживать терапевтический уровень теофиллина в крови — 12—15 мг/л плазмы. У ряда детей положительный эффект по снижению частоты или исчезновению ПА может быть достигнут и при меньшей концентрации теофиллина в крови. Механизм действия не расшифрован полностью, но полагают, что теофиллин стимулирует дыхательный центр, нормализует сон и укорачивает период активного сна, является антагонистом аденозина, который обладает способностью угнетать функцию нейронов и нарушать высвобождение медиаторов из пресинаптических окончаний. Наиболее эффективен теофиллин в первые дни назначения, а далее его эффект может даже исчезнуть.

Побочными эффектами назначения эуфиллина могут быть: желудочно-пищеводные рефлкжсы и срыгивания, рвота; гипонатриемия, диарея; снижение мозгового кровотока; тремор, тахикардия; гипергликемия, глюкозурия, гипокалиемия, сердечные аритмии, судороги. При быстром внутривенном введении эуфиллина описаны случаи внезапной смерти.

Кофеин. Есть исследования, где установлена большая эффективность при ПА кофеина, чем теофиллина. Насыщающая доза кофеина — 10 мг/кг (20 мг/кг кофеина цитрата или бензоата) *per os,* через 24 ч назначают поддерживающую дозу — 2,5 мг/кг (5,0 мг/кг кофеина цитрата или бензоата), которую дают один раз в сутки. Побочные эффекты (тахикардия, регургитация, желудочно-кишечные геморрагии, возбуждение, некротизирующий энтероколит) бывают лишь при повышенных по сравнению с указанными дозами кофеина. Период полуэлиминации кофеина из крови у детей первой недели жизни — более суток, а теофиллина —даже более 3 сут. Кофеин противопоказан при желтухах. Во многих неонатальных центрах придерживаются мнения, что кофеин более эффективен при ПА, чем теофиллин, и вызывает меньше осложнений.

Инстенон — комбинированный препарат, сочетающий вазоактивные свойства (обеспечиваются этофиллином и гексобендином) и нейростимулирующий эффект (за счет содержащегося в препарате этамивана). Ноотропные свойства препарата обусловлены стимулирующим влиянием на нейроны стволовых структур (ретикулярной формации, ядер п. vagi и лимбической системы), улучшением синаптической передачи основных нейромедиаторов. Наш опыт свидетельствует о высокой эффективности применения инстенона при апноэ центрального генеза у недоношенных новорожденных. Препарат вводят внутривенно в течение 2 ч в дозе 2—5 мг/кг 3 раза в сутки. Исследования, проведенные у нас в клинике, показали, что инстенон вызывает перераспределение мозгового кровотока в пользу ствола, а потому он не показан детям с ишемическими поражениями коры.

Этимизол назначают внутримышечно или внутрь по 1 мг/кг 3—4 раза в день. Препарат противопоказан при поражениях миокарда и тяжелой дыхательной недостаточности.

Прогноз. ПА у 70% детей проходит без всякого лечения. Многолетняя дискуссия о связи неонатальных приступов апноэ и синдрома внезапной смерти закончилась решением, что такая связь отсутствует. И все же ряд детей с рецидивирующими апноэ на фоне неустранимых его причин могут быть выписаны домой при условии домашнего кардиореспираторного мониторинга. Родителей и окружаю-

щих ребенка взрослых обучают навыкам первичной реанимации, тактильной стимуляции. У детей с частыми ПА повышен риск задержек психомоторного развития, спастических диплегий, минимальных церебральных дисфункций.

ПНЕВМОНИИ

Пневмония — воспалительный процесс в респираторных отделах ткани легкого, возникающий как самостоятельная болезнь или как проявление осложнения какого-либо заболевания.

Частота. Примерно у 0,5—1,0% доношенных и у 10—15% недоношенных новорожденных диагностируют пневмонию. По M.I.Marks и J.O.Klein (1995), на секции пневмонии выявляют у 15—38% мертворожденных и 20—32% умерших живорожденных детей.

Этиология. Пневмонию неонатологи всегда рассматривают как инфекционный процесс — заболевание инфекционной этиологии, в большинстве случаев не имеющее специфических черт в зависимости от причинного фактора. Хотя воспалительный процесс в ткани легкого может быть и неинфекционной этиологии (например, постасфиксический, постаспирационный), но в конце концов всегда наслаивается инфекция, обычно бактериальная. В зависимости от времени и обстоятельств проникновения инфекционного агента в легкие в неонатальном периоде выделяют следующие варианты пневмонии, этиология которых может быть различна:

- *врожденные трансплацентарные пневмонии* (возбудитель проник от матери через плаценту);
- *врожденные интранатальные пневмонии,* обусловленные возбудителями, проникшими в легкие плода в процессе родов: из околоплодных вод или при прохождении ребенка по инфицированным родовым путям;
- постнатальные пневмонии, при которых инфицирование произошло после рождения либо в стационаре (роддоме, отделении патологии новорожденных) — *нозокомиальные пневмонии* или дома — *«уличные», «домашние» приобретенные пневмонии;*
- *вентиляторассоциированные пневмонии* (ВАП).

Врожденные трансплацентарные пневмонии — это обычно проявление генерализованных инфекций с поражением разных органов, таких как краснуха, цитомегалия, простой герпес, листериоз, сифилис, токсоплазмоз, микоплазмоз и др.

Врожденные интранатальные пневмонии часто вызывают возбудители, ассоциирующиеся с амнионитом и эндометритом — генитальные микоплазмы *(Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum);* анаэробные бактерии, в том числе стрептококки группы В и D; другие микробы — зеленящие стрептококки, гемофильные и туберкулезные (очень редко) палочки, листерии. Интранатальные пневмонии, приобретенные при прохождении по родовым путям, вызывают стрептококки В, хламидии, генитальные микоплазмы, цитомегаловирус, листе - Рии, вирусы герпеса II типа, грибы рода *Candida,* реже другие возбудители — зеленящие стрептококки, эшерихии, энтерококки, гемофильная палочка и, вероятно, трихомонада.

Возбудителем нозокомиальной приобретенной пневмонии могут быть клебсиелл Кишечная палочка, синегнойная палочка, золотистый и коагулазотрицательный

штаммы эпидермального стафилококка, протеи, флавобактерии, серрации, энтеробактеры. Конечно, в разных стационарах в зависимости от эпидобстановки, соблюдения правил асептики и антисептики могут как причинные факторы доминировать разные возбудители, а также с разной частотой развиваться и смешанные инфекционные процессы — бактериально-бактериальные, вирусно-бактериальные и др.

Вентиляторассоциированные пневмонии принято выделять из группы нозокомиальных пневмоний, и к ним относят любые инфекционные процессы в легких, появившиеся на фоне ИВЛ.

Домашние, «уличные» приобретенные пневмонии чаще возникают на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), вызванной аденовирусами, респираторно-синцитиальным вирусом и др. При этом пневмония, как правило, все же бактериальный инфекционный процесс, обусловленный в такой ситуации чаще стафилококками или пневмококками, гемофильными палочками. Безусловно, иногда при пневмонии, возникшей дома, возбудитель ее попал к ребенку при прохождении по родовым путям. Такая ситуация типична для пневмонии, вызванной *Chlamydia trachomatis,* цитомегаловирусной инфекцией.

Многие вопросы этиологии неонатальных пневмоний еще не решены окончательно. В частности, обсеменение генитальными микоплазмами в родах и высев, иммунофлюоресцентное их обнаружение в легких у умерших новорожденных — общепризнанный факт, но большинство зарубежных неонатологов отрицает роль этих микроорганизмов в этиологии неонатальных инфекций. В то же время А.В.Цинзерлинг на основании многолетнего изучения микроструктурных изменений в различных отделах легких в сопоставлении с микробиологическими тестами выявил типичные гистологические признаки микоплазмозов и доказал их широкое распространение у умерших новорожденных. Мы, так же, как и А.В.Цинзерлинг, считаем, что микоплазменная инфекция может быть как врожденной, так и интранатальной, приводить к тяжелым инфекционным процессам у новорожденных, в том числе и к пневмониям, быть даже причиной смерти ребенка.

Вторичные пневмонии, т.е. являющиеся проявлением или осложнением аспирационного синдрома, сепсиса, как правило, вызваны у новорожденных стафилококками, стрептококками, грамотрицательной флорой, в которую, помимо перечисленных возбудителей, входит палочка сине-зеленого гноя (псевдомонас), а также условно-патогенными грибами рода *Candida* и др. Подчеркиваем, что высев палочки сине-зеленого гноя — почти всегда показатель смешанной инфекции у новорожденного, как правило, сепсиса.

Этиологию пневмоний у новорожденных нередко трудно установить из-за того, что к внутриутробной или постнатальной вирусной инфекции быстро присоединяется вторичная бактериальная флора, причем высеянный из зева больного (и даже аспирата трахеи!) микроб лишь в 25—30% случаев является истинным возбудителем пневмонии.

Предрасполагающими факторами для возникновения пневмоний у новорожденных являются:

- осложненное соматической или акушерской патологией течение беременности у матери, приводящее, с одной стороны, к хронической внутриутробной гипоксии плода и асфиксии (вызывают патологический ацидоз, повреждающий легкие), с другой — к угнетению иммунологической реактивности

организма ребенка (более низкие величины активности фагоцитарной функции нейтрофилов, уровень иммуноглобулинов класса G и др.);
- асфиксия с аспирационным синдромом;
- длительный безводный промежуток, особенно у ребенка с внутриутробной гипоксией;
- частые вагинальные исследования женщины в родах;
- наличие инфекционных процессов у матери (в мочеполовой сфере — предрасполагает к инфицированию в родах, в дыхательных путях — к постнатальному инфицированию);
- пневмопатии, пороки развития и наследственные заболевания легких;
- внутричерепная и особенно спинальная травма (на уровне верхних шейных или грудных сегментов), энцефалопатия;
- склонность к срыгиваниям и рвоте;
- недоношенность и задержка внутриутробного развития плода из-за сочетанного действия 1—7-й групп факторов.

Кнозокомиальным пневмониям предрасполагают:
- длительная госпитализация;
- любые длительные и тяжелые заболевания;
- скученность и переуплотнение палат и отсутствие их регулярного профилактического закрытия на санобработку;
- дефицит сестринского персонала;
- недостатки мытья рук персонала;
- широкое профилактическое назначение антибиотиков;
- множественные инвазивные процедуры;
- дефекты санобработки вентиляторов, увлажнителей и обогревателей воздушно-кислородной смеси, аэрозольных установок;
- интубация трахеи.

Интубация — один из наиболее существенных факторов высокого риска развития пневмонии из-за возможности перемещения флоры полости рта, носа, носоглотки в трахею, бронхи, нарушений дренажной функции воздухоносных путей по удалению слизи и другого содержимого. Инфицированные вентиляторы, увлажнители — один из основных источников инфекции при вентиляторассоциированных пневмониях. Синегнойная палочка и клебсиеллы при этом наиболее частые возбудители, ибо они долго сохраняются именно в водной среде.

Патогенез. Гематогенное проникновение инфекционных агентов в легкие типично для врожденных трансплацентарных атенатальных и постнатальных пневмоний. В родах возбудители попадают в бронхи с аспирированными инфицированными околоплодными водами, а после рождения — аэрогенно (воздушно-капельный, аэрозольный путь инфицирования) или контаминационно с инфицированными интубационными трубками, носовыми катетерами и др. Подчеркивается, что инфицирование плодов и новорожденных встречается гораздо чаще, чем клинически диагностируемые инфекционные процессы. Например, по литературным данным, лишь у 1 % новорожденных, инфицированных в родах стрептококками группы В, развиваются клинически выраженные инфекционные процессы и лишь у 4% детей, родившихся от матерей с микробиологически подтвержденным хориоамнионитом, развивается пневмония. Даже выделение возбудителя из содержимого трахеи или бронхов не является бесспорным доказательством наличия

у ребенка бактериальной пневмонии. Отсюда крайняя важность перечисленных выше предрасполагающих факторов, влияющих на иммунологическую реактивность. Подчеркивается также, что длительная внутриутробная гипоксия, вызывая повреждение легкого, снижает дренажные функции воздухоносных путей, порождает дефицит и недостаточную активность легочных макрофагов.

Причиной того, что именно грамотрицательная флора чаще всего служит возбудителем при интранатальных и вентиляторассоциированных пневмониях, является:

- широкое распространение этой флоры как сапрофитной у медицинского персонала и матерей, в окружающей среде, а отсюда и высокая вероятность инфицирования околоплодных вод, первичной колонизации организма ребенка, находившегося в стерильных условиях внутриутробно;
- низкий пассивный иммунитет к грамототрицательной флоре, получаемой от матерей (в частности, низкий уровень материнских антител к кишечной палочке), а также сниженная в неонатальном периоде способность к синтезу иммуноглобулинов класса М, как раз и содержащих антитела к грамотрицательной флоре;
- развитие воспаления легких у детей, как правило, с неблагоприятным преморбидным фоном, приводящим к снижению барьерных свойств слизистых оболочек бронхов и местной резистентности легочной ткани к инфекции, а также иммунологической реактивности организма.

Наряду с этими тремя условиями, в возникновении пневмонии имеет значение и массивность инфицирования, вирулентность микробов. Особенно неблагоприятно инфицирование несколькими возбудителями.

Ведущим патогенетическим звеном уже развившейся пневмонии является дыхательная недостаточность, приводящая к гипоксии, гиперкапнии, смешанному ацидозу. Тканевая гипоксия обусловлена у новорожденых, больных пневмонией, не только изменениями в легких, но и гемодинамическими нарушениями, гиповитаминозами.

У всех новорожденных с пневмонией развиваются:

- *дефицит сурфактанта;*
- *легочная гипертензия;*
- *энергетическо-динамическая недостаточность миокарда с перегрузкой правого сердца,* а нередко и отечный синдром;
- *в начале сгущение крови* и за счет этого значительное повышение числа эритроцитов в крови, увеличение гематокритного показателя, а уже через 1–2 нед. у большинства новорожденных — разной степени выраженности *анемия.*

Диффузность поражения легочной ткани при пневмониях у новорожденных, обструктивные нарушения, расстройства механизма дыхания, приступы апноэ приводят к тому, что *гиперкапния является одним из наиболее типичных нарушений.* Головной мозг наиболее чувствителен к гипоксемии и гипоксии, поэтому *расстройства функций ЦНС* — неизменные спутники пневмонии у новорожденных.

При внутриутробных пневмониях, особенно у недоношенных, когда степень гипоксемии наиболее велика, возникает разлитое торможение в ЦНС, что проявляется адинамией, апатией, вялостью, мышечной гипотонией, гипорефлексией.

Нарушения функций ЦНС приводят и к уменьшению глубины дыхания, расстройствам ритма и механизма дыхания (приступы апноэ и другие виды аритмии, ступенчатость вдоха и выдоха, неравномерность амплитуды, полная асинхронность в деятельности грудной и диафрагмальной дыхательной мускулатуры, участие дополнительной мускулатуры в акте дыхания, различные виды периодического дыхания — Чейна—Стокса и др.). Причиной расстройства ЦНС являются гиперкапния, токсикоз, рефлекторные влияния с пораженных участков легкого, нарушения реологических свойств крови, гемодинамики.

Наиболее *тяжелый эндотоксиновьш токсикоз* у новорожденных возникает при инфекциях, вызванных стрептококками групп В и D, палочкой сине-зеленого гноя, некоторыми штаммами клебсиелл. У таких детей заболевание иногда протекает по типу шокоподобной реакции, шока, т.е. сепсиса, а четких клинических проявлений дыхательной недостаточности может не быть.

К особенностям пневмонии у новорожденных можно отнести и большую длительность как острого периода болезни, так и периода репарации, реабилитации, частое развитие критических состояний.

Клиническая картина. *Врожденные трансплацентарные пневмонии* обычно — одно из проявлений генерализованной инфекции, которая, как правило, поражает печень, мозг, почки. Нередко дети рождаются в состоянии тяжелой асфиксии. Если даже первый крик (вдох) появляется в срок, то уже в течение нескольких минут (реже часов) отмечают развитие одышки, вялости, приступов цианоза и апноэ, срыгиваний, мышечной гипотонии и гипорефлексии, отечности. Увеличение печени чаще выявляется уже с рождения. Умеренная спленомегалия бывает не всегда. Кожные покровы могут иметь бледный, сероватый оттенок или быть слегка желтушными. Часто отмечаются геморрагический синдром, склерема, пенистые выделения изо рта. Местные изменения над легкими чаще довольно отчетливые: укороченный тимпанит в прикорневых зонах или укорочение перкуторного тона в нижних отделах легких, обилие мелкопузырчатых, крепитирующих хрипов. Со стороны сердца отмечаются тахикардия, приглушение тонов сердца, расширение границ относительной сердечной тупости. Температура тела нормальная или снижена. Повышение температуры тела у доношенных детей бывает в конце первых-вторых суток жизни. Состояние ребенка прогрессивно ухудшается. Выявляются признаки, типичные для той или иной внутриутробной инфекции (см. гл. XVI).

Интранатальные пневмонии имеют два варианта течения.

Первый вариант — пневмония развивается у ребенка, рожденного в асфиксии. У таких детей тяжесть состояния при рождении обусловлена неинфекционным процессом в легких, а также неврологическими, сердечно-сосудистыми и обменными нарушениями. Несмотря на рациональную реанимационную помощь, интенсивную терапию, состояние больного либо не улучшается, либо улучшается незначительно. Клиническая картина полностью соответствует таковой при антенатальных пневмониях. Оценка по Сильверману таких детей не бывает очень высокой и составляет 4—6 баллов. Указанным детям ввиду выраженной гипоксемии и гиперкапнии необходима ИВЛ, замещающая терапия экзогенными сурфактантами.

Второй вариант течения интранатальных пневмоний характеризуется наличием «светлого» промежутка после рождения, когда расстройств дыхания не отмеча-

ется. По А.Ф.Сорокину, для развития морфологически выраженной очаговой аспирационной пневмонии с перибронхиальной инфильтрацией достаточно 3–5 ч, а сливной пневмонии — 24 ч с момента аспирации.

После «светлого» промежутка развиваются нарастающие признаки дыхательной недостаточности — одышка с участием дополнительной мускулатуры в акте дыхания, приступы апноэ, цианоз, вначале беспокойство, возбуждение, запрокидывание головы, разбросанные движения, срыгивания, а позднее — вялость, снижение активности сосания или отсутствие сосательного рефлекса. Температура тела у доношенных новорожденных повышается в конце первых или на вторые сутки жизни. Могут быть диарея, гнойный конъюнктивит, отит, пенистое отделяемое изо рта. Физикальные данные над легкими обычно достаточно информативны — укорочение перкуторного тона над отдельными участками легких и разрежение над другими отделами грудной клетки, мелкопузырчатые, крепитирующие хрипы на вдохе и сухие высокие — на выдохе, оральные хрипы. При интубации и отсасывании содержимого дыхательных путей можно обнаружить следы мекония, гнойную слизь. Наблюдаются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, расширение границ относительной сердечной тупости вправо, приглушение тонов сердца и иногда нежный систолический шум), бледность кожных покровов, отечность внизу живота.

Вентиляторассоциированные пневмонии делят на ранние (возникшие в первые 48 часов ИВЛ) и поздние. *Ранние ВАЛ* чаще вызываются стафилококками, эшерихиями, гемофильной палочкой (микробами с рук персонала и флорой носоглотки больного), тогда как *поздние* — клебсиеллами, синегнойной палочкой, серрациями, энтерококками (бактериями, живущими в увлажнителях, аппаратах ИВЛ).

Ранние неонатальные пневмонии, т.е. начинающиеся в первые дни жизни (интранатальные пневмонии), иногда начинаются с общих симптомов, чаще являющихся следствием нарастающего лактат-ацидоза и токсикоза: вялость, отказ от сосания, снижение активности рефлексов новорожденных и мышечного тонуса, летаргия, кратковременные или более длительные подъемы температуры тела, тахипноэ, снижение АКД, гиповолемия, тахикардия, отечность. Лишь позднее появляются признаки поражения аппарата дыхания — одышка, приступы апноэ, раздувание крыльев носа, втягивание мечевидного отростка и межреберий при дыхании, дистанционные хрипы, периферический или центральный цианоз и, наконец, локальные физикальные данные — отечность кожной складки над очагом поражения в легких, притупление здесь же перкуторного тона и незвучные мелкопузырчатые и/или крепитирующие хрипы.

В зависимости от этиологии течения пневмоний имеет специфические черты. Большинство таких пневмоний вызваны стрептококками группы В.

Хламидиоз, приобретенный интранатально, клинически чаще проявляется в конце 1-й — начале 2-й недели жизни гнойным конъюнктивитом, на фоне которого могут развиться отит, ринит, одышка и упорный, но не приступообразный кашель, приводящий к срыгиваниям, рвоте, приступам цианоза. Могут быть свистящее дыхание, стридор. Признаков инфекционного токсикоза нет. Температура тела нормальная. Общее состояние детей резко не нарушено. В анализах крови типична эозинофилия. Рентгенологически отмечается диффузное вздутие легких, мелкоочаговые инфильтраты на фоне ретикуломелкоузелковых поражений интер-

специальной ткани. При отсутствии перекрестного инфицирования прогноз, как правило, благоприятный.

Стрептококковая В инфекция при раннем начале (в первые 3–5 дней жизни) обычно клинически проявляется в первые сутки жизни как септицемия у 1/3 детей, пневмония в сочетании с менингитом — у 1/3 и как нарастающая по тяжести пневмония — также у 1/3 детей. Большая часть больных — недоношенные, родившиеся от матерей, имевших акушерские осложнения в родах. Максимальная частота стрептококковых В пневмоний наблюдается у детей с массой тела при рождении менее 1000 г; клинически они протекают аналогично СДР, но, кроме того, могут быть лихорадка или гипотермия, артериальная гипотония, вздутие живота, бледность кожи и слизистых оболочек, летаргия с первых минут жизни. При любых вариантах начала обычно имеются тахипноэ, приступы апноэ, шумное дыхание, бледность или цианоз. Пневмония рентгенологически нередко сливная, далее деструктивная, но может рентгенологически ничем не отличаться от СДР. По данным литературы, летальность при раннем начале стрептококковой В инфекции 20-55%.

Колибациллярная пневмония протекает обычно, как мелкоочаговая или сливная, возможно образование булл, абсцессов, некрозов легочной ткани. Типичен выраженный токсикоз с возбуждением ЦНС: беспокойство, срыгивания, рвота, плохое сосание, падение массы тела, мышечная гипертония, но гипорефлексия, артериальная гипотензия. Кожные покровы бледные, наблюдается анемия. Температура тела фебрильная или субфебрильная. Приступы цианоза. Расширение границ относительной сердечной тупости, приглушение тонов сердца. Обилие хрипов в легких, четкие перкуторные данные, свидетельствующие о пневмонии. Увеличение печени, нередко желтуха. Часто у детей имеются поражение почек, диарея. Нередко возникает декомпенсированный ДВС-синдром. Прогноз при рациональной терапии чаще благоприятный, но течение болезни очень длительное, требующее многодневной ИВЛ, интенсивной антибиотикотерапии и пассивной иммунотерапии.

Синегнойная пневмония чаще всего является вторичной инфекцией, одним из проявлений сепсиса. Типичны некротические изменения кожи, выраженные явления интоксикации с торможением ЦНС — заторможенность, вялость, срыгивания, рвота, снижение мышечного тонуса и рефлексов, кома. Температура тела чаще нормальная или субфебрильная, у многих детей развивается гипотермия, в крови анемия, лейкопения, нормальная или умеренно ускоренная СОЭ. Пневмония обычно деструктивная со множеством мелких абсцессов, выделением большого количества слизисто-гнойной или гнойной мокроты зеленоватого цвета со специфическим запахом. Часты геморрагические явления, не всегда обусловленные ДВС-синдромом. Прогноз для жизни чаще неблагоприятный.

Клебсиеллезная пневмония. У новорожденных клебсиеллез начинается с диареи, энтерита. Токсикоз развивается несколько позже. Могут быть менингит, желтуха, инфекция мочевыводящих путей, сепсис. Пневмония характеризуется медленным развитием уплотнения легочной ткани с малым количеством хрипов, что связано с обильной экссудацией слизи, буквально забивающей альвеолы и мелкие бронхи. Перкуторные данные гораздо более четкие. В легких развиваются обширные некротические и геморрагические изменения. Типичен лобарный инфильтрат с выпя-

чивающимися полостями. Возникают абсцессы, пиоторакс. Лихорадка бывает не всегда. В крови лейкоцитоз, повышена СОЭ.

Поздние неонатальные пневмонии чаще начинаются с явлений ОРВИ — ринит, лихорадка, отит, интоксикация, проявляющаяся возбуждением ребенка, беспокойством, постаныванием, периодическими вскрикиваниями, срыгиваниями, повышением мышечного тонуса, разбросанными движениями и др. Далее дыхательные расстройства усугубляются — нарастает одышка, появляется шумное дыхание, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания — раздувание крыльев носа, западение ямок над и под грудиной, втягивание межреберий. Кожные покровы приобретают бледноватый оттенок, появляются приступы цианоза. Кашля обычно нет, могут быть покашливания. Физикальные данные над легкими скудные — тимпанический оттенок перкуторного тона над грудной клеткой и укороченный тимпанит лишь в прикорневых отделах; чем младше ребенок, тем более выражена эмфизема. Хрипов немного, да и бывают они не всегда. Прогрессивно нарастают признаки поражения сердечно-сосудистой системы — тахикардия, расширение границ относительной сердечной тупости вправо, приглушение тонов сердца, увеличение печени, отеки.

При *пневмониях, вызванных РС-вирусами,* типичен обструктивный синдром; *аденовирусами* — конъюнктивит, ринит, влажный кашель, обилие влажных и сухих хрипов над легкими; при *гриппе* — нейротоксикоз; при *герпес-инфекции* — энцефалит, геморрагии, острая недостаточность печени, почек, надпочечников — следствие ДВС-синдрома.

Стафилококковые пневмонии протекают с выраженными явлениями лихорадки, интоксикации, очагами деструкции в легких, легочно-плевральными осложнениями, метастатическими гнойными очагами в других органах (остеомиелит, гнойный отит и др.), септическими изменениями в крови (анемия, резко повышенная СОЭ, лейкоцитоз с нейтрофилезом и токсической зернистостью нейтрофилов). Геморрагический синдром — следствие ДВС.

Инфлюэнца-пневмония в типичных случаях характеризуется предшествующим отитом, назофарингитом, эпиглоттитом (инспираторная одышка, гортанный свист, дисфагия). Развитие пневмонии постепенное: нарастание одышки, кашля. Лихорадка умеренная. Пневмония очаговая или долевая, чаще не склонная к абсцедированию, убедительно диагностирующаяся при осмотре. Нередко пневмонии сопутствует менингит, который значительно ухудшает состояние больного.

Особенности течения пневмоний у недоношенных

1. Доминирование в клинике общих симптомов, дыхательной недостаточности и токсикоза. Для недоношенных характерна выраженность гипоксемии и гиперкапнии, смешанного респираторно-метаболического ацидоза, держащихся долго, хотя в начале поздних неонатальных пневмоний вследствие гипервентиляции и при сопутствующей диарее из-за потерь электролитов может быть и алкалоз. При дыхательной недостаточности у недоношенных рано появляются периорбитальный и периоральный цианоз, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, обезвоживание, падение массы тела. И токсикоз, и дыхательная недостаточность у недоношенных очень редко сопровождаются ирритативными изменениями, типично наличие признаков угнетения ЦНС: вялость, адинамия, снижение мышечного тонуса и рефлексов (в частности, раннее исчезновение сосательного и глотательного рефлекса), срыгивания, рвота, падение массы тела. Харак-

терны для них нарушение ритма дыхания, приступы апноэ, периодическое дыхание типа Чейна—Стокса и др.

2. Лихорадка у недоношенных бывает не всегда, возможна гипотермия.

3. Гораздо большая частота осложнений, как легочных (пневмоторакс, ателектазы, плеврит и др.), так и внелегочных (отит, парез кишечника, гемодинамические расстройства, декомпенсированный ДВС-синдром, геморрагический синдром из-за тромбоцитопатии и/или тромбоцитопении, гипотрофия, склерема, недостаточность надпочечников, метаболические нарушения). Из метаболических нарушений у недоношенных с пневмониями регистрируются смешанный ацидоз, гипогликемия, гипербилирубинемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипокалиемия. Кроме того, у них выше частота развития при пневмонии *симптома Кравец* (пенистые выделения изо рта), вероятно, вследствие низкой резорбционной способности легочной ткани, а также большей частоты застойных явлений в легких (по этой же причине у них часты крепитирующие хрипы при пневмонии). У недоношенных гораздо чаще пневмония осложняется синдромом персистирующего фетального кровообращения, а после длительной ИВЛ — синдромом открытого артериального протока. С другой стороны, у них более часты и нарушения периферического кровообращения — отечный синдром, периорбитальный и акроцианоз, мраморный рисунок кожи, сероватый ее колорит, похолодание кистей и стоп. Перенесенная пневмония — предрасполагающий фактор для развития ранней анемии недоношенных и рахита.

4. У недоношенных чаще, чем у доношенных, встречаются аспирационные пневмонии из-за склонности их к срыгиваниям.

5. Нередка и даже типична такая последовательность событий: СДР — пневмония — сепсис, в отличие от доношенных, у которых легкие исключительно редко являются входными воротами инфекции при сепсисе. Высокая частота сочетания пневмонии с другими заболеваниями (внутричерепные геморрагии, кишечная колиинфекция, гемолитическая болезнь новорожденных и др.).

6. Большая, чем у доношенных, длительность неустойчивого клинического состояния больных и течения болезни, частота отдаленных последствий — бронхолегочныхдисплазий, приводящих к рецидивирующим бронхолегочным заболеваниям.

Пневмоцистная пневмония в неонатальном периоде встречается практически лишь у недоношенных детей и очень редко у доношенных при тяжелых наследственных иммунодефицитных заболеваниях. Возбудитель — пневмоцисты Карнии. Распространяется аэрозольно, хотя описаны случаи внутриутробного пневмоцистоза, но обычно заражение происходит либо от больного ребенка, либо от персонала — носителя гриба. Инкубационный период — от 8 дней до 1 мес. BI стадии болезни (1—2 нед.) отмечается вялое сосание, плоский характер кривой нарастания массы тела, умеренная одышка, небольшое покашливание, диарея. Рентгенологически — интерстициальные изменения, перибронхиальные и периваскулярные уплотнения. II стадия характеризуется резкой одышкой (80—140 дыханий в 1 мин), мучительным кашлем, выраженной дыхательной недостаточностью (серый оттенок кожи, приступы цианоза и др.), увеличением размеров печени, относительной сердечной тупости. Температура тела чаще нормальная, но может быть субфебрильная. Типично малое количество или даже отсутствие хрипов в легких. Диагноз ставится рентгенологически: «ватная» рентгенограмма легких, когда име-

ется обилие очаговых теней, сочетающихся с участками вздутия, легкие бесструктурные, корни расплывчаты. Возможны ателектазы. В крови характерны анемия, лейкоцитоз разной степени выраженности, эозинофилия, повышенная СОЭ. Диагноз подтверждается выявлением возбудителя в содержимом бронхов. III стадия болезни — репаративная. Прогноз без специфического лечения (пентамидин, бисептол) плохой, ибо большинство больных погибает от перекрестной инфекции. При специфической терапии летальность не превышает 4—5%.

Течение пневмоний у новорожденных зависит от этиологии и тяжести заболевания, сопутствующей анте- и перинатальной патологии. Острый период заболевания у доношенных новорожденных без сопутствующей патологии продолжается 1–2 нед., после чего состояние постепенно улучшается, уменьшаются явления дыхательной недостаточности, улучшается аппетит, восстанавливается состояние нервной системы. Период восстановления, однако, длится около 2–4 нед. У недоношенных острый период пневмонии может продолжаться 3–4 нед. К особенностям течения пневмоний у новорожденных можно отнести более частое развитие критических состояний и осложнений — дыхательная недостаточность II—III степени, отиты, пневмоторакс, ателектазы, абсцедирование, легочная гипертензия, синдром персистирующей фетальной циркуляции, анемия, гипотрофия, менингиты, остеомиелиты, инфекционная почка, вторичные энтероколиты, сепсис.

Диагноз. Пневмонию диагностируют на основании учета анамнестических, эпидемиологических, клинических, рентгенологических и лабораторных данных.

Внутриутробные пневмонии возникают лишь у детей, имеющих факторы высокого риска инфицирования от матери, а поздние неонатальные — при неблагоприятной эпидобстановке (больные ОРВИ в окружении ребенка, любые манифестные инфекционные процессы у матери после родов или у окружающих взрослых и т.д.).

Из клинических данных в пользу пневмонии свидетельствуют: наличие катаральных изменений со стороны дыхательных путей и признаков дыхательной недостаточности, токсикоза; обнаружение перкуторных и аускультативных признаков очагового процесса в легочной ткани; пенистое отделяемое изо рта; появление при отсасывании из носоглотки или тем более из бронхов гноя; наличие лихорадки, прогрессивное ухудшение состояния ребенка. Все перечисленные симптомы не являются характерными только для пневмонии. Например, очаговые изменения в легких могут быть и при неинфекционных пневмопатиях (ателектазы), пороках развития легкого и т.д. Поэтому решающее диагностическое значение имеют данные динамической рентгенографии легких. На рентгенограмме обнаруживают рассеянную перибронхиальную очаговую инфильтрацию, местами сливную, или очаговые тени на фоне усиленного бронхососудистого рисунка и эмфиземы. Рентгенография необходима и для раннего выявления осложнений — ателектазов, абсцессов, пневмоторакса и др.

План обследования больного с подозрением на пневмонию:

- рентгенография грудной клетки в двух проекциях;
- клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов;
- газовый состав крови (напряжение кислорода и углекислого газа, показатели КОС);
- гематокритное число;

- вирусологические (мазок из соскоба конъюнктив, слизи носа и зева на обнаружение вирусов, хламидий при помощи иммунофлюоресцентных сывороток, определение титра антител к вирусам в динамике через 10—14 дней путем РТНГА, РСК и др.) и бактериологические обследования (посевы и бактериоскопия слизи из носа, зева, содержимого бронхов, крови до назначения антибиотиков);
- анализ мочи.

В 70—80-е годы прошлого века появилось много новых методов бактериологического обследования, в частности латекс-агглютинационные, иммуноферментные и ДНК-полимеразные тесты для выявления антигенов микробов в крови и других биологических материалах. Это ценные методы вспомогательной диагностики.

Полезным методом дополнительной диагностики является микроскопия окрашенных по Граму мазков из содержимого трахеи и бронхов. Наличие внутриклеточных микробов — аргумент в пользу инфекционного процесса.

Бактериоскопия позволяет определить, грамположительный или грамотрицательный микроб имеется в дыхательных путях больного, и служит одним из аргументов для назначения рациональной антибиотикотерапии. В то же время, надо всегда помнить о важности трактовки любых результатов бактериологического обследования с учетом клинических и других лабораторных данных, ибо любой микроб может быть лишь свидетелем, но не виновником инфекционного процесса, а ламинарный эндобронхит не всегда осложняется пневмонией (диагностика врожденных внутриутробных инфекций — см. гл. XVI).

Другие лабораторные тесты проводят по показаниям. Могут быть полезны исследования, косвенно указывающие на активность инфекционного процесса: тест с нитроголубым тетразолием на активность гексозо-монофосфатного шунта в нейтрофилах, а значит, фагоцитоза, катионный тест, С-реактивный белок, белки **и** белковые фракции, иммуноглобулины сыворотки крови и др.

Дифференциальный диагноз пневмоний проводят с СДР, синдромом аспирации мекония, транзиторным тахипноэ, ателектазами, синдромами «утечки воздуха», пороками развития легких, внелегочными причинами расстройств дыхания (врожденные пороки сердца, метаболические нарушения и др.). При затяжном течении пневмонии, обилии мокроты, длительно держащихся обструктивных явлениях дифференциальный диагноз проводят с муковисцидозом, синдромом «неподвижных ресничек», хотя не следует забывать и о рецидивирующих срыгиваниях и рвоте с последующей аспирацией. При тяжелом пароксизмальном кашле, заканчивающемся рвотой, необходимо исключить коклюш.

Лечение. Новорожденный, больной пневмонией, должен быть госпитализирован в бокс поста (отделения) интенсивной терапии детской больницы.

Организация выхаживания направлена на создание лечебно-охранного режима: нахождение матери вместе с ребенком, свободное пеленание, оптимальное освещение, регулярное проветривание, профилактика перегревания и охлаждения, уход за кожей и слизистыми оболочками, частые перемены положения тела и др. Больные пневмонией, родившиеся недоношенными или с тяжелой сопутствующей патологией, нуждаются в пребывании в кувезе с дотацией кислорода до 35—40%. Температура и влажность в кувезе зависят от массы тела ребенка (см.

гл. VIII), возраста, тяжести состояния, но должны регулироваться индивидуально, исходя из динамики общего состояния, температуры тела, поведения больного.

Объем и вид кормления определяются возрастом и зрелостью больного, наличием или отсутствием кишечных, метаболических расстройств и сердечной недостаточности, толерантностью желудочно-кишечного тракта к пище. От энтерального питания отказываются при тяжелой сопутствующей патологии, состояниях с декомпенсацией функций жизненно важных органов и систем, требующих реанимационных мероприятий, при отсутствии сосательного и глотательного рефлексов. В этих случаях проводят поддерживающую или корригирующую (компенсирующую) инфузионную терапию.

Количество внутривенно вводимой жидкости определяют исходя из суточной потребности в жидкости (см. табл. 6.21, 8.12). К суточному количеству жидкости добавляют при лихорадке по 10 мл/кг на каждый градус повышения температуры тела выше 37°С, при диарее — по 10 мл/кг, рвоте — по 10 мл/кг, одышке — по 10 мл/кг в сутки на каждые 15 дыханий в 1 мин свыше 50. Суточное количество жидкости вводят через инфузатор равномерно в течение суток или делят на 4 части, каждую из которых вливают через 6 ч (оптимальная скорость 2 капли в 1 мин).

Опасность введения большого количества жидкости заключается в перегрузке объемом, приводящей к периферическим отекам, отеку легкого, появлению или нарастанию сердечной недостаточности, а также различным электролитным расстройствам (гипер-, гипонатриемии, гиперо-, гипокалиемии), гиперосмолярной коме.

Коррекция ацидоза. Вводят натрия гидрокарбонат, дозу определяют по формуле: ВЕ χ массу тела χ 0,3 χ количество (мл) 4,2% раствора натрия гидрокарбоната. При отсутствии лабораторного контроля безусловными показаниями к введению натрия гидрокарбоната являются лишь терминальные состояния, глубокая гипоксия, прекращение сердцебиений или приступ апноэ более 20 с, при которых можно вливать 5–7 мл/кг 4,2% раствора. Внезапно наступившая серая бледность кожных покровов с артериальной гипотонией, одышкой также свидетельствуют о глубоком ацидозе. Во всех случаях необходимо до введения натрия гидрокарбоната убедиться в наличии адекватного дыхания. Перевести ребенка на ИВЛ. Натрия гидрокарбонат должен вводиться капельно в виде 2% раствора, ибо быстрое введение гиперосмолярных растворов натрия может спровоцировать или усилить внутрижелудочковые и другие внутричерепные кровоизлияния.

Отсутствие рвоты и срыгиваний, вздутия живота, декомпенсации кровообращения, дыхательной недостаточности III и II степени — показания для энтерального питания, которое начинают с 7–8 кормлений в сутки по 10 мл на каждое с постепенным увеличением количества молока по 5–10 мл на кормление каждый день. К груди ребенка прикладывают лишь при достижении им компенсированного состояния.

Кислородотерапия, методы вспомогательной и искусственной вентиляции легких (показания, противопоказания, схема проведения), а также заместительная *терапия экзогенными сурфактантами* изложены выше (см. «Лечение» в разделе «Синдром дыхательных расстройств»).

Антибиотикотерапш — обязательная составная часть лечения новорожденного с пневмонией. Обычно, если по клинико-лабораторным данным причина пневмонии неясна, лечение начинают с назначения ампициллина с гентамицином,

ибо это эффективно при стрептококковой В и листериозной пневмонии. Если имеются убедительные данные о той или иной этиологии, проводят специфическую антибиотикотерапию: при стафилококковой инфекции назначают антистафилококковые пенициллины (оксациллин, метициллин и др.) в сочетании с аминогликозидами при инфекции, вызванной эпидермальными стафилококками; при клебсиеллезной — азлоциллин или тикарциллин, пиперациллин в комбинации с цефтаксимом (клафоран) или аминогликозидами либо азтреонамом; при синегнойной пневмонии — тикарциллин или пиперациллин, цефтазидим (фортум) в комбинации с аминогликозидами; хламидийной и микоплазменной — эритромицин и другие макролиды (азитромицин, кларитромицин и др.). Обычный курс антибиотикотерапии — 2 недели, но при стафилококковой пневмонии, осложненном течении пневмонии любой этиологии курс чаще более длительный — 3–4 нед. Дозы антибиотиков приведены в таблице 12.12 (лечение внутриутробных инфекций — см. гл. XVI, а кандидоза — гл. XV). После отмены антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины, аминогликозиды, аминопенициллины) целесообразно назначение внутрь курса эубиотиков (бифидумбактерин, лактобактерин) для профилактики дисбактериоза кишечника.

В 1990-х годах установлено, что однократно введенные в суточной дозе аминогликозиды обладают хорошим терапевтическим эффектом. В 10-м издании Английской неонатальной фармакопеи («Neonatal formulary», BMJ Books, 1998; рус. пер.: «Современная терапия в неонатологии». — М., МЕДпресс, 2000. — СТН (2000)) рекомендуется начинать терапию новорожденных **гентамицином** или **тобрамицином** с 5 мг/кг (**нетилмицин** — 6 мг/кг), вводимыми внутривенно или внутримышечно каждые 24 ч. Если минимальная концентрация препарата после третьего введения превышает 2 мг/л, интервал между введениями должен быть увеличен до 36 ч. Концентрация препарата должна проверяться после введения второй дозы. Детям более 2 месяцев некоторые клиницисты предпочитают назначать гентамицин и тобрамицин сначала в нагрузочной дозе 5 мг/кг (нетилмицин — 6 мг/кг) внутривенно или внутримышечно с последующим введением 3,5 мг/кг (нетилмицин — 4 мг/кг) каждые 12 ч. В СТН (2000) рекомендуется **амикацин** новорожденным назначать по 15 мг/кг внутримышечно или внутривенно каждые 24 ч (интервал увеличивают до 36 ч, если после второго введения концентрация амикацина в крови более 5 мг/л), а детям старше 2 месяцев — в нагрузочной дозе (та же) и далее — каждые 12 ч по 10 мг/кг. **Канамицин, неомицин, метициллин** (также как тетрациклины и нитрофураны) для лечения новорожденных в России не применяют. **Метронидазол** в СНТ рекомендуется начинать вводить с нагрузочной дозы 15 мг/кг медленно внутривенно с последующим внутривенным или пероральным введением в дозе 7,5 мг/кг каждые 12 ч детям 0–4 нед. жизни и каждые 8ч — более старшим. **Ципрофлоксацин** (антибиотик из группы фторхинолонов в эксперименте на молодых животных вызывающий поражение хрящей) не должен использоваться у новорожденных, пока сохраняется другой возможный вариант лечения. Применение его может быть иногда полностью оправдано при тяжелых септицемиях и менингитах, вызываемых микроорганизмами, устойчивыми ко многим антибиотикам. Внутривенное введение: 5 мг/кг ципрофлоксацина лактата в течение 30–60 мин 2 раза в день в течение 10–14 дней. Пероральное назначение: 7,5 мг/кг ципрофлоксацина гидрохлорида 2 раза в день в течение 10–14 дней (СТН, 2000; Cohen **R.** et al., 1993). **Имипенем-циластатин** (тиенам) — антибиотик резерва из

Таблица 12.12

Антибиотики для новорожденных (дозы и ритм введения)
(Американская академия педиатрии, Red book, 26-е изд., 2003)

Антибиотик	Путь введения	Дети 0–4 нед.	Дети первой недели жизни		Дети 7 дней и старше	
		масса тела менее 1200 г	масса тела 1200-2000 г	масса тела более 2000 г	масса тела 1200-2000 г	масса тела более 2000 г
Аминогликозиды						
Амикацин, мг/кг	в/в, в/м	7,5 каждые 18-24ч	7,5 каждые 12 ч	7,5-10 каждые 12 ч	7,5-10 каждые 8 или 12 ч	10 каждые 8ч
Гентамицин, мг/кг	в/в, в/м	2,5 каждые 18-24ч	2,5 каждые 12 ч	2,5 каждые 12 ч	2,5 каждые 8 или 12ч	2,5 каждые 8 часов
Тобрамицин, мг/кг	в/в, в/м	2,5 каждые 18-24 4	2,5 каждые 12 ч	2,5 каждые 12 ч	2,5 каждые 8 или 12 ч	2,5 каждые 8 ч
Неомицин, мг/кг	Только *per os*		25 каждые 6ч	25 каждые 6ч	25 каждые 6ч	25 каждые 6ч
Лнтистафилококковые пенициллины						
Метициллин, мг/кг	в/в, в/м	25 каждые 12 ч	25-50 каждые 12 ч	25-50 каждые 8 ч	25-50 каждые 8ч	25-50 каждые 6 ч
Нафциллин, мг/кг	в/в, в/м	25 каждые 12 ч	25 каждые 12ч	25 каждые 8ч	25 каждые 8ч	25-35 каждые 6 ч
Оксациллин, мг/кг	в/в, в/м	25 каждые 12 ч	25-50 каждые 12 ч	25-50 каждые 8 ч	25-50 каждые 8 ч	25-50 каждые 6 ч
Карбапенемы						
Имипинем/циластатин, мг/кг (Тиенам, Меропенем)	в/в	25 каждые 12 ч	25 каждые 12 ч	25 каждые 12 ч	25 каждые 8ч	25 каждые 8ч
Цефалоспорины						
Цефотаксим, мг/кг	в/в, в/м	50 каждые 12ч	50 каждые 12 ч	50 каждые 8 или 12 ч	50 каждые 8ч	50 каждые 6 или 8 ч
Цефтазидим, мг/кг	в/в, в/м	50 каждые 12ч	50 каждые 12 ч	50 каждые 8 или 12 ч	50 каждые 8ч	50 каждые 8ч
Цефтриаксон, мг/кг	в/в, в/м	50 каждые 24 ч	50 каждые 24 ч	50 каждые 24 ч	50 каждые 24 ч	50-75 каждые 24 ч
Пенициллины						
Ампициллин, мг/кг	в/в, в/м	25-50 каждые 12 ч	25-50 каждые 12 ч	25-50 каждые 8 ч	25-50 каждые 8 ч	25-50 каждые 6 ч

Таблица 12.12 (продолжение)

Антибиотик	Путь введения	Дети 0-4 нед.	Дети первой недели жизни		Дети 7 дней и старше	
		масса тела менее 1200 г	масса тела 1200-2000 г	масса тела более 2000 г	масса тела 1200-2000 г	масса тела более 2000 г
Пенициллин G, водный, ЕД/кг	в/в, в/м	25 000-50 000 ЕД каждые 12 ч	25 000-50 000 ЕД каждые 12 ч	25 000-50 000 ЕД каждые 8 ч	25 000-50 000 ЕД каждые 8 ч	25 000-50 000 ЕД каждые 6 ч
Пенициллин G, прокаин, ЕД/кг	в/м		50 000 ЕД каждые 24 ч	50 000 ЕД каждые 24 ч	50 000 ЕД каждые 24 ч	50 000 ЕД каждые 24 ч
Тикарциллин, мг/кг	в/в, в/м	75 каждые 12ч	75 каждые 12ч	75 каждые 8ч	75 каждые 8ч	75 каждые 6ч
Антибиотики разных групп						
Азтреонам, мг/кг	в/в, в/м	30 каждые 12 ч	30 каждые 12 ч	30 каждые 8ч	30 каждые 8ч	30 каждые 6ч
Клиндамицин, мг/кг	в/в, в/м, *per os*	5 каждые 12 ч	5 каждые 12 ч	5 каждые 8ч	5 каждые 8ч	5-7,5 каждые 6 ч
Эритромицин, мг/кг	*per os*	10 каждые 12 ч	10 каждые 12 ч	10 каждые 12 ч	10 каждые 8ч	10 каждые 6 или 8 ч
Метронидазол, мг/кг	в/в, per os	7,5 каждые 48 ч	7,5 каждые 24 ч	7,5 каждые 12ч	7,5 каждые 12 ч	15 каждые 12 ч
Ванкомицин, мг/кг	в/в, в/м	15 каждые 24 ч	10-15 каждые 12-18 4	10-15 каждые 8-12 ч	10-15 каждые 8-12 ч	10-15 каждые 8 ч

Примечания: в/в — внутривенно; в/м — внутримышечно; оптимальные дозы аминогликозидов и ванкомицина целесообразно подбирать, основываясь на определении их уровня в сыворотке крови, особенно у детей с очень низкой массой тела; дозы аминогликозидов могут зависеть от производителя, поэтому необходимо согласовывать их с рекомендуемыми во вкладышах к упаковкам; пенициллины при стрептококковой В инфекции дают в дозах в 1,5-2 раза больших; цефтриаксон не назначают при гипербилирубинемиях и синегнойной инфекции; при менингитах пенициллины назначают в дозах вдвое больших; безопасность метронидазола для новорожденных не установлена, меропенем предпочтителен, если карбопенемы назначают новорожденным.

группы β-лактамных карбапенемов, активный в отношении очень широкого спектра как грамположительных, так грамотрицательных и анаэробных микробов, назначаемый как монотерпия или совместно с аминогликозидами при угрожающих жизни грамотрицательных и анаэробных инфекциях. В первую неделю жизни имипенем-циластатин вводят внутривенно (в течение 30 мин) по 20 мг/кг каждые 12 ч, каждые 8ч — детям 1—3 нед. жизни и каждые 6ч — детям 4 нед. и старше. Частота введения должна быть снижена при почечной недостаточности; при анурии

введение прекращается (СТН, 2000). **Хлорамфеникол** (левомицетин) не следует назначать новорожденным, если есть более безопасная альтернативная терапии.

«Деэскалационная антибиотикотерапия» — термин, возникший на рубеже веков; он подразумевает выбор при стартовой антиинфекционной терапии госпитальных инфекций (в частности, при ВАП) наиболее мощного и эффективного антибиотика с последующим переходом на антибиотик более узкого спектра действия в зависимости от вида и чувствительности выделенного возбудителя. Наиболее подходящими для такой терапии являются карбапенемы — имипинем/циластатин (тиенам, примаксин) и меропенем (меронем). В связи с рядом фармакокинетических факторов предпочтителен тиенам. В то же время к тиенаму резистентны некоторые метициллинрезистентные стафилококки, энтерококки, стрептококки В и синегнойные палочки, а потому шаблонное назначение его в качестве антибиотика первого ряда при ВАП нецелесообразно. Кроме того, у больных, леченных этим антибиотиком, нередко развиваются перекрестные инфекции, в частности кандидозы и другие микозы (примерно в 16% случаев). Другим вариантом стартовой деэскалационной терапии при ВАП является назначение цефалоспоринов **III** поколения (обычно цефтазидима), или IV поколения (обычно цефепима) в сочетании с такими аминогликозидами, как амикацин и нетилмицин. Лишь при ВАП, вызванной энтеробактерами, рекомендуют стартовать с фторхинолонов и/или карбапенемов. В настоящее время у больных новорожденных с инфекциями и любыми «проблемами с животом» (вздутие, отечность передней брюшной стенки, диарея и т.д.) к стартовой антибиотикотерапии принято добавлять метронидазол.

***Пассивная** иммунотерапия.* Установлено, что у доношенных и недоношенных новорожденных с массой тела более 1500 г вливания нормальных иммуноглобулинов не изменяют течения инфекции. В то же время при тяжелом течении инфекции специфические иммуноглобулины (антистафилококковый, антисинегнойный, антигриппозный, антигерпетический и др.) оказывают положительный эффект и облегчают течение инфекции. Рекомендуемые дозы и ритм введения представлены в инструкции к препаратам фирмой-изготовителем. При грамотрицательных инфекциях эффективно применение пентаглобина, гарбиглобина.

Местная терапия. При приобретенных пневмониях в первые дни болезни показаны закапывание в носовые ходы интерферона попеременно с 1% раствором протаргола каждые 2 ч, закладывание на 5—10 мин 4—5 раз в день в оба носовых хода ватных турунд, смоченных 5% раствором эпсилон-аминокапроновой кислоты. При «влажных» легких используют ингаляции кислорода через изотонические растворы натрия гидрокарбоната (1,5%) и натрия хлорида (0,9%), а при вязкой мокроте — аэрозоли с 2% раствором натрия гидрокарбоната, 10% раствором ацетилцистена. При тяжелых пневмониях к аэрозолю добавляют антибиотики. Аэрозоли приготовляют 1—2 раза в сутки, используя ультразвуковые ингаляторы. Физиотерапия в остром периоде сводится к назначению на грудную клетку 5—7 сеансов СВЧ и далее электрофореза **с** эуфиллином, новокаином, препаратами кальция и др. (7—10 сеансов).

Обилие проводимых хрипов и мокроты после стимулированного кашля или неэффективность кашля, ателектазы, рентгенологически длительно держащиеся односторонние очаговые изменения являются показанием для регулярных санаций трахеобронхиального дерева, а при их неэффективности — к бронхоскопии.

Если при бронхоскопии обнаруживают много гнойной мокроты, промывают бронхи антисептическими растворами.

Рибаварин (виразол) назначают лишь ингаляционно в первые 3 дня от начала РС-инфекции, ибо он угнетает респираторно-синцитиальный и другие РНК-вирусы. Используют специальный ингалятор для рибаварина. Препарат рекомендуют назначать лишь при угрожающем жизни течении РС-инфекции (бронхиолит, пневмония). Концентрация рибаварина во вдыхаемом растворе — 20 мг/мл, поток газовой смеси - 12,5 л/мин. Длительность процедуры - 12-20 ч. Суточная доза препарата 6 мг/кг. Курс 5–7 дней. Плазменное полувыведение препарата 9,5 ч. Побочные эффекты: тошнота, рвота, анемия, ретикулоцитоз, кожные сыпи, конъюнктивит, эритема век, возбуждение.

Симптоматическая терапия. Характер ее определяется наличием сопутствующих заболеваний, осложнений и в настоящем учебнике изложен в соответствующих разделах.

Диспансерное наблюдение после перенесенной в неонатальном периоде пневмонии должно осуществляться в течение 1 года. Участковый педиатр должен осматривать ребенка в течение первых 3 месяцев после пневмонии 2 раза в месяц, затем до 1 года — ежемесячно. Первые 3 месяца ребенка ежемесячно осматривают пульмонолог и 1 раз в квартал — оториноларинголог, аллерголог, физиотерапевт. Важно своевременно начать специфическую профилактику рахита, железодефицитной анемии, массаж и гимнастику, естественное вскармливание, достаточно использовать свежий воздух, а также способствовать рациональной организации режима дня. В первые 2 месяца после выписки из стационара целесообразно провести стимулирующую терапию — чередующиеся 2-недельные курсы витаминов B_{15}, Вб, А, Е и др. в сочетании с экстрактом элеутерококка или женьшеня, пантокрина.

Профилактика заключается в устранении предрасполагающих к развитию пневмонии факторов, строжайшем соблюдении санитарно-эпидемического режима в родильном доме, отделениях для новорожденных и недоношенных в детских больницах. В США с 1993 г. по рекомендации Комитета по плоду и новорожденному Американской академии педиатрии принято всем беременным женщинам, у которых обнаружен стрептококк В в родовых путях, назначать в родах пенициллин, что привело к снижению частоты раннего стрептококкового В сепсиса с 1,7 на 1000 новорожденных в 1993 г. до 0,6 на 1000 в 1997 г. (Schrag S.J. et al., 2000).

ГЛАВАXIII. БОЛЕЗНИ КОЖИ, ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ, ПУПОВИННОГО ОСТАТКА И ПУПОЧНОЙ РАНКИ

ВРОЖДЕННЫЕ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ

Телеангиоэктазии — неправильной формы пятна различной величины и полосы розовато-красновато-синеватого оттенка (в англоязычной литературе их называют portwine stain — портвейноподобные пятна), располагающиеся преимущественно в области затылка, бровей, переносицы, лба — по границе волосистой части головы; отмечаются примерно у 70% здоровых новорожденных. Представляют собой расширенные капилляры кожи, вероятно, под влиянием экстрогенов матери. При надавливании пальцем краснота исчезает, но затем появляется вновь, усиливается при плаче. Лечения не требуется; пятна исчезают самопроизвольно в течение 1—1,5 лет жизни, хотя у каждого четвертого взрослого можно обнаружить их в затылочной области (Drolet B.A., Esterly N.B., 2002). При пятнах на лице или другой локализации, беспокоящих родителей, стандартом лечения является лазеротерапия (V&ner M., 2003).

Гемангиома — самая частая опухоль кожи и мягких тканей; бывает простой, или капиллярной (плоской), и туберозно-кавернозной. Гемангиомы — истинные сосудистые невусы (naevi vascularis). Плоские сосудистые невусы — пятна, состоящие из сливающихся телеангиоэктазии; имеют различные размеры и форму, лилово-красный цвет, иногда возвышаются над поверхностью нормальной кожи. Иногда представляют собой темно-вишневый узелок с просяное зерно, от которого расходятся расширенные кровеносные сосуды в виде лучей (звездчатая гемангиома). Туберозно-кавернозная гемангиома — следствие множественной гиперплазии сосудов, образующих полости, наполненные венозной кровью, а потому цвет их синюшно-буроватый. При глубоком залегании гемангиомы поверхность кожи может иметь обычную окраску с отдельными телеангиоэктазиями. Возможно сочетание поверхностных и глубоких гемангиом, а также кожных ангиом с гемангиомами слизистых оболочек рта и носа, внутренних органов, сетчатки, мозга. При надавливании пальцем гемангиомы не изменяют цвета, при крике кавернозные гемангиомы могут увеличиваться в размерах. Уже при первом осмотре, когда диагностирована гемангиома, необходимо измерить ее (лучше зарисовать на кальку) и описать. Она может самостоятельно подвергнуться обратному развитию. Больного гемангиомой наблюдают педиатр и детский хирург. Один из вариантов лечения — лазеротерапия (W&ner M., 2003).

Иногда большие кавернозные гемангиомы быстро разрастаются и осложняются тромбоцитопенией *{синдром* ***Казабаха—Мерршпта),*** гипофибриногенемией и снижением уровня протромбина в плазме из-за прогрессирующего внутрисосудистого (в гемангиоме) свертывания крови. Могут появляться множественные петехии и экхимозы вследствие коагулопатии потребления. Назначение дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты (суточную дозу каждого препарата 5 мг/кграз-

делить на 3 приема) приводит к ингибированию коагулопатии потребления и восстановлению количества тромбоцитов.

Синдром Штурге—Бербера включает триаду симптомов: ангиомы кожи, мозга и органа зрения. Тип наследования не установлен. Плоские кожные ангиомы обычно отмечают с одной стороны лица, в области ветвей тройничного нерва, в виде пятен от розового до пурпурно-красного цвета. Ангиоматозные пятна могут располагаться и на других частях тела. Из-за поражения сосудов глаза развивается глаукома, атрофия зрительного нерва, буфтальм (накопление объема внутриглазной жидкости), а в результате поражения мозга — судорожные припадки, гемиплегии и гемипарезы, микроцефалия, внутричерепные кальцификаты, задержка нервно-психического развития. Лечение не разработано.

Синие (монгольские) пятна, как правило, локализуются в области поясницы и крестца, реже на лопатках и ягодицах. Размер их различный, может доходить до 10 см и более. Пятна не имеют инфильтративной основы, лишены волосяного покрова, не исчезают при надавливании пальцем. Синие пятна встречаются у 70—96% детей монголоидной расы, американских индейцев, африканцев и некоторых других восточных народов, и у 5% европейских детей. Лечения не требуется, так как пятна исчезают самопроизвольно к 4—7 годам, хотя у некоторых детей следы остаются на всю жизнь.

Пигментные пятна — плоские или возвышающиеся над поверхностью кожи плотные образования буро-коричневого, черного, бурого или темно-синюшного цвета. Описано несколько клинических вариантов пигментных невусов. Ребенка наблюдают совместно дерматолог и хирург-онколог Один из вариантов лечения — лазеротерапия (Waner M., 2003).

Нейрокожный меланоз. При рождении отмечают большой пигментный невус от темно-коричневого до черного цвета, часто с волосами, локализующийся в верхней части нижних конечностей и/или на туловище, голове. После года психомоторное развитие ребенка начинает отставать, могут появляться судороги в связи с инфильтрацией мозга меланобластами. Лечение проводит онколог.

Врожденную аплазию кожи и подкожной клетчатки на ограниченных участках волосистой части головы, туловища размером от 0,2 до 3—4 см в диаметре диагностируют уже в момент рождения. Возможен как изолированный дефект (синдром Гольца — наследование доминантное, сцепленное с Х-хромосомой), так и в сочетании с другими пороками развития (кожи, скелета, неба и губы, глаз, сердца, мозга). Участки аплазии кожи на черепе могут быть одним из проявлений трисомии по 13-й паре хромосом, синдрома Джонсона—Близзарда, эктодермальной дисплазии. Лечение сводится к предохранению от инфицирования и повреждения: ежедневная стерильная повязка после предварительного смазывания 1% водными растворами анилиновых красителей и наложения ихтиолово-висмутовой, нафталановой пасты. При наслоении инфекции применяют антибиотики.

Альбинизм — группа врожденных расстройств пигментации, проявляющихся гипомеланозом кожи, волос и глаз, ассоциирующаяся с фотофобией и нистагмом. Популяционная частота в США 1:17000. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поэтому повышенная частота отмечена в изолятах при родственных браках. Глазной альбинизм может наследоваться и по сцепленному с Х-**хромосомой** типу. Различают по меньшей мере три типа альбинизма.

Альбинизм I типа — глазокожный тирозиннегативный, характеризуется тотальной депигментацией кожи, волос, глаз, нистагмом, светобоязнью, красным зрачковым рефлексом и отсутствием синтеза пигмента при инкубации с тирозином волосяных луковиц. Частота в популяции 1:39 000. Зрение понижено.

Альбинизм II типа — глазокожный тирозинпозивный, проявляется гипопигментацией кожи, волос (желтые или белые), глаз — розовый зрачок **и** серая радужка, нистагмом, светобоязнью, но появлением синтеза пигмента волосяными луковицами в растворе тирозина. В отличие от альбинизма I типа, возможны пигментные невусы и пятна кожи, нистагм и светобоязнь выражены меньше, а радужка в отраженном свете может иметь коричневый (карий) и синевато-сероватый цвет. С возрастом происходит некоторое накопление пигмента, волосы темнеют до желтовато-коричневого цвета.

При любых типах возможны задержки роста, дефекты интеллекта, а также снижение слуха. В дальнейшем у детей могут развиться геморрагический диатез из-за дефицита плотных гранул в тромбоцитах ***{синдром Германски—Пудлака;*** дополнительный признак — накопление желтой гранулированной субстанции в ретикуломакрофагальных клетках костного мозга, легких, печени, селезенки, почек и обнаружение их в клетках мочевого осадка, эпителии слизистой рта), частые упорные инфекции *{синдром* ***Чедиака—Хигаси—Штейнбринка;*** дополнительные признаки — гигантские гранулы в цитоплазме нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, гематоспленомегалия, фотофобия, увеличение лимфатических узлов).

Частичный *кожный* ***альбинизм*** проявляется лишь депигментированными пятнами определенной локализации: лоб, центр подбородка, передняя поверхность туловища; глазные симптомы обычно отсутствуют, но бывает гетерохромия радужек. Наследование аутосомно-доминантное.

Дифференциальный диагноз с витилиго основан на отсутствии пигмента не только в коже, но и в волосах, радужной оболочке. Частичный кожный альбинизм отличается от витилиго излюбленной локализацией и гетерохромией радужек. При гипопигментации кожи необходимо исключить фенилкетонурию, гипомеланоз Ито, а при частичном альбинизме — ахроматический невус, туберозный склероз.

Лечение. Эффективных мер лечения нет. Поскольку имеется повышенная чувствительность пораженных участков кожи к солнечным лучам с развитием ожогов и даже рака кожи, необходимо использовать солнцезащитные кремы либо закрывать кожу от прямых лучей солнца. При светобоязни рекомендуется ношение темных очков.

Аномальная гиперпигментация ареол сосков и гениталий или диффузная гиперпигментация может быть симптомом глюкокортикоидной недостаточности из-за дефекта синтеза этих гормонов при врожденных дисфункциях коры надпочечников (см. гл. XXI).

Светло-коричневые пятна разной локализации и размера обнаруживают 1—2% здоровых новорожденных; они не имеют клинического значения. Один из вариантов лечения — лазеротерапия.

Врозденный ихтиоз — термин, объединяющий по крайней мере четыре заболевания: сцепленный с Х-хромосомой ихтиоз, небуллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию Брока, буллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию, тяжелый врожденный ихтиоз типа плода Арлекина. Характер наследо-

вания упомянутых форм ихтиоза (кроме первой) при тяжелом течении аутосомно-рецессивный, при более легком — аутосомно-доминантный. Характер биохимического дефекта при врожденном ихтиозе не установлен. В то же время обнаружены врожденное иммунодефицитное состояние (вероятно, правильнее говорить об иммунопатологическом состоянии), недостаточность витаминов А и Е. Особенно велики нарушения в Т-клеточной системе: снижена реакция бласттрансформации как на неспецифические, так и специфические митогены, выявлены атипичные Т-клетки, составляющие до 50% всей популяции лимфоцитов и др.

Клиническая картина. *Врожденный ихтиоз (фетальный ихтиоз)* — наиболее тяжелая форма, при которой уже в момент рождения имеется генерализованное поражение кожного покрова: ребенок как бы покрыт твердым, беловато-сероватым роговым панцирем, приобретающим затем желтовато-коричневато-сероватый цвет с глубокими красными трещинами (плод «Арлекина»), из которых выделяется кровянистая жидкость. Кожа ребенка напоминает кожу змеи, ящерицы. Веки вывернуты (эктропион), уши, нос и рот заполнены массивными чешуе-корками, нос и ушные раковины деформированы, рот зияет («рыбий рот»), кисти и стопы также деформированы. Нередко отмечаются и пороки развития внутренних органов. Большинство детей — недоношенные, а потому типичны дыхательные расстройства. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Смерть наступает в первые две недели жизни из-за наслоения вторичной инфекции, дыхательной, гепаторенальной недостаточности, расстройств питания.

Несколько менее тяжело протекает *фетальный ихтиоз типа коллоидовидногоребенка:* при рождении младенец покрыт как бы целлофановой блестящей сероватой (позднее желтоватой) пленкой, что приводит к деформации лица и пальцев. Дети выглядят как бы облитыми коллодием или обернутыми промасленым пергаментом; мембраны могут быть перфорированы волосами. Некоторые участки тела иногда остаются свободными. Типичных дыхательных расстройств, часто вследствие аспирации околоплодных вод, в этом случае не отмечается. Течение болезни при раннем лечении более доброкачественное. Дети с такими наследственным болезнями, как синдромы Шангрена—Ларсена, Конради—Хунерманна, неонатальная форма болезни Гоше, могут внешне напоминать коллоидовидного ребенка.

Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока — средней тяжести врожденный ихтиоз, течение и исход которого во многом зависят от того, когда начато лечение. С рождения или в первые сутки жизни выявляют генерализованное покраснение (эритродермию) и резкую ригидность (из-за грубой инфильтрации) кожных покровов. Эритема наиболее выражена в складках (при легком течении она может быть только в складках, на ладонях, подошвах, лице). Сначала поверхность кожи гладкая и блестящая, но далее (обычно уже в первые сутки) в складках появляется шелушение, роговые крупные толстые чешуйки. У некоторых детей эритродермия и чешуйки имеются уже при рождении. На ладонях, подошвах, лице, сгибательных поверхностях конечностей развивается гиперкератоз. Лицо новорожденного принимает маскообразный вид, возникают и прогрессируют эктропион, деформация ушных раковин. Массивные роговые пластины покрывают лоб, щеки, подбородок. Тяжелые фетальные формы болезни характеризуются универсальной эритродермией с мощными пластинчатыми роговыми наслоениями, трещинами и кровянистым отделяемым из них по типу плода «Арлекина». Нос, рот и ушные раковины заполнены роговыми пластинами. Волосы

и ногти гипертрофированы. Движения ребенка, дыхание и сосание затруднены. Нередко у детей имеются также и пороки развития внутренних органов, глаз, головного мозга, очаги рубцовой алопеции на голове, отсутствуют ногтевые пластины. Характерно наслоение вторичной инфекции — пиодермии, пневмонии и др. Течение болезни варьирует от достаточно легко протекающих форм, излечивающихся на фоне рано начатой преднизолонотерапии, до упорно рецидивирующих с последующим дефектом психомоторного развития. Под названием «Ichthyosis congenita tarda» была выделена форма врожденной ихтиозиформной эритродермии с поздним началом, когда в периоде новорожденности отмечаются только сухость кожных покровов и едва заметное их шелушение на фоне эритродермии или без нее, и лишь в дальнейшем развивается характерный гиперкератоз.

Буллезная ихтиозиформная эритродермия описана П.В.Никольским (1899); наследуется по аутосомно-доминантному типу. В первые дни жизни отмечаются эритродермия, особенно в области складок кожи, где почти одновременно появляются пузыри и крупнопластинчатое отслоение эпидермиса; гиперкератоз ладоней и стоп. При тяжелой форме имеет место тотальное расположение пузырей. Волосы и ногти не поражаются. Появление пузырей провоцируется минимальными механическими, термическими травмами. Кожа лица, волосистой части головы сплошь гиперемирована, инфильтрирована с обильным мелкопластинчатым шелушением. Универсальное эритемодесквамативное поражение быстро приводит к наслоению вторичной инфекции, сепсису, смерти ребенка. При локальных нетяжелых формах поражения кожи к 3–4 годам практически исчезает без лечения, но у 20% больных сохраняются до пубертатного возраста. Даже при универсальной форме рано назначенное лечение может привести к излечению.

Сцепленный с Х-хромосомой вульгарный ихтиоз встречается только у мальчиков. В период новорожденности он начинается в виде коллоидной мембраны и гиперкератоза. Морфологическая основа поражений — пластинчатое шелушение, сухость, утолщение кожи на передней поверхности голеней, лице, шее, в подмышечных, локтевых и подколенных складках. Чешуйки желтовато-коричневого, почти черного цвета. Течение болезни достаточно доброкачественное, хотя и длительное (иногда на протяжении многих десятилетий).

Описан *ряд синдромов, включающих ихтиоз:* синдром Нерзертона (ихтиоз пластинчатый, или линейный огибающий, дефект корней волос и атопический диатез), Шагрена—Ларсена синдром (пластинчатый ихтиоз, спастическая диплегия или тетрапарез, олигофрения), синдром Руда (ихтиоз, эпилепсия, задержка умственного развития, гипогонадизм, инфантилизм), КИД-синдром (атипичная ихтиозиформная эритродермия, васкуляризирующийся кератит, глухота, аномалии волос и ногтей), Чанарин — Дофмана синдром (ихтиоз, миопатия, вакуолизированные лейкоциты, глухота, катаракта), ЧАЙДЛ-синдром (односторонняя ихтиозиформная эритродермия, врожденная гемидисплазия, дефекты конечностей).

Лечение. В 70-е годы прошлого века профессора Ленинградского педиатрического института ЛА.Штейнлухт и Ф.А.Зверькова разработали эффективный метод лечения врожденного ихтиоза и ихтиозиформной врожденной эритродермии, в основе которого лежит как можно более *раннее назначение преднизолона.* Стартовая доза преднизолона 2 мг/кг/сут. в течение 2 нед., далее на протяжении 2 недель препарат дают в дозе 1,5 мг/кг/сут. и затем в зависимости от тяжести заболевания и эффекта терапии или постепенно отменяют, или продолжают лечение в дозе

1 мг/кг/сут. до 2 мес. Показано также профилактическое введение иммуноглобулина внутривенно (500 мг/кг), витаминов А и Е. Акутан (производное ретиноевой кислоты) более эффективен, чем витамин А, но дает гораздо больше осложнений. Показаны суховоздушные ванны, а также ванны с отрубями, крахмалом, отваром ромашки, череды, зверобоя, шалфея. Смазывают кожу 40—60% растворами пропиленгликоля, мазями и кремами, содержащими глюкокортикоидные гормоны, с добавлением к ним 1—2% салициловой кислоты, 2—3% дерматола, 0,1% витамина А, 1—2% витамина Е. Прогноз зависит от тяжести болезни и срока начала терапии. Типичным осложнением является присоединение инфекции; возможны задержка роста без или с задержкой психомоторного развития, крипторхизм, дисплазии костей. При среднетяжелых и легких формах рано начатая терапия преднизолоном может привести к благоприятному прогнозу.

Врожденный буллезный эпидермолиз (БЭ) — группа наследственных заболеваний, характеризующихся образованием интра- или субдермальных пузырей на коже и слизистых в месте давления или минимальной травмы, при нагревании или спонтанно. Наследование может быть как аутосомно-доминантным (простые и гиперпластические формы), так и аутосомно-рецессивным (дистрофический полидиспластический БЭ и летальная форма БЭ). Популяционная частота доминантных форм 1:50 000. Установлено, что при различных формах БЭ имеются неодинаковые нарушения в синтезе белков соединительной ткани кожи: кератина 5 и 14 (при простой форме БЭ с аутосомно-доминантным типом наследования), плектина (при простой форме БЭ с аутосомно-рецессивным типом наследования), интегрина $\alpha\beta4$ (при БЭ, сочетающихся с атрезией пилоруса), VII типа коллагена (при дистрофических формах БЭ). Описано около 20 клинических вариантов БЭ. В периоде новорожденное™ проявляются следующие четыре основные формы:

Простой БЭ в неонатальном периоде может проявляться как пузыри с серозным, серозно-гнойным или геморрагическим содержимым, образующиеся на видимо здоровой коже, преимущественно на разгибательных поверхностях локтей, коленей, а также на стопах, кистях, ягодицах, пятках, подошвах, затылке после минимальных трений кожи. *Симптом Никольского* (отслойка рогового слоя после трения) отрицательный, покрышка пузыря плотная. Слизистые оболочки поражаются редко, но пузыри могут возникать вокруг рта. Изменений волос и ногтей обычно нет. Иногда пузыри вскрываются, и тогда возникают сомнения, не участки ли это аплазии кожи. После вскрытия пузырей заживление эрозии происходит без рубцов и атрофии, хотя может остаться небольшая пигментация. Такое течение простого БЭ называют *вариантом Кебнера*. При *варианте Даулинга—Мейера* к описанной симптоматике добавляется дистрофия ногтей и гиперкератоз ладоней. При варианте *Вебера—Коккайна* простого БЭ пузыри образуются преимущественно летом лишь на кистях и стопах. При всех вариантах простого БЭ общее состояние детей не изменено. Дизэмбриогенетические стигмы и пороки развития внутренних органов не характерны. Течение простого БЭ не тяжелое, с возрастом наступает значительное улучшение.

*Гиперпластический **дистрофический** БЭ* выявляется уже при рождении или в первые дни жизни (варианты Коккера-Турена, Пасини). Локализация пузырей та же, что и при простом БЭ., но эрозии после вскрытия пузырей заживают с образованием рубцов, иногда келоидного характера, атрофией кожи, а затем эпидер-

мальных кист. У 80% больных изменены ногти: они тонкие, дистрофичные. Конъюнктива и роговица не поражаются, но на слизистой оболочке рта могут быть пузыри. На ладонях и стопах отмечается гипергидроз. В дальнейшем при гиперпластическом варианте могут быть гипертрихоз, ихтиозные участки, дистрофия зубов. Потирание здоровой кожи может сопровождаться отслойкой эпидермиса от дермы (ложный симптом Никольского). Общее состояние больных и их физическое развитие не нарушены. Течение болезни доброкачественное с обострением в летнее время, а в зимнее время — под влиянием избыточного тепла (горячая ванна, теплая одежда, обувь).

Летальный злокачественный БЭ, полидиспластический дистрофический БЭ (формы Герлитца), наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется в первые дни после рождения буллами на волосистой части головы, вокруг рта, на лбу, туловище. Пузыри могут сливаться, но после вскрытия эрозии не эпителизируются, кровоточат. Симптом Никольского положителен. Характерны поражения больших участков кожных покровов, слизистых оболочек, в том числе бронхиол. Ладони и стопы не поражены. Пороки развития и отторжение ногтевых пластинок, волос и другие врожденные дисплазии, наслоение вторичной пиогенной инфекции и далее развитие сепсиса — типичные черты. Погибают дети обычно в течение первых 3 мес. жизни от сепсиса.

Рецессивная дистрофическая форма БЭ (вариант Халлориеу—Сименса). Пузыри и большие участки обнаженной кожи после их вскрытия могут быть уже при рождении. Пузыри на всех участках тела иногда наполнены геморрагическим содержимым (на ягодицах, стопах, лопатках, локтях). После заживления эрозий типично образование келоидных рубцов, приводящих к контрактурам, депигментации или пигментации. Характерно образование милиумподобных кист в области рубцов, деформация ногтевых пластинок кистей и стоп, атрофия концевых фаланг. Симптом Никольского положителен. Типично поражение слизистых оболочек (полости рта, глаз, гортани, глотки с развитием кератита, стенозов гортани и пищевода). Часты дизэмбриогенетические стигмы или пороки развития внутренних органов, задержка физического развития, дистрофия зубов в дальнейшем. И из-за поражений кожи, и из-за имеющегося иммунодефицита у больных часто возникают бактериальные инфекции, от которых они и умирают, чаще в школьном возрасте.

Дифференциальный диагноз БЭ проводят с врожденным сифилисом, буллезной ихтиозиформной эритродермией, пиококковым пемфигоидом, синдромом Лайелла, эксфолиативным дерматитом Риттера. В сомнительных случаях прибегают к гистологическому изучению пораженных участков кожи (в том числе и при помощи иммунофлюоресцентных моноклональных антител). В конце прошлого века обратили внимание на то, что, наряду с наследственным энтеропатическим акродерматитом вследствие дефицита цинка, у недоношенных детей, длительно находящихся на парентеральном питании без добавления цинка, а также у больных муковисцидозом могут развиться буллезные и другие поражения кожи с последующим изъязвлением. Их тоже надо иметь в виду, но они развиваются гораздо позже, чем проявления врожденного БЭ.

Лечение. Специфической терапии нет. Системное лечение глюкокортикоидами не эффективно, так же как и витамином Е внутрь, в то время как внутримышечное назначение витамина Е (в дозе 10 мг/кг на курс 10 инъекций) может ока-

зать положительный эффект. Глюкокортикоиды назначают лишь при рецессивной дистрофической форме БЭ для уменьшения выраженности рубцового процесса, в частности в пищеводе. Очень важна рациональная организация ухода с использованием мягкого льняного и другого хлопчатобумажного белья, предупреждение переохлаждения или перегревания. Теплые ванны могут провоцировать процесс образования волдырей, а потому температура в них должна быть лишь термонейтральной; показаны ванны с отварами череды, ромашки, настоев дубовой коры, а также добавлением калия перманганата, цинка сульфата. Волдыри можно вскрывать проколом (но не срезать «верхушку»). Поверхность эрозий можно смазывать 1—2% водными растворами анилиновых красителей или накладывать компрессы с изотоническим раствором натрия хлорида, 0,25—0,5% раствором нитрата серебра. После смазывания эрозий или компрессов наносят дерматоловую, гелиомициновую или токоферолоные мази 1—2% концентрации. При тенденции к образованию рубцов применяют и глюкокортикоидные мази. Учитывая частое развитие у таких детей анемии, необходимо назначать им с 2-недельного возраста профилактические дозы железа (2 мг/кг/сут.), поливитамины. Из изучаемых в настоящее время методов лечения отметим назначение фенитоина (дифенина), ретиноидов (акутана). Типичным осложением является инфицирование и развитие тяжелых инфекционных процессов. В плане профилактики этого применяют внутривенно иммуноглобулины (пентаглобин, гарбиглобин и др.).

Недержание пигмента (синдром Блоха—Сульцбергера) — заболевание с поражением структур как экго-, так и мезодермальных слоев кожи, наследующееся по сцепленному с Х-хромосомой доминантному типу и проявляющееся лишь у девочек (у плодов мужского пола летальный эффект отмечается с прерыванием беременности, а если болезнь развилась у мальчика, то надо исключать синдром Клайнфельтера и другие варианты генетического мозаицизма). Ген картирован — Xq 28 при наследственной форме и Xql 1 - при спорадической.

Поражение кожных покровов у большинства детей протекает длительно; выявляется в первые 2 нед. жизни и проходит, как правило, 4 фазы: 1) эритематозные и уртикарные (волдыри, пузырьки, пузыри) экзантемы преимущественно на конечностях и туловище; 2) развитие через несколько месяцев гиперкератических, бородавчатых и лихеноидных узелков; 3) появление пигментации коричнево-серого или шоколадного цвета в виде так называемых «брызг грязи»; 4) остаточная пигментация, иногда исчезающая, а иногда оставляющая после себя едва заметную атрофию кожи. Патогномоничным признаком первой (волдырной) фазы является эозинофилия в периферической крови. Важно помнить, что у 80% больных имеются пороки развития мозга и/или внутренних органов (микроцефалия, спастические параличи, атаксия, эпилепсия, олигофрения и др., сердца, костей, а в дальнейшем зубов), глаз (катаракта, псевдоглиома, страбизм, голубые склеры и др.), кожи (алопеции, атрофии и др.), костной системы.

Лечение симптоматическое (общее и местное).

Элерса—Данлоса синдром. В отличие от больных с синдромом вялой кожи, дети с синдромом Элерса—Данлоса имеют гиперэластичную, гиперрастяжимую, «резиновую» кожу. Складку кожи можно легко и достаточно сильно растянуть, но после прекращения усилия она быстро исчезает. Популяционная частота синдрома — 1:100 000. Описано 10 его вариантов, при которых обнаружена и вариабельность клинической картины, генетических и биохимических находок, касающих-

ся дефектов обмена коллагена кожи и других органов, — определяющей патологии синдрома Элерса—Данлоса. Первые три варианта синдрома наследуются аутосомно-доминантно, остальные — аутосомно-рецессивно (V вариант — сцеплено с Х-хромосомой). При первых трех вариантах синдрома характер дефекта коллагена не установлен, при IV варианте обнаружен дефицит третьего типа коллагена, при V— дефицит лизилоксидазы, при VI — лизилгидроксилазы, при VII — проколлагенплатидазы, при IX — сниженная активность лизилоксидазы, а при X — дефицит фибронектина.

Клиническое течение болезни вариабельно. Ребенок может родиться недоношенным. Помимо упоминаемых кожных симптомов, характерны генерализованная или ограниченная кистями и стопами гиперподвижность суставов, повышенная ранимость кожи с образованием после травм «папиросных», келоидных рубцов, слабость связочного аппарата, варикозное расширение вен, подкожные псевдоопухоли в местах давления на локтях и коленях, голубые склеры, подвывих хрусталика, отслойка сетчатки, грыжи, сколиоз, аневризма аорты, мегаколон. Для большинства больных характерна склонность к кровоточивости как из-за дефектного коллагена, дефицита фибронектина, так и из-за тромбоцитопатии с нарушением агрегации тромбоцитов на коллаген и другие агонисты. Хрупкость тканей создает трудности при хирургических операциях, послеоперационные швы заживают очень плохо.

Лечение не разработано и пока возможно только симптоматическое. При Х варианте синдрома возможно переливание крови, фибронектина, но эффект кратковременен.

Эктодермальшия дисплазия ангидремическая (синдрома Криста—Сименса—Турена) — наследуемое по сцепленному с Х-хромосомой, рецессивному типу заболевание (полностью проявляется только у мальчиков), обусловленное гипоплазией потовых желез. В период новорожденное™ может проявляться шелушением кожных покровов, образованием чешуек, легкостью возникновения гипертермии при перегревании. Кожные покровы относительно бледные, сухие, вокруг глаз морщины, гиперпигментация, редкие, сухие волосы. Лоб большой с выступающими надбровными дугами и лобными буграми, запавшая и широкая переносица, полные выступающие вперед губы, деформированные уши. В дальнейшем характерны частые беспричинные подъемы температуры тела при перегревании, гиподонтия, адонтия, аномальная форма зубов, гипоплазия молочных желез и сосков. Могут быть гипоплазированы слезные, бронхиальные железы, а также железы желудочно-кишечного тракта и носовой полости с развитием соответствующих клинических расстройств, повышена частота атопических болезней кожи и дыхательных путей. Характерен гиперкератоз ладоней. Женщины-носительницы рецессивного гена могут иметь отдельные черты синдрома. Лечение — симптоматическое, избегать перегревания, уход за слизистыми носа и др.

Синдром эктродактилии, эктодермальюй дисплазии, расщелины губы и неба (ЭЭС) включает экстродактилию (отсутствие одного или нескольких пальцев рук или ног) или синдактилию, клинодактилию, эктодермальную дисплазию (диффузная гипопигментация кожи и волос, редкие, тонкие волосы, редкие брови и ресницы, сухая кожа, гипоплазия ногтей, множественные пигментации кожи и/или невусы, пороки почек, а в последующем — микродонтия или частичная адонтия, неправильная форма зубов, множественный кариес из-за гипоплазии

эмали зубов, глухота разной выраженности, гипоплазия сосков молочных желез, фотофобия, блефарит, телекант, задержка физического развития) и одно- или двусторонние расщелины губы и неба. Наследование аутосомно-доминантное. Часто наслоение кандида-инфекций кожи и слизистых. Лечение - симптоматическое.

НЕОНАТАЛЬНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Новорожденные от матерей с острой, подострой и клинически латентной системной красной волчанкой (СКВ) или другими диффузными болезнями соединительной ткани могут иметь транзиторные (в течение нескольких месяцев) кожные волчаночные поражения, нарушения сердечного ритма — врожденный сердечный блок, гематологические аномалии (тромбоцитопения, лейкопения и гемолитическая анемия), а также иммунологические признаки СКВ.

Только у 50% матерей таких детей имеются признаки СКВ в родах, но у всех есть аутоантитела SS-A и SS-B, которые и проникают через плаценту к плоду. 90-95% матерей имеют HLA-DR-2 или HLA-DR-3 фенотипы. Лечение матери глюкокортикоидами снижает тяжесть миокардита у плода, но не уменьшает частоту и тяжесть нарушений сердечного ритма. Показаниями для лечения матери глюкокортикоидами могут быть ЭКГ-изменения у плода в III триместре беременности. Дети с неонатальной красной волчанкой (НКВ) могут иметь любой HLA-фенотип.

Кожные поражения у ребенка с НКВ, вызванные вышеупомянутыми антителами, могут появляться в течение первого месяца жизни (реже 3 мес): на лице, плечах, волосистой части головы развивается кольцевидная или полициклическая эритема. Солнечное излучение, фототерапия, УФО могут провоцировать их появление или усиливать выраженность. В течение 4–6 мес. жизни кожные изменения исчезают, как правило, бесследно. Помимо этого типичны различные варианты нарушения сердечной проводимости, развивающиеся у плода уже в III триместре беременности под влиянием материнских противосердечных антител. Возможны и полные сердечные блокады, приводящие к смерти ребенка. Только у 6—10% детей с нарушениями сердечного ритма имеются кожные изменения. У 10% детей с НКВ имеется тромбоцитопения и петехиально-пятнистые геморрагии. Реже выявляют лейкопению, гемолитическую анемию, гепатит. Диагноз ставят на основании анамнестических, клинических и иммунологических, а также ЭКГ-данных.

Лечение. Избегать попадания прямых солнечных лучей на кожу ребенка первого полугодия жизни. Местные поражения можно смазывать 1% гидрокортизоновой мазью. Системное лечение глюкокортикоидами, плазмоферез и другая системная терапия не показаны. При сердечной недостаточности и нарушениях проводимости, сердечного ритма проводят симптоматическое лечение. Хотя к 3–6 мес. жизни, когда из крови исчезают материнские антитела, все проявления НКВ также исчезают, но отдаленный прогноз не вполне ясен. Описаны пока единичные дети с НКВ, у которых в подростковом возрасте и юности развилась СКВ.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ СОСТОЯНИЯ И БОЛЕЗНИ КОЖИ

Опрелости — воспалительные процессы кожи в местах, где она подвергается раздражению мочой и калом или трением грубыми пеленками. Известное значение имеет индивидуальное предрасположение; легкое появление опрелостей при правильном уходе — признак экссудативного диатеза. За рубежом опрелости относят к пеленчатым дерматитам, часто осложняющимся наслоением инфекции, вызванной *Candida albicans.*

Клиническая картина. Опрелости чаще возникают в области ягодиц, нижней части живота, половых органов, реже за ушами, в шейных, подмышечных, паховых, бедренных и других складках. Различают три степени опрелости: I — умеренное покраснение кожи без видимого нарушения ее целости; II — яркая краснота с видимыми эрозиями; III — мокнущая краснота кожи в результате многочисленных слившихся между собой эрозий, возможно образование язвочек. Опрелости II **и** III степени легко инфицируются.

Лечение. Самое главное — часто пеленать ребенка, не допускать длительного пребывания в мокрых пеленках, не использовать подкладные клеенку, пластиковые пленки или трусы. Показаны ежедневные гигиенические ванны с раствором калия перманганата (1:10 000), танином (1% раствор), отварами ромашки, липового цвета или настоем дубовой коры. После ванны место опрелости следует осторожно промокнуть пеленкой и смазать детским кремом или 2% таниновой мазью, метилурациловой мазью, стерильными подсолнечным или касторовым, оливковым маслом. При наличии эрозии или язвочек рекомендуется смазывать 1% водными растворами анилиновых красителей или болтушкой; следующего состава:

Talcii veneti	или	Zinci oxydati
Zinci oxydait aa 20,0		Glycerini
Aq. plumbi 50,0		Aq. destillate aa 15,0
MDS: Наружное		MDS: Наружное

При сильном мокнутии кожи, помимо открытого пеленания, показаны влажные примочки с 1—2% растворами танина, 0,25% раствором серебра азотнокислого, буровской жидкостью (Liquor Burowi 1 ст. л. на стакан воды), а также местное ультрафиолетовое облучение. (Лечение кандидозных дерматитов - см. гл. XV.)

Потница. Распространенное или локализованное поражение кожи, связанное с гиперфункцией потовых желез и расширением их устьев, а также кровеносных сосудов вокруг них, которые как бы просвечивают через кожу. Появление потницы обусловлено перегреванием и недостаточным уходом за кожей.

Клиническая картина — обилие мелких (1—2 мм в диаметре) красных узелков и пятен на шее, внизу живота, верхней части грудной клетки, в естественных складках кожи — паховых, подмышечных и др. Иногда заметны беловатые пузырьки. Общее состояние, аппетит, поведение, сон у детей с потницей не нарушены, температура тела — нормальная. Кожа при потнице может легко оказаться входными воротами для стрептококковой и стафилококковой инфекции (инфицированная потница).

Лечение — устранение дефектов ухода, гигиенические ванны в кипяченой воде **с** добавлением раствора калия перманганата до приобретения водой слабо-розового цвета, последующее припудривание индифферентными присыпками (детская, тальк с цинком).

Сальный ихтиоз — своеобразное состояние кожи, в основе которого лежит усиленное выделение засыхающего секрета сальных желез. После исчезновения физиологической эритемы в первые дни жизни у ряда новорожденных отмечается обильное физиологическое шелушение кожных покровов. При этом иногда тело ребенка как бы покрыто плотной коркой, состоящей из эпителиальных клеток и волосков, носящей в быту название «щетинка». После нескольких теплых ванн (температура 38—39°С) с последующим смазыванием индифферентным кремом (детский, ланолиновый) корки отторгаются, и кожа приобретает нормальный вид.

Отеки внизу живота, в области половых органов, так же как и водянка яичка у мальчиков, могут быть проявлением гормонального криза и проходят без всякого лечения в конце первой — на второй неделе жизни (см. гл. IV). Отек тыла стоп может быть первым признаком синдрома Тернера (хромосомная аномалия с набором половых хромосом ХО), пороков развития почек, лимфатических сосудов. Лимфатический отек костей и стоп новорожденного, имеющий вид тестоватой припухлости (именно такой отек и типичен для синдрома Тернера), иногда держится несколько недель и месяцев, а затем без лечения исчезает. В то же время отеки могут быть проявлением патологического состояния почек, сердечно-сосудистой системы, инфекций, в том числе и внутриутробных.

Адипонекроз (очаговый некроз подкожной жировой клетчатки) — хорошо отграниченные плотные узлы, инфильтраты размером 1–5 см в диаметре (иногда и больше) в подкожном жировом слое области ягодиц, спины, плеч, конечностей. Появляются на 1—2-й неделе жизни. Кожа над инфильтратами либо не изменена, либо несколько цианотична, фиолетово-красного или красного цвета, позже становится бледной. Иногда инфильтраты болезненны при пальпации. Очень редко в центре инфильтратов развивается размягчение и далее происходит вскрытие с выделением небольшого количества белой крошковидной массы. Общее состояние ребенка не нарушено, температура тела — нормальная. Общепринято мнение о ведущем значении в этиологии адипонекроза местной травмы (наложение щипцов и др.), внутриутробной гипоксии, охлаждения. При гистологическом исследовании таких инфильтратов обнаруживают гранулематозную реакцию — фибробласты, гистиоциты, гигантские и эпителиоидные клетки на месте некрозов подкожной жировой клетчатки с дальнейшей фиброзной реакцией, реже — кальцификатами. Прогноз благоприятный. Инфильтраты исчезают самопроизвольно без лечения за несколько недель, иногда 3–5 мес. Множественные адипонекрозы характерны для детей, у которых имеются особенности липидного обмена, а потому у них желательно оценить его лабораторно. Лечение обычно не требуется, но можно назначить тепловые процедуры (соллюкс, сухие повязки с ватой, СВЧ). При распространенном процессе можно назначить также витамин Е.

Дифференциальный диагноз проводят со склеремой и склередемой, при которых уплотнение кожи — диффузное, особенно при склереме, сопровождается неподвижностью суставов. При бактериальных абсцессах общее состояние детей нарушено (лихорадка, признаки интоксикации, анемия и др.), кожа над очагом поражения гиперемирована, а при пальпации горяча на ощупь, возможна флюктуация.

Склередема — своеобразная форма отека в области бедер, икроножных мышц, стоп, лобка, гениталий, сопровождающаяся в дальнейшем твердеющей припухлостью кожи и подкожного жирового слоя. Кожа в участках поражения напряжена, бледная, иногда с цианотичным оттенком, холодна на ощупь, не собирается

в складку. На месте надавливания остается ямка. Этиология и патогенез окончательно не ясны. Ведущее значение придается охлаждению ребенка с инфекционным заболеванием, гипоксическими и септическим состояниями, недостаточностью питания. Наблюдается обычно у недоношенных и детей вышеуказанной группы. Появляется между 2—4-м днями жизни, реже позже. При тяжелом течении поражается почти все тело ребенка, включая подошвы и ладони. Общее состояние ребенка — тяжелое, он вял, малоподвижен или обездвижен, аппетит отсутствует, имеется тенденция к гипотермии, брадикардии, брадипноэ. Прогноз определяется сопутствующими заболеваниями, ибо сама склередема при хорошем уходе, рациональном вскармливании, согревании проходит через несколько недель, хотя у некоторых детей развивается гиперкальциемия.

Лечение при склередеме сводится к тщательному, но осторожному согреванию (помещение ребенка в кувез, соллюкс и др.) в сочетании с щадящим массажем, лечением инфекционного заболевания (антибиотики, иммуноглобулин внутривенно и др.), а также назначением витамина Е (15 мг/кг/сут внутримышечно или внутрь). Иногда хороший эффект оказывает смазывание пораженного участка раствором йода («йодная сеточка») 1 раз в день с последующим (через 10 мин) смыванием йода 70% спиртом. Учитывая склонность к гаперкальциемии детям до 2 месяцев не назначают витамин D и препараты кальция. Профилактика — предупреждение охлаждения ребенка.

Склерема — тяжелое заболевание кожи и подкожной жировой клетчатки, развивающееся, как правило, у недоношенных (преимущественно) или у детей с тяжелым поражением мозга в середине — конце первой недели жизни, реже на 2-й неделе. В области икроножных мышц на голени, на лице, бедрах, ягодицах, туловище, верхних конечностях появляются диффузные каменной жесткости уплотнения кожи и подкожной жировой клетчатки. Кожную складку над участком уплотнения собрать не удается, а при надавливании пальцем углубления не остается. Кожа холодная на ощупь, бледноватого или красновато-цианотичного, иногда с желтушным оттенком цвета. Пораженные части тела представляются атрофичными, подвижность конечностей резко снижена, лицо маскообразное. На подошвах, ладонях, мошонке, половом члене уплотнения отсутствуют. Температура тела обычно понижена, аппетит резко снижен, типичны приступы апноэ и другие респираторные нарушения, низкое АД. Как правило, имеются также и признаки инфекции — пневмония, сепсис, гастроэнтерит или др.

Этиология и патогенез не вполне ясны. В подкожном жировом слое повышено количество триглицеридов и отношение насыщенных жирных кислот к ненасыщенным (особенно велико количество пальмитина и стеарина), видны кристаллы жиров. Признаков активного выраженного воспаления не находят. Склерема обычно представляет собой проявление грамотрицательного сепсиса или внутриутробного микоплазмоза, хотя бывает и при других инфекциях.

Лечение — комплексная терапия инфекционного процесса, согревание, адекватное питание и поддержание баланса жидкости и электролитов, внутримышечное введение витамина Е (20 мг/кг/сут). В рандомизированных исследованиях положительный эффект терапии глюкокортикоидами не доказан. Неплохой эффект может быть от «йодной сеточки», наносимой на очаг поражения раз в сутки. Напомним при этом, что обработка даже небольших участков кожи 5% раствором йода может привести к угнетению функции щитовидной железы, особенно у недоно-

шенного ребенка. Прогноз при склереме зависит прежде всего от прогноза того заболевания, течение которого она осложнила.

Себорейный дерматит (СД) возникает на 1—2-й неделе, иногда в конце первого месяца жизни и под влиянием рациональной терапии разрешается не позднее 3-го месяца жизни.

Этиология не установлена. У большей части детей СД не является атопической болезнью, хотя у части из них в дальнейшем действительно развиваются детская экзема и другие аллергодерматозы. В большинстве же случаев отмечают тяжелую и/или длительную нефропатию, гепатохолецистит или другую хроническую желудочно-кишечную патологию у матери во время беременности. Второй отличительной чертой являются дефекты питания матери во время беременности — дефициты витаминов, ненасыщенных жирных кислот, злоупотребление продуктами, содержащими так называемые «облигатные аллергены». Нередко имеет место факт перенесения детьми гипоксии разной выраженности, наличие у них перинатальной энцефалопатии, инфекционной патологии. Патогенез не уточнен.

Клиническая картина. При *легкой форме СД* в естественных складках на фоне гиперемии появляются пятнисто-папулезные элементы, покрытые отрубевидными чешуйками по периферии. Общее состояние не нарушено.

При *среднетяжелой форме СД* эритема и шелушение распространяются на туловище и конечности, голову. Чешуйки на голове напоминают «картофельные чипсы». Ребенок становится беспокойным, появляются срыгивания, учащается стул. При *тяжелом течении* обилие жировых чешуек на голове создает впечатление как бы коры («чепец младенца»), поражение кожи распространяется на 2/3 ее площади в виде гиперемии, инфильтрации, отрубевидного шелушения. В области бедренных, подмышечных и других естественных складок могут быть, помимо гиперемии и чешуек, мацерация, мокнутие, образование трещин. Общее состояние больных нарушено (ребенок беспокоен, реже вялый), прибавки массы тела отсутствуют или невелики, аппетит снижен, имеются диспепсические явления, анемия.

Лечение. При СД у детей, находящихся на естественном вскармливании, важно обратить внимание на диету матери и исключить продукты, содержащие облигатные аллергены, резко ограничить или исключить продукты промышленного консервирования, а иногда назначить пищеварительные ферменты, бифидумбактерин. Основа лечения детей с СД — местная терапия с использованием дезинфицирующих и кератопластических средств: 1—2% таниновая мазь, 1% индометациновая, 2% ихтиоловая, 3% висмутовая, 3% нафталановая, 0,6% инталовая мази. За рубежом широко используют нейтральные шампуни фирмы «Джонсон и Джонсон». Участки мокнутия смазывают 1% раствором бриллиантового зеленого или метиленового синего, 0,25% раствором цинка сульфата, отварами ромашки, подорожника, корня алтея. Показано назначение внутрь или парентерально витамина B6. Полезно также назначение ферментов желудочно-кишечного тракта — разведенного желудочного сока, панкреатина, панзинорма или др.

Десквамативная эритродермия Лейнера—Муссу — генерализованный дерматоз детей первого квартала жизни, характеризующийся тяжелым течением, но вполне благоприятным прогнозом при рациональном лечении.

Этиология и патогенез. Многие дерматологи считают, что этот дерматоз — генерализованная форма СД, а потому в этиологии и патогенезе не видят различий. Вместе с тем, для детей с болезнью Лейнера более характерны инфекционные про-

цессы (пиококковые, дрожжевые), гиповитаминозы (как у матери, так и у ребенка) А, Е, биотина, фолиевой кислоты, группы В, дисфункция фагоцитоза. У части детей выявляется наследуемая по аутосомно-доминантному типу дисфункция С5-фракции комплемента.

Клиническая картина. У большинства детей заболевание начинается на первом месяце жизни, реже позднее. Проявляется покраснением кожи ягодиц, паховых складок, затем весь кожный покров становится ярко гиперемированным, инфильтрированным и обильно шелушащимся с отделением отрубевидных или пластинчатых чешуек. На волосистой части головы типичны жирные чешуйки, напоминающие «картофельные чипсы», скапливающиеся в виде коры и образующие «чепец младенца». Поражения спускаются на лоб и надбровные дуги. В области складок — мокнутия, трещины. Общее состояние детей тяжелое: беспокойство, плохой аппетит, прогрессирующее падение массы тела и анемизация, диспепсические явления (обильные срыгивания, рвота, частый жидкий стул), воспалительные изменения в периферической крови. Характерным является присоединение очагов инфекции — отита, пневмонии, инфекции мочевых путей, гнойных конъюнктивитов, пиодермии и даже сепсиса.

Дифференциальный диагноз особенно труден с атопической экземой, ибо морфологически элементы на коже трудно различимы. Следует принимать во внимание, что для СД и болезни Лейнера не типичны зуд, микровезикулы, «серозные колодцы», лихенизация кожи. Дифференциальный диагноз проводят также с различными формами врожденного ихтиоза, эксфолиативным дерматитом, врожденным сифилисом.

Лечение. Терапия практически аналогична вышеописанной при СД, но, кроме того, необходима антибиотикотерапия (ампиокс, цефалоспорины в сочетании с аминогликозидами), рациональная регидратационная терапия (чаще речь идет о парентеральном питании и обязательном использовании поливитаминов — см. гл. VI). Показано также парентеральное назначение витаминов Вβ, B_5, энтеральное — бифидумбактерина, пищеварительных ферментов (конечно, при энтеральном питании). Учитывая достаточную частоту дефектов комплемента, производят переливания свежезамороженной плазмы, иммуноглобулина, кратность которых определяется оценкой клинического эффекта и течением болезни.

Прогноз, несмотря на тяжесть течения, обычно благоприятный.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ

Стафилодермии. *Везикулопустулез* (стафилококковый перипорит) — заболевание, которое может начаться в середине раннего неонатального периода: на коже ягодиц, бедер, естественных складок, головы появляются мелкие поверхностно расположенные пузырьки размером до нескольких миллиметров, наполненные вначале прозрачным, а затем мутным содержимым. Морфологическим субстратом заболевания является воспаление в области устьев эккринных потовых желез. Течение заболевания, как правило, доброкачественное. Пузырьки лопаются через 2—3 дня после появления; образовавшиеся вследствие этого маленькие эрозии покрываются сухими корочками, не оставляющими после отпадения рубцов или пигментации.

Пузырчатка новорожденных (пемфигус, пиококковый пемфигоид) может протекать в двух формах: доброкачественной и злокачественной.

Доброкачественная форма характеризуется появлением (на фоне эритематозных пятен) пузырьков и небольшого размера пузырей (до 0,5—1 см в диаметре), наполненных серозно-гнойным содержимым. Пузыри могут находиться на разных стадиях развития, имеют незначительно инфильтрированное основание, вокруг пузыря отмечается венчик гиперемии. Локализуются обычно в нижней половине живота, около пупка, на конечностях, в естественных складках. Высыпание пузырей может продолжаться несколько дней. Симптом Никольского отрицательный. После вскрытия пузырей появляются эрозии. Характерно, что на месте бывших пузырей корки не образуются. Состояние новорожденных может быть не нарушено или среднетяжелое. Возможно повышение температуры тела до субфебрильной. Интоксикация при данной форме заболевания обычно отсутствует, однако дети могут становиться беспокойными или отмечается некоторая вялость, уменьшение или отсутствие прибавки массы тела. При своевременно начатом активном лечении выздоровление наступает через 2—3 нед. от начала заболевания.

Злокачественная форма пузырчатки новорожденных характеризуется появлением на коже большого количества вялых пузырей, преимущественно больших размеров — до 2—3 см в диаметре (такие пузыри называют фликтенами). Кожа между отдельными пузырями может слущиваться. Симптом Никольского может быть положительным. Состояние детей тяжелое, выражены симптомы интоксикации. Температура тела поднимается до фебрильной. Внешний вид ребенка напоминает таковой у больного сепсисом. В клиническом анализе крови характерен лейкоцитоз с нейтрофилезом и сдвигом влево до молодых форм, повышенная СОЭ и анемия разной степени тяжести. Заболевание нередко заканчивается сепсисом.

Дифференциальную диагностику пузырчатки новорожденных следует проводить с другими видами пиодермии, врожденным буллезным эпидермолизом, врожденным сифилисом, эритродермией Лейнера.

Эксфолиативный дерматит Риттера — наиболее тяжелая форма стафилококковых пиодермии новорожденных, которую можно рассматривать как септический вариант течения пемфигуса. Вызывается госпитальными штаммами золотистого стафилококка, продуцирующими экзотоксин — эксфолиатин. Заболевание начинается в конце 1-й — начале 2-й недели жизни с появления покраснения, мокнутия кожи и образования трещин в области пупка, паховых складок, вокруг рта. Ранее начало, как правило, характеризуется наиболее тяжелым течением болезни. В течение нескольких часов яркая эритема распространяется на кожу живота, туловища, конечностей. В дальнейшем на различных участках тела появляются вялые пузыри, трещины, наблюдается слущивание эпидермиса, оставляющее обширные эрозии. Симптом Никольского у большинства детей положительный. Тело новорожденного имеет вид обожженного кипятком. На фоне заболевания нередко возникают другие очаги гнойной инфекции: омфалит, отит, конъюнктивит, пневмония, энтероколит и др., т.е. развивается сепсис.

Состояние больных тяжелое: дети отказываются от груди, становятся беспокойными, выражены симптомы интоксикации. Заболевание сопровождается фебрильной температурой, резкими воспалительными изменениями в анализе крови. Через 1—2 нед. от начала заболевания вся кожа новорожденного гиперемиро-

вана, и на больших участках образуются эрозии вследствие накопления экссудата под эпидермисом с последующей отслойкой последнего, присоединяются симптомы, обусловленные появлением эксикоза.

В случае благоприятного исхода заболевания вслед за эритематозной и эксфолиативной стадиями наступает эпителизация эрозивных поверхностей без образования рубцов или пигментации.

Стафилококковый синдром обожженной кожи (ССОК) вызывают стафилококки II фаговой группы, продуцирующие экзотоксин, названный эксфолиатином. Многие зарубежные педиатры не делают различий между ССОК и эксфолиативным дерматитом Риттера.

У больных появляется интенсивная, генерализованная эритема, начинающаяся чаще с лица и распространяющаяся по протяжению на другие участки кожного покрова. Характерен отек, начинающийся вокруг глаз, на лице иногда имеющий вид полос, располагающийся также вокруг рта и носа и придающий «сердитое», «печальное» выражение лицу ребенка. Покрасневшая кожа очень чувствительна к прикосновению — появляются волдыри, отслоение эпидермиса, т.е. положителен симптом Никольского. Отслойка эпидермиса начинается на лице, но быстро появляется на других участках тела, образуя причудливые картины обнаженных участков зернистых слоев кожи — перчатки, носки и др. У детей могут быть явления токсикоза: беспокойство, плохой аппетит, лихорадка, признаки обезвоживания. Конечно, признаки обезвоживания связаны и с большими потерями жидкости с пораженных кожных покровов. В то же время у многих детей нет признаков выраженной интоксикации, температура тела нормальная, дети хорошо сосут. Необходимо следить за возможным появлением других очагов инфекции — конъюнктивитов, омфалитов, отитов и др. Приблизительно через 2—3 дня после эксфолиации обнаженные участки подсыхают и заживают без образования каких-либо следов. Иногда скарлатиноподобная десквамация кожи идет и без образования пузырей.

Эксфолиативный дерматит Риттера — более тяжелая болезнь, чем ССОК; она протекает с более глубоким поражением кожного покрова и является, как правило, проявлением или вариантом течения стафилококкового сепсиса. При ССОК не поражаются базальные слои кожи, течение болезни более доброкачественное, и сепсис чаще не развивается. Конечно, существуют и пограничные случаи; когда дифференциальный диагноз труден, надо диагностировать ССОК как более общий диагноз.

Псевдофурункулез Фигнера — заболевание, которое может начинаться так же, как перипорит, с дальнейшим распространением процесса на всю потовую железу. Возможно первичное появление подкожных узлов размером от нескольких миллиметров до 1—1,5 см багрово-красного цвета. В дальнейшем в центре узлов появляется гнойное содержимое. Наиболее частая локализация — кожа волосистой части головы, задняя поверхность шеи, кожа спины, ягодиц, конечностей. Типичны повышение температуры, симптомы интоксикации, реакция региональных лимфатических узлов, метастазирование гнойных очагов. В анализе крови отмечаются анемия, лейкоцитоз со сдвигом влево, нейтрофилез, повышение СОЭ.

Мастит новорожденных — тяжелое заболевание, начинающееся на фоне физиологического нагрубания грудных желез. Клинически проявляется увеличением одной железы, ее инфильтрацией. Гиперемия в первые дни может отсутствовать

или быть нерезко выраженной. Пальпация болезненна — ребенок плачет, проявляет беспокойство. Вскоре гиперемия кожи над железой усиливается, появляется флюктуация. Состояние ребенка обычно ухудшается, он плохо сосет, повышается температура тела, появляются симптомы интоксикации. Из выходных протоков грудной железы при надавливании или спонтанно появляется гнойное отделяемое. Заболевание опасно метастатическими гнойно-септическими осложнениями.

Некротическая флегмона новорожденных — одно из наиболее тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных.

Заболевание начинается с появления на небольшом участке кожи красного пятна, обычно плотного на ощупь; в дальнейшем в его развитии можно выделить 4 стадии.

Начальная стадия (островоспалительный процесс) характеризуется быстрым, в течение нескольких часов, распространением очага поражения, принимающего значительные размеры. Темпы поражения подкожной жировой клетчатки (гнойное расплавление) обычно опережают скорость изменения кожи. Этому способствует наличие богатой сети лимфатических сосудов и широких лимфатических щелей.

Альтеративно-некротическая стадия возникает уже через 1—1,5 сут. от начала заболевания, цвет пораженного участка кожи приобретает багрово-синюшный оттенок, в центре возникает размягчение. В некоторых случаях при пальпации кожи при переходе на пораженный участок отмечается симптом «минус-ткани».

Стадия отторжения характеризуется омертвением отслоенной кожи, после удаления которой образуются раневые дефекты с подрытыми краями и гнойными карманами.

Стадия репарации — развитие грануляций, эпителизация раневой поверхности с последующим образованием рубцов.

Заболевание у большинства детей протекает с интоксикацией, присоединяющейся обычно во II стадии. Характерны лихорадка, рвота, диспепсические явления, возникновение метастатических очагов инфекции, что позволяет трактовать данную патологию как сепсис.

Лечение. ***Противоэпидемические мероприятия*** при появлении больного с любой формой пиококкового пемфигоида в отделении новорожденных заключаются в немедленном переводе ребенка в специализированное отделение детской больницы. Прием новорожденных в палату, откуда был удален больной, прекращают. Всем новорожденным, находившимся в контакте с больным, производят смену пеленок и одеял, назначают бифидумбактерин. Санитарная обработка помещения проводится в соответствии с инструкцией. Кожные покровы новорожденных, находившихся в одной палате с больным, осматриваются дежурным педиатром во время каждого пеленания детей.

Местная терапия. Лечение *везикулопустулеза* обычно заключается в коррекции режимных моментов, проведении гигиенических ванн (с учетом состояния пупочной ранки) с применением дезинфицирующих средств (раствор калия перманганата 1:10 000, отвары чистотела, ромашки). До проведения гигиенической ванны гнойнички удаляют стерильным материалом, смоченным в 70% спирте. Показано двукратное в день местное применение 1—2% спиртовых растворов неанилиновых красителей или бриллиантового зеленого. Дезинфицирующим дей-

ствием обладает также присыпка ксероформа. Целесообразно местное УФ-облучение. В редких случаях при значительном количестве элементов у ослабленных новорожденных, наличии температурной реакции **и** воспалительных изменений в крови показана госпитализация **и** лечение, как при пемфигусе.

При *пузырчатке новорожденных* прокалывают пузыри, отправляют содержимое на посев и бактериоскопию, после чего обрабатывают мупипроциновой мазью (бактробан). При проведении данной манипуляции нельзя допустить попадания содержимого пузыря на здоровые участки кожи.

При *эксфолиативном дерматите Риттера и ССОК* очень важно поддержание нормальных температуры тела («температурная защита») и жидкостно-электролитного баланса, щадящий уход за кожей. Первую задачу решают, помещая ребенка под источник лучистого тепла или в специальный каркас, кувез и регулярно контролируя температуру тела (каждые 2—3 часа), после измерения которой поддерживают или меняют температуру окружающего воздуха. Если позволяет состояние ребенка, то 1—2 раза в день его купают в стерильной воде температурой 37—38°С с добавлением настоев ромашки, чистотела, череды. Участки непораженной кожи смазывают 1—2% водными растворами анилиновых красителей, а на пораженные накладывают компрессы с жидкостью Бурова, стерильным изотоническим раствором натрия хлорида с добавлением 0,1% раствора нитрата серебра, смазывают 0,5% раствором калия перманганата. Небольшие участки эксфолиации можно смазывать мазью с бацитрацином. Смягчающие кремы с 0,1% витамина А и др. применяют при подсыхающих поражениях. Стерильные негрубые пеленки, уход с минимальной травматизацией кожи — непременные условия лечения всех детей с пиодермиями. При обильных мокнутиях с целью адсорбции серозного содержимого и защиты кожи от раздражения пеленкой применяют присыпку из 5% окиси цинка с тальком. Воздух в боксе, где лежит ребенок, 4 раза в день обеззараживают бактерицидной лампой (ребенка, конечно, при этом закрывают).

Лечение *псевдофурункулеза Фигнера, мастита и некротической формы флегмоны* новорожденных проводят совместно педиатр и детский хирург, который определяет показания для проведения различного вида дренажа.

Общая терапия среднетяжелых и тяжелых форм стафилодермий новорожденных включает: антибактериальную, инфузионную, симптоматическую, витаминотерапию, лечение, направленное на поддержание иммунитета. Из антибиотиков используют полусинтетические антистафилококковые пенициллины (метициллин, оксациллин) или защищенные пенициллины (уназин, амоскиклав, аугментин), цефалоспорины I поколения, обычно в сочетании с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин, амикацин), линкомицин (особенно в случае присоединения остеомиелитов). Хороший эффект получен от специфической иммунотерапии (антистафилококковые иммуноглобулины, плазма). Инфузионную терапию осуществляют в соответствии с принципами, изложенными в главе **VI.**

Питание новорожденных, больных стафилодермиями, проводят грудным молоком в объеме, соответствующем возрасту, с учетом инфузионной терапии. Молоко матери можно применять только в том случае, если оно стерильно.

Стрептодермии. Первичное поражение при ***роже*** чаще локализуется на коже лица или в области пупка и быстро распространяется на другие участки кожи («путешествующая рожа», «бродячая рожа»). В типичных случаях заболевание начинается с фебрильной температуры, озноба, появления локальной гиперемии (нерез-

ко выраженной по сравнению с таковой у детей старшего возраста) и инфильтрации кожи и подкожной жировой клетчатки. Края очага поражения - фестончатые, неправильной формы, отграничительный валик отсутствует, измененная кожа теплая на ощупь, возможна гиперестезия. У новорожденных может наблюдаться «белая рожа», при которой гиперемия отсутствует, пораженный участок кожи бледнеет, иногда возникают пузыри, подкожные абсцессы, некрозы. Течение заболевания обычно тяжелое, состояние детей быстро ухудшается, ребенок становится вялым, отказывается от груди, появляются диспепсические расстройства, явления миокардита, менингита и поражения почек.

Интертригинозная стрептодермия проявляется резко отграниченной гиперемией иногда с незначительным мокнутием за ушами и в естественных складках. В области очага поражения возможны трещины, фликтены, по периферии — пиококковые элементы. При угасании воспалительных изменений появляется отрубевидное шелушение.

Папулоэрозивная стрептодермия характеризуется появлением на коже ягодиц и задней поверхности бедер плотноватых на ощупь синюшно-красного цвета папул размером 0,1—0,3 мм. Папулы быстро эрозируются и покрываются корочками, на близлежащих участках кожи возникают новые элементы, в том числе пиококковые.

Вульгарная эктима — язвенная форма стрептодермии. Кроме стрептококков, в очагах поражения можно обнаружить стафилококк, *Pseudomonas aeruginosa*. Выделяют две формы заболевания.

Простая эктима характеризуется образованием пустулы, локализующейся чаще на коже нижних конечностей. После вскрытия пустулы образуется язва, дно которой покрыто гноем и коричневатыми корочками. Заживление язвы происходит в течение нескольких недель с последующим образованием рубца.

Прободающая эктима проявляется возникновением большого числа эктим, нередко сливающихся между собой. Характерная локализация — волосистая часть головы. Сопровождается лихорадкой, интоксикацией, увеличением региональных лимфатических узлов.

Паронихии — инфекционное поражение ногтевых валиков, вызываемое стрептококками с наслоением стафилококковой инфекции. Типичным для поражения стрептококками является появление на фоне гиперемии и отека пузырей с последующим развитием эрозий. В некоторых случаях возможен регионарный лимфаденит.

Дифференциальную диагностику стрептодермии проводят со стафилодермиями, кандидозами, врожденным сифилисом.

Лечение стрептодермии. Местная терапия не отличается от таковой при стафилококковых поражениях кожи. В случае прободающей формы эктимы и панариция лечение проводит педиатр совместно с детским хирургом. При панариции показаны местные ванночки с раствором калия перманганата.

Принципы общей терапии аналогичны таковым при стафилодермиях. При выборе антибактериальной терапии следует отдавать предпочтение комбинациям антибиотиков, активным как в отношении стрептококка, так и стафилококка (защищенные пенициллины, цефалоспорины I поколения без или в сочетании с аминогликозидами).

Поражение грибами (кандидозы) — см. гл. XV.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПУПОВИННОГО ОСТАТКА И ПУПОЧНОЙ РАНКИ

НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кожный пупок. Представляет собой переход кожи передней брюшной стенки на оболочку пуповины. Величина кожного выроста обычно не превышает 1—1,5 см. На состояние новорожденного не влияет. Может расцениваться как косметический дефект, уменьшающийся с возрастом. Лечения не требует.

Амниотический пупок. Представляет собой переход амниотических оболочек с пуповины на переднюю брюшную стенку в сочетании с отсутствием на данном участке кожного покрова. Аномалия опасна присоединением вторичной инфекции.

Лечение заключается в профилактике инфицирования, наложении асептических повязок с эпителизирующими препаратами. Выздоровление наступает через несколько недель. Дефект исчезает без остаточных явлений.

Пупочная грыжа. Выпячивание округлой или овальной формы в области пупочного кольца, увеличивающееся при крике или беспокойстве ребенка. Пальпаторно определяется широкое пупочное кольцо и иногда незначительное расхождение прямых мышц живота. Наличие пупочной грыжи на состояние ребенка обычно не влияет, однако при маленьких размерах и плотных краях пупочного кольца возможны болевые реакции (ущемление).

Лечение состоит в массаже передней брюшной стенки и раннем выкладывании ребенка на живот. Заклеивание пупочной грыжи пластырем нежелательно, так как это быстро приводит к раздражению кожи, возникновению эрозий, а при попадании инфекции в пупочную ранку может способствовать развитию омфалита. При появлении резкого беспокойства и выявлении ущемления производят вправление пупочной грыжи в ванне при температуре воды 37—38°С.

Грыжа пупочного канатика. Тяжелая аномалия развития, при которой через имеющийся в области пупочного кольца дефект передней брюшной стенки происходит выпячивание органов брюшной полости под амниотические оболочки пуповины. Грыжи пупочного канатика разделяют на малые (до 5 см в диаметре), средние (до 8 см в диаметре) и большие (свыше 8 см в диаметре), а также на неосложненные и осложненные. Из осложнений возможен разрыв оболочек с эвентрацией внутренних органов, инфицирование или гнойное расправление оболочек. Диагноз в типичных случаях затруднений не представляет и устанавливается в момент рождения ребенка. При наличии у новорожденного толстой или необычной формы пуповины необходимо провести ее исследование в проходящем свете для исключения грыжи пупочного канатика малых размеров.

Лечение. На переднюю брюшную стенку немедленно после рождения ребенка следует наложить стерильную марлевую салфетку, смоченную теплым изотоническим раствором натрия хлорида, которую прикрывают сверху стерильной пеленкой. Данная манипуляция предотвращает высыхание, охлаждение и инфицирование амниотических оболочек. После этого ребенок должен быть в кратчайший срок передан для лечения детским хирургам в специализированное отделение.

Синдром Беквитта характеризуется, кроме наличия грыжи пупочного канатика, гигантизмом, висцеромегалией, макроглоссией, гиперплазией коры надпочечников, поджелудочной железы и мозгового слоя почек. Возможна гемигипертрофия, микроцефалия, аномалии развития надбровных дуг, опухоли брюшной полости.

В раннем неонатальном периоде у таких детей часто развивается гипогликемия, обусловленная гиперинсулинизмом, полицитемия.

У половины больных с грыжей пупочного канатика выявляют сочетанные пороки развития.

Свищи пупка разделяют на полные и неполные.

Полные свищи могут быть обусловлены незаращением протока между пупком и петлей кишки (ductus omphalomesentericus) или сохранением мочевого протока (urachus persistens). В эмбриональном периоде первый из них соединяет кишечник с желточным мешком, а второй — мочевой пузырь с аллантоисом. Желточный проток обычно полностью облитерируется на 3—5-м месяце внутриутробного развития, превращаясь в круглую связку печени. Полная облитерация мочевого протока у большинства детей не оканчивается к моменту рождения (из него образуется ligamentum vesicoumbilicalis).

Полные свищи характеризуются упорным мокнутием пупочной ранки с момента отпадения пуповинного остатка. При широком просвете желточного протока возможно выделение кишечного содержимого, а в области пупочного кольца видна ярко-красная кайма слизистой оболочки кишки. У таких новорожденных при повышении внутрибрюшного давления возможна инвагинация подвздошной кишки с явлениями частичной кишечной непроходимости. При необлитерированном мочевом протоке из пупочной ранки может каплями выделяться моча. Клинически характерно раздражение и мацерация кожи вокруг пупка, у некоторых детей на дне пупочной ранки возможно развитие полипозного образования с отверстием в центре.

Открытый желточный проток встречается в 5—6 раз чаще, чем полный мочевой свищ. Кислая реакция отделяемого из пупочной ранки свидетельствует в пользу незаращения мочевого протока, в то время как щелочная более характерна для полного свища желточного протока. Окончательное заключение делают после проведения фистулографии или пробы с метиленовым синим, 1% раствор которого вводят в свищ или в мочевой пузырь и следят за окраской мочи или цветом отделяемого из свища. Лечение полных свищей оперативное.

Неполные свищи пупка возникают вследствие незаращения дистальных отделов мочевого или желточного протоков. Клиническая картина соответствует таковой при катаральном омфалите, с которым и следует проводить дифференциальную диагностику. В случае наслоения инфекции отделяемое из пупочной ранки приобретает гнойный характер. Окончательный диагноз ставят обычно через несколько недель после рождения. Для подтверждения диагноза хирург проводит зондирование свищевого канала и рентгеноконтрастное исследование. Консервативное лечение такое же, как при катаральном омфалите. Хирургическое вмешательство показано лишь когда выздоровление не наступает в течение нескольких месяцев, несмотря на консервативную терапию.

Дивертикул Меккеля представляет собой незаращение проксимального отдела желточного протока; диагностируют при наличии осложнений — кровотечения, дивертикулита (клиника острого аппендицита), кишечной непроходимости. Лечение хирургическое.

Фунгус пупка. Грибовидное разрастание грануляций и остатки пуповинной ткани, заполняющие пупочную ранку и иногда возвышающиеся над краями пупочного кольца. Наличие фунгуса характерно для новорожденных с большой массой

тела, имеющих толстую пуповину и широкое пупочное кольцо. Состояние ребенка не нарушено, воспалительные изменения отсутствуют, пупочные сосуды не пальпируются. Изменений в крови нет. Лечение местное, заключается в прижигании грануляций ляписным карандашом после обычной ежедневной обработки пупочной ранки.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПУПОЧНОЙ РАНКИ

Катаральный омфалит (мокнущий пупок) клинически характеризуется наличием серозного отделяемого из пупочной ранки и замедлением ее эпителизации. В некоторых случаях отмечается легкая гиперемия и незначительная инфильтрация пупочного кольца. При образовании кровянистых корочек в первые дни после отпадения пуповинного остатка возможно скопление под ними необильного серозно-гнойного отделяемого. Состояние новорожденного не нарушено, температура тела нормальная. Изменений в крови нет. Пупочные сосуды не пальпируются.

Лечение местное, заключается в частой (3—4 раза в сутки) обработке пупочной ранки 3% раствором пероксида водорода, а затем либо 5% раствором йода, либо *2%* спиртовым раствором бриллиантового зеленого. Хороший эффект оказывает следующий состав: Viridis nitentis, Methyleni coerulei aa 0,1, Spiritus aethylici 70%. Можно закладывать мазь с бацитрацином и полимиксином. Показано также УФ-облучение пупочной ранки.

Омфалит. Бактериальное воспаление дна пупочной ранки, пупочного кольца, подкожной жировой клетчатки вокруг пупочного кольца, пупочных сосудов. Заболевание начинается обычно в конце раннего неонатального периода или на 2-й неделе жизни, нередко с симптомов катарального омфалита. Через несколько дней появляется гнойное отделяемое из пупочной ранки — пиорея пупка, отек и гиперемия пупочного кольца, инфильтрация подкожной жировой клетчатки вокруг пупка, вследствие которой он выбухает над поверхностью передней брюшной стенки. Кожа вокруг пупка гиперемирована, горячая на ощупь, характерно расширение сосудов передней брюшной стенки (усиление венозной сети), красные полосы, обусловленные присоединением лимфангоита. Появляются симптомы, характерные для инфекционного поражения пупочных сосудов. Состояние больного нарушено, ребенок становится вялым, хуже сосет грудь, срыгивает, уменьшается прибавка массы тела (возможна ее потеря). Температура тела повышена, иногда до фебрильной. В анализе крови показывает лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ.

Прогноз при своевременно начатой комплексной терапии благоприятный, однако возможны возникновение метастатических очагов инфекции и генерализация процесса.

Язва пупка. Может возникнуть как осложнение пиореи пупка или омфалита. Дно пупочной ранки обычно покрыто серозно-гнойным или гнойным отделяемым, после удаления которого выявляется изъязвление. Развитие ее наиболее вероятно, если во время обработки пупочной ранки не снимать корочку, скрывающую от врача дно пупочной ранки. Общее состояние в первые дни заболевания может быть не нарушено, в дальнейшем присоединяются симптомы интоксикации.

Заболевания пупочных сосудов. Группой повышенного риска являются новорожденные, которым в лечебно-диагностических целях проводили катетеризацию пупочных сосудов. При тромбофлебите пупочной вены пальпируется эластичный тяж над пупком. При тромбоартериите пупочные артерии пальпируются ниже пупочного кольца. В случае возникновения перифлебита и периартериита кожа над пораженными сосудами отечна и гиперемирована, возможно напряжение передней брюшной стенки, определяемое пальпаторно. При легких массирующих движениях от периферии пораженного сосуда к пупочному кольцу на дне пупочной ранки появляется гнойное отделяемое. Явления инфекционного токсикоза у таких детей — типичны, но могут быть слабовыраженными и даже отсутствовать.

Гангрена пупочного канатика (пуповинного остатка) при рождении ребенка в родовспомогательном учреждении практически не встречается. Заболевание вызывается анаэробной палочкой и начинается в первые дни жизни. Мумификация пуповинного остатка прекращается, он становится влажным, приобретает грязно-бурый оттенок и источает неприятный гнилостный запах. Отпадение пуповинного остатка запаздывает, в пупочной ранке сразу появляется гнойное отделяемое. Состояние больного нарушено, характерна температурная реакция, симптомы интоксикации, изменения в анализе крови, соответствующие тяжести инфекционного процесса. Обычно развивается сепсис.

Лечение детей с инфекционными заболеваниями пупочной ранки и пуповинного остатка проводят в отделениях патологии новорожденных детской больницы. Основным условием успешной терапии является своевременное назначение антибиотиков, активно подавляющих стафиллококки (оксациллин с гентамицином или цефалоспорины второго поколения, «защищенные» аминопенниццилины), коррекция проводится после получения сведений о возбудителе и его чувствительности к антибиотикам. При выраженной интоксикации, большой потере массы тела показана инфузионная терапия. На фоне антибактериальной терапии необходимо применение эубиотиков. СВЧ на пупочную ранку. Показан курс иммунотерапии (при стафилококковой инфекции — противостафилококковым иммуноглобулином). Лечение больных с гангреной пуповинного остатка начинают с его немедленного отсечения.

При тромбофлебитах вследствие катетеризации пупочной вены в случае отсутствия явлений интоксикации и других признаков наслоения бактериальной инфекции проводят только местное лечение: смазывание участка кожи над веной гепариновой мазью и мазью с антибиотиками (оптимально — мупипроцин — бактробан), чередуя их каждые 2 ч, систематическая обработка пупочной ранки, физиотерапия (СВЧ, УФ-облучение, электрофорез с антибиотиками).

Прогноз при своевременно начатой комплексной терапии благоприятный, однако в дальнейшем возможно развитие портальной гипертензии.

Николай Павлович Шабалов

НЕОНАТОЛОГИЯ

Том I

Учебное пособие

Ответственный редактор: *Е.Г. Чернышева*
Редактор: *К.В.Проказова*
Корректор: *В.Н.Руф*
Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая, ДЛДемагш*

ISBN 5-98322-031-4
ISBN 5-98322-032-2 (т. 1)

ISBN 5-98322-032-г
9 785983 220324

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.
Подписано в печать 05.04.04. Формат 60x90/16.
Бумага газетная. Печать офсетная. Объем 38 п.л.
Гарнитура Тайме. Тираж 10000 экз. Заказ №1021

Издательство «МЕДпресс-информ».
107140, Москва, ул. Краснопрудная, д.1, стр. 1
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63
E-mail: medpress@mtu-net.ru
www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ОАО «Типография «Новости»
105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46

Н.П.ШАБАЛОВ

НЕОНАТОЛОГИЯ

β *2 ТОМАХ*

Том II

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по специальности 040200-Педиатрия

3-е издание, дополненное и исправленное

Москва
«МЕДпресс-информ»
2004

УДК 616-053.3 **(078.5)**
ББК 57.3я73
Ш12

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.

Рецензенты: профессор кафедры неонатологии Рос. мед. академии последипломного образования, д.м.н. ***Н.И.Ахмина;***
профессор кафедры неонатологии **ФУВ** РГМУ, д.м.н. ***Д.Н.Дегтярев***

Шабалов Н.П.
Ш12 Неонатология : Учебн. пособие: В 2 т. / Н.П.Шабалов. — Т. II. — 3-е изд., испр. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. — 640 с. : илл.
ISBN 598322-033-0 (т. 2)
ISBN 598322-031-4

В учебном пособии разбираются особенности течения периода адаптации к условиям внеутробной жизни доношенных и недоношенных новорожденных, тактика их выхаживания в этот период. Дана систематизированная информация об основных патологических состояниях и заболеваниях, встречающихся **в** период новорожденное™. Отражены вопросы организации неонатологической помощи и истории неонатологии.

Учебное пособие соответствует программе по детским болезням, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации в 1990 г., он предназначен для студентов, интернов педиатрических факультетов медицинских вузов и врачей последипломного обучения.

УДК 616-053.3 (078.5)
ББК 57.3я73

ISBN 598322-032-2 (т. 2)
ISBN 598322-031-4

© Шабалов Н.П., 1997
О Шабалов Н.П., 2004, с изменениями
© Оформление, оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2004

ОГЛАВЛЕНИЕ II ТОМА

Глава XIV. Сепсис ***(Н.П.Шабалов, Д.О.Иванов)*** **7**

Глава XV. Кандидозы **43**

Глава XVI. Внутриутробные инфекции **61**

Профилактика передачи вируса иммунодефицита человека от матери ребенку 100

Глава XVII. Желтухи новорожденных **109**

Патологические желтухи с непрямой гипербилирубинемией 110
Гемолитическая болезнь новорожденных 124
Лечение новорожденных с непрямой гипербилирубинемией 137
Желтухи с прямой гипербилирубинемией 147
Лечение новорожденных с прямыми гипербилирубинемиями 158

Глава XVIII. Болезни системы крови **162**

Анемии 171
Постгеморрагические анемии 173
Гипопластические и апластические анемии 180
Дефицитные анемии 182
Метгемоглобинемия 186
Нейтропении 187
Особенности гемостаза у новорожденных 191
Геморрагические расстройства у новорожденных 208
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови 224
Тромбозы и эмболии 232

Глава XIX. Болезни сердечно-сосудистой системы ***(Э.К.Цыбулькин, А.Л.Цитко)*** **237**

Цианоз 237
Сердечные шумы 240
Сердечные аритмии 241
Тахикардии 241
Брадикардии 244
Сердечная недостаточность 247
Застойная сердечная недостаточность 249
Лечение сердечной недостаточности 252
Шок 254
Транзиторные нарушения переходного кровообращения 258
Открытый артериальный проток 260
Синдром персистирующего фетального кровообращения 263
Кардиомиопатии 268
Миокардиты 271
Врожденные пороки сердца 273
Диагноз и дифференциальный диагноз 276

Дефект межжелудочковой перегородки . . . 285
Тетрада Фалло . . . 287
Транспозиция магистральных сосудов . . . 289
Аномалия Эбштейна . . . 291
Тотальный аномальный дренаж легочных вен . . . 292
Трикуспидальная атрезия . . . 293
Стеноз легочной артерии . . . 294
Артериальный ствол . . . 295
Единственный желудочек . . . 295
Синдром гипоплазии левых отделов . . . 296
Стеноз аорты . . . 297
Атриовентрикулярный канал . . . 298
Коарктация аорты . . . 298

Глава XX. Заболевания желудочно-кишечного тракта *(Е.А.Корниенко, Н.П.Шабалов)* . . . **301**
Синдром рвоты и срыгиваний . . . 301
Первичная (желудочно-кишечная) рвота (функциональные формы рвоты) . . . 303
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь . . . 303
Ахалазия пищевода . . . 306
Пилоростеноз . . . 307
Острый гастрит . . . 308
Метеоризм . . . 309
Органические (пороки развития) формы рвоты . . . 310
Вторичная (симптоматическая) рвота . . . 310
Рвота, связанная с инфекционными заболеваниями . . . 310
Рвота, связанная с церебральной патологией . . . 310
Рвота, связанная с нарушениями обмена веществ . . . 311
Осложнения рвотного синдрома . . . 312
Дисбиоз . . . 313
Алиментарные диспепсии . . . 325
Острые кишечные инфекции . . . 329
Некротический энтероколит . . . 341

Глава XXI. Заболевания желез внутренней секреции *(В.Л.Лисс, Н.П.Шабалов)* . . . **351**
Заболевания щитовидной железы . . . 351
Транзиторные нарушения функции щитовидной железы . . . 361
Сахарный диабет . . . 365
Заболевания надпочечников . . . 367
Острая недостаточность коры надпочечников . . . 368
Врожденная гиперплазия коры надпочечников . . . 369
Врожденная гипоплазия коры надпочечников . . . 374
Лечение острой недостаточности надпочечников . . . 376
Нарушения половой дифференцировки (интерсексуализм) . . . 377

Глава XXII. Болезни почек *(Э.К.Цыбулькин, Н.П.Шабалов)* . . . **386**
Дисплазии почек . . . 392

Гломерулопатии и расстройства функции канальцев у новорожденных . . . 393
Интерстициальный нефрит . . . 395
Инфекции мочевыводящих путей . . . 396
Тромбоз почечных сосудов . . . 397
Артериальная гипертензия новорожденных . . . 398
Почечная недостаточность . . . 401

Глава XXIII. Хирургические болезни *(Т.К.Немилова)* . . . **407**

Антенатальная диагностика врожденной хирургической патологии . . . 407
Пороки развития брюшной стенки . . . 409
Омфалоцеле . . . 409
Гастрошизис . . . 410
Нарушение обратного развития желточного и мочевого протоков . . . 411
Пупочная грыжа . . . 412
Паховые грыжи . . . 412
Атрезия пищевода . . . 413
Врожденный изолированный трахеопищеводный свищ . . . 415
Врожденная кишечная непроходимость . . . 415
Болезнь Гиршпрунга . . . 421
Аноректальные аномалии . . . 422
Синдром дыхательных нарушений . . . 423
Врожденная диафрагмальная грыжа . . . 423
Спонтанный пневмоторакс . . . 426
Аномалии легких и бронхов . . . 427
Экстрофия мочевого пузыря . . . 428
Тератомы крестцово-копчиковой области . . . 429
Спинномозговая грыжа . . . 430
Синдром «опухоли» в животе . . . 432
Травма органов брюшной полости и забрюшинного пространства . . . 435
Перитонит . . . 437

Глава XXIV. Госпитальные инфекции у новорожденных *(Н.П.Шабалов, Т.Н.Касаткина)* . . . **443**

Этиология . . . 446
Эпидемиология . . . 449
Диагностика . . . 454
Клиника нозокомиальных инфекций . . . 456
Лечение . . . 466
Профилактика . . . 468

Глава XXV. Респираторная терапия *(В.А.Любименко, А.В.Мостовой, Н.П.Шабалов)* . . . **477**

Традиционная искусственная вентиляция легких . . . 492
Патофизиологически обоснованные стратегии механической ИВЛ . . . 506
Стратегии для предотвращения вентилятор-ассоциированного повреждения легких (VILI — ventilator induced lung injury) . . . 507

Стратегии, основанные на альтернативных режимах вентиляции . . . 508
Глава XXVI. Антибиотикотерапия в период новорожденное™ . . . 514
Основные группы антибиотиков, применяемых у новорожденных 518
β-лактамные антибиотики . . . 518
Побочные реакции β-лактамных антибиотиков . . . 521
Аминогликозиды . . . 522
Макролиды . . . 524
Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) . . . 525
Хлорамфеникол (левомицетин) . . . 526
Ванкомицин . . . 527
Оксазолидиноны . . . 528
Другие химиотерапевтические средства . . . 528
Метронидазол . . . 528
Применение антибиотиков при инфекционных заболеваниях у новорожденных . . . 530
Осложнения антибиотикотерапии и методы их профилактики . . . 537
Эубиотики . . . 539
Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного вливания в неонатологии . . . 541
Глава XXVII. Боль и обезболивание в неонатологии *(Н.П.Шабалов, С.Л.Иванов)* . . . 554
Глава XXVIII. Иатрогения в неонатологии . . . 563
Приложения . . . 580
Приложение I. Первичная и реанимационная помощь новорожденному в родильном зале (Приложение 1 к Приказу министра здравоохранения и медицинской промышленности РФ от 28.12.1995 г. №372) . . . 580
Приложение II. Профиль «раздражения-угнетения» (А.Б.Пальчик, 1993) . . . 594
Приложение III. «Поражения плода и новорожденного, обусловленные состояниями матери, осложнениями беременности и родов и родоразрешения» в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра, принятой 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения . . . 599
Приложение IV. Показания для применения высокочастотной осцилляторной вентиляции легких . . . 615
Приложение V. Основные показатели лабораторных исследований у новорожденных . . . 624
Рекомендуемая литература . . . 639

Глава XIV. СЕПСИС

Общепринятого определения сепсиса нет. В настоящее время, с учетом данных последнего десятилетия, понятие «сепсис» можно сформулировать так:

Сепсис — ациклическое заболевание (т.е. без лечения приводящее к смерти), в основе которого лежит обычно неадекватный системный воспалительный ответ иммунокомпромиссного организма на бактериальную, как правило, условно-патогенную (часто госпитальную) инфекцию, приводящую к генерализованному повреждению эндотелия сосудистого русла, стойким нарушениям микроциркуляции, расстройствам гемостаза с обязательным компенсированным или декомпенсированным ДВС-синдромом и дальнейшей полиорганной недостаточностью.

Целесообразность включения в определение сепсиса понятия *«синдром системного воспалительного ответа»* (ССВО) — systemic inflammatory response syndrome (SIRS) в настоящее время доказана обнаружением в крови больного с сепсисом переизбытка провоспалительных цитокинов (см. ниже), хотя также очевидна и неспецифичность ССВО. Последний может быть при любом экстремальном состоянии: шоке, ожогах, тяжелых гипоксии, гиповолемии, травмах. В 1996 г. R.C.Bone, предложивший в начале 90-х годов понятие SIRS, ввел термин «компенсаторный антивоспалительный ответ» — compensatory antiinflammatory response syndrome (CARS) и обосновал представление о септическом процессе как динамическом взаимодействии SIRS и CARS. Превалирование SIRS-компонента проявляется кардиоваскулярной компрометацией (септический шок, коллапс, стимулированный апоптоз). Превалирование CARS-компонента ведет к супрессии иммунной системы, что выражается в анергии и/или повышенной чувствительности к инфекции. По образному выражению C.Moggi и соавт. (1996), при сепсисе наблюдается *«цитокиновый шторм»,* т.е. неконтролируемая продукция цитокинов и того, и другого профиля.

Термин *«иммунокомпромиссный»* следует понимать не только как иммунодефицитное состояние, но и как возможность избыточного, часто неуправляемого и/или извращенного, иммунного ответа макроорганизма при сепсисе.

Для неонатологов сепсис представляет исключительно сложную проблему в связи с максимальной его частотой именно в неонатальном периоде, что обусловлено:

1. Недостаточностью (точнее, несформированностыо по сравнению со взрослыми и детьми более старшего возраста) к моменту рождения неспецифических барьерных механизмов как слизистых оболочек, так и иммунитета (незавершенность фагоцитоза, особенности системы комплемента, тромбиновой, фибринолитической и других протеолитических систем плазмы) и низких их резервных возможностей в период становления биоценоза.

2. Дисбалансом, недостаточной контролируемостью выброса цитокинов и других медиаторов, поскольку сам акт рождения ведет к гиперцитокинемии (в какой-то мере мы все родились с элементами ССВО). Например, уровень интерлейкина 6 в пуповинной крови в 20 раз выше, чем в крови взрослых.

3. Физиологическими особенностями иммунного статуса новорожденных, расцениваемыми как временное биологически целесообразное иммунодефицитное состояние, связанное с периодом внутриутробной жизни, родовым стрессом и переходным периодом из условий внутриутробного развития к внеутробному (табл. 14.1).

4. Особенностями рождения и раннего постнатального периода жизни, представляющими собой цепь экстремальных воздействий (родовой стресс — болевой, оксидантный, холодовой, антигенный и др.), каждое звено которой сопровождается соответствующим профилем гормонов и цитокинов, в связи с чем происходит непрерывная смена механизмов адаптации на всех уровнях регуляции.

5. Индивидуальной реактивностью организма новорожденного, обусловленной сроком гестации, особенностями антенатального периода развития, возможными дефицитами питания матери, хронической антенатальной гипоксией и т.д.

6. Сочетанием, как правило, клиники инфекции с проявлениями постгипоксического синдрома и неврологическими расстройствами различного генеза, затрудняющими оценку интоксикации, вызванной инфекционным процессом.

7. Отсутствием общепринятых четких критериев ранней диагностики как самого сепсиса, так и ДВС-синдрома, септического шока у новорожденных.

Таблица 14.1

Особенности статуса новорожденных, обусловливающие повышенную чувствительность к инфекции

1. Сниженный хемотаксис
2. Низкая бактерицидность фагоцитов
3. Низкий уровень пропердина
4. Низкий уровень С3
5. Слабая экспрессия молекул HLA-2 класса —> незрелость механизмов презентации, в том числе дендритными клетками
6. Низкое содержание Т-хелперов
7. «Наивные» Т-хелперы новорожденных фенотипически менее зрелые, чем у взрослых
8. Склонность к дифференцировке в направлении Т-хелперов фенотипа 2, продуцирующих цитокины IL4, IL13
9. Низкая продукция IL12, IL15 в ответ на стимуляцию — одна из причин малой продукции IL-2 и ylF
10. Низкая продукция 1L-2 и ylF Т-клетками, пониженная клеточная цитотоксичность вследствие недостаточной продукции перфорина
11. Низкая продукция TNFa, GM-CSF, M-CSF
12. Функция NK (natural killer) подавлена (неидентифицированной популяцией клеток)
13. Низкие уровни IgM, IgA
14. Слабая экспрессия CD21 на неонатальных В-лимфоцитах, ответственных за неотвечаемость к полисахаридным детерминантам (т.е. за повышенную чувствительность к инфекциям, вызываемым капсульными бактериями)

Частота. По данным **J.O.Klein,** M.Marsy (1995), заболеваемость **сепсисом** составляет менее 0,1% у доношенных и около 1% — у недоношенных детей (16% — у детей с массой тела при рождении менее 1500 г, в том числе 10% — с массой 1200-1500 г и 33% - с массой тела 500-750 г). B.J.Stoll и соавт. (1996) диагностировали рано начинающийся сепсис у 2% и поздно начинающийся сепсис — у 25% детей с массой тела при рождении 500—1000 г.

В России регистрация сепсиса не всегда объективна. Например, по официальным данным, в Омске и Омской области многолетний показатель заболеваемости сепсисом составил 0,28 на 1000 живорожденных: среди доношенных 0,1‰, среди недоношенных— 3,48‰ (Кривцова А.А. и др., 2003).

Частота выявления сепсиса у умерших новорожденных в Санкт-Петербурге в конце 90-х годов прошлого века увеличилась по сравнению с концом 80-х годов втрое (с 3—4% до 10%; среди 578 умерших новорожденных в 1995—1999 гг. сепсис был диагностирован у 57 детей) на фоне резкого снижения неонатальной смертности за это же время (неонатальная смертность в Санкт-Петербурге в 1985-1990 гг. - 13,8-14,0‰; в 1997-1999 гг. - 4,5-4,0‰; в 2002 г. - 2,8‰). При этом среди новорожденных, у которых на аутопсии был диагностирован сепсис, детей с массой тела при рождении менее 1000 г было 32%, 1000—2000 г — 42%, 2000-3000 г - 16%, более 3000 г - 10%. Таким образом, среди умерших от сепсиса преимущественно были недоношенные дети.

Этиология. Различают две группы больных сепсисом — с ранним и поздним началом, основные характеристики которых приведены в таблице 14.2.

В таблицах 14.3 и 14.4 приведены наиболее частые возбудители инфекционных процессов у новорожденных. При этом в отдельную графу выделены возбудители нозокомиальных инфекционных процессов (от греч. nosokomeo — ухаживать за больным), развивающихся обычно позднее 5-го дня жизни.

Данные, приведенные в таблицах, свидетельствуют, что при раннем начале бактериальных инфекционных процессов наиболее часто обнаруживаются такие возбудители, как стрептококк группы B (типы la, IB, 1C, II и III), коагулаза-отрицательные стафилококки, кишечная палочка (обычно имеет капсульный K1-антиген), стрептококк D (энтерококк). Все эти бактерии ребенок обычно получает при прохождении по родовым путям.

Таблица 14.2

Характеристика двух вариантов сепсиса новорожденных
(Klein J.O.,MarsyM., 1995)

Характеристика	Рано начинающийся сепсис	Поздно начинающийся сепсис
Время начала (дни жизни)	4-й и ранее	5-й и позднее
Осложнения течения беременности и родов	+	+
Источник микроорганизмов	Родовые пути матери	Родовые пути матери, постнатальная окружающая среда
Типичное клиническое течение	Молниеносное	Медленно прогрессирующее
	Вовлечение многих органов и систем	Фокальные очаги
	Пневмония наиболее часто	Менингит наиболее часто
Летальность, %	5-20	5-10

Таблица 14.3

Важнейшие микроорганизмы, ответственные за возникновение инфекционных процессов у новорожденных

(Клигман Р.М., Клапп Д.У., 1991)

Микроорганизмы	Раннее начало	Позднее начало	Нозокомиальные инфекционные процессы
Бактерии			
Стрептококки группы В	Да	Да	Нет
Стрептококки группы D (энтерококки)	Да	Нет	Да
Кишечная палочка	Да	Да	Да
Клебсиелла пневмонии	Да	Да	Да
Листерия	Да	Да	Нет
Синегнойная палочка	Нет	Нет	Да
Стафилококк эпидермальный	Нет	Нет	Да
Стафилококк золотистый	Нет	Нет	Да
Гемофильная палочка	Да	Да	Нет
Вирусы			
Простого герпеса	Редко	Да	Редко
Цитомегаловирус	Да	Нет	Да
Респираторно-синцитиальный	Нет	Нет	Да
Ротавирус	Нет	Нет	Да
Энтеровирусы (ЭКХО, Коксаки)	Да	Нет	Да
Грибы			
Кандида альбиканс	Да	Нет	Да
Кандида, другие штаммы	Нет	Нет	Да
Другие грибы	Нет	Нет	Да

Таблица 14.4

Этиологические агенты неонатального сепсиса

(Garcia-Prats J.F. et al., 2000)

Микроорганизм	Количество случаев и процент (в скобках)	
	рано начинающийся сепсис (71 больной)	поздно начинающийся сепсис (348 больных)
Стрептококк группы В	21 (30)	3(1)
Грамотрицательные кишечные бактерии	8(П)	22(6)
Энтерококк sp.	8(11)	29(8)
Коагулаза-отрицательные стафилококки	21 (30)	211(55)
Золотистый стафилококк	1(1)	55 (14)
Грибы	3(4)	63 (16)
Другие	9(13)	КО)

При позднем сепсисе новорожденных, в том числе и нозокомиальном, чаще всего высеваются грамположительные кокки (золотистый стафилококк, эпидермальный стафилококк и энтерококк). В последние годы возросла часто-

гния клебсиелл, серраций, акинетобактеров как возбудителей госпи-
инфекционных процессов у новорожденных.
ерно у 5—10% детей с неонатальным «катетерным» сепсисом выделя-
обы (чаще бактероидес фрагилис).
шо, в разных регионах, при разных эпидситуациях структура возбуди-
>натального сепсиса может существенно различаться,
сасается нозокомиальных инфекций, то путями их передачи могут
и персонала, предметы ухода, медицинский инструментарий (интуба-
трубки, аппараты для ИВЛ, катетеры и др.), инфузионные растворы,
>е молоко, питьевая вода и др. При групповой гнойно-септической за-
ости новорожденных обычно нарушения санитарно-эпидемиологи-
>ежима в родильном доме имеются задолго до возникновения вспыш-
: же групповая гнойно-септическая заболеваемость (т.е. вспышечная)
гт лишь 10% от всей госпитальной инфекционной патологии, а пото-
:твие вспышек — не всегда признак эпидемиологического благополу-
16НИЯ.
1ется, *что госпитальные инфекционные процессы развиваются у 1—3%*
)ильного дома и у 20—25% больных новорожденных, находившихся на от-
еанимации и интенсивной терапии (летальность при госпитальных ин-

[ерно на 10 новорожденных с локальными гнойно-воспалительными
гшями приходится 1 — с сепсисом.
;нно тяжело протекает синегнойная госпитальная инфекция, ибо по-
,а это «вторая инфекция», т.е. наслоившаяся на другую, уже существу-
Зольного. Резервуарами синегнойной инфекции в стационаре обычно
[увлажнители аппаратов ИВЛ, кувезов, а также соединительные труб-
атов. Раковины, краны также могут быть местом обсеменения сине-
палочкой, клебсиеллами. Следует подчеркнуть, что использовавшие-
дезинфицирующие средства (хлорамин, фурацилин, риванол, нитро-
1аже 0,05—0,2% растворы хлоргексидина не только не убивают эти ми-
о синегнойная палочка и клебсиеллы даже могут использовать, напри-
ацилин и риванол как источники энергии для роста,
орой половине 80-х годов среди возбудителей неонатального сепсиса
личиваться доля грибов, особенно *Candida albicans*. На секции у умер-
)рожденных генерализованные кандидозы стали диагностировать как
: или сопутствующее заболевание у 10—15% детей. Подробнее об
и. в следующей главе.

ги детей неонатальный сепсис возникает на фоне вирусной инфекции
шутробной, так и приобретенной (см. табл. 14.3).
[анное инфицирование при сепсисе может быть не только вирус-
обным, микоплазменно-микробным, но и микробно-микробным.
чения в больнице у больного сепсисом могут создаваться новые вход-
та для инфекции, и тогда происходит «смена лидеров»,
[мо антибиотикоустойчивости, повышенной вирулентности, госпи-
штаммы микробов могут носить на себе антигенные метки человека,
эляет им мимикрировать, «уходя» от действия иммунологических ре-
роме того, в настоящее время среди госпитальных штаммов стафило-

кокков, стрептококков и некоторых других микробов выделены штаммы, обладающие суперантигенами, вызывающими септический шок. Если обычно на антиген реагирует малая доля клеток иммунной системы — один Т-лимфоцит из 10 тыс., то суперантигены способны активировать каждый пятый Т-лимфоцит.

Предрасполагающие факторы

Факторы, нарушающие (снижающие) противоинфекционные свойства естественных барьеров — многодневная катетеризация пупочной и центральных вен, интубация трахеи, ИВЛ; тяжелые острые респираторные вирусные заболевания при смешанном инфицировании; врожденные дефекты и обширные аллергические или другие поражения кожи (ожоги, травматизация кожи в родах или при больших хирургических вмешательствах, обширной обработке хлоргексидином, 95% спиртом и др.); снижение колонизационной резистентности кишечника при отсутствии энтерального питания, дисбактериозах кишечника.

Факторы, угнетающие иммунологическую реактивность новорожденного — дефекты питания беременной (дефицитное по микронутриентам), осложненное течение антенатального периода и родов, приводящее к асфиксии, внутричерепной родовой травме; вирусные заболевания, развившиеся как до, так и на фоне бактериальных инфекций; наследственные иммунодефицитные состояния; галактоземия и другие наследственные аномалии обмена веществ.

Факторы, увеличивающие риск массивной бактериальной обсемененности ребенка и риск инфицирования госпитальной флорой — бактериальный вагиноз у матери, безводный промежуток более 12 ч (особенно при наличии у матери хронических очагов инфекции в мочеполовой сфере); неблагоприятная санитарно-эпидемиологическая обстановка в родильном доме или больнице, не предотвращающая в частности возможность перекрестного инфицирования, бактериальной колонизации при инструментальных манипуляциях, «групповой» гнойно-септической заболеваемости; тяжелые бактериальные инфекционные процессы у матери в момент или после родов. Например, согласно данным Дж.Сигела и Г.Мак-Кракерна (1991), наличие у матери доказанной инфекции в околоплодных водах увеличивает риск сепсиса у доношенных детей с 0,1 до 5%.

Недоношенность предрасполагает к развитию сепсиса вследствие сочетания первых двух групп факторов.

Особенно чувствителен к инфекционным агентам ребенок в момент рождения и в первые дни жизни, что связано с избытком глюкокортикоидов в его крови, транзиторным дисбиоценозом, формированием иммунологического барьера слизистых оболочек и кожи, физиологичными для этого периода голоданием и катаболической направленностью обмена белков.

Наиболее существенные анте- и интранатальные *факторы высокого риска развития неонатального сепсиса:*

1. Многочисленные аборты в анамнезе.
2. Гестоз у матери, продолжавшийся более 4 недель.
3. Хронические очаги инфекции, прежде всего в урогенитальной сфере, желудочно-кишечном тракте, аутоиммунные заболевания и эндокринопатии у матери.

4. Наличие у матери в родовых путях стрептококка группы В или его антигенов.

5. Клинически выявленный бактериальный вагиноз у матери.

6. Безводный промежуток более 12 ч.

7. Клинически выраженные бактериальные инфекционные процессы у матери непосредственно до родов и в родах, в частности хориоамнионит, эндометрит после родов.

8. Рождение ребенка с очень низкой массой тела (менее 1500 г).

9. Асфиксия при рождении или другая патология, потребовавшая реанимационных пособий и/или длительного (более 3 дней) воздержания от энтерального питания.

10. Хирургические операции, особенно с обширным травмированием тканей.

11. Врожденные пороки развития с повреждением кожных покровов, ожоги.

12. СДР I типа и отек легких.

13. Респираторный дистресс-синдром у доношенного новорожденного в случае отсутствия улучшения или при ухудшении состояния на фоне 6-часовой рациональной ИВЛ (т.е. скорее всего — хронические очаги инфекции, прежде всего в урогенитальной сфере, желудочно-кишечном тракте, аутоиммунные заболевания и эндокринопатии у матери).

14. Респираторный дистресс-синдром взрослого типа.

15. Многодневная катетеризация пупочной и центральных вен, дефицитное питание матери во время беременности.

16. Внутриутробные инфекции.

17. Наследственные иммунодефицита; смерть предыдущих детей в семье от инфекций до 3 мес. жизни.

18. Сочетанные пороки развития или более 5 стигм эмбриогенеза.

19. Длительные и массивные курсы антибактериальной терапии у матери в последний месяц беременности.

20. Массивные и длительные курсы антибиотикотерапии у ребенка, использование схем деэскалационной антибиотикотерапии в первую неделю жизни.

Патогенез. *Входными воротами* инфекции, приводящей к сепсису, у новорожденных могут быть: пупочная ранка, травмированные кожные покровы и слизистые оболочки (на месте инъекций, катетеризации, интубаций, зондов и др.), кишечник, редко — легкие и очень редко — среднее ухо, мочевыводящие пути, глаза. Когда входные ворота инфекции не установлены, диагностируют криптогенный сепсис.

Источниками инфекции могут быть мать, персонал, другой больной ребенок.

Путями передачи инфекции — родовые пути матери, руки персонала, инструментарий, аппаратура, предметы ухода.

Г.Н.Сперанский выделял следующие основные звенья патогенеза сепсиса: входные ворота, местный воспалительный очаг, бактериемия, сенсибилизация и перестройка иммунологической реактивности организма, септицемия, септикопиемия.

Кровь у больного сепсисом является не только транспортером бактерий, но и местом их размножения, т.е. она утрачивает способность уничтожать микробы. Этим септицемия и отличается от бактериемии.

Сутью септического процесса является неспособность организма уничтожать микробы, связанная прежде всего с иммунодефицитным состоянием *(ИДС).* Последнее может быть фоновым, т.е. имевшимся в организме до начала инфекционного процесса, а также закономерно возникающим в ходе его как в результате действия возбудителей и их токсинов, так и вследствие терапии. Выше уже говорилось, что сепсис практически всегда возникает у ребенка с каким-либо фоновым состоянием, которое, как правило, сопровождается ИДС. *Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) любого генеза вызывает и/или сочетается с вторичным ИДС.* О патогенезе вторичных ИДС — см. наш учебник «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002. - Т. 2. - С. 648-662).

РОЛЬ особенностей микробов. Эндотоксины грамотрицательных бактерий (липополисахариды, липопротеин А) способны поражать микроциркуляторное русло как за счет повреждения сосудистого эндотелия (из-за чрезмерного лактат-ацидоза, активации перекисного процесса, дефицита АТФ) с обнажением при этом рецепторов адгезии (Е-селектины), так и нарушения реологических свойств крови (активированные нейтрофилы, тромбоциты, обилие иммунных комплексов способствуют повышенной агрегабельности, вязкости и меньшей текучести крови). Они неспецифически стимулируют систему мононуклеарных фагоцитов с соответствующим спектром цитокинов и одновременно вызывают поликлональную активацию В-лимфоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов, итогом чего является ССВО — узловое звено современного понимания септического процесса. Чувствительность новорожденных к эндотоксинам бактерий повышена из-за низкого уровня в крови белка, связывающего эндотоксины (1/10 по сравнению с детьми школьного возраста и взрослыми). ДВС-синдром — закономернейшее проявление септического шока, но у детей с сепсисом он не всегда бывает декомпенсированным.

Согласно современной парадигме пищеварения, сформулированной выдающимся отечественным физиологом академиком А.М.Уголевым (1985), в организм в процессе пищеварения поступает по крайней мере 7 энтеральных потоков различных веществ: поток нутриентов, балластных веществ, поток гормонов и других физиологически активных веществ, поток бактериальных метаболитов и др. А.М.Уголев подчеркивал, что, с одной стороны, поток бактериальных метаболитов и токсинов необходим для развития иммунной системы организма, с другой — при дефиците потока нутриентов массивность потока бактериальных токсинов кишечной флоры увеличивается с соответствующими последствиями. Именно поэтому отсутствие энтерального питания — фактор риска развития ИДС и тяжелых инфекционных процессов при минимальном инфицировании. Более того, отечественные педиатры и детские хирурги уже давно обсуждают вопрос о возможной транслокации кишечной флоры при прогрессировании сепсиса (Маслов М.С., 1956; Долецкий С.Я., 1976; Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В., 2001; Самсыгина Г.А., 2003).

Стафилококковый энтеротоксин является суперантигеном, неспецифически стимулирующим Т-хелперы и таким образом гиперпродукцию интерлейкина 2 с последующим развитием интоксикации и даже клиникой комы.

Иммунитет больного. **В** настоящее время подчеркивается наличие тесной корреляции между тяжестью течения сепсиса и высоким уровнем в крови монокинов — интерлейкинов 1 и 6, туморнекротизирующего фактора (ТНФ, фак-

тор некроза опухолей). Избыток интерлейкина 1 ответствен за лихорадку, расстройства пищеварения, ТНФ — за гиповолемию, метаболические нарушения, типичные для сепсиса, наиболее ранним из которых является снижение аэробного потребления тканями глюкозы и повышение продукции лактата, потерь азота, накопление в крови молекул средней массы (среднецепочечные жирные кислоты, среднемолекулярные пептиды и др.).

Дефект фагоцитоза и/или *нейтропения* — одно из наиболее типичных проявлений неонатального сепсиса. Дефект фагоцитарной функции нейтрофилов связан не только с обменными нарушениями, но и с дефицитом в крови некоторых гуморальных факторов, в частности фибронектина. Чем тяжелее бактериальная инфекция, тем ниже уровень фибронектина в плазме. В первые дни и недели жизни еще недостаточно активен синтез нейтрофилов — низкий миелоидный пул накопления (предшественники нейтрофилов и нейтрофилы костного мозга + юные и молодые формы их в периферической крови), неактивный синтез (особенно при сепсисе) колониестимулирующих миелоидных гемопоэтических факторов. С другой стороны, нейтропения может быть обусловлена и прилипанием лейкоцитов к поврежденному эндотелию, особенно в сосудах легких (что приводит к развитию у больных сепсисом новорожденных РДСВ). Типичной для сепсиса является активация миелопоэза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (повышение отношения палочкоядерные + другие молодые формы к общему проценту нейтрофилов более 0,2). Отсюда понятны и современные тенденции совершенствования терапии больных сепсисом — переливание фибронектина, введение гемопоэтических миелоидных факторов, лечение моноклональными антителами к липопротеину А грамотрицательных бактерий, интерлейкинам 1 и 6, ТНФ, молекулам адгезии — интегринам, а также использование антиадгезивных агентов (пентоксифиллин и др.), гемосорбции, плазмафереза. Еще раз подчеркнем, что больной может погибнуть от избытка цитокинов (монокинов, лимфокинов) при стерильной культуре крови, т.е. неадекватной реакции организма на инфекцию.

Наследственные и приобретенные (например, в результате внутриутробных вирусных инфекций — герпеса, цитомегалии и др.) *иммунодефициты — фактор высокого риска развития сепсиса.*

Вместе с тем подавление иммунитета, специфическая иммунологическая толерантность могут возникать и при чрезмерном количестве микробов в крови — критической массе. Это, в частности, возможно при недостаточном соблюдении правил асептики и антисептики при агрессивном лечении ребенка. Септической считается бактериемия, превышающая 10^5 колоний в 1 мл крови (у новорожденных многие авторы снижают эту величину до 10^3 в 1 мл крови). При достижении критической массы микробов в крови не только подавляется иммунитет, но и повреждаются тканевые барьеры, эндотелий сосудов, возникает *лактат-ацидоз* даже при отсутствии гипоксии и ухудшения кровотока в тканях (т.е. без снижения их перфузии). Нарушение функции фагоцитов (макрофагов и микрофагов), эндотелия сосудов приводит к уменьшению активности удаления комплексов антиген+антитела+комплемент (циркулирующих иммунных комплексов — ЦИК) из крови. Большое количество ЦИК в крови, содержащих избыток антигена по сравнению с комплементом, также может повреждать ткани — возникает порочный круг.

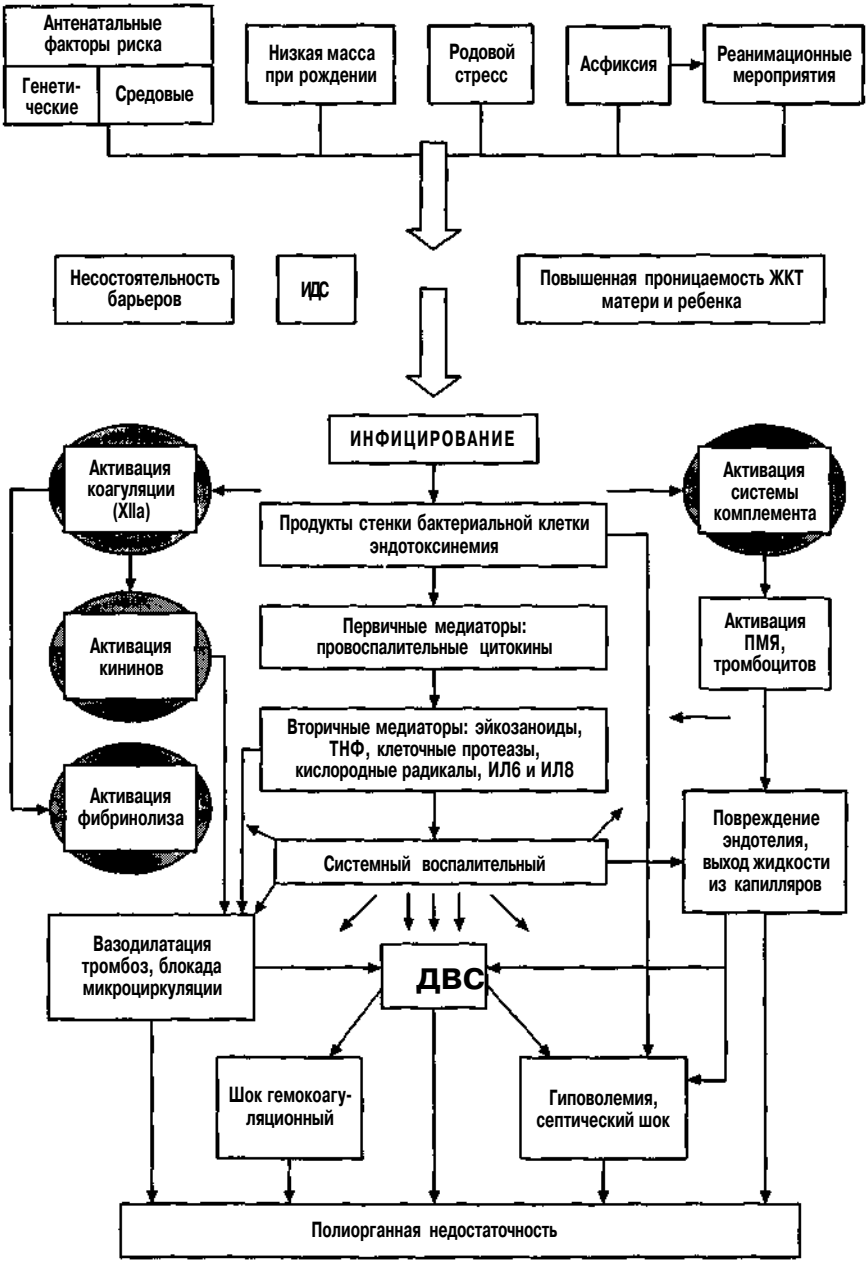


Схема 14.1. Патогенез септического процесса в неонатальном периоде

Вероятно, имеется и *генотипическое предрасположение к развитию сепсиса,* *нг* что указывает повышенная по сравнению с распространением в популяции частота среди больных лиц с группой крови А (II) определенных HLA-антигенов.

Патогенез септического процесса представлен на схемах 14.1 и 14.2.

Различают по крайней мере две стадии ***синдрома системного воспалительного ответа.***

В первой стадии из-за эффекта избытка цитокинов, катехоламинов и других биогенных аминов, микробных токсинов (обычно эндотоксинов) повышается анаэробное потребление сосудистым эндотелием и тканями глюкозы, возникает лактат-ацидоз (вначале компенсированный, т.е. при неизмененной pH крови), повышается периферическое сосудистое сопротивление, артериальное давление, но, в частности и из-за быстрого появления прекапиллярного сосудистого шунтирования, снижается капиллярная перфузия тканей. Это приводит к одышке, тахикардии при нормальном или повышенном центральном венозном давлении и минутном объеме сердца. В дальнейшем происходит повреждение эндотелия стенки капилляров токсинами, циркулирующими иммунными комплексами, тканевая гипоксия сопровождается скоплением крови в капиллярах и выходом жидкой части в ткани, отеком, гиповолемией, нарушением утилизации глюкозы тканями и гипергликемией. Одновременно активи-

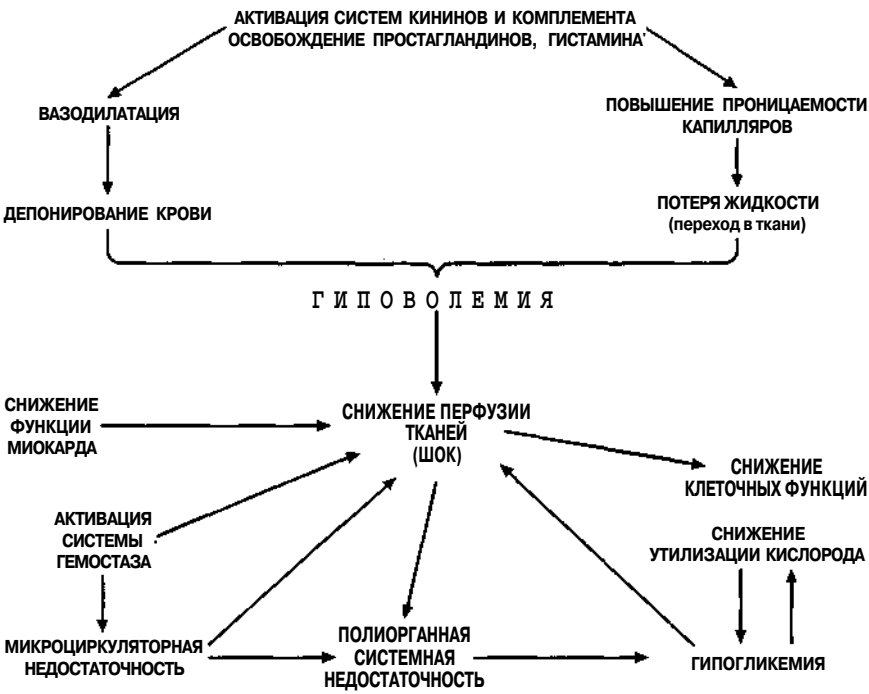


Схема 14.2. Гемодинамические изменения при сепсисе (по Ф.Берковитцу, 1989).

руются агрегация тромбоцитов, внутрисосудистое свертывание крови, ухудшаются реологические свойства, что вместе с гиповолемией и вызывает тяжелую микроциркуляторную недостаточность. Клинически в начальном периоде, несмотря на снижение АД, кожа имеет обычную окраску и температуру на ощупь. В это время типичны гипокапния, т.е. гипервентиляция при метаболическом ацидозе, олигурия, возбуждение, беспокойство, гиперкинезы, тремор, вздутие живота.

Во второй стадии ССВО при прогрессирующем ухудшении периферической гемодинамики развиваются признаки органной недостаточности (табл. 14.5).

Таблица 14.5

Клинические и лабораторные критерии органной недостаточности при сепсисе у новорожденных

Функциональная система	Критерии органной недостаточности	
	клинические	лабораторные
Респираторная	Тахипноэ Одышка Бледность или цианоз Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания Экспираторные шумы («хрюканье») Потребность в ИВЛ, ВВЛ, дополнительном кислороде	P_aO_2<70 мм рт.ст. TcSatO2 (транскутанная оксигенация) <90% $P_aC0г$ >45 мм рт.ст. AaD02 (альвеолярно-артериальный градиент кислорода; расчет — см. табл. 12.9) более 300
ЦНС	Отсутствие коммуникабельности (реакции на осмотр) Синдромы угнетения (усиливающаяся вялость, апатия, заторможенность, снижение мышечного тонуса, кома) или гипервозбудимости (двигательное беспокойство, неэмоциональный болезненный крик, судороги)	УЗИ — признаки отека мозга В крови повышение уровня ВВ-фракции креатинфосфокиназы и других маркеров повреждения нейрона
Сердечно-сосудистая	Артериальная гипотония Гиповолемия Нарастание тахикардии и одышки Расширение границ относительной сердечной тупости Приглушение или глухость тонов сердца и шумы при аускультации Акроцианоз, пастозность или отеки (на спине, животе и др.). Увеличение печени и застойные явления в легких, пятнистая бледность и/или серость кожи (мраморный вид)	Ишемические изменения, расстройства ритма, нарушения реполяризации на ЭКГ В крови повышение уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы, Т-тропонина При эхокардиографии: увеличение полостей сердца, недостаточность атриовентрикулярного клапана и снижение фракции выброса одного или обоих желудочков до 50% нормы и менее

Таблица 14.5 (продолжение)

Функциональная система	Критерии органной недостаточности	
	клинические	лабораторные
Печеночная	Желтуха с серовато-зеленоватым оттенком Кожные геморрагии Увеличение печени Задержка жидкости Признаки гипогликемии	Гипербилирубинемия (>205 мкмоль/л) с увеличением и прямого билирубина В крови, кроме того, увеличение активности трансаминаз и ЛДГ, щелочной фосфатазы, гипоальбуминемия Увеличение протромбинового времени Гипогликемия
Почечная	Олигурия (<1 мл/кг/ч на фоне адекватной инфузионной терапии) Анурия Задержка жидкости, отеки	В крови увеличение креатинина (>76 мкмоль/л в первые сутки жизни, >61 мкмоль/л на 3-й сутки и 46 мкмоль/л у новорожденных 7 дней и старше); азота мочевины (>6,0 ммоль/л); калия (>5,5 ммоль/л)
Гемопоэтическая	Бледность кожи и слизистых, кожные геморрагии	Тромбоцитопения Анемия (гипорегенераторная) Смещение MCV (среднего объема эритроцитов) в сторону микроцитоза и, что особенно существенно, несовпадение пика гистограммы со средними значениями MCV Лейкопения и/или нейтропения, лимфоцитопения Токсическая зернистость нейтрофилов Индекс сдвига >0,2 при наличии «провала» (отсутствие миелоцитов и юных форм при присутствии промиелоцитов) Эозинопения
Гемостаз	Кожные геморрагии Кровотечения из мест инъекции и вообще любые кровотечения Тромбозы	Тромбоцитопения Тромбоцитопатия Удлинение АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) и ПТВ (протромбиновое время)
Желудочно-кишечная	Невозможность энтерального питания Вздутие живота Повторные рвота, диарея Слизь и зелень в стуле Желудочно-кишечное кровотечение	Дисбиоз кала Признаки расстройства пищеварения в копрограмме Бактериологические высевы, в том числе грибов

Таблица 14.5 (продолжение)

Функциональная система	Критерии органной недостаточности	
	клинические	лабораторные
Эндокринная	Нарушенная терморегуляция со склонностью к быстрому охлаждению Брадикардия Вздутый живот, запор Артериальная гипотония Клинические признаки гипогликемии или гипокальциемии	Гипогликемия Гипергликемия Гипокальциемия Гипомагниемия Гипотироксинемия
Иммунитет	Признаки кандидоза Падение массы тела Нозокомиальные инфекции	Индекс иммунологической реактивности (ИИР; расчет - см. табл. 14.12) <2,5 Лимфоцитопения Анэозинофилия Уровень IgG <2,0 г/л Нарушения соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов

Подчеркнем, что, согласно современным данным, в отделениях интенсивной терапии новорожденных примерно лишь у 20% больных ССВО и полиорганной недостаточностью имеют инфекционный генез (Руднов В.А., Миронов П.И., 2002; Цыбулькин Э.К., 2002). ССВО у новорожденного может быть обусловлен тяжелыми асфиксией (особенно сочетанной — анте- и интранатальной), кровопотерями, родовой травмой и нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями, врожденной вирусной инфекцией. Значит, сепсис — диагноз исключения всей той патологии, которая вызывает ССВО, и подтверждения бактериальной природы ССВО.

Классификация. В клиническом диагнозе рекомендуется указывать: время инфицирования (интранатальное, постнатальное), этиологию, входные ворота инфекции, течение (молниеносное, острое, подострое), период болезни (начальный, разгара, восстановительный, реабилитация), наличие и характер признаков полиорганной недостаточности и осложнения, требующие целенаправленной терапии (декомпенсированный ДВС-синдром и тромбозы без ДВС, тромбоэндокардит, анемия, непроходимость кишечника, почечная, печеночная или надпочечниковая недостаточность и др.).

Вторичный сепсис диагностируют у детей с первичными иммунодефицитами.

Клиническая картина. Абсолютных клинических симптомов, характерных лишь для сепсиса, нет. Наиболее типичные признаки развернутой клинической картины неонатального сепсиса и менингита представлены в таблице 14.6.

Особенно характерен внешний вид больного — так называемый ***септический хабитус:*** быстро истощаемое беспокойство, подстанывания или вялость, адинамия; серо-бледный колорит кожи, часто с желтизной, геморрагиями, гнойничками, участками склеремы; изменение тургора тканей; вздутый живот с отечностью передней брюшной стенки внизу живота и хорошо видимой венозной ее сетью; срыгивания, часто с желчью, рвота, неустойчивый стул, анорексия; заостренные черты «сердитого» или амимичного лица, отсутствие при-

Таблица 14.6

Клинические симптомы бактериального сепсиса и менингита у новорожденных, по обобщенным данным у 455 больных (Klein J.O., 1995)

Клинический симптом	Процент детей с наличием симптома	
	сепсис	менингит
Гипертермия	51	61
Гипотермия	15	
Респираторные нарушения	33	47
Апноэ	22	7
Цианоз	24	
Желтуха	35	28
Гепатомегалия	33	32
Анорексия	28	49
Рвота	25	
Вздутие живота	17	
Диарея	11	17
Судороги		40
Выполненный или выбухающий большой родничок		28
Ригидность шейно-затылочных мышц		15

бавки массы тела; периодические подъемы температуры тела. Несмотря на активную антибактериальную и другую комплексную терапию, симптомы токсикоза держатся или даже нарастают по интенсивности, умеренно увеличиваются в размерах печень и селезенка. Чем раньше от момента рождения начинается сепсис, тем тяжелее он протекает.

Для *недоношенных детей* типично подострое (вялое, затяжное) течение сепсиса, представляющееся в первые дни и недели жизни как СДР, незрелость: одышка с периодами брадипноэ и апноэ, брадикардия, отсутствие сосательного рефлекса и прибавки массы тела, мышечная гипотония или дистония, вялость, быстрая охлаждаемость, гипорефлексия, срыгивания, рвота, неустойчивый стул, периоды вздутия живота, отечный синдром, бледность или желтушность кожи, склерема, температура тела может быть лишь субфебрильной или даже нормальной. На фоне активной терапии состояние больного на какое-то время может улучшаться, и вышеперечисленные симптомы могут стать менее выраженными, а часть из них даже исчезнуть. Однако при окончании интенсивного лечения или наслоении вирусной инфекции состояние вновь ухудшается, выявляются признаки инфекционного поражения кишечника по типу некротизирующего энтероколита, пневмонии, пиурии, усиливаются явления токсикоза, вновь нарастает желтуха или сероватая пятнистость кожи, появляется геморрагический синдром. Постепенное появление очагов инфекции в местах «выхода» микробов из крови Г.Н.Сперанский назвал «септическим кольцом». Нередко за несколько часов септический процесс бурно обостряется, проявляются сразу несколько гнойных очагов с поражением легких, костей, кишечника, менингита и др. У недоношенных в это время возможен симптом «скрывшегося пупка», когда через внезапно образовавшийся дефект в области пупка выпадают кишечные петли.

Для *стафилококкового сепсиса* типичны локальные гнойные поражения кожи и подкожной клетчатки, пупка (пемфигус, некротическая флегмона, омфалит и др.), легких (деструктивная пневмония), костей (остеомиелит, максиллит), ушей (гнойный отит, мастоидит), глаз и др. с доминированием признаков острого токсикоза, гипертермии, возбуждения. Клиническая симптоматика местных очагов обычно достаточно отчетлива и типична. Например, *менингит* проявляется лихорадкой, возбуждением, выбуханием родничка, монотонным резким криком с периодическими вскрикиваниями, судорогами, запрокидыванием головы, вздутием живота, рвотой, срыгиваниями, нередко диареей, хотя свойственных более старшим детям «классических» менингеальных симптомов обычно не наблюдается.

Остеомиелит — воспаление костного мозга, распространяющееся на компактное и губчатое вещество кости и надкостницу. Чаще поражаются бедренные и плечевые кости. Микробы попадают в кость, как правило, гематогенно. До недавнего времени остеомиелиты у новорожденных были почти исключительно эпифизарными, вызывались золотистым патогенным стафилококком и протекали остро, обычно с поражением близлежащего сустава — артритом. Заболевание начинается с резкого нарастания интенсивности или появления токсикоза, лихорадки, ограничения подвижности конечности, болезненности при пассивных ее движениях или пальпации места поражения. В это же время нередко при пассивных движениях под пальцами исследующего ощущается своеобразный «хруст» типа крепитации в области сустава и над местом воспаления. Через 2—3 дня появляется припухлость сустава, сглаженность его контуров, а чуть позже возникают пастозность, отек, а затем плотный инфильтрат вокруг эпифизарного конца кости. При прорыве гноя из-под надкостницы в мягкие ткани появляется гиперемия кожи, флюктуация. Рентгенологически вначале обнаруживают расширение суставной щели, а в конце первой — начале второй недели болезни — разной степени выраженности деструктивные изменения ядер окостенения. При переходе процесса на метафиз (на 10—14-й день болезни) видны периостальные изменения. В настоящее время на фоне раннего начала лечения антибиотиками, нередкой энтерококковой или грамотрицательной этиологии воспаления остеомиелит протекает чаще вяло, подостро. Явления интоксикации выражены нерезко. Клинически болезнь проявляется ограничением подвижности конечности, фиксированным ее положением (переразгибание в суставе или стойкое сгибание), болевой реакцией при пальпации и пассивных движениях. Припухлость же участка поражения и рентгенологические изменения появляются позже — даже на 3-й неделе.

Грамотрицательный гнойный или кандидозный менингит, в отличие от стафилококкового, может протекать и с угнетением ЦНС (резкая вялость, адинамия, мышечная гипотония с кратковременными периодами тремора, мышечной ригидности), стволовыми нарушениями (приступы брадипноэ и апноэ, брадикардии, утрата сосательного рефлекса, плавающие движения глазных яблок, нистагм и др.) при умеренной лихорадке или даже субфебрильной или нормальной температуре тела. Лишь в начале менингеального инфекционного процесса могут отмечаться кратковременные на 2—3 ч подъемы температуры тела, а через 1—2 дня уже может быть даже склонность к гипотермии. Характерны падение массы тела, серый колорит кожи, неэмоциональный болезненный

слабый крик. Одновременно могут быть судороги, желтуха, геморрагический синдром, а также типичные для грамотрицательной флоры поражения кишечника и легких. Нередко никаких неврологических симптомов вообще нет. Наиболее типична для гнойного менингита глазная симптоматика, реже бывают выбухание или выполненный большой родничок, острое увеличение окружности головы, ригидность затылочных мышц, повторная рвота. Менингеальные симптомы, типичные для более старших детей, отсутствуют, хотя иногда отмечают симптом Лесажа (подгибание ног при поднятии ребенка под мышки). Типичные для гнойного менингита изменения цереброспинальной жидкости (увеличение содержания белка, цитоза, снижение уровня глюкозы, высев микроба или обнаружение его при бактериоскопии) иногда могут быть выявлены лишь при повторной спинномозговой пункции.

Синегнойный сепсис развивается на фоне тяжелых предшествующих заболеваний: вирусных, бактериальных и других инфекций, в том числе внутриутробных, родовой травмы, пороков развития, недоношенности. Основными входными воротами являются легкие (у детей, длительно находившихся на ИВЛ) и места травм кожи сосудистыми катетерами. Клинически синегнойный сепсис характеризуется выраженными симптомами интоксикации с угнетением ЦНС, склонностью к гипотермии и частому развитию склеремы. Самым типичным клиническим симптомом является септическое поражение кожи — эктима гангреноза — своеобразные черные пятна на коже, некрозы. Очень редко, но бывают и обширные некрозы с последующим образованием пузырей и отслоением поверхностных слоев кожи. У всех больных рано отмечается анемия, лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, появление дегенеративных форм лейкоцитов и токсическая зернистость, тромбоцитопения. СОЭ нормальная. Нередким является стремительное течение синегнойного сепсиса с развитием летального исхода через 2–5 дней от начала заболевания. При синегнойном и протейном сепсисе от больных исходит *своеобразный запах,* отличающийся от такового при других вариантах сепсиса, в частности анаэробного.

Возможно наслоение *анаэробной флоры,* в частности *Clostridia difficile,* вызывающей образование *некротизирующего энтероколита,* для которого характерно учащение стула, водянистый его характер с зеленью и слизью, периодическое вздутие живота, пастозность в нижних его отделах, срыгивания, ухудшение общего состояния (анорексия, падение массы тела, обезвоживание, гипорефлексия, вялость, отсутствующий взгляд и др.). В дальнейшем появляются рвота с примесью желчи, отечность внизу живота и половых органов, постоянный метеоризм, болевая реакция ребенка при пальпации живота, задержка или урежение стула, который становится менее водянистым, но содержит обилие слизи, нередко кровь. Резкое увеличение вздутия живота и появление после короткого периода усиления беспокойства признаков коллапса (нарастание одышки, бледность, падение артериального давления, мышечная гипотония) должны наводить на мысль о перфорации кишечника и необходимости рентгенографии брюшной полости.

Клебсиеллезный сепсис обычно характеризуется острым или даже молниеносным течением, но без выраженной лихорадки, а нередко и на фоне гипотермии. Типично VTHPTPHHC *ЛЛМГ* т...~«....~

полости, которые могут локализоваться, кроме того, и в мозговых оболочках, костях, почках. Характерны склерема, желтушность кожных покровов. Гепато- и спленомегалия встречаются редко. Пневмония обычно начинается с гнойного эндобронхита, но затем появляется обильное количество густой слизисто-гнойной мокроты, требующее повторных санаций трахеобронхиального дерева. Хрипов же при аускультации находят немного. Нередко возникают множественные очаги деструкции легких. Обычно ухудшение состояния больного с началом развития септического шока совпадает с появлением геморрагического синдрома и декомпенсацией ДВС-синдрома. Рано возникают тромбозы почечных сосудов. Возможны нарушения сердечного ритма по типу суправентрикулярной и желудочковой формы пароксизмальной тахикардии. Входные ворота — чаще места катетеризации сосудов, легкие, реже — пупочная ранка, кишечник.

Коли-сепсис. В период разгара сепсис характеризуется лихорадкой или нестабильностью температуры тела, желтухой, гепатомегалией с развитием токсического гепатита, рвотой, вздутием живота, диареей, приступами апноэ, цианозом на фоне либо признаков повышенной возбудимости, либо летаргии. Менингит может иметь малосимптомное течение, без признаков четких неврологических нарушений.

Кампилобактерный сепсис — наиболее типичные проявления кровавый стул, лихорадка, диарея.

Гемофильный сепсис обычно является следствием заражения в родовых путях матери некапсульными штаммами микроба. Характерны лихорадка, менингит, пневмония с гнойным плевритом, гнойный отит. Возможны остеомиелиты, эндокардит, перитонит, септические тромбофлебиты.

Течение. Клиницисты, как отечественные, так и зарубежные, давно обратили внимание, что *сепсис у детей* протекает по-разному, т.е. является *гетерогенным*. Так, Н.Ф.Филатов в 1895 г. указывал на гипертоксические формы сепсиса, протекающие молниеносно; М.С.Маслов в 1956 г. обращал внимание, что «Течение септических заболеваний разнообразно. Есть молниеносные формы, оканчивающиеся в короткое время смертью, есть подострые и хронические формы, длящиеся много недель. Иногда картина настолько бывает нехарактерной, что не представляется возможности установить точный диагноз»; Г.Фанкони (1960), описывая клинику сепсиса, подчеркивал, что «Клиническая картина сепсиса новорожденных очень изменчива. Наблюдаются случаи, протекающие как чистая токсемия, быстро заканчивающиеся смертью; другой крайностью являются относительно доброкачественные случаи с незначительно измененным общим состоянием».

Таким образом, мысль о гетерогенности септического процесса, о существовании вариантов его течения прослеживается на протяжении всей истории эмпирического и научного изучения данного заболевания, но клинико-лабораторных критериев, позволяющих дифференцировать различные варианты сепсиса, разработано не было.

На основании анализа анамнестических и клинико-лабораторных данных мы сформулировали концепцию двух вариантов сепсиса новорожденных — гипо- и гиперергического. Дифференциально-диагностические критерии двух этих вариантов неонатального сепсиса представлены в таблицах 14.7—14.10.

Таблица 14.7

Клиническая характеристика сепсиса новорожденных

Признаки	Гипоергический	Гиперергический
Антенатальный период	Урогенитальные инфекции, дефицитное питание у матери. Длительная внутриутробная гипоксия (>4 нед.). В прошлом — аборты, выкидыши на ранних сроках, ВУИ, профессиональные вредности. Безводный период >12 ч. Околоплодные воды с запахом	Гестозы (недлительные). Соматическая патология у матери (чаще желудочно-кишечного тракта), ОРВИ. Бактериальный вагиноз у матери. Акушерские пособия в родах, родовая травма. Безводный период >12 ч. Лихорадка в родах у матери
При рождении	Тяжелая асфиксия смешанного генеза. Врожденные пороки развития, ДНК-вирусные ВУИ, ЗВУР (гипопластическая и диспластическая). Очень низкая масса при рождении. Морфофункциональная незрелость	Асфиксия средней тяжести (чаще интранатальная). Низкая или нормальная масса при рождении. Постгеморрагическая анемия (фетоматеринская трансфузия и др.)
Течение периода новорожденности	Охлаждение. Дефицитная энергетическая поддержка и другие дефициты питания. СДР, ВЖК, ВУИ. Декомпенсированные, длительные метаболические нарушения. Полифармакотерапия	Клинические данные за ВУИ. Длительные и массивные курсы антибиотиков. Хирургические операции. ГБН, БЛД. Длительное парентеральное питание. Дефекты ухода за катетером
Начало инфекционного процесса	Чаще конец первой недели жизни	Чаще в первые дни жизни, но возможно в любом возрасте
Наиболее частые возбудители	Синегнойная палочка, клебсиелла, акинетобактер, эпидермальный коагулазоотрицательный стафилококк, грибы	Стрептококки группы В, листерия, эшерихии, золотистый стафилококк, гемофильная палочка, серрации
Источник инфекции	Окружающая среда, оборудование, руки персонала, родовые пути матери	Родовые пути матери, руки персонала, оборудование
Входные ворота	Дефекты барьеров кожи и слизистых оболочек (эрозии, язвы, инъекции, катетеризации и др.), кишечник, легкие — при длительной ИВЛ	Чаще криптогенный, но возможны те же пути, что и при гипоэргическом варианте. Желудочно-кишечный тракт при шоке и длительном парентеральном питании
Течение сепсиса	Подострое, вялое, начало постепенное	Острое, начало бурное
Летальность	30-50%	10-20%

Таблица 14.8

Клиническая характеристика различных вариантов сепсиса новорожденных

Признаки	Гипоергический	Гиперергический
Температура тела	Кратковременные подъемы, типичны нормо- или гипотермия	Типично стойкое повышение
Очаги инфекции	Характерно сочетание, появляются последовательно, но часто клинически скудны	Чаще один или почти одновременное появление нескольких
Кожные покровы	Бледные, сероватые с желтизной, геморрагиями (петехии, экхимозы), некрозами, отечный синдром	«Мраморность», пятнистость, специфические сыпи, пятнисто-петехиальные высыпания
Органы пищеварения	Анорексия, выраженный дефицит массы тела, возможны энтероколит, перитонит	Рвота, срыгивания, вздутие живота, быстрое падение массы тела
Легкие	Пневмония чаще очаговая двусторонняя, приступы апноэ	Респираторный дистресс-синдром взрослого типа, пневмония долевая, иногда деструктивная
Инфекция мочевых путей	Характерна	Не характерна
Менингоэнцефалит	После кровоизлияний и внутриутробных инфекций, люмбальных пункций	Возможен и при отсутствии фоновых поражений мозга
Утрата коммуникабельности	Поздно	Рано
Признаки угнетения ЦНС	Вялость, адинамия	Оглушенность, ступор, кома
Признаки возбуждения ЦНС	Не характерны	Кратковременны
Гиповолемия	Может быть, обычно поздняя	Характерна на ранних этапах болезни
Артериальная гипотензия	Поздняя — тяжелая, требует длительного лечения инотропами (сочетание допамина и добутрекса в больших дозах)	Типична ранняя, чаще инотропная кратковременная поддержка (средние дозы допамина и добутрекса)
Олигурия	Характерна поздняя	Характерна ранняя
Отеки	Типичны застойные, склерема, могут быть как проявление транзиторного гипотиреоидизма	Типична пастозность, отек легких
Судороги	При менингите, метаболических расстройствах	Возможны как следствие отека мозга, повышения ВЧД, менингита
ДВС-синдром	Типичен «декомпенсированный», первые стадии чаще не выявляют	Рано, «сверхкомпенсированный», волнообразное течение

Таблица 14.9

Клинический анализ крови при различных вариантах сепсиса новорожденных

Параметры	Гипоергический	Гиперергический
Анемия	Типична нормохромная, гипорегенераторная, более глубокая, чем при других вариантах (число эритроцитов <3,0 млн в 1 мкл)	Характерна, у большинства — нормохромная, регенераторная (обычно число эритроцитов >3,0млн в 1 мкл)
Лейкопения (<5 тыс. в 1 мкл)	Имеется у 66% больных	Не характерна (отмечена у 10% больных на ранних этапах сепсиса)
Лейкоцитоз	Не типичен, но возможен (до 16—17 тыс. в 1 мкл)	Характерен (~ у 90% детей от 17 до 61 тыс. в 1 мкл)
Нейтрофилы	У 75% - относительный нейтрофилез на фоне лейкопении (особенно у глубоконедоношенных), количество нейтрофилов обычно <3000 в 1 мкл, периодически нейтропения (<2000 в 1 мкл), дегенеративные изменения,токсическая зернистость	У 85% — нейтрофилез (5,2—13,6 тыс. в 1 мкл) с регенеративным сдвигом до промиелоцитов (общее число >2000 в 1 мкл у 100% больных), токсическая зернистость
Лимфоциты	У 75% — лимфоцитопения (600-1400 в 1 мкл)	У 90% — лимфоцитоз (7,0-26,3 тыс. в 1 мкл)
Моноциты	В начале преобладает абсолютная моноцитопения (<300 в 1 мкл)	У всех детей — абсолютный моноцитоз с первых дней (>1500в 1 мкл)
Эозинофилы	Анэозинофилия у 50% на 2-й неделе, у 90% — эозинопения (<100в1 мкл)	У 80% - эозинофилия (>1000 в 1 мкл)

Таблица 14.10

Сравнительная характеристика гемостаза и ДВС при разных вариантах сепсиса

Лабораторные данные	Гипоергический	Гиперергический
Общекоагуляционные тесты: АЧТВ, ПТВ, ТВ	Как правило, удлинены с первых дней, фаза гиперкоагуляции выявляется редко	Типичны кризы гиперкоагуляции с укорочением времени свертывания
Фибриноген	Характерно снижение	Характерно повышение
Уровни V, VIII, XIII факторов	Снижены	Повышены
Уровень высокомолекулярного кининогена	Снижен	Колебания от повышения до нормы
Фибронектин	Снижен	Характерно повышение
Фактор Виллебранда	Повышен	Колебания от повышения до нормы
Антитромбин III	Снижен	Повышен у доношенных

Таблица 14.10 (продолжение)

Лабораторные данные	Гипоергический	Гиперергический
(Xι-Антитрипсин	Чаще снижен	Повышен у недоношенных
Продуюы деградации фибриногена и фибрина (ПДФ)	Повышены	Колебания от умеренного повышения до нормы
Паракоагуляционные тесты	Положительные	Положительные или норма
Тромбоциты	Количество резко снижено, агрегация низкая	Эпизодическая тромбоцитопения (менее выраженная, чем при гипоэргическом варианте), у 50% больных — периодический тромбоцитоз и гиперагрегация
Уровень ЦИК	Норма или умеренно повышен	Резко повышен
Иммуноглобулины сыворотки крови	IgG <5 г/л, IgM повышен	IgG — 6 г/л и более, IgM резко повышен (>1 г/л)

Что мы вкладываем в понятия «гипоергический» и «гиперергический» сепсис? При гипоергическом сепсисе отсутствует адекватная инфекционному процессу гиперпластическая реакция со стороны органов кроветворения и иммуногенеза, отсутствует или минимально выражен локальный сосудисто-пролиферативный компонент воспаления, адекватная реакция нейроэндокринной системы, а также имеют место тяжелые нарушения обмена веществ, и прежде всего энергетического. Характерно преобладание деструктивных изменений в очаге воспаления, угнетение и дегенеративные изменения в органах кроветворения и в клетках периферической крови. Типичный гипоергический сепсис развивается у детей с очень низкой массой тела при рождении, ЗВУР гипопластического и диспластического типов или с первичными наследственными иммунодефицитами, глубокими нейтропениями и лимфоцитопениями различного генеза. У доношенных детей примерами гипоергического варианта сепсиса могут быть кандида-сепсис, синегнойный сепсис.

При гиперергическом сепсисе максимально выражена пролиферативная реакция соединительной ткани и крови, доминируют реакции чрезмерной активации продукции провоспалительных цитокинов и каскада плазменных протеаз («протеолитический взрыв») гранулоцитов, тромбоцитов, эндотелия. Этот вариант сепсиса чаще развивается у доношенных детей и с массой тела более 1500 г. Гиперергический сепсис часто обусловлен стрептококками В, листериями, эшерихиями; он возникает обычно под влиянием супервирулентных, особых штаммов микробов.

Следует заострить внимание на следующих вопросах:

1. Возможен ли переход одной формы сепсиса в другую? Да, возможен, в частности, при неадекватной антибактериальной, гормональной и иммунной терапии.

2. Возможен ли гиперергический вариант сепсиса у детей с низкой массой тела при рождении? Да, но редко.

3. Возможны ли упомянутые варианты течения сепсиса у более старших детей и взрослых? Мы считаем, что да.

При анализе данных бактериологических исследований оказалось, что два выделенных нами варианта сепсиса существенно различались. При гипоергическом варианте, как этиологическая, в разгар процесса преобладала грамотрицательная флора. При гиперергическом варианте наиболее часто выделяли *Strept. B, Staph, aureus* и *Staph, epidermidis,* у 35,3% — в сочетании с *E. coli* и *Kliebsiella*. Грибы рода *Candida* при гиперергическом варианте обнаруживали в 3 раза реже, чем при варианте А как у доношенных, так и у недоношенных с различными сроками гестации. При гипоергическом варианте у 73% детей высевали *Candida albicans.*

Диагноз. У новорожденных надо различать клинические и лабораторные критерии ССВО.

Клинические критерии ССВО:

1. Расстройство температурного гомеостаза (гипертермия >38,0°С или гипотермия <36,0°С).

2. Одышка или тахипное более 60 в 1 мин.

3. Тахикардия (более 160 сокращений в 1 мин) или брадикардия (менее ПО сокращений в 1 мин).

4. Утрата коммуникабельности, анорексия, синдром угнетения и/или судороги.

5. Олигурия на фоне адекватной инфузионной терапии (диурез менее 1 мл/кг/ч).

Лабораторные признаки ССВО инфекционного генеза:

1. Внезапно возникший тяжелый метаболический лактат-ацидоз с гипокапнией (последнее при отсутствии поражения легких).

2. Лейкоцитоз или лейкопения с нейтрофилезом или нейтропения, лимфоцитопения (критерии — см. табл. 14.11).

3. Регенеративный или регенеративно-дегенеративный ядерный сдвиг нейтрофилов при числе палочкоядерных и более молодых форм более 500 в 1 мкл (в первый день жизни — более 2000 в 1 мкл).

4. Токсическая зернистость нейтрофилов.

5. Индекс иммунологической реактивности — менее 2,5 (расчет — см. табл. 14.12) и лейкоцитарный индекс интоксикации — более 3,5 (расчет — см. табл. 14.12).

6. Тромбоцитопения.

7. Анемия.

8. Внезапно возникшее укорочение или удлинение АЧТВ или ПТВ.

9. Повышение уровня С-реактивного протеина или других острофазовых белков.

10. Бактериемия.

11. Гипергликемия более 6,5 ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии (глюкоза 5-6 мг/кг/мин).

11. Гиперкалиемия более 7,0 ммоль/л.

12. СОЭ более 10 мм/ч.

Таблица 14.11

Гематологические показатели при сепсисе у новорожденных

Гематологический показатель	Количество форменных элементов в 1 мкл капиллярной крови		
	в 1-й день жизни	на 2–7-й дни жизни	в 1–4ю недели жизни
Лейкоцитоз	>30 000	>20 000	> 15 000
Лейкопения	<6000	<5000	<5000
Нейтропения	<5000	<2000	<1750
Нейтрофилез	>20 000	>7500	>6500
Сдвиг влево(палочкоядерные + более молодые формы)	>5000	>2000	>2000
Лимфоцитоз	>8500	>7500	>7500
Лимфоцитопения	<3000	<3000	<1500
Моноцитопения	<500	<500	<300
Моноцитоз	>2000	>1500	>1500
Эозинофилия	>2000	>1500	>1000
Эозинопения	<100	<200	<200
Тромбоцитопения	< 150 000	< 150 000	< 150 000
Тромбоцитоз	>450 000	>450 000	>450 000
Анемия: Эритроциты	<4 500 000	<4 500 000	<4 000 000 - на 1-2 неделе жизни и менее 3 500 000 - позднее
Гемоглобин, г/л	<145	<145	<130 — на 2-й неделе жизни <120- на 3-4-й неделе жизни

Сепсис мы диагностируем у детей с факторами высокого риска (2 и более) и клиническими признаками ССВО + 4 лабораторных признака ССВО инфекционного генеза. Если у ребенка имелся клинически очевидный очаг инфекции, то для диагностики сепсиса было достаточно четырех клинических и трех лабораторных признаков ССВО инфекционного генеза.

При диагностике сепсиса применяют дополнительные исследования: бактериологические, иммунологические, общеклинические.

Бактериологические посевы необходимо делать повторно из любого «материала», который может быть получен у больного — крови, мочи, гноя, слизи из зева, стула, цереброспинальной жидкости (если делается люмбальная пункция) и др. Все посевы желательно делать до начала антибиотикотерапии и с обязательным использованием сред для выделения грамотрицательных микробов, грибов, анаэробной флоры. Кровь необходимо высевать не менее 2 раз в количестве не менее 1 мл и отношении кровьхреда для посева — 1:10. Засеян-

ная среда должна быть сразу же помещена в термостат. Диагноз сепсиса можно считать бактериологически подтвержденным, если из материала, взятого из двух разных мест, высевается один и тот же микроб или ассоциация микробов. При околоплодных водах с запахом рекомендуется делать посев желудочного содержимого ребенка в первые полчаса — час жизни, посев из наружного слухового прохода. При срочном решении вопроса об антибиотикотерапии могут помочь бактериоскопия желудочного содержимого ребенка, мокроты или слизи из дыхательных путей, лейкоцитарного концентрата крови. Минимальное количество лейкоцитов для лейкоконцентрата можно получить после исследования гематокритного показателя. Для сепсиса характерны: прежде всего повторные высевы резистентных ко многим антибиотикам микробов из крови и других биологических жидкостей, гноя. Вместе с тем необходимо помнить, что при дальнейшем даже патологоанатомически подтвержденном сепсисе частота высева микроба из крови не превышает 60%.

Недоношенных детей с подозрением на сепсис обязательно нужно обследовать на наличие внутриутробных инфекций (как минимум на цитомегаловирусную, герпетическую, микоплазменную, хламидийную и токсоплазменную).

В сыворотке крови в разгар сепсиса обнаруживаются гипопротеинемия с уменьшением уровня альбуминов и увеличением ар и аг-глобулинов, положительная реакция на С-реактивный белок, повышение активности печеночных ферментов, уровня билирубина, сиаловых кислот. Диагностического значения изменения показателей не имеют, но низкие уровни γ-глобулинов, иммуноглобулинов А-, М-, G-, В-клеток, резкое увеличение числа О-лимфоцитов характерны для тяжелого сепсиса. При гиперергическом сепсисе обычно выявляются высокие уровни иммуноглобулинов М-, А-, В-лимфоцитов. Характерными для сепсиса являются нарушения функции нейтрофилов — незавершенный фагоцитоз, дефекты хемотаксиса, низкий уровень катионных белков, плазменного фибронектина.

Дифференциальный диагноз. Абсолютного симптома или лабораторного признака, характерного лишь для сепсиса, нет. От любой тяжелой и даже генерализованной инфекции сепсис отличается отсутствием эффекта от лечения идентифицированного инфекционного процесса, прогрессированием его на фоне комплексной терапии с привлечением адекватных антибиотиков.

Чтобы сформировать паттерны (признаки или их совокупность), позволяющие диагностировать сепсис и отличить его от локального инфекционного процесса, мы вычислили, согласно принципам доказательной медицины, чувствительность и специфичность, изложенные в общепризнанном руководстве Р.Флетчер и соавт. «Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины» (М.: Медиа Сфера, 1998).

В таблице 14.12 приведены предлагаемые нами критерии дифференциальной диагностики сепсиса и локальной инфекции — пневмонии. Специфичность признаков для диагноза *сепсис,* т.е. отсутствие их при *пневмонии,* колеблется от 86 до 98%. Среди них наибольшего внимания заслуживают гемостазиологические параметры, такие как гипокоагуляция, тромбоцитопения, высокая концентрация $а_1$антитрипсина и С1-ингибитора, являющиеся одновременно острофазовыми белками, а также легко вычисляемые лейкоцитарные индексы реактивности: высокий лейкоцитарный индекс интоксикации, низ-

Таблица 14.12

Чувствительность и специфичность признаков, позволяющих дифференцировать сепсис и неонатальную пневмонию в разгар процесса

Признак	Чувствительность(частота признака, %)		Специфичность для сепсиса
	сепсис	пневмония	
АЧТВ>180с	84,6*	15,4	84,6
ПТВ >30 с	79,2*	8,0	92,0
Тромбоцитопения <120 000	91-100*	2	98,0
Лейкоцитоз >25 000 в 1 мкл Лейкопения <3000 в 1 мкл	53-72* 20-64*	11,0 8,0	89,0 92,0
Эозинопения или полное отсутствие эозинофилов	18-92*	9,6	90,4
Индекс ЛИИ >3,5	100*	8,6	91,4
Индекс ИИР <2,5	100*	4,0	96,0
Сдвиг до промиелоцитов	66-92*	11,0	89,0
MCV <94 фл.	85,7*	5,8	94,2
Гипергликемия >6,5 г/л	79-100*	8,0	92,0
Гиперкалиемия	43-64*	6,4	93,6
Гипокальциемия	43-70*	3,2	96,8
сц-антитрипсин >2,0 г/л	100	11,8	88,2
С1-ингибитор >0,3 г/л	100	13,6	86,4
Гипопротеинемия	9-58*	3,2	96,8
Гипербилирубинемия (>205 ммоль/л)	29-42*	12,8	87,2
Повышение трансаминаз >0,7	38-41*	6,4	93,6

* Зависит от варианта сепсиса.

Примечания: АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ протромбиновое время; MCV— средний объем эритроцитов;

$$\frac{[5\ \text{промиелоциты} + 4\ \text{миелоциты} + 3\ \text{метамиелоциты} + 2\ \text{палочкоядерные нейтрофилы} + \text{сегментоядерные}] + [\text{плазматическая клетка} + 1]}{[\text{лимфоциты} + \text{моноциты}] \times [\text{эозинофилы} + 1]}$$

$$\frac{\text{лимфоциты} + \text{эозинофилы}}{\text{моноциты}}$$

кий индекс иммунореактивности и сдвиг до промиелоцитов. Смещение MCV (среднего объема эритроцитов) в сторону микроцитоза и, что особенно существенно, несовпадение пика гистограммы со средними значениями MCV (величина пика всегда меньше, чем средняя величина MCV, что свидетельствует о повышенном содержании фрагментированных эритроцитов) и является характерной чертой ДВС-синдрома.

Однако не все перечисленные признаки, имеющие высокую специфичность, обладают одновременно и высокой чувствительностью. К ним относятся метаболические расстройства в виде гипербилирубинемии (более 205 ммоль/л) и повышения уровня трансаминаз (более 0,7 ммоль/л). Они встречаются менее чем у 50% детей с сепсисом.

Такие признаки, как лейкоцитоз и лейкопения, эозинопения или полное отсутствие эозинофилов, гиперкалиемия, гипокальциемия и гипопротеинемия, подвержены существенным колебаниям, связанным с вариантами сепсиса, но во всех случаях являются высоко специфичными и при пневмонии наблюдаются лишь у 3—11% детей.

ЛИИ, предложенный Я.Я.Кальф-Калифом еще в 1941 г., используют и в настоящее время для оценки степени токсикоза при пневмонии и инфекционных заболеваниях. Поскольку он не был предназначен для анализа септического состояния и в его формуле отсутствовала клетка — промиелоцит, мы модифицировали данную формулу, включив промиелоциты с коэффициентом 5.

ИИР предложен Н.П.Шабаловым и соавт. (2001) для учета клеток-продуцентов цитокинов. Дефицит одного из видов клеток может отражать, по нашему мнению, сдвиги в спектре цитокинов и факторов детоксикации (эозинофилы).

В таблице 14.13 представлены предлагаемые нами критерии дифференцировки между двумя клинико-лабораторными вариантами неонатального сепсиса у детей с массой более 1500 г. Часть признаков имеет место лишь в начале процесса или только в разгар. Имеются особенности, связанные с гестационным возрастом — у глубоконедоношенных детей с массой менее 1000 г нам не удалось выделить вариантов сепсиса.

Высоко специфичными и чувствительными дифференцировочными признаками для варианта А являются: гипокоагуляционная направленность гемостаза, тромбоцитопения менее 80 000 в 1 мкл, гипоагрегация тромбоцитов, лейкопения менее 3000 в 1 мкл, длительная эозинопения или полное отсутствие эозинофилов, повышающийся в динамике ЛИИ, сочетающийся с низким ИИР, низкое содержание ФГ, ФН, АТ-111, ѵ҃ш҃к҃р. Особого внимания заслуживает дефект оси гипофиз — щитовидная железа, выявляемый именно при гипоергическом варианте.

Сдвиг до промиелоцитов не является специфичным для какого-либо варианта, но мы заметили особенность его при варианте А: наличие «провала» (отсутствие миелоцитов и «юных» при наличии промиелоцитов), расцененного нами как отсутствие костномозгового резерва нейтрофилов.

Специфичными и чувствительными для варианта Б были: гиперкоагуляционная направленность гемостаза, гиперлейкоцитоз, более высокие значения ИИР и возрастание его в динамике, сдвиг гистограммы распределения эритроцитов по MCV вправо по отношению к гистограмме здорового ребенка, что указывает на присутствие эритроцитов — макроцитов, а, возможно, и агрегатов; отсутствие дефицита белков острой фазы, признаков гипотиреоидизма септического генеза.

Признаком варианта А мы считаем высокое по абсолютным значениям прогрессивное повышение ЛИИ с одновременным падением ИИР, в то время как при варианте Б повышение ЛИИ сочеталось с возрастанием ИИР, характе-

Таблица 14.13

Чувствительность и специфичность изменений в периферической крови, позволяющих дифференцировать два клинико-лабораторных варианта неонатального сепсиса
(гипоергический сепсис - А и гиперергический - Б)

Признак	Чувствительность (частота признака, %)		Специфичность для варианта сепсиса
	сепсис А	сепсис Б	
АЧТВ <35 с АЧТВ>180с	15,2 84,6	87,2 7,5	84,8 для Б 92,5 для А
ПТВ<14с ПТВ >33 с	7,6 67,5	56,1 12,3	92,4 для Б 87,7 для А
Тромбоцитопения <80 000	91	П,1	88,9 для А
Гипоагрегация тромбоцитов	100,0	20,0	80,0 для А
Лейкоцитоз >30 000 в 1 мкл Лейкопения <3000 в 1 мкл	18,6 64,2	72 20	81,4 для Б 80,0 для А
Эозинопения или полное отсутствие эозинофилов	92,2	18,4	81,4дляА
Индекс ЛИИ >3,5	93,5	12,4	87,6 для А
Индекс ИИР <2,5	97,3	17,2	82,8 для А
Сдвиг до промиелоцитов	92	66,0	34,0 для Б
MCV <94 фл.	85,7	24,1	75,9 для А
ФГ<1,2	87,2	7,5	92,5 для А
ФН<0,13	89,1	13,2	86,8 для А
АТ-Ш<0,12	91,0	9,6	90,4 для А
У111ф<80%	79,1	16,3	83,7 для А
Гипергликемия >6,5 г/л	100	79,0	21,0 для Б
Гиперкалиемия	64	43,0	57,0 для Б
Гипокальциемия	70	43,0	57,0 для Б
Синдром «low» ТЗ или *i* ТТГ, ТЗ-норма	31,3 47,2	0,0 0,0	100 для А 100 для А
СТГ >50 нг/мл	25,5	65,5	74,5 для Б
Гипопротеинемия	58,0	9	91,0 дляА
Гипербилирубинемия	42,0	29	71,0дляА
Повышение трансаминаз >0,7	41,6	37,8	62,2 для А
ВЕ > 11 ацидоз метаболический	86	16,0	84,0

Обозначения те же, что в таблице 156; ВЕ — дефицит оснований; СТГ — соматотропный гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; ТЗ — трийодтиронин; vWF — антигемофильный глобулин; АТ-1II — антитромбин 3, ФН — фибронектин; ФГ — фибриноген.

ризующего пропорцию между клетками-продуцентами цитокинов, повышение синтеза лимфокинов и эозинофилов с их антитоксическими субстанциями. На основании анализа всех индексов клеточной реактивности мы считаем паттерном стадии разгара при варианте А: ЛИИ более 3,4; ЛИ (лимфоцитарный индекс — отношение количества лимфоцитов к количеству нейтрофилов) менее 0,5; ИИР менее 2,5. Паттерн индексов клеточной реактивности варианта Б: ЛИИ менее 3,4 и ЛИ более 0,6.

Низкий уровень IgG при первом обследовании у всех детей с неонатальным сепсисом характеризует иммунитет матери и соответственно низкий пассивный иммунитет новорожденного. Наиболее низкие значения IgG в группе А были обнаружены у недоношенных детей со сроком гестации 32—36 нед.

В стадии разгара процесса увеличивался уровень IgM, ЦИК при обоих вариантах неонатального сепсиса, но в большей мере — при гиперергическом. Уровень IgA был более высоким при гипоергическом сепсисе и коррелировал с концентрацией $а_г$АТ и ФВ. Повышение уровня IgA при сепсисе мы связываем с двумя причинами. С одной стороны, возможен его транспорт через поврежденную гипоксией и инфекцией плаценту. С другой стороны, складывается впечатление, что он может служить показателем острофазового процесса; так, его уровень был высоким и часто коррелировал с повышением уровней СРВ, ФН, $а_г$АТ при асептическом воспалении (после операции).

При варианте Б уровни ЦИК, IgM и функциональная активность фагоцитов (НСТ-тест) были исходно выше, чем при варианте А, возрастая в динамике септического процесса в 3—3,5 раза, а затем снижались, коррелируя с уровнями моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов, индексов ЛИ, ИИР. Следует отметить, что длительное прогрессивное повышение уровня ЦИК является неблагоприятным прогностическим признаком при любом варианте неонатального сепсиса. Оно свидетельствует о нарушении элиминации ЦИК, по-видимому, связанной с депрессией моноцитарных клеток («эндотоксиновая толерантность»).

Таким образом, сопоставление клинико-лабораторных данных, включающих гемостазиологические, гормональные, иммунологические, клеточные характеристики, а также ряд белков острой фазы подтвердило наши представления о существовании двух вариантов ССВО при неонатальном сепсисе и позволило сформировать 2 различных паттерна соответственно вариантам сепсиса.

Гипоергический вариант ССВО вызывается, как правило, грамотрицательными бактериями и развивается у детей с исходно незрелой гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой и низким уровнем пассивного иммунитета, отражающими тяжесть антенатального страдания. Далее присоединяется гипотиреоидизм септического генеза. Статус детей характеризуется низким синтезом белков и слабой энергетической обеспеченностью, лимфоцитопенией и связанным с этим дефицитом цитокинов лимфоцитарного происхождения, эозинопенией и вытекающей отсюда недостаточностью дезинтоксикационной способности крови новорожденных и низким пролиферативным потенциалом. Баланс медиаторов воспаления при данном варианте смещен в сторону преобладания протеаз плазменного и клеточного (нейтрофильного) происхождения, токсических метаболитов на фоне недостатка противовоспалительных медиа-

торов. Все это свидетельствует об ограниченности резервов адаптации, обусловливающих гипоергический характер ССВО и может характеризоваться как «дефицитный» вариант.

Гиперергический вариант вызывается, как правило, грамположительными возбудителями и исходно не имеет признаков незрелости гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Он характеризуется высоким пролиферативным, метаболическим иммунологическим и белково-синтетическим потенциалами, высокой продукцией белков острой фазы, что, по-видимому, отражает гиперпродукцию цитокинов при сохранении контроля над продуктами протеолиза за счет антимедиаторов плазмы и клеток. Однако клиническая картина свидетельствует о дисбалансе медиаторов воспаления и в целом может быть охарактеризована как «медиаторный шторм».

Анализ антенатальных факторов риска выявил в 3 раза большую частоту длительного (более 4 нед.) гестоза, а также наличие эндокринных и аутоиммунных заболеваний матери при гипоергическом варианте неонатального сепсиса.

Сепсис нередко бывает вторичным и развивается на фоне наследственных иммунодефицитов или аномалий обмена, внутриутробных инфекций. Составление родословных, анализ течения беременности и скрупулезное сопоставление клинико-лабораторных данных позволяют заподозрить, а затем и диагностировать те заболевания, которые осложнились наслоением сепсиса.

Сдвиг влево лейкоцитарной формулы при сепсисе иногда может быть настолько выраженным, что в крови появляются даже миелобласты. Если при этом и количество лейкоцитов в крови больного резко повышается, то приходится дифференцировать сепсис с острым лейкозом. Данные миелограммы, отсутствие в крови лейкемического «зияния», типичных клинических проявлений острого лейкоза у больного позволяют поставить правильный диагноз — сепсис.

Лечение. Больной ребенок должен быть госпитализирован в отдельный бокс специализированного отделения.

Кормить ребенка с сепсисом желательно грудью или грудным свежесцеженным молоком. Количество кормлений увеличивают на 1—2. Кормят детей при тяжелом состоянии из бутылочки или через зонд. При отсутствии материнского или донорского молока кормить целесообразно кислыми смесями, содержащими живую молочнокислую флору. Добавление к каждой порции смеси по 10 мг лизоцима уменьшает дисбактериоз кишечника и усиливает колонизационную резистентность.

Организация оптимального ухода предусматривает обязательное участие матери в выхаживании больного, поддержание положительного эмоционального статуса, профилактику перекрестного инфицирования, охлаждения, систематический туалет слизистых оболочек и кожи, регулярное проветривание и обеззараживание воздуха бокса. Резко увеличивает эффективность лечения пребывание больного в стерильных боксах, т.е. гнотобиологическое его ведение.

Антибактериальная химиотерапия — важнейшее звено лечения в начале и разгаре септического процесса. Обычно используют максимальные возрастные дозы двух антибиотиков бактерицидного, но не родственного действия; назначают их внутривенно, но иногда сочетают с назначением внутрь (при энтеритах, энтероколитах), в полость абсцессов, при помощи электрофореза (на

грудную клетку при пневмониях, пупочные сосуды — при омфалите и др.). Антибиотики в максимальных дозах применяют только на фоне инфузионной терапии.

До получения результатов бактериологического обследования обычно используют комбинации ампициллина (300—400 мг/кг/сут. на 4—6 введений) с аминогликозидами (гентамицин или тобрамицин по 7,5—10 мг/кг/сут. или амикацин по 22,5—30,5 мг/кг/сут. на 3 введения) или цефалоспоринов (200 мг/кг/сут. на 4 введения) с карбенициллином, аминогликозидами. Каждые 7-10 дней антибиотики меняют (при отсутствии эффекта - через 2 дня). Дозы антибиотиков представлены в таблице 12.13. При установлении (высеве) возбудителя антибиотикотерапию корригируют (см. гл. XXVI).

При остеомиелите целесообразен курс линкомицина, гентамицина, зивокса.

В настоящее время считается, что никаких преимуществ эндолюмбальное введение антибиотиков при гнойном менингите по сравнению с внутривенным не имеет, но частые люмбальные пункции могут увеличить риск кандида-менингоэнцефалитов, поэтому сейчас люмбальных пункций для введения антибиотиков не делают. Лишь при гнойном вентрикулите с частичной блокадой ликворных путей целесообразно использовать интравентрикулярный катетер и вводить через него антибиотик.

Дезинтоксикационная терапия осуществляется обычно путем инфузий на фоне назначения мочегонных (чаще фуросемида). Разработаны новые методы борьбы с токсикозом: плазмаферез, гемосорбция на активированных углях, ксеноперфузия крови через селезенку свиньи и др. Рандомизированных исследований с доказательством полезности их применения при сепсисе у новорожденных в литературе нет.

Инфузионная терапия при сепсисе чаще начинается как парентеральное питание, о котором см. в главе VI.

Иммунокорригирующая терапия в начальный период и период разгара — заместительная, т.е. создание пассивного иммунитета,— введение препаратов направленного действия при установленном возбудителе. При стафилококковом сепсисе переливают антистафилококковую плазму (10—15 мл/кг ежедневно) или вводят внутримышечно антистафилококковый иммуноглобулин (20 АЕ/кг) в течение 7—10 дней подряд. При грамотрицательной флоре переливают антисинегнойную или антипротейную, антиклебсиеллезную плазмы в дозе 10—15 мл/кг в течение 3—5 дней ежедневно.

При сепсисе, возникшем на фоне вирусной инфекции или осложнившемся ею, положительный эффект оказывает введение специфических иммуноглобулинов (противогриппозного, противогерпетического, антицитомегалического и др.).

За рубежом имеются гипериммунные препараты против стрептококков группы В, липида А эндоксинов грамотрицательных бактерий; моноклональных антител как класса G, так и класса М, А к эндотоксинам микробов и корпускулярным их антигенам, С-5А-комплементу; колониестимулирующих гемопоэтических нейтрофильных факторов, которые применяли в ограниченных группах больных сепсисом новорожденных. Однако пока все эти методы лечения лишь изучаются и, бесспорно, их терапевтический эффект не доказан.

За рубежом активно изучается полезность применения пентоксифиллина при сепсисе из-за его способности улучшать мозговой кровоток, снижать легочную гипертензию, уменьшать «склеивание тромбоцитов с эндотелием» и апоптоз (генетически запрограммированную гибель клеток, в том числе и при действии экстремальных факторов). Результаты исследований пока не очевидны.

При неидентифицированном возбудителе в качестве заместительной иммунотерапии можно использовать нормальный иммуноглобулин внутривенно (только специально выпускаемый для внутривенных введений), если уровень IgG в плазме крови менее 2,0 г/л. В других случаях польза от внутривенного введения иммуноглобулина не доказана, за исключением сепсиса у детей с массой тела менее 1500 г. Вливают иммуноглобулин внутривенно капельно в дозе 500 мг/кг (обычно 10 мл/кг 5% раствора внутривенного иммуноглобулина), интервалы между введениями 1–3 нед. Однако при этом возникают побочные эффекты внутривенных вливаний иммуноглобулинов: тромбофлебиты, перегрузка жидкостью, гипернатриемия, не только артериальная гипотензия, но и гипертензия, иммунный гемолиз, увеличение риска внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита. Оптимально при сепсисе у новорожденных использовать все же пентаглобин. В таблице 14.14 представлена дифференцированная терапия при различных вариантах сепсиса.

Таблица 14.14

Лечение различных вариантов сепсиса новорожденных

Препараты	Гипоергический вариант	Гиперергический вариант
Антибиотики	Эффективны при рациональном выборе и максимальной дозе. Рано назначают противогрибковые препараты	Недостаточный эффект даже при рациональном выборе
Интраглобин	Положительный эффект дискуссионен	Возможно ухудшение
Пентаглобин	Показано раннее курсовое применение	Может быть эффективен при раннем однократном применении
Специфическая иммунотерапия	Положительный эффект	Недостаточный эффект
Переливание свежей крови	Положительный эффект	Ухудшение
Переливание нейтрофильной массы, назначение GM-CSF	Положительный эффект	Ухудшение
Терапия интерфероном (виферон)	Положительный эффект	Не показана
Плазмаферез	Нет эффекта	Положительный эффект
Глюкокортикоиды	Ухудшение	Положительный эффект в первые часы болезни
Трентал (пентоксифиллин)	Отсутствие эффекта или ухудшение	Положительный эффект

Как видно из таблицы 14.14, особенностью терапии гипоергического варианта сепсиса является более выраженный эффект пентаглобина, а не интраглобина, что связывают с повышенным по сравнению с плазмой здоровых людей содержанием в нем IgM, рецепторы для которого имеются на Т-хелперах. Возможность ухудшения состояния ребенка на фоне применения интраглобина может объясняться тем, что рецепторы для Fc-фрагмента IgG имеются на многих типах клеток, продуцирующих цитокины, а также киллерах/супрессорах; IgG более сильно агглютинирует с бактериальными антигенами и обладает более выраженной преципитацией, опсонической активностью. Установлено, что фагоцитоз, индуцированный IgM, в 1000 раз активнее, чем опосредованный IgG. Одна молекула IgM способна уничтожить одну бактерию, тогда как для такого же результата необходимо 2000 молекул IgG. Кроме того, антитела к грамотрицательным бактериям сконцентрированы в фракции IgM. Это особенно важно учитывать в связи с тем, что антитела класса IgM через плаценту не проходят (Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, 2001).

Ухудшение при переливании свежей крови и нейтрофильной массы при гиперергическом варианте, возможно, связано с дополнительным поступлением клеток медиаторов воспаления и прокоагулянтов.

При гипоергическом варианте с гранулоцитопенией особенно показано переливание гранулоцитарной массы, применение гранулоцитарного гемопоэтина и иногда переливание свежей крови, что важно не только в плане коррекции дефекта фагоцитарного звена (у новорожденных в 4 раза меньший гранулоцитарный резерв, чем у детей раннего возраста), но и восполнения факторов свертывания крови и антитромбина III, т.е. терапии ДВС-синдрома.

При гиперергическом сепсисе высокоэффективны методы экстракорпоральной детоксикации, в частности плазмаферез, гемосорбция, по-видимому, уменьшающие уровень цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов и продуктов протеолиза.

Эффективность глюкокортикоидов безусловна при осложнении сепсиса надпочечниковой недостаточностью, т.е. в качестве заместительной терапии.

В конце прошлого и начале нынешнего века появилось много иммуностимуляторов различного происхождения и механизма действия. Подробнее о них смотри в главе 23 и приложении 4 нашего учебника «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002). В отечественной литературе есть работы, в которых сообщается о применении препаратов тимического происхождения, различных цитокинов при лечении новорожденных с инфекционной патологией. Например, о лечении отечественным рекомбинантным человеческим интерлейкином 2 («Ронлекин») новорожденных с сепсисом и лимфоцитопенией. Подчеркнем, что в зарубежной литературе таких работ нет. Мы с осторожностью относимся к этим рекомендациям и применяли в неонатальной клинике в комплексной терапии лишь *виферон*. Согласно рекомендациям Г.М.Дементьевой, виферон 1 (150 000 ЕД в свечах) назначали детям с сепсисом в период репарации дважды в сутки в течение 5 дней, затем делали 5-дневный перерыв и повторяли 5-дневный курс. Наше впечатление от такой терапии положительное.

Другие интерфероны и интерлейкины мы применяли, опасаясь как прямых, так и отдаленных побочных эффектов. В главах III и IV упомянуто, что 3—5% лимфоцитов у новорожденного — материнские, и потому, вводя новорожденному тимические препараты или интерлейкины, мы не можем гарантировать отсутствие стимуляции материнских лимфоцитов, для которых половина антигенов ребенка — чужие, отцовские (мужей по антигенам еще никто не выбирал!), а значит, и последствия такой терапии в катамнезе непредсказуемы. Вообще нам кажется роль материнских лимфоцитов, попавших к ребенку, до сих пор не изучена и, по нашему мнению, может быть очень велика, в частности при гиперергическом сепсисе, БЛД. Не стоит тормошить медведя в берлоге!

Местное лечение пиемических очагов педиатр осуществляет совместно. с детским хирургом — вскрытие абсцессов, псевдофурункулов, очагов остеомиелита, наложение аппарата активной аспирации и др. В качестве местной терапии при патологии легких используют аэрозоли с антибиотиками, при гнойных эндобронхитах — промывания антисептическими растворами и др. Физиотерапевтическое лечение на очаг поражения — неотъемлемая составная часть терапии. Назначают вначале СВЧ на гнойный очаг, а затем электрофорез антибиотиков.

Патогенетическая и симптоматическая терапия зависит от особенностей клинического течения сепсиса. Появились работы, указывающие на снижение смертности при неонатальном сепсисе при назначении пентоксифиллина, ингибирующего продукцию фактора некроза опухолей — ТНФ (Zimmerman I.I., Lauterbach R. et al., 1999). При ДВС-синдроме к терапии подключают дезагреганты (курантил или трентал, эуфиллин), ингибиторы протеолиза, а затем плазмо- или гемотрансфузии (источники кофактора гепарина антитромбина III, уровень которого в крови при сепсисе снижен). О направленном антикоагулянтном лечении ДВС-синдрома — см. главу XVIII.

Поддержание и коррекция нормального микробного биоценоза — необходимый компонент терапии больного сепсисом. В период использования антибиотиков широкого спектра действия назначают внутрь лактобактерин (1-2 дозы 3 раза в день). Селективная бактериальная деконтаминация предполагает назначение внутрь бактериофагов — синегнойного, коли-протейного, стафилококкового или пиофага (по 10 мл 3 раза в день в течение 2—3 нед.). Оптимально приготовлять бактериофаги из микробов, выделенных у больного. Разработан антистафилококковый бактериофаг для внутривенного введения (по 1 мл/кг ежедневно в течение 10 дней).

В заключение хотелось бы обратить внимание на необходимость коррекции терапии сообразно динамике клинико-лабораторных данных.

В восстановительном периоде и периоде выздоровления в качестве неспецифических стимуляторов иммунитета (помимо перечисленных выше) назначают чередующимися курсами нуклеинат натрия, пентоксил, дибазол, метацил, апилак, препараты железа, адаптогены растительного происхождения (элеутерококк и др.). На этом этапе болезни особенно важны массаж и гимнастика, физиотерапия, прогулки.

Диспансерное наблюдение в поликлинике. После выписки больного из стационара он в течение 3 лет должен находиться под диспансерным наблюдением

педиатра, невропатолога, иммунолога и других специалистов в зависимости от характера течения болезни. Профилактические прививки проводят не ранее чем через полгода после выздоровления. Учитывая высокий процент минимальных церебральных дисфункций у детей, перенесших неонатальный сепсис, в течение полугода показано назначение фенибута, пантогама или аминалона, энцефабола, ноотропила (курсами по 1—1,5 мес). Полезно также назначение растений-адаптогенов. Важны профилактика железодефицитных анемий, рахита, закаливание, массаж и гимнастика.

Прогноз. Летальность при сепсисе, по данным разных авторов, в зависимости от этиологии колеблется от 5 до 50%. Максимальные величины летальности отмечаются при молниеносном течении, синегнойном и анаэробном сепсисе. У половины детей, выживших после неонатального сепсиса, отмечаются различной степени выраженности признаки энцефалопатии.

Профилактика гнойно-септических заболеваний у новорожденных начинается со своевременного выявления и санации бактериального вагиноза, очагов хронического воспаления (особенно в мочеполовой сфере) у беременной женщины, предупреждения у нее острых инфекций, с динамических наблюдений ее в женской консультации, создания условий для благоприятною течения беременности и ранней коррекции нарушений, предупреждения недонашивания беременности.

Соблюдение персоналом в родильных домах и отделениях патологии новорожденных детских больниц разработанных нормативов противоэпидемических мероприятий — важнейшее условие профилактики гнойно-септических заболеваний у новорожденных.

Самым существенным из них является мытье рук медсестрами и врачами антисептическим мылом каждый раз до и после контакта с новорожденным. Можно использовать мыло с хлоргексидином или бетадином. Перед мытьем рук следует завернуть по локоть рукава одежды и халата, снять часы и ювелирные украшения, которые часто обсеменены большим количеством патогенных микроорганизмов. *Все процедуры, связанные с взятием крови, внутривенным введением лекарств, установкой внутривенных катетеров и другие манипуляции должны выполняться в одноразовых стерильных перчатках.* В отделениях патологии новорожденных Санкт-Петербурга над кроваткой больного ребенка с гнойно-воспалительным заболеванием висит плакатик: ***«Осторожно!!!Я** инфицирован! Пожалуйста, наденьте перчатки!»*

Необходимо использовать *одноразовые иглы, шприцы, соски, предметы ухода.* Диагностическая аппаратура, аппаратура для оказания помощи новорожденному и для мониторинга за его состоянием должна тщательно обрабатываться в соответствии с установленными правилами. *Все **растворы** для инфузионной терапии, бутылочки с питанием должны готовиться и стерилизоваться централизованно и доставляться в палату в разовых упаковках для непосредственного использования у конкретного ребенка.*

Прикладывание ребенка к груди матери в течение получаса после рождения — очень важное мероприятие по снижению частоты гнойно-воспалительных заболеваний и у новорожденного, и у родильницы. После рождения начинается неизбежная колонизация микроорганизмами кожных покровов, кишечника, слизистой оболочки рта и дыхательных путей. Как правило, это микроорганиз-

мы, полученные от матери. Поэтому важно совместное пребывание матери и ребенка в родильном доме. Мать должна соблюдать общепризнанные правила гигиены, а медсестра обязана следить за этим и обучать ее рациональным правилам ухода за новорожденным ребенком, его кормлением.

Персонал с ОРВИ, другими острыми инфекционными заболеваниями (в частности, с простым герпесом на губах) к работе не должен допускаться, а при минимальных признаках болезни обязан носить маску и тщательно мыть руки.

Тщательный, честный учет и анализ всей гнойно-воспалительной заболеваемости новорожденных — непременное условие профилактики в учреждении оказания помощи новорожденному.

Глава XV. КАНДИДОЗЫ

Увеличение частоты диагностики генерализованных форм кандидозов как клинически, так и на секционном столе в последние три десятилетия отмечается во всех странах.

Частота. По данным W.Mendling (1998), приблизительно у 10% здоровых новорожденных на 2—4-й нед. жизни выявляют кандидоз (как правило, молочницу и/или пеленчатый дерматит) и на 1000 новорожденных в год приходится 1 случай кандидемии, в то время как кандидемию регистрируют у 4% детей с массой тела менее 1500 г и у около 10% — с массой тела до 1000 г (по мнению автора, преимущественно из-за интестинальной персорбции дрожжей).

По данным экспертной группы Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), приведенным в издании «Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций (ПДВУИ)» (М., 2001), в настоящее время частота инфекционно-воспалительных заболеваний, обусловленных грибами рода *Candida,* составляет 15—30% в общей структуре инфекционно-воспалительных болезней новорожденных и детей первых месяцев жизни. Причем в 40—60% случаев кандидоз остается нераспознанным или поздно диагностированным заболеванием.

В Санкт-Петербургском городском центре патологии новорожденных с середины 1980-х годов генерализованные формы кандидозов на секции диагностируют у 13—18% умерших новорожденных. При этом у 1/4—1/3 этих детей висцеральный кандидоз был расценен патологоанатомами как основное заболевание. 3/4 детей с генерализованным кандидозом были недоношенные, приблизительно половина — имели врожденные пороки развития (чаще множественные), а значит, и врожденный НДС.

Этиология. Дрожжевые грибы рода *Candida* — факультативно патогенные. Выделено около 10 видов, способных явиться причиной заболеваний человека (табл. 15.1). *Candida albicans* — наиболее частый причинный фактор как ограниченных кандидозов кожи и слизистых оболочек, так и висцеральных микозов у новорожденных. По К.М.Бутлеру и К.Дж.Бэкеру (1988), С. *albicans* ответствен за развитие 75% всех микозов у новорожденных, хотя 10% неонатальных микозов вызывает другой гриб этого же рода — *C. tropicalis,* 6% — *C. parapsilosis* и редко — *C. krusei, C. glabrata, C. lusitaniae.* Нозокомиальные инфекции в отделениях неонатальной интенсивной терапии могут вызывать все грибы рода *Candida* (С. *parapsilosis* — наиболее типичен для нозокомиального инфицирования), а также *Malassezia furfur. C. albicans* достаточно часто является причиной и внебольнично возникающих заболеваний новорожденных (наиболее часто молочницы и пеленчатого дерматита). Кокцидиоидомикоз, криптококкоз, гистоплаз-

моз, аспергиллез и другие микозы у новорожденных в России встречаются исключительно редко.

Грибы рода *Candida* существуют в трех морфологических формах:

- *бластоспоры* — дрожжевые клетки диаметром 1,5—5,0 мкм, которые могут репродуцироваться почкованием;
- *хламидиоспоры* — споры с плотной двойной оболочкой диаметром 7—17 мкм, редко обнаруживаемые при системных кандидозах;
- *псевдомицелий* — нити из удлиненных клеток, являющиеся тканевой фазой и, соответственно, чем больше этих нитей, тем инвазивность более выражена. Однако бластоспоры более вирулентны, чем мицелярная форма, и именно они начинают процесс инвазии.

EC.Odds (1987) так охарактеризовал вирулентные свойства грибов рода *Candida* (табл. 15.2).

Таблица 15.1

Ассоциация вида грибов с болезнями человека и локализацией поражения
(Odds F.C., 1987)

Грибы	Рот	Влагалище	Эндокард	Нервная система	Кости и суставы	Полиорганные поражения
C. *albicans*	+++	+++	+++	+++	+++	+++
C. glabrata	+	+	+	+	-	++
C. guilliermondi	+	+	++	-	+++	++
C. *krusei*	+	+	++	-	+	+
C. parapsilosis	+	+	+++	+	+	++
C. tropicalis	+	+	++	+++	+++	+++

Примечание: +++ — выраженная способность; ++ — способен; + — редко способен; — не способен.

Таблица 15.2

Черты вирулентности у грибов рода *Candida*
(OddsF.C, 1987)

Грибы	Способность образовывать нити (псевдомицелий)	Способность угнетать фагоцитоз	Способность адгезировать к поверхностям хозяина	Способность к секреции протеиназ
C. *albicans*	++	++	++	++
C. tropicalis	±	++	+	=
C. parapsilosis	-	+	+	+
C. pseudotropicalis	-	+	±	-
C. krusei	-	+	-	-
C.guilliermondi	-	-	-	-
C. glabrata	-	-	-	-

Примечание: ++ — выраженная способность; + — способен; ± — небольшая способность;——не способен.

C. albicans может продуцировать ряд токсинов:

- эндотоксины (преимущественно гликопротеиды), образующиеся при разрушении бластоспор;
- гемолизины;
- протеолитические ферменты;
- дерматонекротоксин;
- пирогены.

У разных штаммов С. *albicans* способность продуцировать токсины очень варьирует, но штаммы, выделяемые при генерализованных кандидозах, отличаются от штаммов, выделенных у здоровых людей, более выраженными дерматонекротическими, адгезивными и гемолитическими свойствами. Несомненно, существуют госпитальные эпидемические штаммы *C. albicans,* но корректно их культуральные и другие особенности не описаны.

Эпидемиология. Грибы рода *Candida* умбивалентны и распространены не только у человека, но и других млекопитающих, птиц, хотя патогенность их для человека не доказана. Грибы *C. albicans* могут быть выделены из почвы, но не из воздуха.

Грибы рода *Candida* — условно-патогенные возбудители из группы оппортунистических инфектов (от лат. opportunis — «выгодный, удобный»), вызывающих клинически выраженные инфекционно-воспалительные процессы лишь при иммунодефицитах и колонизации поврежденных тканей. Грибы рода *Candida* при обследовании обнаруживают в небольшом количестве у 30—40% здоровых взрослых в ротовой полости, у 20—90% — в желудочно-кишечном тракте, во влагалище — у 10% здоровых небеременных женщин, но у 30% беременных — на 40-й неделе беременности (Mendling W., 1998). Приблизительно в 80% случаев вагинальный кандидоз обусловлен С. *albicans* (Mendling W., 1998). При угрозе прерывания беременности частота обнаружения *C. albicans* в отделяемом влагалища — у 65—75% обследованных.

Время и путь инфицирования новорожденного — интранатально при прохождении по инфицированным родовым путям матери. В то же время возможно и внутриутробное антенатальное инфицирование при заглатывании плодом или контакте его кожи с инфицированными околоплодными водами, куда *C. albicans* попадает восходящим путем из родовых путей. Хотя трансплацентарное инфицирование теоретически возможно, но пока бесспорно не доказано.

Как нозокомиальная инфекция грибы рода *Candida* могут передаваться через руки персонала, клеенки, пеленки, соски, интубационные трубки, аппараты для ИВЛ, сосудистые катетеры. Грудное молоко может быть источником *C. albicans.* От ребенка к ребенку *C. albicans* передается только через инструментарий, предметы ухода.

Предрасполагающие факторы:

1. Кандидоз органов мочеполовой системы матери, особенно в последнем триместе беременности.
2. Сахарный диабет у матери.
3. Множественные врожденные пороки развития.
4. Очень низкая масса тела при рождении.
5. Нейтропении и другие иммунодефициты как первичные наследственные, так и приобретенные при внутриутробных вирусных инфекциях, сепсисе.

6. Длительное применение антибиотиков широкого спектра действия.
7. Кортикостероидная терапия или длительное применение эуфиллина.
8. Центральные венозные и артериальные катетеры (более 7 дней).
9. Длительная эндотрахеальная интубация (ИВЛ более 5 дней).
10. Абдоминальные хирургические операции при «больших» врожденных аномалиях (грыжа пупочного канатика, гастошизис, диафрагмальная грыжа, врожденная непроходимость, мальротации и др.).
11. Нарушения целостности кожных покровов и слизистых — спинномозговые грыжи, ожоги, раны, эрозии, язвы, длительное нахождение ребенка в мокрых пеленках, некротизирующий энтероколит.
12. Парентеральная гипералиментация, особенно жировыми эмульсиями, гипертоническими растворами глюкозы; гипергликемия.
13. Эндокринные заболевания — врожденный сахарный диабет, гипопаратиреоз, врожденные дисфункции коры надпочечников.
14. ВИЧ-инфекция.
15. Для орального кандидоза (молочницы) — рвоты и срыгивания.

Патогенез. Подчеркивается возможность транзиторной кандидемии без висцерального кандидоза после хирургических операций, у детей с сосудистыми катетерами, а также вероятность обнаружения С. *albicans* в секретах бронхов и трахеи при отсутствии данных о наличии легочного кандидоза у новорожденных, находящихся на длительной ИВЛ. Отсюда вывод — выделение *C. albicans* с любой поверхности или из любого секрета организма не является бесспорным доказательством кандидоза.

Инкубационный период — не известен.

Конкретные механизмы, ответственные за трансформацию кандидоносительства в кандидоз (т.е. болезнь, вызванную *C. albicans),* до сих пор не ясны. Установлено отсутствие убедительной связи между наличием и титром антител к С. *albicans* и развитием кандидоза, его тяжестью. В плазме крови выявлен антикандидозный фактор, не являющийся антителом. Антикандидозная активность плазмы новорожденных ниже, чем у взрослых (повышается до уровня у взрослых к 6–8 мес. жизни). Общепризнанно, что у новорожденных кандиданосительство гораздо чаще трансформируется в болезнь — кандидоз, чем у взрослых. Причину этого видят в низкой способности макрофагов новорожденного продуцировать гамма-интерферон, недостаточной переваривающей *C. albicans* активности макрофагов и нейтрофилов, несовершенстве барьеров, особенностях гормонального фона и иммунитета новорожденных.

По Э.Джавицу и соавт. (1982), *кандидозы — всегда* ***«вторая» инфекция,*** и у подавляющего большинства новорожденных с генерализованными кандидозами до их развития были тяжелые бактериальные или внутриутробные инфекции. Несомненно, в увеличении частоты кандидозов у новорожденных в настоящее время в нашей стране определенную роль играют участившиеся дефекты питания их матерей во время беременности.

Предрасполагающие факторы к возникновению генерализованных и висцеральных кандидозов приведены выше.

Адгезия *C. albicans* опосредуется интегриновыми аналогами гриба, которые распознают соответствующие лиганты на поверхности эпителия. Инвазия *C. albicans* происходит за счет протеаз и фосфолипаз во время распада бласто-

спор гриба или трансформации их в псевдомицелий, мицелий. Согласно З.О.Караеву и соавт. (1987), выявление псевдомицелия или ростовых трубок при цитологическом исследовании мазков из ротовой полости новорожденного указывает на высокую (90%) вероятность развития кандидаинфекции. Последняя часто распространяется по протяжению с вовлечением соседних участков слизистых оболочек, кожи или даже смежных органов (глотки и пищевода, гортани, трахеи и т.д.). Однако для возникновения висцеральных форм кандидоза у новорожденных большое значение имеет гематогенное распространение возбудителя. При кандидемии грибы могут оседать в различных органах — у новорожденных чаще в мозге и почках, реже в легких, печени, селезенке (образуются абсцессы). Условием для формирования абсцесса обычно является предшествующее кандидаинфекции поражение органа — врожденный или приобретенный порок или дефект развития, деструктивный (бактериальной или другой этиологии) патологический процесс + наличие факторов высокого риска генерализации кандидаинфекции. Например, формирование абсцесса в головном мозге у новорожденных часто бывает при пороках развития мозга, сформированных кистах после тяжелого отека мозга, кровоизлияний, внутриутробной инфекции. При этом входными воротами для *C. albicans* при кандидозных менинго-энцефалитах могут быть дефекты кожи на месте люмбальных пункций, эрозии в нижней трети пищевода, сосудистые катетеры. Пороки развития почек часто приводят к формированию в них кандидаабсцессов. Мицелярные поражения могут локализоваться и в сосудистой стенке, и именно вокруг них начинают образовываться милиарные или более крупные абсцессы. Помимо абсцессов, для кандидаинфекции характерны гранулематозные поражения, которые могут обнаруживаться не только на коже, но и во внутренних органах, а при врожденном кандидозе — и в пуповине. При внутриутробном кандидозе, кроме того, типичен диффузный плацентит с кариорексисом.

Сформированный кандидаабсцесс в мозге или почках может служить источником периодического или постоянного поступления *C. albicans* в кровь и приводить к формированию очагов в других органах, костях, суставах или развитию диссеминированного кандидоза (кандидасепсиса).

Клиническая картина. За рубежом у новорожденных выделяют следующие клинические формы кандидоза:

- врожденный кандидоз;
- приобретенные кожно-слизистые кандидозы;
- висцеральные кандидозы;
- диссеминированный кандидоз (кандидасепсис).

Отечественные педиатры (Е.В.Пронина, Ф.П.Романюк, Г.Н.Буслаева, ПА.Самсыгина) предлагают собственные варианты (причем, каждый свой!) более детальной патогенетической классификации неонатальных кандидозов, но, на наш взгляд, это излишне, ибо не меняет подхода к терапии.

***Врожденный** кандидоз* обычно наблюдается у детей с малой массой тела при рождении и характеризуется сочетанным или изолированным поражением кожи и легких. Типичны гранулемы (множественные желто-сероватые папулы диаметром 1–3 мм) пуповины. На коже туловища, конечностей в первые 3 дня жизни появляется макулопапулезная сыпь на эритематозном фоне. Кроме то-

го, могут быть обнаружены и пустулы, везикулы, микроабсцессы, в том числе на ладонях и стопах. Отмечается стадийность экзантем — макулопапулезные, везикулопустулезные и десквамативные, эрозивные поражения. Появление стадийности, увеличение активности кожного патологического процесса, ухудшение общего состояния с вовлечением внутренних органов, мозга обычно наступает на фоне 2—3-дневной антибиотикотерапии. При отсутствии антибиотикотерапии кожные поражения могут исчезнуть без всякого лечения. Кандидозный стоматит (молочница) бывает не всегда, но возможны паронихии, онихии. На фоне антибиотикотерапии развиваются висцеральные поражения: менингит, остеомиелит, пневмония, эзофагит и др.

Поражения легких в первые дни жизни при врожденном кандидозе у детей с очень низкой массой тела при рождении наблюдаются как в сочетании с поражениями кожи (дерматит, напоминающий ожог I степени с последующим десквамативным шелушением кожи, поверхностными эрозиями), так и без них. Для таких детей характерен длительный безводный промежуток, хориоамнионит у матери и длительное использование ею до беременности механических противозачаточных средств. Без специфической терапии дети с поражениями легких при врожденном кандидозе довольно быстро погибают. Поражения мозга, других внутренних органов при врожденном кандидозе отсутствуют, ибо *C. albicans* внутриутробно распространяется лишь по протяжению. Плод внутриутробно инфицируется грибами из околоплодных вод, но не гематогенно трансплацентарно.

Приобретенные кожно-слизистые кандидозы

Молочница (кандидозный стоматит) самая частая форма кандидаинфекций у новорожденных. Источник инфицирования — обычно матери (носители вагинального или кишечного *C. albicans),* но могут быть и соски, а также другие предметы ухода в отделении. Максимальную частоту кандидозного стоматита отмечают у детей в начале второй недели жизни. Для молочницы характерны белые или беловато-сероватые, творожистые налеты на слизистой оболочке щек, губ, десен, языка, а иногда и на мягком небе, задней стенке глотки (кандидозный фарингит). При массивных налетах нарушено сосание. Налеты снимаются с трудом, иногда после этого или их самостоятельного отделения видны округлые изъязвления, которые никогда не кровоточат.

Диагноз может быть подтвержден после окраски мазков, фиксированных в 10% растворе калия гидроксида.

Пеленчатый дерматит (монилиаз) — локальная кожная кандидоинфекция, развивающаяся примерно у 4—6% новорожденных, характеризующаяся появлением везикул, папул и пустул на эритематозной основе вокруг ануса, пупка, в области ягодиц, паховых, подмышечных и шейных складок, половых органов, между пальцами. До развития монилиаза в этих областях были опрелости. Поражения могут сливаться, изъязвляться, но кровотечений из эрозий нет. Источник *C. albicans* — фекалии ребенка кандиданосителя. Стойкий к лечению монилиаз может быть первым признаком иммунодефицитных состояний, эндокринопатий. Нередко сочетается с кандидозным стоматитом. Использование подкладных клеенок, органических, синтетических пеленок повышает вероятность развития монилиаза.

Кандидоз половых органов (вульвовагинит, баланопостит) обычно сочетается с кандидозом кожи и ее придатков (монилиазом). При вульвовагините преддверие влагалища поражается реже вульвы: характерны гиперемия и отечность слизистой оболочки, налеты в виде бело-серых пленок крошковидной консистенции, белые или желтоватые выделения. Баланопостит чаще осложняет течение фимоза — появление беловатых налетов и выделений на фоне отека препуциальной складки и изредка эрозий, трещин.

Онихии и паронихии — кандидозные поражения ногтей (ногти теряют блеск, деформируются, крошатся, становятся желтоватыми и грязно-серыми) и ногтевых валиков (гиперемия, отечность и припухлость их, скопление в них гноя, ибо часто наслаивается и бактериальная инфекция).

Висцеральный кандидоз. Кандидоз пищевода (кандидозный эзофагит) возникает у детей с обильным кандидозным стоматитом при нисходящем распространении по протяжению *C. albicans* обычно при зондовом питании. У детей первых месяцев жизни проявляется анорексией, затруднениями при глотании, цианозом в момент кормления, срыгиваниями, рвотой. При эзофагоскопии слизистая оболочка пищевода гиперемирована, покрыта беловатыми налетами, просвет пищевода сужен (вплоть до развития стеноза), подвижность снижена (ригидность). Возможна аспирация, развитие симптомов стридора. Следует подчеркнуть, что, так же как и при других формах кандидоза, важное значение имеют предшествующие (до наслоения *C. albicans)* поражения слизистых пищевода — травмы пищевода зондами, гипоксические изменения и др.

Энтероколит — редкое, но возможное поражение, особенно у детей после хирургических операций на желудочно-кишечном тракте в связи с врожденными пороками развития и др. Клиническими признаками энтероколита являются диарея, отставание в прибавках массы тела, увеличение (растяжение) живота. Стул может быть водянистым, иногда напоминающим «рисовый отвар», содержать прожилки крови. Кандидозный перитонит у новорожденных крайне редок. Подозрение на кандидозное поражение кишечника возникает, когда диарея упорна, результаты бактериологического обследования стула отрицательны и других причин диареи (признаков мальабсорбции) не находят. Обнаружение в стуле нитей мицелия гриба позволяет говорить об инвазивном поражении кишечника.

Гепатит. Хотя обычно гепатит — проявление системного кандидоза, но он возможен и как осложнение энтероколита. Поражение печени может быть в виде гранулем и микроабсцессов, т.е. гранулематозного гепатита. Описаны больные с неонатальным кандидозным гепатитом, осложнившимся механической желтухой. Характерным является умеренный подъем активности трансаминаз, щелочной фосфатазы. Случаи изолированного кандидозного гепатита при отсутствии других кандидозных поражений не описаны.

Легочный кандидоз. Изолированные кандидозные поражения дыхательных путей (ларингиты, трахеиты и бронхиты) у новорожденных не описаны, хотя, возможно, и встречаются. Более того, М.Блюм и И.Флайн (1972) обнаружили *C. albicans* в 6,5% трахеальных аспиратов детей, родившихся от матерей с кандидозными поражениями гениталий, но без каких-либо данных, подтверждающих наличие кандидозного воспалительного процесса в дыхательных путях ребенка. В литературе есть описания кандидоза легких у новорожденных с упор-

ным кандидозным стоматитом, но все же считается, что правилом при кандидозных пневмониях является гематогенный занос *C. albicans* в легкие. Это доказывается обнаружением инфицированных грибком тромбов в легочных артериях. Такие пневмонии особенно часты у детей с очень низкой массой тела при рождении; развиваются они в конце первого месяца жизни. В отделениях интенсивной терапии C. *albicans* обычно высевают из мокроты у детей, длительно получавших антибиотики широкого спектра действия и находящихся на продленной эндотрахеальной интубации. Особенностью таких детей является обилие вязкой желтовато-беловатой мокроты, кислородозависимость, склонность к обструктивным расстройствам дыхания, очаговые изменения на рентгенограмме легких, «жесткость» легких. Если одновременно у больного имеются и другие кандидозные очаги (на коже, слизистых оболочках) или выделяют *C. albicans* из крови, то диагноз кандидоза легких в структуре диссеминированного кандидоза сомнений у врача не вызывает. Однако если этого нет, то диагноз кандидоза легких становится затруднительным. Специфических клинических и рентгенологических признаков кандидоза легких нет. Согласно З.О.Караеву и соавт. (1987), кандидоз легких у новорожденных может проявляться как очаговая пневмония, плевропневмония или инфильтративно-деструктивные поражения, имеющие тенденцию к хроническому течению. Клинически у детей отмечают анорексию, рвоту, мраморность кожных покровов, фебрильные кратковременные подъемы температуры тела, одышку, сильный, временами приступообразный кашель. При аускультации легких обнаруживают обилие разнокалиберных влажных хрипов, а при перкуссии — мигрирующие день ото дня участки укорочения перкуторного тона и его разрежения из-за мигрирующих ателектазов. Типичны наслоения поражений плевры, возможно также развитие деструктивных процессов с последующими легочными кровотечениями, кистами, кавернами. Очаговые изменения или генерализованные уплотнения легких на рентгенограммах иногда напоминают симптом «падающего снега». При клиническом анализе крови обычны: резкое повышение СОЭ, анемия, лейкопения. Очень типично постепенное увеличение потребности в кислороде и необходимость в более «жестких параметрах» ИВЛ для поддержания нормального кислородного насыщения крови. К сожалению, диагноз легочный кандидоз нередко ставят лишь на секционном столе. При жизни диагностика возможна только на основании сопоставления анамнестических и клинических данных с результатами микологического обследования — особенно важна регулярная микроскопия и посевы бронхиальных секретов.

Сердечно-сосудистый кандидоз. Кардиоваскулярные кандидозные поражения — следствие фунгемии при кандидасепсисе, длительной катетеризации центральных сосудов. Инфицированные тромбы находят в аорте, полых венах, правом предсердии, реже — кандидозные вегетации на сердечных клапанах. При наличии у новорожденного, длительно пребывающего в отделении интенсивной терапии, клинических симптомов тромбозов верхней или нижней полой вены необходимо подумать о возможности кандидоза и соответствующим образом обследовать ребенка (прежде всего сделать 3 посева крови на грибы). Способствуют развитию кандидозных поражений (эндокардитов, миокардитов, тромбозов) хирургические операции по поводу пороков сердца, крупных сосудов. При диссеминированном кандидозе возможно и специфическое по-

ражение мелких сосудов — васкулиты, обусловленные *C. albicans.* В этих случаях возникает петехиальная сыпь на коже лица, живота, в естественных складках вокруг суставов.

Кандидоз мочевыделительной системы (цистит, уретрит, пиелонефрит с гидронефрозом, абсцессы почек) у новорожденных чаще осложняет течение врожденных пороков мочевыводящих путей. В то же время подчеркивается, что при кандидасепсисе вовлечение почек отмечено более чем у половины детей. Кандидоз мочевыделительной системы может не иметь клинических симптомов и выявляется лишь при исследовании мочи, но может и проявиться внезапно возникшей острой почечной недостаточностью, гипертензией, обнаружением плотных масс в почках. Описаны новорожденные с двусторонней обструкцией мочеточников скоплением мицелия гриба в виде «грибного шара» и развитием гидронефроза. Возможны как ограниченные поражения лишь мочевого пузыря, так и множественные кортикальные абсцессы почек, сосочковые некрозы. В диагностике почечных поражений очень важны повторные ультразвуковые обследования наряду с систематическими микологическими анализами мочи. Разные авторы обнаруживали *C. albicans* в моче у 6—12% детей с очень низкой массой тела, но не всегда это свидетельствует об инвазивном кандидозном поражении мочевыводящих путей или почек. По Дж.Балей (1991), у детей, у которых обнаружен *C. albicans* в моче, в 39% случаев развиваются кожно-слизистые поражения и лишь в 15% — инвазивные, висцеральные, диссеминированные формы кандидоза.

Кандидозные поражения глаз (эндофтальмит) — всегда следствие гематогенного проникновения возбудителя; их находят у 50% новорожденных с кандидасепсисом. Начинается эндофтальмит хориоретинитом с дальнейшим постепенным вовлечением в процесс стекловидного тела. Типично обнаружение в стекловидном теле «пушистых белых шаров». У всех детей с подозрением на кандидасепсис должна быть проведена непрямая офтальмоскопия.

Кандидоз костно-суставной системы (остеомиелит, артрит) — проявление подострого или вялотекущего кандидасепсиса. Поражаются крупные трубчатые кости и суставы. Местные изменения над очагами поражения обычно невелики, и столь же нечетки признаки ограничения движений в пораженной конечности. Нередко поражения впервые диагностируют случайно при рентгенологическом исследовании. Процесс протекает длительно с очагами массивной деструкции костной ткани, хотя функциональная активность конечностей на фоне системной антимикотической терапии восстанавливается довольно быстро. Для выявления этиологии поражения чрезвычайно важны микологические исследования материала, полученного из очага поражения путем пункции.

Кандидоз центральной нервной системы. Возможны поражения мозга в виде базилярного менингита, вентрикулита, энцефалита, реже микроабсцессов, кандидагранулем. При этом мозг может поражаться изолированно или являться симптомом кандидасепсиса. *C. albicans* попадает в мозг как гематогенно, так и по протяжению с кожи в местах люмбальных и вентрикулярных пункций, а иногда и периневрально. Характерная черта кандидозных поражений ЦНС — чрезвычайная вариабельность как клинической картины, так и лабораторных данных, а потому считается, что существуют стертые формы кандидоза мозга у новорожденных, не распознанные клинически. Как правило, при кандидоз-

ных менингитах и менингоэнцефалитах менингеальных симптомов не выявляется. Нередко первым признаком кандидозного поражения является увеличение размеров головы, выбухание большого родничка. Возможны также задержка прибавок массы тела, срыгивания, рвота, изменения поведения ребенка — утрата коммуникабельности, вялость, апатия. Гораздо чаще другой неврологической симптоматики появляются глазные симптомы — плавающие движения глазных яблок, симптом «кукольных глаз», симптомы Грефе, Белла, ротаторный нистагм и др. Лихорадки, признаков интоксикации чаще нет или они выражены минимально. В то же время у ряда детей кандидоз мозга проявляется лихорадкой, возбуждением, выбуханием родничка, рвотой, ригидностью затылка, симптомами интоксикации, гипертензивно-гидроцефальным синдромом, т.е. более четко выраженными признаками менингита. Возможно чередование гипервозбудимости и угнетения ЦНС в течение дня. И наконец, существует группа детей с кандидозными поражениями мозга без всякой клинической симптоматики, но лишь с задержками прибавок массы тела, «необъяснимыми» изменениями в периферической крови — повышенная СОЭ, анемия, сдвиги в лейкоцитарной формуле. Следует подчеркнуть и вариабельность находок в цереброспинальной жидкости у детей с кандидозными поражениями мозга: обычно ликвор вытекает под давлением, цитоз может варьировать от 3 до 1000 и более клеток в 1 мкл ликвора, концентрация белка — от 0,3 до 5,0 г/л. Среди клеток доминируют лимфоциты и моноциты. Типичен низкий уровень глюкозы — менее 1,67 ммоль/мл ликвора. По данным многих авторов, в случаях в дальнейшем подтвержденного лабораторно кандидозного поражения мозга частота высева *C. albicans* при первых пункциях не превышает 60%, что свидетельствует о необходимости повторных исследований для окончательного исключения или подтверждения кандидозного менингоэнцефалита. К сожалению, кандидозные поражения часто приводят к блокадам ликворопроводящих путей и развитию выраженной гидроцефалии, требующей шунтирования.

Системный, диссеминированный кандидоз (кандидасепсис), по данным Дж.Балей (1991), развивается у 2–4% детей с очень низкой массой тела при рождении, причем у 30% из них правильный диагноз устанавливается лишь на секционном столе. По его данным, средний возраст развития кандидосепсиса у таких детей — около 5 недель, т.е. после длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, получения длительных курсов антибиотиков широкого спектра действия. Начальные симптомы кандидасепсиса напоминают бактериальный сепсис, но отрицательные результаты бактериологического обследования заставляют думать о кандидозе и провести микологическое обследование, которое и позволяет поставить диагноз. Клиника у отдельных детей очень вариабельна, но обычно включает в разных комбинациях респираторные нарушения, приступы апноэ и брадикардии, гипотензию, растяжение живота, нестабильность температуры тела с перемежающейся лихорадкой, генерализованную эритему или желтуху, гипергликемию и глюкозурию, неустойчивый стул, положительную реакцию Грегерсена. В клинической картине могут доминировать вышеописанные симптомы поражения какого-либо из внутренних органов.

У доношенных новорожденных кандидасепсис встречается редко. В основном это дети с врожденными пороками развития, по поводу которых проведены

хирургические операции (спинномозговые грыжи, большие крестцово-копчиковые тератомы, незавершенный поворот кишечника, грыжа пупочного канатика и др.), а также находившиеся на длительном парентеральном питании, получившие массивные курсы глкжокортикоидов. В клинике доминируют поражения мозга (менингоэнцефалит), сердечно-сосудистой системы и почек, истощение. Однако нередко выявляют гепатоспленомегалию, умеренную желтуху, диарею, электролитные нарушения. Кожные проявления при системном (диссеминированном) кандидозе у доношенных детей развиваются в 10—15% случаев в виде папулезной эритемы с диаметром папул 2—4 мм, узелковой эритемы — с диаметром узелков 1—2 см, геморрагии с папулами, петехий (Караев 3.0., 1987). У половины детей с кандидасепсисом обнаруживают изменения в осадке мочи и эндофтальмит. Гемограмма характеризуется анемией, увеличенной СОЭ, лейкоцитозом с нейтрофилезом, реже — лейкопенией. Частым проявлением кандидасепсиса является декомпенсированный ДВС-синдром.

Диагноз. Кожно-слизистый кандидоз диагностируют на основании клинических данных, и дополнительного микологического исследования обычно можно не проводить. Положительный эффект местной специфической терапии подтверждает правильность диагноза. При упорном, плохо поддающемся терапии кожно-слизистом кандидозе следует заподозрить первичные наследственные иммунодефициты или эндокринопатии и провести соответствующее обследование.

Диагностика висцерального и системного кандидоза возможна лишь при проведении микологического обследования, заключающегося в следующем:

1) *микроскопирование нашивного материала* (соскобы слизистых оболочек, кожи, ногтевых чешуек, бронхиальное и другое патологическое отделяемое, ликвор, осадок мочи и др.) после фиксации в 10—20% растворе щелочи (КОН) с последующей окраской по Граму или Романовскому—Гимзе;

2) *выделение культуры гриба и ее идентификация*. Наиболее подходящей ср дой для высева грибов из патологического материала является среда Сабуро с 4% глюкозой и добавлением антибиотиков (пенициллин и стрептомицин — по 50—100 ЕД/мл), а для выделения из крови — среда Сабуро, мясопептонный бульон с 2% раствором глюкозы без добавления антибиотиков (Караев З.О., 1987).

3) выявление антигенов и ДНК-фрагментов грибов при помощи ПЦР в стерильных биосубстратах или локусах, не являющихся местом обычного сапрофитирования грибов.

Хотя существует и ряд методов иммунологической диагностики кандидозов, но у новорожденных диагностическое значение их невелико, и критерии оценки не разработаны.

Важно подчеркнуть необходимость повторных микологических обследований, определения концентрации гриба, его чувствительности к антимикотическим препаратам.

При системных кандидозах очень важны ультразвуковые исследования почек, сердца, мозга, ибо они позволяют рано выявлять пороки развития этих органов, инородные массы в них, обструктивные нарушения и др.

В заключение еще раз надо подчеркнуть, что диагноз кандидоз — клинико-лабораторный, и обнаружение *C. albicans* в любом материале — еще не дока-

зательство инвазивной формы кандидоза. Безусловно, обнаружение грибов и/или их антигенов в крови, ликворе и других биоматериалах — верный признак системного кандидоза. Рекомендуется подсчет количества колоний грибов и в материалах из биосубстратов, взятых из локусов, являющихся местом естественного сапрофитирования грибов. В ПДВУИ сказано, что выделение *Candida* из материалов, полученных из таких локусов в количестве, превышающем допустимые значения (более 10 000 или log. 4), можно рассматривать как доказательство кандидоза или, по крайней мере, кандиданосительства, что у новорожденных всегда требует специфической антимикотическои терапии.

Лечение. *Грудное вскармливание* — оптимальный метод питания при кандидозе. По возможности целесообразно отменить антибиотики широкого спектра действия и назначить поливитаминно-микроэлементные препараты.

Местная терапия при кожно-слизистых кандидозах включает: *при молочнице* — заливание по 1 мл раствора (взвеси) нистатина (100 000 ЕД в 1 мл) в обе половины рта каждые 6 ч после еды и/или обработку участков молочницы 0,1% раствором гексорала, 1% растворами генцианвиолета или пиоктанта, 2—5% растворами натрия гидрокарбоната; *при монилиазе* — смазывание очагов поражения кожи противогрибковыми мазями: нистатиновой (100 000 ЕД в 1 г), левориновой (500 000 ЕД в 1 г), 1% клотримазоловой, изоконазоловой (травоген), кетоконазоловой (низорал), натамиминовой (пимафуцин); *при вульвовагините и балапопостите* — спринцевание 0,3—0,5% водным раствором калия перманганата, обработка кремами (1% клотримазол, 1% травоген) или смазывание вышеупомянутыми растворами нистатина, 1—5% отварами чистотела.

При отсутствии эффекта от активной местной терапии в течение 2 нед. в ПДВУИ рекомендуется назначение дифлюкана в дозе 5—8 мг/кг однократно в сутки до исчезновения клинических проявлений.

Нистатин илеворин при приеме внутрь из кишечника практически не всасываются, и их назначают лишь детям с молочницей, кандидозными поражениями пищевода, кишечника. Суточную дозу препаратов (200 000 ЕД/кг) делят на три приема, порошки смешивают с молоком. Длительность лечения — 10—14 дней. Эффект от профилактического назначения нистатина или леворина при терапии антибиотиками широкого спектра действия никем в рандомизированных исследованиях не доказан. В то же время при назначении нистатина или леворина внутрь могут быть побочные эффекты — срыгивания или рвота, диарея, а также кожные аллергические реакции. Леворин несколько чаще вызывает эти реакции.

Системные и висцеральные кандидозы

Системные и висцеральные кандидозы требуют назначения препаратов, перечисленных в таблице 15.3; чувствительность различных видов грибов *Candida* к действию антифунгальных препаратов различается. В частности, *C. krusei* и *C. tropicalis* высоко устойчивы к антимикотическому действию флуконазола, а С. *albicans* — высоко чувствительна.

Наиболее широко используют при кандидасепсисе амфотерицин В в сочетании с флуцитозином.

Амфотерицин В (фунгизон) — фунгистатик, полиеновый антибиотик, связывающийся с эргостеролом мембраны гриба как в форме бластоспоры, так и ми-

Таблица 15.3

Антифунгальные препараты, пути введения, дозы
(Доклад Комитета по инфекционным болезням Американской академии педиатрии, Red Book, 26-е изд., 2003)

Препарат	Путь введения	Суточная доза	Побочные реакции
Амфотерицин В (фунгизон)	в/в и/т	0,25—0,5 мг/кг с повышением при переносимости до 0,5—1,5 мг/кг, вливать каждую дозу в течение 2 ч; 0,5-1,0 мг/кг 1 раз в неделю у ВИЧ-инфицированных пациентов с криптококкозом и гистоплазмозом 0,025 мг, повышать до 0,5 мг дважды в неделю	Лихорадка, озноб, флебиты, дисфункция желудочно-кишечного тракта, гипотензия, дисфункция почек, гипокалиемия, анемия, сердечные аритмии, анафилактические реакции, нейротоксичность, головная боль, дисфункция желудочно-кишечного тракта, арахноидит/радикулит
Амфотерицин В липидный комплекс*	в/в	5 мг/кг вводить в течение 2ч	Лихорадка, озноб, другие реакции, ассоциированные с амфотерицином В, но меньшая нефро- и гепатотоксичность
Амфотерицин В холестерил сульфатный комплекс*	в/в	3–6 мг/кг вводить по 1 мг/кг/ч	Лихорадка, озноб, другие реакции, ассоциированные с амфотерицином В, но меньшая нефро- и гепатотоксичность
Липосомальный амфотерицин В (амбизом)*	в/в	3–5 мг/кг вводить в течение 1–2 ч	Лихорадка, озноб, другие реакции, ассоциированные с амфотерицином В, но меньшая нефро- и гепатотоксичность
Клотримазол*	*per os*	10-миллиграммовую таблетку 5 раз в течение дня медленно растворить во рту	Дисфункция желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность
Флуконазол (дифлюкан)**	в/в *per os*	3–6 мг/кг 1 раз в сутки 6 мг/кг однократно и далее 3 мг/кг 1 раз в сутки при орофарингеальном и эзофагальном кандидозе; 6-12 мг/кг при инвазивном кандидозе; 6 мг/кг 1 раз в сутки для супрессивной терапии у ВИЧ-инфицированных при криптококковом менингите	Кожные сыпи, дисфункция желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность, синдром Стивенса—Джонсона, анафилактические реакции
Флуцитозин (анкотил, микоцитин)	*per os*	50—150 мг/кг, разделить на 4 приема, принимать через 6 ч (регулировать дозу при почечной недостаточности)	Подавление костного мозга; дисфункция почек, дисфункция желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность, нейропатии, галлюцинации, ступор
Гризеовульвин	*per os*	Ультрамикрочастицы: 5-10 мг/кг 1 раз в сутки Микрочастицы: 10-20 мг/кг за 2 приема	Кожные сыпи, парестезии, лейкопения, дисфункция желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность, головная боль, спутанность сознания

Таблица 15.3 (продолжение)

Препарат	Путь введения	Суточная доза	Побочные реакции
Итраконазол**	*per os*	5-10 мг/кг за 1 или 2 приема	Дисфункция желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность, кожные сыпи, отеки, головная боль, гипокалиемия, тромбоцитопения, лейкопения, кардиотоксичность
Кетоконазол (низорал)	*per os*	3,3—6,6 мг/кг в сутки (однократно в сутки)	Гепатотоксичность, дисфункция желудочно-кишечного тракта, кожные сыпи, анафилактоидные реакции, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, гинекомастия, недостаточность надпочечников, кардиотоксичность
Нистатин	*per os*	Младенцам - 200 000 ЕД 4 раза в день после еды Детям и взрослым 400 000-600 000 ЕД 3 раза в день после еды	Дисфункция желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность, кожные сыпи

Примечания: в/в — внутривенно; и/т — интратекально.

* Безопасность для новорожденных и безопасная доза для детей до 2 лет не установлены.

** Безопасность для новорожденных не установлена.

целия, делающий ее «текучей», что приводит к утечке клеточного содержимого и гибели клетки.

Фармакокинетика препарата у новорожденных, особенно у детей с очень малой массой тела при рождении, изучена мало, но установлено, что у отдельных детей она очень варьирует. Для внутривенного введения выпускают специальную лекарственную форму амфотерицина В. Ампула содержит 50 000 ЕД препарата (69,4 мг, т.е. 1 мг = 720,5 ЕД амфотерицина В). Препарат вводят в 5% растворе глюкозы (конечное разведение 0,1 мг препарата в 1 мл) капельно через катетер в центральную или периферическую вену в течение 4—8 ч ежедневно. Разводить в растворах солей (изотонический раствор натрия хлорида, Рингера и др.) не следует, ибо может образоваться осадок. Стартовая доза в первый день лечения — 0,25 мг/кг, но многие неонатологи считают, что начальную дозу препарата можно повысить до 0,5 мг/кг (Балей Дж., 1991; и др.). Если фунгемия продолжается на фоне лечения, разовую дозу амфотерицина можно постепенно повышать до 1,0—1,5 мг/кг. После недельного курса терапии амфотерицин можно вводить в дозе 1,0 мг/кг через день. Суммарная доза на курс может колебаться от 20 до 35 мг/кг и обычно достигается в течение 4 нед. Для системного эффекта необходимо именно внутривенное введение амфотерицина В, ибо при даче внутрь препарат очень слабо абсорбируется в кишечнике. В ликворе обнаруживают лишь 3—10% плазменной концентрации препарата, и хо-

тя у новорожденных этот процент больше, но все же при кандидозном менингите амфотерицин В (дополнительно к внутривенному пути) вводят либо эндолюмбально, либо сочетают с одновременным назначением флуцитозина.

Период полувыведения препарата из крови при первом его введении у взрослых — около 24 ч, но при окончании курса — около 15 дней, а в моче следы препарата могут быть обнаружены еще в течение 6–7 нед. после его отмены. Поэтому нефротоксические эффекты препарата (это основное побочное неблагоприятное действие амфотерицина В) делят на ранние (первые признаки — олигурия, гипокалиемия, азотемия, снижение клубочковой фильтрации, но может развиться и тяжелая острая почечная недостаточность) и поздние (почечный канальцевый ацидоз, нефрогенный несахарный диабет, нефрокальциноз). Другими побочными эффектами могут быть появляющиеся через 1–3 ч и обычно длящиеся в течение часа артериальная гипотензия, сердечные аритмии, периферические нейропатии, анорексия, рвота, диарея, лихорадка, нормохромная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гепатотоксичность, головная боль, местные изменения в регионарном сосуде (тромбофлебит, повреждение тканей с отеком, покраснением, боль в месте инъекции). Отсюда вытекает необходимость следить за диурезом, анализами мочи, контролировать в сыворотке крови уровни электролитов, креатинина, мочевины при лечении амфотерицином В. Не следует в момент назначения амфотерицина В применять другие нефротоксические медикаменты (фуросемид, аминогликозиды и др.). Липидные и липосомальные комплексы амфотерицина В гораздо менее токсичны, но более дорогие.

В крови амфотерицин В на 90—95% связан с белками плазмы, а потому его не назначают при высоких цифрах неконъюгированного билирубина в крови. Эндолюмбально или интравентрикулярно амфотерицин В вводят дважды в неделю, начиная с дозы 0,025 мг и повышая ее каждый раз по 0,01 мг/кг до 0,1—0,5 мг (разводят в 2–5 мл 5% раствора глюкозы и далее — в ликворе больного так, чтобы в 1 мл было 1/10 дозы). Однако, как правило, при менингите все же сочетают назначение амфотерицина В внутривенно и 5-флюороцитозина (флуцитозин) - внутрь.

Флуцитозин (анкотил, отечественный препарат — микоцитин) — единственный антифунгальный препарат из группы пиримидинов (фторированный пиримидин), проникает в клетку гриба, где превращается в флюороурацил и флюородезоксиуридиновую кислоту, метаболиты вмешиваются в обмен пиримидинов и блокируют синтез нуклеиновых кислот в грибе. В клетках человека нет конвертирующих энзимов, а потому препарат токсичен лишь для грибов. Применяют при кандидозах и криптококкозах. Однако клетки гриба быстро приобретают резистентность к препарату, если он назначен как монотерапия, а потому его часто комбинируют с амфотерицином В (препараты обладают синергичным действием на грибы). Флуцитозин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (75—90% принятой дозы), легко проникает в цереброспинальную жидкость (уровень в ЦСЖ составляет 75—88% от уровня в сыворотке крови). 90% препарата выводится почками. Назначают внутрь или в виде внутривенных вливаний в суточной дозе 100—150 мг/кг, разделенной на 4 приема. При почечной недостаточности доза составляет 50 мг/кг 1 раз в сут. Время полувыведения из крови взрослых — 2,5–6 ч, а у новорожденных —

обычно около 8 ч. Пиковая концентрация в крови возникает через 2—4 ч после приема препарата внутрь и составляет 35—70 мкг/мл. Подавление функции костного мозга (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) бывает при концентрации препарата в крови более 100 мкг/мл сыворотки. Флуцитозин на 2—4% связывается белками плазмы крови, 75—95% неизмененного препарата экскретируется с мочой. При острой почечной недостаточности период полувыведения из крови резко удлиняется, а потому необходима корректировка дозы под контролем уровня препарата в крови. Токсические эффекты: гепатотоксичность, депрессия кроветворения, вздутие живота, анорексия, диарея, рвота, подъем уровня креатинина и мочевины в крови. Общая длительность курса лечения (при условии его эффективности) может быть 3—6 нед.

Флуконазол (дифлюкан) — бистриазол (производное азола), избирательно связывает группы гема, зависимые от цитохрома Р450, и таким образом нарушает синтез основного мембранного стерола гриба эргостерола. Впервые синтезирован в 1982 г. Благодаря селективности действия (связывает цитохром Р450 гриба в гораздо большей степени, чем клеток млекопитающих) типичные для других азольных соединений (кетоконазол и миконазол) побочные явления в виде гинекомастии, гипокалиемии, угнетение гемопоэза у флуконазола практически отсутствуют или очень редки. Водорастворим, хорошо всасывается при приеме внутрь (90%) и отлично проникает в ЦСЖ (80-100% уровня в сыворотке крови определяют в ликворе). Выводится преимущественно почками. У взрослых максимум концентрации препарата в крови (2,5 мкг/мл) после приема внутрь отмечают через 1,5—2 ч, и этот уровень поддерживается около 24 ч. Поэтому препарат назначают внутрь или вводят внутривенно 1 раз в сутки. Фармакокинетика у новорожденных мало изучена, но показано, что у детей с очень низкой массой тела в первую неделю жизни период полувыведения увеличен до 2 сут. Дозы представлены в таблице 161. Отечественные педиатры используют гораздо большие дозы, и в ПДВУИ рекомендовано при висцеральных кандидозах стартовать с дозы 8—12 мг/кг/сут., а при кандидозах ЦНС — с 12—15 мг/кг/сут., вводимых однократно в сутки внутривенно. При кандидозах ЦНС дифлюкан внутривенно рекомендуют вводить в течение 10—14 дней и далее переходить на прием *per os.* Длительность лечения — около 6—8 нед. Флуконазол не сочетают с амфотерицином В. Английские неонатологи назначают флуконазол в дозе 6 мг/кг внутрь или внутривенно на первой неделе жизни — 1 раз в 3 дня, на второй — 1 раз в 2 дня и лишь у более старших детей — ежедневно (Neonatal formulary 3, BMJ, 2000).

Кетоконазол (низорал) и миконазол (монистат, дактарин) — производные имидазола, являющиеся у новорожденных препаратами резерва при лечении кандидозов. Оба препарата плохо проникают в ЦСЖ, обладают серьезной гепатотоксичностью и другими побочными эффектами. Фармакокинетика их у новорожденных не изучена.

У взрослых и детей старше года при системных кандидозах начали широко использовать иммуномодулирующие препараты — гормоны и экстракты вилочковой железы, факторы переноса лимфоцитов, гемопоэтические факторы, левамизол и др. Однако у новорожденных опыта применения этих препаратов нет, отдаленные последствия их назначения не изучены. Поэтому пока в неонатологии широко их не применяют, и схемы возможного безопасного лече-

ния ими не разработаны. В то же время в ПДВУИ рекомендовано при затяжном течении диссеминированных форм кандидоза сочетание антимикотической терапии с назначением ликопида (синтетический аналог минимального компонента клеточной стенки бактерий) для стимуляции макрофагального звена по 1 мг 1 раз в сутки перорально за 20 мин до кормления в течение 7-10 дней.

Прогноз. Лечение больных с системными кандидозами должно быть активным и даже агрессивным. Результаты его при своевременном начале — чаще благоприятные, но при позднем начале — малоутешительны. Прогноз во многом определяется фоном, на котором развился системный кандидоз. Дж.Балей (1991) подчеркивает, что даже у детей с очень низкой массой тела при рождении системный кандидоз при раннем начале активной антимикотической терапии у выживших детей не приводит к ухудшению неврологического прогноза, психомоторного развития.

Профилактика. Для уменьшения вероятности инфицирования плода при прохождении по родовым путям матери важны систематические, особенно в III триместре беременности, микологические осмотры и при необходимости местная терапия: обработка родовых путей и гениталий 2% раствором гидрокарбоната натрия, а после 32-й недели беременности — в течение 4—6 дней раз в сутки влагалищные свечи с нистатиновой или левориновой мазью, 1% декаминовая мазь, 1% линимент сангвиритина, а в очень упорных случаях — применение 1% миконазола или клотримазола, травогена.

Раннее (сразу после рождения) прикладывание ребенка к груди матери уменьшает вероятность любой инфекционной патологии, в том числе и кандидозов. В отделениях новорожденных все предметы ухода должны быть одноразовыми. Уменьшение показаний к назначению антибиотиков широкого спектра действия, снижение длительности и интенсивности их курсов — реальный путь уменьшения вероятности кандидозов. В то же время напомним, что никто не представил до сих пор убедительных данных о пользе профилактического назначения внутрь нистатина или леворина при массивной антибиотикотерапии, а потому от этого сейчас отказались. Соблюдение правил асептики при постановке сосудистых катетеров и уходе за ними — важные звенья профилактики кандидозов. Грибы очень чувствительны к препаратам йода, но, к сожалению, очень чувствительны к йоду и недоношенные новорожденные. При массивных или повторных активных обработках кожи, пупочной ранки высококонцентрированными растворами йода (1—5% растворы) достоверно снижается функциональная активность щитовидной железы недоношенных детей. Правда, сейчас чаще используют раствор повидон-йодин, где йод 1%; им и рекомендуют один раз в сутки смазывать кожу вокруг катетера, но такая обработка увеличивает риск заселения этих мест синегнойной палочкой, поэтому после применения повидон-йодина надо сразу очистить кожу 70% спиртом. Возможные влияния повидон-йодина на щитовидную железу недоношенных детей пока не изучены. Рекомендуемая длительность ежедневной обработки кожи вокруг катетера повидон-йодином — 30 с с последующей обработкой 70% спиртом также в течение 30 с. В настоящее время полагают, что новорожденным из группы риска развития кандидоза, получавшим 3—4 нед. антибиотики широкого спектра действия (особенно

сочетание цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов), целесообразно провести профилактический курс (7—10 дней) лечения флуконазолом из расчета 5-8 мг/кг (ПДВУИ).

Поскольку выявление различных вариантов кандидоза у детей с очень и экстремально низкой массой при рождении — нередкое явление, в начале нашего века предпринят ряд рандомизированных исследований с использованием лечебных схем применения флуконазола или амфотерицина В для профилактики диссеминированных форм кандидоза в этой группе детей. Полученные в разных центрах результаты противоречивы. И хотя получено снижение частоты кандиданосительства в кишечнике и даже клинически выявленных кандидозов, но на показателях смертности это не сказалось. Таким образом, медикаментозная профилактика кандидозов в неонатальном периоде в настоящее время лишь разрабатывается.

ГЛАВА XVI. ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Внутриутробные инфекции (ВУИ) — это инфекционные процессы, вызванные возбудителями, которые проникли к ребенку от матери либо до родов, либо в процессе рождения. *По времени возникновения ВУИ* могут быть анте- или интранатальными. Подавляющее большинство ВУИ вызывается оппортунистическими возбудителями (от лат. opportunis — выгодный, удобный), которыми мать инфицируется впервые во время беременности. Исключение составляет вирус цитомегалии. У детей старше года и взрослых оппортунистические возбудители могут вызывать заболевание лишь на фоне наследственных или приобретенных иммунодефицитов (примером может служить течение ВИЧ-инфекции на стадии СПИДа).

Частота распространения ВУИ не известна.

Частота диагностики ВУИ в Санкт-Петербурге у больных детей, попавших в отделение патологии новорожденных второго этапа (детских городских больниц), составляет 3—3,5%. В то же время патологоанатомы Санкт-Петербурга диагностировали ВУИ на секции как основной диагноз у 10—15% умерших в 90-е годы новорожденных, а как основной и сопутствующий суммарно — у 25—35% (Цинзерлинг В.А. и др., 2001). Этиология ВУИ, выявленных как основной диагноз на секции в 2000 г. была следующей: микоплазмоз и хламидиоз — 9%, ДНК-вирусные инфекции — 2,3%, РНК-вирусные инфекции — 2,7%, бактериальные пневмонии (частью без уточнения характера возбудителей) — 6,5%, цитомегалия — 0,4%, листериоз — 0,2% (Цинзерлинг В.А. и др., 2001). Московские патологоанатомы обследовали 280 плодов и умерших новорожденных (179 недоношенных) при помощи реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) с целью поиска вирусных антигенов и получили следующие результаты (табл. 16.1).

Авторы пришли к следующим заключениям:

1. Одной из наиболее частых причин невынашивания и смертности детей в неонатальном периоде являются острые, преимущественно хронические ВУИ смешанной этиологии (краснуха, ЦМВ, герпес).

2. ОРЗ и грипп в 87% случаев являются разрешающим провоцирующим фактором прерывания беременности. В 13% случаев ОРЗ и грипп, перенесенные за 2—4 недели родов, — единственная причина анте- или интранатальной асфиксии плода.

3. Роль энтеровирусной инфекции в невынашивании беременности сомнительна.

4. Серологическое исследование новорожденных на наличие антител при помощи ИФА малоинформативно. IgM-специфические антитела выявляются лишь у 1/3 инфицированных новорожденных.

Таблица 16.1

Частота выявления антигенов вирусов в различных группах обследованных (%)
(Нисевич Л.Л.,ТалалаевА.Г, КаскЛ.Н. и др., 2002)

Вирусы	Группы обследованных			
	маловесные плоды и умершие новорожденные (n=110)	беременные женщины (n=301)	небеременные женщины (n=638)	мужчины (n=233)
Коксаки А	80,4*	91,4	91,0	92,3
Коксаки В	40,2	40,5	41,1	39,8
Энтеровирусы (68—71)	34,3	37,2	33,5	33,4
Один из энтеровирусов	89,2*	96,3	96,9	97,4
Краснуха	62,7*	29,6	25,9	25,7
Цитомегаловирус	63,7*	36,2	27,6	18,0
Герпес	58,8*	29,9	23,3	32,6
Грипп А	30,4*	16,9	18,0	16,3
Грипп В	44,9*	27,9	24,9	26,2
Грипп С	23,5	28,9	29,9	-
Корь	27,4	27,9	28,8	24,0

* Показатели статистически значимо отличаются от таковых в популяции.

5. ОРЗ во время беременности — не безобидны, за ними может скрываться краснуха.

6. Необходимо усиление работы по вакционопрофилактике краснухи.

Более того, Л.С.Лозовская (1997) на основании определения антигенов вирусов у новорожденных, родившихся в Москве, выявила их присутствие у 515 из 1000 всех детей; у новорожденных с клинически выраженной патологией — в 92,3% случаев (в том числе смешанную инфекцию — у 74,3%); у новорожденных без патологии при рождении — в 23,3% случаев.

По данным J.O.Klein, J.S.Remington (1995), в США примерно у 1% новорожденных выделяют вирус цитомегалии, до 15% новорожденных инфицированы хламидиями (примерно у каждого третьего из них развивается конъюнктивит, у 1 из 6 — пневмония), у 1 на 1000 живорожденных диагностируют токсоплазмоз, герпетическую инфекцию или ветряную оспу, у 25% детей от ВИЧ-инфицированных матерей развивается СПИД.

По данным зарубежных авторов, примерно в 20—25% плацент можно выявить признаки инфекции, но подавляющее большинство новорожденных при этом не имеет клиники инфекций. В.А.Цинзерлинг и соавт. (2001) в 23 214 плацентах из 30 305 обследованных (76,6%) в 2000 г. выявили разнообразную, зачастую смешанную инфекционную патологию.

Таким образом, *можно констатировать:*

- частота выделения различных вирусов (или их антигенов) у всех новорожденных, в том числе и не имеющих клиники инфекции, довольно высока;

- частота клинически выраженного инфекционного процесса у инфицированных новорожденных невелика и ее оценивают в несколько процентов;
- смешанная инфекция — весьма частое явление.

Из изложенного вытекает ***ряд*** *вопросов:*

1. Всегда ли инфекция — этиологический фактор, приведший ребенка к смерти, или только маркер иммунодефицита (первичного или вторичного)?

2. Всегда ли инфекции, выявляемые у умерших новорожденных на секции, — внутриутробные, ведь момент инфицирования — до родов (и в какие сроки), в родах или после рождения — не известен?

3. Какой диагноз должен быть выставлен при лабораторном выявлении вирусов или их антигенов у клинически здоровых новорожденных: носительство или инфекционный процесс, и каковы критерии их различий?

4. Каким конкретно дефектом иммунитета определяется манифестация инфицирования в инфекционный процесс, ведь он развивается лишь у небольшой части детей (например, при антенатальном инфицировании цитомегаловирусом — у 5% новорожденных, а при интранатальном инфицировании стрептококком В — у 1%, но у 15% детей с очень низкой и у около 40% детей с экстремально низкой массой при рождении). Вместе с тем установлено, что гораздо чаще это происходит у недоношенных, а также у детей, перенесших смешанную гипоксию, и у детей, антенатальный период которых протекал с осложнениями), т.е. имеющих врожденный или приобретенный иммунодефицит. Считается, что 30—40% всех бактериальных инфекций первых трех дней жизни вызваны стрептококком группы В.

5. Каково общебиологическое значение ранее не известного факта широкого распространения перинатального инфицирования вирусами, так как в настоящее время в литературе имеются работы, указывающие на существенную роль ЦМВ и других оппортунистических возбудителей в патогенезе бронхиальной астмы, хронических заболеваний почек, а хламидиоза и цитомегалии — в патогенезе атеросклеротического поражения сосудистой стенки и т.д. Не ясно также идет ли речь в этих случаях об инфицировании перинатальном или в более позднем возрасте.

Эпидемический рост заболеваемости сифилисом в России в последнее десятилетие сопровождается повышением заболеваемости врожденным сифилисом. Число беременных, больных сифилисом, за последние 4 года возросло в 2 раза. Показатель заболеваемости врожденным сифилисом на 100 000 детского населения составил в 1998 г. 2,8 по сравнению с 0,04 в 1990 г. В 1998 г. в России было зарегистрировано 837 детей с врожденным сифилисом, в 1999 г. - 743 (ПДВУИ, 2001). Согласно ПДВУИ (2001), внутриутробное заражение плода наиболее вероятно при раннем скрытом и вторичном сифилисе у матери. Эти стадии сифилиса составляют 85% в структуре сифилиса беременных; у 80—85% детей, рожденных от женщин с этими формами сифилиса, имеется врожденный сифилис. Бледная трепонема проникает в организм плода через пупочную вену (в виде эмбола), через лимфатические щели пупочных сосудов плаценты, поврежденной токсинами бледных трепонем, ибо нормальная плацента непроницаема для возбудителя сифилиса. При отсутствии лечения беременной, больной сифилисом, в 20% случаев беременность заканчивается мертворождением, примерно в 35% случаев рождаются дети, больные врожденным сифилисом (ПДВУИ, 2001).

Таблица 16.2

Частота клинически диагностированных в периоде новорожденности ВУИ, по данным зарубежных источников

Заболевание	Частота случаев клинико-лабораторного выявления при обследовании всех новорожденных детей
Хламидиоз	1 на 25-50
Стрептококковая В-инфекция	1 на 350-3000
Сифилис	1 на 1000-40 000
Токсоплазмоз	1 на 8000-10 000
Листериоз	1 на 970-8000
Сепсис или менингит, вызванные *E. coli* и другими энтеробактериями	1 на 100-3000
Гонорея	1 на 25 000-75 000
Краснуха	1 на 3500-400 000
Цитомегалия	1 на 1000-5000
Герпес (простой)	1 на 1800-70 000; в США: 33-50% случаев неонатального герпеса имеет место, если первичная генитальная герпетическая инфекция появилась у матери за 1 месяц до родов, 2—5% — при рецидиве генитальной инфекции за неделю до родов, 0,1% — при герпесе в анамнезе и 0,01% при отсутствии генитального герпеса в анамнезе
Инфекционная эритема (парвовирус B_{19})	1 на 50-400, но 5—8% у выкидышей и при врожденном отеке
Ветряная оспа	1 на 200—1500, но синдром врожденной ветрянки 1 на 40 000-80 000
Энтеровирусная инфекция	1 на 5000-10 000
ВИЧ-инфицирование	1 на 500 (и много более в Африке и гораздо меньше в ряде стран Европы и Азии)
Вирус гепатита В	В России носительство вируса у матерей в среднем 1 на 1500
Вирус гепатита С	В России носительство вируса у матерей в среднем 1 на 1000

Этиология. Самые разнообразные возбудители (вирусы, микоплазмы, хламидии, простейшие, грибы, бактерии) могут вызывать инфекционный процесс у плода. Напомним, что обычно инфекционные агенты, которые могут привести к генерализованным поражениям плода, у взрослых и детей без наследственных и приобретенных иммунодефицитов не вызывают столь тяжело текущих инфекционных заболеваний. Более того, инфицирование ими в постнеонатальный период протекает в большинстве случаев бессимптомно или в виде легкого инфекционного процесса. Известно, что 20—30% женщин детородного возраста инфицированы токсоплазмами, 50—70% — вирусами цитомегалии,

- листериями (30% взрослых - носители листерий), 80-95% - вирусами простого герпеса I типа и 5—25% вирусами II типа и т.д. Однако надо помнить, что клинические проявления генитального герпеса (вызывается вирусом герпеса II типа, но может и вирусом I типа) наблюдаются только у 5% инфицированных, в остальных же случаях он протекает субклинически или бессимптомно. В Москве, например, по последним данным, удельный вес серопозитивных к вирусу цитомегалии (признак уровня инфицированности) женщин детородного возраста достигает 92,2% (Чебаидзе Ж.Ж., 1999), а у детей 5 лет серологические маркеры ЦМВИ, перенесенной как внутриутробно, так и постнатально, выявляются в 40—60% случаев (Глинских Н.П., 1997).

Для плода особенно опасны возбудители инфекционных заболеваний, с которыми мать впервые встретилась во время беременности, так как в этот период первичный иммунный ответ снижен, тогда как вторичный — нормален. Отсюда принципиально важным является выявление либо до беременности, либо на ранних ее сроках женщин, серонегативных, не инфицированных вышеперечисленными умбивалентными возбудителями, ибо именно они — группа высокого риска ВУИ у плода, развития у него пороков развития (табл. 16.3). Динамическое серологическое исследование этих женщин во время беременности особенно необходимо. Новорожденные от матерей, не инфицированных вирусом цитомегалии, составляют группу высокого риска развития цитомегалии при переливании им инфицированной вирусом донорской крови. Важно помнить также, что во время беременности многие инфекционные заболевания протекают без специфической клинической картины (листериоз, токсоплазмоз и др.), что затрудняет их клиническую диагностику.

Инфекционный процесс, приведший к поражению плода у матери, может протекать как острый, субклинический с неспецифической симптоматикой и даже латентно (схема 16.1). Особо важное значение имеет мочеполовая инфекция матери как источник возбудителей при генерализованных ВУИ (пиелонефриты, воспаление придатков, влагалища и др.). В матке длительное время в небольшом количестве могут сохраняться стафилококки, стрептококки, кишечная флора, анаэробные бактерии, листерий, токсоплазмы, бруцеллы, палочки Коха, грибы рода *Candida* и другие возбудители, вызывая хронические сальпингиты и сальпингоофориты, эндоцервициты, эндометриты, эрозии шейки матки, вульвиты, вульвовагиниты, вагиниты, кондиломы и др. В половых путях могут паразитировать и также вызывать хронические воспалительные процессы вирусы цитомегалии, простого герпеса (чаще II типа), гепатита В, а также микоплазмы, хламидии.

В таблице 16.4 приведены данные о риске развития в неонатальном периоде болезней, передаваемых половым путем.

Антенатально инфекционный агент попадает к плоду гематогенно (диаплацентарно) или через инфицированные околоплодные воды внутрь, на кожу, в легкие, глаза. Околоплодные воды могут быть инфицированы восходящим (из влагалища) и нисходящим путем (из маточных труб), трансмембранально, т.е. через околоплодные оболочки (при эндометрите, плацентите по протяжению), а также самим плодом, инфицированным гематогенно и выделяющим возбудителя с мочой и калом. Учитывая ведущую роль диаплацентарного, гематогенного инфицирования при антенатальных ВУИ, неизбежно приходим к выводу, что

Таблица 16.3

Относительное значение вирусных инфекций при врожденных пороках развития
(Крич У., Доклады Европейского бюро ВОЗ, №93, Женева, 1985)

Вирусы	Процент серопозитивных женщин в детородном возрасте	Частота инфекций в течение беременности на 100 000 родов	Врожденные пороки развития на 100 000 новорожденных	Процент детей с пороками развития от числа инфицированных
Краснухи	80-95	4-2000	4-20 (внеэпидемический период) 200 (эпидемический)	До 10
Эпидемического паротита	>90	80-100	Редко	?
Кори	>90	4-6	Тоже	9
Лимфоцитарного хориоменингита	<1	*1*	Тоже	9
Цитомегаловирус герпеса V типа (β)	40-100	500-2500	0-50	До 6 при первичном инфицировании
Герпеса III типа (а)	>90	10-20 на ранних сроках беременности Инфекция менее чем за 4 дня до родов	Редко	Менее 0,1 30-50 в 15 случаях
Герпеса I или II типа (а)	**60-90**	Первичная или реактивированная пренатальная инфекция	Редко 2-16 случаев	9 9
Гепатита В	**10-100**	Перинатальная инфекция — 10-100 для первичной инфекции, 100% для хронических носителей	9	9

состояние барьерной функции плаценты в значительной мере определяет возможность развития инфекции и количество попавшего плоду инфекционного агента. Известно, что фетоплацентарная недостаточность резко увеличивает риск развития генерализованной ВУИ при наличии хронического очага инфекции у беременной или при любом остром инфекционном заболевании у нее.

Бактерии — стрептококки группы В, кишечная палочка, *Klebsiella spp., Citrobacter spp., Staphylococcus aureus, Proteus vulgaris* или *mirabilis, Pseudomonas spp.* (за исключением листерий, микобактерий) чаще всего инфицируют плод интранатально, вызывая у части детей тяжелые бактериальные инфекции (син-

Клиническое течение инфекционного процесса (ИП) у беременной)	Хронический ИП (чаще мочеполовых путей)	Острый ИП		Субклинический ИП			Латентный ИП
Пути инфицирования плода	Гематогенный (плацентарный кровоток)	Нисходящий (инфицирование околоплодных вод микроорганизмами мочеполовых путей)					Восходящий (инфицирование микроорганизмами влагалища в родах)
Время инфицирования	Антенатальный период						Интранатальный период
клинические проявления у новорожденного	Пороки развития, дисэмбриогенетические стигмы (без клиники или с клиникой ИП)	Недоношенность, задержка внутриутробного развития (без клиники или с клиникой ИП)	Неспецифические ИП (врожденная пневмония, гепатит, менингоэнцефалит, инфекция мочевых путей и др.)	Специфические инфекционные заболевания (врожденные краснуха, сифилис, листериоз, токсоплазмоз и др.)	Неинфекционные синдромы (асфиксия, синдром дыхательных расстройств, желтуха и др.)	Здоровые дети (без возбудителя или с персистирующим возбудителем)	Локальные ИП (глаз, легких, кишечника, кожи и др.) Сепсис
Исход внутриутробной инфекции	Аборт, выкидыш, мертворождение	Пороки развития Органные дисплазии (почек, легких, мозга и др.) Иммунодефицитное состояние (ИДС)	Неонатальная смерть (в частности, от постнатальных инфекций на фоне ИДС)	Выздоровление	Персистенция возбудителя у клинически здорового ребенка (без или с ИДС)		Поздние осложнения: дисбаланс развития; органные и системные нарушения: энцефалопатии, эндокринопатии, хронические болезни как следствие органных дисплазии, так и персистенции микроорганизмов - хронический нефрит, нефроз, хронический пиелонефрит и др.

Схема 16.1. Особенности инфекционного процесса беременной, приводящие к поражению плода.

Таблица 16.4

Риск развития в неонатальном периоде болезней, передаваемых половым путем

(по мировым данным; Центр по контролю за болезнями, Атланта, Джорджия, США, 1988)

Микроорганизмы	Частота выделения у беременных, *%о*	Риск инфицирования плода	Возможные заболевания у новорожденного	Профилактика	Лечение новорожденных
Neisseria gonorrhoeae	1-Ю	Приблизительно 30%	Конъюнктивит, менингит, сепсис	Скрининг-материнская культура на поздних сроках беременности	Пенициллин
Chlamydia trachomatis	2-25*	Конъюнктивит-25-50%, пневмония — 5-15%, назофарингеальные носители - 20-40%	Конъюнктивит, пневмония, бронхиолит, средний отит, недоношенность (?)	Эритромициновая глазная мазь (для конъюнктивита, но не предотвращает пневмонии)	Эритромицин
Streptococcus group B	15-35*	70%, но больных лишь 1%	Сепсис, менингит, пневмония, артрит, остеомиелит	Пенициллин, лечение матерей группы высокого риска	Пенициллин, ампициллин с аминогликозидами
Treponema pallidum	0,01	*50%*	Врожденный сифилис	Серологический скрининг на поздних сроках беременности	Пенициллин
Mycoplasma hominis	20-50*	9	Диссеминированные и локальные поражения	·>	Эритромицин
Ureaplasma urealyticum	50-75	45%	Пневмония	·)	Эритромицин
Cytomegalovirus	1-12	Диссеминированные поражения редки; врожденные формы 0,5-2%; инфицирование в родах 40-60%	Диссеминированные и локализованные поражения	Нет	Нет**

Таблица 16.4 (продолжение)

Микроорганизмы	Частота выделения у беременных, %о	Риск инфицирования плода	Возможные заболевания у новорожденного	Профилактика	Лечение новорожденных
Herpes simplex virus	1-5*	При первичном остром процессе в родах - 50%, при хроническом с активацией в родах - 5%	Диссеминированные поражения с энцефалитом, локализованные формы	Скрининг-культура во время беременности; кесарево сечение	Ацикловир, видарабин
Human papilloma virus	10-35	9	Поражения гортани		Нет
Human immunodeficiency virus	0,01-2	30-60%	Педиатрический СПИД	Предотвращение беременности	Нет*

* В более поздних публикациях приводятся данные о гораздо большем распространении у беременных (15—40% поданным Red Book, 2003).

** В настоящее время терапия разработана (см. ниже).

дром инфицированного амниона) вплоть до сепсиса. Нередко в родах ребенок инфицируется анаэробной бактериальной флорой — пептострептококки, фузобактерии, бактероиды, клостридии и др.

В заключение следует особо подчеркнуть, что, *по данным патологоанатомов, у умерших новорожденных, как правило, выявляют смешанные инфекции* — вирусно-вирусные, вирусно-микоплазменные, вирусно-хламидийные, вирус - но-бактериальные (Талалаев А.Г., 1998-2003).

Патогенез. Гематогенно проникший к эмбриону и плоду возбудитель, оседая в тканях, вызывает воспаление. Особенностью воспалительной реакции у эмбрионов является наличие лишь альтеративного ее компонента, отсутствие реакции фибробластов; у плода в раннем фетальном периоде, наряду с альтеративным, имеется пролиферативный компонент, который преобладает, приводя к развитию избыточного склероза; у плода в поздний фетальный период отмечают уже все 3 компонента воспалительной реакции (альтеративный, пролиферативный и сосудистый, хотя последний еще выражен слабо), но нет плазматической реакции. Вследствие этого исходы ВУИ могут быть различными: прерывание беременности, формирование пороков развития и др. Особенно типично формирование пороков развития для ВУИ, переносимых в первые 2 мес. беременности. Это обусловлено тем, что критический формообразовательный период с максимальной чувствительностью зачатков большинства органов к повреждающим влияниям внешней среды приходится именно в данное время. Однако пороки развития мозга (гидроцефалия, микроцефалия, порэнцефалия, глиоз и др.) могут возникнуть при ВУИ на любом сроке беременности, так как мозг — орган, формообразовательный период которого продолжается всю беременность. Тем не менее существует правило: чем раньше произошло

инфицирование плода, тем тяжелее последствия. Иллюстрацией может быть ситуация с врожденным токсоплазмом. Французские исследователи обобщили исходы первичного инфицирования токсоплазмами 500 беременных женщин (табл. 16.5).

Из данных, приведенных в таблице 16.5, ясно, что чем на более поздних сроках беременности происходит инфицирование матери, тем вероятнее инфицирование плода. Например, при инфицировании матери в I триместре было инфицировано 14% плодов, а в III триместре — 59%. Однако простые расчеты показывают, что если у детей с врожденным токсоплазмозом как следствие инфицирования в I триместре беременности мертворождения и тяжелые формы составили 76%, то при инфицировании матери в III триместре этих форм вообще не было, а у 89% детей диагностированы субклинические формы болезни, которые тем не менее надо обязательно лечить.

Для всех антенатальных ВУИ характерно поражение плаценты. Это приводит к фетоплацентарной недостаточности, гипоксии плода, задержке внутриутробного развития, недонашиванию, рождению ребенка с низкой массой тела, дизэмбриогенетическими стигмами. Следствием плацентита может быть выкидыш, мертворождение, рождение ребенка в асфиксии.

Изучается роль иммунологических механизмов в патогенезе ВУИ. Способность Т-лимфоцитов плода к распознаванию «своего и чужого», цитотоксичность появляются с 16—17-й недели гестации. В-лимфоциты, несущие поверхностные иммуноглобулины М и G, выявляются на 9—12-й неделе, и их количество резко возрастает к 15—16-й неделе гестации. Однако продукция иммуноглобулинов плодом низка, и к моменту рождения в его крови уровень IgM составляет 10—15%, IgG — 70—80% от нормы взрослого, а IgA обнаруживается в следовых количествах. При ВУИ синтез иммуноглобулинов плодом активируется прежде всего за счет иммуноглобулинов класса М, но при этом нарушена «сборка» IgM-мономеров в пентамеры. Иногда при ВУИ очень резко акти-

Таблица 16.5

Последствия инфицирования токсоплазмами во время беременности
(Desmonts G. et al., 1987)

Исход для детей	Триместр, в котором женщина инфицирована			Всего
	I	II	III	
	Количество детей (% — в скобках)			
Врожденного токсоплазмоза нет	109 (86)	173(71)	52(41)	334(67)
Врожденный токсоплазмоз:				
субклинический средней тяжести тяжелый	3(2) K D 7(6)	49 (20) 13(5) 6(2)	68 (53) 6(2) 0(0)	120(24) 22(4) 13(3)
Мертворождение или перинатальная смерть	6(5)	5(2)	0(0)	11(2)
Всего	126(100)	246 (100)	128 (100)	500(100)

вируется и синтез IgG, IgA, и в этих случаях при длительной циркуляции возбудителя образуется обилие иммунных комплексов, которые и повреждают ткани. У плода органом, в сосудах которого оседают иммунные комплексы и сам возбудитель, является мозг, поэтому энцефалопатии, энцефалиты — типичное проявление ВУИ, а при специальных исследованиях часто находят иммуноглобулины на клетках мозга.

Иногда недостаточно активная иммунная реакция плода при ВУИ играет даже положительную роль. В эксперименте на животных установлено, что после внутриутробного заражения некоторыми вирусами по мере созревания иммунной системы постнатально активируется синтез антител, а значит, и образование иммунных комплексов. Повреждение ими сосудов и тканей нарастает и в конце концов приводит животных к гибели от поражений, протекающих по типу гломерулонефрита, цирроза, энцефалита. Доказано, что часть случаев нефротического синдрома у детей обусловлена внутриутробной цитомегалией или краснухой, хронического нефрита — парагриппом, хронического пиелонефрита — внутриутробной Коксаки-инфекцией, а 15—20% всех детей со значительным отставанием психического развития, по данным исследований, проводимых в США, перенесли цитомегалию и т.д.

Не всегда внутриутробное инфицирование приводит к генерализованной ВУИ. Трансформации внутриутробного инфицирования в генерализованный инфекционный процесс способствуют факторы, снижающие реактивность организма, изменяющие его гормональный профиль: внутриутробная и интранатальная гипоксия, осложненное как соматической, так и акушерской патологией течения беременности, невынашивание, массивная лекарственная терапия. Генерализация инфекции может быть очень быстрой и за несколько часов привести к смерти ребенка (иногда при картине неинфекционного заболевания — синдром дыхательных расстройств, геморрагический синдром, энцефалопатия).

В эксперименте на животных в лаборатории проф. В.А.Зуева было показано, что если во время беременности самку заражали вирусом гриппа, то новорожденные были внешне здоровы, и лишь в дальнейшем у них отмечалось отставание в нарастании массы тела, потеря шерсти и др. Единственный орган у новорожденного животного, из которого можно было выделить вирус гриппа при рождении, был головной мозг. В.А.Цинзерлинг (1988) на патологоанатомическом материале доказал возможность существования клинически латентных изолированных поражений респираторными вирусами головного мозга у детей при их внутриутробном инфицировании. На достаточно широкое распространение инфекционных поражений головного мозга у плода указывал еще Р.Вихров (1868).

Несмотря на многолетнее изучение цитомегалии, патогенез поражений плода при первичном инфицировании вирусом, полученным от матери во время беременности, не вполне ясен (схема 16.2).

Как видно из схемы, в США в среднем примерно 2% беременных первично инфицируется вирусом цитомегалии, но лишь у 40% их плодов можно выявить признаки инфекции. Важно отметить, что, хотя это происходит много реже, возможно развитие внутриутробной цитомегалии и у женщин, инфицированных до беременности, т.е., вероятно, имеющих какой-то иммунодефицит, не

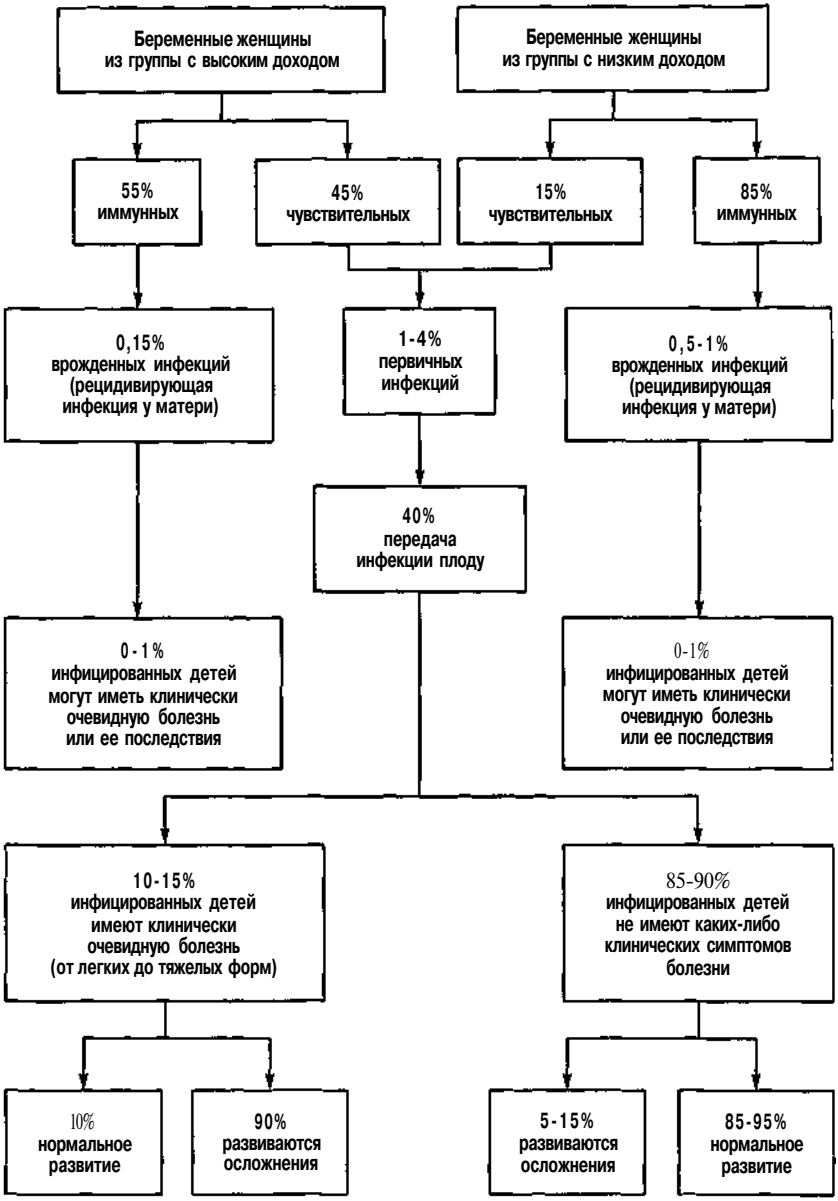


Схема 16.2. Последствия цитомегаловирусной инфекции во время беременности (Стагно С, 1985).

обеспечивающий защиту плода от инфекционного процесса при попадании возбудителя, носителем которого опять же является мать.

Согласно мнению Комитета экспертов ВОЗ (1984), вирусные ВУИ могут быть причиной врожденного иммунодефицитного состояния. Т.А.Федосеева, Т.В.Баутина, Т.А.Агафонова показали, что у детей с ВУИ резко нарушено функциональное состояние полиморфноядерных лейкоцитов (снижен уровень катионных белков, угнетена двигательная активность и др.), которое можно расценить как приобретенную «клеточную слепоту». Установлено также, что постнатальные бактериальные инфекции у детей с ВУИ протекают гораздо тяжелее, но вызывают существенно менее выраженный подъем концентрации иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, С3-компонента комплемента в плазме. Все случаи сепсиса в первые дни жизни весьма подозрительны в отношении ВУИ как фоновой болезни (особенно герпеса).

Клиническая картина. Андре Намиас в 1971 г. предложил термин ***«TORCH-агенты»*** (от T — *Toxoplasmosis;* R — *Rubella;* C — *Cytomegalovirus;* H — *Herpes simplex virus;* O — Other — другие). Само же слово «torch» означает факел, паяльная лампа, горелка.

К сожалению, многие ВУИ в период новорожденности не имеют специфической клинической картины. АТ.Базаламах и Ф.Е.Серебур (1988) заключают: диагностика TORCH-инфекций по клиническим проявлениям (без привлечения специфических микробиологических исследований) приводит к диагностическим ошибкам в 90—95% случаев. И тем не менее показаниями для обследования на ВУИ нередко служат неспецифические симптомы инфекционного процесса.

Клиническими проявлениями инфекционного процесса у новорожденных могут быть: общие симптомы — снижение аппетита, задержка прибавок массы тела, гипотрофия, вялость, склерема, бледность кожи (нередко с сероватым оттенком) или желтуха, пурпура; *респираторные нарушения* (тахипноэ или одышка, апноэ, цианоз, участие дополнительной мускулатуры в акте дыхания), *желудочно-кишечная симптоматика* (срыгивания, рвота, растяжение живота, диарея, пастозность передней брюшной стенки, увеличение печени, селезенки), *кардиоваскулярныерасстройства* (тахикардия, приглушение тонов сердца, расширение границ относительной сердечной тупости, бледность и мраморность кожи, похолодание конечностей и липкий пот, снижение тургора подкожной клетчатки, отеки, пастозность, артериальная гипотензия и др.), *признаки поражения ЦНС* (судороги, разные варианты синдрома апатии, выбухающий большой родничок и высокочастотный крик, гипервозбудимость, мышечная гипотония), *гематологические отклонения* от нормы (анемия, желтуха, кровоточивость, тромбоцитопения, спленомегалия и др.).

Типичная клиника отдельных ВУИ представлена в таблице 16.6.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — во всем мире наиболее распространенная из врожденных и перинатальных инфекций. От 0,2 до 2,5% новорожденных инфицированы ЦМВ. Причина вариаций не ясна. Вирус убиквитарный (повсеместный, встречающийся повсюду), хомотропен (заражение — только от человека), вероятно, имеет более 1000 штаммов. Распространение ЦМВ-серопозитивных людей среди взрослого населения колеблется от 40 до 100% в группах населения с низкими доходами и в развивающихся странах.

Если в группах населения с низкими доходами и в развивающихся странах 90—100% населения инфицируется ЦМВ в возрасте до 5 лет, то в группах населения с высокими доходами и в развитых странах к этому возрасту инфициро-

Таблица 16.6

Внутриутробные инфекции

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь *Пороки развития (характерные)*	Лечение
Вирусные инфекции		
Краснуха (Rubella); РНК-вирус; гематогенный	Низкая масса при рождении (у 35%); пурпура — типичны петехии (следствие тромбоцитопении), иногда напоминающие «пирог с черникой»; анемия; менингоэнцефалит (спастические параличи и парезы, опистотонус и др.); гепатит с желтухой, спленомегалией; затяжная желтуха; интерстициальная пневмония; некрозы миокарда; микроцефалия; изменения костей — остеиты, «латеральная» ротация голеней и стоп; нарушения дерматоглифики; иридоциклит, участки депигментации сетчатки. Интоксикации, лихорадки нет. Больной выделяет вирус до 1,5-2 лет. *Поздние осложнения:* у 2/3 детей врожденная краснуха проявляется по окончании перинатального периода: задержка роста, хроническая экзантема, рецидивирующая пневмония, IgG-, IgA-гипогаммаглобулинемия, глухота (примерно у 50—60%), катаракта, глаукома (примерно у 40-50%), микроцефалия или гидроцефалия (у 30-40%), отставание в росте, в психомоторном развитии, позднее закрытие швов и родничков, сахарный диабет (у 20%), болезни щитовидной железы. *Врожденные пороки развития* у 50% новорожденных, если мать болела в первый месяц беременности; 25-14% — в 2—3 мес. и 3-8%, если болела позже. *Триада Грегга:* пороки глаз (катаракта, микрофтальмия, глаукома и др.) — у 50—55%; пороки сердца (открытый артериальный проток, стенозы легочной артерии и аорты, дефекты перегородок) — у 50—80%; глухота — у 50—60%; нередки также пороки желудочно-кишечного тракта, обилие стигм дизэмбриогенеза	Симптоматическое, поддерживающая терапия. Специфической терапии нет

Таблица 16.6 (продолжение)

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь *Пороки развития (характерные)*	Лечение
Цитомегалия (Cytomegalic!); ДНК-вирус из семейства герпес; гематогенный, но может быть восходящий или удетейсочень или экстремально низкой массой тела попадает с перелитой кровью, молоком матери или донорским	Низкая масса при рождении; желтуха (может быть как гемолитическая, так и печеночная), гепатоспленомегалия (следствие гепатита); геморрагии — петехии на коже, иногда напоминающие «пирог с черникой»; мелена и др. (следствие тромбоцитопении); пневмония, менингоэнцефалит, мелкие церебральные кальцификаты вокруг желудочков; интерстициальный нефрит, анемия с нормобластозом; хориоретинит, кератоконъюнктивит; тяжелое течение бактериальных инфекций. *Поздние осложнения:* как правило, клинически проявляется по окончанию периода новорожденное™: нейросенсорная глухота, энцефалопатия, микроцефалия, детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития и развития речи, трудности при учебе в школе, хориоретинит, атрофия зрительного нерва, пневмосклероз, цирроз печени, поражения кишечника, почек (нефротический синдром), желез внутренней секреции - сахарный диабет (у предрасположенных лиц), болезни щитовидной железы. Обсуждается связь с развитием бронхиальной астмы, атеросклероза, гипертонической болезни. *Врожденные пороки:* микроцефалия, паравентрикулярные кисты, порэнцефалия, микрогирия, атрезия желчных путей, поликистоз почек, паховая грыжа, пороки сердца (дефекты перегородок, магистральных сосудов и др.)	У детей с очень низкой массой тела при решении вопроса о грудном вскармливании надо убедиться в отсутствии ЦМВ в молоке матери, и если он обнаружен, целесообразен перевод на вскармливание смесями. Есть данные о положительном эффекте при жизнеугрожающем течении цитомегалии внутривенного вливания ганцикловира или фоскарнета. Полезен внутривенно цитотект (подробнее — см. в разделе «Лечение»). Целесообразно назначение виферона 1 (аг-интерферон 150 000 ЕД в сочетании с витаминами Е — 2,5 мг и С — 15 мг) ректально 2 раза в день 5 дней; 2—3 курса с 5-дневными перерывами. Детям с массой тела до 1500 г виферон вводят ректально 3 раза в сутки. В дальнейшем до 6-месячного возраста виферон назначают по 2 дня в неделю (каждый день по 2 свечи)
Герпес-инфекция (Herpes infect'Io); ДНК-вирусы *Herpes simplex* чаще II генитального типа **(15—20%** — вирус герпеса	Везикулярные высыпания на коже, слизистых оболочках, кератит бывают не всегда. При заражении до родов - недоношенность, пневмония, хориоретинит; появление после «светлого промежутка» лихорадки или гипотермии, энцефалита с церебральными кальцификатами, геморрагического синдрома, желтухи, гепатоспленомегалии. При герпес-инфекции I типа характерны: нейротоксикозы; пневмония; тяжелый геморрагический	Специфическую терапию см. раздел «Лечение». Целесообразно назначение виферона 1 ($а_2$-интерферон 150 000 ЕД в сочетании с витаминами Е — 2,5 мги С— 15 мг) ректально 2 раза в день 5 дней; 2-3 курса с 5-дневными перерывами. Детям с массой тела до 1500 г виферон вводят ректально 3 раза в сутки. В дальнейшем до 6-месячного возраста

Таблица 16.6 (продолжение)

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь *Пороки развития (характерные)*	Лечение
I типа); гематогенный, а при генитальном герпесе — восходящий контаминационный	синдром.; стоматит; миокардит; тяжелый гепатит (гепатоадреналовый некроз), демомпенсированный ДВС-синдром; почечная недостаточность. Часто наслаиваются бактериальные инфекции, сепсис. При заражении в родах — инкубационный период 4—20 дней. *Врожденные пороки редко* — гипоплазия конечностей (кортикальная карликовость), микроцефалия, микрофтальмия, ретинопатия, рубцы кожи. *Поздние осложнения:* рецидивирующие герпетические поражения кожи и слизистых, ЦНС, рецидивирующие бактериальные инфекционные процессы, слепота, глухота, энцефалопатия, отставание в психомоторном развитии	виферон назначают по 2 дня в неделю (каждый день по 2 свечи)
Ветряная оспа (Variocella); ДНК-вирус из семейства герпес; гематогенный	Чем позже появились признаки врожденной ветрянки, тем тяжелее течение — кожные везикулярные высыпания, гепатит, пневмония, миокардит, интерстициальный нефрит, язвы кишечника. При появлении сыпи в первые 4 дня жизни болезнь протекает нетяжело. Очень тяжело протекает (летальность 30%) и при появлении сыпи у матери в течение 5 дней до и 2 дней после родов. *Врожденные пороки, если мать болела ветрянкой в 8—20 нед. беременности:* 1/3 — мертворождений и неонатальных смертей; у 2/3 выживших — гипопластические пороки скелета и неврологические аномалии, 1/4 - глазные, мочеполовые и желудочно-кишечные аномалии. *Поздние осложнения:* задержка развития, энцефалопатия, слепота, сахарный диабет, повышенная частота злокачественных опухолей, лейкозов в связи с тем, что вирус вызывает хромосомные аберрации	При появлении ветряночных элементов у матери за 5 дней до и в течение 2 дней после родов или у ребенка в возрасте 5—10 дней показано немедленное внутривенное введение иммуноглобулина (оптимально противоветряночного) в сочетании с назначением на 7—10 дней ацикловира — 30 мг/кг/сут. в 3 внутривенных вливания в течение 2 нед.; доза при назначении внутрь 90 мг/кг. Недошенным детям с экстремальной низкой массой тела, а также всем новорожденным, матери которых не болели ветрянкой, при контакте с больным ветряной оспой показано введение специфического иммуноглобулина и назначение ацикловира

Таблица 16.6 (продолжение)

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь *Пороки развития (характерные)*	Лечение
Эпидемический паротит *(Parotitis epidemica);* РНК-вирус; гематогенный	Повышенная частота недонашивания, приобретенных пневмоний, характерной клиники нет. *Врожденные пороки:* эндокардиальный фиброэластоз и другие пороки, но многие оспаривают наличие связи. *Поздние* ***осложнения:*** не ясны	Симптоматическое, поддерживающая терапия. Специфической терапии нет
Корь (Morbilli); РНК-вирус; гематогенный	Сыпи у 30% детей от матерей с корью в родах; затяжная желтуха, повышенная частота пневмоний, если не вводили IgG. *Врожденные пороки:* повышенная частота, но характерных нет. *Поздние осложнения:* возможны в связи с повышенной частотой хромосомных аберраций. Обсуждается связь с болезнью Альцгеймера	Тоже
Инфекционная эритема *(Parvovirus)* B,9-ДНК-вирус; гематогенный	Максимальный риск смерти плода (около 10%) при заболевании матери в первой половине беременности. Врожденный отек плода с тяжелой анемией; анемия при низком ретикулоцитозе без отека. Клинически у новорожденных выявляют очень редко. ***Врожденные пороки:*** не характерны. *Поздние осложнения:* описаны единичные случаи хронической гипорегенераторной анемии, расширения желудочков мозга, тромбоцитопении, нарушения функции печени, кардиомиопатия	Тоже
Респираторные вирусные инфекции *(Respiratorius viralis infectio);* чаще аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, РС-вирус; гематогенный	Врожденные или с первых дней жизни катаральные явления (ринит, фарингит, конъюнктивит, бронхит и др.); интоксикация; пневмония; реже отечный и геморрагические синдромы; лихорадка; низкая масса при рождении; могут быть, но редко, энцефалит, желтуха (следствие гепатита); интерстициальный нефрит; миокардит. Часто наслаиваются бактериальные инфекции. *Врожденные пороки* могут быть, но характерных нет. *Поздние осложнения:* энцефалопатия, гидроцефалия, отставание психомоторного развития, частые респираторные инфекции, хронический гломерулонефрит (после парагриппа)	Тоже

Таблица 16.6 (продолжение)

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь *Пороки развития (характерные)*	Лечение
Энтеровирусные инфекции (Enteroviruses infectio); РНК-вирусы группы Коксаки и ECHO; гематогенный	Низкая масса при рождении; лихорадка, отит, назофарингит, менингит и/или энцефалит (ECHO), миокардит, сосудистый коллапс (Коксаки B2) реже желтуха (следствие гепатита), диарея, сыпи, геморрагический синдром, пневмопатия. Миокардит типичен для Коксаки B2-инфекции. *Врожденные пороки:* сердца (тетрада Фалло, болезнь Роже, атрезия аорты и трикуспидальных клапанов), эндокардиальный фиброэластоз, дисплазии почечной паренхимы и в дальнейшем хронический пиелонефрит после Коксаки B-инфекции. *Поздние осложнения:* энцефалопатия, эндокардиальный фиброэластоз, миокардиодистрофия, хронический пиелонефрит (после Коксаки B-инфекции)	Симптоматическое, поддерживающая терапия. Специфической терапии нет. Рекомендуют внутривенное введение иммуноглобулинов
Вирусный гепатит B (Hepatitis viralis B); гематогенный, но может быть контаминационный	Недоношенность; низкая масса при рождении; острый, подострый и хронический гепатит обычно с 2–3 мес. жизни; анорексия, падение массы тела, диарея, лихорадка, желтуха, гепатоспленомегалия, увеличенный живот, темная моча, обесцвеченный стул. *Врожденные пороки:* атрезия желчных путей с гигантоклеточным гепатитом. *Поздние осложнения:* цирроз печени, отставание в психомоторном развитии, злокачественные опухоли печени	Специфической терапии нет, но если ребенок рождается от HBsAg-положительной матери, необходимо в первый(ые) часы жизни ввести специфические вакцину и иммуноглобулин (последний при HBcAg-положительной матери). Целесообразно назначение виферона 1 (аг-интерферон 150 000 ЕД в сочетании с витаминами Е — 2,5 мг и С — 15 мг) ректально 2 раза в день 5 дней; 2–3 курса с 5-дневными перерывами. Детям с массой тела до 1500 г виферон вводят ректально 3 раза в сутки. В дальнейшем до 6-месячного возраста виферон назначают по 2 дня в неделю (каждый день по 2 свечи)
Лимфоцитарный хориоменингит (Lymphocytic choriomeningitis); РНК-вирус; гематогенный	Прогрессирующая гидроцефалия, но лишь у части детей; хориоретинальная деградация. *Врожденные пороки:* гидроцефалия, катаракта, миопатия. *Поздние осложнения:* энцефалопатия, гидроцефалия, отставание в психомоторном развитии, хориоретинальная дегенерация, катаракта, миопатия, косоглазие, нистагм	Симптоматическое, поддерживающая терапия. Специфической терапии нет

Таблица 16.6 (продолжение)

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь *Пороки развития (характерные)*	Лечение
Бактериальные инфекции		
Листериоз (Lysteriosis) — септический гранулематоз; грамположительная палочка; гематогенный, но может проникнуть и восходящим путем (30% взрослых носители листерий в кишечнике, откуда они могут попасть и во влагалище)	Может быть причиной недонашивания беременности, врожденного отека. *Раннее начало* (1 —4-й дни жизни): 2/3 недоношенные, асфиксия, приступы апноэ, лихорадка, пневмония, нарушения кровообращения, менингоэнцефалит, анемия, анорексия, рвота, диарея, острый гепатит, холангит, эндокардит, клиника сепсиса. Характерны: папулезно-розеолезная сыпь на спине, животе, ногах; беловато-желтоватые узелки диаметром 1—3 мм на задней стенке глотки, миндалинах, конъюнктивах. Нередко сочетание с петехиальной сыпью. *Позднее начало* (7—21-й дни жизни): менингит, диарея, сепсис, увеличение шейных лимфатических узлов. ***Врожденные пороки:*** не характерны. ***Поздние осложнения:*** гидроцефалия, энцефалопатия	Ампициллин в сочетании с гентамицином внутривенно в максимальных дозах в течение 3 нед., возможны — пенициллин и «защищенные» пенициллины, эритромицин, левомицетин. Цефалоспорины неэффективны
Гонорея *(Neisseria gonorrhoeae);* гонококк — аэробный грамотрицательный кокк; при прохождении по инфицированным родовым путям, но возможен нозокомиальный путь	*Бленнорея новорожденных:* обильные двусторонние гнойные выделения из глаз на 2—12-й дни жизни. Возможны поражения глотки, прямой кишки, анального отверстия, лихорадка, артриты, менингит, сепсис	Парентеральное назначение пенициллинов (бензилпенициллин, ампициллин), цефалоспоринов П-Ш поколения в обычных дозах на 7-10 дней

Таблица 16.6 (продолжение)

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь *Пороки развития (характерные)*	Лечение
Туберкулез (Tuberculosis); микобактерия Коха; гематогенный, чаще при аспирации инфицированных околоплодных вод	При аспирационном инфицировании на 2—3-й неделе жизни и позднее — интоксикация, дисфункция или непроходимость кишечника, гепатоспленомегалия, лихорадка, анемия, гипотрофия, механическая желтуха, увеличение периферических и брюшных лимфатических узлов, асцит, поражение легких. При гематогенном — недоношенность, отставание плода в развитии, анемия, желтуха, гепато- и спленомегалия, менингит, пневмония, почечная недостаточность. *Врожденные пороки:* не характерны. *Поздние осложнения:* хронический мезаденит, очаги деструкции в легких	Сочетанное назначение противотуберкулезных средств фтизиатром
Сифилис (Syphilis); бледная трепонема; гематогенный, при инфицировании в родовых путях - приобретенный сифилис	*Ранний врожденный сифилис* обычно проявляется на 2-4-й неделе жизни и даже позже. Типична *триада:* ринит, пузырчатка, гепато- и спленомегалия. Ринит — сухой, серозный, гнойный с геморрагическим отделяемым. Сопение. Эритематозная сыпь, которая потом становится макулярной, папулезной. Пузырчатка на подошвах, ладонях в виде дряблых пузырей от 3 до 10 мм медно-красного цвета на инфильтративном фоне. Могут быть гепатоспленомегалия, периоститы и сгеохондриты трубчатых костей, пневмония, гемолитическая анемия, трещины в углах рта, прямой кишке, лихорадка, хориоретинит. Нередко начинается с беспокойства, беспричинных вздрагиваний, крика, бледности кожи, плохой прибавки массы тела. Важно помнить, что при раннем врожденном сифилисе поражения ЦНС имеются у 60-85% детей, а потому необходимы люмбальные пункции, в том числе и для специфических диагностических исследований. *Врожденные пороки:* не характерны *Поздние осложнения. Грудной возраст:* диффузные зеркальные инфильтраты кожи подошв, ладоней, лица (инфильтраты Гохзингера), папулезная сыпь, насморк, кондиломы вокруг ануса, гепатоспленомегалия, нефрозонефрит, остеохондрит, псевдопаралич Парро, рубцы вокруг рта (рубцы Фурнье), анемия. *Дошкольный возраст:* триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, глухота, дистрофия зубов), седловидный нос, саблевидные голени, нейросифилис.	Пенициллин в суточной дозе 100 000-150 000 ЕД/кг в 4 инъекции в течение 10 дней. Повторные курсы в зависимости от результатов обследования в 1-, 2-, 4-, 6-, 12-месячном возрасте. Нетрепонемные серологические тесты угасают в 3 мес. и становятся отрицательными в 6 мес. При доказанном инфекционном процессе курс антибиотиков продлевают до 14—21-го дня

Таблица 16.6 (продолжение)

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь *Пороки развития (характерные)*	Лечение
Интранатальные бактериальные инфекции (синдром инфицированного амниона); стрептококки групп B, D, кишечная палочка и другие энтеробактерии; восходящий, контаминационный. Высев энтеробактерий у больного новорожденного чаще все же — следствие нозокомиального инфицирования	Рождение детей в асфиксии, длительный безводный промежуток, околоплодные воды с запахом, хориоамнионит и/или лихорадка у матери в родах. *Раннее начало:* врожденная пневмония, лихорадка, кишечная непроходимость, гиповолемия, артериальная гипотония, лейкопения и другие признаки сепсиса. *Позднее начало:* средний отит, артриты, остеомиелит, конъюнктивит, некротизирующий фасциит, менингит, энтероколит, лейкопения, клинические проявления декомпенсированногоДВС-синдрома; реже желтуха, пиелонефрит. *Врожденные пороки:* не характерны. *Поздние осложнения:* портальная гипертензия, гидроцефалия, энцефалопатия	Стартовые антибиотики: ампициллин с гентамицином, далее - в зависимости от результатов бактериологического обследования. Цефалоспорины как антибиотики первого выбора не оптимальны, ибо не активны против энтерококков и листерий
Паразитарные и прочие инфекции		
Токсоплазмоз (Toxoplasmosis); токсоплазма Гондии; гематогенный	*Острый* — доминируют общие симптомы: субфебрилитет, реже лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, макулопапулезные экзантемы, отеки, анемия, геморрагии из-за тромбоцитопении, желтуха, диарея, пневмония, миокардит, нефрит. *Подострый* — доминируют признаки активного энцефалита. *Хронический:* гидроцефалия или микроцефалия, кальцификаты в мозге, судороги, хориоретинит, страбизм, атрофия зрительных нервов. У 85-90% внутриутробно инфицированных клинические проявления развиваются по окончании неонатального периода. Соотношение 3 форм течения 1:10:100. *Врожденные пороки:* гидроцефалия, микроцефалия, колобома, микрофтальмия.	Специфическая терапия изложена в разделе «Лечение»

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь *Пороки развития (характерные)*	Лечение
	Поздние осложнения: энцефалопатия с олигофренией, гидроцефалия, внутричерепная гипертензия, подострый и хронический энцефалит, арахноидит, эписиндром и/или эпилепсия, глухота, *поражения глаз* вплоть до слепоты - микрофтальм, хориоретинит, увеит; эндокринных желез, лимфаденит, длительная лихорадка или субфебрилитет. У 85% детей с бессимптомным в периоде новорожденное™ течением развиваются заболевания глаз с поражением сетчатки	
Микоплазмоз (Mycoplasmosis); микоплазмы; гематогенный, восходящий	Большинство детей недоношенные; синдром дыхательных расстройств, склерема, кефалогематома и другие геморрагии, желтуха с непрямым билирубином, менингоэнцефалит. Доношенные новорожденные дети: врожденная пневмония, бледность кожи с серым оттенком, геморрагический синдром, после «светлого промежутка» менингоэнцефалит. *Врожденные пороки* у 15% детей, но характерных нет, возможна обратная связь — врожденные пороки определяют риск микоплазменного инфицирования. *Поздние осложнения:* энцефалопатия, гидроцефалия	Эритромицин и другие макролиды 10-14 дней в сочетании с вифероном (дозы см. с. 97)
Хламидиоз (Chlamidiosis); Хламидия трахоматис; восходящий, контаминационный в родах	Риск передачи инфекции младенцу при рождении от инфицированной матери, по современным данным, — 60-70%. Гнойный конъюнктивит (бленнорея) с выраженным отеком век на 5—14-й день жизни, ринит, фарингит, отит; у 11-26% в периоде новорожденное™ или позднее (5-19 нед.) развивается интерстициальная пневмония с постепенным началом, упорным приступообразным стаккато кашлем, обильными инфильтративными изменениями и признаками гиперинфляции легких на рентгенограмме грудной клетки, но без лихорадки, интоксикации; эозинофилия; течение — длительное. Возможна антенатальная пневмония, приводящая к мертворождению, ранней смерти. *Врожденные пороки:* не характерны. *Поздние осложнения:* частые и затяжные респираторные инфекции в первые месяцы жизни с упорным кашлем	Специфическая терапия изложена в разделе «Лечение»

вано 20—30%, и резкий подъем инфицированности приходится на начало половой жизни.

Первичное инфицирование ЦМВ у детей по окончании раннего неонатального периода и взрослых (не иммунокомпромиссных) может протекать как ОРЗ с пневмонитом или пневмонией, мононуклеозоподобным синдромом с легким гепатитом, но у 90% — оно асимптомно.

Первичное инфицирование во время беременности наиболее часто происходит от детей до 1,5 лет, находящихся с ними в контакте (в 20 раз чаще, чем другим путем), и в 30—40% приводит к инфицированию ребенка. Согласно многоцентровым исследованиям, в I триместре беременности ЦМВ обнаруживают в моче у 2,7% женщин, во II триместре - 5,4% и в III триместре - 7,6% (Stagno S., 1995). Вероятность реактивации ЦМВ во время беременности у женщин с высокими доходами в среднем — 0,29%, ас низкими — достигает 1,5%. Рольреинфицирования новыми штаммами ЦМВ во время беременности не ясна. Мнения о частоте клинически выраженной ЦМВИ у новорожденных как следствие первичного инфицирования во время беременности и реактивации вируса противоречивы. S.B.Boppana и соавт. (1999) предприняли попытку дифференцировки первичного инфицирования матери и реактивации ЦМВИ у беременной женщины. Им это удалось лишь у 20 из 47 детей с симптоматической врожденной цитомегалией, при этом у 12 детей болезнь явилась следствием первичного инфицирования и у 8 детей — реактивации ЦМВИ у матери во время беременности.

Инфицирование детей ЦМВ в родах или сразу после рождения обычно не ассоциируется с клинически выраженной болезнью. Иначе реагируют на постнатальное инфицирование недоношенные дети. У них переливание крови, контаминированной ЦМВ, приводит к поражению нижних отделов дыхательных путей (бронхиолит и пневмония). В США частота контаминации ЦМВ донорской крови колеблется от 2,5 до 12% (Stagno S., 1995). В Санкт-Петербурге, по данным Института переливания крови, ЦМВ выявляют в 6% донорской крови.

Из 40 000 новорожденных, анте- и интранатально инфицированных ЦМВ, ежегодно рождающихся в США (1% всех новорожденных страны), у 2800 (5—7%) выявляют различную клиническую симптоматику при рождении. Из них 336 (12%) умирает и у 2160 развиваются различные последствия (90% имевших клиническую симптоматику в неонатальном периоде). Из 37 200 бессимптомных носителей ЦМВ новорожденных (93—95% инфицированных) у 5580 наблюдаются поздние последствия и всего 8076 детей ежегодно либо умирают, либо имеют последствия инфицирования ЦМВ (15%). Таким образом, из 40 000 антенатально инфицированных ЦМВ детей носительство вируса имело место примерно у 29 000 детей (72,5% инфицированных) и латентный инфекционный процесс — примерно у 14% (Stagno S., 1995). При этом если врожденная ЦМВИ была следствием первичного инфицирования во время беременности, то последствия развивались у 24,8% детей (у 13,2% - IQ ниже 70 и 8,3% — глухота), а если следствием реактивации ЦМВ во время беременности — 7,8%.

В докладе Комитета экспертов ВОЗ (1984) сказано: «У детей, инфицированных цитомегаловирусом, возможно любое (или все) из приводимых ниже клинических состояний: низкая масса при рождении, гепатоспленомегалия, гепа-

тит и желтуха новорожденных, тромбоцитопения (пурпура), хориоретинит, микроцефалия (паравентрикулярные обызвествления), паховая грыжа, атрезия желчных протоков, нарушения формирования дериватов первой эмбриональной дуги, поликистоз почек. В произвольно отобранных группах населения 0,5—2,5% детей оказались врожденно инфицированными. Примерно у 10—20% таких детей отмечались сенсорно-невральные аномалии или пороки развития и дефекты познания».

Согласно S.Stagno (1995), 10% новорожденных из числа инфицированных ЦМВ антенатально и интранатально примерно 5% имеют следующую симптоматику (табл. 16.7), а остальные 5% — легкую или атипичную.

Цитомегаловирус также поражает внутреннее ухо, приводя к глухоте примерно у 60% детей с симптомной неонатальной цитомегалией и у 6% инфицированных, не имеющих в неонатальном периоде какой-либо клинической симптоматики (табл. 16.8). Вирус также может поражать зубы, вызывая аномалии прикуса, желтый цвет эмали зубов. Подчеркнем, что новорожденный может быть заражен цитомегаловирусом при переливаниях крови, донорским инфицированным молоком. Более того, в настоящее время считается целесообразным обследование на наличие цитомегаловируса молока матерей, родивших детей с экстремально низкой массой тела. Если в молоке матери есть цитомегаловирус, то считается целесообразным воздержаться от кормления материнским молоком ребенка с экстремально низкой массой тела.

Таблица 16.7

Клинические и лабораторные признаки у 106 новорожденных с симптоматической ЦМВИ
(StagnoS., 1995)

Признаки	%
Недоношенность (менее 38 нед.)	34
ЗВУР	50
Петехии	76
Желтуха	67
Гепатоспленомегалия	60
Пурпура	13
Неврологические отклонения, из них: • микроцефалия • летаргия/гипотония • слабость сосания • судороги	68 53 27 19 7
Повышение активности АСТ/АЛТ	83
Тромбоцитопения: менее 100 000 в 1 мкл менее 50 000 в 1 мкл	77 53
Неконъюгированная гипербилирубинемия	51
Конъюгированная гипербилирубинемия (более 4 мг%)	69
Уровень белка в спинномозговой жидкости более 120 мг%	46

Таблица 16.8

Последствия у детей с врожденной ЦМВИ (StagnoS., 1995)

Последствия, осложнения	Дети с симптомной ЦМВИ, %	Дети с асимптомной ЦМВИ, %
Сенсоневральное снижение слуха	58	7,4
Двусторонняя глухота	37	2,7
Порог речи средний или глубокий (60-90 дб)	27	1,7
Хориоретинит	20,4	2,5
IQ менее 70	55	3,7
Микроцефалия, судороги или параличи/парезы	51,9	2,7
Микроцефалия	37,5	1,8
Судороги	23,1	0,9
Парезы/параличи	12,5	0
Смерть по окончании неонатального периода	5,8	0,3

Неонатальный герпес в США, согласно данным Red Book (2003), в 75% случаев вызывается вирусом простого герпеса I типа и в 25% — вирусом герпеса II типа. Частота носительства «теней» вируса в гениталиях гораздо большая, чем самого вируса; у детей же таких матерей риск неонатального герпеса составляет менее 0,5%. В то же время, по данным Центра по контролю за болезнями США (1989), только 22% матерей, у детей которых был выявлен неонатальный герпес, имели в анамнезе рецидивирующую генитальную герпетическую инфекцию.

Различают четыре клинических формы неонатального герпеса.

Врожденный герпес (антенатальное инфицирование) — мертворожденность, недонашивание, поражение ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, кальцификаты в мозге), кожные рубцы, микрофтальмия, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, неонатальный бактериальный сепсис. Герпетические высыпания на коже очень редки. Встречается очень редко (1:200 000—400 000).

Диссеминированный неонатальный герпес (интранатальное инфицирование) обычно проявляется в начале — середине второй недели жизни, хотя отдельные симптомы могут быть замечены и раньше: повышенная возбудимость, высокочастотный крик, судороги, сменяющиеся на признаки угнетения ЦНС (проявление энцефалита), желтуха (следствие тяжелого гепатита), респираторный дистресс-синдром, далее развиваются пневмония с перихилярными инфильтратами, сердечная недостаточность, и клиническая картина, типичная для неонатального бактериального сепсиса с обязательным развитием ДВС-синдрома. Типичными симптомами являются герпетические везикулярные высыпания на коже, афтозный стоматит, кератоконъюнктивит, но они могут и отсутствовать у 20—30% больных. Считается, что эта форма герпеса составляет 25—50% всех случаев неонатального герпеса (Freij B.J., Sever J.L., 1988; Red Book, 2003).

Церебральная форма интранатально приобретенного неонатального герпеса может клинически четко проявиться лишь на 3—4-й неделе жизни ребенка ти-

личными признаками энцефалита — лихорадка, различной выраженности симптомы угнетения ЦНС (летаргия, ступор, кома) или гипервозбудимости (судороги, высокочастотный крик и др.), изменения в цереброспинальной жидкости. По данным разных авторов, в начале развития неонатального герпетического энцефалита от 20 до 50% детей могут и не иметь везикулярных высыпаний на коже. Однако герпетические высыпания появляются позже (в том числе и на фоне специфической терапии) и рецидивируют многие годы. Церебральная форма составляет примерно 30—35% всех случаев неонатального герпеса (Freij B.J., Sever J.L., 1988).

Кожно-слизистая форма интранатально приобретенного неонатального герпеса характеризуется, наряду с типичными везикулярными высыпаниями на коже, поражениями слизистой полости рта (афтозный стоматит у 10%), глаз (у 40% детей - конъюнктивит, кератит, хориоретинит, катаракта, атрофия зрительного нерва). Следует обратить внимание на то, что даже при благоприятном для жизни прогнозе у большинства детей с кожно-слизистой формой неонатального герпеса в катамнезе находят признаки перенесенного энцефалита, поэтому неонатальные герпетические везикулярные поражения кожи являются абсолютным показанием для специфического антигерпетического лечения. Данная форма составляет 20—40% всех случаев неонатального герпеса.

Врожденный токсоплазмоз. В таблице 16.9 приведены результаты проспективного анализа клинической картины у 108 новорожденных детей с доказанным в дальнейшем врожденным токсоплазмозом.

Таблица 16.9

Клиническая картина врожденного токсоплазмоза
(Desmonts G. и соавт., 1987)

Признак	Частота обнаружения, %
Недоношенность:	
• масса тела при рождении менее 2500 г	3,7
• масса тела при рождении более 2500 г	2,5
Задержка внутриутробного развития	2,7
Переношенность	8,3
Желтуха	11,2
Гепатоспленомегалия	4,6
Тромбоцитопеническая пурпура	1,8
Анемия, эозинофилия	4,8
Микроцефалия	8,3
Гидроцефалия	3,7
Гипотония	6,5
Судороги	4,6
Задержка психомоторного развития	4,6
Внутричерепные кальцификаты на рентгенограмме	15,5
Аномальная ЭЭГ	8,4
Изменения в цереброспинальной жидкости:	
• плеоцитоз	34,0
• протеинорахия	34,0
Микрофтальмия	3,7
Страбизм	8,3
Хориоретинит:	
• односторонний	19,4
• двусторонний	5,5

Классическая тетрада, характерная для перенесенного внутриутробного токсоплазмоза (гидроцефалия, кальцификаты в мозге, хориоретинит и гепатоспленомегалия), встречается лишь у 3% детей с доказанным в дальнейшем врожденным токсоплазмозом (Коскиниеми М. и др., 1989).

Стрептококковая В-инфекция — см. таблицу 16.10.

Болезнь Лайма, вызываемая спирохетой *Borrelia burgdorferi* (природно-очаговое заболевание, возникающее летом и ранней весной, возбудитель которого передается при укусе клещей, и характеризующееся кожной сыпью, конъюнктивитом, периорбитальным отеком, эритемой, вначале появляющейся на мес-

Таблица 16.10

Симптоматика, ассоциированная со стрептококковой В-инфекцией
(ХиллХ., 1990)

Признаки	Раннее начало·	Позднее начало*
Частота на 1000 живорожденных	3,0-4,2**	0,5-1,0
Частота осложнений у матери, %	92	19
Недоношенность беременности	50	10
Преждевременное отхождение вод	59	0
Хориоамнионит	17	0
Перинатальная лихорадка	59	14
Время начала, дни	0-3	>7
Клинические симптомы у новорожденных, %:		
Респираторные нарушения	90-100	10-15
Апноэ	80-90	10-15
Шок	50-60	10-15
Лихорадка	30-40	80-90
Желтуха	15-20	15-20
Кома	50-60	20-25
Выбухание родничка	5-10	60-70
Менингит	30	80
Обнаружение культуры, %:		
Цереброспинальная жидкость	20-30	80-90
Кровь	80-90	90-95
Другие	85-90	10-15
Летальность, %	30-50	15-20
Неврологические последствия, %	-	50

* Раннее начало - обычно в первые сутки жизни (колебания 0–6 дней), позднее начало — обычно на 3–4 неделях жизни (колебания 7 дней — 3 месяца) (Red Book, 2003).

** После проведения интранатальной профилактики пенициллином или ампициллином частота 0,5 на 1000 (Red Book, 2003).

те укуса, а затем мигрирующей, а в дальнейшем хронической мигрирующей анулярной эритемой, артритом, поражениями глаз, сердца, нервной системы — асептический менингит, радикулонейропатия), перенесенная беременными женщинами, может в ряде случаев приводить к мертворождению, недоношенности беременности, а у родившихся детей — к синдактилии, врожденным кардиопатиям, кортикальной слепоте.

Диагноз ВУИ обосновывают совокупностью анамнестических, клинических и лабораторных данных. Обследованию подлежат новорожденные из групп высокого риска ВУИ.

Факторами риска антенатальных ВУИ являются:

- отягощенный акушерский анамнез (выкидыши, мертворождения, невынашивание предыдущих беременностей, рождение детей с множественными пороками развития или умерших в раннем возрасте);
- аномалии течения настоящей беременности и родов (угроза прерывания беременности, многоводие, преждевременное отхождение вод, невынашивание, приращение, неполная или преждевременная отслойка плаценты);
- заболевания мочеполовой системы у матери (эрозия шейки матки, эндоцервицит, кольпит, вульвовагинит, киста яичников, сальпингит, сальпингоофорит, пиелонефрит, пиелит, мочевая инфекция, уретрит);
- перенесенные матерью во время беременности инфекции, в том числе ОРВИ;
- рождение ребенка с признаками ЗВУР, гипотрофии, дизэмбриогенетическими стигмами, пороками развития;
- острая неонатальная гидроцефалия;
- кожные экзантемы при рождении;
- желтуха неясного генеза;
- появление лихорадки в первый день жизни;
- неврологическая симптоматика, появляющаяся впервые через несколько дней после рождения.

Факторами высокого риска развития интранатальной ВУИ являются:

- хронические очаги инфекции мочеполовой сферы у матери;
- длительный безводный период (более 12 ч);
- многоводие, наличие околоплодных вод с запахом;
- лихорадка и развитие тяжелых инфекционных процессов у матери до, в родах или сразу после родов;
- недоношенность;
- акушерские пособия в родах;
- рождение ребенка в асфиксии, потребовавшей оказания реанимационных пособий;
- ухудшение состояния ребенка в первые часы жизни, лихорадка в первые 2 дня жизни.

При подозрении на ВУИ проводят следующий *комплекс обследований:*

- клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов (тромбоцитопения, анемия и повышенная СОЭ часто развиваются при любых перинатальных инфекциях; для интранатальных инфекций типичны лейкопения за счет нейтропении в первые 3 дня жизни и далее нейтрофиль-

ный лейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево; при антенатальных вирусных и микоплазменных ВУИ нередко бывают лейкопения, а затем лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз);

- клинический анализ мочи (инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, интерстициальный нефрит очень часты при любых перинатальных инфекциях);
- определение в сыворотке крови уровня общего белка, белковых фракций С-реактивного белка и других острофазовых белков;
- при раннем начале инфекционного процесса и у новорожденных из группы высокого риска по ВУИ отсасывание желудочного содержимого и содержимого слухового прохода и микроскопия с окраской по Грамму (можно обнаружить грамположительные палочки — листерии вне или в полиморфно-ядерных лейкоцитах, а также другие микробы), бактериологическое исследование;
- посевы крови, кала, мочи;
- рентгенография грудной клетки при дыхательной недостаточности, черепа - при неврологической симптоматике;
- определение активности в крови гепатоспецифических энзимов — при гепатомегалии;
- осмотр офтальмологом — при ряде ВУИ обнаруживают специфические изменения (хориоретинит или энцефалит, особенно с кальцификатами, обусловленные цитомегаловирусной инфекцией у ребенка любого возраста, свидетельствуют об антенатальном возникновении инфекционного процесса; токсоплазменный хориоретинит у детей раннего и дошкольного возраста также можно считать признаком внутриутробного токсоплазмоза);
- нейросонография; по данным А.П.Скоромец (Шумилиной), при перинатальных нейроинфекциях (ЦМВ, сифилис, герпес, микоплазмоз, токсоплазмоз, стрептококковая В), наряду с поражением перивентрикулярной субэпендимальной зоны (уплотнения, геморрагии, кальцификаты, кисты), отмечаются признаки незрелости и задержки развития мозга (сохранность эмбриональных ликворных полостей, расширение прозрачной перегородки, наличие полости Верге, субкаллезных полостей, кистообразование, гипоплазия мозолистого тела и/или лобных долей);
- обычно показана люмбальная пункция (если у больного есть любая неясная неврологическая симптоматика), учитывая высокую частоту поражения мозга и его оболочек при ВУИ.

К *неспецифическим методам диагностики ВУИ* относится определение функциональных свойств нейтрофилов и уровня иммуноглобулинов сыворотки крови: в пуповинной крови повышен уровень иммуноглобулинов М (более 0,03 г/л), появляются иммуноглобулины А (у здоровых новорожденных они отсутствуют), резко активируется гексозомонофосфатный шунт в нейтрофилах (по тесту с нитросиним тетразолием), но снижается уровень катионных белков в них.

Диагноз ВУИ подтверждает:

- *Выделение возбудителя* из крови (бактерии, респираторные вирусы), мочи (цитомегаловирус, микоплазмы, бактерии), смывов носоглотки (вирусы

краснухи, герпеса, энтеровирусы, респираторные вирусы), желудочного сока, кала (энтеровирусы, бактерии), содержимого везикул (вирусы герпеса), цереброспинальной жидкости (токсоплазмы, вирусы краснухи, герпеса, энтеровирусы, микоплазмы, бактерии); обнаружение его в мазках-отпечатках из выделяемого глаз (хламидии). При вирусных и микоплазменной инфекциях результаты выделения возбудителя могут быть получены лишь через несколько недель.

- *Обнаружение ДНК или* антигенов возбудителя при помощи:
  - — полимеразной цепной реакции;
  - — энзимного иммуносорбентного анализа антигенов вирусов простого герпеса, цитомегалии и других, так же как и хламидий, микоплазм, бактерий в биологическом материале, полученном от больного (кровь, мокрота и другой).
- *Выявление антител к возбудителю* при помощи различных методик. Серологические исследования в динамике через 10—14 дней (парные сыворотки) у матери и ребенка, проводимые с целью выявления наличия антител к вирусам, микоплазмам, листериям, токсоплазмам, спирохете, — важный вспомогательный метод диагностики, но результаты их надо трактовать с учетом изменения титра антител, клинических данных как ребенка, так и матери, помня, что однократное обнаружение антител может быть свидетельством инфицирования матери до беременности и не являться доказательством ВУИ. Лишь при увеличении титра антител у ребенка через 10—14 дней в 4 раза и более можно говорить об активном инфекционном процессе, вызванном возбудителем, к которому обнаружено нарастание титра антител. Выявленные таким образом антитела относятся к иммуноглобулинам класса G, однако при первичном иммунном ответе, т.е. на ранних сроках первичного инфицирования, синтезируются иммуноглобулины класса М. В настоящее время разработан метод ELISA, когда путем иммуносорбентной энзимной методики выявляют специфические антитела к тому или иному возбудителю, относящиеся к иммуноглобулинам класса М. Обнаружение специфических IgM к тому или иному возбудителю у ребенка первой недели жизни может быть свидетельством как внутриутробного, так и постнатального инфицирования, например, при гемотрансфузиях, трансфузиях свежезамороженной плазмы. Для диагностики ряда ВУИ разработана реакция иммунного блота для выявления специфических антител как IgG, так и IgM.
- *При подозрении на цитомегалию пытаются обнаружить цитомегалы* в окрашенном мазке или при фазово-контрастной микроскопии в осадке мочи, слюны, цереброспинальной жидкости, содержимом желудка, кала.
- *При подозрении на хламидиоз* в мазках конъюнктивы при помощи прямой иммунофлюоресценции или твердофазного иммуноферментного анализа пытаются обнаружить антигены хламидий.

Вместе с тем необходимо: 1) проведение нескольких методов исследования (сочетание методов первой и второй групп); 2) обследование пары ребенок—мать; 3) повторное обследование ребенка с интервалом две недели.

При бактериологической диагностике интранатальных ВУИ необходимо использовать селективные среды для выщеления и дифференцировки грамотри-

цательной и анаэробной флоры, твердофазный встречный иммуноэлектрофорез для выявления бактериальных антигенов в крови.

При подозрении на врожденный сифилис у матери и ребенка проводят серологическое исследование в динамике, слизь из носа, содержимое пузырей методом бактериоскопии исследуют на наличие бледной трепонемы.

Очень важными косвенными методами диагностики и дифференцировки различных ВУИ являются *патоморфологическое исследование плаценты и гинекологическое обследование матери.* Выявление плацентита, идентификация при помощи иммунофлюоресцентных специфических антисывороток антигенов возбудителя подтверждает предположение о ВУИ и позволяет говорить также об этиологии. Согласно данным мировой литературы, у большинства детей от таких матерей инфекционного процесса нет, т.е. плацента — эффективный противоинфекционный барьер. Причем при плацентите лишь примерно в 10% случаев можно говорить об этиологии процесса, а в 90% — генез плацентита неясен.

Выявление гинекологом патологии половой сферы воспалительного характера, обнаружение в выделениях, мазках-отпечатках возбудителя при использовании специфических антисывороток также может подтвердить диагноз ВУИ у новорожденного.

В Санкт-Петербургском центре патологии новорожденных (ДГБ №1) при обследовании более 700 новорожденных с подозрением на ВУИ у 65,8% детей и их матерей выявлены антицитомегаловирусные антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса G и у 5,5% новорожденных — антицитомегаловирусные антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса М. Антитоксоплазменные антитела класса G обнаружены у 34,4% матерей и 22,6% обследованных детей, тогда как соответствующие антитела класса М выявлены у 0,9% больных новорожденных. Таким образом, 65,8% обследованных новорожденных имели материнские антицитомегаловирусные, 22,6% — материнские антитоксоплазменные антитела, у 5,5% — можно диагностировать внутриутробную цитомегалию и у 0,9% — врожденный токсоплазмоз. У матерей больных новорожденных антицитомегаловирусные и антитоксоплазменные антитела класса М выявляются вдвое чаще, чем у их детей. Это свидетельствует о том, что первичное инфицирование матери во время беременности указанными возбудителями не всегда приводит к инфицированию ребенка. С другой стороны, однократное отсутствие специфических антител, относящихся к иммуноглобулинам класса М в периоде новорожденное™, достоверно не свидетельствует об отсутствии антенатального инфицирования. Это справедливо для ВИЧ-инфекции, гепатита В. При подозрении на эти инфекции необходимо прибегнуть к методам выявления генома вируса или его антигенов в крови новорожденного ребенка.

Дифференциальный диагноз ВУИ проводят с неинфекционными эмбрио- и фетопатиями, постгипоксической энцефалопатией, внутричерепной родовой травмой, пневмопатиями, наследственной патологией, гипербилирубинемиями неинфекционной этиологии, первичными геморрагическими синдромами и самое главное — с сепсисом и приобретенными гнойно-воспалительными заболеваниями.

Лечение. При отсутствии у матери клиники острого инфекционного процесса *кормить* детей надо материнским молоком. Менее эффективно кормление донорским молоком и крайне нежелательно искусственное вскармливание.

Специфическая терапия при ВУИ возможна только после постановки нозологического диагноза, подтвержденного иммунологическими и/или микробиологическими исследованиями.

Токсоплазмоз. Специфическая терапия должна быть проведена в каждом случае врожденного токсоплазмоза или внутриутробного инфицирования токсоплазмами, даже в случае субклинического или латентного течения инфекции.

Препараты и дозы:

Пириметамин (дараприм, хлоридин, тиндурин) + сульфадимезин — 4—6-недельный курс. Оба препарата ингибируют синтез фолиевой кислоты, но на разных уровнях, т.е. действуют синергично. К сожалению, они, так же как и антибиотики, не оказывают выраженного влияния на внутриклеточные и инцистированные формы токсоплазм, а потому лечение при врожденном токсоплазмозе длительное. Хлоридин в первые 2 дня дают внутрь в нагрузочной дозе 2 мг/кг/сут., разделенной на два приема; далее — в дозе 1 мг/кг/сут. (в 2 дозах для приема внутрь) один раз в 2 дня, ибо период полувыведения препарата из организма — около 100 ч. *Сульфадимезин* назначают в дозе 50—100 мг/кг/сут. в 2 или 4 приема внутрь. Для предотвращения гематологической токсичности хлоридина и сульфадимезина три раза в неделю дают фолиевую кислоту внутрь или парентерально в дозе 5 мг (оптимально 10 мг лейковорина).

Спирамицин (антибиотик из группы макролидов) — 1—1,5-месячный курс в дозе 100 мг/кг/сут., разделенной на 2 приема, внутрь.

Кортикостероиды (преднизолон) в дозе 1,0 мг/кг/сут., разделенной на два приема, внутрь (утром и днем) назначают при доказанном активном воспалительном процессе до его стихания (в частности, до снижения уровня белка в ЦСЖ до 1 г/л или до визуального стихания хориоретинита). Прежде чем отменить препарат, дозу снижают постепенно.

В 4-м издании книги «золотого стандарта» J.S.Remington и J.O.Klein «Infection Disease of the Fetus and Newborn Infant» (1995) авторы рекомендуют сочетание пириметамина и сульфадиазина + фолиевая кислота назначать непрерывно в течение 2–6 мес., далее делать месячный перерыв и вновь возвращаться к аналогичному курсу (т.е. не чередовать с курсами спирамицина).

J.S.Remington и соавт. (1995) подчеркивают, что эритромицин обладает меньшей активностью против токсоплазм, чем спирамицин. В настоящее время другие препараты при врожденном токсоплазмозе не используют. Бисептол (бактрим) эффективен при экспериментальном токсоплазмозе, но в клинике эффект его не доказан. Клиндамицин также эффективен при экспериментальном токсоплазмозе, но его не рекомендуют назначать детям из-за высокой частоты побочных эффектов (язвенно-некротический энтероколит, токсико-аллергические реакции).

Показания для специфической терапии (Remington J.S., Desmonts G., 1990):

1. Очевидный токсоплазмоз (врожденный) — общая длительность специфической терапии 1 год: 4–6 нед. — комбинация хлоридина с сульфадимезином + фолиевая кислота 2 раза в неделю; в течение года — 4 курса, разделенных 1—1,5-месячными курсами спирамицина. При втором варианте длительность комбинированного назначения хлоридина и сульфадимезина — 6 мес, а далее (до 1 года) — месячные курсы этих препаратов, чередующиеся с курсами спирамицина. После

года лечения обычно необходимости в специфической терапии нет, но надо руководствоваться клинической картиной и результатами иммунологических исследований.

2. Очевидный токсоплазмоз (врожденный) с доказательствами активного воспалительного процесса (хориоретинит, менингоэнцефалит, генерализованная инфекция, желтуха): то же + кортикостероиды.

3. Субклинический врожденный токсоплазмоз, но доказанный иммунологически, — то же, что и при очевидном. Оптимально 6-недельный курс хлоридина + сульфадимезина и 6-недельный курс спирамицина и далее 4-недельные курсы хлоридина и сульфадимезина, чередующиеся с 6-недельными курсами спирамицина. И так — до 1 года.

4. Здоровые дети без убедительных серологических доказательств наличия инфекции, но с доказанным активным приобретенным токсоплазмозом у матери во время беременности: 4-недельный курс хлоридина и сульфадимезина, далее курс спирамицина и в дальнейшем — в зависимости от результатов исследований.

5. Здоровые дети с положительными результатами иммунологического обследования на токсоплазмоз: спирамицин в течение 1 мес. и далее курс хлоридина и сульфадимезина, в последующем — в зависимости от результатов обследования.

Побочные эффекты хлоридина: анорексия, рвота, диарея, боли в животе; тремор, атаксия, судороги; агранулоцитоз, апластическая или мегалобластическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения; многоформная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермонекролиз (синдром Лайелла).

Побочные эффекты сульфаниламидных препаратов: олигурия, анурия, кристаллурия, гематурия из-за токсического нефроза; тошнота, рвота, боли в животе, стоматит; гемолитическая анемия и повышение уровня непрямого билирубина в крови с увеличением риска ядерной желтухи; лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; судороги; фотосенсибилизация и различные кожные сыпи; многоформная эритема и токсический эпидермонекролиз.

Необходимость длительного лечения врожденного токсоплазмоза J.S.Remington и соавт. (1995) обосновывают тем, что при явных его формах смертность до 5 лет составляет 12%; у 85% больных детей отмечается задержка или резкое отставание умственного развития; у 75% детей — судороги, параличи; у 50% — плохое зрение. При рано начатой терапии у детей даже с острым врожденным токсоплазмозом возможно нормальное развитие. Установлено, что при субклинических и латентных, но доказанных иммунологически, формах врожденного токсоплазмоза у 65—85% пациентов к 20 годам развивался хориоретинит и у 38% — неврологические последствия. У леченных же по вышеуказанной схеме пациентов частота развития хориоретинитов — менее 5%, неврологических последствий не было.

Несколько иной подход к показаниям (табл. 16.11) и длительности терапии при врожденном токсоплазмозе у экспертной группы Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ); он описан в издании «Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций» (ПДВУИ, М., 2001).

Таблица 16.11

Показания к терапии токсоплазмоза
(ПДВУИ, М.,2001)

Клиническая форма	Клинические и лабораторные показатели	Терапия
Острая (манифестная) форма: а) генерализованная; б) локализованная (гепатит, энцефалит, хориоретинит и др.)	Симптомы острого воспалительно-дегенеративного процесса. Динамика специфических Ig: IgM—»IgG, высокий уровень специфических антител	Лечение назначить как можно быстрее
Остаточные явления токсоплазменного: а) хориоретинита; б) менингоэнцефалита и др.	Хориоретинит: пигментация, фиброз. Энцефалопатия: эписиндром, отставание в психомоторном развитии. Низкие уровни антител (реже средние и высокие) класса IgG	Специфическое лечение не показано. Осмотр окулиста 2 раза в месяц, но возможно обострение хориоретинита
Сочетанные варианты острого токсоплазмоза с другими инфекциями: а) перинатальными; б) постнатальными вирусно-бактериальными	Клиническая картина; высокие и средние титры антител класса IgM, затем низкоавидные IgG	Выбор первоочередной, а также комплексной терапии с учетом клинико-лабораторных показателей
Острое субклиническое инфицирование	Учесть акушерский анамнез. Антитела класса IgM у матери и ребенка	Лечение
Инфицированность в сочетании с неинфекционными заболеваниями: а) наследственными; б) онкогематологическими; в) аллергическими; г) экопатологическими; д) гипертензионно-гидроцефальным синдромом и др.	Антитела класса IgG. Достоверно установлен диагноз неинфекционного заболевания	Специфическая терапия не показана
Инфицированность у практически здоровых детей	Чаще низкие и средние титры антител класса IgG. Могут быть и высокие	Лечение не проводится

В рекомендациях ПДВУИ указано, что оправдала себя схема применения препаратов пириметамина (суточная доза тиндурина 1 мг/кг, дают в 2 приема) и сульфаниламидов короткого действия (0,1 г/кг в 3–4 приема) циклами: 5 дней — тиндурин, сульфаниламид — 7 дней; 3 цикла с перерывами между ними 7—14 дней. Такой курс терапии по показаниям (хроническая форма, при иммунодефицитном состоянии, обострении хориоретинита и др.) повторяют через 1–2 мес. Имеются комбинированные препараты фансидар, метакельвин, содержащие в 1 таблетке по 25 мг пиримидина и 500 мг сульфадоксина. ПДВУИ рекомендуют один раз в 3 дня давать препараты фолиевой кислоты.

Как альтернативные препараты, ПДВУИ предлагают ко-тримоксазол (бактрим), спирамицин, рокситромицин. Мы все же, исходя из своей клинической практики, рекомендуем придерживаться в лечении младенцев с острым врожденным токсоплазмозом рекомендаций J.S.Remington и G.Desmonts (1990). Такой же точки зрения придерживаются и большинство зарубежных авторов, в частности F.S.Cole в наиболее популярном руководстве по неонатологии в ГИТА «Avery's Disease of the Newborn» (1998).

Герпес-инфекция. При инфекционных процессах у новорожденных, обусловленных вирусами простого герпеса I и II типа, а также при врожденной ветрянке показана специфическая терапия как системная (ацикловир или видарабин), так и местная при поражении глаз. Специфическая системная терапия особенно показана при энцефалитах, но ее следует назначать даже если у ребенка имеются лишь пузырьковые высыпания на коже или герпетический стоматит, ибо катамнестические исследования показали, что у большой части этих детей (до 30% и более) в дальнейшем развиваются неврологические осложнения, т.е. какая-то часть детей переносит энцефалит бессимптомно или малосимптомно.

Ацикловир (ациклогуанозин, зовиракс, виралекс) ингибирует ДНК-полимеразу вирусов простого герпеса I и II типа, ветряной оспы. Новорожденным при любой доказанной лабораторно форме герпеса оптимально вводить препарат внутривенно (в течение часа для предупреждения кристаллических преципитатов препарата в канальцах почек, обладающих токсическим эффектом) в суточной дозе 60 мг/кг, разделенной на 3 вливания через 8 ч, но недоношенным с массой тела менее 1500 г — 40 мг/кг на 2 введения. Длительность лечения 2—3 нед. в зависимости от эффекта. При герпетическом менингоэнцефалите — курс не менее 3 нед. Такой режим обеспечивает в цереброспинальной жидкости концентрацию ацикловира в 30—350 раз большую минимальной ингибирующей рост (МИК) вируса герпеса I типа и в 3—30 раз большую, чем МИК для вируса простого герпеса II типа. Длительность полувыведения препарата из крови — 2,1—4,8 ч (у новорожденных — около 5 ч), но при почечной недостаточности увеличивается до 19 ч. Ацикловир снижает летальность при герпетическом энцефалите с 65—75 до 20%, а тяжелые неврологические последствия энцефалита с 84 до 14%. Из желудочно-кишечного тракта всасывается медленно, на 15—30% принятой дозы. На вирус цитомегалии не влияет.

Побочные эффекты ацикловира у взрослых и детей старшего возраста: тремор, летаргия, кома, судороги; артериальная гипотензия; временная депрессия кроветворения; кожные сыпи; тошнота, рвота, диарея при приеме внутрь; гематурия, кристаллурия, повышение уровня креатинина в крови. У новорожденных побочные эффекты ацикловира не описаны.

Длительность специфического противорецидивного лечения антигерпетическими препаратами не установлена, поэтому рекомендуют руководствоваться результатами вирусологических исследований у больного.

Хотя прямой зависимости от титра противогерпетических антител тяжести неонатального герпеса не установлено, ряд авторов получил положительный клинический эффект при неонатальном герпесе при внутривенном введении *противогерпетического иммуноглобулина.*

Безопасных и клинически эффективных препаратов *интерферона для* лечения герпеса у новорожденных пока нет. При герпетическом поражении глаз местно используют глазные капли: 1% раствор йододиоксиуридина, 3% видарабина, 1—3% трифлюридина.

Цитомегалия. Сравнительно эффективным и безопасным методом лечения при цитомегалии может считаться лишь применение специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина фирмы «Биотест фарма» (ФРГ) — цитотект. Вводят цитотект внутривенно в дозе 2 мл/кг массы тела каждые 2 дня или 4 мл/кг каждые 4 дня до очевидного обратного развития клинических симптомов цитомегалии. Обычный курс — не менее 5—6 введений. Побочные явления: рвота, тахикардия, кожные сыпи, артериальная гипотония, диспноэ, шок.

Ганцикловир (цивемин) — циклический аналог гуанозина, ингибирующий ДНК-полимеразу цитомегаловируса и тем самым его репликацию. Вводят внутривенно (в течение часа) в дозе 5 мг/кг 2 раза в день; курс 14-21 день, далее препарат дают внутрь в дозе 5 мг/кг/сут. Однако препарат очень токсичен, и побочные эффекты очень часты: у 50% леченых — нейтропения и тромбоцитопения (из-за миелотоксичности); кроме того, препарат обладает тератогенной, мутагенной и канцерогенной активностью. Поэтому у новорожденных ганцикловир применяют лишь при жизнеугрожающем течении болезни.

Хламидиоз. При конъюнктивите новорожденного — 0,5% эритромициновая глазная мазь (или 0,5% раствор левомицетина) не реже 5—6 раз в день + эритромицин внутрь (эригран) или в свечах в дозе 50 мг/кг/суг., разделенный на 4 приема, в течение 14 дней. Причем английские неонатологи длительность курса эритромицина внутрь при хламидийной пневмонии (и даже конъюнктивите) определяют как 3 нед. (Sutherland S., 1992). Местная терапия (глазные капли, мази) не предотвращает носительства хламидий в носоглотке и развития пневмонии. При пневмонии эритромицин надо вводить внутривенно в той же суточной дозе, разделенной на 3 вливания. В отечественной литературе есть сообщения о большей эффективности, чем эритромицин, при хламидиозе азитромицина (10 мг/кг/сут. внутрь однократно в течение 7 дней) или кларитромицина (7,5 мг/кг 2 раза в сутки внутрь в течение 10 дней), а также о целесообразности сочетания приема макролидов с курсами виферона 1 (5 дней 2 раза в день по свече, 5 дней перерыв и затем повторный курс). Согласно Red Book (2003) назначение внутрь эритромицина может провоцировать у детей до 6 нед. жизни развитие пилоростеноза. Такой связи нет при назначении внутрь азитромицина и кларитромицина.

Микоплазмоз. Показано назначение эритромицина (50 мг/кг/сут.) или азитромицина (5 мг/кг 1 раз в сутки внутрь, но в первый день — 2 раза в сутки; длительность курса 5—10 дней), которые тормозят рост обеих микоплазм, передаваемых половым путем, — *Mycoplasma hominis* и *Ureapasma urealiticum*. Рост обеих микоплазм тормозят также левомицетин и особенно тетрациклины (доксициклин, метациклин, тетрациклин), но ввиду осложнений их рекомендуют назначать лишь при микоплазменных менингоэнцефалитах и тяжелых пневмониях. Роль микоплазм в перинатальной патологии не вполне ясна. Все неонатологи согласны с тем, что обсеменение *Ureaplasma urealiticum* очень широкое, и их можно обнаружить примерно у 50% детей с массой тела менее 1500 г. Они могут вызвать пневмонию, поддерживать хроническое течение легочной пато-

логии, но как часто это происходит — неизвестно. Большинство исследователей считает, что микоплазменное обсеменение — лишь проявление иммунологической недостаточности у ребенка, но не причина патологии. Не решен окончательно вопрос: надо ли в каждом случае выделения микоплазм у ребенка лечить его макролидами. Опыт показывает, что широкое использование эритромицина при пневмониях у недоношенных новорожденных (без доказательств микоплазменной или хламидийной инфекций, а лишь по клиническому предположению об этих инфекциях) приводит к увеличению смертности от сепсиса в отделениях.

При врожденном *сифилисе* или рождении ребенка от матери с активным сифилисом во время беременности проводят 10-дневный курс натриевой или новокаиновой соли пенициллина в суточной дозе 100 000 ЕД/кг, разделенной на 4 инъекции. Возможными альтернативами являются: прокаин-пенициллин в суточной дозе, вводимой водной инъекции, в течение 10 дней; введение экс - тенциллина или ретарпена 1 раз в неделю 2 раза; при непереносимости пенициллина—оксациллин, ампициллин, ампиоксвдозе ЮОООО мг/кг/сут., разделенной на 4 инъекции, в течение 10 дней или цефтриаксон в суточной дозе 50 мг/кг массы тела, вводимой один раз в сутки в течение 10 дней (ПДВУИ, 2001). Такой курс обеспечивает гибель трепонем. Однако если у ребенка есть клинические проявления врожденного сифилиса, то, конечно, такого курса недостаточно, и лечат его чередующимися курсами вышеупомянутых антибиотиков не мене 4 нед., а далее — по результатам динамики специфических тестов.

При бактериальных анте- и интранатальных ВУИ назначают антибиотики бактерицидного действия широкого спектра, вводя их разными путями — внутривенно, внутримышечно, при кишечной инфекции — внутрь. При *листериозе* наиболее эффективно сочетание ампициллина и гентамицина. Листерии могут быть чувствительны и к эритромицину, левомицетину. Цефалоспорины — неэффективны.

При ***анаэробных инфекциях*** назначают ванкомицин, метронидазол (внутривенный его препарат метрогил — по 7,5 мг/кг каждые 8 ч).

При ***интранатальных бактериальных инфекциях*** сразу же прибегают к комбинации антибиотиков пенициллинового ряда (обычно ампициллин) и аминогликозидов (обычно гентамицин) или цефалоспоринов II — цефуроксим (кетацеф) или III поколения — цефотаксин (клафоран).

Неспецифическая терапия при всех ВУИ индивидуальная и зависит от клинической картины.

Прогноз. При ранней диагностике и активном лечении ВУИ прогноз quo ad vitam (для жизни), как правило, благоприятен, quo ad valitudinem completam (для полного выздоровления) неясен, что понятно из данных схемы 16.1, где приведены лишь некоторые поздние осложнения. После перенесенной вирусной ВУИ возбудитель персистирует месяцы и годы, предрасполагая к самым разным заболеваниям (болезни соединительной ткани, почек и др.).

Профилактика. Подавляющее большинство ВУИ вызывается возбудителями, передающимися половым путем, поэтому медицинское образование и нравственное воспитание населения, исключение случайных половых связей — самые важные мероприятия в их профилактике.

Все, что изложено в соответствующем разделе главы «Антенатальная патология», имеет отношение и к профилактике ВУИ. Особо важное значение имеет лечение инфекции мочеполовой системы у женщин детородного возраста до наступления беременности. Если во время беременности наступило обострение данной инфекции, то при лечении необходимо избегать препаратов, которые могут оказать повреждающий эффект на плод (см. гл. III). Соблюдение во время беременности элементарных санитарно-гигиенических правил, в том числе в половых отношениях, — также профилактика ВУИ. Во время беременности или незадолго до нее не следует заводить кошек или посещать семьи, где они есть, с целью профилактики токсоплазмоза. По этой же причине беременной женщине не следует пробовать на вкус термически не обработанный мясной фарш при приготовлении котлет.

В России при постановке на учет в женской консультации и в динамике наблюдения за беременной женщиной обязательны обследования на сифилис, токсоплазмоз, гепатит В и ВИЧ-инфекцию, а в ряде регионов (например, в Санкт-Петербурге) и на вагинальное инфицирование хламидиями, микоплазмами. За рубежом к числу обязательных относят обследование перед родами на наличие в родовых путях стрептококков группы В.

В частности, если у матери выявлен *стрептококк В в родовых путях,* то в родах ей надо парентерально назначать пенициллин или ампициллин, а если имеется бактериальный вагиноз и длительность безводного промежутка более 4 ч, вагинально вводят метронидазол. Центр Контроля и предотвращения болезней США (CDC, 2002) рекомендует при наступлении родов женщинам, у которых на 37-й неделе беременности и позднее обнаружен Strept. В в родовых путях, вводить внутривенно 5 мл пенициллина G или 2 г ампициллина и далее по 2,5 мл пенициллина G или по 1 г ампициллина каждые 4 часа до родоразрешения. Назначение пенициллина или ампициллина в течение 2–3 дней при выявлении стрептококка В в родовых путях у матери или безводном промежутке более 18 ч показано всегда, независимо от лечения матери.

Если у женщины доказана *свежая сифилитическая инфекция,* ее лечат так же, как и новорожденного, пенициллином.

При доказанной первичной *токсоплазменной инфекции* в первую половину беременности (желательно по появлении специфических IgM) назначают месячный курс лечения спирамицином (по 2,0 г в день в два приема). Это снижает перинатальную смертность и частоту внутриутробного токсоплазменного инфицирования примерно на 50%. В I триместре беременности применение хлоридина противопоказано ввиду его выраженной тератогенности. При первичном инфицировании токсоплазмами во второй половине беременности считается возможным для лечения токсоплазмоза у матери и профилактики врожденного токсоплазмоза назначение 3—4-недельного курса хлоридина (в первый день лечения — 50 мг, а в последующие — 25 мг/сут.) в сочетании с сульфадимезином (4 г/сут. в 4 приема внутрь) и фолиевой кислотой (ежедневно по 6 мг внутрь). Клинические анализы крови надо проводить 2 раза в неделю, следя за возможной миелотоксичностью лечения. Спирамицин дают при необходимости длительной терапии после курса хлоридина с сульфадимезином. Специфическое лечение должно быть прекращено за 3 нед. до родов. И все же все исследователи пришли к заключению, что специфическое лечение

во время беременности бывает крайне редко необходимым, а инфицирование токсоплазмами задолго до беременности ребенку, как правило, не угрожает.

Хламидии, обнаруженные любым способом в мазках из родовых путей, или доказанный иммунологически хламидиоз — показание для назначения беременной эритромицина в течение 7 дней (если эритромицин — основание, то по 500 мг внутрь 4 раза в день, а если эритромицин — этилсукцинат, то по 800 мг 4 раза в день внутрь). Оба препарата могут вызывать желудочно-кишечные расстройства, требующие снижения дозы и увеличения длительности лечения до 14 дней. Повреждающим эффектом на плод эритромицин не обладает. Безусловно, целесообразно одновременно лечить мужа беременной доксициклином или азитромицином, рокситромицином.

Микоплазмоз. Опыт санкт-петербургских акушеров, в частности Института акушерства и гинекологии имени Д.О.Отта, доказывает, что если у беременной в родовых путях обнаружены микоплазмы *(Hominis* и *Urealiticum),* то проведение 10-дневного курса эритромицина + местное вагинальное лечение в течение этого же срока препаратами тетрациклина или эритромицина приводит к двукратному снижению перинатальной смертности их детей по сравнению с детьми рандомизированной группы матерей, не получавших такой терапии.

Герпес. Общепринято, что если у женщины имеются первичные клинические проявления генитального герпеса, то целесообразно родоразрешение путем планового кесарева сечения (до отхождения околоплодных вод!). Если первичный клинический эпизод генитального герпеса имел место более чем за 6 нед. до родов, возможно разрешение через естественные родовые пути; для снижения риска обострения заболевания к моменту родов в таких ситуациях показано применение ацикловира в супрессивных дозах с 36 нед. беременности (ПДВУИ, 2001). Если у матери в анамнезе были проявления генитального герпеса, но они отсутствовали во время беременности или каким-либо способом доказано наличие вируса или его антигенов в родовых путях, то вопрос о пути родоразрешения решается индивидуально (ПДВУИ, 2001).

В настоящее время не доказаны польза местного (вагинального) применения противогерпетических средств во время беременности, так же как и целесообразность, тактика и безвредность для плода назначения ацикловира при обострениях генитального герпеса во время беременности. Нет убедительных данных и о полезности профилактического назначения ацикловира внешне здоровым детям, родившимся от матерей, перенесших во время беременности генитальный герпес. В то же время доказан положительный эффект лечения женщин с генитальным герпесом до беременности курсом специфической противогерпетической вакцинации.

Цитомегалия. Профилактика врожденной цитомегалии не разработана. Изучается целесообразность цитомегалической вакцинации женщин детородного возраста, не инфицированных вирусом цитомегалии.

Специфической *профилактикой врожденной краснухи* является вакцинация всех девочек в возрасте 12—13 лет, не болевших краснухой (конечно, если они не были вакцинированы ранее). За рубежом сейчас обычно против краснухи вакцинируют дважды. Есть следующая точка зрения (Enders G., 1998): учитывая, что при прививке против краснухи примерно у 5% женщин не происходит сероконверсии, у всех женщин, планирующих беременность, или на

ранних ее сроках, следует проконтролировать уровень противокраснушных антител и далее проанализировать уровни специфических противокраснушных IgG- и IgM-антител на 17-й неделе беременности для решения вопроса о тактике ведения беременной.

Сифилис. Если во время беременности на основе комплексных серологических реакций (РСК с кардиолипидным антигеном или с трепонемным антигеном) и специфических тестов (РИФ, РПГА, ИФА, РИБТ) диагностирован сифилис при беременности до 18 нед., проводят 10-дневный, а при большем сроке — 20-дневный курс терапии пенициллином или одним из препаратов бета-лактамов в полной суточной дозе.

Комплексная терапия дисбиоценозов влагалища и кишечных дисбактериозов у беременной женщины — существенное звено наряду с соблюдением асептики в родильной комнате, профилактики интранатальных бактериальных инфекций и кандидозов.

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ

Общие сведения об эпидемиологии, диагностике и лечении ВИЧ-инфекции у детей изложены нами в главе XXIV учебника «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002). Более подробную информацию о ВИЧ-инфекции у детей можно получить в книге А.Г.Рахмановой, Е.Е.Воронина и Ю.А.Фомина «ВИЧ-инфекция у детей» (СПб: Питер, 2003).

В настоящее время никто не сомневается, что в России наблюдается эпидемия ВИЧ-инфекции. Согласно данным В.В.Покровского и соавт. (2002), еженедельно в Российский центр борьбы со СПИДом поступает информация о 1000—1500 новых случаях заражения ВИЧ, а за весь период эпидемии в России зарегистрировано более 6000 ВИЧ-позитивных беременных. К сожалению, в дальнейшем цифры нарастания числа инфицированных увеличились. К середине 2003 г. в Санкт-Петербургском научно-практическом центре профилактики и лечения ВИЧ инфекции у женщин и детей МЗ РФ уже было зарегистрировано 460 ВИЧ-инфицированных детей (Рахманова А.Г., 2003). По данным ЮНЭЙДС, в мире ежедневно инфицируется ВИЧ 1600—18 000 новорожденных (около 600 000 в год), и к концу 2000 г. в мире умерло от СПИДа 3,8 млн. детей и 1,3 млн. живых детей были больны ВИЧ/СПИДом. В России же в 2000 г. было около 800 ВИЧ-инфицированных детей. 90% детей заразилось от своих матерей.

Как известно, перинатальная ВИЧ-инфекция является основным источником ВИЧ в педиатрической практике. Перинатальное ВИЧ-инфицирование подразделяют на:

- антенатальное (ВИЧ проникает через плаценту);
- интранатальное (во время родов ВИЧ может проникнуть трансплацентарно и через повреждения на коже при контакте с инфицированными материнской кровью или выделениями, либо в результате заглатывания материнской крови и других жидкостей);
- постнатальное при грудном вскармливании.

По данным многочисленных исследований, во время беременности, особенно во второй ее половине, заражение ВИЧ происходит в 15—23% всех случаев перина-

тального ВИЧ-инфицирования, во время родов — в 63—70% случаев и при грудном вскармливании, в зависимости от его продолжительности, — около 12% (Покровский В.В. и др., 2002), хотя, по данным Европейского бюро ВОЗ (2000), грудное вскармливание практически удваивает частоту ВИЧ-инфекции. Разработка и внедрение в практику профилактических мероприятий, направленных на снижение риска перинатальной передачи ВИЧ, позволили уменьшить число рождений ВИЧ-инфицированных детей от ВИЧ-инфицированных матерей с 25—50 до 2—10% и менее (табл. 16.12).

Факторы риска передачи ВИЧ представлены в таблицах 16.13—16.15.

Диапностика. Схема обследования детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, приведена в таблице 16.17, а лабораторные тесты и их интерпретация — в таблице 16.18.

Ребенок до 18 мес. считается инфицированным, если у него в двух или нескольких тестах получена культура ВИЧ, положительная ПЦР или выявлен р24-антиген ВИЧ. Ребенок, рожденный от ВИЧ-инфицированной матери, считается неинфицированным, если получены два или более негативных результатов ИФА на ВИЧ-антитела в возрасте от 6 до 18 мес. или один негативный результат — в возрасте старше 18 мес. при других отрицательных в отношении ВИЧ лабораторных тестах и нет СПИД-индикаторных болезней (Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин ЮА, 2003).

Профилактика перинатального инфицирования ВИЧ, по данным Европейского бюро ВОЗ (2000), сводится к:

- первичной профилактике ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста, а также предупреждению нежелательных беременностей у ВИЧ-положительных женщин;

Таблица 16.12

Риск передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в зависимости от профилактических мероприятий
(Европейское бюро ВОЗ, 2000)

Мероприятия	Риск передачи ВИЧ, %
Отсутствие любых вмешательств	30
Кесарево сечение и грудное вскармливание	23
Отказ от грудного вскармливания	20
Короткий курс зидовудина матери	20
Короткий курс зидовудина матери и грудное вскармливание	15
Короткий курс зидовудина матери и ребенку + ранний отказ от грудного вскармливания	10
Невирапин + оптимально замещающее грудное вскармливание питание	9
Длительный курс зидовудина матери	7,6
Короткий курс зидовудина + невирапина матери + оптимально замещающее грудное вскармливание питание	6,4
Длительный курс зидовудина матери + плановое кесарево сечение + оптимально замещающее грудное вскармливание питание	2

Таблица 16.13

Потенциальные факторы риска перинатальной ВИЧ-1 трансмиссии (Lynne M.,WilfertC, 1999)

Материнские поведенческие факторы:
- незащищенный сексуальный контакт во время беременности,
- курение,
- наркомания

Пищевые/связанные с ВИЧ:
- низкий уровень витамина А,
- продвинутая стадия заболевания

Иммунологические:
- низкий уровень CO4-лимфоцитов,
- высокий уровень CD8,
- низкий титр или низкая активность ВИЧ-1-специфических антител,
- низкий ВИЧ-1-специфический клеточный иммунитет

Вирусологические:
- высокая вирусная нагрузка,
- вирусный гепатит,
- избирательная трансмиссия иммуноускользающих вирусных мутантов,
- вирусный фенотип,
- продукция синцития,
- медленная/низкая репликация,
- тропизм макрофагов

Плацентарные факторы:
- дифференцировка CO4-рецепторов, представляемых плацентарными клетками,
- чувствительность плацентарных клеток к ВИЧ-1,
- экспрессия цитокинов плацентарными клетками,
- хориоамнионит,
- сифилис и другие инфекции, передаваемые половым путем,
- другие причины (курение, кокаин)

Факторы плода:
- незрелая функциональная иммунная комплементарность,
- чувствительность лимфоцитов плода к ВИЧ-1-инфекции,
- генетические,
- HLA-гаплотип,
- генотип ВИЧ-1

Факторы в родах:

Цервиковагинальные/маточные:
- цервиковагинальная вирусная нагрузка,
- ВИЧ-1-специфический иммунный ответ слизистой,
- ВИЧ-1 IgG, IgM, секреторный IgA,
- клеточный,
- микро/макро трансфузии крови от матери плоду.

Акушерские факторы:
- продолжительность разрыва мембраны,
- вид родоразрешения,
- инвазивные акушерские процедуры/мониторинг плода.

Факторы новорожденного:
- целостность кожи,
- уровень секреции желудочного сока,
- ВИЧ-1-специфический иммунный ответ,
- генотипические

Таблица 16.13 (продолжение)

Факторы грудного вскармливания:
- ассоциированная с клетками вирусная нагрузка в молоке,
- вирусная нагрузка вне клеток в молоке,
- время прикладывания, продолжительность вскармливания,
- ВИЧ-1-специфический локальный иммунный ответ (ВИЧ-1 IgG, IgM, секреторный IgA),
- неспецифическая защита (лактоферритин)

Таблица 16.14

Факторы, способствующие вертикальной передаче ВИЧ-инфекции
(Европейское бюро ВОЗ, 2000)

Вирусные	Уровень виремии Генотип и фенотип вируса Вирусная резистентность
Материнские	Иммунологический статус Клиническое состояние Поведенческие факторы Антиретровирусное лечение
Акушерско-гинекологические	Состояние продолжительного разрыва плодной оболочки (более 4 ч) Характер родов Геморрагии Акушерские процедуры
Плода	Недоношенность Генетические факторы Множественная беременность
Новорожденного	Грудное вскармливание Факторы, касающиеся функции желудочно-кишечного тракта Незрелая иммунная система

Таблица 16.15

Факторы, влияющие на риск передачи ВИЧ инфекции от матери ребенку
(Европейское бюро ВОЗ, 2000)

Уровень виремии матери. Чем выше концентрация вируса в крови у матери, тем выше риск перинатальной передачи ВИЧ.
Родоразрешение ВИЧ-положительной женщины путем планового кесарева сечения снижает риск передачи ВИЧ приблизительно в 2 раза.
Преждевременный разрыв/вскрытие плодного пузыря (более чем за 4 ч до родов) почти в 2 раза увеличивает риск передачи ВИЧ.
Снижение количества клеток CD4+ (см. табл. 16.16) свидетельствует об увеличении риска передачи ВИЧ.
Патология плаценты увеличивает риск передачи ВИЧ (внутриутробно).
Факторы, связанные с плодом (масса тела при рождении менее 2500 г или гестационный возраст менее 38 нед.), повышают риск передачи ВИЧ.

добровольному и конфиденциальному консультированию беременных женщин до и после анализа на ВИЧ, консультированию относительно возможности прерывания беременности и грудного вскармливания;

Таблица 16.16

Доверительные границы лимфоцитарного иммунофенотипа
(Европейское бюро ВОЗ, 2000)

Показатели		Возраст в месяцах					
		0-4	4-9	9-12	12-24	24-60	60 - взрослые
CD3	5-й центиль	2070* 69**	2280* 57**	1870* 55**	1460* 53**	1610* 62*·	887* 59**
	95-й центиль	6540* 87**	6450* 84**	5945* 83**	5440* 81**	4230* 80**	2331* 84*·
CD4	5-й центиль	1460* 41**	1690* 36**	1355* 34**	1020* 31**	900* 35**	689* 33**
	95-й центиль	5110* 64**	4600* 61**	4100* 58*·	3600* 54**	2860* 51**	1566* 39**
CD8	5-й центиль	650* 16**	720* 16**	645* 16**	570* 16**	630* 22**	262* 15**
	95-й центиль	2450* 35**	2490* 34**	2360* 36**	2230* 38**	1910* 38**	1066* 39**
CD4: CD8	5-й центиль	1,32	1,2	1,08	0,95	1,05	0,92
	95-й центиль	3,47	3,48	3,22	2,95	2,07	3,8
В-клетки	5-й центиль	680* 13**	635* 12**	1067* 17**	480* 15**	260* 12**	90* 5**
	95-й центиль	2890* 44**	2789* 42**	3275* 42**	2819* 40**	1510* 35**	543* 21**
Лимфоциты	5-й центиль	2920* 55**	3610* 45**	2895* 45**	2180* 44**	2400* 38**	1320· 23·*
	95-й центиль	8840* 78**	8840* 79**	8555* 76**	8270* 72**	5810* 64**	3216· 47**
Число лейкоцитов	5-й центиль	4400	640	5650	4900	3900	3600
	95-й центиль	16 000	15 400	15 100	14 800	15 400	10 200

* Абсолютное количество клеток в 1 мкл крови.
** Процент от числа лимфоцитов.

назначению беременной профилактического лечения антиретровирусными препаратами при обнаружении у нее ВИЧ-инфекции, а также ее ребенку после рождения, безопасному родовспоможению (табл. 16.19);

уходу и помощи ВИЧ-инфицированным детям, женщинам и их семьям, в частности, к обеспечению необходимым детским питанием, медикаментами для профилактики и лечения оппортунистических инфекций.

Таблица 16.17

Схема обследования детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей
(Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А., 2003)

Обследование	Сроки (недели)										
	при рождении	1	2	3	4	6	9	12	15'	18	24
Физикальное обследование	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Антропометрия	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка результатов физического и психомоторного развития	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Регистрация связанных с ВИЧ заболеваний	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рентгенография органов грудной клетки	По клиническим показаниям										
Уровень CO4-лимфоцитов		+		+		+	+	+	+	+	+
ДНК ВИЧ	+										
РНК ВИЧ	После получения положительного результата исследования на ДНК ВИЧ										
Иммуноферментный анализ (ИФА) и иммунный блот (ИБ) анти-ВИЧ-антител класса IgG	+			+		+		+	+2	+3	+
Общий анализ крови	+			+		+		+	+	+	+
Биохимический анализ крови		+		+		+		+	+	+	+
Общий анализ мочи	+	+		+		+	+	+	+	+	+
Исследование на маркеры гепатитов В и С	+			+		+	+	+	+		
Содержание иммуноглобулинов (протеинограмма)						+					
Серологические исследования на сифилис, вирусы гепатитов В и С, простого герпеса, ЦМВ, токсоплазмоз	+			+		+		+	+		
Цитологическое исследование на ЦМВ слюны и мочи	+			+		+		+	+		

[1] Исследование проводится в случае выявления при предыдущем обследовании клинических и лабораторных признаков ВИЧ.

[2] Исследование проводится при положительном результате предыдущего исследования.

[3] Исследование проводится при отрицательном результате предыдущего исследования.

[4] Исследование является обязательным для снятия ребенка с учета (либо для начала антиретровирусной терапии).

Таблица 16.18

Лабораторные тесты и их интерпретация для диагностики ВИЧ-инфекции
(Рахманова А.Г., Воронин Е.Е. и Фомин Ю.А., 2003)

Лабораторные тесты	Интерпретация
Выделение ВИЧ в культуре	Специфичный, высоко информативный тест
Определение анти-ВИЧ-антител класса IgG	Положительный результат в первые 9 мес. жизни (ИФА, И Б) может быть обусловлен материнскими антителами
Определение антигена р24	Специфичность около 65%
Определение анти-ВИЧ-антител класса IgM	Тоже
Полимеразная цепная реакция	Высокоспецифична и чувствительна после 2 мес. жизни
Определение анти-ВИЧ-антител класса IgA	Высокочувствительный тест, но не в первые 2—3 мес. жизни
Поликлональная гипергаммаглобулинемия	С первых месяцев жизни, неспецифична
Лейкопения,тромбоцитопения	Тоже
Уменьшение количества CO4+-лимфоцитов и соотношения CD4/CD8	Тоже

Таблица 16.19

Тактика родоразрешения для ВИЧ-инфицированных
(Европейское бюро ВОЗ, 2000)

Избегать длительного безводного периода, поскольку передача ВИЧ от матери ребенку возрастает при безводном периоде более 4 ч.
Не проводить амниотомии, если роды протекают без осложнений.
Избегать любой процедуры, при которой нарушается целостность кожных покровов, слизистых оболочек и повышается возможность контакта плода с кровью матери (инвазивного мониторинга).
Не проводить эпизиотомию или перинеотомию как рутинную методику.
Избегать наложения акушерских щипцов, вакуум-экстрактора.
Нежелательно проводить родовозбуждение и родоусиление.
Проводить санацию родовых путей на протяжении всего родового акта (лаваж 2% раствором хлоргексидина каждые 2 ч).
Новорожденного желательно вымыть в дезинфицирующем (0,25% растворе хлогексидина) или мыльном растворе, избегать повреждений кожи и слизистых.
Кесарево сечение выполнять по акушерским показаниям или в плановом порядке, взвешивая риск и преимущества для матери и плода. Решение относительно операции кесарева сечения должно приниматься в индивидуальном порядке с учетом наличия доступных средств лечения, состояния здоровья матери и прогноза для плода. При выборе метода ведения путем операции кесарева сечения рекомендуется внутривенное назначение азидотимидина (АЗТ) беременной за 3 ч до начала операции и новорожденному — АЗТ-сиропа на протяжении первых 6 нед. жизни, согласно протоколу 076. Операцию рекомендуется выполнить до начала родовой деятельности и разрыва плодных оболочек. Невирапин (вместо АЗТ) назначают за 4-8 ч до начала предполагаемой операции с последующим назначением сиропа новорожденному в первые 48—72 ч жизни. В послеоперационном периоде рекомендуется профилактика инфекционных осложнений путем назначения антимикробных препаратов.

Эффективный метод профилактики вертикальной передачи ВИЧ — лишь назначение антиретровирусной терапии.

Схемы химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ с доказанной эффективностью (Европейское бюро ВОЗ, 2000):

- длительный курс АЗТ (матери — с 14 нед. беременности, в родах; новорожденному — в течение первых 6 нед. жизни);
- короткий курс АЗТ без или в сочетании с ламивудином (матери — с 36 нед. беременности, в родах; новорожденному — в течение первой недели жизни);
- короткий курс АЗТ в сочетании с ламивудином (матери — в родах; новорожденному — в течение первой недели жизни);
- короткий курс невирапина (матери — в родах; новорожденному — в течение первой недели жизни).

А.Г.Рахманова — научный руководитель Центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у женщин и детей МЗ РФ, обобщая данные литературы и собственный опыт (2001), рекомендует, в соответствии с протоколом ACTG 076, для профилактики передачи ВИЧ назначать противовирусную терапию:

- *до родов:* орально АЗТ — 300 мг 2 раза в день или 100 мг χ 5 раз в день, начиная с 14—34 нед. беременности вплоть до родов;
- *в период родов:* АЗТ — внутривенно в дозе 2 мг/кг в первый час, далее в дозе 1 мг/кг/ч вплоть до рождения ребенка;
- *новорожденному:* АЗТ орально в сиропе — 2 мг/кг массы тела каждые 6 ч в течение первых 6 нед. жизни, начиная с 8—12 ч после рождения. Если ребенок не может принимать препараты орально, АЗТ вводят внутривенно в дозе 1,5 мг/кг массы тела каждые 6 ч. В английской неонатальной фармакопее (Neonatal Formulary 3, BMJ, 2000) рекомендовано недоношенным детям гестационного возраста 32—36 нед. в первые 4 нед. жизни давать ту же дозу препарата каждые 8 ч, а детям гестационного возраста менее 32 нед. — каждые 12 ч. В.В.Покровский и соавт. (2002) считают, что «если химиопрофилактика не была начата ребенку в течение первых трех суток жизни, назначение ее в дальнейшем бессмысленно». Побочными эффектами зидовудина могут быть анемия, лейкопения; кроме того, препарат обладает гепатотоксическими свойствами.

Во время родов одним из вариантов химиопрофилактики является назначение невирапина — 200 мг однократно в начале родовой деятельности и новорожденному в одной дозе — 2 мг/кг в течение 72 ч от рождения. Такая профилактика целесообразна *у* женщин с впервые выявленной в роддоме ВИЧ-инфекцией. По данным А.Г.Рахмановой (2001), назначение невирапина в такой ситуации более эффективно, чем АЗТ.

Схемы химиопрофилактики передачи ВИЧ постоянно совершенствуются, в частности А.Г.Рахманова (2001) пишет, что, по данным литературы, полный курс лечения ВИЧ-инфицированных беременных осуществляется по следующей схеме: сочетание двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы — АЗТ + ламивудин с ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, например невирапином, и ингибитором протеазы, например саквинаром, более эффективен в отношении вертикальной передачи ВИЧ, чем описанные выше длительный курс АЗТ или короткий курс невирапина.

Более подробную информацию о профилактике вертикальной передачи ВИЧ можно найти в книге А.Г.Рахмановой «Противовирусная терапия ВИЧ-инфекции. Химиопрофилактика и лечение ВИЧ-инфекции у беременных и новорожденных» (СПб: 2001), а о лечении детей с доказанной ВИЧ-инфекцией — в вышеупомянутой книге А.Г.Рахмановой и соавт. (2003).

Профилактика профессионального инфицирования ***ВИЧ*** не входит в задачу настоящего издания; она подробно изложена в руководствах и монографиях В.В.Покровского и соавт. (2000), А.Г.Рахмановой и соавт. (2000—2003) и др.

Глава XVII. ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Желтуха — визуальное проявление гипербилирубинемии. Билирубин — один из конечных продуктов катаболизма протопорфиринового кольца тема, — накапливаясь в организме в большом количестве, вызывает желтую окраску кожи, слизистых оболочек. Неконъюгированный билирубин (НБ), образующийся из гема, может откладываться и в мозге, обусловливая либо транзиторную неврологическую дисфункцию, либо перманентное поражение нейронов мозга. При распаде 1 г гемоглобина образуется 34 мг билирубина. У взрослых появляется при уровне билирубина более 25 мкмоль/л, у доношенных новорожденных — 85 мкмоль/л, а у недоношенных — более 120 мкмоль/л.

Физиологическая желтуха новорожденных (подробнее — см. гл. IV). По данным исследования, проведенного в США и охватившего более 35 000 новорожденных, желтуха развивается в течение первой недели жизни у 65% детей, но уровень билирубина в сыворотке крови превышает 205—222 мкмоль/л (12,0—12,9 мг%) лишь у 4,5—6,2% доношенных новорожденных, а у 10—20% детей с массой тела при рождении менее 2500 г — 257 мкмоль/л (15 мг%) (Оски Ф., 1991). В более поздних публикациях американских педиатров (в частности A.Klein, 1998) уже сказано, что у каждого шестого новорожденного, находящегося на искусственном вскармливании, и каждого третьего — на естественном, уровень билирубина превышает 205 мкмоль/л, а 80% новорожденных с гипербилирубинемией, превышающей 221 мкмоль/л в течение первых четырех дней жизни, — это дети, находящиеся на естественном вскармливании. Пик уровня билирубина в сыворотке крови при физиологической желтухе приходится на 3—5-й дни жизни.

Как уже говорилось в главе IV, основной причиной повышения уровня билирубина даже у здорового ребенка после рождения является повышенное его образование (137—171 мкмоль/кг/сут., т.е. в 2—3 раза больше, чем у взрослых) из-за более короткой продолжительности жизни эритроцитов с фетальным гемоглобином (70—90 дней — у новорожденных и 100—120 дней — у взрослых), но определенное значение имеют и временная недостаточность глюкуронилтрансферазной активности печени, экскретирующей материнские гормоны ребенка и повышенная (по сравнению со взрослыми) энтеро-гепатогенная циркуляция билирубина (причем часть билирубина из кишечника избегает ее за счет открытого аранциева протока). Способность печени здорового новорожденного конъюгировать билирубин резко увеличивается к 4-му дню жизни (опыты на новорожденных обезьянах), хотя достигает уровня взрослых лишь к 6—12-й нед. жизни. Билирубин — антиоксидант и способен предотвращать избыточное перекисное окисление липидов, что, кончено, полезно в условиях оксидантного стресса сразу после рождения.

В отличие от транзиторной (физиологической) желтухи новорожденных, гипербилирубинемии, являющиеся признаком болезней *(патологические желтухи),* требующие лабораторного обследования и терапии, имеют одну или несколько характерных черт:

- имеются при рождении или появляются в первые сутки либо на второй неделе жизни;
- сочетаются с признаками гемолиза (анемия, высокий ретикулоцитоз, в мазке крови — ядерные эритроидные формы, избыток сфероцитов — +++, ++++), бледностью, гепатоспленомегалией;
- длятся более 1 нед. у доношенных и 2 нед. — у недоношенных детей;
- протекают волнообразно (желтизна кожных покровов и слизистых оболочек нарастает по интенсивности после периода ее уменьшения или исчезновения);
- темп прироста (нарастания) неконъюгированного билирубина (НБ, непрямой билирубин) составляет >9 мкмоль/л/ч (0,5 мг%/ч) или 137 мкмоль/л/сут. (8 мг%/сут.);
- уровень НБ в сыворотке пуповинной крови — >60 мкмоль/л (3,5 мг%) или 85 мкмоль/л (5 мг%) — в первые 12 ч жизни, 171 мкмоль/л (10 мг%) — на 2-е сутки жизни, максимальные величины НБ в любые сутки жизни превышают 221 мкмоль/л (12,9 мг%);
- максимальный уровень билирубиндиглюкуронида (БДГ, прямой билирубин) — >25 мкмоль/л (1,5 мг%).

Целесообразно подчеркнуть:

- физиологическая желтуха — диагноз исключения патологических желтух;
- у детей с патологическими желтухами только по клинико-анамнестическим данным (т.е. без привлечения дополнительных лабораторных исследований) поставить правильный диагноз можно лишь не более чем в 10—15% случаев.

Классификация неонатальных желтух по патогенезу приведена в таблице 17.1.

Для практической деятельности более удобна классификация желтух по виду билирубина, определяемого в крови ребенка (табл. 17.1).

В таблицах 17.2 и 17.3 приведены общие клинические и лабораторные сведения, которые могут помочь при дифференциальной диагностике желтух.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЖЕЛТУХИ С НЕПРЯМОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЕЙ

Желтухи вследствие гиперпродукции билирубина

Гемолитическая болезнь новорожденных. ГБН вследствие иммунологического конфликта при несовместимости крови плода и матери по резус-фактору, АВО-антигенам (реже другим групповым) — наиболее частая причина патологической неонатальной желтухи. В связи с этим у любого новорожденного с желтухой надо прежде всего исключить или подтвердить наличие ГБН. План обследования — см. ниже.

Для клинического анализа крови у больного с ГБН типичны: анемия, нормобластоз, высокий ретикулоцитоз, хотя при анемических формах возможно

Таблица 17.1

Желтухи новорожденных (патогенетическая классификация)

Наследственные	Приобретенные
Повышенная продукция билирубина	
1. *Эритроцитарные мембранопатии* (микросфероцитоз, эллиптоцитоз и др.) 2. *Эритроцитарные энзимодефициты* (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы гексокиназы, врожденная эритропоэтическая порфирия и др.) 3. *Гемоглобинопатии* — дефекты структуры (серповидно-клеточная анемия, М-гемоглобинемии и др.) и синтеза гемоглобина (α-, β-, Е-β-, γ-талассемии), гема (врожденные эритропорфирии)	1. *Гемолитическая болезнь новорожденных* как следствие аллоиммунного конфликта плода и матери 2. *Секвестрация крови — кровоизлияния* (кефалогематома, под апоневроз, в мозг, внутренние органы, экхимозы и др.), гемангиомы 3. *Синдром заглоченной крови* 4. *Полицитемия* 5. *Лекарственный гемолиз* (витамин К, пенициллин, сульфаниламиды; окситоцин матери и др.) 6. *Повышенная энтерогепатогенная циркуляция билирубина* (пилоростеноз, желтуха грудного вскармливания, непроходимость кишечника и др.) 7. *Витамин Е-дефицитная анемия* и неонатальный пикноцитоз 8. *Иммунопатологические болезни матери:* аутоиммунная гемолитическая анемия, красная волчанка
Пониженный клиренс билирубина (печеночные желтухи)	
1. *Дефект захвата билирубина гепатоцитами* (болезнь Жильбера) 2. *Дефекты конъюгации билирубина* (синдромы Криглера—Наджара I и II типа, Люцей—Дрисколла) 3. *Дефекты экскреции билирубина из гепатоцита* (синдромы Дубина-Джонса, Ротора) 4. Симптоматические при гипотиреозе, галактоземии, фруктоземии, гиперметионинемии, гипераммониемии и др.	1. *Дефициты гормонов* (гипотиреоз, гипопитуитаризм) или их избыток (желтуха материнского молока) 2. *Энергетическая и водная депривация* (желтуха грудного вскармливания) 3. *Инфекционные гепатиты* **4.** *Токсические гепатиты* (сепсис, отравления, лекарственные) 5. *Полное парентеральное питание*
Обструктивные (механические желтухи) (обструктивная младенческая холангиопатия)	
1. *Атрезия или гипоплазии внепеченочных желчевыводящих путей* фетального типа — синдромальные аномалии желчных путей в сочетании с другими пороками развития (синдром Алажилля, «норвежский холестаз», трисомии по 13-й, 18-й, 21-й парам аутосом, лепречаунизм) 2. *Семейные, несиндромальные холестазы* (Байлера, Мак-Элфреша, с лимфедемой «североамериканских индейцев») 3. *Симптоматические холестазы при наследственных болезнях* — муковисцидозе,	1. *Атрезия или гипоплазии внепеченочных желчных путей* из-за перинатального гепатита 2. *Внутрипеченочные атрезии и гипоплазии желчных путей* при перинатальном гепатите разной этиологии, а также первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, реакции «трансплантат — против хозяина», отторжении пересаженной печени 3. *Стеноз общего желчного протока* или его киста 4. *Холедохолитиаз*

Таблица 17.1 (продолжение)

Наследственные	Приобретенные
дефиците α_1-антитрипсина, гемохроматозе, гистиоцитозе X, болезни Ниманна-Пика, гликогенной болезни, печеночно-цереброренальном синдроме (синдром Цельвегера), адреногенитальном синдроме из-за дефицита 3р-гидрооксистероиддегидрогеназы 4. *Холестазы с расширением внутрипеченочных желчных путей* (болезнь Кароли, полицистная болезнь, врожденный фиброз печени)	5. *Сдавление опухолями и другими образованиями* 6. *Синдром сгущения желчи, синдром «желчной пробки»* 7. *Транзиторный холестаз* в структуре токсического гепатита и полиорганной недостаточности при ССВО; иатрогенный при переливании препаратов крови, длительных парентеральном питании и антибактериальной терапии (и массивной!), катетеризации пупочной вены
Желтухи смешанного генеза с доминированием одного из компонентов 1. *Транзиторная желтуха новорожденных* *2. Неонатальная желтуха недоношенных* 3. *Сепсис* *4. Внутриутробные инфекции (цитомегалия, токсоплазмоз, листериоз и др.)*	

Таблица 17.2

Клинико-лабораторная классификация неонатальных желтух

I. Желтухи с непрямой гипербилирубинемией
1. Гемолитические анемии:
   а) гемолитическая болезнь новорожденных;
   б) наследственные мембранопатии, гемоглобинопатии и эритроцитарные ферментопатии;
   в) приобретенные (инфекционные, лекарственные, микроангиопатические).
2. Полицитемия.
3. Гематомы и синдром заглоченной крови.
4. Дети от матерей с сахарным диабетом.
5. Наследственные:
   а) дефекты клиренса билирубина;
   б) симптоматические при гипотиреозе и других эндокринопатиях, галактоземии, фруктоземии и других аномалиях обмена веществ.
6 Пониженное удаление билирубина из кишечника и повышенная кишечно-печеночная циркуляция билирубина:
   а) желтуха грудного вскармливания;
   б) желтуха от материнского молока;
   в) желтуха при пилоростенозе;
   г) желтуха при мекониальном илеусе;
   д) желтуха при непроходимости **кишечника.**

И. Желтухи с прямой гипербилирубинемией (с доминированием в сыворотке **крови** БДГ), но со стулом обычного цвета
1. Гепатиты (вирусные, бактериальные, паразитарные, грибковые, токсические).
2. Наследственные аномалии обмена веществ (галактоземия, фруктоземия, тирозинемия, синдром Дубина-Джонса, Ротора, Бейлера, гликогеновая болезнь IVтипа, кистофиброз, болезни накопления).

III. Желтухи с прямой гипербилирубинемией и обесцвеченным стулом разной степени выраженности (холестатические желтухи)
1. Полная внутрипеченочная атрезия желчных путей (без или с гепатитом):
   а) нормальные внепеченочные желчные пути;
   б) гипоплазия внепеченочных желчных путей;

Таблица 17.2 (продолжение)

в) полная внепеченочная атрезия желчных путей.
2. Полная атрезия внепеченочных желчных путей:
   а) нормальное количество внутрипеченочных желчных путей;
   б) пониженное количество внутрипеченочных желчных путей.
3. Гипоплазия внепеченочных желчевыводящих путей:
   а) нормальное количество внутрипеченочных желчных путей;
   б) пониженное количество внутрипеченочных желчных путей.
4. Гепатит без аномалий желчевыводящих путей.
5. Синдром сгущения желчи (синдром «желчной пробки»), холелитиаз.
6. Киста желчного протока или сдавление извне желчевыводящих путей.
7. Муковисцидоз и дефицит арантитрипсина.

Таблица 17.3

Сведения, используемые для дифференциального диагноза желтух у новорожденных (ОскиФ., 1991)

Информация	Значение
Клинические данные	
Семейный анамнез	
У родителей или старших детей в семье — в анамнезе желтуха или анемия	Можно предположить наследственные гемолитические анемии или дефекты клиренса билирубина
У старших детей в семье была неонатальная желтуха	Можно предположить гемолитическую болезнь новорожденных
У старших детей в семье диагностированы хронические болезни печени или муковисцидоз, галактоземия, тирозинемия, гиперметионинемия, синдром Криглера—Наджара, дефицит а$_1$антитрипсина	Все сочетаются с неонатальной гипербилирубинемией
Материнский анамнез	
Неясные болезни во время беременности	Следует обсуждать врожденные инфекции — краснуха, цитомегалия, герпес, токсоплазмоз, сифилис, гепатит В и др.
Сахарный диабет	Повышенная частота неонатальных желтух у детей от матерей, страдающих диабетом
Лекарства, принимаемые во время беременности	Сульфаниламиды, нитрофураны, антималярийные препараты могут вызвать гемолиз эритроцитов у ребенка с дефицитом Г-6-ФД эритроцитов
Анамнез родов	
Вакуум-экстрактор, акушерские щипцы	Повышенная частота кефалогематом и неонатальных желтух
Окситоцин в родах	Повышенная частота гипербилирубинемий в сочетании с гипонатриемиями, набуханием эритроцитов
Отсрочка перевязки пуповины	Повышенная частота полицитемий и гипербилирубинемии
Низкие оценки по шкале Апгар	Повышение частоты желтух у детей, родившихся в асфиксии

Таблица 17.3 (продолжение)

Информация	Значение
Анамнез ребенка	
Задержка отхождения мекония или редкий стул	Повышенная энтерогепатогенная циркуляция билирубина. Следует обсуждать разные виды кишечной непроходимости (атрезии, мекониальная пробка, болезнь Гиршпрунга, кольцевидная поджелудочная железа и др.), гипотиреоз
Калорийная нагрузка	Недостаток калорий ухудшает конъюгацию билирубина
Рвота	Следует подозревать кишечную непроходимость, сепсис, галактоземию, пилоростеноз; все ассоциируется с гипербилирубинемией
Осмотр ребенка	
Задержка внутриутробного **развития**	Дети часто полицитемичны и желтушны
Размеры головы	Микроцефалия или гидроцефалия могут быть обусловлены внутриутробными инфекциями и ассоциироваться с желтухой
Кефалогематома	Внесосудистая кровь может ассоциироваться с гипербилирубинемией
Плетора	Полицитемия
Бледность	Подозрение на гемолитическую анемию
Петехии	Нужно подозревать, что это причина желтухи, внутриутробных инфекций, сепсиса или тяжелой гемолитической болезни
Изменения пуповинного **остатка или** вокруг пупка	Омфалит и сепсис могут вызывать желтуху
Гепатоспленомегалия	Вызывает подозрение на гемолитическую болезнь новорожденных или внутриутробные инфекции
Изменения глаз	Обнаружение хориоретинита позволяет предполагать внутриутробную инфекцию
Пупочная грыжа	Следует исключить гипотиреоз, если есть пролонгированная желтуха
Врожденные аномалии	Желтуха встречается с повышенной частотой у детей с хромосомными аномалиями
Лабораторные **данные**	
Материнские	
Группа крови и непрямой тест Кумбса	Необходимы для оценки возможности АВО- или Яп-несовместимости
Серологические реакции	Для исключения врожденного сифилиса
Ребенок	
Гемоглобин	Анемия — основание для подозрения гемолитической болезни или массивных геморрагии. Гемоглобин выше 220 г/л ассоциируется с повышенной частотой желтух
Количество ретикулоцитов	Ретикулоцитоз — подозрение на гемолитическую болезнь новорожденных
Морфология эритроцитов	Сфероцитоз - основание для предположения об АВО-гемолитической болезни или наследственного сфероцитоза

Таблица 17.3 (продолжение)

Информация	Значение
Количество тромбоцитов	Фрагментированные эритроциты бывают при ДВС
	Тромбоцитопения типична для инфекций.
Количество лейкоцитов	Выраженные лейкопения или лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, отношение палочкоядерных/сегментоядерных нейтрофилов >0,2 типично для инфекций
Скорость оседания эритроцитов	Увеличение >5 мм/ч в первые 48 ч жизни может указывать на инфекцию или АВО-гемолитическую болезнь
Прямой билирубин	Повышенный уровень может быть не только при инфекциях, но и тяжелых формах гемолитической болезни новорожденных
Иммуноглобулин М повышен	Подъем указывает на инфекцию
Группа крови и прямой тест Кумбса	Необходимы для оценки возможности АВО- и Rh-несовместимости с матерью
Уровень карбоксигемоглобина	Повышенный уровень может быть следствием гемолитической болезни или внесосудистых геморрагии
Анализ мочи	Присутствие редуцирующих веществ подозрительно на галактоземию

и угнетение костного мозга и отсутствие гиперретикулоцитоза. Подробности о ГБН — см. ниже.

Наследственные гемолитические анемии. Подозревают у детей с наличием четких признаков повышенного гемолиза (анемия, ретикулоцитоз у ребенка с умеренно увеличенной селезенкой и непрямой гипербилирубинемией) при отсутствии лабораторных данных, свидетельствующих об иммунологическом конфликте.

Наследственный сфероцитоз и другие мембранопатии. Подробнее об этих анемиях — см. наш учебник «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002). Для их диагностики необходимо изучить родословную ребенка, исследовать мазок его периферической крови с составлением кривой Прайса—Джонса, рассчитать толщину, индекс сферичности, средний объем эритроцитов и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците. Определить осмотическую стойкость эритроцитов. Эритроцитометрических исследований и просмотра мазков крови ребенка и его родителей достаточно для диагностики наиболее часто встречающейся в нашей стране наследственной гемолитической анемии — микросфероцитарной (Минковского—Шоффара), а также других вариантов мембранопатии — наследственного эллиптоцитоза, стоматоцитоза и детского пикноцитоза. Правда, в 25% случаев речь идет о спорадических или рецессивно наследуемых формах, а потому у родителей микросфероцитоз может отсутствовать. У новорожденного может отсутствовать и микроцитоз в связи с особенностями эритропоэза, но пик микроцитов всегда можно выявить на кривой Прайса—Джонса. Неонатальный гемолиз, приводящий к гипербилирубинемии, встречается примерно в 50% случаев анемий Минковского—Шоффара.

Пикноцитоз у новорожденных (эритроциты в окрашенном мазке имеют «шиловидные отростки») может выявляться уже в первые дни жизни (более того, он может быть транзиторным физиологическим состоянием, но число таких эритроцитов не превышает 5%). Типичен он для недоношенных на 3—4-й неделе жизни с витамин Е-дефицитной анемией. Кроме измененной морфологии эритроцитов, у таких детей могут быть низкий уровень гемоглобина, отеки и тромбоцитоз. Назначение витамина Е в дозе 10 мг/кг/сут. в течение 10—14 дней приводит к клинико-лабораторному выздоровлению детей.

Эллиптоцитоз у новорожденных с гемолитической анемией в первые дни жизни морфологически может проявляться так же, как пикноцитоз, но к концу неонатального периода — 2—4 нед. жизни — уже обнаруживают типичную овальную форму эритроцитов.

Обнаружение мишеневидных эритроцитов при исследовании окрашенного мазка крови ребенка делает необходимым обследование для диагностики **гемоглобинопатии** — талассемии, нестабильных гемоглобинов, т.е. определение у ребенка уровня в крови фетального гемоглобина (помня, что у детей при рождении доминирует уровень именно фетального гемоглобина) и разгонки гемоглобинов при помощи фореза, рентгенограммы черепа и др. В местностях, где распространена серповидно-клеточная анемия (Средняя Азия, Азербайджан, Армения и др.), необходимо проведение исследований для определения формы эритроцитов и выявление особенностей кристаллизации гемоглобина и др. Серповидно-клеточная анемия проявляется в неонатальном периоде лишь у гомозиготных носителей по гемоглобину S (обычно нетяжелые анемия и желтуха). Из талассемии в первую неделю жизни выявляется альфа-талассемия. При этом тяжелые гомозиготные формы ее приводят к водянке плода.

Анемии, сопровождающиеся образованием в эритроцитах телец Гейнца, у новорожденных имеют разную этиологию. Вследствие низкой активности глутатионредуктаз и гипофункции селезенки даже здоровые недоношенные первых дней жизни без признаков повышенного гемолиза могут иметь эритроциты с тельцами Гейнца, но в количестве, не превышающем 20%. Введение больших доз аскорбиновой кислоты, викасола, назначение сульфаниламидных препаратов, левомицетина, контакт с анилиновыми красителями (применяются для метки пеленок), нафталином может привести к резкому увеличению количества эритроцитов с тельцами Гейнца (20—40% и более) и выраженному гемолизу. Особенно склонны к такой реакции дети с нестабильными гемоглобинами, α-талассемией, дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД).

Наследственные энзимодефицитные анемии, обусловлены в основном дефектом гликолиза (дефицит Г-6-ФД, пируваткиназы, гексокиназы, фосфогексоизомеразы, 2,3-дифосфоглицеромутазы), хотя дефициты глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы также могут вызывать анемию (иногда с гемоглобинурией) с высокой гипербилирубинемией в неонатальном периоде, даже требующей заменного переливания крови. Провоцирующими факторами могут быть тяжелая гипоксия, ацидоз, гипогликемия, инфекции, назначение, помимо упомянутых выше препаратов, витамина К, нитрофуранов, неграма, парацетамола, метиленового синего, антигистаминных препаратов, ацетилсалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты. Диагноз ставят на осно-

вании спектрофотометрического или цитохимического определения активности ферментов эритроцитов.

Из эритроцитарных энзимодефицитов наиболее распространен дефицит Г-6-ФД. Им страдает около 300 млн. человек на Земле, преимущественно проживающих в бывших малярийных районах (в основном в Средиземноморье, тропической Африке и Азии, т.е. там же, где широко распространены и гемоглобинопатии). Ген картирован на Х-хромосоме и идентифицировано более 300 его аллелей. Наследуется по доминантному типу. Дефициты пируваткиназы и гексокиназы (ген картирован на 10-й хромосоме), наследуются по аутосомно-рецессивному типу и наиболее распространены в странах Северной Европы.

Описание анемий со структурными дефектами эритроцитарных мембран — см. в нашем учебнике «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002)-

Внутриутробные инфекции (цитомегалия, герпес, краснуха, токсоплазмоз, листериоз, сифилис и др.) и сепсис, осложненный декомпенсированным ДВС-синдромом, которые также могут быть причиной повышенного гемолиза у новорожденных, диагностируют по характерным анамнестическим, клиническим и лабораторным данным. Подробности см. в соответствующих главах.

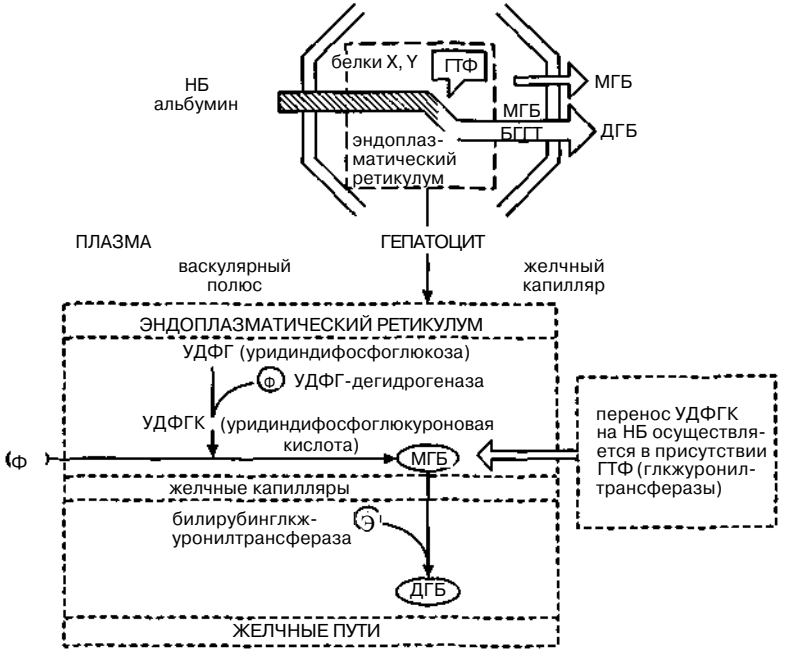
Кровоизлияния (гематомы) являются нередкой причиной гипербилирубинемий у травмированных и недоношенных детей, ибо при распаде 1 г гемоглобина образуется 34 мг НБ. Напомним, что в сутки у новорожденного в среднем образуется 8,5 мг/кг НБ.

Полицитемия новорожденных клинически характеризуется желтухой у ребенка первых дней жизни, цианозом с вишневым оттенком, одышкой, некоторой отечностью на спине и животе, сонливостью или склонностью к судорогам. Гематокритное число у таких детей превышает 0,65—0,7, а уровень гемоглобина составляет более 220 г/л. Гипербилирубинемия может достигать величин, требующих заменного переливания крови.

Желтухи вследствие нарушения функции гепатоцитов (печеночные)

Наиболее типичным признаком этих желтух является отсутствие анемии, спленомегалии, ретикулоцитоза, других признаков повышенного гемолиза.

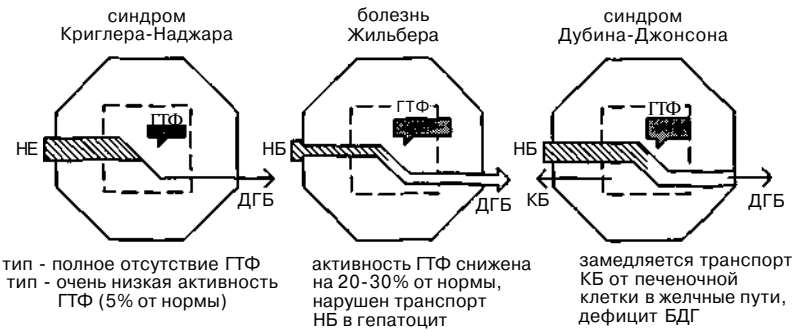
Синдром Жильбера (частота в популяции — 2—5%) — наиболее распространенная из наследственных конъюгационных желтух форма. Обычно диагноз устанавливают в школьном или даже в юношеском возрасте. Анализ анамнеза у больных показывает, что примерно половина из них имела выраженную желтуху в неонатальном периоде. Как видно из таблиц 17.4, 17.5, подъем НБ в сыворотке крови у таких больных небольшой; случаев ядерной желтухи не описано. Причиной гипербилирубинемии считают снижение проникновения НБ в гепатоцит (до 30% от нормального), хотя одновременно отмечают и некоторое снижение активности глюкуронилтрансферазы печени (рис. 17.1). Именно поэтому и отмечают при болезни Жильбера положительный эффект терапии фенобарбиталом — интенсивность желтухи уменьшается или она исчезает. Ш.Шерлок и Дж.Дули (1999) указывают, что активность уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) контролирует ген, расположенный на 2-й паре хромосом и состоящий из 5 экзонов, в первом из которых при болезни Жильбера появляется дополнительный динуклеотид (ТА — тимидин, аденин).



- Транспорт и конъюгация билирубина в гепатоците

НБ - неконъюгированный билирубин
МГБ - моноглкжоуронид билирубина
ДГБ - диклюкуронид билирубина
БГГТ - билирубинглюкуронилглюкуронилтрансфераза

- Желтухи вследствие нарушения функции гепатоцитов



I тип - полное отсутствие ГТФ
II тип - очень низкая активность ГТФ (5% от нормы)

активность ГТФ снижена на 20-30% от нормы, нарушен транспорт НБ в гепатоцит

замедляется транспорт КБ от печеночной клетки в желчные пути, дефицит БДГ

Рис. 17.1. Конъюгация билирубина в гепатоците и варианты наследственных конъюгационных желтух.

Дефект наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и для развития заболевания больной должен быть гомозиготен по этому аллелю. Диагноз может быть заподозрен случайно при профилактическом осмотре — выявление умеренной желтухи с НБ и отсутствием увеличения печени, селезенки, признаков повышенного гемолиза. Прогноз благоприятный. Желтуха интермиттирует, усиливаясь при интеркуррентных заболеваниях или после голодания, назначения парацетамола. Диагноз ставят на основании длительно держащейся непрямой гипербилирубинемии, анализа родословных, исключения других причин гипербилирубинемии. Возможны провокационные пробы:

- увеличение уровня НБ в сыворотке крови после назначения парацетамола, никотиновой кислоты;
- снижение уровня НБ в сыворотке крови после назначения фенобарбитала/

Синдром Криглера—Наджара. Характеризуется отсутствием глюкуронилтрансферазы в печени (I тип) или очень низкой ее активностью (II тип, активность около 4—5% нормы). При дефекте I типа, наследующемся по аутосомно-рецессивному типу, желтуха проявляется в первые дни жизни и неуклонно нарастает по интенсивности. Ген, определяющий активность уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы идентифицирован на 2-й хромосоме и состоит из 5 экзонов, мутация в каждом из которых может привести к синдрому Криглера—Наджара. НБ в сыворотке крови достигает 428 мкмоль/л и более, в то время как в стуле уровень билирубина менее 10 мг% (при норме 50—100 мг%). При биопсии печени находят полное отсутствие глюкуронилтрансферазы. Типично развитие ядерной желтухи, отсутствие эффекта от назначения фенобарбитала, но улучшение на фоне фототерапии. По показаниям производят заменное переливание крови. При синдроме Криглера—Наджара II типа неонатальная гипербилирубинемия не столь тяжелая, и НБ составляет около 257 мкмоль/л (обычно не превышает 376 мкмоль/л). Развитие ядерной желтухи возможно лишь в неонатальном периоде. Дефект конъюгации билирубина обнаруживается обычно у одного из родителей (уровень НБ - 34-68 мкмоль/л). В ответ на терапию фенобарбиталом гипербилирубинемия и желтуха уменьшаются (вплоть до исчезновения), но после отмены лечения могут рецидивировать. При обоих вариантах желтухи Криглера—Наджара показано и назначение препаратов, уменьшающих гепатоэнтерогенную циркуляцию билирубина (агар-агар, холестирамин, энтеросорбенты). В настоящее время разрабатываются новые подходы к лечению желтухи Криглера—Наджара I типа — пересадка печени, а в эксперименте — пересадка дефектного гена.

Синдром Люцея—Дрискола — глубокий, но транзиторный, неонатальный дефект активности глюкуронилтрансферазы; наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Сыворотка крови матерей таких детей содержит ингибитор активности глюкуронилтрансферазы (в 4—10 раз более активный, чем в сыворотке крови беременных женщин). Гипербилирубинемия (доминирует НБ) развивается в первые дни жизни, может быть очень выраженной и привести к ядерной желтухе. Если заменное переливание крови, фототерапия проведены вовремя, то прогноз благоприятный, и желтуха исчезает бесследно приблизительно ко 2-й неделе жизни, т.е. ингибирующий конъюгацию билирубина фактор, вероятнее всего, один из гормонов беременности. Диагноз ставят на основании исключения других гипербилирубинемии, анализа семейного анамнеза.

Таблица 17.4

Врожденные негемолитические гипербилирубинемии с НБ
(ValaesT., 1976)

Параметры	Синдром Криглера-Наджара I типа	Синдром Криглера—Наджара II типа (болезнь Ариаса)	Болезнь Жильбера
Средние уровни билирубина в сыворотке крови (колебания)	>340 мкмоль/л (239-856 мкмоль/л)	<340 мкмоль/л (91-640 мкмоль/л)	<85 мкмоль/л (13,7-171 мкмоль/л)
Билирубин в желчи:			
Общий	<171 мкмоль/л	856—1710 мкмоль/л	Нормальный
Глюкурониды билирубина	Отсутствуют	Только моноглюкуронид	50% моноглюкуронид
Клиренс билирубина	Чрезвычайно снижен	Заметно снижен	20-30% от нормы
Активность глюкуронилтрансферазы *in vitro*	Не определяется	Не определяется	20-30% от нормы
рключение билирубина в гепатоцит	Нормальное	Нормальное	Снижено
Образование глюкуронидов с другими субстратами	Снижено	Снижено	Снижено
Ответ на терапию фенобарбиталом:			
НБ плазмы	Не изменяется	Снижается, но остается выше нормы	Нормализуется
Активность глюкуронилтрансферазы	Не определяется	Не определяется	Нормализуется
Гладкий эндоплазматический ретикулум	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия
Билирубиновая энцефалопатия	Обычно имеется	Есть не всегда. Может бытьтолько в неонатальном периоде	Отсутствует
Наследственность	Аутосомный рецессивный. У родителей, обычно обоих, отмечается ухудшение глюкуронизации, но при нормальном уровне билирубина крови	Возможны гетерогенные дефекты	Аутосомный доминантный (гетерозиготы)*. Обычно подобная аномалия есть у одного из родителей

* Ш.Шерлок и Дж.Дули (1999) указывают на аутосомно-рецессивный характер наследования (см. ниже).

Гипотиреоз может быть причиной затяжной неонатальной гипербилирубинемии из-за дефицита активности глюкуронилтрансферазы печени (см. гл. XXI).

Желтуха от материнского молока (ЖММ) и **желтухи грудного вскармливания** (ЖГВ). Впервые ЖММ выделена в самостоятельную нозологическую единицу в 1963 г. И.М.Ариасом (I.M.Arias) и соавт., но до сих пор многие аспекты пато-

Таблица 17.5

Изолированное повышение уровня билирубина в сыворотке крови (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999)

Тип билирубина	Диагностические критерии
Неконъюгированный	
Гемолиз	Спленомегалия. Мазки крови. Ретикулоцитоз. Проба Кумбса
Синдром Жильбера	Семейный характер. Уровень НБ в сыворотке крови повышается при голодании и снижается на фоне лечения фенобарбиталом. При биопсии печени изменения отсутствуют, но можно выявить снижение содержания ферментов, осуществляющих конъюгацию. Активность трансаминаз — нормальная
Синдром Криглера—Наджара 1тип	Отсутствие в печени ферментов, осуществляющих конъюгацию. Прием фенобарбитала неэффективен. Смерть обычно наступает в раннем возрасте на фоне ядерной желтухи
II тип	Отсутствие в печени ферментов, осуществляющих конъюгацию или снижение их содержания. Прием фенобарбитала эффективен
Конъюгированный	
Синдром Дубина-Джонсона	При биопсии печень черного цвета. При холецистографии нет накопления контрастного вещества. Повторное повышение уровня красителя при брОмсульфалеиновой пробе
Синдром Ротора	При биопсии патологические изменения не выявляются. Холецистографическая картина нормальная. При бромсульфалеиновой пробе краситель не захватывается

генеза, клиники и частоты возникновения ее остаются неясными. F.Oski (1991) подчеркивает, что примерно у 50% новорожденных с патологическими гипербилирубинемиями (т.е. уровень НБ в сыворотке крови превышает 221 мкмоль/л) в первые 2 нед. жизни в настоящее время четко определить причину желтухи не удается, а потому, по его мнению, нельзя исключить ее связь с какими-либо продуктами женского молока. Частота же клинически диагностированных ЖММ, по F.Oski, — 1:50—200 новорожденных. J.R.MacMahon, D.K.Stevenson, F.A.Oski (1998) отмечают, что у 10—30% детей, находящихся на грудном вскармливании, на 2—6-й неделе жизни отмечается желтуха, а гипербилирубинемия сохраняется до 3 мес.

Г.Р.Гуэрлей (1992), обобщая данные литературы, указывает, что у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании (в том числе и донорским молоком), частота развития патологических гипербилирубинемий в течение первой недели жизни в 3 раза выше, чем у детей с первых дней жизни, переведенных на искусственное вскармливание адаптированными смесями из коровьего молока. Он приводит следующую клиническую характеристику этих желтух (табл. 17.6).

Подчеркивается, что дети с ЖММ имеют хорошие аппетит и прибавки массы тела. Прибавки массы тела у них за первый— второй месяц жизни доходят до 1,0—1,5 кг. У них отсутствует увеличение печени или селезенки и другие признаки повышенного гемолиза, нет никаких неврологических отклонений от нормы. Случаев ядерной желтухи не описано. У близнецов конкордантность по

Таблица 17.6

Типы наиболее частых желтух у новорожденных
(GouJrleyG., 1992)

Параметры	Физиологическая желтуха	Желтуха грудного вскармливания (ЖГВ)	Желтуха от материнского молока (ЖММ)
Время появления (НБ сыворотки >120 кмоль/л)	После 36 ч	2-4-й дни	2-3 нед.
Обычное время пика НБ в крови	3-4-й дни	3-6-й дни	8-15-й дни
Максимальный уровень (пик) НБ в сыворотке	85-205 мкмС>ль/л	>205 мкмоль/л	>171 мкмоль/л (вплоть до 291 мкмоль/л)
Возраст ребенка, когда общий билирубин снижается <51 мкмоль/л	1-2-я нед.	>3 нед.	9 нед.
Частота у доношенных новорожденн ых	56%	12-13%	2-4%

ЖММ доходит до 70%. Причины уКГВ и ЖММ, бесспорно, не установлены, но обсуждается значение следующих факторов: голодания, частоты кормлений, выраженности потери первоначальной массы тела, дефицита жидкости (применительно к ЖГВ), компонентов женского молока (прегнандиола, активности липазы и уровня жирных кислот, неидентифицированных факторов — применительно к ЖММ), увеличенной реабсорбции билирубина из кишечника. Установлено, что образование НБ у детей с ЖММ и не имеющих ее, не отличается (судя по одинаковому синтезу угарного газа — СО, образующегося при расщеплении а-метиновог<э мостика кольца гема под влиянием гемоксигеназы - рис. 17.2). Значит, основа патогенеза ЖММ - снижение экскреции билирубина и/или повышений его энтерогепатогенной циркуляции.

Раннее прикладывание к груди и частые кормления (8 раз) уменьшают частоту гипербилирубинемий у новорожденных. Однако в первые дни жизни ребенок при неустановившейся лактации у матери получает меньше калорий, чем младенец, сосущий из рожка при искусственном вскармливании. Выраженность потери первоначальной массы не определяет вероятности развития ЖГВ. В молоке некоторых женщин много прегнан-3-α, 20-р-диола, который может тормозить активность глюкуфонилтрансферазы в печени ребенка. Однако у большинства матерей новоро>кденных с ЖММ высокого уровня прегнандиола обнаружено не было. В то же время у некоторых таких матерей в молоке была высокая активность липопро^еиновой липазы и уровня неэстерифицированных длинноцепочечных жирнь»* кислот.

Способствуют гипербилирубин!емиям у новорожденных и ЖГВ позднее отхождение мекония (позже 12 ч жи'зни), задержка пережатия пуповины, назначение матери в родах окситоцина и др. Установлено, что концентрация билирубина и образование уробилина β кале новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании, большие, чем у детей, находящихся на естествен-

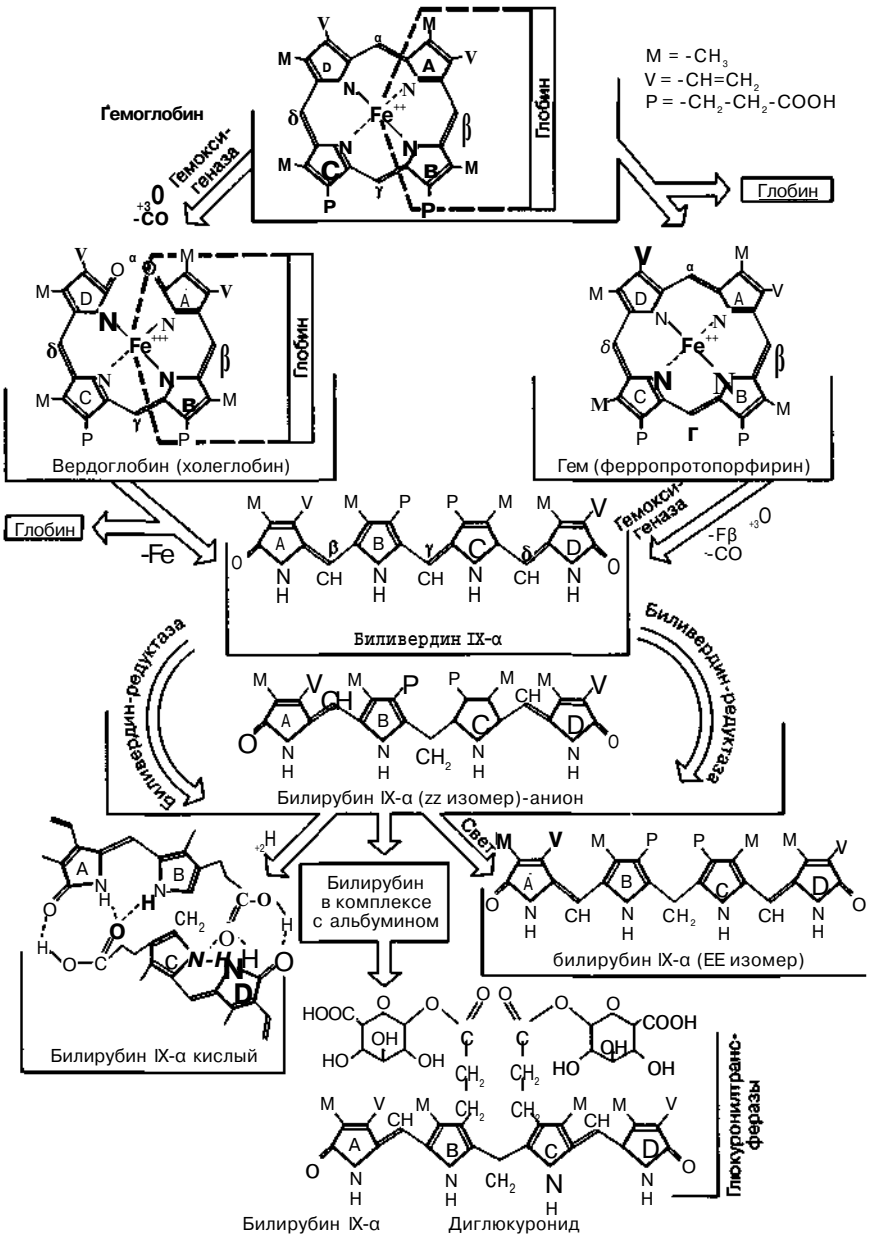


Рис. 17.2. Образование билирубина (схема).

ном вскармливании. **В** стенке кишечника детей, находящихся на грудном вскармливании, более активна и β-глюкуронидаза (она также обнаружена в женском молоке, но не в коровьем), отщепляющая от ДГБ глюкуроновую кислоту **и** образующая вновь НБ, который, всасываясь из кишечника из-за незакрытого аранциевого протока, минуя печень, попадает в системный кровоток. У части новорожденных с ЖГВ обнаружили более высокие уровни в крови (по сравнению с детьми без ЖГВ) холиевой и дезоксихолиевой кислот. Таким образом, у разных новорожденных патогенез ЖГВ и ЖММ может быть гетерогенен, но все же ведущим механизмом в настоящее время считается нарушение экскреции, а не конъюгации НБ. На наш взгляд, у ряда детей решающее значение в патогенезе ЖММ имеет сгущение желчи. Об этом свидетельствует тот факт, что в Санкт-Петербурге традиционно лечение таких детей начинают с назначения внутрь сернокислой магнезии (12,5% раствор по 1/2-1 чайной ложке, в зависимости от массы тела, 3 раза в день), что у очень многих приводит к быстрому (за 2–4 дня) исчезновению желтухи.

Диагностическим тестом для желтухи от материнского молока может быть снижение уровня НБ на 85 мкмоль/л и более при прекращении кормления материнским молоком на 48—72 ч. После воздержания от кормления грудью естественное вскармливание надо возобновить — желтуха не возникает. Терапевтический эффект может быть и от назначения сернокислой магнезии внутрь (как уже говорилось выше), фенобарбитала, адсорбентов билирубина в кишечнике (агар-агар, холестирамин и др.), фототерапии.

В заключение подчеркнем: ***ЖГВ и ЖММ — диагнозы, выставляемые только после исключения идентифицируемых патологических желтух новорожден***

Пилоростеноз может сопровождаться гипербилирубинемией с НБ как за счет снижения активности глюкуронилтрансферазы в печени, так и в связи с повышенной энтерогепатогенной циркуляцией билирубина, ибо у таких детей количество пигментов в кале снижено.

Некоторые лекарства, глюкуронирующиеся в печени (окситоцин, диазоксид, салицилаты, назначаемые матери во время родов, а также сульфаниламиды, налидоксиновая кислота, бисептол, парацетамол, фенацетин, новобиоцин, стероидные гормоны, викасол, анальгин, назначаемые как матери во время кормления грудью, так и новорожденному), могут вызывать или усиливать гипербилирубинемию у новорожденного. Отмена препарата ведет к исчезновению желтухи.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) — заболевание, обусловленное иммунологическим конфликтом из-за несовместимости крови плода и матери по эритроцитарным антигенам. ГБН в России диагностируется приблизительно у 0,6% всех новорожденных.

Этиология. Известно 14 основных эритроцитарных групповых систем, объединяющих более 100 антигенов, а также многочисленные частные и общие **с** другими тканями эритроцитарные антигены. Как правило, эритроциты ребенка имеют какие-то отцовские антигены, отсутствующие у матери. ГБН обычно вызывает несовместимость плода и матери по резус- или АВО-антиге-

нам. Долгое время считалось, что ГБН, связанная с несовместимостью по другим антигенным системам — Kell, Kidd, Luteran, S, M и др. (ввиду их меньшей иммуногенности), встречается редко, но, по данным L.P.Halamek, D.K.Stevenson (2002), в настоящее время частота изоиммунизации по ним равна или даже превышает частоту аллосенсибилизации к D-антигену.

Установлено, что антигенная система резус состоит из 6 основных антигенов (синтез которых определяют 2 пары генов, расположенных на первой хромосоме), обозначаемых либо C, c; D, d; E, e (терминология Фишера), либо Rh', hr', Rho, hr_0, Rh", hr" (терминология Виннера). Резус-положительные эритроциты содержат D-фактор (Rho-фактор, по терминологии Виннера), а так называемые резус-отрицательные эритроциты его не имеют, хотя в них обязательно есть (за редчайшими исключениями) другие антигены системы резус. Резус-положительные лица могут быть гомозиготы (DD) — 44% или гетерозиготы (Dd) — 56%. Знание этих данных весьма существенно, ибо 25% детей от резус-отрицательных матерей и резус-положительных отцов будут резус-отрицательными. Существование d-антигена не доказано, антитела к нему не выявлены, и когда пишут d-антиген, имеют в виду отсутствие D-антигена. D-антиген — липопротеин, расположенный на внутренней поверхности плазменной мембраны эритроцитов, тогда как АВ-антигены — на наружной. Полное отсутствие Rh-антигенов встречается очень редко; это ведет к гемолитической анемии.

Несовместимость по АВО-антигенам, приводящая к ГБН, обычно бывает при группе крови матери 0(1) и группе крови ребенка А (II). По данным американских акушеров, риск резус-аллоиммунизации составляет 16%, если мать и ребенок не совместимы по АВО-групповым антигенам, и 1,5% — если они по ним совместимы. И все же, если ГБН развивается при двойной несовместимости ребенка и матери, т.е. матьО (I) Rh(-), а ребенок А (II) Rh(+) или В (III) Rh (+), то, как правило, она обусловлена А- или В-антигенами.

АВО-несовместимость плода и матери отмечается в 1—3% случаев несовместимости плода и матери по АВ0- и/или резус-антигенам [0(1) группа крови у матери и А (II), В (III) — группа у ребенка или резус-отрицательная мать и резус-положительный ребенок].

К резус-ГБН приводит обычно предшествующая беременности сенсибилизация резус-отрицательной матери к резус-О-антигену. Сенсибилизирующими факторами являются прежде всего предыдущие беременности (в том числе эктопические и закончившиеся абортами), а потому резус-ГБН, как правило, развивается у детей, родившихся не от первой беременности. При АВО-конфликте этой закономерности не отмечено, и АВО-ГБН может возникнуть уже при первой беременности, но при нарушении барьерных функций плаценты в связи с наличием у матери соматической патологии, гестоза, приведших к внутриутробной гипоксии плода. Считается, что сенсибилизация к АВ-антигенам может происходить и без гемотрансфузий и беременностей, а в повседневной жизни — с пищей, при некоторых инфекциях, профилактических прививках (например, дифтерийным анатоксином).

Патогенез. Эритроциты плода регулярно обнаруживают в кровотоке матери, начиная с 16—18 нед. беременности. Непосредственно перед родами фетальные эритроциты можно найти в крови 75% беременных, как правило, ко-

личество их небольшое — 0,1—0,2 мл. Наиболее выраженная трансплацентарная трансфузия происходит во время родов, но обычно опять-таки она невелика — 3–4 мл крови плода. Проникшие в кровоток матери эритроциты плода (даже в количестве 0,1 мл), имеющие D-антиген, отсутствующий у матери, приводят во время первой беременности к синтезу вначале Rh-антител, относящихся к иммуноглобулинам класса М, которые через плаценту не проникают, а затем и антител класса IgG, которые уже могут проникать через плаценту. Во время беременности и из-за малого количества эритроцитов у плода, а также из-за активных иммуносупрессорных механизмов первичный иммунный ответ у матери снижен, но после рождения ребенка и в связи с большим количеством эритроцитов ребенка в кровотоке матери, проникших туда в родах, и из-за снятия иммуносупрессии происходит активный синтез резус-антител. Именно поэтому введение экзогенных резус-антител (анти-О-иммуноглобулин) в течение 24—72 ч после родов или аборта (D-антигены появляются у эмбриона в начале второго месяца гестационного возраста) — эффективный метод и снижения резус-сенсибилизации, и частоты резус-ГБН. В странах, где такая профилактика проводится, резко снизилась частота резус-ГБН, например, в Великобритании — на 95%. К сожалению, не всегда имеется соответствие между титром резус-антител в крови беременной или ребенка и тяжестью ГБН. Причины этого лишь обсуждаются.

Объяснить патогенез конфликта по АВО-системе антигенов непросто. Проще всего понять, почему не в каждом случае несовместимости по группе АВО возникает ГБН. Естественные антитела у женщин с группой крови 0(1) — а- и β-агглютинины — крупномолекулярные, относятся к иммуноглобулинам класса М и через плаценту не проникают. Иммунные анти-А и анти-В антитела, проникающие через плаценту и обусловливающие положительную прямую пробу Кумбса, — иммуноглобулины класса G (точнее G_2, но они агглютинины и не вызывают гемолиза, для этого необходимы антитела IgG_1 и IgG_3). Поэтому у 15—20% детей, имеющих А- или В-антигены, отсутствующие у матери, в пуповинной крови выявляют слабоположительную прямую реакцию Кумбса. Однако только примерно у 10% из этих детей разовьется ГБН. Причина этого не ясна. Вероятно, часть антител соединяется с соответствующими антигенами (АВ) на других тканях (не эритроцитах), но не исключены и другие механизмы. Однако несомненно, что наличие и титр анти-А или анти-В-аллоантител не определяет вероятности развития и тяжесть АВ-ГБН. В 1988 г. голландский исследователь Х.Броуэрс и соавт. предложили тест, надежно предсказывающий по анализу пуповинной крови вероятность и тяжесть течения АВ-ГБН. Для этого необходимо оценить тест антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (моноциты донора и сыворотка крови ребенка) в сочетании с определением плотности А- или В-антигенов на поверхности эритроцитов ребенка. Первый тест выявляет именно анти-А и анти-В-иммуноглобулины классов G) и Gv Для АВО-ГБН характерен выраженный сфероцитоз эритроцитов.

На ранних этапах ГБН анемия — макроцитарная и гиперрегенераторная с высоким уровнем в крови как эритропоэтина, так и ретикулоцитов, но к 3-й неделе жизни она становится нормоцитарной и гипорегенераторной с низкими уровнями и эритропоэтина, и ретикулоцитов (Жетишев Р.А., 2002).

Особенно рано наступает угнетение эритропоэза у детей с ГБН, получивших внутриутробное заменное переливание крови.

Основным повреждающим фактором при ГБН является осложнение повышенного гемолиза — *гипербилирубинемия с неконъюгированным билирубином (НБ).*

Избыточный гемолиз эритроцитов при ГБН происходит в макрофагах печени, селезенки, костного мозга, хотя при тяжелых формах болезни гемолиз может быть и внутрисосудистым. Неполные антизритроцитарные антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса G, повреждают мембрану эритроцита, приводя к повышению ее проницаемости и нарушению обмена веществ в эритроците. Эти измененные под действием антител эритроциты активно захватываются макрофагами перечисленных органов и преждевременно гибнут. Образующееся большое количество НБ, поступающее в кровь, не может быть выведено печенью, и развивается гипербилирубинемия. Если гемолиз не слишком интенсивен при небольшом количестве поступающих материнских антител, печень достаточно активно выводит НБ, то у ребенка в клинической картине ГБН доминирует анемия при отсутствии или минимальной выраженности желтухи.

Считается, что если антиэритроцитарные аллоиммунные антитела проникали к плоду длительно и активно в течение беременности до начала родовой деятельности, то развиваются внутриутробная мацерация плода или отечная форма ГБН. В большинстве же случаев плацента предотвращает проникновение аллоиммунных антител к плоду. В момент родов барьерные свойства плаценты резко нарушаются, и материнские изоантитела поступают плоду, что и обусловливает, как правило, отсутствие желтухи при рождении и появление ее в первые часы и дни жизни. Антиэритроцитарные антитела могут поступать ребенку с молоком матери, что увеличивает тяжесть ГБН.

Изучается роль гиперчувствительности замедленного типа в патогенезе ГБН. Установлено, что у детей с ГБН имеется повышенное количество аутогемолизирующих клеток в крови, активирована Т-лимфоидная система. Отсюда, вероятно, в патогенезе ГБН, по крайней мере у части детей, участвуют и материнские сенсибилизированные лимфоциты, проникшие в кровоток плода. Полагают, что отечная форма ГБН обусловлена материнскими Т-киллерами, проникшими к плоду и вызвавшими реакцию «трансплантат против хозяина», а также материнскими антителами к тканям плода.

В генезе гипербилирубинемии важное значение имеет не только активный гемолиз, но и дефект функции печени (прежде всего конъюгационных систем и дефицит У-протеина), типичный для всех новорожденных этого возраста и более выраженный при ГБН.

Хотя гипербилирубинемия с НБ приводит к поражению самых разных органов и систем (головной мозг, печень, почки, легкие, сердце и др.), ведущее клиническое значение имеет *повреждение ядер основания мозга*. Максимально выражено прокрашивание базальных ганглиев, бледного шара, каудальных ядер, скорлупы чечевичного ядра, реже могут быть изменены извилина гиппокампа, миндалины мозжечка, некоторые ядра зрительного бугра, оливы, зубчатое ядро и др.; это состояние, по предложению Г.Шморля (1904), получило название «ядерная желтуха». Именно в данных зонах развиваются некрозы нейронов

и в последующем — глиоз. У умерших детей находят и другие признаки токсичности билирубина — некрозы в канальцах почек, поджелудочной железе, слизистой кишечника, сочетающиеся с отложением кристаллов билирубина.

Возникновение ядерной желтухи зависит от уровня НБ в крови. Так, при уровне НБ в сыворотке крови 428—496 мкмоль/л она развивается у 30% доношенных детей, а при уровне 518—684 мкмоль/л —у 70% (МоллисонП.Л., Кутбуш М., 1954). Однако билирубиновая энцефалопатия может возникнуть и при гораздо меньшем уровне НБ в крови, например, у недоношенных со сроком гестации менее 28 нед., даже при гипербилирубинемии 171—205 мкмоль/л. Таким образом, не только уровень НБ крови определяет риск поражения мозга.

Установлено, что практически весь НБ крови связан с альбумином. Каждая молекула альбумина может связать 2 молекулы НБ, но одну из них прочно, а другую — рыхло (в десятки тысяч раз менее прочно, чем первую). 1 г альбумина прочной связью захватывает 14,4 мкмоль (8,4 мг) НБ и столько же - непрочной. НБ в прочной связи с альбумином, хотя и может проникнуть в мозг, но нейротоксичностью, по-видимому, не обладает.

НБ в плазме крови может вести себя как анион за счет карбоксилазных групп диссоциированной пропионовой кислоты, а при присоединении 2 атомов водорода — как кислота. Если НБ-анион имеет линейную структуру, то НБ-кислота — узловую (см. рис. 17.2). Последнее соединение нерастворимо в воде, но способно адгезировать к мембранам клеток вследствие образования комплексного соединения с фосфолипидами и далее проникать в цитоплазму путем аутофагоцитоза. Это и есть токсичный билирубин, вызывающий поражение мозга — ядерную желтуху.

Уровень свободного НБ в крови невелик (около 0,4 мкмоль/л). Большее же количество узловой формы НБ связано с альбумином, но эта связь непрочная. В мозге «узловой» НБ теряет связь с альбумином и под влиянием кислой внутриклеточной pH образует агрегаты, обусловливающие поражение нейронов.

Факторами риска билирубиновой энцефалопатии, реализации нейротоксичности НБ являются:

- *повреждающие гематоэнцефалический барьер,* повышающие его проницаемость гиперосмолярность, в том числе вследствие гипергликемии, тяжелый респираторный ацидоз, кровоизлияния в мозг и его оболочки, судороги, нейроинфекции, эндотоксинемия, артериальная гипертензия;
- *повышающие чувствительность нейронов к токсическому действию НБ* недоношенность, тяжелая асфиксия (особенно осложненная выраженной гиперкапнией), гипотермия, голодание, тяжелые гипогликемия и анемия, а также состояния, перечисленные в первом пункте;
- *снижающие способность альбумина прочно связывать НБ* недоношенность, гипоальбуминемия, ацидоз, инфекции, гипоксия или конкурирующие с НБ за места для прочного связывания на альбумине внутрисосудистый гемолиз, повышенный уровень в крови неэстерифицированных жирных кислот, некоторые лекарства (сульфаниламиды, алкоголь, фуросемид, дифенин, диазепам, индометацин и салицилаты, метициллин, оксациллин, цефалотин, цефоперазон).

При наличии у ребенка 2—3 упомянутых факторов заменное переливание крови делают при меньших величинах гипербилирубинемии.

Мозг новорожденного более чувствителен к токсическому действию НБ (ядерная желтуха у взрослых развивается лишь при уровне НБ в крови 684—770 мкмоль/л) вследствие отсутствия в нем лигандина (специфический белок, связывающий в цитоплазме НБ) и очень низкой активности билирубиноксигеназной системы, окисляющей НБ и делающей его нетоксичным, большого содержания ганглиозидов и сфингомиелина, к которым НБ имеет большое сродство, сниженной способности очищения цереброспинальной жидкости от билирубина, повышенной проницаемости капилляров и большего внеклеточного пространства в мозге. Упомянутые дефекты особенно выражены у недоношенных детей. У детей с очень низкой массой тела при рождении, согласно данным катамнестического обследования, проведенного в Нидерландах Маргот ван де Бор и соавт. (1989) (831 ребенок с массой тела при рождении менее 1500 г и сроком гестации менее 32 нед.), в возрасте двух лет частота диагностики задержек психомоторного развития повышается на 30% при увеличении на каждые 50 мкмоль/л уровня НБ сыворотки крови в раннем неонатальном периоде.

Молекулярные механизмы повреждения нейронов НБ до сих пор не уточнены окончательно. Считается, что этот процесс начинается с внедрения НБ в аксоны нервных клеток. Как показывают электрофизиологические исследования, у новорожденных с высоким уровнем НБ в крови возникают четкие признаки демиелинизации нервных волокон, снижение амплитуды ЭЭГ-паттернов. Что касается самого нейрона, то считается, что под влиянием НБ нарушаются свойства наружной мембраны — тормозится активность аденилатциклазы, АТФ-азы и в результате нарушается транспортный механизм мембран с накоплением в клетке натрия, воды и обеднением калием. Кроме того, под влиянием НБ в нейроне снижается функциональная активность митохондриального аппарата, тормозится активность НАД-зависимых дегидрогеназ, окислительного фосфорилирования, ухудшается активация протеинкиназы, включение тирозина и синтез допамина, т.е. возникают нарушения всех видов обмена веществ в клетке с торможением синтеза энергетических субстратов, что и вызывает ее отек, некроз и гибель.

Важно еще раз подчеркнуть, что, по мнению большинства исследователей, начальные стадии билирубинового поражения мозга в принципе обратимы.

Если в первые дни жизни у больных с ГБН гипербилирубинемия держится почти исключительно за счет НБ, то позже, на 3—5-й день жизни, может быть и значительный подъем билирубиндиглюкуронида, т.е. прямого билирубина. Это в основном связано с синдромом «сгущения желчи», хотя определенное значение может иметь и нарушение функции печени.

Классификация ГБН предусматривает установление:

- вида конфликта (резус-, АВ0-, другие антигенные системы);
- клинической формы (внутриутробная смерть плода с мацерацией, отечная, желтушная, анемическая);
- степеней тяжести при желтушной и анемической формах (легкая, средней тяжести и тяжелая);
- осложнений (билирубиновая энцефалопатия - ядерная желтуха, другие неврологические расстройства; геморрагический или отечный синдром, поражения печени, сердца, почек, надпочечников, синдром «сгущения желчи», обменные нарушения — гипогликемия и др.);

• сопутствующих заболеваний и фоновых состояний (недоношенность, внутриутробные инфекции, асфиксия и др.).

Легкое течение ГБН диагностируют при наличии умеренно выраженных клинико-лабораторных или только лабораторных данных. В этом случае при отсутствии каких-либо осложнений, тяжелых фоновых состояний и сопутствующих заболеваний требуется лишь фототерапия. Уровень гемоглобина в пуповинной крови в первые часы жизни — более 140 г/л, НБ в пуповинной крови — менее 68 мкмоль/л.

О *средней тяжести* ГБН свидетельствует гипербилирубинемия, требующая заменного переливания крови или гемосорбции, но не сопровождающаяся билирубиновой интоксикацией мозга или развитием других осложнений. В частности, на среднюю тяжесть ГБН указывают желтуха, появившаяся в первые 5 ч жизни при резус-конфликте или в первые 11 ч жизни при АВО-конфликте, концентрация гемоглобина в первый час жизни менее 140 г/л и уровня билирубина в пуповинной крови — более 68 мкмоль/л, присутствие в периферической крови ядерных форм эритроцитов, лейкемоидная реакция, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, наличие у ребенка с желтухой 3 и более факторов риска билирубиновой интоксикации мозга. Обычно таким детям необходимо раннее заменное переливание крови в сочетании с интенсивной фототерапией. У них достаточно часто после острого периода развивается гипорегенераторная анемия, требующая введения экзогенного эритропоэтина (см. гл. XVIII).

На *тяжелое течение* ГБН указывает отечная форма болезни, тяжелая анемия (гемоглобин менее 100 г/л) или желтуха (гипербилирубинемия более 85 мкмоль/л) при рождении, наличие симптомов билирубинового поражения мозга любой выраженности и во все сроки заболевания, нарушения дыхания и сердечной деятельности при отсутствии данных, свидетельствующих о сопутствующей пневмо- или кардиопатии. В данном случае необходимо более двух заменных переливаний крови.

Клиническая картина. ***Отечная форма*** — наиболее тяжелое проявление резус-ГБН, Типичным является отягощенный анамнез матери — рождение предыдущих детей в семье с ГБН, выкидыши, мертворождения, недонашиваемость, переливания резус-несовместимой крови, повторные аборты. При ультразвуковом исследовании плода характерна поза Будды — голова вверху, нижние конечности из-за бочкообразного увеличения живота согнуты в коленных суставах, необычно далеко расположены от туловища; «ореол» вокруг свода черепа. Из-за отека значительно увеличена масса плаценты. В норме масса плаценты составляет 1/6—1/7 массы тела плода, но при отечной форме это соотношение доходит до 1:3 и даже 1:1. Ворсинки плаценты увеличены, но капилляры их морфологически незрелые, аномальные. Характерен полигидроамнион. Как правило, матери страдают тяжелым гестозом в виде преэклампсии, эклампсии. Уже при рождении у ребенка имеются: резкая бледность (редко с иктеричным оттенком) и общий отек, особенно выраженный на наружных половых органах, ногах, голове, лице; резко увеличенный в объеме бочкообразный живот; значительные гепато- и спленомегалия (следствие эритроидной метаплазии в органах и выраженного фиброза в печени); расширение границ относительной сердечной тупости, приглушение тонов сердца. Асцит, как правило, значительный даже при отсутствии обще-

го отека плода. Отсутствие желтухи при рождении связано с выделением НБ плода через плаценту. Очень часто сразу после рождения развиваются расстройства дыхания из-за гипопластических легких или болезни гиалиновых мембран. Причину гипоплазии легких видят в приподнятой диафрагме при гепатоспленомегалии, асците. Нередок у детей с отечной формой ГБН геморрагический синдром (кровоизлияния в мозг, легкие, желудочно-кишечный тракт). У меньшей части этих детей выявляют декомпенсированный ДВС-синдром, но у всех — очень низкий уровень в плазме крови прокоагулянтов, синтез которых осуществляется в печени.

Характерны: гипопротеинемия (уровень белка сыворотки крови падает ниже 40—45 г/л), повышение уровня в пуповинной крови БДГ (а не только НБ), тяжелая анемия (концентрация гемоглобина менее 100 г/л), разной степени выраженности нормобластоз и эритробластоз, тромбоцитопения. Анемия у таких детей бывает настолько тяжелой, что в сочетании с гипопротеинемией, повреждением сосудистой стенки может привести к сердечной недостаточности. Оказалось, что при рождении у детей с отечной формой ГБН объем циркулирующей крови — обычный, и гиперволемия отсутствует. Гипоальбуминемию связывают с утечкой альбумина и воды из крови в интерстиций тканей, хотя у отдельных детей возможен и дефицит его синтеза печенью. У большинства больных дефицита синтеза альбумина нет, ибо как только восстанавливается нормальный диурез (что бывает у выживших на 2—3-й день жизни), нормализуется уровень альбуминов крови. Одним из патогенетических факторов асцита, накопления жидкости в плевральной полости считают снижение дренажной функции лимфатической системы.

У выживших после активного лечения детей с врожденной отечной формой ГБН (около половины таких детей умирают в первые дни жизни) нередко развиваются тяжелые неонатальные инфекции, цирроз печени, энцефалопатии.

Иногда довольно выраженный отек развивается у ребенка с ГБН через несколько дней после рождения. Прогноз у таких больных при адекватном лечении всегда благоприятный, но в этих случаях надо диагностировать не отечную форму ГБН, а желтушно-анемическую, осложнившуюся отечным синдромом.

Желтушная форма — наиболее часто диагностируемая форма ГБН. У части детей желтуха имеется уже при рождении (врожденная желтушная форма), у большинства она появляется в первые *30* мин или в первую половину первых суток жизни. Билирубин — непрямой (НБ), но у детей, перенесших внутриутробную трансфузию, заменное переливание крови, уже при рождении может доминировать прямой (БДГ). Причина этого не ясна.

Чем раньше появилась желтуха, тем обычно тяжелее течение ГБН. При врожденной желтушной форме у ребенка часты инфекционные процессы (внутриутробные или неонатальные). При тяжелых послеродовых формах резус-ГБН желтуха появляется в первые 6 ч жизни, а при заболевании средней тяжести и легком — во второй половине первых суток жизни. При АВО-ГБН желтуха появляется на 2—3-й день жизни и даже позже. Интенсивность и оттенок желтушной окраски постепенно меняются: вначале апельсиновый оттенок, потом бронзовый, затем лимонный и, наконец, цвет незрелого лимона. Характерны также увеличение печени и селезенки, желтушное прокрашивание склер, слизистых оболочек, нередко наблюдается пастозность живота.

По мере повышения уровня НБ в крови дети становятся вялыми, адинамичными, плохо сосут, у них снижаются физиологичные для новорожденных рефлексы, появляются другие признаки билирубиновой интоксикации. При анализе крови выявляют разной степени выраженности анемию, псевдолейкоцитоз за счет увеличения количества нормобластов и эритробластов, нередко тромбоцитопению, реже лейкемоидную реакцию. Значительно повышено и количество ретикулоцитов (более 5%). Корреляционной связи между выраженностью гипербилирубинемии и анемии нет, что подчеркивает важную роль в генезе повышения уровня НБ нарушения функционального состояния печени.

Хотя степень иктеричности кожи и отражает выраженность гипербилирубинемии, но, к сожалению, не всегда. Вместе с тем желтушность ладоней (проверять после надавливания пальцем) обычно бывает при уровне НБ более 255 мкмоль/л. И все же ориентироваться в оценке выраженности гипербилирубинемии лишь на цвет кожных покровов, в том числе и при пользовании билирубинометром, нельзя. В то же время при помощи билирубинометра можно выявить детей с уровнем билирубина более 205 мкмоль/л, т.е. с патологической желтухой, но после этого совершенно необходимо определение уровня билирубина в крови биохимическим методом.

Билирубиновая энцефалопатия (БЭ) клинически редко выявляется в первые 36 ч жизни, и обычно ее первые проявления диагностируют на 3—6-й день жизни. Характерны 4 фазы течения:

1) *доминирование признаков билирубиновой интоксикации* — вялость, снижение мышечного тонуса и аппетита вплоть до отказа от пищи, «бедность» движений и эмоциональной окраски крика (монотонный, неэмоциональный крик), неполная выраженность рефлекса Моро (есть только первая его фаза), ротаторный нистагм, срыгивания, рвота, патологическое зевание, «блуждающий взгляд»;

2) *появление классических признаков ядерной желтухи* — спастичность, ригидность затылочных мышц, вынужденное положение тела с опистотонусом, негнущимися конечностями и сжатыми в кулак кистями; периодическое возбуждение и резкий «мозговой» высокочастотный крик, выбухание большого родничка, подергивание мышц лица или полная амимия, крупноразмашистый тремор рук, судороги; симптом «заходящего солнца»; исчезновение рефлекса Моро и видимой реакции на сильный звук, сосательного рефлекса; нистагм, симптом Грефе; остановки дыхания, брадикардия, летаргия, иногда повышение температуры тела (лихорадка или гипертермия); прогрессирующее ухудшение неврологической симптоматики (обычно продолжается в течение суток);

3) *период ложного благополучия* и исчезновения спастичности (начиная с середины 2-й недели жизни), когда создается впечатление, что обратное развитие неврологической симптоматики приведет даже к почти полной реабилитации ребенка;

4) *период формирования клинической картины неврологических осложнений* начинается в конце периода новорожденное™ или на 3—5-м месяце жизни: атетоз, хореоатетоз, параличи, парезы; глухота; детский церебральный паралич; задержка психического развития; дизартрия и др.

Летальный исход как следствие поражения мозга возможен как в первой, так и во второй фазе БЭ и наблюдается на фоне появления геморрагического синдрома, расстройств сердечной деятельности и дыхания. Отмечено, что у новорожденных, особенно недоношенных, с диагностированной на секции ядерной желтухой клинически не всегда были выражены классические ее признаки.

Считается, что в первой фазе БЭ поражение мозга обратимо. Но, к сожалению, все клинические симптомы первой фазы БЭ неспецифичны, а потому разрабатываются инструментальные подходы к ее диагностике. В частности, предлагают изучать ответ мозгового ствола (ЭЭГ) на звук разных высот, проводить клиническую оценку ответа ребенка на резкий звук, оценивать ядерно-магнитное изображение мозга.

Анемическая форма диагностируется у 10—20% больных. Дети бледные, несколько вялые, плохо сосут и прибавляют массу тела. У них обнаруживают увеличение размеров печени и селезенки, в периферической крови — разной степени выраженности анемию в сочетании с нормобластозом, ретикулоцитозом, сфероцитозом (при АВО-конфликте). Иногда наблюдается гипогенераторная анемия, т.е. нет ретикулоцитоза и нормобластоза, что объясняется торможением функции костного мозга и задержкой выхода из него незрелых и зрелых форм эритроцитов. Уровень НБ обычно нормальный или умеренно повышенный. Признаки анемии появляются в конце первой или даже на второй неделе жизни. В ряде случаев анемия впервые развивается на 3-й неделе жизни и под влиянием внешних факторов — инфекционные заболевания, назначение некоторых медикаментов (сульфаниламиды, нитрофураны, налидоксиновая кислота, парацетамол, витамин К, ацетилсалициловая кислота, антигистаминные препараты, левомицетин, тетрациклин, апилак, тиазиды и др.) на фоне естественного вскармливания (потенциальный источник изоантител) может привести к резкому усилению гемолиза и даже развитию декомпенсированного ДВС-синдрома. Вероятно, у таких больных под влиянием антител стойко снижена активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов и глутатионредуктазы.

Течение и прогноз ГБН зависит от формы и тяжести болезни, своевременности и правильности лечения. При отечной форме прогноз нередко неблагоприятный. Прогноз для жизни у большинства детей с желтушной формой болезни благоприятный. Необходимо помнить о фазе ложного благополучия при БЭ, и всех детей с гипербилирубинемией более 343—400 мкмоль/л направлять в неврологическое отделение для новорожденных или под наблюдение невропатолога для проведения реабилитационных мероприятий, если у них были лишь признаки билирубиновой интоксикации, т.е. первой фазы БЭ. У 5—30% больных с гипербилирубинемией 257—342 мкмоль/л, не имевших отчетливых неврологических расстройств в неонатальном периоде, в дальнейшем отмечаются задержки психомоторного развития, астенический синдром, неврозы и другие отклонения от нормы в нервно-психическом статусе. Активная нейротрофная терапия таких больных, начатая в неонатальный период, значительно улучшает отдаленный неврологический прогноз. У детей, перенесших желтушную форму ГБН, наблюдается высокая инфекционная заболеваемость на 1 году жизни.

Течение АВО-ГБН, как правило, более легкое, чем резус-ГБН: практически не встречается отечная форма, чаще бывает анемическая и легкие и средней тяжести желтушные формы. Однако при АВО-ГБН возможно развитие внутрисосудистого гемолиза с декомпенсированным ДВС-синдромом, ядерной желтухи.

В раннем неонатальном периоде у детей с ГБН наиболее частым осложнением является гипогликемия, более редкими — отечный, геморрагический, кардиопатический синдромы и синдром сгущения желчи.

В возрасте 1–3 мес. у детей, которым проведено заменное переливание крови в связи с ГБН, может развиться нормохромная, гипо- или норморегенераторная анемия. Патогенез ее связывают с временной недостаточной активностью эритропоэтической функции костного мозга, дефицитами витамина Е и железа. Считается, что с 3-й недели детям, перенесшим ГБН, целесообразно назначать экзогенный эритропоэтин (например, эпокрин), профилактическую дозу препаратов железа (2 мг/кг/сут.). Витамин Е надо назначать только при доказанном его дефиците.

Диагноз. Подозрение на ГБН возникает при:

- ГБН у предшествующих детей в семье;
- желтухе, появившейся в первые сутки жизни;
- Rh (-) и/или О (I) матери и **Rh** (+) А **(II), В (III), АВ (IV) принадлежности** ребенка;
- подъеме уровня билирубина более 9 мкмоль/л/ч;
- неэффективности фототерапии;
- псевдогиперлейкоцитозе у ребенка (за счет избытка эритроидных ядерных форм);
- наличии у ребенка анемии, бледности и/или гепатоспленомегалии.

Диагностировать ГБН тяжелого течения можно ***антенатально.*** У всех женщин с резус-отрицательной кровью не менее трех раз исследуют титр антирезусных антител. Первое исследование проводят при постановке на учет в женскую консультацию. Оптимально далее провести повторное исследование в 18–20 нед., а в **III** триместре беременности производить его каждые 4 недели. Титр резус-антител у матери не позволяет точно предсказать будущую тяжесть ГБН у ребенка, и большую ценность имеет определение уровня билирубина в околоплодных водах. Если титр резус-антител 1:16–1:32 и больший, то в 26–28 нед. проводят амниоцентез и определяют концентрацию билирубиноподобных веществ в околоплодных водах. По специальным номограммам, приводимым в учебниках по акушерству, оценивают потенциальную тяжесть гемолиза у плода. Если оптическая плотность при фильтре 450 мм более 0,18, обычно необходимо внутриутробное заменное переливание крови. Его не проводят плодам старше 32 нед. гестации. За 2–3 нед. до предполагаемых родов надо оценить зрелость легких, и если они незрелы, назначить дексаметазон или бетаметазон матери.

К сожалению, как уже было сказано выше, не всегда степень повышения титра резус-антител в крови беременной соответствует тяжести ГБН. Более того, у D-сенсибилизированной беременной титр резус-антител может повышаться и при резус-отрицательном плоде (отец ребенка гетерозиготен D/d). Прогностически неблагоприятным является «скачущий» титр резус-антител у беременной; в этом случае чаще развиваются тяжелые желтушные формы ГБН.

Другим современным методом диагностики врожденной отечной формы ГБН является ультразвуковое исследование, выявляющее отек плода. Он развивается при дефиците уровня гемоглобина у него 70—100 г/л. В этом случае осуществляют кордоцентез при помощи фетоскопии, определяют уровень гемоглобина у ребенка и по показаниям переливают эритроцитную массу или проводят заменное переливание крови. Важен дифференциальный диагноз с неиммунными формами отека плода. Подробности вышеназванных мероприятий изучают в курсе акушерства и гинекологии.

И у плода, и у новорожденного в пуповинной крови при ГБН повышен уровень карбоксигемоглобина (это имеет значение, если мать — некурящая).

План обследования при подозрении на ГБН:

1. Определение группы крови и резус-принадлежности матери и ребенка.
2. Анализ периферической крови ребенка с оценкой мазка крови.
3. Анализ крови с подсчетом количества ретикулоцитов.
4. Динамическое определение концентрации билирубина в сыворотке крови ребенка.
5. Иммунологические исследования.

Иммунологические исследования. У всех детей резус-отрицательных матерей в пуповинной крови определяют группу крови и резус-принадлежность, уровень билирубина сыворотки. При резус-несовместимости определяют титр резус-антител в крови и молоке матери, а также ставят прямую реакцию Кумбса (желательно агрегат-агглютинационную пробу по Л.И.Идельсону) с эритроцитами ребенка и непрямую реакцию Кумбса с сывороткой крови матери, анализируют динамику резус-антител в крови матери во время беременности и исход предыдущих беременностей. При АВО-несовместимости определяют титр аллогемагглютининов (к антигену эритроцитов, имеющемуся у ребенка и отсутствующему у матери) в крови и молоке матери, в белковой (коллоидной) и солевой средах, для того чтобы отличить естественные агглютинины (имеют большую молекулярную массу и относятся к иммуноглобулинам класса М, через плаценту не проникают) от иммунных (имеют малую молекулярную массу, относятся к иммуноглобулинам класса G, легко проникающим через плаценту, а после рождения — с молоком, т.е. ответственны за развитие ГБН). При наличии иммунных антител титр аллогемагглютининов в белковой среде на две ступени и более (т.е. в 4 раза и более) выше, чем в солевой. Прямая проба Кумбса при АВО-конфликте у ребенка, как правило, слабоположительная, т.е. небольшая агглютинация появляется через 4–8 мин, тогда как при резус-конфликте выраженная агглютинация заметна уже через 1 мин.

При конфликте ребенка и матери по другим редким эритроцитарным антигенным факторам (по данным разных авторов, частота такого конфликта составляет от 2 до 20% всех случаев ГБН) обычно положительна прямая проба Кумбса у ребенка и непрямая — у матери, а также отмечается несовместимость эритроцитов ребенка и сыворотки матери в пробе на индивидуальную совместимость.

Изменения в периферической крови ребенка: анемия, гиперретикулоцитоз, при просмотре мазка крови — избыточное количество сфероцитов (+++, +++++), псевдолейкоцитоз за счет повышенного количества в крови ядерных форм эритроидного ряда.

План дальнейшего лабораторного обследования ребенка включает регулярные определения уровня гликемии (не менее 4 раз в сутки в первые 3-4 дня жизни), НБ (не реже 2-3 раз в сутки до момента начала снижения уровня НБ в крови), плазменного гемоглобина (в первые сутки и далее по показаниям), количества тромбоцитов, активности трансаминаз (хотя бы однократно) и другие исследования в зависимости от особенностей клинической картины.

Прогноз. Согласно Дж.М.Бэумэну (1988), если перинатальная смертность при ГБН в 1940-х годах составляла 40-45%, то к концу XX века она снизилась до 2,5%. Катамнестическое обследование 182 детей в возрасте до 3 лет, перенесших желтушную форму ГБН, проведенное А.И.Осиповым (1987), показало, что физическое и психомоторное развитие подавляющего большинства из них соответствовало средним возрастным нормативам. Лишь у 4,9% детей физическое развитие было ниже среднего, а у 8% - отмечались патологические проявления со стороны ЦНС (у 3 детей - тяжелые органические поражения). В то же время у детей, перенесших ГБН, отмечались повышенная заболеваемость инфекционными болезнями и «индекс здоровья» на 1-м году- 12%, на 2-м — 29% и 3-м году жизни - 37%. Кроме того, 52% детей страдали экссудативным диатезом, который в последующем эволюционировал в экзему и нейродермит.

Профилактика. С учетом большого значения предшествующей сенсибилизации в патогенезе ГБН, а также указаний на важную роль иммунологических механизмов в патогенезе гестоза каждую девочку надо рассматривать как будущую мать и проводить гемотрансфузию только по жизненным показаниям. В профилактике ГБН важное место отводится работе по разъяснению женщинам вреда аборта.

Для предупреждения рождения ребенка с ГБН всем женщинам, имеющим резус-отрицательную принадлежность крови, в первый день после родов или аборта следует ввести анти-О-глобулин (250-300 мкг), который способствует быстрой элиминации эритроцитов ребенка из кровотока матери, предотвращая синтез резус-антител матерью. Считается, что 100 мкг анти-О-иммуноглобулина разрушают эритроциты 5 мл крови плода. Соответственно, если плацентарная трансфузия большая (у 0,5-1,0% женщин она доходит до 30 мл), то дозу иммуноглобулина пропорционально увеличивают. Для выявления эритроцитов с фетальным гемоглобином мазки крови матери окрашивают по Клейнхауеру и исследуют при 50-кратном увеличении; обнаружение 80 клеток в поле зрения свидетельствует о трансфузии примерно 4-5 мл крови плода. По общепринятой в настоящее время практике, в США всем несенсибилизированным резус-отрицательным женщинам первую дозу анти-Б-глобулина вводят на сроке беременности 28 нед. и вторую - сразу после родов (Mentzer W.C., Glader B.E., 1998). Дозу анти-О-глобулина вводят также, если у несенсибилизированной резус-отрицательной женщины произведен амниоцентез, биопсия ворсин хориона.

В то же время следует отметить, что резус-ГБН не может быть искоренена применением анти-О-иммуноглобулина, ибо, по расчетам Дж.М.Бэумэна (1978), риск резус-сенсибилизации не может быть снижен более чем 1:10 000 беременных.

Женщинам с высоким титром резус-антител в крови во время беременности для профилактики ГБН делают подсадку кожи мужа (в подмышечную об-

ласть лоскут размером 2х2 см); на 16—32-й неделе беременности 2—3-кратно с интервалом в 4—6—8 нед. проводят плазмаферез (удаление плазмы с резус-антителами и введение обратно эритроцитов); проводят родоразрешение на 37—39-й неделе беременности путем кесарева сечения. Беременных с высоким титром антирезус-антител госпитализируют на 12—14 дней в дородовое отделение в сроки 8, 16, 24, 28 и 32 нед.; им проводят также неспецифическое лечение: внутривенные вливания глюкозы с аскорбиновой кислотой, кокарбоксилазой, назначают рутин, витамины Е, B_6, глюконат кальция, кислородную и антианемическую терапию, а при угрозе выкидыша — прогестерон, эндоназальный электрофорез витаминов B_1, С. За 3—5 дней до родов показано назначение по 0,1 г внутрь 3 раза в день фенобарбитала. Профилактикой тяжелых форм ГБН после рождения конечно же является и внутриутробное заменное переливание крови при отечных формах.

ЛЕЧЕНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕПРЯМОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЕЙ

При антенатальном диагнозе *отечной формы* ГБН с 1963 г. производили интраперитонеальное переливание эритроцитной массы по методу А.У.Лили и соавт., но с 1981 г., по предложению С.Родика и соавт., осуществляют переливание эритроцитной массы в вену пуповины внутриутробного плода после кордоцентеза или заменное переливание крови (ЗПК). В зависимости от возраста плода, срока проведения операции, тяжести анемии и мастерства исполнителей летальность при данной форме ГБН, леченной внутриутробными ЗПК, колеблется от 20 до 70%. У детей, родившихся живыми после внутриутробного ЗПК, анемии при рождении может не быть, но им потребуются повторные ЗПК после рождения в связи с тяжелыми гипербилирубинемиями.

Лечение после рождения. При врожденной отечной форме ГБН необходимо немедленно (в течение 5—10 с) пережать пуповину, ибо отсрочка может стимулировать развитие гиперволемии. При соблюдении этого условия у больных гиперволемии нет, а потому и нецелесообразна практиковавшаяся прежде у таких детей флеботомия с кровопусканием. Необходимы температурная защита, срочное (в течение часа) начало ЗПК или переливание эритроцитной массы, если дети не желтушны. Сердечная недостаточность при рождении отсутствует, но она легко развивается после рождения. Поэтому вначале эритроцитную массу переливают лишь в объеме 10 мл, а при проведении первого ЗПК (резус-отрицательная эритроцитная масса, взвешенная в свежезамороженной плазме так, чтобы гематокрит был 0,7 л/л) его общий объем иногда снижают до 75—80 мл/кг или, если проводят ЗПК в полном объеме (170 мл/кг), то выпускают крови на 50 мл больше, чем вводят. Важно поддерживать центральное венозное давление в пределах 3-5 см вод. ст., а портальное венозное давление (если катетер установлен там, что вообще-то не рационально) — 6—8 см вод. ст., т.е. переливание надо делать очень медленно, мониторируя также и частоту сердечных сокращений, АКД. Учитывая, что у детей с врожденным отеком часто имеются уже при рождении респираторные нарушения из-за гипоплазии легких или БГМ, как правило, необходимы дополнительная дача кислорода с созданием положительного давления на выходе (пСРАР) или ИВЛ. Наличие

геморрагического синдрома требует переливания свежезамороженной плазмы, тяжелой тромбоцитопении (менее 30 000 в 1 мкл) — переливания тромбоцитной массы, очень резкой гипопротеинемии (менее 40 г/л) — 12,5% раствора альбумина (1 г/кг), развитие сердечной недостаточности — назначения дигоксина (доза насыщения 0,02 мг/кг дается за 2—3 дня). В настоящее время к абдоминальному парацентезу при асците не прибегают, ибо после ЗПК, других перечисленных мероприятий асцит проходит самостоятельно. На 2—3-й дни жизни иногда назначают фуросемид. Альдактон неэффективен. За 2—3 дня дети теряют 20% массы тела и более. Как правило, необходимы повторные ЗПК. После ЗПК начинают инфузионную терапию по общим правилам (см. ниже).

При *желтушной форме кормление* начинают через 2-6 ч после рождения, проводят донорским молоком в количестве, соответствующем возрасту, до исчезновения изоантител в молоке матери, что обычно бывает на 2-й неделе жизни. Есть точка зрения, которую мы не разделяем, что ребенка с ГБН можно кормить материнской грудью с рождения. В Санкт-Петербурге принято ребенка с ГБН начинать кормить материнской грудью, по крайней мере, с конца первой недели жизни под контролем уровня билирубина в крови и ретикулоцитоза у ребенка. Если на следующий день после двухкратного прикладывания ребенка к груди матери уровень НБ и ретикулоцитоз в его крови не нарастают, кормить можно. Безусловно, даже если мать какое-то время грудью не кормит, нужно сделать все для сохранения лактации, т.е. она должна тщательно сцеживать молоко. Кстати, после пастеризации его можно давать и ее ребенку с ГБН.

Лечение собственно гипербилирубинемии с НБ в крови делится на консервативное и оперативное (заменное переливание крови, плазмаферез, гемосорбция).

Фототерапия в настоящее время наиболее широко используемый метод консервативного лечения желтух новорожденных с НБ в крови. С момента предложения фототерапии для терапии непрямых гипербилирубинемии у новорожденных в 1958 г. Р.Дж.Кремером (R.J.Cremer) и соавт. установлено, что это практически совершенно безопасный и эффективный метод лечения.

Эффективность фототерапии определяют четыре факта:

- *Длина волны источника света.* Лампы зеленого (пик длины волны 525 нм) и других цветов эффективны не более, чем лампы голубого (длина волны между 420 и 480 нм) или дневного света (пик длины волны 560—600 нм). Наиболее эффективны, конечно, специальные лампы голубого флуоресцирующего света, ибо билирубин абсорбируется максимально в районе голубого света (между 420 и 500 нм). Используют также вольфрамовые галогеновые лампы.
- *Освещенность.* Обычно источник света располагают на расстоянии 15—20 см над ребенком, и облучение должно быть не меньшим, чем 5-6 мкВт/см^2/нм, но лучший эффект достигается при освещенности 10—11 мкВт/см^2/нм. Это может быть достигнуто комбинацией 4 ламп дневного света и 4 ламп голубого света по 20 Вт каждая. Есть сторонники высокодозовой фототерапии с освещенностью до 25 и даже 40 мкВт/см^2/нм, показавшие и ее большую эффективность, и отсутствие отдаленных побочных эффектов. Источник света не должен продуцировать много тепла и его надо изолировать от ребенка плексиглазовым покрытием.

- *Размер облучаемой поверхности.* Чем обширнее поверхность облучения, тем эффективнее фототерапия. Поэтому ребенок должен быть полностью обнажен (прикрыты лишь глаза и половые органы, хотя повреждающего эффекта фототерапии на половые железы не установлено). Для повышения эффективности фототерапии используют фиброоптическую фототерапию — специальные «светящиеся» матрацы, одеяла, внутри которых находятся диоды галогеновых ламп.
- *Постоянность или прерывистость.* Считается, что фототерапия должна проводиться непрерывно, но перерыв примерно на 1 ч после 6—12-часовой экспозиции не снижает ее эффективности (Halamek L.P., Stevenson D.K., 2002). Короткие перерывы делают во время кормления и общения ребенка с семьей.

Обычно фототерапию недоношенных начинают при величинах НБ в сыворотке крови на 85—100 мкмоль/л меньших тех, при которых производят ЗПК. Доношенным новорожденным фототерапию начинают при уровне НБ в крови 205 мкмоль/л и более, а недоношенным — около 171 мкмоль/л. У детей с очень низкой массой тела при рождении фототерапию начинают при уровне НБ в сыворотке крови 100—150 мкмоль/л (подробности см. в табл. 17.5 и 17.6). Очень желательно начать фототерапию в первые 24—48 ч жизни.

Оптимальной является фиброоптическая фототерапия — использование специальных «светящихся» матрацев и одеял, внутри которых находятся диоды галогеновых ламп.

Положительный эффект фототерапии заключается в увеличении экскреции билирубина из организма с калом и мочой, уменьшении токсичности НБ и риска ядерной желтухи при высоких непрямых гипербилирубинемиях. Считается, что это связано с: 1) фотоокислением НБ с образованием биливердина, дипирролов или монопирролов (как видно из рис. 17.3), которые водорастворимы и выводятся из организма с мочой и калом; 2) конфигурационными изменениями молекулы НБ, 4Z-, 15Z-изомеров на 4E-, 15E- или 4Z-изомеры НБ, опять-таки водорастворимые; 3) структурными изменениями молекулы НБ с образованием люмибилирубина (фотобилирубин II, циклобилирубин, люмибилирубин), длительность полувыведения которого из крови — 2 ч, тогда как 4Z-, 15Z-НВ — 12—15 ч. Все упомянутые конфигурационные и структурные изомеры НБ обнаруживают в моче у детей, находящихся на фототерапии. Установлено, что чем больше площадь и интенсивность излучения, тем больше образуется этих изомеров и тем эффективнее фототерапия в плане гипобилирубинемического эффекта. Поэтому есть предложения увеличивать мощность излучения до 25—30 мкВт/см^2/нм> облучать ребенка и сверху и снизу (используют специальные матрацы).

Побочными эффектами фототерапии могут быть:

1. Большие, чем в норме, неощутимые потери воды (на 50%, если не используется тепловой щит, и на 10—20% при применении пластикового теплового щита, т.е. при фототерапии ребенка в кювезе), поэтому дети должны дополнительно получать 10— 15 мл жидкости на 1 кг массы в сутки.

2. Диарея со стулом зеленого цвета, определяемым фотодериватами НБ; не требует лечения.

3. Транзиторная сыпь на коже, некоторая летаргия и растяжение живота; терапии не требуют.

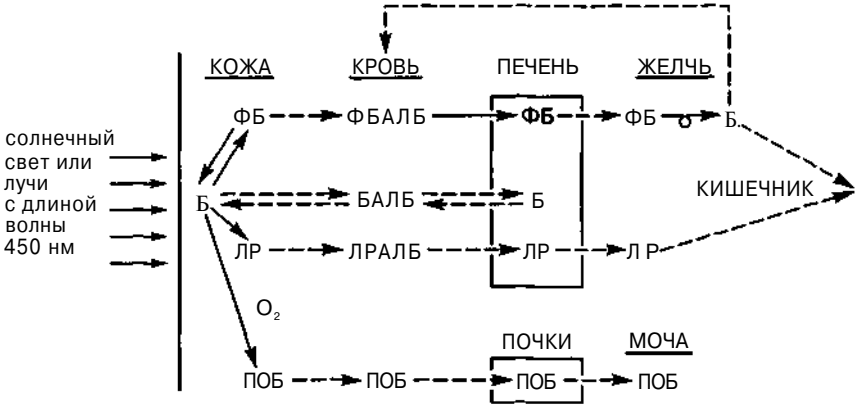


Рис. 17.3. Механизм действия фототерапии при неонатальных желтухах (по Мак Донаху, 1985):
ФБ — фотобилирубин; ЛР — люмибилирубин; ПОБ — продукты окисления билирубина.!

4. Синдром «бронзового ребенка» (в бронзовый цвет окрашены сыворотка крови, моча и кожа) встречается исключительно у детей с высокими величинами БДГ и поражениями печени. Считается, что этот цвет придают какие-то дериваты желчных пигментов. Кожа принимает нормальный цвет через несколько недель, и прогноз у ребенка определяется тяжестью поражения печени. Фототерапия не показана детям с высоким уровнем БДГ.

5. Тенденция к тромбоцитопении, вероятно, обусловленная повышенным оборотом тромбоцитов.

6. Замедление роста в момент фототерапии, но при катамнестическом обследовании физическое развитие детей, получавших в неонатальном периоде фототерапию, не отличалось от контрольной группы детей.

7. У детей с очень малой массой тела при рождении на фоне фототерапии отмечается увеличение частоты синдрома персистирующего боталлова протока.

8. Транзиторный дефицит рибофлавина при продолжительной фототерапии; добавление рибофлавина к лечению детей, получающих фототерапию, не увеличивает эффективность последней.

Длительность фототерапии определяется ее эффективностью — темпами снижения уровня НБ в крови. Обычная длительность фототерапии — 72—96 ч, но она может быть и меньшей, если уровень НБ достиг физиологического для ребенка соответствующего возраста.

Эффективность фототерапии повышается при сочетании ее с *инфузионной,* ибо стимуляция диуреза ускоряет выведение водорастворимых фотодериватов и фотоизомеров билирубина.

В первый день жизни обычно вливают 50—60 мл/кг 5% раствора глюкозы, далее добавляя по 20 мл/кг ежедневно и доводя к 5-му дню объем до 150 мл/кг. Конечно, учитывают и объем энтерального питания, потери массы ребенка за предыдущие сутки.

Со вторых суток жизни на каждые 100 мл 5% раствора глюкозы добавляют 1 мл 10% раствора кальция глюконата, 2 ммоля натрия и хлора (13 мл изотонического раствора натрия хлорида). Скорость вливания — 3—4 капли в 1 мин. Добавление растворов альбумина показано лишь при доказанной гипопротеинемии. Вливания гемодеза и реополиглюкина при гипербилирубинемиях — противопоказаны.

Фототерапия — единственный метод консервативного лечения гипербилирубинемий, эффективность которого общепризнанна. Однако в настоящее время рассматривается и возможность применения ***препаратов, адсорбирующих в кишечнике НБ.***

В меконии новорожденного содержится 100—200 мг билирубина, тогда как при рождении в крови его всего 10—15 мг. Считается, что очистительная клизма в первые 2 ч жизни или свечи с глицерином, поставленные в это же время, приводящие к раннему отхождению мекония, достоверно уменьшают выраженность максимального подъема уровня НБ крови. Эти мероприятия надо проводить всем детям с желтухой при рождении. Однако после 12 ч жизни такое лечение эффекта не имеет.

Холестирамин (1,5 г/кг/сут. в 3 приема, дают внутрь после еды), ***агар-агар*** (0,5 г/кг каждые 6 ч), назначенные в первые сутки жизни вместе с фототерапией, уменьшают вероятность развития высоких гипербилирубинемий, увеличивают эффективность фототерапии, снижают ее длительность. При назначении препаратов у детей старше 2—3 дней жизни одни авторы отмечали некоторый положительный эффект, другие — нет. В то же время назначение холестирамина может быть причиной ацидоза, поэтому от его применения отказались. С целью более быстрого опорожнения кишечника и уменьшения всасывания билирубина из кишечника назначают внутрь также 12,5% растворы сорбита или ксилита, сульфата магния. Однако эффективность такой терапии не доказана. Это же относится и к назначению внутрь активированного угля, аллохола, других энтеросорбентов.

Фенобарбитал, назначенный после рождения, способствует активации образования БДГ и улучшению оттока желчи, а значит, и уменьшению интенсивности желтухи. Однако этот эффект отчетлив лишь на 4—5-й день терапии. Усилить и ускорить его может назначение фенобарбитала парентерально или внутрь, но в нагрузочно-поддерживающем режиме. Для этого в первый день терапии фенобарбитал назначают в дозе 20 мкг/кг/сут. (разделить на 3 приема) и далее по 3,5—4,0 мг/кг в сутки. При этом быстро достигается (во вторую половину первых суток терапии) терапевтическая доза фенобарбитала в крови (15 мг/л сыворотки крови и более), что и обеспечивает более быстрый эффект (Богатырева Н.В., 1991). С 1970 г. принято у детей с высоким риском неонатальной желтухи проводить антенатальное лечение фенобарбиталом. Его назначают матери в дозе 100 мг в сутки (в 3 приема) за 3—5 дней до родов. Если роды не наступили, то 100 мг фенобарбитала дают 1 раз в неделю. Общепризнанно, что такая превентивная терапия резко уменьшает необходимость ЗПК, выраженность гипербилирубинемий. Однако широкого использования перинатальное применение фенобарбитала не нашло из-за возможных побочных эффектов, среди которых и повышенная частота геморрагического синдрома, гипервозбудимости. Однако основным ограничением являются результаты

экспериментов на животных (крысах), показавшие, что перинатальная терапия фенобарбиталом может привести к дефициту нейронов, нарушениям развития репродуктивной системы. В 1990 г. С.Дж.Иаффе и Л.Д-Дорн показали, что юноши, в перинатальном возрасте получавшие фенобарбитал, более высокие и стройные, но у них значительно снижен объем яичек по сравнению с контрольной группой мальчиков того же возраста.

В литературе есть отдельные сообщения о положительном эффекте применения при непрямых гипербилирубинемиях у новорожденных клофибрата, калия оротата, витамина Е, зиксорина, кордиамина, D-пеницилламина (купренила), антипирина и других препаратов. Однако никто в рандомизированных исследованиях не доказал эффективность этих назначений.

Металлопорфирины. Назначение препарата с замещенным на олово в протопорфириновом кольце гема железом приводит к ингибированию активности гемоксигеназы — фермента, расщепляющего тетрапиррольное кольцо гема и превращающего гем в биливердин. А.Кэппес и соавт. (1988) назначали препарат новорожденным с высоким риском гипербилирубинемий из-за АВО-несовместимости в дозе 0,5 мкмоль/кг сразу после рождения. Вторую дозу 0,75 мкмоль/кг давали через 24 ч. Это привело к значительно меньшей гипербилирубинемий, чем в контрольной группе. Однако у 20% леченных оловянным протопорфирином отмечена транзиторная эритема кожных покровов, т.е. возникла фотосенсибилизация. Лечение препаратом особенно опасно у детей с чрезмерно активированным перекисным окислением липидов. Поэтому пока еще оно находится на стадии клинических испытаний. Идут поиски новых металлопротопорфиринов: замещение железа на цинк, хром, магний, которые, по данным эксперимента, не обладают фотосенсибилизирующим эффектом.

Иммуноглобулины внутривенно. R.Goffstein, R.W.Cooke (2003), обобщая результаты 6 рандомизированных контролируемых исследований использования внутривенного введения иммуноглобулинов в высоких дозах в лечении детей с резус- или АВ0-ГБН, пришли к заключению, что такая терапия снижает потребность в заменных трансфузиях, длительность фототерапии и госпитализации, потребность в гемотрансфузиях при поздней анемии после перенесенной ГБН. Обычно достаточно одного введения в дозе 0,5 к/кг массы тела как только поставлен диагноз. Однако есть мнение и о целесообразности повторного введения в той же дозе через 48 ч. Серьезные побочные эффекты такой терапии в периоде новорожденное™ очень редки.

В заключение обсуждения консервативных методов лечения отметим, что пока нет метода (это относится и к фототерапии), который бы смог полностью ликвидировать необходимость ЗПК при очень высоких неконъюгированных гипербилирубинемиях.

Заменное переливание крови. Показаниями к ЗПК, гемосорбции или плазмаферезу являются уровни гипербилирубинемий, представленные на рисунке 17.4, а также в таблицах 17.7, 17.8.

Абсолютным показанием для ЗПК в России у доношенных детей является гипербилирубинемия выше 342 мкмоль/л, темп нарастания билирубина выше 9,0 мкмоль/л/ч и уровень его в пуповинной крови выше 60,0 мкмоль/л. Показанием к ЗПК в первые сутки жизни, помимо указанных, являются появление

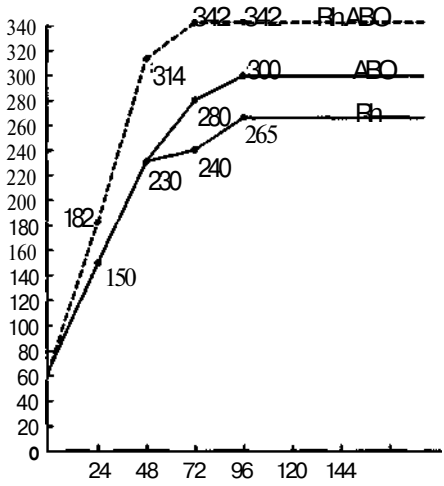


Рис. 17.4. Шкала показаний к заменному переливанию крови (Н.П.Шабалов, И.А.Лешкевич).

По оси ординат — концентрация билирубина в сыворотке крови (в мкмоль/л); по оси абсцисс — возраст ребенка в часах; пунктирная линия — концентрации билирубина, при которых необходимо заменное переливание крови у детей с отсутствием факторов риска билирубиновой энцефалопатии; сплошные линии — концентрации билирубина, при которых необходимо заменное переливание крови у детей с наличием факторов риска билирубиновой энцефалопатии (при АВО- и резус-конфликте соответственно).

Факторы риска поражения мозга при гипербилирубинемиях:

1) масса тела менее 1500 г; 2) асфиксия при рождении или персистирующая гипоксия; 3) гипопротеинемия (общий белок сыворотки крови — менее 50 г/л); 4) гипогликемия (глюкоза крови — менее 2,2 ммоль/л); 5) анемия при рождении с содержанием гемоглобина менее 140 г/л; 6) появление желтухи в первые 5 ч жизни при резус-конфликте и в первые 12 ч жизни — при АВО-конфликте; 7) инфекции.

Кроме того, при резус-конфликте:

1) совпадение групп крови матери и ребенка по системе АВО; 2) гемотрансфузии в анамнезе у матери и ГБН - у предыдущих детей в семье; 3) осложненное течение беременности (инфекционные, соматические заболевания, длительный гестоз).

Таблица 17.7

Рекомендации Американской академии педиатрии по лечению гипербилирубинемий у здоровых доношенных новорожденных (1994)

Возраст ребенка в часах	Уровень билирубина в сыворотке крови, мг% (мкмоль/л)			
	рассматривать фототерапию	фототерапия	ЗПК, если интенсивная фототерапия* неэффективна**	ЗПК и интенсивная фототерапия*
25-48	>12 (170)	>15(260)	>20 (340)	>25 (430)
49-72	>15 (260)	>18 (310)	>25 (430)	>30 (510)
>72	> 17 (290)	>20 (340)	>25 (430)	>30(510)

* Интенсивная фототерапия подразумевает использование специальных ламп голубого света, максимальную освещенность и обнаженность ребенка, специальных матрацев, непрерывность терапии.

** Неэффективность фототерапии подразумевает отсутствие снижения уровня билирубина на 1–2 мг% за 4-6 ч облучения или уровень билирубина, являющийся показанием для решения вопроса о ЗПК.

Таблица 17.8

Рекомендации по лечению гипербилирубинемий у недоношенных новорожденных
(Halamek L.P., Stevenson D.K., 1997)

Масса тела	Уровень сывороточного билирубина, мг% (мкмоль/л)			
	здоровые		больные	
	фототерапия	ЗПК	фототерапия	ЗПК
Недоношенные				
Менее 1000 г	5-7 (85-120)	Вариабельно	4-6(68-103)	Вариабельно
1001-1500 г	7-10(120-171)	Тоже	6-8(103-137)	Тоже
1501-2000 г	10-12(171-205)	Тоже	8-10(137-171)	Тоже
2001-2500 г	12-15 (205-257)	Тоже	10-12(171-205)	Тоже
Доношенные				
Более 2500 г	15-18(257-308)	20-25 (342-428)	12-15(205-257)	18-20(308-342)

желтухи или выраженной бледности кожных покровов в первые часы жизни у ребенка с увеличением размеров печени или селезенки, а со стороны крови — тяжелой анемии (НЬ менее 100 г/л), нормобластоза и доказанной несовместимости крови матери и ребенка по группе или фактору, особенно при неблагоприятном по ГБН анамнезе.

Создается впечатление, что в США принята несколько другая тактика (см. табл. 17.7), ориентированная на более высокие цифры билирубина как показание к ЗПК. В комментариях Американской академии педиатрии к этим рекомендациям сказано, что, с одной стороны, не только уровень билирубина определяет риск поражения мозга, но и не вполне ясные сопутствующие факторы и риск лечения, который не должен превышать риска болезни, а осложнения переливаний крови общеизвестны (см. ниже). С другой стороны, рекомендации касаются тактики ведения гипербилирубинемий у здоровых новорожденных, т.е. детей с желтухой грудного вскармливания, при которой ядерная желтуха в принципе не развивается. Действительно, если «внешне здоровый» доношенный ребенок, не имеющий признаков гемолиза и/или патологии, повышающей риск токсичности билирубина (см. выше), любых признаков билирубиновой интоксикации, получает рациональную фототерапию не менее 12 ч, то можно руководствоваться рекомендациями Американской академии педиатрии (1994). К сожалению, в нашей жизни это бывает редко.

По поводу тактики ведения детей с патологическими гипербилирубинемиями в США A.Klein (1998) пишет: «Если у ребенка истинный гемолиз, то ЗПК показано при уровне билирубина в сыворотке крови у доношенного новорожденного 308-393 мкмоль/л, а у недоношенных - 257-308 мкмоль/л». У детей с очень низкой массой при рождении в качестве показаний к ЗПК руководствуются данными, приведенными в таблице 17.8. J.R.MacHohon и соавт. (1998), комментируя данные таблицы 17.8, пишут, что на протяжении послед-

него десятилетия неонатологи в практической деятельности стремились поддерживать уровень билирубина на уровне:

- у доношенных детей менее 20 мг% (340 мкмоль/л);
- у недоношенных с массой тела менее 1500 г — менее 12 мг% (205 мкмоль/л);
- у недоношенных с массой тела 1500—2000 г — менее 14 мг% (239 мкмоль/л).

Придерживаясь этих правил, неонатологи очень редко видели тяжелые и средней тяжести билирубиновые энцефалопатии, но, что касается легких, то уверенности в том, что их удавалось избегать, не было. «Новый путеводитель» по тактике ведения недоношенных с гипербилирубинемиями (см. табл. 17.6) более гибкий, но и он не гарантирует исключения развития легких билирубиновых энцефалопатии (MacHohon J.R. et al., 1998), а потому требует врачебного мастерства и искусства при выборе тактики лечения гипербилирубинемий, особенно у «больных» недоношенных.

Таким образом, никаких различий в показаниях к ЗПК «у них и у нас» нет.

При резус-конфликте для ЗПК используют кровь той же группы, что и у ребенка, — резус-отрицательную не более 2—3 дней консервации в количестве 160—170 мл/кг. При НБ сыворотки крови более 400 мкмоль/л некоторые центры проводят «суперзаменное переливание крови» в объеме 250—300 мл/кг, но рандомизированных данных о рациональности такого подхода не опубликовано. При АВО-конфликте переливают кровь 0(1) с низким титром а-, β-агглютининов, но в количестве 250—400 мл, помня, что, как правило, на следующий день надо сделать повторное ЗПК в том же объеме. Если у ребенка имеется одновременно несовместимость по резус— и АВ0-антигенам, то обычно ГБН возникает по групповым антигенам, а значит, ребенку надо переливать кровь 0(1) группы. При ГБН с конфликтом по редким факторам для ЗПК используют донорскую кровь, не имеющую «конфликтного» фактора.

Упомянутый объем крови для ЗПК равен двум объемам циркулирующей крови (у новорожденных с средним ОЦК — 85 мл/кг массы тела), что обеспечивает при правильном проведении ЗПК замену 85—90% циркулирующей у ребенка крови. Уровень билирубина сыворотки крови после правильно проведенного ЗПК обычно снижается на 50%. Летальность при ЗПК колеблется в разных центрах от 0,1 до 0,5%.

В 1980-х годах было показано, что свежезамороженная эритроцитная масса так же эффективна при проведении ЗПК, как и обычная кровь, что облегчает ситуацию при подборе крови для ЗПК: смешивают по вышеуказанным принципам подбора по группе замороженную эритроцитную массу и свежезамороженную плазму. Особенно это хорошо для ЗПК при групповой несовместимости: смешивают плазму IV группы и эритроциты 0(1) группы, и в этом случае ЗПК проводят в полном объеме — 170—180 мл/кг. Смешивание двух компонентов крови увеличивает вдвое риск передачи вирусных инфекций (речь идет не только о гепатите и ВИЧ, но и о цитомегаловирусах и других вирусах герпеса). Если для доношенных детей с ГБЧ риск этих инфекций не столь уж велик, то для детей с массой менее 1,5 кг он представляет реальную угрозу и потому им все же лучше проводить ЗПК цельной кровью и желательно после проверки ее не только на гепатит, ВИЧ, сифилис, но и на цитомегалию.

При проведении ЗПК необходимо помнить о следующем:

- кончик правильно установленного пупочного венозного катетера должен находиться в полой вене между диафрагмой и левым предсердием; длина пупочного венозного катетера от его конца до метки на уровне пупочного кольца равна расстоянию от плеча до пупка — 5 см, но более точно ее можно определить по специальной номограмме;
- многие клиники считают, что переливаемая кровь должна быть подогретой до 35—37°С (в то же время перегревание крови крайне опасно!); перед началом ЗПК отсасывают желудочное содержимое;
- начинают процедуру с выведения 30—40 мл (у недоношенных — 20 мл) крови ребенка; количество введенной крови должно быть на 50 мл больше выведенной (при полицитемии вливают столько же, сколько выводят);
- операция должна проводиться медленно — 3—4 мл в 1 мин с чередованием выведения и введения по 20 мл крови (у недоношенных — 10 мл); длительность всей операции — не менее 2 ч;
- на каждые 100 мл введенной крови надо ввести 1 мл 10% раствора кальция глюконата.

В сыворотке крови ребенка до ЗПК и сразу после него определяют уровень билирубина. После операции необходимы анализ мочи, а через 1-2 ч - определение уровня глюкозы в крови.

*Осложнения **ЗПК*** в подавляющем большинстве случаев могут быть предотвращены при должном мастерстве и умениях врачей, тщательном техническом выполнении всех этапов операции. И тем не менее возможны следующие осложнения:

1. Сердечные:

а) острая сердечная недостаточность при быстром введении больших количеств крови и развитии гиперволемии, перегрузки объемом;

б) сердечные аритмии и остановка сердца из-за гиперкалиемии, гипокальциемии или избытка цитрата в крови.

2. Сосудистые:

а) воздушные эмболы (благодаря отрицательному давлению в пупочной вене при активном отсасывании крови и других нарушениях техники — малый диаметр катетера и широкая вена, что может привести к проникновению воздуха между стенками сосуда и катетера);

б) тромбозы воротной вены из-за травмы сосудов катетером, гипервязкости;

в) перфорация сосуда.

3. Инфекционные - вирусные, протозойные и бактериальные инфекции (сепсис, цитомегалия, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция и др.).

4. Язвенно-некротический энтероколит без или с перфорацией кишечника (из-за ишемии).

5. Анемия (механическая, термическая травма эритроцитов, гемолиз аллоантителами).

6. Геморрагический синдром вследствие тромбоцитопении, дефицита прокоагулянтов, избыточной гепаринизации, перфорации сосуда.

7. Метаболические (гипогликемия, ацидоз, гиперкалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия).

8. Гипотермия.

9. Трансфузионные осложнения с внутрисосудистым гемолизом при неправильном подборе донорской крови (лихорадка, гематурия, острая почечная недостаточность, шок и др.).

10. Реакция «трансплантат против хозяина».

Строжайшее соблюдение асептики и антисептики — необходимые условия при проведении ЗПК (в частности, в течение 2—3 дней после ЗПК назначают антибиотики — обычно ампициллин).

После ЗПК обязательно назначают консервативную терапию — фототерапию, инфузионную для лечения или предотвращения гипогликемии и др. Энтеральное питание начинают через 6—8 ч. Уровень НБ в сыворотке крови определяют через 8—12 ч. После ЗПК уровень билирубина в крови повышается за счет выхода его из тканей, поэтому показания к повторному ЗПК ставят по показателям НБ в сыворотке не ранее чем через 12 ч. Темп прироста НБ более 6 мкмоль/ч — показание к повторному ЗПК. Гемосорбцию и плазмаферез проводят по тем же показаниям, что и ЗПК. Гемосорбция противопоказана в тех случаях, когда представляет опасность общая гепаринизация (обязательный начальный компонент гемосорбции) — тромбоцитопения, кровоизлияния в мозг, геморрагический синдром неясного генеза. При плазмаферезе плазму больного заменяют на свежезамороженную и изотонический раствор натрия хлорида. Плазмаферез также противопоказан при тромбоцитопении.

Поздняя анемия у детей с ГБН по характеру гипоэритропоэтическая и гипорегенераторная, а потому требует лечения рекомбинантным эритропоэтином. Р.А.Жетишев (2002) проанализировал результаты применения отечественного эритропоэтина эпокрина у детей с ГБН, получавших препарат при гипорегенераторной анемии в дозе 200 МЕ/кг 3 раза в неделю (курс 10 инъекций препарата) с 2—3-й недели жизни в сочетании с препаратами железа (2 мг/кг/сут. элементарного железа). Эффект препарата отмечался через неделю: повышался ретикулоцитоз, в дальнейшем уменьшалась тяжесть анемии, снижалось количество, являющееся показанием для трансфузии, эритроцитной массы.

ЖЕЛТУХИ С ПРЯМОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЕЙ

L.P.Halamek, D.K.Stevenson (2002) следующим образом группируют причины неонатальных прямых гипербилирубинемий (табл. 17.9).

По современным представлениям, неонатальный гепатит и атрезия желчевыводящих путей — проявление одной и той же болезни в динамике (MacMahon J.R. et al., 1998). По данным этих же авторов, у одной трети — половины детей с персистирующей обструктивной желтухой нет нарушений проходимости желчных путей.

Первичные гепатиты новорожденных имеют, как правило, инфекционный генез, и их относят к врожденным, т.е. инфекционный агент проник к ребенку внутриутробно. Вообще гепатиты, диагностированные в первые три месяца жизни, относят к врожденным, хотя они могут быть связаны и с постнатальным заражением при переливании крови и ее компонентов (особенно у недоношенных детей). Однако инфекционную природу, причастность возбудителей, перечисленных в таблице 17.9, при современных уровнях обследования

Таблица 17.9

Болезни, которые могут приводить к конъюгированной гипербилирубинемии (Halamek L.P., Stevenson D.K., 2002)

А. Нарушения экскреции билирубина гепатоцитом

1. Первичные гепатиты:
   - Неонатальный идиопатический гепатит (гигантоклеточный гепатит).
   - Гепатиты идентифицированной этиологии:
     1) гепатит В;
     2) краснуха;
     3) цитомегалия;
     4) токсоплазмоз;
     5) коксаки-вирус;
     6) ECHO-вирус 14 и 19;
     7) простой герпес и ветрянка-зостер;
     8) сифилис;
     9) листериоз;
     10) туберкулез.
2. Токсические гепатиты:
   - Системные инфекционные болезни, вызванные:
     1) кишечной палочкой (сепсис или мочевая инфекция);
     2) пневмококками;
     3) протеем;
     4) сальмонеллой;
     5) идиопатическая диарея.
   - Кишечная непроходимость.
   - Парентеральное питание.
   - Ишемический некроз.
3. Гематологические расстройства:
   - ГБН (тяжелые формы).
   - Врожденная эритропоэтическая порфирия.
4. Метаболические расстройства:
   - Дефицит а,антитрипсина.
   - Галактоземия.
   - Тирозинемия.
   - Фруктоземия.
   - Гликогенная болезнь IV типа.
   - Болезни накопления липидов:
     1) болезнь Ниманна—Пика;
     2) болезнь Гоше;
     3) болезнь Вольмана.
   - Цереброгепаторенальный синдром (синдром Цельвегера).
   - Трисомия 18.
   - Муковисцидоз (кистофиброз).
   - Семейный идиопатический холестаз — болезнь Бейлера.
   - Гемохроматоз.
   - Идиопатический гипопитуитаризм.

Б. Нарушения экскреции билирубина в желчевыводящих путях

1. Атрезия внутрипеченочных желчных путей:
   - Изолированные.
   - Трисомия 18.
   - Полисплении-гетеротаксии синдром.
2. Внутрипеченочная атрезия желчных путей (не системная).
3. Алажилля синдром (артериопеченочная дисплазия).
4. Внутрипеченочная атрезия желчных путей, ассоциированная с лимфатическим отеком.
5. Внепеченочный стеноз или киста общего желчного протока.
6. Синдром «желчной пробки» (синдром сгущения желчи).
7. Муковисцидоз (кистофиброз).
8. Опухоль печени и желчных путей.
9. Лимфатический отек желчных путей.

удается доказать лишь у 10—20% новорожденных с гепатитом, а у большей части больных диагностируют идиопатический гепатит.

Идиопатический неонатальный гепатит (ИНГ) — пролонгированная конъюгированная гипербилирубинемия без признаков генерализованного вирусного заболевания, если исключены верифицируемые инфекционные агенты (т.е. инфекции, перечисленные в табл. 17.9), и специфических аномалий обмена веществ (см. табл. 17.9) (Halamek L.P., Stevenson D.K., 2002). При биопсии печени у детей с ИНГ находят интенсивную трансформацию гепатоцитов в многоядерные гигантские клетки и потому заболевание иногда называют неонатальным гигантоклеточным гепатитом. Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов не является специфической для какого-то этиологического фактора и возникает при разрыве латеральных мембран прилегающих гепатоцитов с последующим снижением количества желчных канальцев и прямой гипербилирубинемией (синдром «исчезновения желчных протоков»). Присутствуют и некрозы гепатоцитов, воспалительная реакция, но они могут быть транзиторными, а гигантоклеточная трансформация гепатоцитов присутствует много месяцев и даже лет.

Частота ИНГ составляет, по данным зарубежных авторов, 1:5000—10 000, а внутрипеченочная гипоплазия желчных путей без доказанного гепатита — 1:50 000—70 000 новорожденных. Семейный характер ИНГ встречается у 10—15% больных.

Клиническая картина. Обычно дети с ИНГ (без или с внутри- или внепеченочными атрезиями и гипоплазиями желчных путей) рождаются без желтухи, она появляется между 2-й и 4-й неделями жизни. Пеленки после мочеиспускания темно-желтые. При типичном течении на 1—2-й неделе появляется обесцвеченный стул. Интенсивность желтухи и выраженность обесцвеченности стула могут колебаться день ото дня («флюктуирующая» желтуха); постепенно кожа приобретает серовато-зеленоватый оттенок, а стул — глинистый цвет. Гипербилирубинемия носит обычно смешанный генез, т.е. в крови высоки уровни и билирубиндиглюкуронида, и НБ. Другими характерными признаками являются увеличение печени с плотным ее краем (при пальпации), увеличение живота (нередко с асцитом), нарушение общего состояния (плохой аппетит, срыгивания, нарушения сосания и глотания, низкая прибавка массы тела, мышечная гипотония, гипорефлексия, вздутие живота, вялость и др.), увеличение селезенки, нередко геморрагический синдром (следствие низкого синтеза печенью факторов свертывания крови, тромбоцитопении). У отдельных больных в клинической картине могут доминировать признаки холестаза, цитолиза гепатоцитов, печеночной недостаточности. Уровень α-фетопротеина (а-ФП) в крови больного зависит от тяжести поражения печени.

Гепатиты идентифицированной этиологии. Врожденный гепатит (ВГ), *вызванный вирусами гепатита В и С, в* типичных случаях проявляется желтухой на 2—3-м месяце жизни. Риск развития ВГ, вызванного вирусом гепатита В, зависит от того, когда беременная перенесла острый гепатит В (НВ): если в I триместре беременности, то он составляет 0—10%, если во II — 25%, если в III — 25—75%. Риск НВ-инфекции ребенка резко возрастает, если у матери, помимо Hb_sAg, во время беременности выявляют и HB_eAg или HBV ДНК. Риск гепатита у ребенка в случае заболевания беременной гепатитом С не превышает 5%.

Клиника названных гепатитов практически не отличается от клиники ИНГ, но признаки холестаза обычно либо отсутствуют, либо минимальны.

Врожденные гепатиты, обусловленные другими возбудителями, перечисленными в таблице 17.9, характеризуются тем, что, помимо прямой гипербилирубинемии, увеличения печени, обнаруживают признаки системного поражения, описанные в предыдущей главе (в частности, приведенные в табл. 16.6). Ш.Шерлок и Дж.Дули (1999) так описывают особенности гепатитов при TORCH-инфекциях:

- *Токсоплазменные поражения печени* обычно не тяжелые и характеризуются инфильтрацией портальных зон мононуклеарными клетками, наличием гистиоцитов, содержащих токсоплазмы, признаками экстрамедуллярного кроветворения с заметным увеличением окрашиваемого железа.
- *Синдром врожденной краснухи* может сочетаться с врожденными аномалиями, генерализованными вирусными поражениями печени, мозга, легких, сердца и других органов, персистенцией вируса в течение всей дальнейшей жизни больного. Желтуха и спленомегалия появляются в первые дни жизни, активность сывороточных трансаминаз повышена незначительно. При гистологическом исследовании печени обнаруживаются очаговый некроз гепатоцитов и фиброз портальных трактов, картина гигантоклеточного гепатита. Обычно гепатит полностью разрешается.
- *Врожденная цитомегалия* протекает у большинства детей бессимптомно. Однако возможно и фульминантное течение болезни с врожденной желтухой, пурпурой, гепатослленомегалией, неврологическими легочными нарушениями. У выживших возможно длительное течение с персистенцией желтухи, гепатомегалии и синдрома «исчезновения желчных протоков». В эпителии желчных протоков и редко в гепатоцитах обнаруживаются внутриядерные включения вируса.
- *Вирусы простого герпеса* могут привести к фульминантной виремии с появлением в печени очагов некроза при отсутствии гигантских клеток, незначительной воспалительной реакции. Описано развитие фульминантного гепатита и при инфицировании вирусом герпеса VI типа.
- *Парвовирусная инфекция И19* может привести к развитию тяжелого гигантоклеточного гепатита, фульминантной печеночной недостаточности и апластической анемии.

Течение врожденного гепатита не предсказуемо. Типичными осложнениями при полном холестазе являются витамин-К-дефицитный геморрагический синдром, витамин-Е-дефицитный синдром (анемия с шиловидными эритроцитами, акантоцитоз, тромбоцитоз, отеки, парезы, снижение рефлексов), витамин-О-дефицитный рахит, гипопротеинемия. Другими осложнениями ВГ могут быть подострый или фиброзирующий хронический гепатит и цирроз печени, портальная гипертензия, острая печеночная недостаточность, прогрессирующая гипотрофия или гипостатура, энцефалопатия, зуд кожи, поражения зубов (гипоплазия эмали — бороздки, окружающие коронки зубов, хлородонтин — желто-зеленый цвет резцов). По данным L.P.Halamek, D.K.Stevenson (2002), спонтанные случаи ИНГ заканчиваются выздоровлением у 65—83%, а семейные — менее чем у 30% больных. По данным J.R.MacMahon и соавт. (1998), ИНГ в 40% случаев заканчивается смертью на первом году жизни,

в 20—40% — развитием хронических заболеваний печени и в оставшихся — выздоровлением.

Токсический гепатит. У новорожденных с сепсисом (особенно часто при кокки- и энтерококковом сепсисе) может развиваться желтуха с прямой гипербилирубинемией в структуре полиорганной недостаточности при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО). Считается, что под влиянием токсинов бактерий и тканевой гипоксии при ССВО поражаются гепатоциты, особенно их экскреторная функция. При гистологическом исследовании печени выявляются неспецифические изменения с гипертрофией клеток Купффера и инфильтрацией перипортальных полей, но очаговых гнойных поражений обычно нет (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999).

Как известно, ССВО может быть не только инфекционного генеза (подробнее — см. гл. XIV). А токсический гепатит может развиться и при выраженных гипербилирубинемиях с НБ (ГБН, сепсис и др.), кишечной непроходимости, длительном парентеральном питании, ишемических некрозах, некротизирующем энтероколите и вообще при тяжелом течении любых инфекций желудочно-кишечного тракта, иметь лекарственный генез. Лекарствами, способствующими холестазу, являются: меронем, эритромицин, рифампицин, нитрофураны, каптоприл, тиабендазол, оральные гипогликемические агенты, эстрогены, андрогены.

Несмотря на иногда достаточно высокие уровни НБ в сыворотке крови, подъем активности трансаминаз, щелочной фосфатазы чаще невелик или вообще отсутствует. Специфического лечения не требуется. Поражение печени обычно проходит бесследно, но нередко в дальнейшем развивается холецистит, окклюзия воротной вены. В остром периоде у желтушных детей с сепсисом холецистит выявляют не всегда.

Парентеральное питание — одна из распространенных причин холестаза, особенно у недоношенных детей. По Ф.Оски (1991), у 10% детей гестационного возраста менее 32 нед., получающих парентеральное питание более 3 нед., развивается желтуха с прямой гипербилирубинемией. У детей гестационного возраста больше 36 нед. желтуха при этих обстоятельствах развивается лишь в 1% случаев. Биопсия печени у таких детей показывает и гепатоцеллюлярные повреждения, и холестаз. Может наблюдаться гигантоклеточная трансформация гепатоцитов. Считается, что нарушение функции гепатоцитов с торможением каналикулярной экскреции БДГ развивается под влиянием аминокислот, резко усиливается при использовании жировых эмульсий. По Ф.Оски (1991), уже через неделю полного парентерального питания можно обнаружить такие признаки повреждения гепатоцитов, как повышение активности в сыворотке крови 5-нуклеотидазы, γ-глютамил-транспептидазы. Отмена парентерального питания обычно приводит к достаточно быстрому исчезновению как биохимических аномалий, так и желтух, но у некоторых детей лабораторные изменения могут персистировать несколько недель.

Метаболические расстройства. *Дефицит α_1-антитрипсина* — редкое наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному и приводящее к эмфиземе легких у взрослых. У части гомозиготных носителей гена дефицита α_1-антитрипсина в период новорожденное™ развивается желтуха, появляются аномальные функциональные печеночные тесты, прямая гипербили-

рубинемия, а затем и обесцвеченный стул, т.е. картина, аналогичная клинике холестатического гепатита. Эти больные имеют PIZZ-генотип при электрофорезе белков сыворотки крови. При гистологическом исследовании печени обнаруживают портальный фиброз с неодуктулярной пролиферацией, аморфные розового цвета ШИК-положительные комки в цитоплазме гепатоцитов, перипортальных полях. Диагноз начинает вырисовываться, когда у больного с холестатическим гепатитом обнаруживают отсутствие или резкое снижение (1% и менее) a_1-глобулинов при обычной электрофореграмме белков сыворотки крови. Подтверждается диагноз при выявлении отсутствия или резкого снижения уровня сц-антитрипсина. Если заболевание проявилось в неонатальном периоде, то обычно развивается фатальный цирроз печени. Эффективная специфическая терапия не разработана. Подробности смотри в нашем учебнике «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002).

Галактоземия — наследственно обусловленная аномалия обмена веществ, приводящая к накоплению в организме галактозы, следствием чего может быть и неонатальная желтуха. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, но может быть связано с аномальным синтезом двух ферментов, приводящим к их функциональному дефициту: галактокиназы (катализирует первоначальное фосфорилирование галактозы) или галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ответственна за образование из галактозо-1-фосфата — глюкозо-1-фосфата). Частота гомозиготного дефицита обоих ферментов в среднем составляет около 1:40 000—50 000 новорожденных с колебаниями в разных странах, и, соответственно, частота галактоземии может колебаться в пределах 1:20 000—60 000 новорожденных. Накопление в крови галактозы или галактозо-1-фосфата определяет развитие гепатотоксичности, умственной отсталости и катаракты (накопление галактиола). Желтуха у тяжелобольных обычно появляется на 2—3-й день жизни, гипербилирубинемия непрямая; чуть позднее (на 5—6-й день жизни) выявляются гепатомегалия, рвота, большие потери массы тела, летаргия или приступы гипогликемии, судорог и изредка спленомегалия, диарея. В этот момент катаракта еще отсутствует, но в хрусталике можно видеть как бы «тучки», «капли воды». Очень часто у таких детей развивается сепсис, вызванный обычно кишечной палочкой. Этот вариант течения типичен для детей с нулевой активностью галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. При других вариантах, когда активность фермента определяется (до 10% от нормы) или при дефиците галактокиназы в периоде новорожденности дети могут выглядеть здоровыми, и лишь на первом году жизни развиваются катаракта, увеличение печени с постепенным развитием цирроза, но без умственной отсталости. Диагноз ставят на основании обнаружения сахара в моче (галактозурия), аминоацидурии, повышения уровня в крови галактозо-1 -фосфата или галактозы, резкого снижения в эритроцитах активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы или галактокиназы. В сомнительных случаях делают нагрузку галактозой. Безусловно, принимают во внимание и генеалогические, и клинические данные, в частности то, что у родителей активность упомянутых ферментов в эритроцитах снижена до 50%. Подробнее см. в учебнике «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002). Лечение — кормление безмолочными смесями, т.е. не содержащими лактозу (дисахарид, состоящий из галактозы и глюкозы). При выявлении у новорожденных повышенных уровней галактозо-1-фосфата

в крови или галактозы в моче необходимо помнить и еще об одном ферментном дефекте, приводящем к галактоземии, — дефиците уридилдифосфогалактозо-4-эпимеразы, при котором активность галактокиназы и галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах нормальная.

Тирозинемия, развивающаяся при нарушении утилизации в организме тирозина, — редко встречающееся наследственное заболевание или транзиторное пограничное состояние.

Тирозинемия I типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Обнаружение у больных дефектов активности оксидазы парагидроксипировиноградной кислоты и тирозинтрансаминазы в настоящее время рассматривается как вторичное явление. Первичный ферментный дефект неизвестен. Наиболее характерным считается присутствие в моче сукцинилацетона и фумарилацетоацетата, а также снижение активности в эритроцитах фумарилацетоацетатгидролазы. Кроме того, уже в пуповинной крови можно обнаружить существенное повышение уровня α-фетопротеина. В крови, помимо тирозинемии, отмечается гиперметионинемия. Различают два варианта течения тирозинемии I типа: острая форма и хроническая. При острой форме желтуха как с БДГ, так и НБ появляется или усиливается на второй неделе жизни, развиваются гепатомегалия, признаки гипервозбудимости, реже рвота, диарея, отмечаются плохие прибавки массы тела, лихорадка, приступы гипогликемии. Эти симптомы сопровождаются признаками повышенной кровоточивости: экхимозы, гематурия, мелена, кровотечения. Кровоточивость обусловлена нарушением белковосинтетической функции печени и низким синтезом прокоагулянтов. От больных может исходить запах капусты, обусловленный повышенным уровнем метионина в крови. При отсутствии лечения дети погибают на 1—2-м году жизни от прогрессирующего цирроза печени. При хронической форме в период новорожденное™ клиническая симптоматика отсутствует, она развивается на втором году жизни: нарушение питания, отставание в развитии, прогрессирующие цирроз печени и *синдром Фанкони* (глкжозурия, генерализованная гипераминоацидурия, гипофосфатемия, рахитические поражения костей), задержка психомоторного развития. Лечение: диета с исключением или резким ограничением продуктов, содержащих тирозин (та же, что и при фенилкетонурии), трансплантация печени.

Тирозинемия II типа (синдром Ричнера—Хангарта, глазокожная гипертирозинемия) — редкое аутосомно-рецессивно наследующееся заболевание, обусловленное дефицитом цитозоловой функции тирозин-трансаминазы. Однако аномалий функции печени, почек, костной системы не развивается, так как отсутствует сукцинилацетон, накопление которого является токсическим фактором при тирозинемии I типа. Постепенно (на втором году жизни) развиваются не очень выраженная умственная отсталость, ладонный гиперкератоз, герпетиформные язвы роговицы. Лечение — диета, аналогичная таковой при фенилкетонурии. Таким образом, эта форма тирозинемии не сопровождается неонатальными клиническими симптомами.

Синдромы Дубина—Джонса и Ротора распознаются у новорожденных очень редко. Оба наследуются по аутосомно-рецессивному типу и сопровождаются умеренным повышением прямого билирубина, некоторым увеличением печени при отсутствиии кожного зуда, заметным увеличением экскреции с мочой

копропорфиринов. Распространены на Среднем Востоке. При синдроме Дубина—Джонса имеется дефицит каналикулярной секреции БДГ. При биопсии печени находят коричнево-черные гранулы в печени, которые по ряду характеристик напоминают меланин. Экскреция желчных солей — нормальная, поэтому зуда у больных нет. У лиц с синдромом Ротора накопления пигментов в печени не обнаруживается. В России больных с этими синдромами не описано. Прогноз при обоих синдромах — благоприятный (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999).

Сведения о других наследственных аномалиях обмена веществ, перечисленных в таблице 17.9, см. в нашем учебнике «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002) и соответствующих руководствах.

Нарушения экскреции билирубина в желчевыводящих путях — *обструктивные (механические желтухи).* *Холестаз* — снижение или прекращение тока желчи; при этом снижается секреция органических ионов и липидов желчи и в результате развивается мальабсорбция жиров и жирорастворимых витаминов, но повышается в плазме уровень БДГ (прямого билирубина), синтез или освобождение ассоциированных с плазматической мембраной энзимов гепатоцита. Новорожденные предрасположены к холестазу (компоненту желтух) из-за незрелости экскреторной функции печени с пониженным транспортом желчных кислот и недостаточным их синтезом (к тому же с доминированием холестатических их фракций — таурохолиевой кислоты). Обезвоживание, инфекции, нарушения обмена веществ, гормональные расстройства (например, следствие терапии матери во время беременности эстрогенами или адрогенами), болезни печени могут быть дополнительными стимулами для развития холестаза.

Желтухи с грубыми нарушениями тока желчи, обструкцией желчных путей, в 1974 г., по предложению Б.Х.Лендига и соавт., стали объединять термином «обструктивная младенческая холангиопатия». Перечень обструктивных желтух приведен в таблицах 17.1, 17.2, 17.9.

Этиология и патогенез. По современной парадигме, и внутрипеченочная и внепеченочная атрезия желчевыводящих путей — результат прогрессирующего, деструктивного воспалительного холангита без или в сочетании с гепатитом (MacMahon J.R. et al., 1998). При внутрипеченочных атрезиях и гипоплазиях желчных путей речь обычно идет о ИНГ. К сожалению, этиология гигантоклеточного гепатита не установлена, возбудитель не выделен. L.P.Halamek, D.K.Stevenson (2002) подчеркивают, что изолированных атрезий желчевыводящих путей у мертворожденных не описано. В то же время при перинатальном гепатите, несмотря на атрезию или гипоплазию внепеченочных желчных путей, внутрипеченочные все же представлены, хотя и в уменьшенном количестве.

При внепеченочных атрезиях желчных путей вероятным возбудителем считают реовирус 3 типа. У некоторых детей возникновение порока развития желчных путей обусловлено действием неблагоприятных неинфекционных факторов на зачаток печени на 4—8-й неделе внутриутробной жизни. Обычно у таких детей имеются и пороки развития других органов (чаще почек, сердца, позвоночника), а внелеченочные желчные пути отсутствуют.

А.В.Иванова (Дегтярева) (1999), обследовав 114 московских детей с неонатальным холестазом, у 68% диагностировала транзиторный синдром холестаза, у 10,5% — инфекционный гепатит, у 4% — галактоземию, у 9% — атрезию вне-

печеночных желчных протоков, у 2,6% — синдром Алажилля, по 1,7% — болезнь Бейлера и кисту общего желчного протока. Согласно Дж.Хиуби и С.Дэухерти (1990), основными причинами стойкого неонатального холестаза являются: идиопатический гепатит в 35—50% случаев, внепеченочная атрезия желчных путей — 25—30%, цитомегаловирусный гепатит — 3,5%, краснушный или герпетический гепатит— 1%, сифилитический гепатит —6%, токсический септический гепатит — 2%, дефицит сц-антитрипсина — 7—10%, артериопеченочная дисплазия (синдром Алажилля) — 5—6%, кистофиброз — 1%, галактоземия— 1%.

Частота атрезий и гипоплазии желчных путей 1:10 000—20 000 новорожденных.

Клиническая картина. Первым проявлением атрезий желчных путей является желтуха, которую вначале рассматривают как физиологическую, но при затяжном течении начинают искать ее причину. У ряда больных с внепеченочнои атрезиеи желчевыводящих путей выраженная желтуха появляется лишь на 2—3-й и даже 4—5 неделе жизни.

Об обструктивном характере желтухи начинают думать, когда появляется второй характерный признак холестатического ее характера — постоянно или периодически обесцвеченный или «бедно» окрашенный стул. В первые дни жизни или даже 1—2 недели стул может быть нормально или почти нормально окрашен. У некоторых детей глинистая или белая окраска стула появляется даже позже — на 3—4-й неделе жизни. Причины этого не вполне ясны. Желтуха по интенсивности может быть различной, несмотря на обесцвеченный стул. Характерным для холестаза является зеленоватый оттенок желтухи из-за накопления в крови биливердина. Стеркобилина в стуле нет. Моча окрашена интенсивно, но уробилин в ней отсутствует. Печень увеличивается и становится очень плотной. Увеличивается селезенка, появляются расширение вен передней брюшной стенки (вначале в верхней половине ее), другие признаки портальной гипертензии, асцит, ухудшается общее состояние. Если в первый месяц жизни ребенок не выглядит очень больным, то на втором месяце он плохо прибавляет массу тела, становится малоактивным. Уже через неделю после появления обесцвеченного стула может возникнуть кожный геморрагический синдром из-за дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания крови. Постепенно развиваются признаки дефицитов жирорастворимых витаминов А, Е, D, нервно-мышечные расстройства, ксантомы на коже, а с 4—5-го месяца — и зуд. В копрограмме типична стеаторея. Для клинического анализа крови характерны нарастающая анемия и лейкопения, может быть и тромбоцитопения.

При биохимическом исследовании крови обнаруживают низкий уровень факторов протромбинового комплекса, гипопротеинемию, гипоальбуминемию и высокие уровни прямого билирубина, активности щелочной фосфатазы, лейцинаминопептидазы, 5-нуклеотидазы. Гиперхолестеринемия бывает не всегда. Если у больного имеется врожденный гепатит, в сыворотке крови повышена активность трансаминаз, а также определяется высокий уровень а-фетопротеина. В зависимости от характера обструктивной желтухи клиническая картина может иметь некоторые специфические черты.

Внепеченочный холестаз характеризуется обычно тем, что у ребенка нормальная масса тела при рождении, рано развивается обесцвечивание стула,

и оно носит стойкий характер, печень — очень плотная, бугристая. При внутрипеченочной атрезии появление желтухи может быть в те же сроки, что и внепеченочной, но обесцвеченный стул чаще появляется не с первых дней жизни. Гораздо медленнее увеличиваются размеры печени, ухудшение состояния развивается позже. Именно для внутрипеченочных атрезий характерно развитие ксантом на втором году жизни. Однако дифференциальная диагностика возможна только при проведении дополнительных исследований: УЗИ печени, операционной холангиографии, чрескожной биопсии печени и других.

При синдроме канальцевой (дуктулярной) гипоплазии желчных путей (артериопеченочная дисплазия, описана Д.Алажиллем), наследуемой по аутосомно-рецессивному типу, имеются, кроме того, другие пороки развития: сердца (чаще гипоплазия или стеноз легочной артерии), позвоночника, почек и др. Характерно лицо треугольной формы с широким и несколько выступающим лбом, глубокорасположенными глазными яблоками, гипертелоризмом, прямым носом, маленьким подбородком с ямкой или неглубоким раздвоением. Холестаз часто неполный, меняющийся день ото дня. При биопсии печени число междольковых желчных протоков уменьшено или они могут отсутствовать, уменьшено количество портальных зон. В связи с небольшой выраженностью фиброза цирроз печени и портальная гипертензия не развиваются (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999). Типичны выраженная гиперхолестеринемия, зуд и лихенизация кожи, гепато- и спленомегалия, признаки мальабсорбции жира и витамина Е, иногда ксантомы. В дальнейшем дети отстают в физическом, психомоторном и половом развитии.

Описаны семейные (наследственные) формы холестаза у детей первых месяцев жизни — *синдром Мак-Элфреша,* когда обесцвеченный стул держится до 3—5 мес, а затем в течение жизни никаких отклонений от нормы нет; *болезнь Бейлера,* когда после эпизода холестаза в первые месяцы жизни в дальнейшем развивается билиарный цирроз печени и форма с рецидивирующим лимфатическим отеком (диагностируется на операции по поводу атрезии).

Муковисцидоз. Наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу. В неонатальном периоде может манифестировать в виде следующих форм: мекониевый илеус (10—15% больных муковисцидозом), кистофиброз печени (0,5% больных), затяжной холестаз, кишечная и легочная формы (как правило, последние две формы клинически проявляются по окончании периода новорожденное™).

Мекониевый илеус характеризуется симптомами кишечной непроходимости уже с рождения рвотой через несколько часов (рвотные массы приобретают в дальнейшем желтую окраску и даже каловый характер), признаками обезвоживания и далее увеличением живота, желтухой с доминированием в крови БДГ, перитонитом. На рентгенограмме брюшной полости (ребенок в вертикальном положении) видны расширенные петли тонкой кишки, тогда как в ободочной кишке воздуха нет, место закупорки — обычно в 10—15 см от илеоцекального утла. Лечение проводят с участием хирурга (подробнее — см. гл. XXIII).

Затяжная желтуха обструктивного типа при муковисцидозе у новорожденных может быть и при отсутствии мекониевого илеуса или кишечной непрохо-

димости. Гипербилирубинемия смешанного типа обусловлена закупоркой желчных путей густой клейкой желчью. При гистологическом исследовании печени обнаруживают характерные эозинофильные пробки и гиалиновые отложения в междольковых желчных протоках и стеатороз. Течение холестаза характеризуется спонтанной ремиссией, но могут возникать расстройства со стороны кишечника (обильные «жирные» испражнения, срыгивания, рвота или кишечная непроходимость), легких (рецидивирующего характера). При фиброкистозной болезни печени желтуха развивается по окончании неонатального периода.

Диагноз муковисцидоза основан на выявлении повышенного выделения альбумина с меконием, анализе родословных и определения концентрации хлоридов пота, натрия в ногтях, снижении активности ферментов поджелудочной железы. Диагностически значимым увеличением концентрации хлоридов в поте считается их подъем до 60 ммоль/л, но это развивается обычно уже по окончании периода новорожденности. Подробнее см. наш учебник «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002).

Полисплении-гетеротаксии синдром, поданным L.RHalamek, D.K.Stevenson (2002), в 10—15% случаев ассоциируется с атрезией желчевыводящих путей и характеризуется обратным расположением органов брюшной полости, мальротацией кишечника, множественными селезенками, центральным расположением печени, часто отсутствием нижней полой вены и врожденными пороками других органов (сердца, легких, почек).

Синдром Эдвардса (18 трисомия) — см. наш учебник «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002).

Нарушения обмена желчных кислот могут быть причиной 2—5% идиопатических холестатических заболеваний печени у детей раннего возраста (Suchy F.J., 1993). Ш.Шерлок и Дж.Дули (1999) приводят ряд таких синдромов *{недостаточность 3р-гидрокси-С27-стероиддегидрогеназы-изомеразы, недостаточность 84~3-оксостероид-5$-редуктазы, синтез неустойчивых холеновых кислот, нарушение превращения копростановой кислоты в вариновую — копростананацидемии, синдром Зельвегера),* но отмечают, что не всегда при этом бывает выраженный зуди

Синдром «сгущения желчи» может осложнять течение любой желтухи с гиперпродукцией билирубина, а также длительное парентеральное питание, приводящее к нарушению энтерогепатогенной циркуляции желчных кислот с последующим уменьшением образования желчи, ее стазу и сладжу с образованием камней. Характерный признак — появление обесцвеченного стула у ребенка с неконъюгированной гипербилирубинемией и повышение уровня БДГ более 25 мкмоль. Холестаз редко бывает полным и длительным. Обычно через 1–4 дня он исчезает либо спонтанно, либо под влиянием терапии (дуоденальное зондирование, в том числе «слепое», физиотерапия, холекинетики). Провоцирующими факторами могут быть обезвоживание, назначение фуросемида, макролидов, анаболических гормонов.

Диагноз основан на совокупности анамнестических, клинических и лабораторных обследований (табл. 17.3, 17.10).

Алгоритм дифференциальной диагностики холестазов у новорожденных представлен в схеме 17.1 (Иванова-Дегтярева А.В., 1999).

Таблица 17.10

Рекомендуемый объем обследования новорожденных с прямой гипербилирубинемией
(Halamek L.P., Stevenson D.K., 2002)

1. Тесты, позволяющие оценивать функциональное состояние печени:
   - Уровень в сыворотке крови билирубина и его фракций, общего белка и его фракций.
   - Активность трансаминаз (АСТ, АЛТО, щелочной фосфатазы и γ-глютамилтрансферазы — ГГТ).
   - Уровень холестерина.
   - Уровни желчных кислот в сыворотке крови и моче (если возможно).
   - Содержание арантитрипсина.
   - Сканирование печени (с технецием-99).
   - Содержание а-фетопротеина.
2. Гематологические тесты:
   - Полный клинический анализ крови и лейкоцитарной формулы.
   - Подсчет количества тромбоцитов и ретикулоцитов.
   - Определение протромбинового времени и парциального тромбопластинового времени.
   - Прямой тест Кумбса.
   - Активность G6PD (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа) эритроцитов ребенка.
3. Тесты на выявление инфекционных заболеваний:
   - Уровень IgM в пуповинной крови.
   - Иммунологические и ПЦР-тесты на выявление краснухи, цитомегалии, герпесвирусов, токсоплазмоза (ВУИ) *у матери и ребенка*.
   - *HBgAg и антитела к HB у матери и ребенка*.
   - Вирусные культуры из носа, носоглотки, крови, стула, мочи и цереброспинальной жидкости.
4. Исследования мочи:
   - Общий анализ мочи, включая определение белка и редуцирующих веществ.
   - Посев мочи.
   - Определение уровня билирубина и уробилиногена.
   - Аминокислотный скрининг.
5. Биопсия печени:
   - Световая микроскопия.
   - Оценка активности специфических энзимов (если необходимо).
6. Ультразвуковое и рентгенологическое исследование печени (если необходимо).
7. Дополнительные специфические ферментные и другие тесты в зависимости от наличия подозрений на ту или иную наследственную аномалию обмена веществ.

Добавим лишь, что при ряде внепеченочных нарушений проходимости желчных путей желчный пузырь, конечно же, визуализируется (кисты желчного протока, его стеноз, холедохолитиаз, «желчные пробки»).

ЛЕЧЕНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПРЯМЫМИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯМИ

Специфической терапии при ИНГ не существует, но она необходима при врожденном сифилисе, токсоплазмозе, герпесе, микоплазмозе, листериозе, кандидозе и других, в том числе бактериальных, инфекциях (см. гл. **XIV-XVI).**

Диета. Оптимально естественное вскармливание. Исключение составляют матери с активным гепатитом В и С, а также выделяющие с молоком вирус ци-

Схема 17.1. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни:

ГГТ - γ-глутаминтрансфераза; ТНСА-синдром - синдром тетрагидрохолевой кислоты.

томегалии при цитомегалии у ребенка. Стеаторея — типичное проявление холестаза. При этом длинноцепочечные триглицериды усваиваются очень плохо, тогда как среднецепочечные — неплохо. Поэтому за рубежом выпускают смеси, обогащенные среднецепочечными и ненасыщенными жирными кислотами (Прегестимил, Алиментом, Портаген и др.). Жиры этих смесей усваиваются лучше. При транзиторных холестазах показаны препараты ферментов поджелудочной железы (панкреатин, панзинорм и др.), улучшающие утилизацию жиров. При галактоземии, фруктоземии, тирозинемии используют элиминационные диеты.

Глюкокортикоиды используют лишь при гепатите с УЗИ-признаками начинающегося фиброза, однако на холестаз у детей с атрезиями желчных путей они положительного эффекта не оказывают. Обычно назначают короткий курс (7-10 дней при стартовой дозе 2 мг/кг/сут. на 3 дня с быстрым ее снижением и отменой препарата). Длительные курсы глюкокортикоидов снижают регенеративные процессы в печени (уменьшается количество полиплоидных клеток, синтез белка и др.), усиливают иммунодефицит, а значит, и репликацию вирусов. При выраженном холестатическом синдроме в связи с тенденцией к уменьшению костной массы кортикостероиды абсолютно противопоказаны (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999). Противопоказаны также и анаболические стероиды (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999).

Гепатотропные препараты (эссенциале, гептрал, гепатофальк, сирепар, силибон и др.) нередко назначают курсами как вспомогательную терапию при ВГ. Эффективность такого лечения не велика, ибо оно не влияет на основные звенья патогенеза ИНГ и ВГ — персистирование вируса и иммунопатологию. Однако такие курсы вполне показаны при токсических гепатитах (после устранения или уменьшения до минимума воздействия основной причины, вызвавшей токсический гепатит).

Хирургическое лечение показано при внепеченочных атрезиях желчных путей. Однако у 30-60% прооперированных через несколько месяцев после наложения портоэнтеростом развивается холангит, причиной которого чаще является восходящая инфекция из кишечника. Поэтому при лечении этих холангитов используют антибиотики, активно влияющие на грамотрицательную флору (аминогликозиды, цефалоспорины III поколения).

L.P.Halamek и D.K.Stevenson (2002) отмечают, что иногда у детей с ВГ и полностью ахоличным стулом быстро наступает полное выздоровление после оперативной холангиографии, вероятно, вследствие вымывания «желчной пробки».

Холестирамин - противопоказан при стойких полных холестазах, так как связывая и снижая концентрацию желчных кислот в стенке кишечника, ухудшает течение стеатореи. Кроме того, холестирамин адсорбирует жирорастворимые витамины, другие лекарства, увеличивает риск осложнения при запоре, но может вызывать и увеличение частоты стула, ацидоз, гиперхлоремию, гиперкалиемию.

Физиотерапия (электрофорез сернокислой магнезии), «слепые зондирования», холекинетики (5% растворы сорбита или магния сульфата и др.), спазмолитики (но-шпа и др.) показаны при неполных, транзиторных холестазах.

Интерферонотерапия. Используют отечественный препарат виферон 1 (150 000 ЕД) ректально по две свечи в сутки - 5 дней, затем 5 дней - перерыв

и далее повторный курс. При ИНГ доказанной инфекционной этиологии виферон назначают далее 3 раза в неделю (по 2 свечи в сутки) в течение первого полугодия жизни. Бесспорная полезность такой терапии не доказана.

При полных холестазах необходимо дополнительное к питанию назначение жирорастворимых витаминов. Дж.Хиуби и С.Дэухерти (1990) рекомендуют следующие дозы: витамин А — 5000—25 000 ИЕ в сутки (поддерживать уровень в плазме крови в пределах 400—500 мкг/л, тогда как для гиповитаминоза А характерны уровни менее 200 мкг/л); витамин D — 0,04—0,2 мкг/кг в 1,25-дигидроксихолекальциферола или 5—10 мкг/кг 25-гидроксихолекальциферола в сутки, либо 2500—5000 ИЕ холекальциферола в сутки; витамин Е — 25—50 ИЕ/кг в сутки для поддержания уровня в сыворотке крови этого витамина более 3 мг/л; витамин К — 2,5—5,0 мг 1—2 раза в неделю внутривенно. Витамины А, D, Е назначают внутрь.

Пересадки печени получают все большее распространение у лиц с необратимыми поражениями этого органа. Однако их предпочитают делать детям старше 3—6 месяцев.

Глава XVIII. БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Не касаясь становления и физиологии гемопоэза у плода, которые изучаются в курсе физиологии и пропедевтики детских болезней, остановимся лишь на некоторых особенностях гемопоэза у новорожденных, определяющих динамику морфологической картины крови (см. табл. 4.3, 18.1-18.5). В таблицах 18.2-18.5 приведена динамика эритроцитарных показателей, прослеженная при помощи автоматических счетчиков крови у внешне здоровых детей.

Помимо особенностей, которые изложены в главе IV, сразу после рождения, в первые часы жизни, как видно из таблиц, происходит подъем уровня гемоглобина и количества эритроцитов в единице объема крови, а значит, и увеличение гематокритного показателя. Причем у разных детей выраженность подъема различна — от 10 до 20% и зависит от объема плацентарной трансфузии и некоторого сгущения крови после рождения из-за активации эритропоэза, перехода жидкой части крови в интерстициальное пространство. Считается, что это ответ на транзиторную гипоксемию и гипоксию в родах.

В плаценте содержится от 75 до 150 мл крови (в среднем около 100 мл). Существует мнение, что если пуповину перевязать через 1 мин после рождения, то 50—75% плацентарной крови попадает в кровоток ребенка, ибо пупочные артерии спадаются гораздо раньше, чем пупочная вена. Конечно, это зависит и от того, приподнят или опущен новорожденный по отношению к плаценте. Например, если после кесарева сечения ребенка в течение 30 с держат на 20 см ниже уровня плаценты, плацентарная трансфузия почти полная. Тогда как если его держать на 30 см выше уровня плаценты это же время, то примерно у 5-10% развивается анемия из-за фетоплацентарной или фетоматеринской трансфузии. Р.Ашер с соавт. еще 40 лет назад показали, что если пуповину перевязать через 2 мин после рождения, то у доношенного ребенка на 3-й день жизни объем циркулирующей крови (ОЦК) равен 92 мл/кг, а объем циркулирующих эритроцитов (ОЦЭ) - 49 мл/кг, а если это сделать немедленно, то ОЦК - 82 мл/кг и ОЦЭ - 31 мл/кг массы тела. В среднем у доношенного новорожденного в первые дни жизни ОЦК - 85 мл/кг массы тела, а у недоношенного - 95-100 мл/кг массы тела. F.A.Oski и соавт. (1982) так суммируют преимущества и недостатки ранней (в течение первых 30 с после рождения) и поздней (по окончании первой минуты жизни) перевязки пуповины (см. табл. 18.6).

В дополнение к данной таблице укажем, что при полицитемии, возникающей при поздней перевязке пуповины, могут развиться гипербилирубинемия, отечный синдром, сердечная недостаточность, «влажные легкие», тромботический и геморрагический синдромы, другие признаки гипоксии тканей. У детей с поздней перевязкой пуповины реже возникает гормональный криз. (О полицитемии — см. также гл. IV.)

Таблица 18.1

Картина крови у здоровых новорожденных детей (Тур А.Ф., Шабалов Н.П., 1970)

Возраст	Эритроциты, $1 \cdot 10^6$ в 1 мкл M+δ	Гемоглобин, г/л M±δ	Ретикулоциты, %o M+δ
1-й час	5,9+0,7	208+23	28+15
12-й «	6,1+0,7	212+20	27±16
2-й день	6,0±0,7	204±19	24+13
3-й«	5,9±0,7	208+22	20+10
4-й «	5,8+0,7	204±20	16,5±8,9
5-й «	5,7+0,6	194+19	12±5,7
6-й «	5,6+0,6	195+17	11±6,2
7-й «	5,6+0,6	197±22	5,4±2,7
8-й «	5,6+0,6	195±11	8+4
9-15-й «	5,4±0,6	188+20	8,2±3,8

Таблица 18.1 (продолжение)

Возраст	*X\-\J&,* мм/ч M+δ	Тромбоциты, $1 \cdot 10^3$ в 1 мкл M+δ	Лейкоциты, $1 \cdot 10^3$ в 1 мкл M+δ
1-й час	2,5+0,9	273+93	16,0+4,4
12-й «	2,5+1,4	327±110	16,7±5,3
2-й день	2,8±1,5	3081114	15,0+4,9
3-й*	2,6±1,4	301 + 107	**11,5+3,7**
4-й «	2,3+1,3	284±98	10,6±3,0
5-й «	2,6+1,5	272±87	10,8±28
6-й «	2,7+1,4	301+91	11,5+3,2
7-й «	2,7+1,7	300+101	11,2+3,1
8-й «	3,3±1,8	278+94	11,1+2,8
9-15-й «	4,0+2,1	**309+101**	**11,2+3,0**

Таблица 18.1 (продолжение)

Возраст	Лейкоцитарная формула, %			
	миелоциты (колебания)	метамиелоциты (колебания)	палочкоядерные M+δ	сегментоядерные M+δ
1-й час	0-4	0-4	5,9+5,4	61,7±10,3
12-й «	0-1,5	0-4	6,6±5,8	**61,3+11,6**
2-й день	0-2,5	0-5	5,9+5,4	58,0+11,1
3-й«	0-1	0-4	3,8±2,8	52,5111,0
4-й «	0-0,5	0-3	3,3+2,1	47,5±11,5
5-й «	0-2	0-4	3,2+1,9	43,2110,8
6-й «	0-2	0-3	2,8+1,7	42,5112,0
7-й «	0-1	0-4	3,0±1,6	38,0+9,0
8-й «	0-1	0-4	2,9+1,7	38,9+9,5
9-15-й «	0-0,05	0-4	2,5+1,6	36,9110,6

Таблица 18.1 (продолжение)

Возраст	Лейкоцитарная формула, %			
	лимфоциты M±δ	моноциты M+δ	эозинофилы M±δ	базофилы (колебания)
1-й час	24,7±8,6	6,3±3,2	3,0+2,0	0-1
12-й «	23,6±8,1	7,3+3,2	2,6±1,9	0-1
2-й день	26,7±8,1	8,4±3,7	2,9±2,1	0-1
3-й*	31,1+9,2	10,1 ±4,2	3,7±2,0	0-1
4-й «	36,6±9,9	10,3±4,7	3,9+2,3	0-1
5-й «	40,3±9,6	10,4±4,0	**3,9+2,1**	0-1
6-й «	42,6±9,9	**10,5+3,7**	3,9+2,4	0-1
7-й «	45,8+9,3	10,5+4,4	3,7±2,0	0-1
8-й «	46,2±9,2	10,1+4,1	3,6+2,1	0-1
9-15-й «	47,9+9,9	10,5±4,3	4,1+2,0	0-1

Таблица 18.2

Показатели красной крови (капиллярная кровь) **у доношенных новорожденных в течение первых 12 недель жизни** (M±δ)
(Luchtman-Jones L, Schwartz A.L., Wilson D.B., 2002)

Возраст	Гемоглобин, г%	Эритроциты, $1 \cdot 10^6$ в 1 мкл	Гематокрит, %	Средний объем (MCV), фемтолитры	Средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците (MCHC), г%	Ретикулоциты, %
Дни жизни						
1	19,3+2,2	5,14+0,7	**61+7,4**	119±9,4	31,6+1,9	3,2±1,4
2	19,0±1,9	5,15+0,8	60+6,4	**115+7,0**	31,6+1,4	3,2+1,3
3	18,8+2,0	5,11+0,7	62±9,3	116+5,3	31,6±2,8	2,8±1,7
4	**18,6+2,1**	5,00±0,6	57+8,1	114+7,5	32,6+1,5	1,8+1,1
5	**17,6+1,1**	4,97±0,4	57±7,3	114+8,9	30,9±2,3	1,2+0,2
6	17,4+2,2	5,00+0,7	54+7,2	113+10,0	32,2+1,6	0,6±0,32
7	**17,9+2,5**	4,86±0,6	56+9,4	118+11,2	32,0+1,6	0,5±0,4
Недели жизни						
1-2	17,3+2,3	4,80+0,8	54±8,3	112±19,0	32,1+2,9	0,5+0,3
2-3	15,6±2,6	4,20+0,6	46±7,3	**111+8,2**	33,9+1,9	0,8±0,6
3-4	14,2+2,1	4,00±0,6	43±5,9	105±7,5	33,5±1,6	0,6+0,3
4-5	12,7+1,6	3,60±0,4	36±4,8	101+8,1	34,9±1,6	0,9±0,8
5-6	11,9+1,5	3,55±0,4	36+6,2	102+10,2	34,1+2,9	1,0+0,7
6-7	12,0+1,5	3,40+0,4	36+4,8	**105+12,0**	33,8+2,3	1,2+0,7
7-8	11,1±1,1	3,40+0,5	33±3,7	**100+13,0**	33,7±2,6	1,5+0,7
8-9	10,7±0,9	3,40±0,4	31+2,5	93+12,0	34,1+2,2	1,8+1,0
9-10	11,2+0,9	3,60±0,3	32+2,7	**91+9,0**	34,3+2,9	1,2+0,6
10-11	**11,4+0,9**	3,70±0,4	34±2,1	91+7,7	33,2±2,4	1,2+0,7
11-12	11,3+0,9	3,70+0,3	44+3,3	88±7,9	34,8+2,2	0,7+0,3

Таблица 18.3

Динамика эритроцитарных показателей крови у здоровых доношенных новорожденных детей г. Санкт-Петербурга (M±т)
(Жетишев Р.А., 2002)

Показатели	1-е сутки (n=21)	2-е сутки (n=11)	3-е сутки (n=18)	4-е сутки (n=12)	5-е сутки (n=11)	6-е сутки (n=14)
RBC $1 \cdot 10^{12}$/л	5,28+0,18	5,46+0,25	5,43+0,15	5,19+0,34	5,1210,24	4,8110,18
HGB (г/л)	189,69±5,99	190,00±3,60	186,91±4,72	179,2+6,68	175,90+6,48	164,4+5,38·
HCT (%)	53,25±1,74	54,62+1,85	52,41+1,30	49,38+1,62	51,3211,24	49,6812,11
MCV(фл)	103,84+0,84	103,52+2,39	101,08+0,8·	101,16+2,16	99,5511,61·	100,88+1,03·
MCH (пг)	36,49+0,53	36,87+0,81	35,78+0,61	36,84+0,37	35,910,57	34,210,35·
MCHC (г/дл)	35,14+0,42	36,35+0,37	35,4+0,56	35,82+0,45	34,8110,65	34,0310,42

Примечания: RBC — количество эритроцитов; HGB — уровень гемоглобина; HCT — гематокрит (гематокритный показатель); MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците.

* $p<0.05$ — статистически значимые различия с использованием непараметрического «U» критерия Манна—Уитни, сравнение с первыми сутками жизни.

Таблица 18.4

Динамика популяционного состава эритроцитов новорожденных в первую неделю жизни (процент клеток от общего количества эритроцитов, M+т)
(Жетишев Р.А., 2002)

Субпопуляции эритроцитов	1-е сутки (n=25)	2-е сутки (n=8)	3-е сутки (n=16)	4-е сутки (n=7)	5-е сутки (n=8)	6-е сутки (n=8)
1. 37,5-67,5 фл	3,75+0,33	2,95+0,41	5,8411,17	5,29+1,78	5,08+1,80	4,89+0,55
2. 67,6-87,5 фл	27,09+1,56	22,44+2,12	30,3312,15	28,3413,90	29,6514,52	31,80+4,38
3.87,6-117,5 фл	50,97+0,95	55,71+1,66	48,6012,51	50,35+4,23	48,57+6,40	50,46+2,90
4. 117,6-147,5 фл	13,8811,24	15,4411,40	10,51 + 1,02	12,76+1,29	11,85+0,72	10,75+1,57
5. 147,6-187,5 фл	3,59+0,31	3,17+0,27	2,51+0,29	2,77+0,285	2,65+0,34	1,7310,44

Особенностями неонатального гемопоэза является и в 50 раз большее, чем у взрослых, число стволовых клеток в крови пуповины, легкость возврата экстрамедуллярного гемопоэза — возникновение кроветворения в печени, селезенке, приводящее к значительному увеличению этих органов. Причинами такого возврата могут быть инфекции, кровопотери, гипоксемия. По не вполне уточненным причинам, при тяжелых бактериальных и других инфекциях у новорожденных может резко нарушаться дифференцировка гемопоэтических клеток с поступлением в кровь молодых «бластных» клеток, и тогда иногда возникают определенные трудности дифференциального диагноза, например сепсиса и острого лейкоза.

Р.А.Жетишев (2002), анализируя динамику субпопуляций эритроцитов в первую неделю жизни (табл. 18.4), показал, что наибольшие изменения в со-

Таблица 18.5

Динамика морфологических показателей красной крови недоношенных новорожденных в сравнении с доношенными, г. Москва

(БабакОА, 1999)

Показатели	Пуповинная кровь		3-й сутки		6-е сутки		3 недели жизни	
	недоношенные	доношенные	недоношенные	доношенные	недоношенные	доношенные	недоношенные	доношенные
RBC, $1 \cdot 10^{12}$/л	4,27+0,1	4,4+0,1	4,4±0,2	5,2+0,15*	4,06+0,2	4,98±0,3*	3,6+0,1	4,1±0,25*
Колебания	3,42-5,7	4,04-5,02	2,6-5,6	4,3-6,09	3,4-5,2	3,99-5,7	3,3-3,9	3,4-5,4
HGB, г%	15,9+0,4	16,7+0,3	16,2+0,8	19,6+0,6*	14,7+0,7	18,5±0,5*	12,0±0,3	**14,6+1,1***
Колебания	13,1-19,8	15-19	10,3-22,6	16,4-22,3	12,6-20,7	15,1-22,7	10,6-12,8	11,8-20,1
HCT.%	47,2±1,4	47,9+0,9	48,3±2,4	**56,0+1,5***	42,7+2,4	52,9+1,3*	**36,1+0,6**	41,4±2,9
Колебания	33-62,3	43,8-53,7	29,5-65	46,7-66,6	31,7-61,9	42,8-62	32,7-8,6	32,8-55
MCV, П	111±1,5	109,2+0,9	109,1±0,1	**107,6+1,2**	**105+2,4**	106,4±0,8	**100,2+1,7**	99,7±1,3
Колебания	99,6-122	104-115	97,5-120	104-114	91,1-118	**101-112**	92,6-107	95-106
MCH, пг	37,3+0,6	33,0+0,3	36,3+0,5	37,5+0,5	36,1+0,6	37,3±0,5	33,2+0,7	34,8+0,3
Колебания	32,3-42,2	35,8-40,0	32,1-40,2	34,2-40,2	33,7-39,6	33,9-39,9	31,1-36,3	33,4-37,6
MCHC, г%	33,8±0,6	34,8+0,14	33,6+0,5	34,9±0,2	34,6±0,95	35,0+0,3	33,2±1,0	35,0+0,3
Колебания	31,1-40,6	34,0-35,5	30,7-38,6	33,4-36,3	31,4-39,8	31,5-36,6	31,3-39,1	34,1-36,6
RDW	13,8±0,2	14,0+0,2	14,0+0,2	14,2+0,2	14,2±0,3	**13,9+0,3**	15,2+0,5	14,8+0,3
Колебания	12,5-15,6	12,9-15,2	12,5-15,6	12,9-15,4	13,1-15,4	12,6-15,5	13,8-16,0	13,4-17,0

* Различия между доношенными и недоношенными детьми статистически достоверны.

Таблица 18.6

Влияние ранней и поздней перевязки пуповины на раннюю адаптацию новорожденных к условиям внеутробной жизни
(OskiF.A. etal., 1982)

Характеризуемый параметр	Ранняя перевязка	Поздняя перевязка
Внешний вид и поведение	Бледный, активный, раздраженный, тревожный, но кричит мало	Плеторичный (полнокровный): вялый, легко истощаемое возбуждение, кричит больше, а в интервалах спит
Аускультация сердца и ЭКГ	Расщеплен второй тон, часто шумы, нет снижения интервала P-R в течение первой недели жизни, снижена амплитуда зубца P, инверсия зубца T в \I	
Гемодинамический ответ	Давление в легочной артерии к 2 ч жизни падает до 70% от системного и к 4 ч - до 50%	Давление в легочной артерии остается высоким — 90% системного в течение первых 9 ч жизни, высокое давление в правом предсердии и центральное венозное, право-левые и лево-правые шунты держатся долго, АКД высокое
Периферический ток крови	Температура ладоней и стоп ниже, но ректальная и эпигастральная не изменены по сравнению с таковой у детей с поздним пережатием пуповины	Большое количество капилляров растянуто, повышенное количество эндотелиальных клеток имеет дефекты, отверстия
Респираторный ответ	Дыхание быстрое, но число дыханий снижается при снижении уровня быстрого дыхания	Типичны экспираторные шумы, грантинг, более низкие величины Pao_2 и более высокие $Paco_2$ в течение первых недель жизни, понижен легочный комплайнс
Функция почек		Повышенный ток мочи, более высокие величины фильтрации, секреции, клиренса, тока крови в почках. Очень велика резорбция натрия в канальцах и соответственно малое его выделение с мочой

отношении эритроцитов различных объемов происходят на 3 сутки жизни. В это время процент эритроцитов объемом 37,5—67,5 фл (фемтолитров) и микроцитов (объем эритроцитов от 67,5 до 87,5 фл) увеличивается и становится максимальным в сравнении с другими днями первой недели жизни, тогда как количество макроцитов (выше 117,5 фл) уменьшается. В совокупности это приводило к снижению среднего MCV и смещению кривой распределения эритроцитов по объему влево, т.е. в сторону микроцитоза. Вероятно, обусловлено это тем, что на 3—4-й день жизни отмечается наиболее активная «замена

пластов кроветворения», пик адаптивных изменений гемостаза, играющих существенную роль в выраженном уменьшении средней продолжительности жизни эритроцитов, повышении их гемолиза.

Р.А.Жетишев (2002) отметил существенные различия динамики показателей красной крови в раннем неонатальном периоде в зависимости от такого фактора, как длительный гестоз беременных. Оказалось, что у внешне здоровых детей, родившихся от матери, страдавшей гестозом более 4 нед., к 5-му дню жизни отмечаются достоверно более низкие величины количества эритроцитов и уровня гемоглобина крови, эритропоэтина, несмотря на достоверно более высокие в первые сутки после рождения величины ретикулоцитоза и уровня эритропоэтина в крови. Отсюда вывод: внутриутробная гипоксия стимулирует эритропоэз внутриутробно, но при длительном, хроническом ее течении возникает, с одной стороны, нечувствительность тканей к эритропоэтину, с другой - угнетение эритропоэза.

У новорожденных в эритроцитах доминирует фетальный гемоглобин (табл. 18.7).

Транспорт кислорода к периферическим тканям зависит от ряда факторов, включая:

1) кислородную емкость крови (прямая функция, зависимая от уровня гемоглобина крови, ибо 1 г гемоглобина связывает 1,34 мл кислорода);

2) сердечный выброс (при его увеличении доставка тканям кислорода может оставаться неизменной даже при некотором снижении кислородной емкости крови, например, при умеренной анемии это обеспечивает компенсаторная тахикардия;

3) способность гемоглобина связывать и отдавать кислород.

Способность гемоглобина связывать (сродство гемоглобина к кислороду) и отдавать кислород, зависимость между напряжением кислорода в крови (Pao_2) и уровнем оксигемоглобина (НЬог) имеют не линейный характер, а выражаются кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО), имеющей S-образную форму (см. рис. 18.1). Сродство гемоглобина к кислороду выражает величи-

Таблица 18.7

Содержание гемоглобина взрослого и фетального типа (в процентах от общего уровня гемоглобина) **у детей различного возраста** (по Н.И.Лопатиной и Л.А.Даниловой, 1978)

Возраст	Фетальный гемоглобин (HbF)	Гемоглобин взрослого типа(НЬА)	Гемоглобин А2<НЬА$_2$)
Пуповинная кровь	75,0	25,0	0,0
1–7 дней	71,0	29,0	0,0
8–21 день	65,4	34,6	0,0
22-30 дней	60,0	40,0	0,0
1–2 мес.	56,1	43,4	0,5
2-3 «	38,3	60,9	0,8
3-5 «	22,5	75,3	2,2
6-9 «	9,1	88,2	2,7
9-12 «	4,3	92,8	2,9
1-3 года	1,6	94,9	3,5
3-7 лет	0,8	94,9	4,3
7-14 «	0,7	94,9	4,4

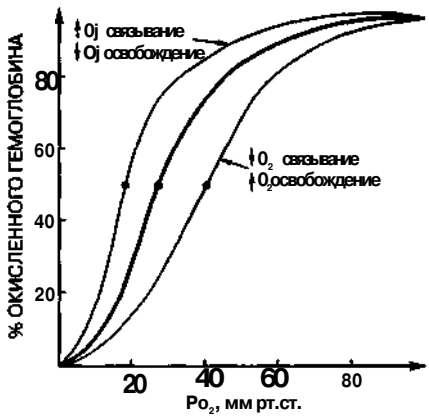


Рис. 18.1. Кривая диссоциации нормального гемоглобина взрослого типа (по Ф.Оски и М.Деливориа-Пападопоулос, 1970).

Кривая диссоциации гемоглобина взрослого типа отмечена более толстой линией. Процент окисления гемоглобина (ось ординат) дан для различных величин напряжения кислорода в крови от 0 до 100 мм рт. ст. (ось абсцисс) Когда кривая диссоциации гемоглобина сдвинута вправо, освобождается большее количество кислорода в тканях при любом Po_2. Темные кружки соответствуют 50% насыщению гемоглобина кислородом («цена 50% насыщения гемоглобина кислородом»).

на P_5o — парциальное напряжение кислорода, при котором 50% гемоглобина связаны с кислородом (НЬо$_2$=50%) при pH 7,4 и температуре 37°С. Нормальная величина P_5o, как видно из рисунка 35, около 27 мм рт.ст. Смещение КДО вправо означает уменьшение способности гемоглобина связывать кислород при одновременном увеличении способности освобождать его в тканях и требует также большего Рао$_2$ для 50% насыщения гемоглобина кислородом. Из рисунка 35 также видно, что смещение КДО влево увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, снижает его способность отдавать кислород тканям, уменьшает Раог, при котором НЬО=50%.

В начале 30-х годов XX века Дж.Баркрофт и несколько позднее сотрудники кафедры физиологии Ленинградского педиатрического института А.Г.Гинецинский и И.И.Лихницкая показали, что КДО фетального гемоглобина (HbF) крови новорожденных животных и человека смещена влево по сравнению с КДО гемоглобина взрослых животных и человека (НЬА). Однако было также установлено, что в растворе сродство, т.е. способность связывать кислород, у НЬА большая, чем у HbF. Этот парадокс удалось объяснить лишь много позднее, когда было выявлено, что содержание в эритроцитах органических фосфатов — 2,3-дифосглицерата (2,3-ДФГ) и АТФ оказывает существенное влияние на КДО. НЬА, взаимодействуя с 2,3-ДФГ, уменьшает свою способность связывать кислород. HbF же не взаимодействует с 2,3-ДФГ, т.е. это увеличивает способность HbF связывать кислород, сдвигает КДО влево. Молодые эритроциты, имеющие больший уровень 2,3-ДФГ, хуже связывают кислород, чем старые, в которых уровень 2,3-ДФГ меньший. При хранении консервированной крови уровень 2,3-ДФГ падает, а значит, увеличивается сродство НЬА к кислороду, но снижается способность отдавать кислород в тканях. Отсюда понятно, что при массивных переливаниях длительно хранившейся крови возникает тканевая гипоксия.

Сдвигу КДО влево способствуют алкалоз, гипокапния, гипотермия и соответственно сдвигу КДО вправо — ацидоз (эффект Бора), гиперкапния, гипертермия. Из сказанного вытекает чрезвычайная важность для нормального кислородного снабжения тканей профилактики грубых нарушений КОС (ибо из-

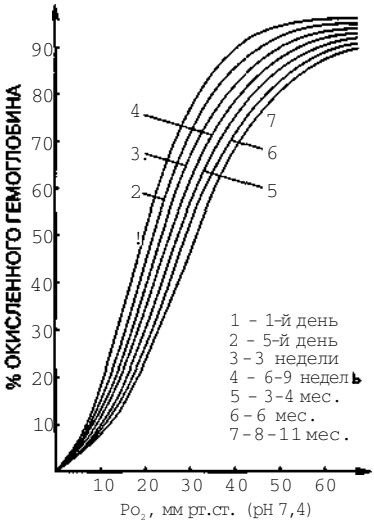


Рис. **18.2.** Сродство крови к кислороду (способность гемоглобина связывать кислород) у доношенных новорожденных в родах и у детей разного постнатального возраста (по Ф.Оски и МДеливориа-Пападопоулос, 1970).

Постепенное смещение кривой диссоциации гемоглобина вправо указывает на повышение способности крови освобождать кислород по мере взросления ребенка. Это снижение сродства гемоглобина к кислороду происходит благодаря снижению уровня гемоглобина F и повышению уровня гемоглобина А (см. табл. 18.4).

менение pH на 0,1 меняет P_5o на 2,5 мм рт.ст.). С возрастом, в связи в основном с уменьшением в эритроцитах содержания HbF, КДО сдвигается вправо (рис. 18.2).

Обратим внимание также на то, что если Pao_2 в артериальной крови в норме 90—100 мм рт.ст., то в венозной крови Paor = 40 мм рт.ст. На рисунке 18.3 видно, что в связи с изменениями КДО и падением уровня HbF с возрастом кислородная емкость крови уменьшается, но при этом доставка кислорода тканям, способность гемоглобина освобождать кислород увеличивается. Из этого же рисунка видно, что у детей с очень низкой массой тела при рождении в первые дни жизни освобождение гемоглобином кислорода в тканях меньшее, чем у доношенных новорожденных этого же возраста. Отсюда два важных следствия:

1. Чрезвычайная чувствительность этих детей к дефициту гемоглобина, анемии, алкалозу, гипотермии, при развитии которых либо возникают, либо резко усиливаются явления тканевой гипоксии.

2. Недостаточность лишь клинических данных для полноценного суждения о кислотно-основном и газовом состоянии крови, всего организма.

Значит, у детей с очень низкой массой тела при рождении в первые дни жизни особенно необходим регулярный мониторинг основных параметров газообмена, уровней эритроцитов и гемоглобина, КОС крови для принятия своевременных терапевтических решений, предотвращающих тканевую гипоксию или уменьшающих ее выраженность.

В заключение напомним, что гены, определяющие синтез α-цепей глобина и β-, γ-цепей глобина, картированы соответственно на 16 (16p13) и 11 (11p15) хромосомах. HbA состоит из цепей α_2, β2, HbF — a_2, γ_2. Стоит также напомнить, что на ранних этапах эмбриогенеза, когда кроветворение происходит в желточном мешке, синтезируются гемоглобины Gower 1 (ζ_2,ε2), Gower 2 (α_2,ε_2) и Portland (ε_2, γ_2).

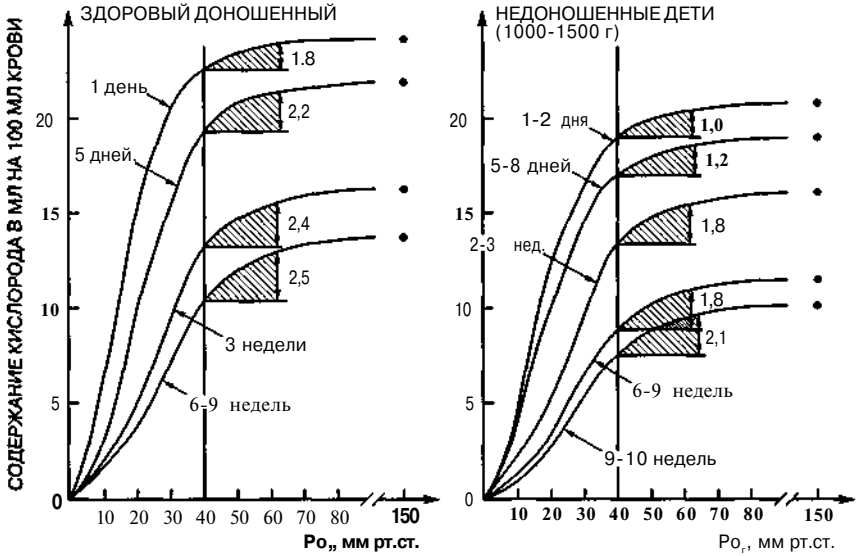


Рис. 18.3. Освобождение кислорода в тканях у доношенных и недоношенных детей разного возраста (по М.Деливориа-Пападопоулос и соавт., 1971).

Содержание кислорода в крови (функция гемоглобина) показано на оси ординат. Напряжение кислорода в крови — на оси абсцисс. Освобождение кислорода (доставка кислорода тканям) — показатель, оцениваемый по разнице между напряжением кислорода в артериальной крови (100 мм рт.ст) и венозной крови (40 мм рт.ст.). Как у доношенных, так и у недоношенных детей доставка кислорода в ткани (заштрихованные участки) повышается с возрастом. Это происходит несмотря на снижение с возрастом содержания кислорода в крови.

Очевидно, что болезни новорожденного, его гематологический статус во многом зависят от состояния матери во время беременности, ее питания, соматического статуса и др. (табл. 18.8).

АНЕМИИ

Анемия — снижение содержания эритроцитов и/или гемоглобина в единице объема крови более чем на 2 стандартных отклонения по сравнению с нормальными величинами. У новорожденных первой недели жизни как критерии анемии принимают следующие: уровень гемоглобина ниже 140 г/л (в капиллярной артериализированной крови), число эритроцитов — менее $4,5^{*}\ 10^{12}$/л, гематокритный показатель менее 0,38 л/л. Примерно эти же критерии пригодны и для диагностики анемий на второй неделе жизни, однако на 3-й неделе и позднее анемию диагностируют при уровне гемоглобина менее 120 г/л, числе эритроцитов — менее $4,0 \cdot 10^{12}$/л.

Анемии у новорожденных, так же как и у более старших детей, могут быть следствием:

1. Кровопотери (постгеморрагические анемии).

Таблица 18.8

Материнские факторы, ассоциирующиеся с гематологическими аномалиями у новорожденных

(OskiF.A. etal., 1982)

Факторы	Мать	Гематологические аномалии у ребенка
Инфекция	Цитомегалия	Желтуха, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения
	Токсоплазмоз	
	Сифилис	
	Краснуха	
	Коксаки В-инфекция	
	Простой герпес	
	Малярия	
	Парвовирусная инфекция	Анемия, водянка плода
Болезни	Красная волчанка	Тромбоцитопения,лейкопения и анемия, LE-фактор
	Злокачественная меланома	Меланома, гемолитическая анемия и тромбоцитопения
	Лимфогранулематоз	Лимфогранулематоз в раннем детстве (редко)
	Лейкоз	Лейкоз в раннем детстве (редко)
	Сахарный диабет	Полицитемия, желтуха, повышение уровня в крови HbA_{Ic} и HbF
	Гипертония	Нейтропения
	Тиреотоксикоз	Тромбоцитопения, плетора
	Болезнь Верльгофа	Тромбоцитопения
	Аутоиммунная гемолитическая анемия	Гемолитическая анемия, тромбоцитопения
	Эклампсия	Тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
Сенсибилизация к антигенам ребенка	Эритроциты	Гемолитическая анемия
	Лейкоциты	Лейкопения
	Тромбоциты	Тромбоцитопения
Лекарства, токсические вещества	Тиазиды	Тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия
	Гидралазин	Тромбоцитопения,лейкопения
	Хинин	Тромбоцитопения
	Препараты против моли, сульфаниламиды, антималярийные средства, нитрофураны, конские бобы	Гемолитическая анемия у ребенка с дефицитом Г-6-ФДГ эритроцитов
	Метиленовый синий при интраамниотическом введении	Гемолитическая анемия
	Дикумарол	Геморрагии
	Гидантоины-барбитураты	Геморрагии
	Ацетилсалициловая кислота	Геморрагии, удлинение длительности кровотечения, тромбоцитопатии
	Пенициллин	Кумбс-положительная гемолитическая анемия
	Эпидуральные анальгетики (прилокаин)	Метгемоглобинемия
	(бупивикаин)	Желтуха, снижение осмотической стойкости эритроцитов
	Окситоцин (избыток)	Желтуха, повышение осмотической стойкости эритроцитов
	Метадон	Тромбоцитоз

2. Повышенного разрушения эритроцитов (гемолитические анемии).

3. Нарушения продукции эритроцитов и/или гемоглобина (гипопластические и дефицитные анемии).

Если тяжелая анемия выявлена в первые часы и день жизни, то основными причинами ее могут быть кровопотери или повышенный гемолиз, а также внутриутробные инфекции, вызвавшие врожденную водянку. Третья группа анемий при рождении не выявляется.

В отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных анемию регистрируют у 2/3 новорожденных. Причем 70,5% новорожденных с анемиями — недоношенные дети (45,6% — дети со сроком гестации менее 32 нед.; Жетишев Р.А., 2002). Согласно данным Р.А.Жетишева, основными причинами анемии у новорожденных являлись:

- оперативные вмешательства (29,7%);
- внутриутробные инфекции и сепсис (14,7%);
- гемолитическая болезнь новорожденных (7,2%);
- внутрижелудочковые кровоизлияния 3–4 степени (6% всех новорожденных с анемиями).

Р.А.Жетишев, обсуждая столь частое развитие анемий у глубоко недоношенных детей (менее 32 нед. гестации), обратил внимание на то, что флеботомические потери (связанные с забором крови для исследования) у них составляли 11,7±1,6 мл/кг на одного пациента. У детей с ГБН эта величина была несколько ниже — 7,2±2,8 мл/кг, а в группе новорожденных с неонатальным сепсисом флеботомические потери были максимальными — 22,7+1,9 мл/кг. Объем забираемой крови был выше у детей, находившихся на ИВЛ, и зависел от продолжительности вентиляции. Например, у глубоко недоношенных с СДР, находящихся на ИВЛ, ежедневные флеботомические потери составляли 2 мл/кг, а потому неудивительно, что у 100% таких детей имеется анемия.

Классификации анемий по ведущему механизму развития, морфологии эритроцитов, степени тяжести, цветовому показателю, регенераторной способности костного мозга — смотри в нашем учебнике «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002).

Постгеморрагические анемии

S.Sharin (1987) обнаружила фетальные эритроциты у 50% беременных женщин из 600 обследованных. У 8% родильниц количество эритроцитов плода колеблется от 0,5 до 40 мл, и у 1 % трансплацентарные фетоматеринские трансфузии были столь велики, что привели к анемии у ребенка (кровопотеря при этом — более 40 мл). Считается, что у 1:1000 новорожденных фетоматеринская кровопотеря достигает 100 мл. В более ранних исследованиях G.Faxelius и соавт. (1977) установлено, что у 25% детей, поступивших в отделение интенсивной терапии новорожденных, выявлена анемия с ОЦЭ менее 25 мл/кг и у большинства новорожденных с тяжелой анемией причиной ее развития были геморрагии.

Этиология. *Фетальные геморрагии* могут быть следствием фетоматеринских трансфузий (спонтанных, спровоцированных амниоцентезом, наружным поворотом плода на голову или на ножку), межблизнецовой трансфузией (у 15% монозиготных двоен разница уровней гемоглобина составляет более 50 г/л).

Плацентарные геморрагии возникают при предлежании или отслойке плаценты, разрезе плаценты при кесаревом сечении, хориоангиомах, гематомах плаценты, мультидольчатости плаценты.

Пуповинные кровотечения бывают при гемангиомах пуповины, разрывах короткой или нормальной пуповины, наличии в пуповине аберрантных сосудов.

Послеродовые геморрагии, приведшие к постгеморрагической анемии, весьма различные: хирургические вмешательства, кефалогематомы, кровоизлияния под апоневроз, внутричерепные кровоизлияния (у детей с очень малой массой — внутрижелудочковые геморрагии), разрывы печени и селезенки, легочные кровотечения, кровоизлияния в надпочечники, внутренние органы, ретроперитонеальные. Как видно из изложенного выше, флеботомические потери (взятие крови для клинических и биохимических анализов) могут вносить существенный вклад в генез анемии у новорожденного.

Клиническая картина. *Острая постгеморрагическая анемия*. Типичные симптомы: бледность кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия, тахипноэ, приглушение сердечных тонов при аускультации и нежный систолический шум, мышечная гипотония, слабый легко истощаемый крик, вялость, «страдальческое, взрослое» выражение лица, стоны, стонущее дыхание, приступы апноэ. К сожалению, клиническая картина не всегда соответствует тяжести анемии. При острой кровопотере могут быть признаки гиповолемии (тахикардия, тахипноэ, нитевидный пульс, артериальная гипотензия, вялость, симптом белого пятна более 3 с) при нормальном цвете кожных покровов. Бледность может появиться лишь через несколько часов и даже позже. Описанный нами в 1964 г. признак острой постгеморрагической анемии — западение передней брюшной стенки — является, по-видимому, следствием спазма сосудов брюшной полости. Если бледность развилась, то важным признаком анемии является отсутствие ее динамики на фоне оксигенотерапии.

Гидремическая реакция в ответ на кровопотерю у новорожденных развивается сравнительно быстро, что и делает важным определение гематокритного показателя как раннего признака анемии, но в то же время гидремическая реакция может быть и избыточной — количество поступившей в кровоток тканевой жидкости может в 1,5 раза превышать объем потерянной крови. Если у детей первого года жизни и старше постгеморрагический шок развивается при потере 35% ОЦК, то у новорожденных это может произойти и при потере 10-15% ОЦК.

В то же время у некоторых новорожденных острая потеря 25% ОЦК и даже более порой не ведет к шоку. В частности, плод более устойчив к кровопотере, чем новорожденный, и описаны дети, потерявшие внутриутробно более половины ОЦК (выявленная кровопотеря — до 200 мл) и при рождении не имевшие признаков шока. Отсюда крайняя важность комплексной клинико-лабораторной оценки тяжести анемии у ребенка. Поэтому, если в анамнезе есть факторы риска развития постгеморрагической анемии, необходим полный клинический анализ крови ребенка при рождении и далее целесообразно определять уровень гемоглобина и гематокритный показатель в первые сутки жизни каждый 3 ч.

Важно помнить, что уровень гемоглобина в капиллярной крови на 25—50 г/л более высокий, чем в образце крови, взятом из центральной вены.

Капиллярный гематокрит также на 0,02—0,05 л/л выше, чем венозный. Кроме того, A.Zipursky (1987) обращает внимание на возможность технических ошибок при определении уровня гемоглобина. Согласно его исследованиям, если у ребенка уровень истинного гемоглобина, например, 160 г/л, то в 95% случаев уровень капиллярного гемоглобина будет колебаться в пределах 144—177 г/л. Поэтому важны повторные исследования для объективных суждений о выраженности анемии.

Оценивая возможные причины анемии, необходимо помнить и об иатрогенных факторах — заборах крови для исследований. Например, у ребенка с массой тела 1000 г имеется около 35—40 мл эритроцитов. При регулярном заборе крови для мониторинга КОС, электролитов крови, гликемии у детей с очень низкой массой при рождении вполне реально развитие иатрогенной постгеморрагической анемии. В крупных зарубежных неонатальных центрах иатрогенные кровопотери — основное показание для переливания эритроцитной массы новорожденным, ибо у ребенка в крайне тяжелом состоянии при лабораторном мониторинге КОС, основных биохимических параметров даже при использовании микрометодов, за сутки объем изъятой крови может составлять 2—8% ОЦК. Острая кровопотеря же 5—10% ОЦК у новорожденного требует компенсирующей гемотрансфузии.

При постгеморрагическом шоке клинические проявления могут развиться в течение ближайшего времени после кровопотери: тахикардия (свыше 160 уд./мин), тахипноэ, приступы апноэ, резкая артериальная гипотензия (у доношенного новорожденного систолическое давление — менее 50 мм рт.ст., а у недоношенных - менее 45 мм рт.ст., у детей с очень низкой массой тела при рождении — ниже 35—40 мм рт.ст.), признаками которой могут быть отсутствие прощупываемого пульса на лучевой и кубитальных артериях, олигурия или анурия, летаргия или кома. В то же время надо помнить, что развитие вышеописанной клиники II стадии шока может быть отдалено от момента кровопотери на 6—12 ч и даже 24 ч.

В анализе периферической крови (капиллярной) уровень гемоглобина и количество эритроцитов могут быть даже нормальными, но уже через несколько часов в результате гемодилюции уменьшаются. Анемия имеет нормохромный характер, могут быть тромбоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом влево и наличием ядерных эритроцитарных клеток. При постгеморрагическом шоке ОЦК всегда ниже 50 мл/кг массы тела, а центральное венозное давление — ниже 4 см вод.ст. (0,392 кПа) вплоть до отрицательных величин. При дифференциальном диагнозе с гемолитическими анемиями обращают внимание на то, что у детей с постгеморрагическими анемиями обычно не увеличены печень и селезенка, отсутствует желтуха, реакция Кумбса всегда отрицательна.

Хроническая постгеморрагическая анемия имеет несколько иную клинику: характерны бледность кожных покровов и слизистых оболочек, умеренная тахикардия с нежным систолическим шумом на верхушке сердца, тахипноэ. Могут быть увеличены печень и селезенка за счет развития в них экстрамедуллярных очагов кроветворения. При этом, если постгеморрагическая анемия вызвана кровоизлиянием в органы брюшной полости (надпочечники, печень, селезенку, а оно обнаруживается на вскрытии у 1—1,5% умерших новорожденных), то клиническая картина может быть как бы двухэтапной: умеренно выра-

женные признаки анемии сменяются на 3—5-й день жизни вследствие резкого нарастания гематомы и разрыва органов развитием клиники постгеморрагического шока и кишечной непроходимости или надпочечниковой недостаточности (клинику анемии при врожденном отеке плода — см. гл. XVII).

Важно отметить, что, несмотря на иногда очень тяжелую анемию при рождении (эритроциты - менее $2,0 \cdot 10^{12}$/л, гемоглобин - менее 90-100 г/л), клиника шока или тяжелой сердечной недостаточности при рождении обычно не развивается. Выявляют снижение концентрации гемоглобина в эритроците (из-за внутриклеточного отека), гипохромную микроцитарную анемию, низкие уровни сывороточного железа (ниже 12,5 мкмоль/л) и насыщения трансферрина (ниже 16%), но повышение общей железосвязывающей способности плазмы (выше 80 мкмоль/л). Постгеморрагические анемии — практически единственная возможная причина для развития железодефицитной анемии в период новорожденное™. Наиболее частой причиной хронической постгеморрагической анемии у новорожденных первой недели жизни являются фетоматеринские трансфузии.

Диагностируют фетоматеринские трансфузии на основании обнаружения эритроцитов плода в кровотоке матери и выявления у нее повышенного уровня фетального гемоглобина. Чаще используют тест Клейнхауэра—Бетке, в основе которого лежит феномен вымывания НЬА из эритроцитов в цитратно-фосфатном буфере. После соответствующей обработки мазки периферической крови матери эритроциты с HbF (эритроциты плода) видны как ярко-красные, тогда как эритроциты с НЬА (т.е. материнские) — как бледные «клеточные» тени. Если 1‰ всех эритроцитов у матери — фетальные, то кровопотеря плода при этом 5—10 мл; 1% эритроцитов плода в крови матери, по данным этого теста, соответствует примерно 50 мл крови плода.

Помимо фетоматеринских трансфузий, причиной развития хронической постгеморрагической анемии могут быть и послеродовые геморрагии, повторные взятия крови для лабораторных исследований. Особенно это характерно для рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений, хотя они, так же как и массивные внутрижелудочковые кровотечения, нередко осложняются острой постгеморрагической анемией и даже постгеморрагическим шоком. Послеродовые кровоизлияния во внутренние органы и головной мозг развиваются как следствие акушерской родовой травмы и нарушений в системе гемостаза, агрегатного состояния крови (наследственных и приобретенных коагулопатий, тромбоцитопений, тромбоцитопатий, декомпенсированного ДВС), а также на фоне перинатальной патологии (асфиксия, внутриутробные и приобретенные инфекции и пр.). В связи с физиологическим снижением уровня витамин-К-зависимых факторов свертывания крови на 3—5-й день жизни и одновременно снижением адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (в том числе иатрогенной, являющейся следствием избыточной лекарственной терапии с использованием более 3 тромбоцитарных ингибиторов) внутренние и внутричерепные кровоизлияния, кровотечения могут резко усиливаться или появиться в середине — конце первой недели жизни.

Лечение. Общие мероприятия не зависят от этиологии анемии: *температурная поддержка* (анемичные новорожденные быстро охлаждаются и нуждаются в дополнительном согревании); *кислородная поддержка* (анемия способ-

ствует уменьшению кислородной емкости крови), но вид кислородотерапии зависит от клинической картины — подача кислорода ребенку при помощи «воронки», «усов», кислородной палатки и др.; *энергетическая поддержка* (питание) — вид и способ питания зависят от состояния ребенка, например, при шоке — парентеральное питание, но необходимо помнить, что ребенок не должен голодать, ибо это резко ухудшает его адаптационные возможности.

Трансфузии эритроцитной массы давностью консервации не более 3 дней — идеальное заместительное средство возмещения острых кровопотерь. Европейское общество трансфузиологов так формулирует основные показания для трансфузий эритроцитной массы у новорожденных (Todd A., 1992):

- анемия с сократительной сердечной недостаточностью 5 мл/кг массы тела, медленно в течение 2–4 ч; при необходимости — повторные переливания;
- НЬ менее 100 г/л с симптомами анемии;
- НЬ менее 130 г/л у детей с тяжелыми респираторными болезнями;
- НЬ менее 130 г/л при рождении;
- 5-10% потеря общего объема циркулирующей крови.

А.Г.Румянцев и В.А.Аграненко (2002), придерживаясь в принципе сходных позиций, считают, что у новорожденных и недоношенных детей существуют следующие показания для трансфузии эритроцитной массы:

- острая кровопотеря 10% и более объема циркулирующей крови;
- при рождении ребенка Ht<0,4 л/л, НЬ<130 г/л; уровень НЬ<80 г/л у ребенка в стабильном состоянии, но клиническими признаками анемии;
- при выраженных клинических признаках анемии (бледность, сердечно-легочная недостаточность, приступы остановки дыхания, плохая прибавка в весе) и НК0,43л/л, НЬ<100 г/л;
- при остром кардиореспираторном заболевании, Ht<0,4 л/л, НЬ<130 г/л;
- хроническая анемия и клинические симптомы анемического синдрома: Ht<0,25-0,3 л/л, НЬ<80-100 г/л;
- значительная предоперационная кровопотеря: НЬ<80 г/л, операционная кровопотеря >15% ОЦК; послеоперационный уровень <80 г/л;
- при частом взятии проб крови для исследований (иатрогенная кровопотеря) до 10% ОЦК;
- замещение иатрогенной кровопотери (до 10% ОЦК) у больных без СДР в первую неделю жизни — Ht<0,4–0,3 л/л;
- дыхательная и застойная сердечная недостаточность, цианотичный ВПС - Ht<0,4 л/л, НЬ<130 г/л;
- анемия (НЬ<130 г/л) и тяжелая легочная недостаточность, приступы апноэ, тахипноэ, требующие ИВЛ;
- хроническая анемия с НЬ<80 г/л, не корригируемая медикаментозной терапией, или НЬ<100 г/л с клиническими проявлениями;
- установленный диагноз талассемии или серповидно-клеточной анемии, требующий поддержания эндогенной продукции гемоглобина повторными трансфузиями эритроцитов.

Переливание эритроцитной массы, а не цельной крови предпочтительнее из-за уменьшения риска передачи вирусных инфекций (различные варианты гепатита В, С, цитомегалия, ВИЧ и др.), сенсибилизации, реакции «трансплан-

тат против хозяина». Желательно всегда переливать эритроцитную массу медленно (3—4 капли в 1 мин), и тогда объем ее может доходить до 10—15 мл/кг массы тела ребенка. Обычно это приводит к подъему уровня гемоглобина на 20—40 г/л. Считается, что трансфузия 3 мл/кг эритроцитной массы (или 6 мл/кг цельной крови) приводит к подъему уровня гемоглобина на 10 г/л.

При тяжелых анемиях необходимое количество эритроцитной массы для переливания может быть высчитано *по формуле, предложенной П.Найбургом и Дж.Стокманом* (1977): необходимое количество эритроцитной массы (в мл) = масса тела ребенка (в кг) χ дефицит гемоглобина (в г/л) χ ОЦК (в мл/кг) и полученную величину разделить на 200. 200 — обычный уровень гемоглобина в эритроцитной массе в г/л. Например, у ребенка с массой тела 3 кг выявлена анемия с уровнем гемоглобина 100 г/л. Мы хотим достичь уровня гемоглобина 150 г/л, значит, дефицит гемоглобина равен 150—100=50 г/л. Требуемое количество эритроцитной массы 3,0· 85· 50:200, т.е. равно 64 мл. При очень низких уровнях гемоглобина у ребенка, как желательный уровень гемоглобина, по которому определяют дефицит гемоглобина, используют величину 130 г/л.

Показаниями к переливанию эритроцитной массы у новорожденных старше первых дней жизни являются уровни гемоглобина ниже 100 г/л, а у детей старше 10 дней — 81—90 г/л. Во избежание осложнений массивной гемотрансфузии (острая сердечная недостаточность, цитратная интоксикация, калиевая интоксикация, синдром гомологичной крови) общий объем гемотрансфузии не должен превышать 60% ОЦК. Остальной недостающий объем восполняют 5% раствором альбумина, свежезамороженной плазмой, изотоническим раствором натрия хлорида или раствором Рингера. Если ребенку, находящемуся в постгеморрагическом шоке, нет технической возможности срочно начать переливание крови или эритроцитной массы, то инфузионную терапию начинают вышеупомянутыми растворами или реополюкином, ибо несоответствие объема циркулирующей крови и емкости сосудистого русла должно быть ликвидировано немедленно, так как это основная причина, вызвавшая шок и поддерживающий его фактор. При этом пределом гемодилюции в первые часы жизни считается гематокритный показатель 0,35 л/л и число эритроцитов $3,5 \cdot 10^{12}$/л. Когда эти показатели есть у ребенка, переливать надо лишь эритромассу или кровь.

Эритроцитная масса практически не содержит факторов свертывания крови и тромбоцитов, а следовательно, гемостатический потенциал ее ниже, чем цельной крови. Поэтому у детей с геморрагическим синдромом при восполнении кровопотери желательно использовать цельную кровь. Замороженная и правильно хранящаяся эритроцитная масса вполне может быть использована для ликвидации дефицита гемоглобина и эритроцитов при дробных гемотрансфузиях.

Об эффективности терапии острой постгеморрагической анемии судят по нормализации окраски и температуры кожи и слизистых оболочек, повышению систолического артериального давления до 60 мм рт.ст., восстановлению диуреза. При лабораторном контроле: уровень гемоглобина поднимается до 120-140 г/л, гематокритный показатель - до 0,45-0,5 л/л, ЦВД - в пределах 4—8 см вод.ст. (0,392—0,784 кПа), ОЦК — выше 70—75 мл/кг (о фармакотерапии при выведении ребенка из состояния шока см. гл. XIX).

Если острая кровопотеря, вызванная внутренними кровотечениями, требует хирургического вмешательства, то выведение ребенка из шока является обязательным компонентом предоперационной подготовки. Хирург должен работать в тесном контакте с педиатром-реаниматологом, ибо иногда подъем артериального давления при выведении ребенка из шока приводит к резкому усилению внутреннего кровотечения. При наружных кровотечениях следует предпринять меры к местной гемостатической терапии. При любой кровоточивости показано внутримышечное введение витамина К в дозе 2—5 мг.

После стабилизации ОЦК и ЦВД, но при сохраняющихся артериальной гипотензии и/или олигурии (диурез менее 1 мл/кг/ч) назначают допамин внутривенно капельно или микроструйно по 5 мкг/кг/мин (стартовая доза): 1 мл 0,5% раствора допамина и 5 мл 1% раствора АТФ разводят в 100 мл 10% раствора глюкозы, введение начинают с 2 капель/кг/мин, под контролем АД и диуреза. Если желаемая динамика отсутствует, интенсивность вливания допамина увеличивают до 3—4 капель/кг/мин, и тогда вводимая доза будет соответственно равна 7,5-10 мкг/кг/мин (подробнее - см. гл. XIX).

При хронических постгеморрагических анемиях показания к гемотрансфузии ставят на основании клинико-лабораторных сопоставлений. В первую неделю жизни обычно признаков сердечно-сосудистой недостаточности и тканевой гипоксии у ребенка не бывает при уровнях гемоглобина 110—120 г/л, а в последующем при уровне выше 100 г/л. Однако у некоторых детей они могут развиться и при несколько больших величинах гемоглобина — тахикардия, тахипноэ при отсутствии легочной патологии, увеличение печени и селезенки, склонность к отечному синдрому. Таким детям необходимо ввести эритроцитную массу. Бесспорным показанием для дробных вливаний эритроцитной массы у детей первой недели жизни считают уровень гемоглобина 100 г/л и ниже, а позднее — менее 80 г/л (у недоношенных детей старше 3 нед. — 70 г/л).

Р.А.Жетишев (2002) разработал следующий алгоритм для решения вопроса о заместительной трансфузии эритроцитной массы (ЭМ) недоношенным новорожденным детям, находящимся на искусственной вентиляции легких:

а) при ОЦК менее 60 мл/кг или венозном гематокрите меньше 33% детям, находящимся на ИВЛ с концентрацией О2 в воздушно-кислородной смеси более 35%, показано экстренное переливание ЭМ;

б) при ОЦК в диапазоне 60—70 мл/кг или венозном гематокрите — 33—38% и снижении сатурации крови либо нарастании тахикардии и падении давления в ответ на 10% снижение кислорода во вдыхаемой кислородно-воздушной смеси также показано экстренное переливание ЭМ;

в) в случаях, когда ОЦК находится в диапазоне 60—70 мл/кг или венозный гематокрит — 33—38%, ребенку, еще нуждающемуся в ИВЛ, показано плановое введение ЭМ;

г) во всех прочих случаях, не связанных с острой кровопотерей, можно воздержаться от трансфузии эритроцитной массы, продолжив наблюдение за пациентом.

ОЦК у новорожденных достаточно просто можно определять при помощи индикатора дефицита циркулирующей крови фирмы «РИК».

Учитывая неизбежное развитие железодефицитной анемии у детей, перенесших даже средней тяжести постгеморрагическую анемию, им с 2-недельно-

го возраста необходимо давать *препараты железа* в дозе по утилизируемому железу 2 мг/кг массы тела 3 раза в день внутрь. Парентеральное введение препаратов железа — нежелательно, ибо это увеличивает риск септического течения бактериальных инфекций.

Рекомбинантный эритропоэтин (отечественный препарат эпокрин), назначаемый 3 раза в неделю в дозе 200 ЕД/кг подкожно (всего 10 инъекций), существенно повышает эффективность терапии препаратами железа.

Одновременно назначают внутрь витамины С, В2, В^, Р, Е, А в дозах, вдвое превышающих физиологические потребности.

Гипопластические и апластические анемии

Анемии с изолированным дефектом продукции эритроидных элементов очень редки в периоде новорожденное™ и обычно их первые проявления развиваются позже.

Врожденная гипопластическая анемия Даймонда—Блекфана (ВГА) — изолированная гипоплазия эритроидного ростка костного мозга с полностью нормальными миелоидной и мегакариоцитарной линиями дифференцировки. Если в норме соотношение миелоидных/эритроидных бластных и дифференцирующихся клеток в костном мозге составляет 5—6:1, то при ВГА доходит до 50—200:1. Этиология и патогенез ВГА не вполне ясны. Описаны семьи как с аутосомно-доминантным, так и аутосомно-рецессивным наследованием. Уровень эритропоэтинов в крови и моче больных повышен, но выявлена нечувствительность эритроцитарных клеток-предшественниц и менее дифференцированных гемопоэтических клеток к эритропоэтину. Имеется также дефект добавочных клеток, повышенная гибель в результате апопотоза эритроидных клеток в костном мозге. У части больных обнаружены плазменные ингибиторы эритропоэза, у части — повышенное количество Т-супрессоров, у части — измененный уровень активности в эритроцитах энзимов синтеза пиримидиновых нуклеотидов (в частности, повышенная активность аденозидезаминазы), у части — ингибиторы межклеточного взаимодействия. Не исключено, что ВГА гетерогенна по патогенезу. Во всяком случае, примерно у 2/3 больных с ВГА наблюдается ответ на терапию глюкокортикоидами и нет повышенного количества Т-супрессоров, а 1/3 больных резистентна к ней, и у них обнаружена опосредованная лимфоцитами супрессия эритропоэза.

Только у 25% больных с ВГА анемия выявляется при рождении или в первые две недели жизни, у остальных — на 2—3-м месяце жизни и редко позднее. Масса тела при рождении лишь у 10% больных — менее чем 2500 г. В клинике обращает на себя внимание прогрессирующая бледность, слабость сосания, вялость, апатичность. Иногда бывает очень умеренное увеличение размеров печени и селезенки. У 25% больных с ВГА обнаруживаются врожденные аномалии: трехфаланговые большие пальцы кистей, двухцветные волосы на голове, вздернутый нос, широкая переносица, толстая верхняя губа и др.

У детей с ВГА всегда несколько повышен уровень фетального гемоглобина, обнаруживаются гетерогенность популяции эритроцитов, но большая часть их — макроциты (средний объем эритроцитов обычно более 100 мкм^3), экспрессированный на поверхности эритроцитов «Ь>-антиген, подъем активности

аденозиндезаминазы в эритроцитах, уровень гемоглобина в крови обычно выше 40 г/л, тогда как при ВГА гемоглобин 30—40 г/л.

Дифференциально-диагностическими признаками являются упомянутые выше изменения в костном мозге (с интактным миелоидным и мегакариоцитарным ростками), малое количество ретикулоцитов в периферической крови, несмотря на анемию (в первые недели жизни может отмечаться транзиторный умеренный ретикулоцитоз). Особенно важен дифференциальный диагноз с транзиторной эритроидной гипоплазией при парвовирусной инфекции В^, которая держится чаще 2—4 нед. и далее без всякого лечения проходит. При транзиторной эритробластопении анемия выявляется обычно по окончании периода новорожденности с максимальным развитием в 2—3 г. В отличие от ВГА анемия при ней не макроцитарная, а нормоцитарная.

Основное лечение ВГА — назначение глкжокортикоидов (преднизолон) в дозе 2 мг/кг/сут., но в последнее время предпочитают метипред в дозе 10 мг/кг 1 сут. (3—5 дней), трансфузии эритроцитной массы. Андрогены не эффективны. Трансплантация аллогенного костного мозга — единственно высокоэффективный метод лечения.

Апластические кризы при наследственных гемолитических анемиях и врожденный отек плода с парциальной гипоплазией эритроидного ростка может быть обусловлен парвовирусной инфекцией **В^.**

Приобретенная гипопластическая анемия у новорожденного может быть обусловлена назначением левомицетина. У таких больных обычно имеются нейтропения и тромбоцитопения, ретикулоцитопения и гипоцеллюлярный костный мозг. Лечение — трансплантация костного мозга.

Врожденная панцитопения Фанкони (апластическая анемия Фанкони) — наследственно обусловленное заболевание с врожденными аномалиями и нарушенным ответом на повреждения ДНК. Гетерозиготное носительство встречается с частотой около 1:300. Врожденные аномалии чаще следующие: пятна гиперпигментации (чаще в виде «кофейных пятен»), отсутствие или гипоплазия больших пальцев рук, полидактилия и другие аномалии костей (отсутствие лучевой кости, позвонка, аномалии ребер и др.), микроцефалия, пороки сердца, глаз (чаще микрофтальмия), мочеполовой сферы (гипогениталия, пороки развития почек) и др. Дети обычно рождаются с малой массой и длиной тела, прибавки массы тела и роста невелики. Гематологические аномалии редко выявляются с рождения, но нередко родители обращают внимание на бледность ребенка с периода новорожденности. Обычно полные гематологические проявления синдрома развиваются у детей на втором году жизни и даже позже: апластическая анемия в сочетании с тромбоцитопенией и лейкоцитопенией. Чаще раньше выявляют тромбоцитопению, далее — нейтропению и лишь позже анемию. При кариотипировании лимфоцитов обнаруживаются самые разнообразные хромосомные аномалии (разрывы, транслокации и др.), особенно при добавлении в культуру митоцина С или диепоксибутана. Считается, что дефектные гены, ответственные за нарушенные репаративные свойства организма, локализованы в 22 и 20 хромосомах.

При установленном диагнозе показано лечение комбинацией глюкокортикоидов (3 мг/кг/сут. преднизолона) и андрогенов (оптимально даназол — аттенурированный андроген, обладающий минимальной андрогенной активное-

тью), а в резистентных случаях — трансплантация костного мозга. Больной должен быть обследован в специализированном гематологическом отделении, где и ставят диагноз.

Врожденные дизэритропоэтические анемии (ВДА) — группа болезней с наследственным расстройством эритропоэза, характеризующимся мультинуклеолярностью эритробластов, вторичным гемохроматозом. Описано четыре варианта заболевания. Общими для них являются морфологические признаки изменений в эритробластах и нормобластах, но их находят и в гранулоцитарном, и в мегакариоцитарном ростках (атипичная гиперсегментация). При II варианте ВДА эти аномалии максимально выражены (в мембранах эритроцитов обнаружен аномальный лактозамингликан). При I типе ВДА в костном мозге выражены мегалобластоидные изменения. При I и III типе ВДА эритроциты в периферической крови крупные — макроцитоз, а при II и IVтипе типичен анизопойкилоцитоз, анизохромия. При всех вариантах ВДА неэффективный эритроцитопоэз заключается в преждевременном внутрикостномозговом разрушении клеток эритроидного ряда, вероятно, из-за дефектности их мембран. Путь разрушения — апоптоз. Несмотря на название — «врожденные дизэритропоэтические анемии», у большинства больных клинические проявления возникают в школьном возрасте: периодически усиливающаяся желтуха, темная моча, легкая и средней тяжести анемия, спленомегалия, варьирующая гепатомегалия, холелитиаз. В дальнейшем появляются признаки гемосидероза и гемохроматоза (пигментация, увеличение печени, расстройства со стороны легких, диабет, гипогонадизм и др.). Важными клинико-лабораторными аргументами в пользу ВДА являются относительно невысокий ретикулоцитоз, морфологические изменения эритроцитов в периферической крови и эритродиных клеток — в костном мозге. Лечение — симптоматическое: десфероксамин при гемосидерозе, при тяжелых анемиях, требующих частых гемотрансфузий, — спленэктомия.

Дефицитные анемии

Физиологическая анемия младенцев. А.Ф.Тур (1957) называл ее «доброкачественная конституциональная анемия». Эритропоэз у плода высокоактивен, свидетельством чего является высокий уровень эритропоэтинов в крови (табл. 18.9), а также гораздо большие, чем у детей старшего периода новорожденное™ и взрослых, уровни ретикулоцитоза, гемоглобина и эритроцитов при рождении.

Таблица 18.9

Уровень эритропоэтина в сыворотке крови у детей раннего возраста
(Yamashita H. etal., 1994)

Возраст после рождения, дни	Уровень сывороточного эритропоэтина, мИЕ/мл
0-6	33±31,4
7-50	11,7+3,6
51-100	21,1+5,5
101-150	15,1+3,9
151-200	17,8+6,3
более 200	**23,1+9,7**

Сразу после рождения уровень окисленного гемоглобина крови повышается с 50 до 95%, что, вероятно, и приводит к угнетению эритропоэза, свидетельством чего является исчезновение из периферической крови в первые же дни жизни ядерных форм эритроцитов, неопределяемый уровень эритропоэтина крови в середине первой недели жизни и резкое уменьшение количества ретикулоцитов (см. табл. 18.1, 18.2).

Через несколько дней после рождения начинается снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина. Максимум этого физиологичного снижения активности эритропоэза приходится на возраст 6–8 нед., после чего активируется синтез эритропоэтинов и гемоглобина. У здоровых доношенных детей минимальные уровни гемоглобина крови отмечают в 2–3 мес. — 120 г/л. Это средняя величина, а нижняя граница нормы (5% центиля) приходится на уровень гемоглобина — 95—100 г/л.

Чем обусловлена столь низкая гемоглобинемия? Считают, что основную роль играют высокие темпы прироста массы тела и роста ребенка, с одной стороны, и низкая активность эритропоэза, гемоглобинопоэза — с другой. Чем выше темпы прироста массы тела (т.е. увеличение массы тела за единицу времени — неделю, месяц и т.д.), тем больше концентрация гемоглобина крови не соответствует приросту общего количества гемоглобина, гемосодержащих белков в организме. A.Zipursky и соавт. (1987) обращают внимание на то, что и у новорожденных, и у детей в 6–8 нед. жизни выявлена очень слабая корреляция между объемом циркулирующих эритроцитов и венозным гематокритным показателем; концентрацией гемоглобина, гематокритным показателем и продукцией эритроцитов.

А.Ф.Тур писал о детях с доброкачественной конституциональной анемией: «Даже самый подробный анализ и объективное обследование не обнаруживают в таких случаях никаких погрешностей в общих гигиенических условиях жизни и диететике, а также дефектов общего физического и психического развития ребенка... Несмотря на самое энергичное лечение, анемия еще долгое время остается без всяких изменений, но затем самопроизвольно исчезает». К этим словам нечего добавить. Единственно отметим, что у таких детей концентрация 2,3-ДФГ в эритроцитах повышена; кроме того, надо помнить о необходимости исключения у каждого конкретного ребенка наиболее распространенных дефицитных состояний, приводящих к анемии, — дефицит железа, витаминов, скрытые очаги инфекции, наследственная патология.

При исключении всех этих причин за рубежом полагают, что можно считать ребенка здоровым, несмотря на уровень гемоглобина в крови менее 110 г/л (но не менее 95—100 г/л). При более низких величинах гемоглобинемии показано назначение рекомбинантного эритропоэтина в сочетании с препаратами железа.

Анемия недоношенных. Выделяют раннюю анемию недоношенных, развившуюся в первые 2 мес. жизни, и позднюю — после 3 мес. Если относительно патогенеза поздней анемии недоношенных все исследователи пришли к единодушному мнению о ведущей роли дефицита железа (конечно, при исключении других ее причин у конкретного ребенка — очагов инфекций, оккультных кровотечений и др.), то генез ранней анемии до сих пор не вполне ясен.

При рождении недоношенные дети имеют количество железа в пересчете на 1 кг массы тела аналогичное тому, которое имеется и у доношенных детей.

Нет у них и дефицита других гемопоэтических факторов (витаминов и др.). Однако темп прироста массы тела в первые месяцы постнатальной жизни у них гораздо больший, чем у доношенных детей. Поэтому на фоне угнетения эритропоэза, меньшей продолжительности, чем у доношенных детей, жизни эритроцитов (одной из причин является больший уровень у недоношенных, по сравнению с доношенными детьми, фетального гемоглобина) у них к 1,5—2 мес. жизни при массе тела при рождении от 1500 до 2000 г в среднем уровень гемоглобина крови снижается до 100 г/л, а при массе тела при рождении 1000—1500 г — даже до 90 г/л. Речь идет о средних величинах, а у отдельных детей, не имеющих каких-либо соматических болезней, уровень гемоглобина снижается даже до 80 г/л и менее.

Считается, что причиной этого является не только низкий синтез эритропоэтинов, но и малая (или даже полное отсутствие) чувствительность костного мозга к эритропоэтинам. В то же время у отдельных детей в связи с особенностями течения беременности и питанием матери, ее соматическими заболеваниями могут развиться дефициты железа (гипохромный, микроцитарный характер анемии, другие клинические признаки *дефицита железа* — см. учебник «Детские болезни». СПб: Питер, 2002), *фолиевой кислоты* (макроцитоз эритроцитов, гиперсегментация нейтрофилов, умеренные лейкопения и тромбоцитопения, гиперпластический костный мозг с мегалобластоидными изменениями, задержка прибавок массы тела и роста, психомоторного развития), *витамина Е* (анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов, ретикулоцитоз, укороченная продолжительность жизни эритроцитов, иногда гемолитические кризы, отеки, тромбоцитоз), *витамина* B_{12} (макроцитарная мегалобластическая анемия, глоссит, «лакированный язык», снижение аппетита и прибавок массы тела, умеренное увеличение печени и селезенки, неврологические расстройства по типу периферической миелопатии и др.). Особенно большое значение придается в последние годы дефициту витамина Е, который особенно характерен для детей с очень низкой массой тела, длительно получавших кислородотерапию из-за избыточной активации у них перекисного окисления липидов и ограниченной активности ферментов антиоксидантной защиты (прежде всего низкой активности супероксиддисмутазы).

Частота ранней анемии недоношенных, по данным В.П.Бисяриной и Л.М.Казаковой (1979), на первом месяце жизни — 5%, а на втором — 16%. Клинически ранняя анемия недоношенных проявляется бледностью кожных покровов и слизистых оболочек, а при снижении уровня гемоглобина в крови ниже 80 г/л — снижением двигательной активности и мышечного тонуса, тахикардией с нежным систолическим шумом на верхушке, тахипноэ, приступами апноэ, ухудшением аппетита и прибавок массы тела.

Лечение ранней анемии недоношенных сводится прежде всего к выявлению и устранению причин, которые могли вызвать другие виды анемий. Очень важно рациональное питание, а при искусственном вскармливании — использование только смесей, адаптированных для недоношенных детей (о добавлении витаминов к питанию — см. гл. VIII). Очень важны прогулки на улице, массаж и гимнастика, профилактика рахита.

Специфическая терапия не разработана. Многочисленные попытки лечить всех детей с ранней анемией недоношенных препаратами железа, большими

дозами витаминов B_{i2}, B^, E и др. успеха не принесли. Назначение препаратов железа парентерально таким детям — опасно, ибо увеличивает риск сепсиса, а на анемию эффекта не оказывает. При клинико-лабораторном выявлении упомянутых выше дефицитов соответственно отдельным детям может быть и показано лечение препаратами железа или фолиевой кислотой, витамином Е и др. A.Zipursky и соавт. (1987) рекомендуют с возраста 1 нед. назначать витамин Е всем глубоко недоношенным детям в дозе 25 ИЕ/сут.

Рекомбинантный эритропоэтин в сочетании с препаратами железа — наиболее эффективный метод лечения. Р.А.Жетишев (2002), используя отечественный препарат эпокрин (200 ЕД/кг 3 раза в нед., курс 10 инъекций) в комбинации с препаратами железа (2 мг/кг/сут. элементарного железа внутрь), наблюдал достоверное улучшение показателей красной крови у детей с ранней анемией недоношенных по сравнению с аналогичной группой детей, не получавших эпокрин.

Показанием к переливанию эритроцитной массы считается концентрация гемоглобина в крови менее 65—70 г/л, гематокрит менее 0,3 л/л, хотя гемотрансфузии могут быть показаны и при более высоких уровнях гемоглобина (но обычно не выше, чем 90 г/л), если у ребенка с анемией при отсутствии других причин обнаруживаются тахикардия более 160 в 1 мин, тахипноэ более 60 в 1 мин, приступы апноэ или кардиомегалия (на рентгенограмме). До сих пор показания к трансфузиям эритроцитной массы зависят как от знаний врача, так и его искусства. Признаки гипоксии у глубоко недоношенного ребенка при отсутствии верифицированной патологии сердца и легких, мозга могут быть показанием для трансфузии эритроцитной массы при уровне гемоглобина 80-90 г/л.

Согласно R.G.Strauss (1991), в США ежегодно рождается примерно 38 000 детей с массой тела менее 1500 г и 80% из них получают неоднократные трансфузии эритроцитной массы, в основном для возмещения флеботомических потерь.

Прогноз при ранней анемии недоношенных всегда благоприятный. Для профилактики поздней анемии недоношенных с 1—1,5-месячного возраста им следует назначать препараты железа — 2 мг/кг/сут. 3 раза в день внутрь (доза по утилизируемому железу).

Железо-, витамино-, протеинодефицитные анемии. Микроэлементодефицитные анемии как первичные на первом месяце жизни развиваются исключительно редко. Многочисленные исследования показали, что уровни железа, трансферрина, фолиевой кислоты, витамина B_{12} в пуповинной крови гораздо более высокие, чем в крови матерей. По мнению большинства исследователей, даже если у матери во время беременности был легкий или средней тяжести дефицит железа либо указанных витаминов, то в пуповинной крови уровни их нормальные. В то же время дети, родившиеся от таких матерей, имеют меньшие депо железа и уже в первом квартале жизни (особенно недоношенные с очень малым сроком гестации) склонны к развитию клинически выраженных проявлений этих дефицитов. Поэтому в смеси для искусственного вскармливания всегда добавляют среди прочих ингредиентов железо, витамины B_c, E, B^. Склонны к развитию дефицитов витаминов дети, находящиеся на полном парентеральном питании, после хирургической резекции части кишечника (синдром корот-

кой кишки), с мальабсорбцией. Поэтому за рубежом и предусмотрено обязательное добавление к парентеральному питанию витаминов (см. гл. VI).

Метгемоглобинемия

Метгемоглобин, в отличие от обычного гемоглобина, содержит не восстановленное железо (Fe^{++}), а окисленное (Fe^{+++}). В процессе обратимой оксигенации оксигемоглобин (HbO_2) частично окисляется в метгемоглобин (MtHb). За сутки *in vivo* происходит окисление 0,5—3,0% HbOj от общего количества гемоглобина, но под влиянием ферментных систем, основными из которых являются цитохром b и НАДН-зависимая редуктаза (диафораза I, метгемоглобин-редуктаза), железо MtHb быстро восстанавливается, и уровень MtHb в крови не превышает 0,5—2,0%. Активность этого энзима существенно снижена у здоровых доношенных новорожденных и очень низка у недоношенных детей. Подъем активности до уровня у взрослых происходит к 4 мес. жизни.

У новорожденных повышение уровня в крови MtHb связывают с окислительным стрессом в родах, но исследования, проведенные в разных центрах, в том числе и на нашей кафедре, показали, что подъем MtHb невелик даже в крови тяжелобольных новорожденных с выраженным повышением активности продуктов перекисного окисления липидов при гипоксиях, желтухах и др.

Когда уровень MtHb составляет более 15 г/л, кожа становится цианотично-смуглой, не меняющей окраску при кислородотерапии, и кровь приобретает коричневую, шоколадную окраску. При остром повышении уровня MtHb до 20% возникают признаки гипоксии, а при повышении до 70% — кома и смерть. Метгемоглобинемия может быть наследственной и приобретенной.

Наследственные метгемоглобинемии могут быть следствием:

- ферментопатии — очень низкой активности (или даже отсутствия) метгемоглобинредуктазы (MtHb-R);
- М-гемоглобинопатии, т.е. синтеза в организме аномальных глобинов, содержащих а- или β-цепи в окисленной форме (обусловлены замещением либо проксимального, либо дистального гистидинов в аномальной цепи на тирозин).

Наследственная ферментопеническая метгемоглобинемия (НФМ) наследуется по аутосомно-рецессивному типу с частотой гетерозиготного носительства около 1% населения Земли. Среди некоторых народов частота гетерозиготного носительства дефицита MtHb-R гораздо более высокая, в частности среди якутов - 7% (Ю.Н.Токарев).

У гомозигот с рождения выявляется цианоз кожи и видимых слизистых оболочек, особенно заметный в области губ, носа, мочек ушей, ногтевого ложа, полости рта. Спектр окрашивания варьирует от серо-землистого до темно-фиолетового. Заболевание носит доброкачественный характер. При уровне MtHb, превышающем 30% и более, дети становятся возбужденными, усиливаются типичные для них тахикардия, тахипноэ, цианоз, могут появиться приступы апноэ. Количество эритроцитов и уровень гемоглобина в единице объема крови повышены, но из-за того, что MtHb не способен к оксигенации, ткани испытывают гипоксию, т.е. имеется «скрытая» анемия. Развитие детей при отсутствии наслоения другой патологии существенно не страдает.

М-гемоглобинемия. При мутации в α-цепи глобина дети цианотичны с рождения, при мутации в β-цепи цианоз появляется с 3–6 мес. жизни, когда происходит замена основной части HbF на HbA. Клиника та же, что и при НФМ.

Диагноз основан на том, что у детей с очень смуглой коричневой кожей, цианозом не находят причин для этого — отсутствуют болезни сердца (врожденные пороки синего типа), легких, надпочечников. Мысль о присутствии MtHb в крови легко подтвердить — осторожно в течение 30 с помахать фильтровальной бумажкой, на которую нанесена капля крови больного и рядом — капля обычной крови. Обычная венозная кровь становится красной из-за наличия в ней HbO_2, тогда как при метгемоглобинемии кровь продолжает оставаться коричневого цвета. Если эта проба оказалась положительной, необходимо углубить обследование: определить уровень MtHb цианогемоглобиновым методом, активность НАДН-зависимой MtHb-R, электрофорез гемоглобинов и т.д.

Приобретенные метгемоглобинемии развиваются у гетерозигот НФМ, лиц с гемоглобинопатиями, при использовании долго хранившихся лекарств, в том числе фенацетина, сульфаниламидов, анилина и его дериватов, а также воды и продуктов с большим количеством нитритов и нитратов (колодезная вода, а иногда и водопроводная вода, колбаса, баночные мясные консервы, овощи и фрукты, выращенные с использованием нитритных и нитратных удобрений), некоторых «народных» настоев трав и кореньев, имеющих «сладкий дух нитратов».

Лечение. У взрослых обычно начинают лечение, если уровень MtHb более 40%. Новорожденным и грудным детям назначают аскорбиновую кислоту (0,1–0,15 внутрь 3 раза вдень) или рибофлавин по 0,01 внутрь 2–3 раза в день. Возможно введение метиленового синего (препарат хромосмон) в дозе 1–2 мг/кг внутривенно. Уровень MtHb уже через час нормализуется, но, к сожалению, через 2–3 ч уровень вновь повышается, поэтому препарат дают внутрь в той же дозе 3 раза в день. Если повторные введения метиленового синего не эффективны, то детей обследуют на М-гемоглобинемии или дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов.

НЕЙТРОПЕНИИ

Нейтропенией принято считать снижение количества нейтрофилов в периферической крови до менее 1500 в 1 мкл. Однако в раннем неонатальном периоде в связи с физиологической активацией гранулоцитопоэза (сочетается с значительно повышенными при рождении и в первые часы жизни уровнями в крови гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов) эта величина иная (см. табл. 14.11, 18.1, 18.10). Напомним, что величинами ниже нормы считаются меньшие 5% центиля. Лимфоцитопения — количество лимфоцитов менее 800 в 1 мкл, а лейкопения — количество лейкоцитов менее 3000 в 1 мкл (в раннем неонатальном периоде — количество лейкоцитов менее 5000 в 1 мкл).

Поскольку белые кровяные клетки играют важнейшую роль в противоинфекционном иммунитете, все виды снижения их количества — фактор высоко-

Таблица 18.10

Изменения количества полиморфноядерных нейтрофилов у здоровых доношенных новорожденных в 1 мкл крови
(по Дж.Грегори и И.Хэю, 1972)

Постнатальный возраст	5% центиля	Медиана	95% центиля
Роды	4120*	7750	14600
6ч	6640*	12500	23500
12ч	6640*	12500	23500
18 ч	6370*	11000	20700
24 ч	4830*	9200	17100
36 ч	3820*	7200	13400
48 ч	3080*	5800	10900
3 дня	2550	4800	9040
4 дня	2260	4250	8000
5 дней	2040	3850	7250
7 дней	1800	3400	6400
10 дней	1730	3250	6120
2нед.	1700	3200	6020
3–4 не д.	1650	3100	5850

*5% центиля для недоношенных детей, вероятно, 3000 клеток в 1 мкл или даже меньше.

го риска развития инфекции. Наиболее опасны в плане очень высокого риска развития инфекций состояния, при которых у детей по окончании периода новорожденное™ и у взрослых количество лейкоцитов менее 1500 в 1 мкл, нейтрофилов — менее 500 в 1 мкл, лимфоцитов — менее 400 в 1 мкл периферической крови.

Нейтропении бывают наследственными и приобретенными. О наследственных дефектах количества и качества гранулоцитов смотри в учебнике «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002), монографии Н.А.Алексеева «Клинические аспекты лейкопений, нейтропении и функциональных нарушений нейтрофилов» (СПб: Фолиант, 2002).

Приобретенные нейтропении. Новорожденные склонны к лейко- и нейтропениям вследствие (Christensen R. et al., 1983):

- относительно небольшого костномозгового резерва хранения;
- быстрого использования пула хранения нейтрофилов при стрессе;
- максимальности костномозговой продукции нейтрофилов и отсутствие у костного мозга возможности ее повышать при необходимости в случае инфекции.

Эти выводы R.Christensen и соавт. (1983) сделали, исходя из результатов исследования новорожденных животных. Они выявили, что в нормальных условиях пул хранения у новорожденных животных составляет 15% от всех гемопоэтических клеток на 1 кг массы тела, а у взрослых — 34%. При стрессовых состояниях у новорожденных животных используется до 80% нейтрофилов пула хранения, тогда как у взрослых — около 15%. Количество клеток-предшественниц у взрослых животных составляет $1{,}5–2{,}5 \cdot 10^9$/кг, из них 33% являются пролиферирующими, а у новорожденных — $0{,}5–1{,}0 \cdot 10^9$/кг и около 75% пролиферируют. Есть все основания полагать, что у новорожденных детей особенности гемопоэза принципиально сходные.

Неинфекционные нейтропении в первые дни жизни могут быть следствием:

- артериальной гипертензии, красной волчанки, иммунной нейтропении у матери;
- получения матерью некоторых лекарственных препаратов незадолго до родов (сульфаниламиды, метимазол, пропилтиоурацил и другие антитиреоидные медикаменты, левомицетин, соли золота; полусинтетические пенициллины в высоких дозах, фенотиазиды, дифенин);
- аллоиммунного патологического процесса как изолированного, направленного лишь против лейкоцитов, так и сочетанного (аллоантитела к эритроцитам, лейкоцитам, тромбоцитам и др.);
- трансиммунного патологического процесса при наличии аутоантилейкоцитарных антител у матери;
- перивентрикулярных геморрагии или лейкомаляции;
- тяжелой асфиксии;
- РДС-синдрома, особенно взрослого типа;
- массивных гемотрансфузий.

Дж.А.Стокман и соавт. (1974) выявили транзиторную нейтропению у 76% новорожденных от матерей с артериальной гипертензией, 62% детей с перивентрикулярными кровоизлияниями, 14% детей, родившихся в асфиксии, 25% новорожденных с высоким ретикулоцитозом.

Аллоиммунная нейтропения (АН). Частота АН не установлена и, по данным американских неонатологов, в США ее диагностируют у 1 на 2000 новорожденных, тогда как в Европе — 3 на 100 доношенных новорожденных (Curnette J., 1993).

Трудность выявления частоты АН обусловлена тем, что антилейкоцитарные аллоантитела обнаруживаются у 20—25% беременных женщин. З.Ф.Васильева и В.Н.Шабалин (1984) при обследовании более 2000 беременных с гестозом выявили антилейкоцитарные антитела к различным антигенам у 53,7% обсле-

Таблица 18.11

Количество разных видов лейкоцитов у доношенных и недоношенных детей в раннем неонатальном периоде
($1-10^3$ клеток в 1 мкл капиллярной крови)
(noB.Glader, 1991)

Возраст, ч	Общее количество лейкоцитов	Нейтрофилы	Палочкоядерные/сегментоядерные	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы
Доношенные дети						
0	10,0-26,0	5,0-13,0	0,4-1,8	3,5-8,5	0,7-1,5	0,2-2,0
12	13,5-31,0	9,0-18,0	0,4-2,0	3,0-7,0	1,0-2,0	0,2-2,0
72	5,0-14,5	2,0-7,0	0,2-0,4	2,0-5,0	0,5-1,0	0,2-1,0
144	6,0-14,5	2,0-6,0	0,2-0,5	3,0-6,0	0,7-1,2	0,2-0,8
Недоношенные дети						
0	5,0-19,0	2,0-9,0	0,2-2,4	2,5-6,0	0,3-1,0	0,1-0,7
12	5,0-21,0	3,0-11,0	0,2-2,4	1,5-5,0	0,3-1,3	0,1-1,1
72	5,0-14,0	3,0-7,0	0,2-0,6	1,5-4,0	0,3-1,2	0,2-1,1
144	5,5-17,5	2,0-7,0	0,2-0,5	2,5-7,5	0,5-1,5	0,3-1,2

дованных, но лишь у 1,6% из них антитела были в высоком титре. Они считают, что определенное количество аллоантител любой направленности у беременной вполне физиологично. Лишь у половины детей (50% были недоношенными), родившихся от матерей с очень высоким титром антилейкоцитарных аллоантител, З.Ф.Васильева и В.Н.Шабалин обнаружили лейкопению, нейтропению. Причем у одного ребенка на высоте лейкопении ($2{,}0 \cdot 10^3$ в 1 мкл) развился сепсис, приведший ребенка к гибели.

Патогенез АН аналогичен ГБН, но антигенами выступают чисто лейкоцитарные, наследованные плодом от отца и отсутствующие у матери (обычно NA I и NA II, т.е. NA-нуль фенотип). АН — самоограничивающаяся болезнь: лейкопения держится 2–4 нед., хотя у некоторых гораздо дольше. Терапия таких детей — поддерживающая. Асептика — основа поддерживающей терапии. Назначение глюкокортикоидов бесполезно. При выраженной гранулоцитопении и доказанной АН (положительный гранулоцитотоксический тест, обнаружение антигранулоцитарных антител) показано назначение внутривенных иммуноглобулинов, ранняя антибиотикотерапия при инфекции.

Применение колониестимулирующих факторов вполне целесообразно при тяжелых гранулоцитопениях и наслоении инфекций. Используют либо гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим, граноцит, нейпоген) внутривенно или подкожно в дозе 5 мкг/кг 3–5 дней подряд, либо гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (молграстим, лейкомакс) в той же дозе 7–10 дней. Эффект колониестимулирующих факторов выявляется уже через 24 ч в периферической крови увеличивается количество нейтрофилов. При аллоиммунной нейтропении, по мнению M.Gilmore и соавт. (1994), после введения колониестимулирующих факторов в крови появляются нейтрофилы с меньшей экспрессией NAI и NA II. Согласно данным обзоров R.W.Sweetman и соавт.(1998), L.Luchtman-Jonts и соавт. (2002), это эффективный и безопасный (при изучении двухлетнего катамнеза) метод лечения как при аллоиммунной и других неинфекционных неонатальных нейтропениях, так и при неонатальном сепсисе.

Инфекционные гранулоцитопении могут быть следствием внутриутробных вирусных инфекций (цитомегалия, краснуха, герпес), а также интранатальных и постнатальных бактериальных инфекций.

Нейтропения с лейкопенией типичны для раннего неонатального сепсиса, вызванного стрептококками группы В, а также некротизирующего энтероколита, позднего неонатального сепсиса, вызванного синегнойной палочкой. Особенно она характерна для детей с сепсисом, у которых развивается РДС взрослого типа.

Безусловно, нейтропения, осложнившая течение инфекции, ухудшает прогноз. В этих ситуациях обсуждается полезность переливания гранулоцитной массы. Есть сторонники и противники этого лечения. Первой трудностью при лечении гранулоцитной массой является необходимость ее переливания не позднее, чем через 6 ч после получения. Лейкоцитную массу нельзя хранить в холодильнике, нагревать до температуры выше комнатной. Подбирают лейкоцитную массу по антигенам АВ0 и Rh, ибо вероятность того, что в ней окажутся эритроциты, очень велика. Второй трудностью при подборе

доноров является необходимость исключения у них не только ВИЧ-инфекции, гепатита В, но и гепатитов С, Е, F, G, инфицирования цитомегаловирусами и другими герпес-вирусами. Следующая трудность — необходимость рентгеновского облучения лейкоцитной массы (доза 1500 рад) для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина». Риск РТПХ особенно реален у глубоко недоношенных детей при тяжелой лимфоцитопении (количество лимфоцитов менее 500 в 1 мкл), а также у больных с наследственными, первичными иммунодефицитами (преимущественно при дефектах клеточного иммунитета). Заменное переливание крови также может осложняться РТПХ. Причем внутриутробные ЗПК осложняются РТПХ реже, чем постнатальные ЗПК, вероятно, вследствие того, что после внутриутробных ЗПК развивается толерантность к перелитым клеткам белой крови. Показано, что после внутриутробного ЗПК донорские клетки могут циркулировать у ребенка 1 год и более (клинику и лечение РТПХ — см. учебник «Детские болезни». — СПб: Питер, 2002).

В настоящее время наиболее целесообразным признано применение колониестимулирующих факторов (дозы и курсы смотри выше).

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Система гемостаза обеспечивает, с одной стороны, предупреждение и остановку кровотечений, а с другой — сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, поэтому проявлением расстройств системы гемостаза могут быть как тромбозы, так и повышенная кровоточивость, геморрагии. Существует афоризм «Нитью фибрина начинается (тромбирование пупочных сосудов) и кончается жизнь человека».

Особенности системы гемостаза при рождении у здоровых доношенных детей (согласно данным литературы):

- Тенденция к гиперкоагуляции цельной крови (укорочены протромбиновое и тромбиновое время, повышенное количество в крови 1,2 фрагментов протромбина, пептида, активирующего протеин С, энзимов, ингибирующих комплекс антитромбин Ш-тромбин, продуктов деградации фибриногена и фибрина) на фоне:
  - — низкого уровня (50—60% уровня в плазме у взрослых и детей старше 1 мес. жизни) как прокоагулянтов (II, VII, IX, X факторы), факторов контакта (XI, XII, прекалликреин и высокомолекулярный кининоген), так и многих антикоагулянтов (антитромбин III, протеины С HS);
  - — нормального уровня факторов I (фибриноген при рождении — фетальный, содержит повышенное количество сиаловых кислот и обладает меньшей активностью, хотя полностью значение его не расшифровано) и V, XIII;
  - — повышенного уровня факторов VIII и Виллебранда, концентрация которых в плазме при рождении даже выше, чем у взрослых.
- Транзиторно (в пределах первого получаса-часа жизни) резко повышенная активность фибринолиза (за счет высокого уровня активаторов плазминогена при низком уровне их ингибиторов и тканевых актива-

торов плазминогена), большое количество в крови гепарина, продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) при сравнительно низком уровне плазминогена (50—60% уровня у детей старше 1 мес. и взрослых).

- Нормальное количество тромбоцитов при рождении (при изучении при помощи электронного микроскопа тромбоциты новорожденных не отличаются от тромбоцитов взрослых и имеют все виды гранул) с некоторым снижением количества к концу первого дня жизни.
- Активация тромбоцитов, судя по повышенному уровню в крови тромбоксана В, β-тромбоглобулина тромбоцитарного фактора, но низкая к концу первых суток жизни их способность к адгезии (хотя уровень гликопротеина, определяющего эту способность, — GP 1Ь — у них нормальный, а фактор Виллебранда — даже повышен по сравнению со взрослыми), агрегации с коллагеном, АДФ и адреналином (хотя рецепторы, определяющие эту способность, — GP lib и Ша — представлены) при укороченной или нормальной длительности кровотечения.
- Повышенная проницаемость, хрупкость сосудистой стенки при высокой ее простациклиновой активности и способности синтезировать оксид азота (простациклин 12 и N0 ингибируют агрегацию тромбоцитов и способствуют вазодилатации).

В дальнейшем, также согласно данным литературы (рис. 18.4, табл. 18.12—18.14):

- На 2—3-й день жизни из-за сравнительно низкой белковосинтетической функции печени и у большинства детей дефицита витамина К уровни в плазме крови факторов протромбинового комплекса (витамин-К-зависимые прокоагулянты крови — II, VII, IX, X факторов) снижаются до 30—40% от уровня взрослых и далее повышаются, но даже к 6 мес. уровень большинства из них ниже, чем у взрослых (см. табл. 18.12), что, возможно, связано с большим их клиренсом (продолжительностью жизни в крови ребенка). Согласно данным M.Andrew и соавт. (1998), способность к генерации тромбина плазмы новорожденных составляет 50% от уровня взрослого, но и к 6 мес. она снижается по сравнению со взрослыми на 20%. Хотя уровень антитромбина III у новорожденных и снижен, но за счет других антикоагулянтов (см. табл. 18.13) общая антитромбиновая активность плазмы у них не отличается от таковой у взрослых (Andrew M. et al., 1990).
- Уже в первый час жизни активность фибринолиза резко падает, и на протяжении первых двух суток отмечается дефицит фибринолиза (особенно выраженный у недоношенных). Плазминоген сразу после рождения — фетальный и характеризуется сниженным количеством манозы и сиаловых кислот, имеет пониженную энзиматическую активность и меньше связывается с рецепторами плазминогена (Andrew M. et al., 1990).
- Увеличивается адгезивно-агрегационная способность тромбоцитов. Она устанавливается (т.е. становится такой же, как у взрослых) по отношению к различным агрегантам в разное время, но считается, что это происходит на 3—4-е сутки.
- У здоровых доношенных детей, развивавшихся внутриутробно при неосложненном течении беременности у соматически здоровых матерей, опи-

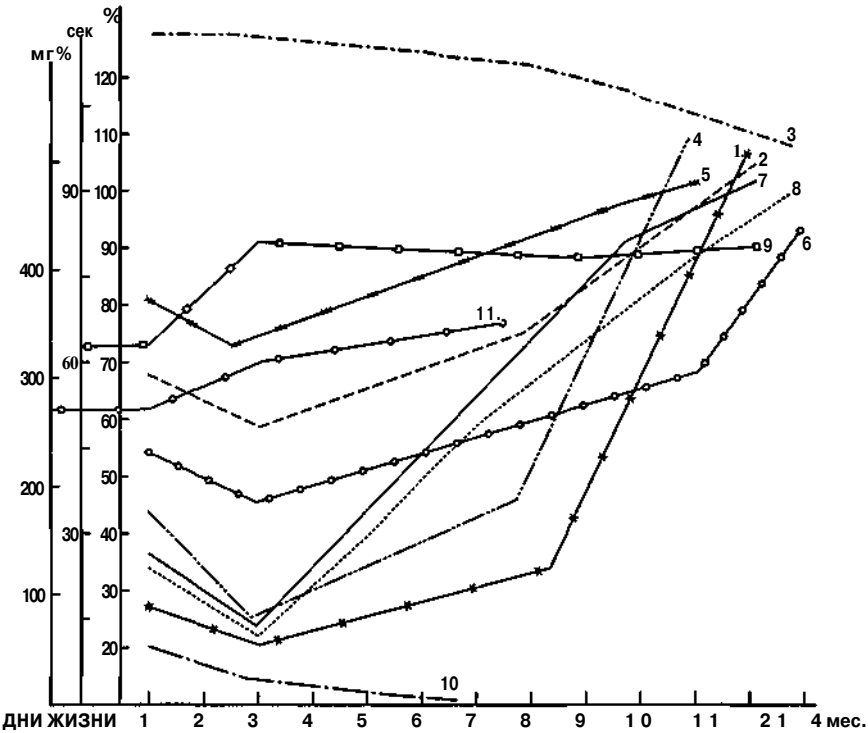


Рис. **18.4.** Динамика основных плазменных факторов свертывания крови в период новорожденности (Тур А.Ф., Шабалов Н.П., 1970):

1 - тромбопластическая активность крови (%); 2 - протромбиновый индекс (%); 3 - факторы V и Виллебранда (%); 4 - фактор VII (%); 5 - факторы VIII и XII (%); 6 - фактор IX (%); 7 - фактор X (%); 8 - антитромбин III (%); 9 - время рекальцификации (секунды); 10 - фибринолитическая активность (%); 11 — фибриноген (мг%).

санные особенности гемостаза не сопровождаются какими-либо проявлениями склонности к кровоточивости, и в дальнейшем в течение нескольких недель постепенно нивелируются.

Приведенные в таблицах 18.12—18.14 сведения слишком схематично отражают состояние системы гемостаза новорожденного в первую неделю жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни, а потому приводим данные, полученные на нашей кафедре. Д.О.Иванов (1996) обследовал состояние системы гемостаза по 26 параметрам у 88 здоровых доношенных новорожденных (19 детей были обследованы трижды, остальные — однократно), развивавшихся внутриутробно при не осложненном течении беременности у молодых здоровых женщин.

Гемостаз исследовали при помощи реагентов фирмы «Bering». Анализировали содержание 9 прокоагулянтов; данные общекоагуляционных тестов: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое

Таблица 18.12

Референтные величины коагуляционных тестов у здоровых детей в течение первых 6 месяцев жизни*

(Andrew M.etal., 1990)

Тесты	Дни жизни					
	I	5	30	90	180	Взрослые
Доношенные дети						
Протромбиновое время, с	13,0 (10,1-15,9)**	12,4 (10,0-15,3)**	11,8 (10,0-14,3)**	11,9 (10,0-14,2)**	12,3 (10,7-13,9)**	12,4 (10,8-13,9)
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	42,9 (31,3-54,5)	42,6 (25,4-59,8)	40,4 (32,0-55,2)	37,1 (29,0-50,1)**	35,5 (28,1-42,9)**	33,5 (26,6-40,3)
Тромбиновое время, с	23,5 (19,0-28,3)**	23,1 (18-29,2)	24,3 (19,4-29,2)	25,1 (20,5-29,7)**	25,5 (19,8-31,2)**	25,0 (19,7-30,7)
Фибриноген, г/л	2,83 (1,67-3,99)*'	3,12 (1,62-4,62)**	2,70 (1,62-3,78)**	2,43 (1,50-3,87)**	2,51 (1,50-3,79)**	2,78 (1,56-4,00)
II фактор, МЕ/мл	0,48 (0,26-0,70)	0,63 (0,33-0,99)	0,68 (0,34-1,02)	0,75 (0,45-1,05)	0,88 (0,60-1,16)	1,08 (0,70-1,46)
V фактор, МЕ/мл	0,72 (0,35-1,08)	0,95** (0,45-1,45)	0,98** (0,62-1,34)	0,90** (0,45-1,32)	0,91** (0,55-1,27)	1,06 (0,62-1,50)
VII фактор, МЕ/мл	0,66 (0,28-1,04)	0,89 (0,35-1,43)	0,90 (0,42-1,38)	0,91 (0,39-1,43)	0,87 (0,47-1,27)	1,05 (0,67-1,43)
VIII фактор, МЕ/мл	1,00 (0,50-1,78)**	0,88 (0,50-1,53)**	0,91 (0,50-1,57)**	0,79 (0,50-1,25)**	0,73 (0,50-1,09)	0,99 (0,50-1,49)
Фактор Виллебранда, МЕ/мл	1,53 (90,50-2,87)	1,40 (0,50-2,54)	1,28 (0,50-2,46)	1,18 (0,50-2,06)	1,07 (0,50-1,97)	0,92 (0,50-1,58)
IX фактор, М Е/мл	0,53 (0,15-0,91)	0,53 (0,15-0,91)	0,51 (0,21-0,81)	0,67 (0,21-1,13)	0,86 (0,36-1,36)	1,09 (0,55-1,63)

Таблица 18.12 (продолжение)

Тесты	Дни жизни					
	]	5	30	90	180	Взрослые
X фактор, МЕ/мл	0,40 (0,12-0,68)	0,49 (0,19-0,79)	0,59 (0,31-0,87)	0,71 (0,35-1,07)	0,78 (0,38-1,18)	1,06 (0,70-1,52)
XI фактор, МЕ/мл	0,38 (0,10-0,66)	0,55 (0,23-0,87)	0,53 (0,27-0,79)	0,69 (0,41-0,97)	0,86 (0,49-1,34)	0,97 (0,67-1,27)
XII фактор, МЕ/мл	0,53 (0,13-0,91)	0,47 (0,11-0,83)	0,49 (0,17-0,87)	0,67 (0,25-1,09)	0,77 (0,39-1,15)	1,08 (0,52-1,64)
Прекалликреин, МЕ/мл	0,37 (0,18-0,69)	0,48 (0,20-0,76)	0,57 (0,23-0,91)	0,73 (0,41-1,05)	0,86 (0,56-1,16)	1,12 (0,62-1,62)
Высокомолекулярный кининоген, МЕ/мл	0,54 (0,06-1,02)	0,74 (0,16-1,32)	0,77 (0,33-1,21) .	0,82 (0,30-1,46)"	0,82 (0,36-1,28)"	0,92 (0,50-1,55)
XIII фактор, МЕ/мл	0,79 (0,27-1,31)	0,94 (0,44-1,44)**	0,93 (0,39-1,47)**	1,04 (0,36-1,72)"	1,04 (0,46-1,62)"	1,05 (0,55-1,55)
Недоношенные дети (30-36 нед. гестации)						
Протромбиновое время, с	13" (10,6-16,2)	12,5** (10,00-15,3)	11,8" (10,0-13,6)	12,3" (10,0-14,6)	12,5** (10,0-15,0)	12,4 (10,8-13,9)
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	53,6 (27,5-79,4)	50,5 (26,9-74,1)	44,7 (26,9-62,5)	39,5 (28,3-50,7)	37,5* (21,7-53,3)	33,5 (26,6-40,3)
Тромбиновое время, с	24,8** (19,2-30,4)	24,1 (18,8-24,4)	24,4** (18,8-29,9)	25,1 (19,4-30,8)	25,2** (18,9-31,5)	25,0 (19,7-30,7)
Фибриноген, г/л	2,43** (1,50-3,73)	2,80" (1,60-4,18)	2,54** (1,50-4,14)	2,46" (1,50-3,52)	2,28** (1,50-3,60)	2,78 (1,56-4,00)
II фактор, МЕ/мл	0,45 (0,20-0,77)	0,57 (0,29-0,85)	0,57 (0,36-0,95)	0,68 (0,30-1,06)	0,87 (0,51-1,23)	1,08 (0,70-1,46)

Таблица 18.12 (продолжение)

Тесты	Дни жизни					
	1	5	30	90	180	Взрослые
Vфактор, МЕ/мл	0,88 (0,41-1,44)	1,0** 0,46-1,54)	1,02** (0,48-1,54)	0,99** (0,59-1,39)	1,02** (0,58-1,46)	1,06 (0,62-1,50)
VII фактор, МЕ/мл	0,67 (0,21-1,13)	0,84 (0,30-1,38)	0,83 (0,21-1,45)	0,87 (0,31-1,43)	0,99 (0,47-1,51)	1,05 (0,67-1,43)
VIII фактор, МЕ/мл	1,11 (0,50-2,13)**	1,15 (0,53-2,05)**	1,11 (0,53-1,99)**	1,06 (0,50-1,88)**	0,99 (0,50-1,87)**	0,99 (0,50-1,49)
Фактор Виллебранда, МЕ/мл	1,36 (0,78-2,10)	1,33 (0,72-2,19)	1,36 (0,66-2,16)	1,12 (0,75-0,84)	0,98" (0,54-1,58)	0,92 (0,50-1,58)
IX фактор, МЕ/мл	0,35 (0,19-0,65)	0,42 (0,14-0,74)	0,44 (0,13-0,80)	0,59 (0,25-0,93)	0,81 (0,50-1,20)	1,09 (0,55-1,63)
X фактор, МЕ/мл	0,41 (0,11-0,71)	0,51 (0,19-0,83)	0,56 (0,20-0,92)	0,67 (0,20-0,92)	0,77 (0,35-0,99)	1,06 (0,70-1,52)
XI фактор, МЕ/мл	0,30 (0,08-0,52)	0,41 (0,13-0,69)	0,43 (0,15-0,73)	0,59 (0,25-0,93)	0,78 (0,46-1,10)	0,97 (0,67-1,27)
XII фактор, МЕ/мл	0,38 (0,10-0,60)	0,39 (0,09-0,69)	0,43 (0,11-0,75)	0,61 (0,15-1,07)	0,82 (0,22-1,42)	1,08 (0,52-1,64)
Прекалликреин, МЕ/мл	0,33 (0,09-0,57)	0,45 (0,26-0,75)	0,59 (0,31-0,87)	0,79 (0,37-1,21)	0,78 (0,40-1,16)	1,12 (0,62-1,62)
Высокомолекулярный кининоген, МЕ/мл	0,49 (0,09-0,89)	0,62 (0,24-1,0)	0,64 (0,16-1,12)	0,78 (0,32-1,24)	0,83 (0,41-1,25)	0,92 (0,50-1,55)
XIII фактор, МЕ/мл	0,81 (0,35-1,27)	1,10" (0,68-1,58)	1,07** (0,57-157)	1,21** (0,75-1,67)	1,15** (0,67-1,63)	1,05 (0,55-1,55)

* Уровень всех факторов свертывания (кроме фибриногена) дан в МЕ/мл, пулированная плазма содержала 1 МЕ/мл; в скобках представлены доверительные (95%) интервалы.

** Уровень достоверно не отличается от такового у взрослых.

Таблица 18.13

Референтные величины уровня антисвертывающих факторов у здоровых детей в течение первых 6 месяцев жизни*
(Andrew M. etal., 1990)

Уровень ингибиторов	Дни жизни					
	1	5	30	90	180	Взрослые
Доношенные дети						
Антитромбин III, МЕ/мл	0,63 (0,39-0,87)	0,67 (0,41-0,93)	0,78 (0,48-1,08)	0,97 (0,73-1,21)**	1,04 (0,84-1,24)**	1,05 (0,79-1,31)
аг-Макроглобулин, МЕ/мл	1,39 (0,95-1,83)	1,48 (0,98-1,98)	1,50 (1,06-1,94)	1,76 (1,26-2,26)	1,91 (1,49-2,33)	0,86 (0,52-1,20)
C_rэстеразы ингибитор, МЕ/мл	0,72 (0,36-1,08)	0,90 (0,60-1,20)**	0,89 (0,47-1,31)	1,15 (0,71-1,59)	1,41 (0,89-1,93)	1,01 (0,71-1,31)
α,-Антитрипсин, МЕ/мл	0,93 (0,49-1,37)**	0,89 (0,49-1,29)**	0,62 (0,36-0,88)	0,72 (0,42-1,02)	0,77 (0,47-1,07)	0,93 (0,55-1,31)
Кофактор гепарина II, МЕ/мл	0,43 (0,10-0,93)	0,48 (0,00-0,96)	0,47 (0,10-0,87)	0,72 (0,01-1,46)	1,20 (0,50-1,90)	0,96 (0,66-1,26)
Протеин С, МЕ/мл	0,35 (0,17-0,53)	0,42 (0,20-0,64)	0,43 (0,21-0,65)	0,54 (0,28-0,80)	0,59 (0,37-0,81)	0,96 (0,64-1,28)
Протеин S, МЕ/мл	0,36 (0,12-0,60)	0,50 (0,22-0,78)	0,63 (0,33-0,93)	0,86 (0,54-1,18)**	0,8 (0,55-1 + 19)**	0,92 (0,60-1,24)
Тромбомодулин, МЕ/мл	10,55 (4,84-16,25)	—	—	—	7,26 (3,96-10,56)	4,60 (2,9-6,3)
Недоношенные дети (30-36 нед. гестации)						
Антитромбин III, МЕ/мл	0,38 (0,14-0,62)***	0,56 (0,30-0,82)	0,59 (0,37-0,81)***	0,83 (0,45-1,21)***	0,90 (0,52-1,28)**·	1,05 (0,79-1,31)
аг-Макроглобулин, МЕ/мл	1,10 (0,56-1,82)***	1,25 (0,71-1,77)	1,38 (0,72-2,04)	1,80 (1,20—2±66)	2,09 (1,0-3,21)	0,86 (0,52-1,20)

Таблица 18.13 (продолжение)

Уровень ингибиторов	Дни жизни					
	1	5	30	90	180	Взрослые
Ci-эстеразы ингибитор, МЕ/мл	0,65 (0,31-0,99)	0,83 **(0,45—1+21)**	0,74 (0,40-1,24)***	1,14 (0,60-1,68)	1,40 (0,96-2,04)	1,01 (0,71-1,31)
оц-Антитрипсин, МЕ/мл	0,90 (0,36-1,44)**	0,94 (0,42-1,46)**	0,76 (0,38-1,12)·**	0,81 (0,49-1,13)***	0,82 (0,48-1,16)***	0,93 (0,55-1,31)
Кофактор гепарина 11, МЕ/мл	0,32 (0,10-0,60)***	0,34 (0,10-0,69)	0,43 (0,15-0,71)	0,61 (0,20-1,11)	0,89 (0,45-1,40)***	0,96 (0,66-1,26)
Протеин С, МЕ/мл	0,28 (0,12-0,44)***	0,31 (0,11-0,51)	0,37 (0,15-0,59)***	0,45 (0,23-0,67)***	0,57 (0,31-0,83)	0,96 (0,64-1,28)
Протеин S, МЕ/мл	0,26 (0,14-0,38)***	0,37 (0,13-0,61)	0,56 (0,22-0,90)	0,76 (0,40-1,12)***	0,82 (0,44-1,20)	0,92 (0,60-1,24)

* Уровень всех антисвертывающих факторов дан в МЕ/мл, пулированная плазма содержала 1 МЕ/мл; в скобках представлены доверительные (95%) интервалы.

** Уровень достоверно не отличается от такового у взрослых.

*** Уровень достоверно отличается от уровня у доношенных детей соответствующего возраста.

Таблица 18.14

Референтные величины уровня компонентов фибринолитической системы у здоровых детей в течение первых 6 месяцев жизни* (Andrew M. etal., 1990)

Фибринолитическая система	Дни жизни					
	1	5	30	90	180	Взрослые
Доношенные дети						
Плазминоген, МЕ/мл	1,95 (1,25-2,65)	2,17 (1,41-2,93)	1,98 (1,26-2,70)	2,48 (1,74-3,22)	3,01 (2,21-3,81)	3,36 (2,48-4,24)
Тканевой активатор плазминогена, нг/мл	9,60 (5,00-18,9)	5,60 (4,0-10,00)**	4,1 (1,00-6,00)**	2,10 (1,00-5,00)**	2,80 (1,00-6,00)**	4,9 (1,40-8,40)
а2-Антиплазмин, МЕ/мл	0,85 (0,55-1,15)	1,00 (0,70-1,30)**	1,00 (0,76-1,24)**	1,08 0,76-1,40)**	1,11 (0,83-1,39)*	1,02 (0,68-1,36)
Ингибитор активатора плазминогена, МЕ/мл	6,40 (2,0-15,1)	2,30 (0,00-8,10)**	3,4 (0,00-8,80)**	7,20 (1,00-15,3)	8,10 (6,00-13,00)	3,6 (0,00-11,0)
Недоношенные дети (30—36 нед. гестации)						
Плазминоген, МЕ/мл	1,70 (1,12-2,48)***	1,91 (1,21-2,61)***	1,81 (1,09-2,53)	2,38 (1,58-3,18)	2,75 (1,91-3,59)***	3,36 (2,48-4,24)
Тканевой активатор плазминогена, нг/мл	8,48 (3,00-16,7)	3,97 (2,00-6,93)**	4,13 (2,00-7,79)**	3,31 (2,0-5,07)**	3,48 (2,0-5,85)**	4,9 (1,40-8,40)
аг-Антиплазмин, МЕ/мл	0,78 (0,40-1,16)	0,81 0,49-1,13)***	0,89 (0,55-1,23)***	1,06 (0,64-1,48)**	1,15 (0,78-1,53)	1,02 (0,68-1,36)
Ингибитор активатора плазминогена, МЕ/мл	5,40 (0,00-12,2)***	2,50 (0,00-7,10)***	4,30 (0,00-11,8)**	4,80 (1,0-10,2)***	4,90 (1,0-10,2)***	3,6 (0,00-11,0)

* Уровень всех компонентов фибринолитической системы (кроме тканевого активатора плазминогена) дан в МЕ/мл, пулированная плазма содержала 1 МЕ/мл; в скобках представлены доверительные (95%) интервалы.

** Уровень достоверно не отличается от такового у взрослых.

*** Уровень достоверно отличается от уровня у доношенных детей соответствующего возраста.

время (ПТВ), тромбиновое время (ТВ); концентрации 5 ингибиторов серин-протеиназ: антитромбина-Ш (АТ-Ш), $а_1$антитрипсина (схрАТ), протеина С (Prot.C), $а_2$-макроглобулина (о^-МГ), С1-ингибитора (С1-ИН); уровни фибронектина (ФН), фактора Виллебранда (ФВ), высокомолекулярного кининогена (ВМК) и плазминогена (ПГ). В плазме всех детей определяли содержание продуктов деградации фибрина (ПДФ), С-реактивного белка (СРВ), орозомукоида (ОМ), α-фетопротеина (а-ФП).

Агрегацию тромбоцитов на АДФ, ристоцетин и адреналин у большинства новорожденных оценивали микроскопически (по подсчету больших, средних и малых агрегатов в фазово-контрастном микроскопе). Кроме того, у 39 новорожденных 5 сут. жизни динамику агрегации тромбоцитов на адреналин и АДФ исследовали при помощи агрегометра (THROMLITE 1006) в течение 10 мин.

Анализ динамики функциональной активности тромбоцитов приведен в таблице 18.15, параметров коагуляционного гемостаза у здоровых детей первой недели жизни — в таблице 18.16, динамика ингибиторов серин-протеиназ — в таблице 18.17. В связи с тем, что часть детей не получала препараты витамина К в родильном зале, мы сочли необходимым сравнить ряд гемостазиологических параметров у 2 групп детей 5-го дня жизни, отличавшихся по этому критерию. Сравнительная характеристика отдельных коагуляционных тестов, а также агрегационной активности тромбоцитов у новорожденных, получавших и не получавших викасол при рождении, дана в таблице 18.18.

Данные, полученные в результате комплексного обследования гемостаза в динамике первой недели жизни, и результаты сопоставления их с динамикой переходных состояний отдельных функциональных систем позволили нам высказать следующие соображения:

С точки зрения общего гемостатического потенциала в первые минуты/часы жизни преобладают прокоагулянтные и проагрегантные влияния. Это связано с целым рядом обстоятельств:

1) стрессовой гиперкатехоламинемией (известно, что адреналин является не только агрегантом, но и общим активатором тромбиновой, кининовой и системы комплемента);

2) повышенным содержанием АКТГ, СТГ, ангиотензина II (АТ II), альдостерона, также стимулирующих гемостаз;

Таблица 18.15

Агрегационная активность тромбоцитов
(число больших агрегатов в 1 мкл, М±м)*

Показатели	При рождении (пуповинная кровь)	1-е сутки жизни	3—4-е сутки жизни	6-е сутки жизни	Взрослые доноры
АДФ	29,3+3,8	4,7±1,8	8,6±3,0	5,7+1,1	48,7+3,3
Ристоцетин	30,6±5,3	25,5±2,4	32,3±2,4	28,7±1,3	40,1±6,0
Коллаген	**1,2+0,9**	0,0	0,0	0,0	25,0+4,0
Адреналин	**2,1+0,5**	0,0	0,0	0,0	20,6+1,9

* По данным аспирантов нашей кафедры И.Н.Вебер и Г.Н.Чумаковой.

Таблица 18.16

Параметры гемостаза у здоровых доношенных новорожденных первой недели жизни (M=т)
(по M.E.Foley и соавт.)

Показатели	При рождении (пуповинная кровь)	3-й день жизни	5-6-й дни жизни	Взрослые доноры
АЧТВ	45,0+10,0' («42,9 в 1 с)*	—	51,6+0,2	33,5±3,7
ПТВ	19,0±2,1 («13,0 в 1с)*	—	**16,8+2,5**	**12,0+1,0**
ТВ, с	23,1±5,7 (=23,5 в 1 с)*	—	**17,2+1,2**	17,0±2,2
ФГ, г/л коагуляционный метод иммунол. метод	2,9+0,3	4,7±0,2**	2,0+0,05 4,7+0,3	2,9+1,4
11 фактор, %	67,0±4,0	71,2±2,8	86,8+1,7***	-
V фактор, %	92,9±3,4	86,8±1,0	80,6±0,9**	-
VII фактор, %	**71,9+1,2**	75,6±2,8	67,6±1,3	98,0±13,2
VIII фактор, %	101,8+4,1	84,7+7,8**	81,0+1,1**	106,0±21,0
IX фактор, %	-	86,8±3,8	85,4+1,6	102,0±8,5
X фактор, %	**61,9+1,5**	63,5±2,3	60,3±2,2	-
XI фактор, %	79,3+3,3	83,6+2,3	89,3+2,1***	-
XII фактор, %	94,8±2,4	96,2±8,1	**89,1 + 1,1*** **	-
ФН%	0,12+0,01	**0,16+0,01**	**0,16+0,01****	-
ФВ%	160,0±35,6	86,0+20,8*·	**121,8+15,2·****	-
ВМК%	-	89,7±1,6	100,8+1,1*·*	-
П Г, мкг/л	53,0+0,3	49,0±1,0	45,0±3,0	-
ПДФ, мкг/л	**8,9+1,1**	**10,1+2,6**	**13,2+2,6**	-
СРБ, % детей с++	8,3	35,7	16,6**	—
а-ФП, мкг/л	54,1+9,6	39,3+1,9"	41,4+1,7**	-
ОМ, г/л	0,19+0,03	0,45+0,01**	0,42+0,0**	-

* Показатели венозной крови в первые сутки жизни.
** ρ <0,05 по сравнению с пуповинной кровью.
*** ρ <0,05 по сравнению с данными третьих суток.
(Цит. по M.E.Foley et al.)

Таблица 18.17

Содержание физиологических ингибиторов серин-протеиназ на протяжении первой недели жизни здоровых новорожденных

Показатели	При рождении пуповинная кровь, n=30	3-й день жизни, n=19	5-6-й дни жизни, n=49
АТ-III, г/л	0,15+0,01	**0,13+0,01***	0,17±0,002**
а,-АТ, г/л	1,6±0,12	1,84+0,04	1,8±0,02
a_2-МГ, г/л	3,35+0,26	3,0+0,005	3,07± 0,24
Prot. C, %	50,1±1,6	69,0±1,9*	71,3±0,5*
Cl-ИН, г/л	0,15+0,01	0,16+0,01	**0,18+0,01***

* p<0.05 по сравнению с пуповинной кровью.

** p<0,05 по сравнению с третьими сутками.

Таблица 18.18

Сравнительная характеристика гемостаза у здоровых детей пятых суток жизни, получавших и не получавших викасол

Показатели	Группа детей, принимавших викасол, n=19	Группа детей, не получавших викасол, n=11	P
АЧТВ, с	51,6±0,20	77,2±3,5	<0,05
ПТВ, с	16,8±0,25	24,6+1,2	<0,05
VII фактор, %	69,8+2,1	65,3±1,4	>0,05
X фактор, %	64,6±1,6	55,7±3,8	<0,05
Агрегация на адреналин, %			
Минуты:			
2	12,7±2,5	11,7+2,5	>0,05
5	20,9+3,4	16,0±3,9	>0,05
8	25,2+3,3	16,7±3,9	<0,05
10	28,7±3,2	18,4±1,7	<0,05
Агрегация на АДФ			
Минуты			
2	1,5±0,3	**1,0+0,4**	>0,05
5	2,3±0,4	2,0±0,5	>0,05
8	3,6+0,8	3,2±0,9	>0,05
10	5,1±1,1	4,2+1,2	>0,05
Агрегация на адреналин взрослых доноров (при сравнении с детьми 5 суток жизни)			
2	45,0±3,6		<0,05
5	68,0±4,2		<0,05
8	81,0+7,9		<0,05
10	**93,0+11,5**		<0,05

3) поступлением тканевого тромбопластина при отслойке плаценты;

4) физиологической полицитемией;

5) повышенной потерей воды с поверхности кожи, влияющей на реологические свойства крови;

6) переходным состоянием системной гемодинамики, т.е. временным функционированием фетальных шунтов, влияющих на гемодинамические и, следовательно, функциональные свойства клеток крови;

7) притоком крови с повышенным содержанием кислорода (аналогично реперфузии) в ранее ишемизированные отделы легких, мышц, мезентериальные сосуды, что может активировать лейкоциты и эндотелиоциты;

8) транзиторной активацией гликолиза и ацидоза;

9) повышенным эритродиерезом, приводящим к поступлению АДФ и других веществ, активирующих тромбоциты и их адгезию;

10) стимулирующим влиянием на агрегацию тромбоцитов невысокой непрямой гипербилирубинемии, отмечаемой в эти сроки (влияние различных концентраций непрямого билирубина на агрегационную активность тромбоцитов пуповинной крови и взрослых доноров *in vitro* изучалось в специальных стендовых опытах).

Тромбогенную направленность гемостаза при рождении подтверждают наши лабораторные данные (см. табл. 18.15 и 18.16, показатели пуповинной крови):

1) высокая агрегация на ристоцетин, сохраняющаяся в течение всей первой недели жизни;

2) повышенная АДФ-агрегация тромбоцитов только пуповинной крови (в венозной крови, уже через несколько часов она оказывается в 6 раз более низкой);

3) присутствие именно в пуповинной крови больших агрегатов при использовании коллагена и адреналина. В венозной крови, в течение всей первой недели жизни они вообще не определяются;

4) высокий (160%) уровень ФВ, обеспечивающего прежде всего адгезию активированных первичными индукторами тромбоцитов к субэндотелию, микрофибриллам и коллагену в месте травмы сосудов. Его уровень адекватен высокой ристоцетин/агрегации;

5) высокие концентрации V, VIII, XII факторов, свидетельствующие об активации внутреннего пути коагуляции.

Примечательным являются два обстоятельства: во-первых, существенные различия между показателями пуповинной крови и венозной в первые сутки жизни, по ПТВ, и агрегации тромбоцитов, что, вероятно, отражает особенности механизмов поддержания баланса местного гемостаза и влияние плацентарных факторов; во-вторых, разнонаправленность тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза, сочетающаяся с повышенной свертываемостью цельной крови.

Анализ таблиц 18.15—18.17 указывает на то, что баланс в системе гемостаза сразу после рождения поддерживается несколькими механизмами: тромбогенная направленность тромбоцитарного гемостаза «уравновешивается»: низкой прокоагулянтной активностью (главным образом, за счет печеночных факторов), низкой адреналин-агрегацией (ее связывают со снижением или блокадой адренорецепторов на тромбоцитах, что при гиперкатехоламинемии препят-

ствует развитию тромбозов), низким содержанием плазминогена, возможно, связанным с его потреблением в ходе активного фибринолиза, низким уровнем фактора адгезии — ФН, повышенным содержанием ПДФ (антикоагулянта и антиагреганта). Обращает на себя внимание относительно узкий диапазон колебаний ключевого фактора каталитического каскада X фактора, что свидетельствует о напряженности и одновременно эффективности адаптации в коагуляционном звене.

Тромботическим осложнениям также препятствуют: транзиторная гипокальциемия, отмечаемая в эти же сроки; задержка воды вследствие повышенной продукции вазопрессина и альдостерона; повышенное кровоснабжение легких, стимулирующее их метаболическую активность с общей фибринолитической направленностью регионарного гемостаза. По нашим данным, максимальная концентрация о^-МГ приходится именно на первые сутки, т.е. после расправления легких.

В последующие 2—3 сут. возникают новые факторы, влияющие на гемостаз и требующие дополнительных механизмов поддержания гемореологии и транспорта кислорода. Среди них: транзиторная потеря массы тела и гипогидратация; окончательное функциональное закрытие боталлова протока при сохранении возможности бидиректорального шунта, что гемодинамически влияет на состояние клеток крови и, следовательно, их вклад в гемостаз; максимально низкое давление в легочной артерии и транзиторная гипервентиляция, влияющая на газовый состав крови и усиленную работу дыхательных мышц; выраженная миграция лейкоцитов в ткани; транзиторный катар кишечника и начало всасывания молока, а следовательно, усиление мезентериального (портального) кровообращения; возможный мочекислый инфаркт (следовательно, нарушение продукции урокиназы, обладающей эффектом неферментного фибринолиза); начало полового криза — «лишение эстрогенов», обладающих антигемостатическими свойствами; транзиторный гипотиреоидизм (тиреоидные гормоны обладают антикоагуляционным эффектом); минимальные концентрации кортизола; инволюция фетальной коры надпочечников, продуцировавшей андрогены — стимуляторы гемостаза; катаболическая направленность обмена, сопровождающаяся на 4-й день максимальным уровнем жирных кислот в крови.

На наш взгляд, большинство перечисленных факторов вызывает повышенную напряженность всей гемостатической системы. Согласно нашим исследованиям, третьи сутки жизни характеризуются соответствующей сменой ситуации в системе гемостаза: максимальный разброс: VII, VIII, IX, XII факторов, ВМК, АТ-Ш, РгС, $a_г$АТ, ПДФ, a_2-МГ. При этом усиливается общая гипокоагуляционная и гипоагрегационная тенденции: снижаются уровни (средние значения) V, VIII факторов; адгезия в основном обеспечивается возрастанием ФН при одновременном снижении ФВ (см. табл. 18.16). Изменяется профиль ингибиторов: вместо АТ-Ш повышаются уровни (средние значения) Prot.C, $a_г$АТ и С1-ИН. Возможно, динамика последнего представляет собой реакцию на предшествующую активацию фибринолиза, ингибитором которого он является. Нельзя забывать, что он служит общим ингибитором контактной активации плазменных протеаз. Максимально низкий уровень АТ-Ш на третьи сутки подтверждает общее наблюдение о наибольшей напряженности механизмов

адаптации в эти сроки и механизмов гемостаза в том числе. На этом же сроке отмечен самый высокий процент детей с повышенным содержанием ПДФ — 77,7%, в то время как в пуповинной крови здоровых — лишь у 35,5%. Можно предположить, что гипокоагуляционная направленность гемостаза на третьи сутки жизни обеспечивает микроциркуляцию в условиях гемодинамической адаптации в этом периоде, т.е. является биологически целесообразной. Этому соответствует и транзиторная гипокальциемия. Непрямой билирубин, существенно повышенный в крови в данный период, тормозит агрегацию тромбоцитов, т.е. физиологическая желтуха на разных сроках может выполнять и регуляторную миссию, тем более что билирубин обладает и антиоксидантным эффектом.

К концу первой недели продолжается облитерация сосудов пуповины, венозного и артериального протоков (т.е. процесс асептического воспаления); однако сохраняется возможность функционирования венозного протока, что создает вероятность попадания части крови, оттекающей от кишечника, непосредственно в большой круг кровообращения, минуя печень. Напомним, что это совпадает с фазой «нарастающего инфицирования кишечника». Гормональная ситуация существенно меняется: постепенно выводятся плацентарные и материнские гормоны и начинают активно функционировать собственные гипофиз и щитовидная железа; меняется уровень катехоламинов и глюкокортикоидов; снижается уровень перекисного окисления липидов.

В системе гемостаза в эти сроки отмечается: повышение содержания II, XI факторов, ФВ, ВМК; стабильным остаются уровни X фактора и ПГ; снижается концентрация V и VIII, XII факторов и острофазовых белков. Уровни ведущих ингибиторов тромбина — АТ-Ш и Prot. C, а также С1-ИН повышаются. Активация последнего, по-видимому, способствует стабилизации гемодинамических, гемостатических и завершению воспалительного процесса в пупочной ранке. Число новорожденных с уровнем ПДФ выше нормы снижалось по сравнению с третьим днем, но оставалось повышенным, что подтверждает наличие у большинства здоровых новорожденных латентно текущего рассеянного свертывания.

Выявлены некоторые различия в гемостатических параметрах у детей, получавших и не получавших викасол (табл. 18.18). Так, на пятые сутки жизни АЧТВ и ПТВ у новорожденных, не получавших викасол, было достоверно и значительно удлинено (АЧТВ — в среднем составляло 52 и 77 с соответственно, а ПТВ — в среднем 17 и 24 с соответственно), что указывает на склонность детей без такой профилактики к гипокоагуляции. Эти данные еще раз подтверждают нашу точку зрения о необходимости введения препаратов витамина К всем детям в родильном зале. Данные агрегации с адреналином указывают также на гипоагрегацию у новорожденных, не получавших викасол. Различия на 8—10 мин статистически достоверны. Обращает на себя внимание и более широкий диапазон колебаний параметров коагуляции у детей, не получавших викасола.

Таким образом, различные параметры системы гемостаза имеют максимальную вариабельность на разных сроках, наибольшей напряженностью характеризуются третьи сутки жизни. Однако ряд факторов сохраняют стабильность в течение всей первой недели жизни.

На основании анализа общей динамики отдельных гемостатических параметров нам представляется возможным истолковать в положительном для здорового новорожденного ключе общеизвестный факт широты диапазона колебаний функциональной активности тромбоцитов, прокоагулянтов и антикоагулянтов: широкий размах колебаний параметров у одного и того же ребенка в процессе общей адаптации — показатель активного участия и наличия резервных возможностей данной системы, реагирующей на быстро меняющиеся метаболические, гормональные, гемодинамические и другие изменения, в том числе иммунологические. Подтверждением этого могут служить следующие факты. Во-первых, отсутствие у здорового новорожденного клиники тромбозов и геморрагии, несмотря на гиперкатехоламинемию, активацию фибринолиза, низкую активность АТ-Ш, колебания агрегации. Во-вторых, отсутствие колебаний, по нашему мнению, свидетельствует об ограничении возможности приспособления к дополнительным возмущающим воздействиям, например, охлаждению, катетеризации, оперативному вмешательству и др. В-третьих, разнообразие комбинаций концентраций про- и антикоагулянтов в сочетании с разнообразием ответов тромбоцитов на отдельные агрегаты у одного и того же новорожденного в разные временные отрезки жизни без клиники тромбогеморрагических осложнений (индивидуальный гемостаз) подтверждают тесную связь гемостаза с процессами гомеостатической адаптации. Выявлены механизмы поддержания баланса на различных этапах адаптации. Они касаются как особенностей адаптации внутри отдельных звеньев системы гемостаза, так и между компонентами системы: коагуляционным, тромбоцитарным и сосудистым.

Таким образом, переходные состояния новорожденного представляют собой динамичные перестройки всех функциональных систем и сопровождаются у здорового новорожденного адекватными изменениями в системе гемостаза, обеспечивающими адаптационные процессы. Динамика общего гемостатического потенциала может не отражать особенностей регионарного гемостаза. Различия показателей пуповинной и венозной крови подтверждает наличие ауторегуляции регионарного гемостаза.

Выраженный колебательный характер большинства гемостатических параметров у одного и того же здорового доношенного новорожденного в раннем неонатальном периоде является физиологическим явлением, позволяющим всем системам адаптироваться к внеутробной жизни.

Полифункциональность клеток, обеспечивающих гемостаз, многих белков коагуляционного каскада и антикоагуляции, являющихся одновременно медиаторами «острофазового ответа», регуляторами гемодинамики, сосудистой проницаемости и клеточных функций, позволяет «приспосабливать» агрегацию и гемореологию к изменениям функционирования различных систем организма. На различных сроках раннего неонатального периода у здоровых детей механизмы обеспечения баланса в системе гемостаза различны.

Разнообразие комбинаций концентраций про- и антикоагулянтов в сочетании с разнообразием ответов тромбоцитов на отдельные агреганты у одного и того же здорового новорожденного в разные временные отрезки жизни без клиники тромбогеморрагических осложнений (индивидуальный гемо-

стаз) подтверждают тесную связь гемостаза с процессами гомеостатической адаптации.

Имеются известные пределы колебаний, т.е. физиологические границы, выход за которые повышает риск как тромботических, так и геморрагических осложнений, поэтому однократное определение любого из них не является диагностически значимым, так как может отражать компенсаторный механизм, и необходимо комплексное, динамическое наблюдение с учетом периода адаптации.

У детей, родившихся преждевременно, особенно с очень малой массой при рождении, или развивавшихся внутриутробно на фоне хронической гипоксии, хронической патологии желудочно-кишечного тракта у матери (дисбактериоз кишечника, хронические холецистит, гипоацидный гастрит, патология печени и др.), при рождении отмечаются более низкие величины (по сравнению со здоровыми доношенными детьми) концентрации витамина К, витамин-К-зависимых факторов свертывания крови, факторов контакта (XII, прекалликреин, кининогены с высокой молекулярной массой), агрегационных свойств тромбоцитов, но еще более активный транзиторный фибринолиз в первый час жизни с последующим более глубоким его угнетением при очень низком уровне плазминогена и антикоагулянтов, большая проницаемость и хрупкость сосудистой стенки. Эти дети уже до родов, в родах и сразу после рождения склонны к кровоточивости, и эта тенденция увеличивается в первые дни жизни (как правило, на фоне разных патологических состояний, которые обычно у них имеются). При этом у части таких детей кровоточивость сочетается с тромбозами из-за низкой активности фибринолиза и антикоагулянтов, развития декомпенсированного ДВС-синдрома.

У детей, родившихся от матерей с сахарным диабетом, тяжелыми гестозами, с острой асфиксией в родах, полицитемией, особенно если им поставлены сосудистые катетеры, имеется тенденция к развитию микросгустков, тромбозов из-за сгущения крови, ее гипервязкости и гиперкоагуляции, повышенной агрегационной активности тромбоцитов и нарушения свойств эндотелия сосудов.

Таким образом, в раннем неонатальном периоде (особенно в первый день жизни) дети склонны как к тромботическим, так и геморрагическим осложнениям. Так же как Одиссею и аргонавтам, для того чтобы выжить, надо было проплыть через узкий пролив между Сциллой и Харибдой, так и новорожденному в первые часы и дни жизни необходимо лавировать между риском тромбозов и риском геморрагии. Частота обнаружения тромбозов на секции у детей, умерших в первые часы и дни жизни, большая, чем в любой другой период жизни человека. У каждого 3—4-го умершего новорожденного на секции находят распространенные геморрагии, хотя большая часть их, конечно, вторичная, связанная с основным заболеванием, осложнившимся геморрагическим синдромом. Сочетание тромбозов и кровоточивости типично для декомпенсированного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), к которому и предрасположены новорожденные вследствие упомянутых выше особенностей системы гемостаза.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Частота. Г.Н.Чумакова (1999) обнаружила умеренно выраженные кожные геморрагии у 15,8% абсолютно здоровых новорожденных в Санкт-Петербурге и у 27% — в Архангельске. Обсуждая причины более высокой частоты геморрагии у архангелогородских детей, автор обратила внимание на высокую частоту дефицита витамина С у беременных Архангельска. Поэтому геморрагические расстройства у новорожденных могут быть обусловлены не только нарушениями сугубо факторов гемостаза, но и гиповитаминозами, другими пищевыми дефицитами матери, ее лекарственной терапией, соматической и акушерской патологией, родовым травматизмом, асфиксией, перинатальной патологией ребенка. В таблице 18.19 представлена частота выявления признаков повышенной кровоточивости у детей, находившихся в отделении реанимации новорожденных ДГБ №1 Санкт-Петербурга.

Г.Н.Чумаковой (1999) на основании обобщения результатов клинико-лабораторных обследований более 700 детей установлено, что в генезе повышенной кровоточивости у новорожденных ведущую роль играют тромбоцитарные дисфункции. Они зарегистрированы у 90% новорожденных с кровоточивостью (у 34,4% — наследственные тромбоцитопатии, у 55,6% — вторичные тромбоцитопатии, у 13% — в сочетании с вторичными коагулопатиями), у 6,9% — первичные коагулопатии и у 4,1 % — вторичные.

Классификация. Выделяют первичные, встречающиеся у клинически здоровых детей, и вторичные (симптоматические) геморрагические расстройства.

Первичные геморрагические расстройства:

- геморрагическая болезнь новорожденных;
- наследственные коагулопатии (гемофилия, афибриногенемия и др.);

Таблица 18.19

Частота кожных проявлений геморрагического синдрома и внутрижелудочковых кровоизлияний при различных формах неонатальной патологии (Иванов Д.О., 1996)

Формы неонатальной патологии	Петехии, %	Экхимозы, %	ВЖК, %
Постгипоксический синдром (средней тяжести)	22,7	0	0
Постгипоксический синдром (тяжелый)	11,1	11,1	22,1
Постгипоксический синдром, осложненный пневмонией	18,8	6,2	21,8
Сепсис	16,6	4,2	33
Гемолитическая болезнь новорожденных	10,2	10,2	0
Недоношенные со сроком гестации <32 нед.	31,2	0	50
Оперированные в неонатальном периоде по поводу врожденных пороков	16,6	22,2	37,5

- тромбоцитопенические пурпуры (врожденные — аллоиммунная и трансиммунная; наследственные — синдром Вискотта—Олдрича, гипо- или аплазия мегакариоцитарного ростка и др.);
- тромбоцитопатии (врожденные, медикаментозные, развивающиеся при лечении матери в последние дни беременности салицилатами и другими тромбоцитарными ингибиторами при наличии у матери и ребенка наследственной тромбоцитопатии).

Вторичные геморрагические расстройства:

- декомпенсированный ДВС-синдром;
- тромбоцитопенический геморрагический синдром;
- коагулопатический геморрагический синдром при инфекциях и гепатитах;
- витамин-К-дефицитный геморрагический синдром при механических желтухах;
- медикаментозный тромбоцитопатический синдром.

По данным Г.Н.Чумаковой (1999), повышенная кровоточивость у госпитализированных новорожденных была в 41,3% случаев первичной (обусловлена у 34,4% наследственной тромбоцитопатией и у 6,9% — наследственной коагулопатией) и в 58,7% — вторичной (у 55,6% диагностированы тромбоцитопатии, в том числе у 13% — в сочетании с приобретенными коагулопатиями).

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН). Развивается у 0,25—1,5% новорожденных при отсутствии профилактики ее витамином К. За рубежом после повсеместного введения в клиническую практику парентерального назначения витамина К[в дозе 1 мг сразу после рождения частота ГрБН резко снизилась — до 0,01% и менее. Различают раннюю (в первые 24 ч жизни), классическую (1—5-й дни жизни) и позднюю (2—8-я недели жизни, реже до 6 мес.) ГрБН. Все три формы обусловлены дефицитом витамина К. В настоящее время в зарубежных руководствах вместо ГрБН используют термин «витамин-К-зависимый геморрагический синдром».

Патогенез. Биологическая роль витамина К заключается в активировании процесса γ-карбоксилирования остатков глютаминовой кислоты в протромбине (II фактор), проконвертине (VII фактор), антигемофильном глобулине В (IX фактор) и факторе Стюарт—Проуэра (X фактор), а также в антипротеазах С и S плазмы, участвующих в антисвертывающих механизмах, остеокальцине и некоторых других белках.

При недостатке витамина К в печени образуются неактивные акарбокси-П, VII, IX и X-факторы (Protein induced by vitamin K-absence — PIVKA), которые не способны связывать Са++ и полноценно участвовать в свертывании крови. Используя различные методики определения PIVKA в пуповинной крови, разные авторы получили противоречивые результаты, но чем более чувствителен метод определения, тем выше частота обнаружения PIVKA даже у внешне здоровых доношенных новорожденных.

Установлено, что витамин К очень плохо проникает через плаценту, и уровни его в пуповинной крови всегда ниже, чем у матери. При этом нередко выявляются дети с практически нулевым уровнем витамина К. К сожалению, не всегда можно предсказать, у какого ребенка имеется такая ситуация. Известно, что факторами, способствующими К-гиповитаминозу у новорожденного, являются назначение матери антикоагулянтов непрямого действия (из группы

неодикумарина), противосудорожных препаратов (фенобарбитал, дифенин и др.), больших доз антибиотиков широкого спектра действия, гестоз на фоне низкого синтеза эстрогенов (суточная экскреция эстрогенов с мочой <10 мг), гепато- и энтеропатии, дисбиозы и дисбактериозы кишечника у матери. Однако у ряда доношенных детей с К-витаминодефицитом выявить провоцирующие факторы не удается. Поэтому Американская академия педиатрии в 1960 г. рекомендовала всем новорожденным сразу после рождения назначать витамин К.

В организм человека витамин К поступает в виде филлохинона (2-метил, 1,3-фитил-14-нафтохинон) — витамина K_1 содержащегося в растительной пище. Минимальная суточная потребность в витамине Кι — 2 мкг/кг. Кроме того, микрофлора кишечника синтезирует менахинон — витамин К2, но у взрослых он минимально или вообще не всасывается из кишечника, тогда как у младенцев всасывается и является важным источником витамина К для организма. Поэтому у новорожденных и грудных детей диарея, прием антибиотиков широкого спектра действия, особенно цефалоспоринов III поколения, подавляющих микрофлору кишечника, может вызвать дефицит витамина К и геморрагии. В молозиве и женском молоке витамина К! содержится в среднем 2 мкг/л, тогда как в коровьем — в среднем 5 мкг/л. Приведеные цифры показывают, что женское молоко не может обеспечить потребности новорожденного в витамине К, и необходим его синтез кишечной микрофлорой. Однако становление микрофлоры кишечника на протяжении первой недели жизни происходит постепенно, и в первые дни жизни синтез ею витамина Кг недостаточно активен. С другой стороны, еще в 50-х годах прошлого века было установлено, что ГрБН развивается чаще у детей, находящихся на естественном вскармливании, чем на искусственном.

Поздняя ГрБН была впервые идентифицирована в 70-х годах прошлого века, когда было обращено внимание, что у детей, вскармливаемых грудью (обычно первых трех месяцев жизни), различные болезни чаще осложняются внутричерепными геморрагиями и другими явлениями повышенной кровоточивости, чем у находящихся на искусственном вскармливании. Выяснилось, что подавляющее большинство детей с поздней ГрБН не получили сразу после рождения витамин К или его назначали лишь внутрь.

Частота поздней ГрБН, согласно обзору W.E.Hathaway (1987), колеблется от 4 до 10 на 10 000 новорожденных (в Англии 1:1200, Японии 1:1700, Таиланде 3:1200). В США же с 1960 г. всем детям при рождении парентерально вводят витамин К].

Парентерально введенный витамин К! в дозе 1 мг уже через несколько часов приводит к резкому повышению уровня витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Витамин K_1 назначенный внутрь, создает концентрации К[в крови в десятки — сотни раз меньшие, но самое основное — у некоторых детей он очень плохо всасывается, т.е. эффект его непредсказуем.

Ранняя форма ГрБН обычно связана с лекарственной терапией матери (противосудорожные препараты, оральные антикоагулянты, антибиотики широкого спектра действия, особенно гепатотоксичные). Но геморрагический синдром в первые сутки жизни может быть обусловлен не только дефицитом витамина К.

Уже в 50-х годах XX века было показано, что ацетилсалициловая кислота, получаемая матерью непосредственно до родов, может вызывать кровоточивость у новорожденного. Таким же эффектом обладает индометацин. Общепризнанно, что этот эффект обусловлен ингибирующим влиянием ацетилсалициловой кислоты на функциональную активность тромбоцитов плода. Отрицательное действие других тромбоцитарных ингибиторов (см. ниже), назначаемых матери, на тромбоциты плода не столь очевидно. Однако если ребенок имеет наследственную тромбоцитопатию (а таких лиц в популяции 5%) или матери либо больному ребенку одновременно назначено более трех тромбоцитарных ингибиторов, то, согласно данным Г.Н.Чумаковой, И.Н.Вебер и Э.В.Дюкова, реальна и очень высока возможность развития геморрагического синдрома у ребенка, в том числе и в первые сутки жизни, т.е. ранней ГрБН.

Клиническая картина. Ранняя ГрБН может начаться еще внутриутробно, и у ребенка уже при рождении обнаруживают внутричерепные кровоизлияния при ультразвуковом исследовании мозга, кефалгематому, кожные геморрагии, кровотечения из пупка. Такая возможность доказана многими педиатрами. Конечно, в переходе К-витаминодефицита в геморрагический синдром провоцирующую роль играют тяжелая асфиксия, родовой травматизм. Кожный геморрагический синдром особенно выраженным может быть в подлежащей части (ягодицы, кровоизлияния под апоневроз и др.), на месте наложения электродов при мониторном наблюдении. Как проявление ранней ГрБН возможны и легочные кровотечения, кровоизлияния в органы брюшной полости (особенно часто печень, селезенку, надпочечники), мелена.

Классическая ГрБН. У ребенка, находящегося на естественном вскармливании, появляются мелена и кровавая рвота (гематемезис); могут быть кожные геморрагии (экхимозы, петехии), кровотечения при отпадении остатка пуповины или у мальчиков — после обрезания крайней плоти, носовые кровотечения, кефалгематомы, кровоизлияния под апоневроз. У детей с тяжелой гипоксией, родовыми травмами дефицит витамина К может проявляться и в виде внутричерепных кровоизлияний, а также внутренних гематом или легочных и других кровотечений.

Мелена — кишечное кровотечение, диагностируется по обнаружению на пеленке вокруг каловых масс розового ободка. У детей с меленой может развиваться гипербилирубинемия из-за усиленного распада эритроцитов в кишечнике. Мелена может сопровождаться и кровавой рвотой. Причина мелены — образование небольших язвочек на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, в генезе которых ведущую роль играет избыток у новорожденного глюкокортикоидов как результат родового стресса, ишемия желудка и кишки. Определенную роль в происхождении мелены и кровавой рвоты играют повышенная кислотность желудочного сока, рефлюкс и пептический эзофагит. Значение конституционального (в том числе и наследственного) фактора в генезе мелены неясно.

Мелену у детей первого дня жизни необходимо дифференцировать с *«синдромом заглоченной крови»* матери, который наблюдается у одного из трех детей, у которых в первый день жизни появляется кровь в кале. Для этого используют *тест Апта:* кровянистые рвотные массы или кал разводят водой и получают

розовый раствор, содержащий гемоглобин. После центрифугирования 4 мл надосадочной жидкости смешивают с 1 мл 1% раствора гидрата окиси натрия. Изменение цвета жидкости (оценка через 2 мин) на коричневый свидетельствует о наличии в ней гемоглобина А, т.е. материнской крови, а сохранение розового цвета — о гемоглобине ребенка (щелочно-резистентный HbF), т.е. о мелене.

При обильной или рецидивирующей мелене, кровотечении из заднего прохода необходимо исключить аноректальную травму, папилломы, ангиоматоз кишечника и другую хирургическую патологию.

Поздняя ГрБН. Провоцирующими факторами для клинического выявления или даже развития этой формы дефицита витамина К могут быть диарея с мальабсорбцией жиров, продолжающаяся более 1 недели, атрезия желчевыводящих путей, гепатит и другие виды холестатических желтух, кистофиброз поджелудочной железы, массивная антибиотикотерапия с использованием препаратов широкого спектра действия, дефицит а]-антитрипсина, абеталипопротеинемия, целиакия.

Клиническими проявлениями поздней ГрБН могут быть внутричерепные кровоизлияния (более чем у 50%), обширные кожные экхимозы, внутричерепные кровоизлияния, мелена, гематемезис, кровотечения из мест инъекций. Полипрагмазия, особенно с использованием одновременно трех и более тромбоцитарных ингибиторов, увеличивает риск выявления геморрагии при дефиците витамина К.

Диагноз ставят на основании совокупности анамнестических (наличие факторов риска ГрБН), клинических данных и подтверждают данными лабораторных исследований (табл. 18.20). При ГрБН уровень протромбина обычно около 10% от уровня у взрослых или ниже, выраженность снижения других витамин-К-зависимых факторов свертывания крови может варьировать. Уровни фибриногена и других факторов свертывания крови, количество тромбоцитов обычно без отклонений от нормы.

Лечение. *Кормление* сцеженным материнским молоком 7 раз в сутки в соответствии с возрастными потребностями.

Витамин К внутривенно (предпочтительнее) или внутримышечно. Обычно в течение 4 ч после внутривенного вливания витамина К протромбиновое и парциальное тромбопластиновое время нормализуется. Если клинически и лабораторно улучшения не произошло, то вероятно, у ребенка не ГрБН, а либо печеночная, либо какая-то другая патология, в том числе наследственные коагулопатии.

Доза вводимого витамина Kj — 1 мг. В нашей стране пока преимущественно назначают викасол (витамин Кз) — водорастворимое производное менадиона, но менее эффективное, чем филлохинон — витамин К^ Викасол вызывает эффект не сам, а образующиеся из него в печени филлохинон и менадион. Учитывая то, что лишь небольшой процент викасола превращается в филлохинон и менадион, при ГрБН его вводят дважды с интервалом 12 ч. Доношенным новорожденным назначают 5 мг викасола (внутривенно или внутримышечно), а недоношенным — 2—3 мг. Иногда для того чтобы уровень витамин К-зависимых факторов свертывания крови стал большим, чем 30% от уровня взрослых, викасол вводят не только 2, но даже 3 раза.

Таблица 18.20

Лабораторные данные при наиболее распространенных приобретенных геморрагических синдромах у новорожденных

Показатели и их нормальные величины у взрослых и детей старше 1 года	Нормальные величины у здоровых доношенных новорожденных	Геморрагическая болезнь новорожденных (витамин-К-дефицит)	Патология печени (печеночная коагулопатия)
Количество тромбоцитов (200-400-10^9/л)	150-400· 10»	Нормальное	Нормальное
Протромбиновое время (12—**14с)**	13-16	Увеличено	Увеличено
Тромбиновое время (10—12 с)	0-16	Нормальное	Увеличено
Парциальное тромбопластиновое время (35-45 с)	45-65	Увеличено	Увеличено
Фибриноген (2,5-4,0 г/л)	1,5-3,0	Норма	Норма или немного снижен
ПДФ (0,7 мг/мл)	0-7	Норма	Норма или немного выше

Таблица 18.20 (продолжение)

Показатели и их нормальные величины у взрослых и детей старше 1 года	ДВС-синдром (II, III стадии)	Тромбоцитопения без ДВС	ТемпгЬипия
Количество тромбоцитов (200-400· 10^9/л)	Снижено	Снижено	Нормальное
Протромбиновое время (12-14с)	Увеличено	Норма	Норма
Тромбиновое время (10—12 с)	Увеличено	Норма	Норма
Парциальное тромбопластиновое время (35-45 с)	Увеличено	Норма	Увеличено
Фибриноген (2,5—4,0 г/л)	Снижен	Норма	Норма
ПДФ (0,7 мг/мл)	>10 мг/мл	Норма	Норма

Высокие дозы викасола (>10 мг) или длительное его назначение опасны из-за возможности образования в эритроцитах телец Гейнца, развития гипербилирубинемии. Викасол увеличивает нестабильность глютатиона эритроцитов и уменьшает возможность его восстановления, вероятно, блокируя глютатион-редуктазу. Это и приводит к образованию преципитатов гемоглобина — телец Гейнца. Даже в упомянутых дозах викасол может увеличить интенсивность желтухи за счет усиления гемолиза, но быть причиной ее развития вряд ли может (Ковалев Ю.Р., 1967). Для этого нужны гораздо большие его дозы. Витамин Kj подобных осложнений не вызывает.

Местная терапия при мелене: 0,5% раствор натрия гидрокарбоната внутрь по 1 чайной ложке 3 раза в день и раствор тромбина в эпсилон-аминокапроновой кислоте также внутрь по 1 чайной ложке 3 раза в день (ампулу сухого тромбина растворяют в 50 мл 5% раствора эпсилон-аминокапроновой кислоты и добавляют 1 мл 0,025% раствора адроксона).

При обильном или рецидивирующем кровотечении с явлениями постгеморрагической анемии внутривенно переливают свежезамороженную плазму или свежую (не более 2 дней консервирования) кровь в дозе 15 мл/кг капельно.

Профилактика. Внутримышечное введение вскоре после рождения витамина К — эффективное средство профилактики ГрБН. Недоношенным детям вво-

дят 0,5 мг, а доношенным — 1 мг витамина K_1. Хотя вполне достаточна и меньшая доза (0,025 мг), но все же предпочитают не рисковать и назначать витамин К в некотором избытке. Дозы викасола — 1 мг/кг массы тела. В некоторых странах все же считают, что здоровым доношенным детям при абсолютно гладком течении беременности можно ограничиться и повторным в течение 2—3 дней введением внутрь витамина К в дозе 2 мг, но таких стран становится все меньше. Дело в том, что оральное применение витамина К недостаточно эффективно в плане профилактики поздней ГрБН. L.Luchtman-Jones и соавт. (2002) считают, что еженедельный прием внутрь 1 мг витамина К у всех детей, находящихся на естественном вскармливании, — эффективная профилактика поздней ГрБН. Аналогично надо поступать и с детьми, находящимися на полном парентеральном питании, получающими длительную антибиотикотерапию и имеющими признаки мальабсорбции. И все же лучше всем детям с обструктивной желтухой, больным недоношенным, получающим антибиотики широкого спектра действия, детям, находящимся на полном парентеральном питании, внутримышечно вводить витамин К один раз в 5—7 дней — доза может быть минимальной, т.е. викасол — по 1—2 мг.

В 1990 г. N.R.Butler и соавт. опубликовали работу, в которой показали ассоциацию повышенной частоты рака у детей в течение 20 лет и профилактического введения витамина К. Однако ряд последующих исследований не подтвердил этой связи (Ekelund H. et al., 1993; Pell J. et al., 1993; и др.).

Ряд отечественных детских гематологов утверждает, что раннее прикладывание новорожденного к груди (в первые полчаса после рождения) обладает некоторым профилактическим эффектом в плане уменьшения интенсивности снижения уровня витамин К-зависимых факторов свертывания крови к 3—5-му дню жизни. Мы считаем, что раннее прикладывание к груди не должно быть аргументом против профилактического парентерального введения витамина К.

Отношение к профилактическому введению витамина К матери до родов или в родах для профилактики ГрБН неоднозначно. Такой видный авторитет в области неонатального гемостаза, как W.T.Hathaway (1987), был против такого назначения, считая его неэффективным, не отменяющим постнатальную профилактику. В то же время у матерей с эпилепсией, т.е. получающих антисудорожные препараты, все же рекомендуют назначать внутрь витамин К в дозе 20 мг/сут. в течение 2 нед. до родов или 10 мг викасола внутримышечно в родах, но это не отменяет необходимость парентерального введения витамина К ребенку сразу после рождения.

Наследственные коагулопатии. Основные сведения о наследственных коагулопатиях изложены в учебнике «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002).

Согласно В.Кунзеру (1968), частота появления в неонатальном периоде кровоточивости при наследственных коагулопатиях следующая: гемофилия А и В, дефицит протромбина — 10%, дефициты V, XI факторов (гемофилия С и парагемофилия) — менее 5%, афибриногенемия — 67%, дефицит X фактора (болезнь Стюарт—Проуэра) — 39%, дефицит фактора VII — 18%, афибриноземия (отсутствие XIII фактора) — 80—100%.

Таким образом, вероятно, за счет каких-то гемостатических свойств материнского молока, особенностей реактивности организма и гемостаза у ново-

рожденных и детей первых месяцев жизни, их образа жизни, наследственная патология гемостаза у них обычно не проявляется. Однако геморрагический диатез, как осложнившие те или иные болезни, патологические состояния асфиксия, инфекции, родовые травмы и др., т.е. любая неонатальная патология, увеличивает риск выявляемое™ наследственного дефекта гемостаза в виде неонатальной кровоточивости.

M.Andrew и L.A.Brooker (1998) обобщили данные 62 публикаций о 226 детях с наследственными коагулопатиями, у которых наблюдалась кровоточивость в раннем неонатальном периоде (табл. 18.21). Как известно, дефициты факторов контакта — XII, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена не вызывают повышенной кровоточивости.

Клиническая картина. Появление признаков повышенной кровоточивости у внешне здорового ребенка особенно подозрительно в плане наличия наследственного дефекта системы гемостаза. Выявление уже в первые часы и сутки жизни массивных внутричерепных кровоизлияний у ребенка без гипоксических и других перинатальных осложнений также требует обстоятельного изучения состояния системы гемостаза у больного. Общими проявлениями неонатальной кровоточивости при всех видах наследственных коагулопатии могут быть: длительные кровотечения после обрезания крайней плоти, из пупочной ранки, кровоточивость или сукровичные, кровянистые выделения из нее или из мест инъекций, большие кефалгематомы, гематомы в местах инъекций (осо-

Таблица 18.21

Характер кровоточивости в период новорожденное™ у детей с наследственными коагулопатиями

(Andrew M., Brooker L.A., 1998)

Дефицит фактора	Кол-во больных	Кровоизлияния и/или кровотечения							
		внутричерепные	при обрезании	из пуповины/пупка	гематомы	из мест инъекций	кефал гематома	субдуральные и субгалеальные	гастроинтестинальные
I	7	0	2	5	1	-	-	-	-
II	1	0	-	-	-	-	-	-	1
V	4	2	-	1	1	-	-	-	-
VII	12	11	1	2	-	2	1	-	2
VIII	144	23	75	3	4	17	9	10	2
IX	27	3	16	2	3	3	1	1	-
vWf	4	1	-	1	2	1	-	-	-
X	5	4	-	-	-	1	1	-	1
XI	1	0	1	-	-	-	-	-	-
XIII	25	4	-	24	4	13	-	-	-
π, ν, IX, X	1	0	—	—	—	—	—	-	—
V+VIII	1	0	-	-	-	-	-	-	-

бенно часто ягодичные). При дефектах факторов протромбинового комплекса могут быть экхимозы, носовые кровотечения, гематемезис. На наследственный дефект гемостаза подозрительны и повторные получения свежей крови при люмбальных пункциях, рецидивирующая мелена или гематемезис, особенно если у ребенка есть другие признаки повышенной кровоточивости. Для афибриназемии типично также медленное заживление пупочной ранки и вообще ран с образованием келоидных рубцов.

Диагноз наследственных коагулопагий возможен не только в период новорожденное™, но даже антенатально. Трактовка скрининг-тестов показана в таблице 18.22. Подробности см. в учебнике «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002), где также изложена тактика лечения.

Т]ромбоцитопении новорожденных — наиболее часто лабораторно регистрируемое нарушение системы гемостаза у новорожденных. Тромбоцитопенией считается снижение количества тромбоцитов в периферической крови до менее 150 000 в 1 мкл. M.Andrew и L.A.Brooker (1998) отмечают, что у 25% детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии развивается тромбоцитопения, причем у 50% из них она ниже 100 000 в 1 мкл, и у 20% — ниже 50 000 в 1 мкл.

Классификация. По патогенезу тромбоцитопении могут быть следствием повышенного разрушения тромбоцитов, снижения их продукции и смешанного генеза (табл. 18.23).

Считается, что в подавляющем большинстве случаев тромбоцитопении у новорожденных обусловлены повышенным разрушением тромбоцитов (Castle V. et al., 1986). Лишь 5% всех тромбоцитопении у новорожденных связаны со сниженной продукцией тромбоцитов (табл. 18.24).

Клиническая картина. Различают первичные и вторичные тромбоцитопении.

Первичные тромбоцитопенические пурпуры у клинически здоровых новорожденных (т.е. у которых кровоточивость и тромбоцитопения — единственные отклонения от нормы), как правило, являются иммунопатологическими — трансиммунными или аллоиммунными.

Трансиммунная тромбоцитопеническая пурпура обусловлена попаданием плоду материнских антитромбоцитарных аутоантител или сенсибилизирован-

Таблица 18.22

Скрининг-тесты при дефицитах прокоагулянтов

Факторы	Протромбиновое время	Парциальное тромбопластиновое время	Тромбиновое время	Уровень фибриногена
Фактор I	Т	Т	ТТ	Резко *1*
11	τ	Норма	Норма	Норма
V	τ	Норма	Норма	Норма
VII	t	Норма	Норма	Норма
VIII	Норма	ï	Норма	Норма
IX	Норма	Г	Норма	Норма
X	Норма	τ	Норма	Норма
XI	Норма	Норма	Норма	Норма
XШ	Норма		Норма	

Таблица 18.23

Тромбоцитопении новорожденных

1. Повышенное потребление (разрушение) тромбоцитов
/. *Иммунопатологические:*
   • трансиммунные;
   • изоиммунные.
2. *Вазопатии:*
   • большие гемангиомы (синдром Казабаха—Мерригта);
   • шок (инфекционно-токсический, гипоксический и др.);
   • синдром системного воспалительного ответа (септический, гипоксический и др.);
   • пневмопатии (СДР любого генеза, аспирационный синдром, пневмонии);
   • легочная гипертензия;
   • инфекции без ССВО.
3. *ДВС-синдром.*
4. *Тромбоцитопатии:*
   • первичные наследственные (Вискотта—Олдрича, Мея-Хегглина, Швахмана—Даймонда и др.);
   • вторичные (лекарства, гипербилирубинемии, иммунные комплексы, тяжелый ацидоз, генерализованные вирусные инфекции, фототерапия, длительное полное парентеральное питание, некоторые наследственные аномалии обмена веществ).
5. *Изолированные и генерализованные тромбозы* при травмах, наследственных дефицитах антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С и др.), антифосфолипидном синдроме у матери.
6. *После заменных переливаний крови,* плазмафереза и гемосорбций.
7. *При терапии гепарином, талазолином, интралипидом.*

II. Нарушение продукции тромбоцитов
1. *Мегакариоцитарная гипоплазия* (изолированная, TAR-синдром, апластическая анемия, врожденный лейкоз, нейробластома, трисомии по 9, 13, 18, 21 парам хромосом).
2. *Снижение интенсивности тромбоцитопоэза при:*
   • лекарственной терапии матери (толбутамид, тиазиды и др.);
   • преэклампсии и эклампсии у матери;
   • экстремально низкой массе тела при рождении;
   • тяжелой антенатальной гипоксии;
   • холодовом стрессе;
   • гемолитической болезни новорожденных;
   • дефиците синтеза тромбоцитопоэтина;
   • синдроме down regulation.

III. Смешанный генез
/. *Полицитемии.*
2. *Тяжелая асфиксия на фоне внутриутробной* ***гипоксии.***
3. *Тяжелое течение инфекций, сепсис.*
4. *Тиреотоксикоз.*
5. *Гистиоцитозы.*

ных к аутотромбоцитам лимфоцитов. Это бывает при наличии у матери идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), системной красной волчанки или синдрома Эванса. Если мать болела ИТП (даже в детстве, и после спленэктомии или консервативной терапии количество тромбоцитов во время беременности у нее нормальное), то вероятность развития тромбоцитопении У ребенка — примерно 50%. Приблизительно с такой же частотой дети с неонатальной тромбоцитопенией имеют явления повышенной кровоточивости. К сожалению, отчетливой связи между выраженностью тромбоцитопении

Таблица 18.24

Лабораторная характеристика тромбоцитопении различного генеза
(Andrew M., BrookerL.A., 1998)

Лабораторные показатели	Повышенная деструкция тромбоцитов	Пониженная продукция тромбоцитов
Размер тромбоцитов	Повышен	Нормальный
Длительность жизни тромбоцитов	Укорочена	Нормальная
Количество IgG на тромбоците	Очень часто повышено	Нормальное
Длительность кровотечения	Обычно увеличена	Увеличена
Другие клетки крови	Обычно нормальные	Часто аномальные
Количество мегакариоцитов в костном мозге	Повышено или нормальное	Снижено
Другие ростки кроветворения в костном мозге	Нормальные	Часто угнетены или аномальные

у матери во время беременности и родов с тяжестью тромбоцитопении у ребенка нет.

Обычно кровоточивость особенно усиливается, когда количество тромбоцитов в периферической крови становится меньшим, чем 25 000—30 000 в 1 мкл (число Франка). Клинически типичен кожный геморрагический синдром (петехии, экхимозы), кровотечения из слизистых оболочек, мелена, носовые кровотечения. Кроме кровоточивости, никаких других отклонений от нормы нет. Внутричерепные кровоизлияния возможны, но не часты. При внутричерепных кровоизлияниях обычно наблюдаются и кровоизлияния в склеру. Чем позднее после рождения появилась кровоточивость, тем легче протекает болезнь. Длительность тромбоцитопении — около 1,5—2 мес, но после 2 нед. тяжесть геморрагического синдрома (при отсутствии внешних провоцирующих факторов) резко ослабевает. Трансформация трансиммунной тромбоцитопении в ИТП очень и очень редка (менее 5%).

Диагноз основан на данных анамнеза и обнаружении у матери на поверхности тромбоцитов большого количества IgG или антитромбоцитарных антител.

Лечение. Родоразрешение матерей с ИТП и красной волчанкой рекомендуют путем кесарева сечения, ибо при наличии тромбоцитопении у ребенка велик риск внутричерепных кровоизлияний.

Кормят новорожденных донорским молоком в течение 2 нед., далее прикладывают к груди под контролем количества тромбоцитов в крови ребенка.

Наиболее успешный вариант терапии — внутривенное вливание иммуноглобулина G (0,4—1 г/кг внутривенно капельно ежедневно на протяжении 5 дней), назначение преднизолона 2 мг/кг/сут. (средство выживания при тяжелой тромбоцитопении, но курс не должен быть длительным — более 1 нед., ибо это приводит к угнетению тромбоцитопоэза). При очень низком количестве тромбоцитов и внутричерепном кровоизлиянии переливают тромбоцитную массу.

При наличии лишь кожного геморрагического синдрома назначают эпсилон-аминокапроновую кислоту (по 0,05 г/кг 4 раза в день внутрь, но надо убе-

диться, что у ребенка нет ДВС-синдрома), кальция пантотенат (по 0,01 г внутрь 3 раза в день), этамзилат натрия (дицинон) по 0,05 г внутрь 3 раза в день.

Аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (АТП), по данным разных авторов, развивается у 1:3000—5000 новорожденных (Andrew M., Brooker L.A., 1998). Патогенез в принципе аналогичен патогенезу ГБН, но несовместимость плода с матерью — по чисто тромбоцитарным антигенам, которые и являются причиной иммунологического конфликта. Хотя установлена возможность развития АТП вследствие конфликта по 8 тромбоцитарным антигенам, но обычно АТП развивается, когда у матери нет, а плод имеет отцовский PLAj. Частота РЬАрОтрицательных лиц в европейской популяции — 2%. Женщины с HLA-DR3 фенотипом в 10—30 раз имеют больший риск образования $РЬА_1$антител (Andrew M., Brooker L.A., 1998).

Клинически АТП протекает более тяжело, чем трансиммунная: кожный геморрагический синдром очень обильный, часто сочетается с желудочно-кишечными кровотечениями, гематурией, у 10—15% больных выявляют внутричерепные кровоизлияния, гораздо более выражена и кровоточивость слизистых оболочек. Чем позднее после рождения появилась кровоточивость, тем тяжелее протекает АТП. Диагноз основан на выявлении повышенного количества IgG на тромбоцитах ребенка, антитромбоцитарных антител в сыворотке крови матери, но при нормальном количестве иммуноглобулинов G на ее тромбоцитах, агглютинации тромбоцитов ребенка сывороткой крови матери.

Следует особенно подчеркнуть, что, кроме повышенной кровоточивости, у ребенка нет никаких других отклонений от нормы, а значит, заметных гепатомегалии, спленомегалии. Воспалительные очаги в любых органах, другие гематологические изменения, кроме тромбоцитопении, — аргументы в пользу необходимости исключить другие причины тромбоцитопении.

Лечение тяжелой кровоточивости при установленном диагнозе — переливание тромбоцитной массы, полученной из 250—300 мл крови матери, или заменное переливание материнской крови (конечно, при условии совместимости по эритроцитарным антигенам), внутривенное вливание иммуноглобулина G (400—500 мг/кг капельно ежедневно 3—5 дней), преднизолон (2 мг/кг/сут. 3—5 дней с отменой препарата через неделю). Вливания тромбоцитной массы донора эффекта не дают.

Лечение при нетяжелой кровоточивости — симптоматическое; кормление 1—2 нед. — донорским молоком. Вероятность развития АТП у следующего ребенка в семье — 75%. Выраженность кровоточивости у следующего ребенка будет либо такой же, как у первого, либо большей. Поэтому при высоком риске АТП у плода под контролем ультразвука катетеризируют пупочную вену плода и при подтверждении диагноза АТП вводят иммуноглобулин в дозе 1 г/кг массы тела 1 раз в неделю в сочетании с дексаметазоном — 3—5 мг или тромбоциты, отмытые из крови матери.

Гипопластические тромбоцитопенические пурпуры у новорожденных встречаются очень редко и могут быть обусловлены изолированной гипоплазией мегакариоцитарного ростка костного мозга (обычно в сочетании с отсутствием лучевых костей — синдром Ландольта или фокомелией) либо всех ростков гемопоэза (апластическая анемия, панцитопения Фанкони — см. выше), врожденным лейкозом, остеопетрозом, врожденным гистиоцитозом. О клиничес-

кой картине и диагностике этих болезней, так же как и наследственных тромбоцитопений — см. соответствующие разделы учебника «Детские болезни».

Тромбоцшпопения в сочетании с большими кавернозными гемангиомами (синдром Казабаха—Мерритта) обусловлена повышенным потреблением тромбоцитов в этих сосудистых образованиях. Одновременно могут там же потребляться и факторы свертывания крови (отсюда низкий уровень фибриногена в плазме крови), а также эритроциты с развитием микроангиопатической гемолитической анемии и обнаружением в крови фрагментированных эритроцитов. Лечение — назначение тромбоцитарных ингибиторов курантила и ацетилсалициловой кислоты (каждый **в** суточной дозе 5 мг/кг на 3 приема внутрь) приводит к нормализации количества тромбоцитов и показателей коагулограммы.

Наследственные тромбоцитопатии выявляются в неонатальном периоде гораздо чаще, чем наследственные коагулопатии. О патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении основных вариантов наследственных тромбоцитопатии — см. учебник «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002).

Тромбоциты выполняют ангиотрофическую функцию — до 10% общего количества тромбоцитов ежедневно гибнет в сосудистом эндотелии, «подпитывая его». Эндотелий, лишенный ангиотрофической функции тромбоцитов, становится «плешивым», «дырявым». Роль нарушений функции тромбоцитов в генезе неонатальных геморрагических расстройств еще до конца не ясна. Различные патологические процессы в перионатальном периоде могут привести и к появлению кровоточивости у больных с наследственным дефектом тромбоцитов. Особенно важно подчеркнуть, что при любых формах внутричерепных кровоизлияний у ребенка практически почти всегда выявляют тромбоцитопатию. Однако наследственная или вторичная тромбоцитопатия — условие, необходимое, но не достаточное для возникновения внутричерепного кровоизлияния, и важнейшую роль в их генезе играют гемодинамические (резкие колебания артериального давления и ОЦК, повреждения сосудистой стенки), метаболические (декомпенсированные ацидоз, гипогликемия, гиперосмолярность, гипокальциемия, гипомагниемия и др.), дыхательные (гиперкапния, гипоксемия) нарушения, травмирующие факторы, гипотермия, инфекции. Наследственные тромбоцитопатии манифестируют в неонатальном периоде, как правило, под влиянием таких факторов, как гипоксия, инфекции, гипербилирубинемии, неоптимальная медикаментозная терапия, гиповитаминоз С матери.

Согласно данным наших сотрудников Г.Н.Чумаковой, И.Н.Вебер и Э.В.Дюкова, примерно 5% больных новорожденных имеют наследственную тромбоцитопатию, и она была причиной кровоточивости примерно у 30% детей с первичными геморрагическими расстройствами. В Европе распространение болезни Виллебранда — примерно 1%. Диагноз возможен только на основании тщательного анализа родословной, обследования функционального состояния тромбоцитов как у ребенка, так и у его родителей.

Приобретенные тромбоцитопатии распространены достаточно широко: функциональное состояние тромбоцитов нарушается при подавляющем большинстве тяжелых патологических состояний (гипоксии, ацидозе, инфекциях, шоке и т.д.), но какое это значение имеет для организма, не ясно. Некоторое угнетение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов может быть и полез-

но, так как улучшает текучесть крови, уменьшает склонность к тромбированию. Однако если имеются дефекты других звеньев гемостаза, а угнетение функционального состояния тромбоцитов глубокое, то это может быть причиной кровоточивости. Нарушать функцию тромбоцитов могут и лекарства (табл. 18.25).

Влияние разных лекарств на функциональную активность тромбоцитов не всегда одинаково по выраженности. Наиболее изучен механизм влияния на тромбоциты ацетилсалициловой кислоты, которая, необратимо блокируя циклоксигеназу, резко снижает агрегационную способность тромбоцитов на 7—10 дней. Остальные нестероидные противовоспалительные средства менее активны (минимальный эффект на тромбоциты оказывает ацетомифен-парацетамол). Из других медикаментов — ингибиторов функции тромбоцитов — клинически кровоточивость у новорожденных с наибольшей вероятностью вызывают карбенициллин, эуфиллин, большие дозы аскорбиновой кислоты, фуросемид. Одновременное назначение более 3 менее активных тромбоцитарных ингибиторов ребенку, находящемуся в тяжелом состоянии, также существенно повышает риск кровоточивости. Он становится очень большим (30—50%) у детей с наследственными тромбоцитопатиями. При этом клинические проявления кровоточивости могут быть как общими (генерализованный кожный геморрагический синдром, кровоточивость слизистых оболочек), так и местными (кровоизлияниями во внутренние органы и внутричерепные, гематурия) без общих явлений. Это обусловлено локальными условиями гемостаза в тот или иной момент в разных органах, предшествующим травматизмом, инфек-

Таблица 18.25

Классификация лекарств - тромбоцитарных ингибиторов
(по М.Пэкхэму и Дж.Мастарду, 1980)

1. Влияющие на каскад арахидоновой кислоты в тромбоцитах:
   - ингибиторы фосфолипазы A_2 — гидрокортизон, преднизолон и др.;
   - ингибиторы циклоксигеназы — ацетилсалициловая кислота (аспирин) и другие нестероидные противовоспалительные средства (амидопирин, напроксен, индометацин и др.; минимальный эффект — ацетомифен-парацетамол);
   - ингибиторы тромбоксансинтетазы - никотиновая кислота, имидазол, бензиламин, буримамид.
2. Влияющие (повышающие) на уровень цАМФ в тромбоцитах:
   - ингибиторы фосфодиэстеразы — дипирадамол (курантил), теофиллин, эуфиллин, трентал, папаверин;
   - активаторы аденилатциклазы — простагландины $A_ь$ E_2, $Д_2$, $И_2$.
3. Ингибирующие образование и действие тромбина: гепарин (в организме обладает в малых дозах стимулирующим агрегацию тромбоцитов эффектом с развитием тромбоцитопении в 24-31% случаев).
4. Медикаменты, механизм действия которых пока не вполне ясен: карбенициллин и в меньшей степени другие пенициллины, нитрофураны, антигистаминные препараты, фенобарбитал, витамин С в больших дозах, антиоксиданты (витамины Е, К, диметилсульфоксид и др.), хлорпромазин (аминазин), алкоголь, декстран, гемодез, р-блокаторы (пропранолол и др.), антагонисты кальция (верапамил, коринфар и др.), хлорохин (делагил), средства для наркоза (эфир, закись азота, циклопропан), фуросемид, сульфаниламидные препараты, нитроглицерин, нитропруссид натрия, антилипемические препараты (клофибрат, галофенат и др.), циклопидин, флавониды (кверцетин, силубин и др.), цитостатики, витамины $B_ь$

циями и др. **В** таких случаях складывается впечатление, что вообще расстройства гемостаза к кровоточивости отношения не имеют, но это не так, ибо нарушение функции тромбоцитов может быть одним из важнейших компонентов, обусловившим стартовое повреждение.

Несомненно, что одним из побочных эффектов лекарственной полипрагмазии является кровоточивость, обусловленная нарушением функционального состояния тромбоцитов. Поэтому в неонатологии надо применять лекарства с «очевидным эффектом», т.е. лекарства, полезность которых у конкретного ребенка можно тем или иным клиническим или лабораторным методом оценить и доказать. Если необходимо у тяжелобольного ребенка использовать более 3 ингибиторов функции тромбоцитов, то их не следует назначать одновременно, надо их «разнести по времени» так, чтобы пиковая концентрация их в плазме и максимальный эффект не совпали.

В *лечении* приобретенных тромбоцитопатий основное значение имеет устранение тех причин, которые их обусловили. Стимулирующим действием на функцию тромбоцитов обладают дицинон, пантотеновая кислота, аминокапроновая кислота, адроксон, АТФ.

Вторичный (симптоматический) тромбоцитопенический геморрагический синдром. W.E.Hathaway (1987) приводит данные литературы, согласно которым каждый третий-четвертый ребенок в отделении интенсивной терапии новорожденных хотя бы однократно имел тромбоцитопению с количеством тромбоцитов менее 100 000 в 1 мкл. В то же время он подчеркивает, что у 60% новорожденных с тромбоцитопенией трудно однозначно определить ее этиологию, ибо причин неонатальных тромбоцитопений много (табл. 18.26).

Наиболее частые причины тромбоцитопений у новорожденного — инфекции и декомпенсированный синдром внутрисосудистого свертывания крови.

Генез тромбоцитопений при инфекциях, в частности сепсисе, может быть различен:

- ДВС-синдром и ССВО, при которых тромбоцит и эндотелий активированы, повреждены, и отсюда повышена адгезия тромбоцитов к эндотелию;
- иммунопатологические реакции на тромбоцит (многие авторы показали, что при сепсисе, вирусных инфекциях у новорожденных количество иммуноглобулина G на тромбоците повышено и довольно существенно), гибель тромбоцитов в циркулирующих иммунных комплексах;
- неиммунное повышенное периферическое разрушение тромбоцитов благодаря тому, что бактериальные нейраминидазы и вирусы, адсорбируясь на тромбоцитах, удаляют с поверхности тромбоцитов сиаловую кислоту и тем самым укорачивают продолжительность его жизни, а также благодаря кардиоваскулярному коллапсу;
- гиперспленизм и пулирование (накопление) тромбоцитов в селезенке;
- снижение продукции тромбоцитов костным мозгом.

Тромбоцитопения при тяжелых бактериальных инфекциях у новорожденных очень частое явление; ее выявляют более чем у 50% больных с сепсисом. При врожденной краснухе частота тромбоцитопений достигает 75% (Andrew M., Brooker L.A., 1998). Иногда она может быть очень тяжелой — количество тромбоцитов менее 10 000 в 1 мкл.

Таблица 18.26

Причины неонатальных тромбоцитопений
(Hathaway **W.E., 1987)**

Инфекции:
- бактериальные: сепсис, врожденный сифилис;
- вирусные: цитомегаловирус, вирус простого герпеса, синдром врожденной краснухи, энтеровирус, ВИЧ;
- другие: токсоплазмоз.

Иммунные расстройства:
- аллоиммунизация - АТП;
- материнские аутоантитела при красной волчанке, ИТП;
- аномалии костного мозга.

Врожденная мегакариоцитарная гипоплазия:
- синдром Ландольта;
- синдром фокомелии;
- панцитопения Фанкони;
- апластическая анемия;
- синдромы трисомий (чаще по 13,18-й хромосомам);
- остеопетроз;
- врожденный лейкоз.

Лекарства, назначаемые матери:
- толбутамид, гидралазин, гидантион, азатиоприн.

Лекарства, назначаемые ребенку:
- интралипид, толазолин, гепарин.

Синдром внутрисосудистого свертывания крови:
- ДВС-синдром;
- тромбозы крупных сосудов (аорты, почечной вены);
- некротизирующий энтероколит;
- хориангиома плаценты;
- хронические сосудистые тромбозы.

Избыточная периферическая утилизация:
- гигантская гемангиома (синдром Казабаха-Меррита);
- синдром гипервязкости крови;
- гемолитическая болезнь новорожденных;
- врожденные пороки сердца.

Наследственные тромбоцитопений:
- сцепленные с полом: синдром Вискотта—Олдрича и его варианты;
- аутосомно-рецессивные: ассоциирующиеся с болезнями почек и глухотой;
- аутосомно-доминантные: аномалия Мея—Хегглина.

Другие причины:
- синдром после заменного переливания крови (синдром вымывания);
- тиреотоксикоз матери и неонатальный тиреотоксикоз;
- метаболические расстройства: гиперглицинемия, цирроз, муколипидозы;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- переношенность или ЗВУР (часто в сочетании с гестозом);
- нейробластома;
- холодовая травма;
- перинатальные легочные синдромы;
- фототерапия.

Важно отметить, что геморрагический синдром встречается гораздо реже, чем тромбоцитопения, хотя у детей в критическом состоянии и недоношенных она служит фактором риска развития внутричерепных кровоизлияний или легочных кровотечений. Типична тромбоцитопения и для некротизирующего эн-

тероколита. Длительность тромбоцитопении при бактериальных инфекциях — обычно 7—10 дней.

Лечение возможно лишь поддерживающее — переливание тромбоцитной массы. При тромбоцитопениях с повышенной деструкцией тромбоцитов эффект от переливаний тромбоцитной массы гораздо более кратковременный (повышение количества тромбоцитов у больного может иногда продолжаться лишь 1—2 ч) по сравнению с тромбоцитопениями, обусловленными дефектом продукции кровяных пластинок (существенное снижение количества тромбоцитов наблюдается лишь через 2—3 дня). Обычно трансфузию тромбоцитной массы предпринимают при количестве тромбоцитов в периферической крови менее 20 000 в 1 мкл, но иногда и при большем, но при первых признаках внутричерепного кровоизлияния или при необходимости хирургической операции. Прибегают при больших тромбоцитопениях и к заменному переливанию крови от донора. Преднизолонотерапия при вторичных тромбоцитопениях, как правило, не показана, так как не дает эффекта.

Печеночный геморрагический синдром. Встречается при тяжелых гепатитах, врожденном отеке плода, циррозах печени в результате галактоземии, дефицита сц-антитрипсина, тирозинемии, непереносимости фруктозы. Обычно печень резко увеличена, плотная, имеется желтуха, асцит, нередко — кожные геморрагические проявления, мелена, гематемезис. Типичен дефицит факторов свертывания крови, синтезируемых печенью, а также антитромбина III. Вследствие некрозов печеночных клеток, повреждения эндотелия сосудов возможен и декомпенсированный ДВС-синдром, тромбоцитопения. Лечение — заместительная трансфузия свежезамороженной плазмы в дозе 10—15 мл/кг внутривенно капельно.

ДИССЕМИНИРОВАННОЕВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) — эпифеномен (Williams E.C. et al., 1995), т.е. побочное (вторичное) явление, сопутствующее разным процессам и болезням организма («вторая болезнь»).

Легкая форма рассеянного внутрисосудистого свертывания крови типична даже для здоровых новорожденных в первые минуты жизни, о чем свидетельствует более высокий уровень практически всех факторов свертывания крови в пупочной вене по сравнению с пупочной артерией (следствие активации плацентарным тромбопластином), наличие у большинства детей в первый час жизни признаков активированного фибринолиза и др.

В то же время ДВС-синдром, т.е. диффузные фибриновые депозиты в микрососудах, образование внутрисосудистых микросгустков с потреблением в них прокоагулянтов и тромбоцитов, патологическим фибринолизом и одновременным развитием кровоточивости из-за дефицита гемостатических факторов, у новорожденных всегда вторичен и закономерно развивается при тяжелом течении целого ряда патологических состояний (см. табл. 18.27). Следует подчеркнуть, что в подавляющем большинстве случаев стартовым механизмом ДВС-синдрома у новорожденных является сердечно-сосудистый коллапс.

Таблица 18.27

Состояния, приводящие к ДВС-синдрому
(Hathaway W.E., 1987)

Инфекции, приводящие к массивным повреждениям эндотелия сосудов, шоку:
- бактериальный сепсис;
- кандидоз;
- генерализованная герпетическая инфекция;
- врожденные краснуха и цитомегалия.

Гипоксия — ацидоз — ишемия:
- тяжелая асфиксия в родах;
- постгеморрагический шок;
- дегидратационный шок;
- синдром дыхательных нарушений;
- болезнь гиалиновых мембран;
- синдром аспирации мекония;
- апноэтические эпизоды;
- ателектазы, пневмония;
- легочные геморрагии.

Холодовая травма.

Полицитемия.

Повреждение тканей и освобождение тканевого ***тромбопластина:***
- акушерские расстройства, болезни плаценты;
- преждевременная отслойка плаценты;
- ЗВУР;
- гипертензия у матери;
- смерть одного плода из двойни;
- хориоангиома плаценты;
- распространенные тромбозы;
- молниеносная пурпура;
- некротизирующий энтероколит;
- опухоли и лейкозы;
- повреждения мозга (некрозы и геморрагии).

Другие причины:
- ГБН;
- болезни печени;
- гигантская гемангиома.

Особенно предрасположены к развитию декомпенсированного ДВС-синдрома недоношенные дети. Одной из причин этого являются особенно низкие у них уровни антитромбина III и плазминогена (см. табл. 18.13, 18.14).

Патогенез. Ведущими звеньями патогенеза ДВС-синдрома являются:

1. *«Протеолитический взрыв»* — чрезмерное образование тромбина и плазмина в крови, вазоактивный эффект кининов, активация комплемента, «цитокиновый шторм», поступление клеточных протеаз, патологический фибринолиз.

2. *Системное поражение эндотелия* (ацидоз, эндотоксикоз, экзотоксикоз и т.д.).

3. *Гиперкоагуляция,* связанная с активацией как внутреннего, так и внешнего путей коагуляции при ведущей роли внешнего.

4. *Блокада микроциркуляции* на ранних стадиях ДВС за счет образования растворимых комплексов фибрин-фибриноген и развития фибриновых микротромбов и далее реологической окклюзии капилляров за счет повышения вязкости крови (сладж, сгустки).

5. *Гипоксия и деструкция клеток* с дисфункцией ЦНС, почек, легких, печени, сердца — *полиорганная недостаточность.*

6. *Коагулопатия и тромбоцитопения потребления* с истощением в крови уровней как прокоагулянтов (факторов I, II, V, VIII, XIII, fW), так и естественных антикоагулянтов-ингибиторов активных сериновых протеаз (АТ-Ш, протеинов С, S и др.).

7. *Патологический фибринолиз* со значительным повышением ПДФ, деградацией фибриногена, протеолизом факторов V, VIII, XII, XI, XIII, fW, изменениями в гликопротеинах тромбоцитарной мембраны, что нарушает как первичный, так и вторичный гемостаз, приводя к одновременному и последовательному развитию тромбозов и склонности к кровотечению.

Предрасположенность новорожденных к развитию ДВС-синдрома WHathaway (1987) объясняется:

- низкой способностью ретикулоэндотелиальной системы (моноцитарно-макрофагальной в современной трактовке) удалять промежуточные продукты свертывания крови;
- неспособностью печени при необходимости адекватно повысить синтез прокоагулянтов и антикоагулянтов;
- трудностью поддержания адекватной перфузии в малых сосудах;
- уязвимостью и легкой повреждаемостью большинства пусковых механизмов, приводящих к ДВС-синдрому.

Предрасположенность новорожденных к ДВС-синдрому, с нашей точки зрения, определяется также и изложенными выше особенностями неонатального гемостаза.

ДВС — компонент синдрома системного воспалительного ответа как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. Д.О.Ивановым (2002) выделены паттерны по крайней мере трех вариантов неонатального ДВС-синдрома: гипоксического, септического и операционного генеза. Для постгипоксического ДВС-синдрома характерны признаки повреждения сосудистой стенки с очень высокой концентрацией фактора Виллебранда, операционного — гипокоагуляционный криз в первые четверо суток после операции с быстрой самокомпенсацией и дальнейшим волнообразным течением, септического — два варианта (декомпенсированный ДВС при гипоергическом и сверхкомпенсированный при гиперергическом течении сепсиса — подробнее — см. гл. XIV).

У новорожденных нередко отсутствует четкая фазовость ДВС-синдрома.

Классификация ДВС-синдрома представлена в таблице 18.28.

В приведенную классификацию, на наш взгляд, целесообразно добавить понятия «компенсированный» и «декомпенсированный» ДВС-синдром, поскольку при отсутствии любых проявлений кровоточивости (компенсированный ДВС-синдром) в подавляющем большинстве случаев нет необходимости в чисто гемостазиологической терапии.

Уже достаточно давно ведущие отечественные специалисты, занимающиеся проблемами гемостаза и ДВС-синдрома, указывали на то, что процесс внутрисосудистого свертывания крови, внутрисосудистого фибринообразования — необходимое явление в любом живом организме (М.С.Мачабели, Д.М.Зубаиров, З.С.Баркаган, И.Н.Бокарев, В.Г.Лычев). И.Н.Бокарев ввел термин «постоянное внутрисосудистое свертывание крови», подчеркивая волнообразность

Таблица 18.28

Виды ДВС-синдрома, методы диагностики
(Баркаган З.С., МомотА.П., 1999)

По патогенезу:
1. Инфекционно-септический.
2. Первично асептический (часто наблюдается трансформация в инфекционно-септический):
   - связанный с деструкцией органов, тканей и клеток (ожоги, синдром сдавления, острый внутрисосудистый гемолиз, эмболия околоплодными водами, внутриутробная гибель плода и др.);
   - неопластический (опухоли, лейкозы и др.).

По течению:
1. Острый, включая молниеносную (катастрофическую) форму:
   - гиперкоагуляционная фаза;
   - переходная фаза;
   - гипокоагуляционная фаза;
   - фаза восстановления свертывания.
2. Подострый (фазы такие же, как при острой форме).
3. Хронический (с длительным периодом гиперкоагуляции и/или гиперагрегации тромбоцитов), в том числе при хронических воспалительных и иммунно-воспалительных процессах, хроническом гемолизе.

Комплекс методов диагностики ДВС-синдрома:
1. Определение клеточных маркеров:
   - подсчет количества тромбоцитов в крови;
   - определение спонтанной агрегации тромбоцитов;
   - оценка фрагментации эритроцитов.
2. Выявление признаков тромбинемии и активации фибринолиза - увеличения содержания РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы) в плазме (по фенантролиновому тесту) и в сыворотке (по ТСС — тест склеивания стафилококков), уровня фибринопептида А, фрагмента D и D-димера.
3. Оценка общих коагуляционных тестов (активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновый и тромбиновый тесты, содержание в плазме фибриногена).

этого явления с периодами временного повышения интенсивности как при физиологических (физическая нагрузка), так и при патологических (острые инфекционные болезни и др.) состояниях. При слишком быстро наступающей и массивной тромбинемии, когда антисвертывающие механизмы недостаточны для ее инактивации, происходит протеолитический взрыв, поражение сосудистого эндотелия, блокада микроциркуляции сгустками/тромбами, повышенное потребление про- и антикоагулянтов, т.е. ДВС-синдром.

Частота развития ДВС-синдрома у больных новорожденных не установлена. Используя общепринятые тесты, Д.О.Иванов (1996) выявил следующую частоту развития ДВС-синдрома у новорожденных (табл. 18.29). Из приведенных в таблице данных видно, что нередко ДВС-синдром у новорожденных клинически не проявляется.

Клиническая картина специфичных черт не имеет. Характерны длительные кровотечения из мест инъекций, пурпура и экхимозы, артериальная гипотензия, акроцианоз, олигурия или анурия, мелкоочаговая неврологическая симптоматика, признаки разных степеней угнетения ЦНС, дыхательная недостаточность и СДР взрослого типа, клинические проявления тромбозов — некрозы кожи, острая почечная недостаточность, спонтанные кровотечения — легоч-

Таблица 18.29

Частота ДВС-синдрома и геморрагического синдрома при различных формах неонатальной патологии (Иванов Д.О., 1996)

Формы неонатальной патологии	ДВС-синдром, %	Геморрагический синдром, %
Постгипоксический синдром (тяжелый)	33,0	11,1
Постгипоксический синдром, осложненный пневмонией	28,1	21,9
Сепсис	100	50
Гемолитическая болезнь новорожденных	7,7	7,7
Недоношенные гестационного возраста менее 32 нед.	31,2	25,9
Оперированные в неонатальном периоде	91,6	68,8

ные, кишечные, носовые, гематурия, кровоизлияния во внутренние органы и мозг. Таким образом, у новорожденных с декомпенсированным ДВС-синдромом развивается разной степени выраженности полиорганная недостаточность без или с признаками повышенной кровоточивости. У большинства больных развивается и микроангиопатическая гемолитическая анемия. Для новорожденных типично волнообразное течение ДВС.

Диагноз ставят на основании клинической картины при одновременном обнаружении резкого удлинения протромбинового и парциального тромбопластинового времени, снижения ряда факторов свертывания крови, в том числе I, V, VIII, а также АТ-Ш, тромбоцитопении при положительном этаноловом тесте и большом количестве продуктов деградации фибриногена и фибрина в крови (ПДФ), наличии фрагментированных эритроцитов — см. таблицы 18.20, 18.29. Методы диагностики нарушений гемостаза и диагностический алгоритм при кровоточивости у новорожденных приведены на схеме 18.1 и рисунке 18.5.

Для диагностики наследственных дефектов гемостаза крайне важно составление родословных и тщательный анализ возможных признаков повышенной кровоточивости у членов семьи. Вместе с тем необходимо помнить, что 20—25% гемофилии — следствие спорадических мутаций, поэтому в родословной может и не быть лиц с повышенной кровоточивостью. Важное значение имеет гемостазиологическое обследование родителей.

Лечение. Прежде чем приступить к лечению, необходимо составить четкое представление об основных этиологических и поддерживающих факторах ДВС-синдрома у конкретного больного.

В большинстве случаев активная терапия *гипоксемии* (вентиляция — вспомогательная или искусственная, контролируемая кислородотерапия), *гиповолемии* и *анемии* («расширители объема» — переливание свежезамороженной плазмы или альбумина, изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера, а при тяжелой анемии — отмытой эритроцитной массы), *артериальной гипотензии* (допамин без или в сочетании с добутамином, адреналин или при надпочечниковой недостаточности — глюкокортикоиды), *ацидоза* (вентиляция, а при необходимости — натрия гидрокарбонат), *инфекции* (антибиотики, пен-

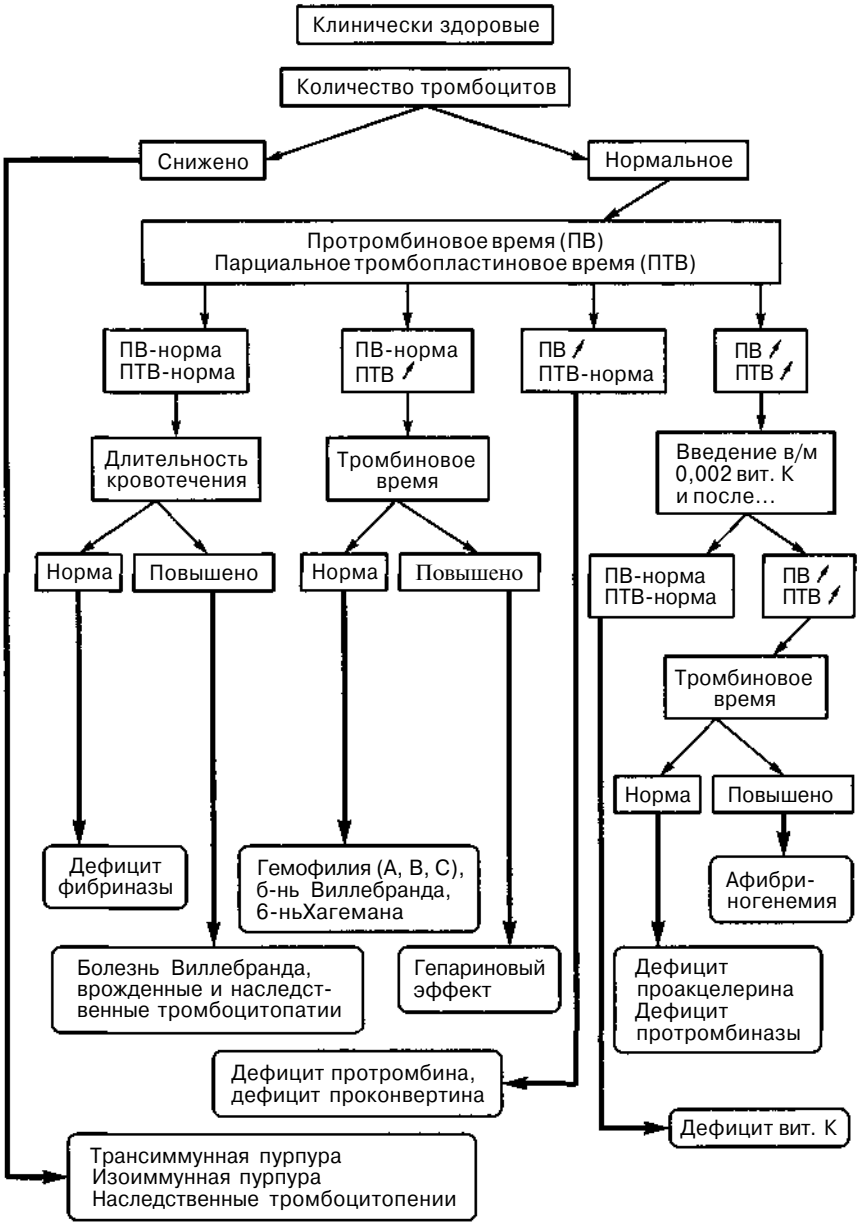


Схема 18.1. Диагностический алгоритм при кровоточивости у новорожденных (С.Гросс, М.Стюарт).

Схема 18.1 (продолжение). Диагностический алгоритм **при** кровоточивости у новорожденных (С.Гросс, М.Стюарт).

таглобин, специфическая иммунотерапия), *токсикоза* (поддержание адекватного диуреза, гемосорбция или плазмаферез) приводит к купированию ДВС-синдрома в течение нескольких часов.

Считается целесообразным всем детям, которые не получили витамин К в родах, однократно ввести его.

При серьезной кровоточивости может быть показана заместительная терапия — *переливание тромбоцитной массы, свежезамороженной плазмы* (10—15 мл/кг струйно). Переливание плазмы показано не только для восполнения дефицита прокоагулянтов, но и антикоагулянтов (ибо типичным для ДВС-синдрома у новорожденных является дефицит антитромбина III). Переливание плазмы повторяют каждые 8—12 ч.

Если положительного эффекта после повторного переливания свежезамороженной плазмы нет, целесообразно рассмотреть вопрос о заменном переливании крови. Для ЗПК можно использовать кровь не более 2 дней консервации, но оптимально переливание свежезаготовленной крови.

По общепринятому мнению, *полезность гепаринотерапии у большинства детей с ДВС-синдромом спорна.* Гепарин показан детям с клиническими признаками развития тромбозов (гангренозно-некротические изменения кожи, острая почечная недостаточность, синдромы тромбозов больших сосудов и др.). Его назначают лишь после переливания свежезамороженной плазмы и восстановления уровня антитромбина III (кофактора действия гепарина) внутривенно капельно или микроструйно в дозах, указанных в следующем разделе. Отмена гепаринотерапии должна проходить только на фоне назначения тромбоци-

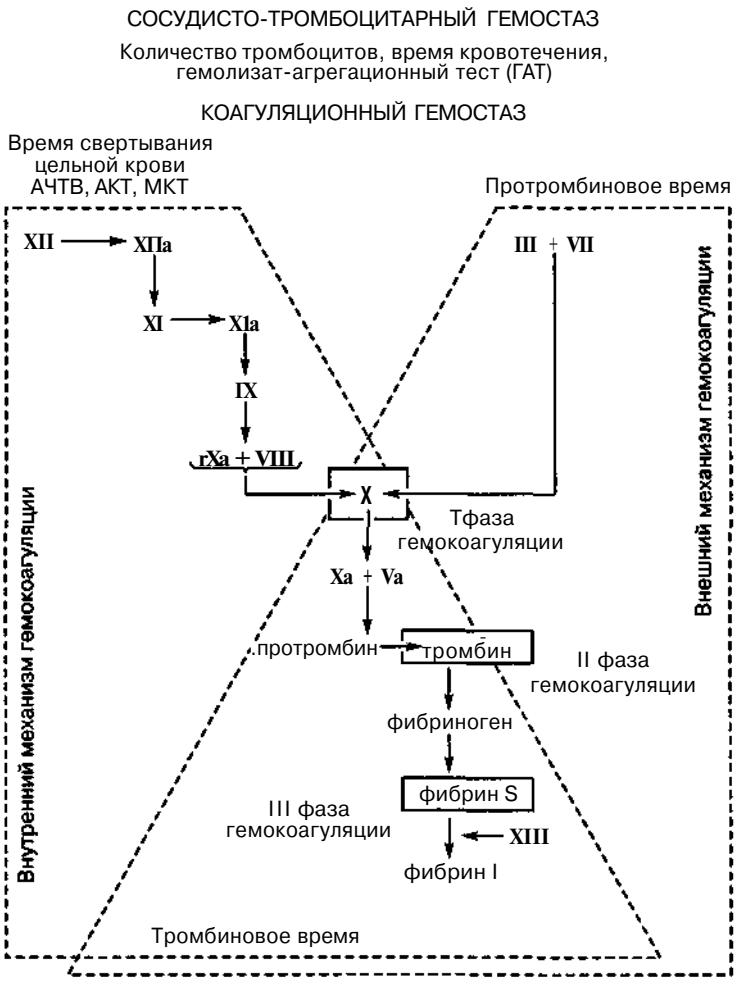


Рис. 18.5. Методы диагностики нарушений гемостаза.

тарных ингибиторов (ноотропил или никотиновая кислота, дипиридамол и др.) путем постепенного снижения дозы.

Профилактика. Предотвращение критических состояний, ассоциированных с высоким риском развития ДВС-синдрома, — основа его профилактики. Совершенствование материалов, из которых приготовляют сосудистые катетеры, уменьшает их тромбогенность (см. гл. VI, раздел «Парентеральное питание»). При полном парентеральном питании через сосудистые катетеры считается целесообразным во все растворы добавлять гепарин в дозе 0,2—0,4 ЕД на

1 мл инфузируемой жидкости, чтобы за 1 час ребенок получил от 3 до 5 ЕД гепарина. Однако у недоношенных это может повышать риск внутрижелудочковых геморрагии, поэтому у них используют дозы 0,1—0,2 ЕД на 1 мл инфузируемой жидкости.

ТРОМБОЗЫ И ЭМБОЛИИ

Несмотря на общепринятое мнение, что тромботическая болезнь у новорожденных — нередкое явление, подлинная частота ее не установлена. На секции прижизненные тромбы при тщательном исследовании обнаруживали у 9—10% умерших новорожденных, но выявление их повышается до 20 и даже 60% в случаях длительного применения сосудистых катетеров.

Симптоматические вторичные тромбоэмболические осложнения диагностируют в отделениях интенсивной терапии новорожденных с частотой 2,4 на 1000 новорожденных (Schmidt B., Andrew M., 1995).

Еще Р.Вирхов (1856) постулировал 3 главных фактора, приводящих к тромбозам:

1) аномалии и повреждения сосудистой стенки;
2) расстройства (замедление) кровотока и текучести крови;
3) изменения в свертывающей системе крови.

Эти положения актуальны и сейчас.

Аномалии и повреждения сосудистой стенки у новорожденных связывают прежде всего с сосудистыми катетерами (особенно опасны артериальные катетеры), аномальными сосудами хориона, замедленным закрытием артериального протока и образованием в нем тромба, могущего в дальнейшем быть источником эмбола.

Ухудшение реологических свойств крови (меньшая «текучесть», гипервязкость) отмечается в первую очередь при полицитемии, тяжелых дегидратациях и гипоксии, врожденном дефиците антикоагулянтов.

Своеобразное состояние свертывающей системы крови у детей при рождении можно кратко охарактеризовать как направленность на «гипергемостаз», тромбоз, ибо оно является отражением аналогичной направленности гемостаза матери.

Сразу после рождения ребенка и отделения последа «задача» гемостаза матери — предотвращение кровопотери через огромную «рану» — место отслойки плаценты. Отсюда и гиперкоагуляционная его направленность. Кровь новорожденного сворачивается в пробирке раньше, чем кровь детей более старших возрастных групп. Возможных причин для этого несколько, но одной из важнейших является низкий уровень в крови новорожденных антисвертывающих факторов — антитромбина III, протеинов С и S. Стоит упомянуть и о том, что содержание в крови новорожденных VIII фактора и фактора Виллебранда гораздо выше, чем у более старших детей и взрослых. К тому же у новорожденных, особенно недоношенных, низкий уровень плазминогена, а потому фибринолиз легко истощаем.

Важными факторами, способствующими развитию тромбозов, являются:

- сосудистые катетеры;
- полицитемия;

- гипертромбоцитозы (например, при неонатальных кандидозах);
- шок и тяжелое течение бактериальных и вирусных инфекций с васкулитами;
- антифосфолипидный синдром у матери;
- гиперурикемия.

Согласно данным M.Andrew и соавт. (1995), 90% венозных тромбозов у новорожденных связано с использованием центральных венозных катетеров.

Наследственный фактор также нередко играет важную роль в формировании тромбозов; в настоящее время доказано существование ряда наследственных тромбофилических состояний:

1. Связанных с дефицитом и/или аномалиями физиологических антикоагулянтов:
   - антитромбина III;
   - протеина С;
   - протеина S;
   - тромбомодулина;
   - ингибитора внешнего пути активации свертывания;
   - избытком ингибитора протеина С;
   - дефицитом кофактора II гепарина;
   - аномалией ингибитора активатора плазминогена;
   - избытком богатого гистидином гликопротеина — ингибитора комплекса антитромбин III — гепарин.
2. Связанных с дефицитом или аномалиями прокоагулянтов:
   - аномалией фактора V (Лейдена), резистентностью к активированному протеину С (у 2—6% представителей европейской расы имеется мутация гена, определяющего синтез аномального V фактора) в сочетании или без высокого уровня в крови VIII фактора;
   - аномалией протромбина (протромбин G20210-»A);
   - тромбогенными дисфибриногенемиями;
   - дефицитом или аномалией плазминогена;
   - дефицитом фактора XII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена.
3. Обусловленных гиперагрегабельностью тромбоцитов;
   - полиморфизмом гена гликопротеина IIIF;
   - полиморфизмом в гене метилентетрагидрофолат редуктазы, приводящим к гипергомоцистинемии.

Клиническая картина. A.Zipursky и B.Schmidt (1987) так обобщили клиническую картину тромботической болезни у новорожденных (табл. 18.30).

Диагноз. Чтобы установить наличие или отсутствие тромба, прибегают к различным вариантам ультразвукового обследования, контрастной ангиографии.

Лечение тромбозов у новорожденных, предлагаемое разными авторами, достаточно противоречиво, ибо практические рекомендации с позиций доказательной медицины отсутствуют.

Важна коррекция факторов высокого риска развития тромбозов. При полицитемии производят частичное заменное переливание крови, назначают дезагреганты (никотиновая кислота или трентал, ноотропил, эуфиллин, дипиридамол и др.). При возможности удаляют сосудистые катетеры. У боль-

Таблица 18.30

Клиника тромбоэмболической болезни новорожденных
(ZipurskyA., Schmidt B., 1987)

Место обструкции сосуда	Клиническая картина
Вены	
Нижняя полая вена	Отеки и цианоз ног; часто ассоциированы с тромбами вен почек
Верхняя полая вена	Отек мягких тканей головы, шеи, верхней части грудной клетки, может развиться хилоторакс
Почечные вены	Увеличенная почка (и), гематурия
Надпочечниковые вены	Часто геморрагический некроз надпочечников и клиника надпочечниковой недостаточности
Портальные и печеночные вены	Обычно в острой фазе клиническая симптоматика отсутствует
Артерии	
Аорта	Застойная (перегрузочная) сердечная недостаточность: разница в систолическом давлении на верхних и нижних конечностях, сниженный феморальный пульс
Периферические	Отсутствие пульса при пальпации, изменение цвета кожи, падение кожной температуры
Церебральные	Апноэ, генерализованные или локальные судороги
Легочные	Респираторные нарушения, легочная гипертензия
Коронарные	Застойная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, типичные изменения на ЭКГ
Почечные	Гипертензия, гемодинамическая сердечная недостаточность, анурия
Мезентериальные	Клинические признаки некротизирующего энтероколита

ных с наследственными дефицитами протеина С или антитромбина III рассматривают вопрос о целесообразности назначения антикоагулянтов типа неодикумарина. При поверхностных тромбах кожу над ними смазывают гепариновой мазью.

К специальной антитромботической терапии прибегают редко.

Гепарин — антикоагулянт, усиливающий эффект АТ-Ш на Ха фактор и тромбин. Клиренс гепарина у новорожденных ускорен по сравнению со взрослыми. Консенсуса в отношении показаний и доз гепарина у новорожденных нет. Гепарин — препарат выбора при визуализированных тромбах. В наиболее популярных американских руководствах по неонатологии «Avery disease of the newborn» (Ed. H.W.Taeusch, R.A.Ballard, 1998), «Neonatal-Perinatal medicine» (Ed. A.A.Fanaroff, R.J.Martin, 2002) рекомендуется нагрузочная доза 75—100 ЕД/кг массы тела внутривенно болюсно в течение 10 мин и далее поддерживающая доза 28 ЕД/кг/ч. Очень важен мониторинг состояния гемостаза (см. табл. 18.31). L.Luchtman-Jones и соавт. (2002) в руководстве «Neonatal-Perinatal medicine» (Ed. A.A.Fanaroff, R.J.Martin, 2002) пишут, что целесообразно, чтобы уровень Ха фактора был в пределах 0,35—0,6 МЕ/мл и АЧТВ (активированное частичное/парциальное тромбопластиновое время) — в пределах верхней границы нормы. W.Streif et al. (2003) применяли низкомолекулярный гепарин (enoxapann) вместо обычного гепарина у новорожденных с высоким рис-

Таблица 18.31

Тромболитическая терапия у новорожденных (Luchtman-Jones L etal., 2002)

Антикоагулянты	Урокиназа	Рекомбинантный активатор плазминогена
Нагрузочная доза	4400 ЕД/кг	0,5 мг/кг
Продолжительность инфузии	4400 ЕД/кг/ч	0,04-0,5 мг/кг/ч
Поддерживающая инфузия	До 48 ч или до растворения сгустка	До 48-72 ч или до растворения сгустка. Если нет ответа, рассматривать введение плазминогена
Обследования до начала лечения	Общий анализ крови, тромбоциты, АЧТВ, ПТВ, ТВ, фибриноген, ПДФ, нейросонография	Общий анализ крови, тромбоциты, АЧТВ, ПТВ, ТВ, фибриноген, ПДФ, нейросонография
Мониторинг-тесты	Фибриноген, ПДФ, визуализация сгустка	Фибриноген, ПДФ, визуализация сгустка
Конкурирующая терапия	Свежезамороженная плазма, криопреципитат	Свежезамороженная плазма, криопреципитат

Таблица 18.32

Тромболитическая терапия у детей* (Andrew M., Brooker LA., 1998)

Низкодозавая β *приводящий катетер*			
	Режим		Мониторинг
Инстиляция	Урокиназа (5000 ЕД/мл) 1,5-3,0 мл в течение 2–4 ч		Нет необходимости
Инфузия	Урокиназа 150 ЕД/кг/ч в течение 12—48 ч		Фибриноген, АЧТВ, ПТВ, ТВ
*Системная тромболитическая***			
Препарат	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза	Мониторинг
Урокиназа	4000 ЕД/кг	4000 ЕД/кг/ч	Фибриноген, АЧТВ, ПТВ, ТВ
Стрептокиназа	4000 ЕД/кг	2000 ЕД/кг/ч	Аналогичен
Рекомбинантный активатор плазминогена	Нет	0,5 мг/кг/ч в течение 6 ч	Аналогичен

* Начальное назначение, но у некоторых пациентов раньше, у некоторых позже появляется ответ на терапию.

** Терапия гепарином может быть начата как до, так и на фоне тромболитической терапии.

ком тромбозов. Начальная доза, вводимая подкожно, составляла 1,3—1,5 мг/кг 2 раза в сутки. Для достижения уровня Ха фактора в указанных выше пределах дозу увеличивали до 1,6 мг/кг у доношенных и 1,9 мг/кг у недоношенных. Поддержание в крови уровня фактора Ха — 0,3 ЕД/мл требовало введения епохаparin в дозе 2,1 мг/кг у недоношенных и 1,7 мг/кг у доношенных 2 раза в сутки.

Тромболитическая терапия представлена в таблицах 18.31, 18.32.

Хирургическое удаление тромба или участка тела, органа, некротизированного из-за нарушенного кровоснабжения.

Профилактика аналогична таковой при ДВС-синдроме. Конечно, чем короче срок использования центрального катетера, тем меньше осложнений. В будущем, вероятно, для лиц, предрасположенных к тромбофилии, будут усовершенствованы меры профилактики.

Глава XIX. БОЛЕЗНИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Заболевания сердечно-сосудистой системы у новорожденных имеют клиническое значение и могут быть диагностированы лишь тогда, когда они проявляются одним из следующих симптомов или симптомокомплексов (синдромов): сердечной недостаточностью (СН), аритмией, недостаточностью периферического кровообращения (шоком), цианозом и сердечными шумами. Диагностическая роль последних двух симптомов различна. Цианоз — важнейший дифференциально-диагностический признак, сердечный шум — традиционный кардиологический симптом, значение которого в неонатологии минимально.

ЦИАНОЗ

Симптом появляется тогда, когда количество восстановленного гемоглобина в крови у взрослого человека превышает 50 г/л. Однако если речь идет о HbF, имеющем большее сродство к кислороду, эта величина существенно ниже и составляет около 40 г/л, что соответствует P_ao_2 40—50 мм рт.ст. и насыщению гемоглобина кислородом в пределах 88—90%.

В таблице 19.1 перечислены причины цианоза у новорожденных. Дифференциальную диагностику основных причин проводят по результатам физикального осмотра (см. табл. 19.2) и посредством гипероксидных функциональных проб.

У новорожденных наиболее трудна дифференцировка цианоза кардиального и респираторного происхождения, особенно при ВПС (врожденных пороках сердца), сопровождающихся сердечной недостаточностью с перегрузкой малого круга кровообращения. Диагностике помогают гипероксидные функциональные пробы, которые проводят при отсутствии положительной реакции на 60% концентрацию кислорода.

Гипервентиляционная проба

В течение 5-10 мин новорожденному проводят гипервентиляцию (искусственное дыхание при помощи дыхательного мешка или системы Аира через эндотрахеальную трубку или лицевую маску). Частота дыхательных движений при этом должна быть 70-90 в 1 мин. Пробу считают положительной при исчезновении цианоза (насыщение крови кислородом более 95%). Физиологическая сущность пробы: гипервентиляция снижает P_aco_2, вызывает дыхательный алкалоз и повышение pH крови, что, в свою очередь, снимает спазм легочных артерий, в результате чего уменьшается легочная гипертензия.

- Проба положительная - ПФК, не осложненное левожелудочковой СН.

Таблица 19.1

Причины цианоза у новорожденных

Физиологические (вазомоторная нестабильность):
- преходящий право-левый шунт;
- тугое обвитие пуповины вокруг шеи.

Метаболические (охлаждение):
- гипогликемия;
- гипокальциемия;
- ацидоз;
- полицитемия.

Респираторные (внелегочные):
- апноэ недоношенных;
- фармакологическое угнетение ЦНС;
- постасфиксический синдром;
- ЧМСТ (черепно-мозговая спинальная травма);
- переразлутые желудок, кишечник;
- пороки развития диафрагмы;
- пневмоторакс, пневмомедиастинум;
- опухоли средостения.

Респираторные (легочные):
- СДР недоношенных;
- «шоковое» легкое новорожденных;
- пневмония.

Циркуляторные (патология переходного кровообращения):
- ПФК (персистирующее фетальное кровообращение);
- ОАП (открытый артериальный проток);
- с преобладанием недостаточности периферического кровообращения и малого сердечного выброса;
- шок;
- аритмии;
- синдром гипоплазии левых отделов сердца с преобладанием ЗСН (застойной сердечной недостаточности);
- постасфиксическая недостаточность коронарного кровообращения;
- миокардиопатии;
- миокардит.

ВПС с преобладанием цианоза:
- с право-левым шунтом;
- с обеднением малого круга.

- Проба сомнительная - ПФК с СН.
- Проба отрицательная — ВПС с право-левым шунтом.

Проба с положительным давлением в дыхательных путях: изменяют способ оксигенотерапии: ее проводят либо методом самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением (СДППД) — мешок Мартина, «усы», либо с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) — метод Грегори, через эндотрахеальную трубку. Проба положительна, если через 10 мин степень цианоза уменьшается и повышается насыщение крови кислородом.

Физиологическая сущность — возрастает функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ), улучшается соотношение вентиляция — кровоток в легких.

- Проба положительная — легочные причины ДН, ВПС с перегрузкой малого круга.
- Проба отрицательная (цианоз усиливается) — ВПС с внутрисердечным шунтом.

Таблица 19.2

Дифференциально-диагностическое значение генерализованного цианоза

Показатель	Варианты цианоза		
	центральный		периферический
	респираторный	кардиальный	
Причины	Гиповентиляция, отек легкого	Обеднение малого круга, шунт справа налево	Усиленное потребление кислорода на периферии (шок, ЗСН)
Здоровые дети	До 30 мин	До 2-3 ч	До 48-72 ч
Окраска кожи	Голубая	Насыщенно-синяя	Бледно-голубая, серо-голубая, землистая
Локализация	Кожа и слизистые (от параорального до разлитого)	Акроцианоз и слизистые оболочки	Акроцианоз без слизистых оболочек
Температура конечностей	Нормальная	Нормальная	Снижена
Симптом «растирания кожи»	—	-	+
Реакция на кислород (гипероксидная проба)	При 60% концентрации цианоз исчезает, уменьшается	При 100% концентрации уменьшается, сохраняется	При 45% концентрации исчезает

Проба на дифференцированную оксигенацию

Применяют гипероксидную пробу со 100% концентрацией кислорода в течение 10 мин, после чего сравнивают насыщение крови кислородом на правой и левой руке. При разнице насыщения 20% и более проба положительная.

Физиологическая сущность — сравнивается предуктальная оксигенация, которую обеспечивает правая подключичная артерия, с постдуктальной в бассейне левой подключичной артерии.

- Проба отрицательная — у ребенка нет ОАП.
- Проба положительная — предуктальное насыщение больше постдуктального — ОАП; коарктация аорты с ОАП; предуктальное насыщение меньше постдуктального — транспозиция больших артериальных сосудов с ОАП.

Дифференциальную диагностику цианоза у новорожденных всегда начинают с исключения его метаболических причин как при помощи дополнительного обследования, так и терапией *exjuvantibus.* В экстренных случаях последовательность диагностических мероприятий должна быть жесткой и включать:

1. Подсчет частоты сердечных сокращений и исключение декомпенсированной брадикардии (доношенный ребенок — менее 80 уд./мин, недоношенный — менее 100 уд./мин). При брадикардии внутривенно или эндотрахеально вводят атропин или адреналин.

2. Диагностику остановки дыхания или брадипноэ (частота дыхания менее 20 в 1 мин). При их наличии — интубация трахеи и ИВЛ 100% кислородом.

3. Оценку степени охлаждения и (при необходимости) согревание ребенка.

4. Забор крови для лабораторного исследования (гематокрит, количество эритроцитов, концентрация глюкозы и кальция, КОС крови).

5. Внутривенное введение 20% раствора глюкозы — 2 мл/кг и 10% раствора кальция глюконата — 1 мл/кг еще до получения результатов лабораторного анализа.

6. В зависимости от результатов лабораторного исследования, при необходимости, применение частичного ЗПК (при гематокрите более 65 об%) и коррекция ацидоза (при pH менее 7,25, BE — менее 10 ммоль/л).

7. Если все перечисленные мероприятия не улучшили состояния больного и у него сохраняется гипоксия (цианоз), рефрактерная к большим концентрациям кислорода, то последующую дифференциальную диагностику осуществляют по данным физикального обследования и гипероксидных проб. При трактовке необходимо учитывать, что гипероксидный тест в большинстве случаев положительный при легочных паренхиматозных заболеваниях (транзиторное тахипноэ, СДР, пневмонии) с повышением P_aO_2 более 100 мм рт.ст. Тест слабоположительный при наличии право-левого шунта либо значительных вентиляционно-перфузионных нарушениях, в том числе и при тяжелом течении паренхиматозных поражений легких, но в этих случаях дает эффект ПДКВ. При наличии же внутрисердечных шунтов (ВПС) ПДКВ ухудшает оксигенацию.

Гипервентиляционный тест положительный на ранних стадиях легочной гипертензии и ПФК, но и его отрицательный результат не исключает этот диагноз. В подобных случаях тем не менее следует исключить ателектаз, синдром гипоплазии левого желудочка, коарктацию дуги аорты с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), тотальную аномалию дренажа легочных сосудов, изолированный стеноз легочной артерии.

СЕРДЕЧНЫЕ ШУМЫ

Сердечные шумы регистрируются у 66% детей в первые 48 ч жизни, а в течение первой недели жизни — даже у 70% новорожденных (Джонсон Г., 1990), однако в 60% случаев они не свидетельствуют о наличии пороков или функциональной недостаточности клапанов сердца (Лейбман Дж. и др., 1986).

Значительный процент физиологических кардиальных шумов (см. табл. 19.3) обусловлен постнатальной перестройкой легочного кровообращения и сменой доминанты правого желудочка на доминанту левого. Эти же факторы определяют закономерности появления патологических сердечных шумов; последние могут свидетельствовать не только о ВПС, но и о транзиторных нарушениях переходного кровообращения и о кардиомиопатиях.

Зависимость от постнатального становления гемодинамики проявляется в изменении соотношения между причинами шумов у новорожденных различного возраста. В первые часы и сутки жизни подавляющее число шумов имеет физиологический характер, либо (реже) они обусловлены некоторыми анатомическими формами обструкции выходов из желудочков. Со 2—3 сут. выслушиваются шумы при кардиомиопатиях и расстройствах переходного кровообращения. Шумы при дефектах внутрисердечных перегородок становятся интенсивнее по мере ликвидации легочной гипертензии, т.е. достигают максиму-

Таблица 19.3

Наиболее частые физиологические сердечные шумы у новорожденных

Характер	Сроки появления	Локализация, распространение	Генез
Систолический: пик — начало систолы, конец — перед II тоном	Первые часы, до 2 сут. — 56% новорожденных	Верхняя средняя треть грудины слева; иногда распространяются на спину	Повышение кровотока через клапан легочной артерии на фоне легочной гипертензии
Систолический	До 5-6 ч жизни, 15% детей	Основание сердца; распространяются в оба легочных поля	Резкое снижение давления в легочной артерии
Нежный систолический	С рождения до 6 мес.	Основание сердца; распространяются в оба легочные поля	Значительная разница диаметров общей легочной артерии и ее ветвей

ма к 4—5-му дню жизни. Шум, сохраняющийся в возрасте более 3 сут., вероятнее всего связан с ВПС, особенно если он сочетается с признаками сердечной недостаточности.

Физиологические шумы всегда систолические и слабоинтенсивные. Интенсивность и локализация патологических шумов мало помогают в диагностике анатомической аномалии, так как для новорожденных широкое распространение шума за пределы сердца больше правило, чем исключение. Сердечные шумы при отсутствии у ребенка аритмии, цианоза или сердечной недостаточности не являются показанием к экстренной диагностике и медикаментозному лечению, но свидетельствуют о необходимости последующего подробного обследования. Более того, по мнению Дж.Лейбмана с соавт., когда у новорожденного с клинической картиной ВПС отсутствует сердечный шум, — это обычно прогностически чрезвычайно неблагоприятный признак.

СЕРДЕЧНЫЕ АРИТМИИ

При оценке сердечных аритмий следует помнить, что, являясь чаще всего вестниками физиологического напряжения или неблагополучия витальных функций, они нередко приобретают самостоятельное патологическое значение.

В раннем постнатальном периоде такую патологическую роль играют чрезмерные синусовые бради- и тахикардии, наджелудочковые и желудочковые тахиаритмии, врожденный атриовентрикулярный блок.

Тахикардии. К чрезмерной синусовой тахикардии относят частоту сердечных сокращений более 190 уд./мин у доношенных и 195 уд./мин - у недоношенных новорожденных, при которой время диастолы и диастолического наполнения сердца сопровождается нарушением коронарного кровотока. Синусовые тахикардии практически всегда симптоматические и чаще всего прогностически благоприятны. Они имеют нормальный ЭКГ-комплекс. В отличие от патологических аритмий, вариация частоты пульса значительна и достигает

10%. Патологические тахикардии, или тахиаритмии, встречаются относительно редко у новорожденных детей.

Наджелудочковые тахиаритмии более часты, чем желудочковые. По М.Фриду (1991), первые из них обнаруживаются с частотой 1:25 000 новорожденных. Более 60% наджелудочковых тахиаритмии имеет вторичный характер и сопровождает ВПС и кардиомиопатии. Иногда генез их экстракардиальный и обусловлен гипертиреодизмом или лекарственным воздействием (β-адреномиметики). Желудочковые тахиаритмии, как правило, — результат тяжелой гипоксии, повреждения миокарда, ЦНС.

Симптоматика тахиаритмии у новорожденных неспецифична: затруднение вскармливания, цианоз, тахипноэ, тахикардия и часто СДР. Вовремя не ликвидированные расстройства сердечного ритма осложняются аритмогенным шоком и сердечной недостаточностью. Вероятность возникновения этих осложнений зависит также от вида тахиаритмии и ее генеза (рис. 19.1).

Предсердные тахиаритмии, как правило, возникают у новорожденных детей по механизму «повторного» входа (реэнтри) и связаны с добавочными проводящими путями (пучки Кента). Аритмии, исходящие из левого предсердия, имеют более благоприятный прогноз при значительной частоте сердечных сокращений (200—220 уд./мин). Правопредсердные аритмии характеризуются прогрессивно нарастающей частотой сердечных сокращений и развитием сердечной недостаточности. К сердечной недостаточности приводят также автоматические тахиаритмии. Для них типична большая частота сердечных сокращений и в ряде случаев предсердно-желудочковая диссоциация с полным блоком. На этом фоне обычно имеется деструкция пучка Гиса.

Предсердные мышечные тахиаритмии обычно осложняют миокардиопатии и миокардиты новорожденных и могут быть в послеоперационном периоде, например, после коррекции транспозиции магистральных сосудов. У новорожденных такие аритмии часто проявляются хаотичным предсердным ритмом с изменениями на ЭКГ, характерными для сочетания фибрилляции и трепетания предсердий.

Желудочковые тахиаритмии, как правило, быстро приводят к сердечной недостаточности. Механизм возникновения сердечной недостаточности при

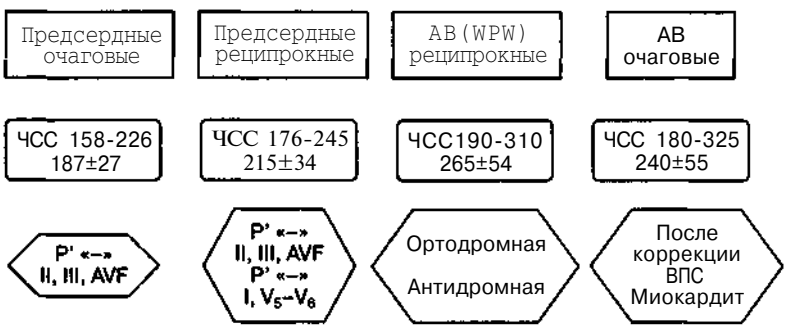


Рис. 19.1. Электрофизиологические особенности суправентрикулярных пароксизмальных тахикардии у детей первого года жизни.

V

тахиаритмиях связан с усугублением и развитием кардиомиопатии. Степень ее определяют частота сердечных сокращений и присутствие или отсутствие нормального интервала PR. Наиболее быстро (несколько часов) кардиомиопатию вызывают тахиаритмии либо исходящие из желудочков, либо проявляющиеся предсердно-желудочковой диссоциацией, частотой сердечных сокращений до 300 в 1 мин и несоответствующим для нее большим интервалом PR.

Точное установление морфологии и топики тахиаритмии необходимо не только потому, что каждая разновидность расстройств сердечного ритма имеет свои частоту осложнений и прогноз, но и из-за различия в терапии. Окончательно дифференциальную диагностику осуществляют при помощи ЭКГ. Показанием к ее проведению должны быть стойкие, особенно нарастающие, тахикардии, а также их сочетание с сердечной недостаточностью или шоком. Для наджелудочковых тахиаритмии характерен нормальный QRS-комплекс, возможно, с ретроградным зубцом Р. При желудочковой тахиаритмии имеется патологический, в 90% случаев расширенный, комплекс QRS, ретроградный зубец Р и предсердно-желудочковая диссоциация.

Лечение тахиаритмии у новорожденных может быть начато после электрокардиографического выяснения их характера. Это обусловлено двумя обстоятельствами:

1. Вторичные синусовые тахикардии в специальной антиаритмической терапии не нуждаются. Необходимо выяснение их генеза **и** ликвидация первопричины. Только при чрезмерной тахикардии, на фоне признаков острой коронарной недостаточности или гипоксии ЦНС, возникает необходимость фармакологического воздействия. В таких случаях полезно использовать инфузию кальция хлорида (100 мг на 1 кг — ударная доза и 50 мг/кг/ч — поддерживающая). Обязателен мониторинг частоты сердечных сокращений.

2. Наджелудочковые и желудочковые тахиаритмии трВбуют разного лечения. Мероприятия, необходимые в одном случае, будут усугублять декомпенсацию в другом.

Тахикардии у новорожденных быстро приводят к декомпенсации, поэтому их нужно максимально рано прервать. В неонатальном периоде, так же как у взрослых, первоначально данную аритмию пытаются купировать рефлекторно, но никогда не используют традиционные вагусные пробы с надавливанием на глазные яблоки, массажем каротидных синусов или повышением внутригрудного давления. В этих случаях прибегают к рефлекторным воздействиям холодом через кожу лица ребенка. На лицо новорожденного накладывают на 10—20 мин холодную (со льдом) влажную пеленку. Результативность этого мероприятия объективно никто не оценивал, но у некоторых больных удается получить кратковременный эффект.

При наджелудочковых тахикардиях без сердечной недостаточности первую помощь нередко начинают с применения новокаинамида, который вводят внутривенно в дозе 7 мг/кг/ч, а затем поддерживают инфузию со скоростью 1 мг/кг/ч либо вводят препарат болюсно - 3-9 мг/кг, каждые 4 ч.

В неонатологии препаратами выбора при наджелудочковых и других предсердных тахиаритмиях, особенно при сопутствующей СН, традиционно продолжают оставаться сердечные гликозиды. Наиболее популярен дигоксин. Его применяют в дозе насыщения — 20 мкг/кг, половину которой первоначально

вводят одномоментно внутривенно, а оставшуюся часть — двумя назначениями по 5 мкг/кг с интервалом 8 ч. Приступ удается купировать в 65—70% случаев.

Во избежание его повторения ребенку обеспечивают поддержание дигитализации дозой дигоксина 8—10 мкг/кг/сут., которую делят на два приема с интервалом 12 ч.

При тахиаритмиях, рефрактерных к дигоксину, больному дополнительно назначают β-адренолитики (обзидан) внутривенно в течение 10 мин в дозе 0,025 мг/кг. Инъекцию можно повторить четырехкратно. Некоторые авторы препаратом выбора при аритмиях у новорожденных с синдромом Уильяма— Паркинсона—Уайтта (WPW) считают обзидан.

Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, изоптин) при аритмиях в раннем постнатальном периоде противопоказаны, так как они значительно угнетают сократимость миокарда и могут приводить к гипосистолии.

При желудочковых тахиаритмиях дигоксин противопоказан, так как он может усугубить аритмию. Основным антиаритмическим препаратом для таких больных является лидокаин, который используют только внутривенно: первая доза — 1 мг/кг (можно повторять трижды) с последующим поддержанием 1 мг/кг/ч. Лидокаин, при необходимости, сочетают с дилантином (дифенином, фенитоином): 1 мг/кг в течение 15 мин. Общая доза— 15 мг/кг в течение 1—2 ч.

В последние десятилетия с развитием электроимпульсной терапии при рефрактерных аритмиях все чаще прибегают к кардиоверсии, которую проводят разрядом 1 Вт/кг/с. Ее иногда синхронизируют с обзиданом (см. схему 19.1).

Экстрасистолии — частый вид тахиаритмий у новорожденных. По М.Фриду, они встречаются почти у 13% детей, но редко бывают групповыми, почти всегда имеют функциональное метаболическое происхождение и исчезают по окончании первого месяца жизни. Лечения не требуют.

Брадикардии. Под чрезмерной синусовой брадикардией понимают урежение частоты сердечных сокращений до менее 90—100 уд./мин у недоношенных и до 80—90 уд./мин — у доношенных детей, когда организм новорожденного уже не способен поддерживать адекватный сердечный отток, и возникает декомпенсация гемодинамики.

Синусовые брадикардии обычно экстракардиального генеза и обусловлены повышением тонуса блуждающего нерва при гипоксии или высоком внутричерепном давлении на фоне отека мозга. Синусовые брадикардии имеют нормальный электрокардиографический комплекс зубцов и интервалов, лишь иногда возможно сочетание с предсердно-желудочковым блоком I степени.

Самой частой патологической брадиаритмией новорожденных является врожденный полный предсердно-желудочковый блок, частота которого составляет 1 случай на 15—20 тыс. родов. Патологический водитель желудочкового ритма может располагаться в средней, нижней частях пучка Гиса или в одной из его ветвей. Приблизительно в 1/3 случаев блок сочетается с ВПС (дефект межжелудочковой перегородки, общий артериальный ствол, транспозиция крупных сосудов). Только в 3—4% случаев врожденный блок имеет наследственный характер. Чаще всего он связан с наличием у матери болезни соединительной ткани, при этом у детей в проводящей системе сердца часто встречаются кальцификаты.

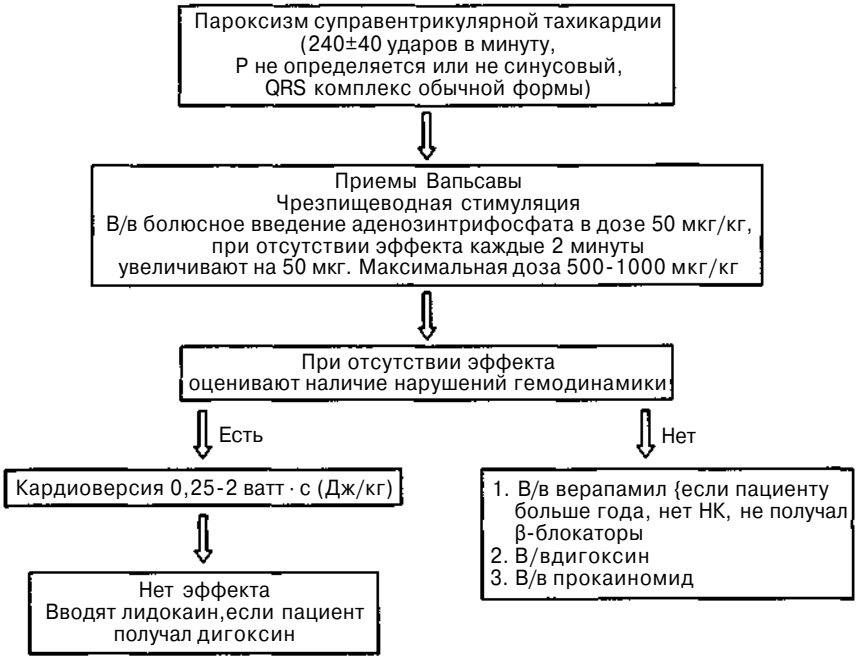


Схема 19.1. Алгоритм купирования суправентрикулярных пароксизмальных тахикардии у детей

Заподозрить врожденный предсердно-желудочковый блок можно еще у плода, у которого в этих случаях наблюдается ригидная частота сердечных сокращений менее 100 в 1 мин. Диагноз подтверждается ЭКГ. Прогностически неблагоприятными факторами являются частота желудочковых сокращений менее 55 в 1 мин, признаки СН в сочетании с брадиаритмией сразу после рождения ребенка с ВПС.

Лечение брадиаритмий зависит от механизмов их возникновения. Однако в любом случае арсенал терапевтических средств для этих состояний невелик. Он включает использование атропина или изадрина (изопротеренола), а при рефрактерности к медикаментозному воздействию и, при наличии технических возможностей, электроимпульсную терапию. У новорожденных в настоящее время чаще всего применяют наружный водитель ритма и лишь в специализированных антиаритмических центрах были предприняты единичные попытки вживления в миокард постоянных водителей ритма.

Алгоритм выбора лечения представлен на схеме 19.2. Он учитывает два обстоятельства: результаты ЭКГ-диагностики причин брадиаритмий и наличие клиники синдрома малого сердечного выброса (СМСВ). При СМСВ обязательно сочетание поддерживающей респираторной терапии на фоне согревания ребенка с ликвидацией сопутствующих метаболических нарушений.

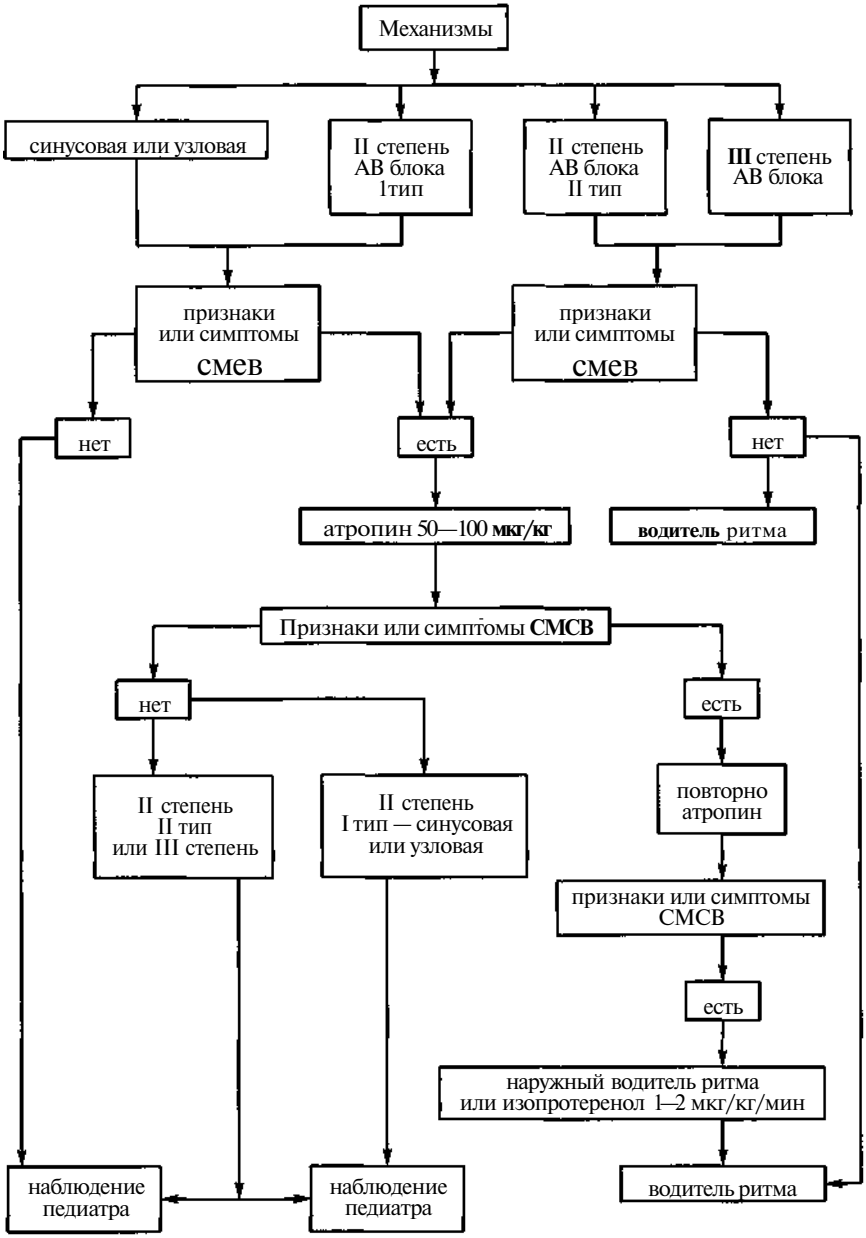


Схема **19.2.** Брадикардия (ритм менее 60 ударов в 1 мин).

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Сердечная недостаточность (СН) — это клинический синдром, обусловленный неспособностью сердца как насоса выполнять свою функцию адекватно метаболическим потребностям тканей и проявляющийся комплексом циркуляторных и нейроэндокринных изменений.

Функционирование сердца зависит от сократимости и диастолического расслабления миокарда, сердечной пред- и постнагрузки, что в конечном итоге определяет величину сердечного оттока, или минутного объема кровообращения.

Для сердца новорожденного ребенка характерно ограничение резервных функциональных возможностей и предрасположенность к сердечной недостаточности, что обусловлено следующими факторами:

1. Гистологической структурой сердца с меньшим, чем у взрослого, количеством миофибрилл, менее регулярным их расположением. Структурное развитие сократительного аппарата осуществляется за счет повышения числа, плотности и улучшения архитектоники саркомеров, а также митохондрий в них.

2. Молекулярными особенностями миозина и актина как составных частей актомиозина — основного белка саркомера. В миокарде плода и детей первых дней жизни преобладают β-изомеры миозина с относительно низкой АТФ-азной активностью, которые по мере созревания сменяются α-изомерами, для которых характерна высокая АТФ-азная активность (табл. 19.4).

По мере созревания миокарда адаптацию к повышенной нагрузке обеспечивает изменение соотношения между изомерами актина и преобладание его α-формы (до 20%). Раньше всего этот процесс заканчивается в коронарных сосудах, затем в мышце желудочков и в последнюю очередь — предсердий. При повышенной нагрузке в гипертрофированной мышце количество этого изомера достигает 50% актина.

3. Уменьшением функции белков ионной помпы. По Л.Мэнони (1988), в раннем возрасте относительно снижена удельная плотность кальциевого насоса на мембране и малоэффективно сопряжение транспорта иона и гидролиза АТФ. Для неонатального сердца характерно относительно сниженное количество саркоплазматического ретикулума (органеллы, регулирующей концент-

Таблица 19.4

Основные характеристики изомеров миозина в желудочках сердца

Показатели	α-Изомеры	β-Изомеры
Скорость сокращения	Высокая	Низкая
Возрастные изменения	Появляется с 30-й недели гестации, начинает преобладать к 2 месяцам	У плода 90% миозина миокарда
Предрасполагающие и влияющие эндокринные факторы	Тироксин Кортикостероиды Инсулин — только у новорожденных	Гипотиреоидизм Сахарный диабет
Функция	Обеспечение тоничности миокарда	Противостояние гемодинамической перегрузке (?)

рацию цитоплазматического кальция и его утилизацию) и большая зависимость цитоплазматической концентрации кальция от внеклеточной. Переход от неонатальной изоформы миозина к зрелой сопровождается утилизацией большего количества этого иона.

4. Структурными и биохимическими особенностями миокарда новорожденного, которые обусловливают, в сравнении со взрослыми, менее активное напряжение для данной длины миофибрилл на фоне сниженной скорости сокращения и повышенного остаточного натяжения при любой данной длине волокон. Все это объясняет, с одной стороны, относительно низкую сократительную способность миокарда, с другой стороны, — отсутствие четкой зависимости эффективности сокращения от величины преднагрузки (диастолического наполнения сердца), т.е. ослаблено действие закона Старлинга («все или ничего»).

5. У новорожденного ребенка инотропная эффективность 1 г миокарда меньше, чем у взрослого человека, также за счет того, что относительное содержание стромы в нем существенно больше, чем сократительных элементов (70% — в первые месяцы жизни, 40% — в более старшем возрасте). По этой же причине миокард новорожденного менее податлив, чем у взрослых, и в 2 раза менее активно отвечает приростом сердечного оттока на стандартную тестовую преднагрузку.

6. Уменьшение постнагрузки на сердце ребенка существенно не влияет на сердечный отток, но в то же время ее дополнительное увеличение значительно его снижает.

7. Адаптацию сердечного оттока к повышающимся потребностям в кислороде новорожденный ребенок обеспечивает преимущественно за счет частоты сердечных сокращений (ЧСС), однако компенсаторные возможности этого пути ограничены как из-за малых запасов норадреналина в миокарде и сниженной способности симпатических рецепторов к захвату и связыванию этого медиатора, так и из-за сокращения времени диастолического наполнения сердца при тахикардии, а отсюда снижения коронарного кровотока.

8. У новорожденных при рождении относительно большой сердечный отток (400 и 100 мл/кг/мин у взрослого), однако он используется почти в 2 раза менее эффективно, чем у взрослого человека: на обеспечение потребления тканями 1 мл/кг/мин кислорода новорожденному требуется 52 мл крови, взрослому — 24 мл.

При сердечной недостаточности, помимо изменений миокарда и работы сердца, в организме происходит также ряд компенсаторных сдвигов гемодинамики и нейроэндокринной регуляции в виде повышения активности симпатической нервной системы в ответ на недогрузку барорецепторов за счет сниженного АД и СО, централизации кровообращения, активации системы ренин — ангиотензин — альдостерон, задержки воды и натрия почками, гиперволемии. Включение этих механизмов зависит от степени и скорости снижения сердечного оттока.

При быстром (в течение минут или часов) снижении сердечного индекса (СИ) сердечный отток в расчете на 1 $м^2$ поверхности тела (норма у новорожденных 5 л/мин/$м^2$) — менее 2 л/мин/$м^2$, и компенсация не помогает обеспечить адекватную системную и тканевую перфузию, развивается СН с малым сердеч-

ным выбросом, или кардиогенный шок. При постепенном нарастании СН (сутки или недели) эти механизмы успевают поддержать сердечный отток или скомпенсировать его уменьшение так, чтобы поддержать системный кровоток. На первый план выступает относительная или абсолютная диастолическая перегрузка, возникает застойная сердечная недостаточность (ЗСН).

Застойная сердечная недостаточность у новорожденных в соответствии с основным патофизиологическим механизмом ее возникновения может быть обусловлена:

1. Чрезмерной пред- и постнагрузкой, перегрузкой давлением или объемом, ВПС и транзиторными расстройствами кровообращения.

2. Нарушением сократимости миокарда — миокардиопатии, миокардиты, метаболические расстройства (ацидоз, гипогликемия, гипокальциемия, гипокалиемия и др.), перикардиты.

3. Тахи- и брадиаритмиями.

Эти причины приводят к декомпенсации в различные сроки после рождения ребенка, поэтому возраст должен быть первым признаком, который позволяет их дифференцировать. В первый день жизни ЗСН может быть либо следствием внутриутробного миокардита, либо недостаточности предсердно-желудочковых клапанов, атрезии аорты или синдрома гипоплазии левого желудочка; к началу 2—3-х суток после рождения — постасфиксической транзиторной ишемией миокарда, кардиомиопатии у детей от матерей, страдающих диабетом, метаболических расстройств. В это же время к ЗСН приводят тяжелая анемия (НЬ <70—**100** г/л) и аритмии. К середине — концу первой недели жизни ЗСН осложняются транзиторные расстройства переходного кровообращения (ПФК, широкий ОАП) и транспозиции крупных сосудов, широкие артериовенозные свищи. Всего на первые 7 дней постнатального периода, по Д.Сэниэл (1988), приходится 20% от всех случаев сердечной недостаточности при ВПС у детей раннего возраста. В течение 8—30 дней после рождения основной причиной ЗСН являются ВПС с нарушением выхода из левого желудочка или с перегрузкой объемом, увеличивающимся по мере возрастного снижения давления в легочной артерии. Чаще всего в этот период ЗСН сопровождает коарктацию и стеноз аорты, на втором месте стоит транспозиция магистральных сосудов со значительным дефектом межжелудочковой перегородки. Всего в течение 2—4-й недели жизни ЗСН составляет 18% из общего числа случаев этой патологии в раннем возрасте.

При дифференциальной диагностике причин ЗСН у новорожденных следует также учитывать реакцию на гипероксидную пробу. Если на фоне ЗСН ребенок реагирует на ингаляцию кислорода 100% концентрации (P_aO2 >150 мм рт.ст.), то недостаточность кровообращения является осложнением ВПС с обогащением легочного кровотока либо кардиомиопатии или миокардитов. При отрицательной пробе цианоз сохраняется (P_ao_2 < **150** мм рт.ст. при Fio_2=1,0), это значит, что причины ЗСН — легочная гипертензия или ВПС с обеднением малого круга кровообращения либо со значительным право-левым шунтированием кровотока (табл. 19.5). Причины ЗСН в таблице расположены по нисходящей частоте.

Патогенез. Сердечная недостаточность у новорожденных первично чаще всего развивается как левожелудочковая. Это обусловлено двумя причинами:

Таблица 19.5

Причины ЗСН у новорожденных

При отсутствии цианоза	При наличии цианоза
Коарктация аорты	Синдром гипоплазии левого желудочка
Стеноз аорты	Тотальный аномальный венозный легочный дренаж с обструкцией
Перерыв дуги аорты	Общий артериальный ствол
Транзиторная ишемия миокарда	Транспозиция магистральных сосудов с ДМЖП, ПФК
Кардиомиопатия (диабет у матери)	Атрезия трикуспидального клапана с ДМЖП
ОАП и миокардит ДМЖП	Единственный желудочек
Аортолегочное окно	
Артериовенозный свищ	

во-первых, левый желудочек, толщина стенки и масса которого не отличаются от таковых правого, характеризуется меньшей мышечной силой; во-вторых, процессы, приводящие к перегрузке объемом и давлением, прежде всего оказывают влияние на левые отделы сердца. В подобной ситуации ведущим звеном патогенеза всегда является перегрузка малого круга кровообращения, т.е. недостаточность проявляется в виде сочетанного сердечно-легочного повреждения (см. схему 19.3). Сугубо условно в развитии СН можно выделить несколько этапов. Увеличение легочного кровотока и интерстициальный отек легких на раннем этапе приводят к рефлекторному тахипноэ, гипокапнии и гипоксии. Одновременно сдавление крупных бронхов расширенным левым предсердием и легочной артерией нарушает соотношение вентиляция — кровоток и усугубляет гиперкатехолемию, которая обеспечивает поддержание сердечного оттока за счет тахикардии и централизации кровообращения. Вместе с тем увеличивается внутригрудной объем крови, возникает альвеолярный отек, ранним симптомом которого может быть смена гипокапнии на гиперкапнию. В ее генез свою долю также вкладывает усталость (истощение) дыхательной мускулатуры. Централизация кровообращения вместе с гипоксией приводят к метаболическому ацидозу и последующему снижению сократимости миокарда. Наступает окончательная декомпенсация. Подобные представления о патогенезе СН объясняют закономерности развития ее клинической картины у новорожденных и намечают основные пути терапии. На первом этапе — уменьшение преднагрузки и дыхание под положительным давлением, на втором — ИВЛ, снижение постнагрузки и коррекция ацидоза, на заключительном этапе — присоединение инотропной терапии.

Симптоматика застойной сердечной недостаточности. ЗСН у новорожденных — полиорганный синдром, который может проявляться как осложнение заболеваний сердца уже с первых суток жизни. Клиническая картина ранней стадии ЗСН несколько отличается от ее более поздних проявлений.

Самыми первыми признаками являются персистирующие тахикардия и тахипноэ. Дыхание, частота которого обычно более 80 в 1 мин, первоначально не сопровождается ретракцией грудной клетки: на фоне нормальных движений диафрагмы быстро и поверхностно «дышит» передняя брюшная стенка, затем присоединяется сопение. В сочетании с частотой пульса (более 180—190 уд/мин) это должно наводить на мысль о СН. Кожа ребенка — бледная с положительным симптомом «растирания», особенно у недоношенных детей.

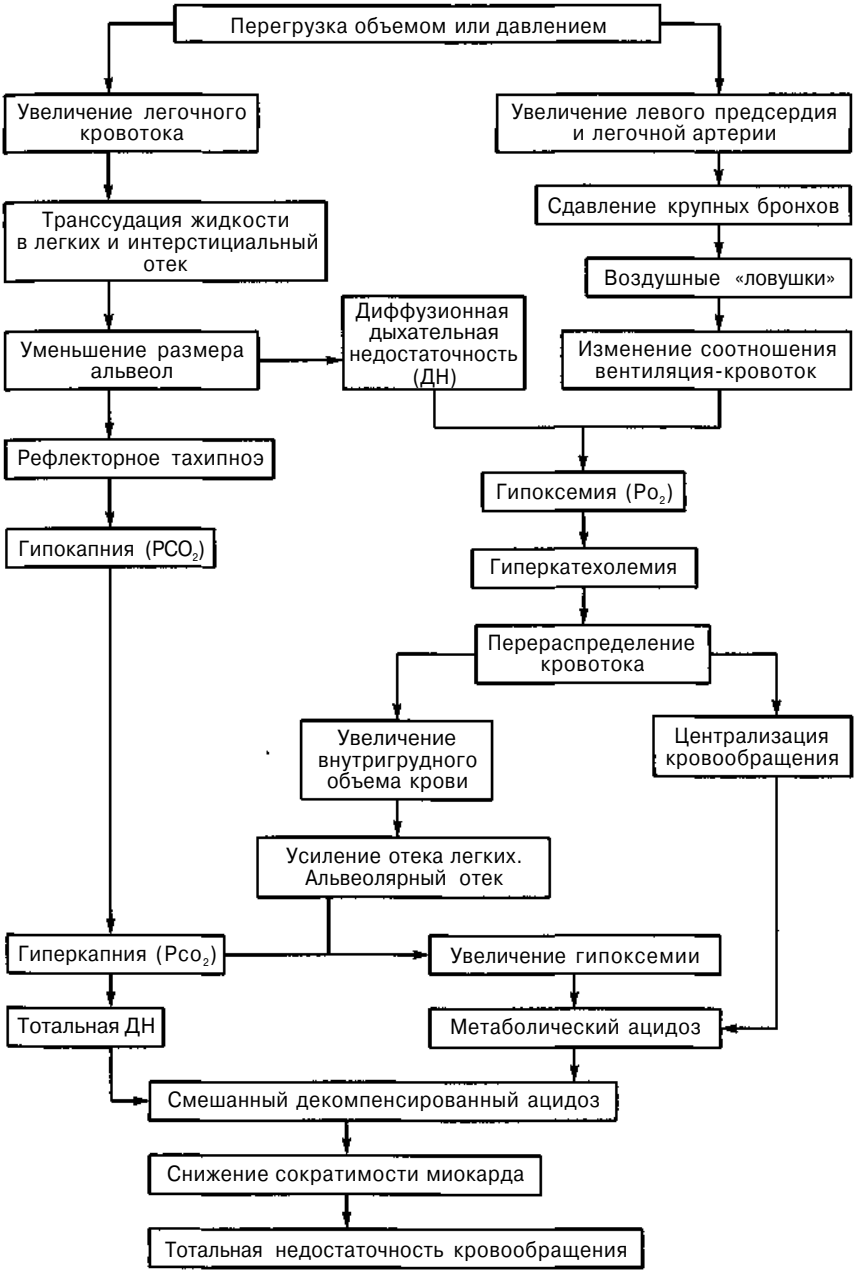


Схема 19.3. Патогенез сердечной недостаточности у новорожденных.

На этом этапе чаще встречается периферический, чем центральный цианоз. Диагноз подтверждает сочетание этих симптомов с кардиомегалией, выраженным сердечным толчком, громким акцентуированным II тоном и коротким систолическим шумом на основании сердца. Обязательно сравнение давления на верхних и нижних конечностях. При отсутствии коарктации аорты диастолическое АД выше систолического только на 10 мм рт.ст.

В более позднем периоде у больного ребенка появляются затруднения с сосанием, чрезмерная прибавка массы тела, потливость головы. При относительно высокой частоте дыхания наблюдаются экспираторная одышка, ретракция грудной клетки, над легкими выслушиваются влажные хрипы. Часто наблюдается центральный цианоз, тоны сердца глухие, неблагоприятный признак — появление ритма галопа, исчезновение сердечного толчка. Развиваются гепатомегалия (более 3 см ниже реберной дуги), олигурия (менее 0,5 мл/кг/ч). Периферические отеки и асцит кардиогенного генеза у новорожденных редки, спленомегалия не характерна.

Лабораторные данные: достаточно частые и стойкие признаки — прогрессирующие метаболический ацидоз и гиперкапния. При цианотичных **ВПС** — рефрактерная гипоксемия с P_a02 менее 40 мм рт.ст.

На рентгенограмме грудной клетки: кардиомегалия и признаки отека легких.

Появление перечисленных симптомов является показанием для электро- и эхокардиографического обследования, которые позволяют уточнить причину ЗСН.

По ЭКГ оценивают признаки перегрузки и гипертрофии желудочков сердца, нарушения субэндокардиального кровообращения и при необходимости, характер аритмии. Эхокардиограмма позволяет уточнить топику ВПС, характер и величину шунтирования кровотока.

Лечение сердечной недостаточности должно решать следующие задачи: улучшение производительности сердца, уменьшение постнагрузки и венозного застоя в малом и большом кругах кровообращения. Последовательность их решения зависит от тяжести СН и непосредственной причины ее возникновения. При умеренной СН нередко достаточно снизить сердечную преднагрузку умеренным ограничением поступления воды и электролитов (до 80% от возрастных потребностей). В тех случаях, когда это не обеспечивает уменьшение перегрузки, больному назначают диуретики (см. табл. 19.6), которые особенно показаны при перегрузке малого круга кровообращения с клинической и рентгенологической картиной интерстициального отека легких.

Если перечисленные мероприятия не купируют СН, и возникает необходимость наращивать активность терапии, ее усиливают в нескольких направлениях, учитывающих причины возникновения синдрома. Однако в любом случае новорожденному ограничивают физическую нагрузку с исключением акта сосания (кормление через зонд) и проводят оксигенотерапию с дыханием под положительным давлением при Fio_2 не больше 0,5. Вопрос об увеличении производительности сердца традиционно решали при помощи сердечных гликозидов. При СН у новорожденных на фоне ВПС с лево-правым шунтированием кровообращения либо при миокардитах и дилатационных кардиомиопатиях (постасфиксических, при фиброэластозе эндокарда) их применяют длительно

Таблица 19.6

Назначение диуретиков новорожденному при застойной сердечной недостаточности

Показания	Препарат	Относительная активность	Пик действия	Доза
Экстренная ситуация	Фуросемид	+++	1-2 ч	1-3 мг/кг внутривенно *per os*
Длительное лечение СН и особенно артериальной гипертензии	Тиазиды	++	2-8 ч	1–3 мг/кг гидрохлортиазида *per os*
Для сочетания с другими диуретиками и сохранения K^+ при СН и болезнях печени	^-сберегающие диуретики (верошпирон, триамтерен)	+	2-3 сут.	3 мг/кг/сут. (верошпирон), 0,3 мг/кг/сут. (триамтерен) *per os*

в течение нескольких месяцев и даже лет. Однако по мере разработки представления о диастолической сердечной недостаточности, особенно при гипертрофических кардиомиопатиях (диабетическая и при болезни Помпе), основу терапии стали составлять средства, способствующие диастолическому наполнению сердца (β-адренолитики, препараты, ингибирующие ангиотензии, конвертирующие энзимы). Этот же механизм, по-видимому, является основой положительного эффекта других сосудорасширяющих препаратов, улучшающих постнагрузку.

Для инотропной поддержки при СН, не сопровождающейся СМСВ, у новорожденных используют дигоксин, насыщение которым осуществляют, как правило, внутривенно, а при поддерживающей терапии при улучшении состояния ребенка препарат чаще всего назначают *per os*. С учетом биодоступности дигоксина соотношение между оральной и внутривенной дозами составляет 1:0,6. Методика дигитализации в неонатальном периоде такая же, как в более старшем возрасте. Период насыщения препаратом в течение 24—36 ч: 1/2+1/4+1/4 дозы насыщения с интервалом в 8—12 ч и последующим периодом поддержания терапевтической концентрации препарата в крови (1/8 дозы насыщения каждые 12 ч). Внутривенная доза насыщения для новорожденных детей колеблется от 0,03 до 0,04 мг/кг (30—40 мкг/кг). Необходимая концентрация препарата в плазме достигается через 60—180 мин. Терапевтический уровень дигоксина у новорожденных при сопоставимых дозах в 1,5—2 раза выше и составляет 1,1—2,2 нг/мл. Токсический уровень — более 3,5 нг/мл. Другими словами, чем младше ребенок, тем быстрее проявляются его токсические эффекты. К их возникновению предрасполагают гипоксия, ацидоз, гипокалиемия. У детей малого гестационного возраста важно учитывать возможность усиления токсичности при сочетанном применении дигоксина и индометацина. Доза первого в подобных случаях должна быть уменьшена на 50%.

При интоксикации дигоксина состояние ребенка ухудшается, он отказывается от еды, появляются срыгивания, рвота. Одним из ранних объективных критериев интоксикации сердечными гликозидами у новорожденных являются ЭКГ-признаки: удлинение интервала PQ, дугообразное изменение ST, желу-

дочковые аритмии. Начальные признаки интоксикации лечат унитиолом, поздние - антиаритмическими дозами лидокаина и дифенина (фенитоина) и применением антидигоксиновых антител.

При соблюдении режима дигитализации, своевременной ликвидации сопутствующих метаболических расстройств и профилактике токсичности препарата инотропная поддержка дигоксином при СН может быть продолжительной и удлиняет жизнь ребенка. В тех случаях, когда СН оказывается рефрактерной к сердечным гликозидам, либо при гипертрофических кардиомиопатиях основой терапии является сочетание диуретиков с ингибиторами ангиотензинконвертирующих ферментов (каптоприл, капотен) или с β-адреноблокаторами (обзидан, прюпренол). Дозы каптоприла для новорожденных детей (0,1—0,4 мг/кг каждые 6—24 ч) подбирают таким образом, чтобы у ребенка не возникала артериальная гипотензия и увеличивался диурез. Необходимо помнить, что из-за опасности гиперкалиемии каптоприл не сочетают с калийсберегающими диуретиками. Доза обзидана — 1—3 мг/кг/сут.*per os*. Контролируют эффект препарата по динамике частоты сердечных сокращений и уровню АД (опасны брадикардия и артериальная гипотензия). В отличие от детей грудного возраста с тяжелыми формами ВПС типа тетрады Фалло, у новорожденных β-блокаторы не купируют одышечно-цианотические приступы, так как в раннем постнатальном периоде они имеют не миогенный, а клапанный генез.

Как при лечении любого патологического состояния у новорожденных, фармакологическая терапия СН может быть успешна только в том случае, если ее сочетать с адекватной возрасту поддерживающей терапией.

ШОК

В отечественной литературе долгое время бытовало мнение, что в связи с особенностями нейроэндокринной регуляции и болевой рецепции новорожденный ребенок не способен давать шокоподобные реакции. Мнение изменилось, когда наши исследователи, подобно зарубежным, начали рассматривать шок как прогрессирующую острую недостаточность тканевого кровообращения. Однако до настоящего момента истинная частота возникновения этого патологического синдрома в период новорожденное™ остается неизвестной. Этиопатогенетически у новорожденных детей может возникать три вида шока:

1. Кардиогенный, обусловленный некомпенсированным синдромом малого сердечного выброса (см. табл. 19.7).

2. Гиповолемический геморрагический (чаще при родовой травме паренхиматозных внутренних органов и сосудов, реже при анте- или интранатальной фетоматеринской, фетоплацентарной или фетофетальных трансфузиях) и ангидремический (при потерях воды и электролитов при рвоте или диарее при заболеваниях желудочно-кишечного тракта или при перегреве).

3. Септический, связанный с инфицированием ребенка во время его прохождения через родовые пути матери или в раннем постнатальном периоде (чаще условно-патогенной грамотрицательной бактериальной микрофлорой, реже — стрептококком группы В).

Патогенез. Острая прогрессирующая недостаточность периферического кровообращения первоначально возникает вследствие спазма сосудов мик-

Таблица 19.7

Причины синдрома малого сердечного выброса (кардиогенного шока) у новорожденных

Неэффективная сократимость миокарда:
- транзиторная ишемия миокарда при асфиксии;
- гипогликемия, гипокальциемия, ацидоз;
- миокардит.

Неэффективная диастола:
- гипертрофическая кардиомиопатия у детей от матерей, страдающих диабетом;
- тахиаритмия.

Нарушения переходного кровообращения.

ОАПиПФК:
- ВПС;
- синдром малого левого желудочка;
- ТБС;
- коарктация или стеноз аорты;
- общий артериальный ствол.

Механическое препятствие сердечной ***функции или венозному возврату:***
- напряженный пневмоторакс;
- интерстициальная эмфизема и пневмомедиастинум;
- диафрагмальная грыжа;
- тампонада сердца (пневмо- и гидроперикард).

рециркуляции или централизации кровообращения. Последняя может быть либо компенсаторной и вторичной (при кардиогенном и гиповолемическом шоке), либо первичной патологической, обусловленной воздействием бактериального эндотоксина. Если централизация кровообращения вовремя не ликвидирована, тканевая гипоксия прогрессирует, усиливает метаболический ацидоз, в сочетании с тканевыми вазоактивными веществами (кинины, простагландины и др.) приводит к нарушению проницаемости капиллярной стенки, внутрисосудистому свертыванию крови, ее секвестрации и гиповолемии. Возникает децентрализация кровообращения, системная артериальная гипотензия, что еще больше усиливает гипоксию. Замыкается порочный круг.

В **клинической картине** шока у недоношенных детей на первый план выступают синдром угнетения ЦНС с мышечной гипотонией, гипорефлексией. Нарушения гемодинамики никогда не превалируют, симптоматики централизации кровообращения нет. Прогрессирует гиповентиляционная дыхательная недостаточность с частыми длительными апноэ (более 15—20 с). Недостаточность периферического кровообращения проявляется в том, что ребенок перестает самостоятельно поддерживать постоянство температуры тела, развивается гипотермия, склерема. Кожа бледная или бледно-цианотичная, несмотря на то, что максимальное артериальное давление длительно сохраняется на нижней границе возрастной нормы (в пределах 30 мм рт.ст.). У больного отсутствует диурез. В смешанной капиллярной крови Po_2 на фоне оксигенотерапии с Fio_2=0,6—0,8 не превышает 30 мм рт.ст. Исследование КОС, даже на фоне ИВЛ, выявляет стойкий декомпенсированный метаболический ацидоз, не поддающийся коррекции внутривенным введением растворов натрия гидрокарбоната. Подобное состояние «анабиоза» может сохраняться достаточно

долго (в течение нескольких часов или суток) и в большинстве случаев завершается постепенным угасанием витальных функций.

У доношенных новорожденных, несмотря на то, что централизация кровообращения при шоке также выражена слабо, тем не менее шок, как синдром, проявляется более отчетливо (Хишфильд С.С, 1987). Недостаточность периферического кровотока проявляется бледной или серо-землистой окраской кожи, продолжительной олигурией и метаболическим ацидозом, степень которого не всегда объяснима клинической ситуацией, так же как у недоношенных новорожденных. Вместе с тем у детей, родившихся на поздних сроках гестации, в симптоматике шока чаще всего превалирует шунтодиффузная дыхательная недостаточность. На ранних стадиях она обусловлена легочной гипертензией с синдромом дыхательных расстройств и последующим интерстициальным отеком легких. На поздних стадиях по мере прогрессирования артериальной гипотензии ведущей причиной дыхательной недостаточности становится синдром персистирующего фетального кровообращения с 50—70% шунтированием кровотока справа налево через овальное окно и, в меньшей степени, через артериальный проток.

При септическом шоке быстро возникает ДВС. Летальный исход наступает в пределах суток.

Противошоковую терапию начинают с решения следующих вопросов:

1. Нужна ли больному инфузионная терапия и каковы должны быть ее объем и состав?

2. Подбор фармакологических средств для инотропной поддержки и вазоактивной терапии.

3. Определение характера необходимого респираторного обеспечения.

4. Выбор дополнительных лечебных мероприятий с учетом этиологии шока.

Для оценки необходимости инфузионной терапии следует провести тест с разовой объемной нагрузкой и клинико-лабораторный контроль. В подавляющем большинстве случаев для тест-нагрузки выбирают кристаллоиды (физиологический раствор натрия хлорида) в дозе 10 мл/кг в течение 10—20 мин. Контроль включает измерение центрального венозного давления, АД, диуреза, температуры конечностей, определение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокрита, электролитов плазмы и КОС крови. Если эти параметры улучшились, то весьма вероятно, что у больного гиповолемия, и инфузию следует продолжить. Дальнейший состав диктуют проведенные лабораторные исследования. При острой анемии с гематокритом менее 35 об.% ребенку необходима трансфузия крови и свежезамороженной плазмы в дозе 12—15 мл/кг, при гипонатриемии продолжают введение глюкозосолевой смеси (10% раствор глюкозы и 0,85% раствор натрия хлорида — 3:1) дополнительно 30 мл/кг. При декомпенсированном ацидозе и pH крови <7,2 снижено сосудоактивное влияние всех симпатомиметиков и катехоламинов. В подавляющем большинстве случаев препаратом выбора для первоначального поддержания гемодинамики является допамин. Его инфузия, так же как и адреналина, проводится только в центральные (пупочная, подключичная) вены. Дозу подбирают методом титрования, т.е. начинают с 5—8 мкг/кг/мин и корригируют так, чтобы добиться клинических и лабораторных признаков адекват-

Таблица 19.8

Инотропные и сосудоактивные препараты немедленного действия

Препарат	Доза, мкг/кг/мин	Механизм действия и эффекты	Особенности у новорожденных	Осложнения и побочные эффекты
Допамин	1-4	Предшественник норадреналина. Допаминергический эффект, селективная вазодилатация сосудов почек и подкожной клетчатки, мышц. Диуретический эффект βι-адренергический: инотропный (слабый), уменьшение системного сосудистого сопротивления,увеличение сердечного оттока	1. При перинатальных патологических состояниях и сепсисе из-за эндогенных катехоламинов эффект может проявляться только при дозе >10 мкг/кг/мин 2. α-Эффект созревает онтогенетически раньше β-эффекта и проявляется при более низких дозах 3. Большие дозы не изменяют легочного сосудистого сопротивления, малые дозы могут нарушать соотношение вентиляции - кровоток 4. Клиренс в 1,5 раза меньше, чем у взрослых	1. Суправентрикулярные тахикардии 2. Расстройства периферического кровообращения при гиповолемиях 3. Гангрена конечностей и некроз сосудов, поэтому инфузия только в центральные вены
	10 и более	α-Адренергический спазм периферических сосудов, повышение АД, сохранение слабого β,-эффекта		
Добутамин	2-10	Синтетический $р_1$адренергический — инотропный, умеренный, положительный, хронотропный. При больших дозах не увеличивает потребление кислорода миокардом	1. Относительно низкая эффективность у новорожденных, так как преобладает хронотропным эффектом 2. После 3 сут. применения возникает толерантность	1. Доза >10 мкг/кг/мин вызывает тахикардию
Адреналин	0,05-0,1 0,2-1,0	Рi>Рг инотропный, хронотропный α>β - сосудосуживающий и инотропный Повышает потребление кислорода миокардом	1. Показан при артериальных гипотониях, рефрактерных к 10 мкг/кг/мин допамина 2. Усиливает эффект при сочетании с сосудорасширяющими препаратами 3. Быстрее всасывается при эндотрахеальном введении	Тахикардия, аритмии
Изадрин (изупрел, изопротеренол)	0,05-0,5	$β_1>ρ_2$, в низких дозах преобладает положительный хронотропный эффект, снижает системное сосудистое сопротивление, повышает сердечный отток, бронходилататор	1. Снижает легочную гипертензию на 25-115% 2. Полезен при парентехиматозных поражениях легких	1. Повреждения миокарда 2. Тахифилаксия
Натрия нитропруссид	0,5-8,0	Артериальное сосудорасширяющее средство инотропного действия	1. Может повышать легочную гипертензию и усугублять ПФК (в эксперименте) 2. В клинике давал положительный эффект при ПФК	1. Переходит в тиоцианат и цианиды
Нитроглицерин	<2 3-5	Расширяющий вены Расширяющий артерии		

ности кровообращения (нормализация АД, температуры тела, диуреза, pH крови и Po_2). Если эффекта не удается добиться путем повышения дозы допамина более 10 мкг/кг/мин, то дополнительно начинают инфузию добутамина (5—10 мкг/кг/мин) и при необходимости адреналина (0,5—1,0 мкг/кг/мин). Если эта терапия стабилизирует систолическое АД на уровне более 60 мм рт.ст., но сохраняются олигурия и другие признаки централизации кровообращения, то в терапию включают сосудорасширяющие средства.

Подобную комплексную терапию шока продолжают несколько суток, и при улучшении состояния ребенка активность лечения снижают в последовательности, противоположной той, которая была при ее наращивании.

Перечисленные лечебно-тактические мероприятия всегда проводятся при гиповолемическом шоке. При септическом шоке в лечение дополнительно включают антибактериальную терапию и экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез, гемосорбция). При кардиогенном шоке целесообразно избегать инфузии адреналина, а препаратом первого назначения может быть добутамин. После стабилизации гемодинамики дальнейшее инотропное воздействие осуществляют при помощи дигоксина. Насыщение им начинают на фоне постепенной отмены инотропных веществ немедленного действия.

ТРАНЗИТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПЕРЕХОДНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Переход к внеутробной жизни характеризуется кардинальными изменениями кровообращения, суть которых состоит в прекращении плацентарного и начале легочного кровотока. С первых минут постнатальной жизни начинают уже функционировать два круга кровообращения, но лишь в течение последующих часов и суток происходит постепенная адаптация гемодинамики к новым условиям существования (см. схему 19.4). Ключевыми моментами этой перестройки являются, во-первых, прогрессирующее снижение сопротивления сосудов легких с увеличением кровотока в них, вследствие чего постепенно ликвидируется легочная гипертензия, и, во-вторых, закрытие фетальных соустий (овального окна и артериального протока) между малым и большим кругами кровообращения.

Нарушение процессов адаптации приводит к тому, что удлиняются сроки функционального закрытия фетальных соустий и персистирует легочная гипертензия, что обеспечивает избыточное перераспределение крови между аортой и легочной артерией, правым и левым предсердиями. При открытом артериальном протоке (ОАП) первоначально возникает лево-правый шунт с патологическим сбросом крови из большого в малый круг кровообращения с перегрузкой последнего и тяжелыми нарушениями диффузии в легких. Право-левый шунт обусловливают стойкая легочная гипертензия или системная гипертензия. Сброс крови из малого в большой круг кровообращения в этих случаях происходит как через ОАП, так и овальное окно. Это состояние получило название синдрома персистирующего фетального кровообращения (ПФК) или синдрома персистирующей легочной гипертензии новорожденных (СПЛГН). При ПФК шунтируется, минуя легкие, 30—40% сердечного оттока, что сопровождается большой примесью венозной крови в аорте и тяжелой гипоксией.

Схема 19.4. Постнатальная перестройка кровообращения.

Первоначально ОАП и ПФК имеют функциональный и обратимый характер, однако при продолжительном их существовании под влиянием нарушенной гемодинамики и длительной гипоксии развиваются необратимые полиорганные изменения, особенно в легких и сердце, что определяет конечный прогноз. Своевременное фармакологическое закрытие переходных шунтов в подобных случаях является обязательным условием терапии и выживания новорожденного.

Открытый артериальный проток

Изолированный лево-правый шунт через ОАП чаще всего приобретает патологическое значение у недоношенных детей первых недель жизни. Вероятность его продолжительного функционирования тем больше, чем меньше гестационный возраст ребенка, его масса тела и чем тяжелее состояние новорожденного. По данным допплеровской эхокардиографии, у доношенных детей в первые сутки жизни артериальный проток полностью спадается в 50% случаев, на вторые сутки — в 90%, а к 96 ч жизни он не определяется ни у кого. При массе тела, равной 1500—2000 г, к этому возрасту ОАП сохраняется у 7% детей, при массе тела от 1000 до 1500 г — у 21% и менее 1000 г — у 42% новорожденных (Климан Р., 1991). У недоношенных детей с массой тела менее 1200 г, требующих интенсивной терапии, проток остается открытым в 85% случаев. По некоторым данным, вне зависимости от гестационного возраста, ОАП осложняет 35% длительный ИВЛ у новорожденных.

Своевременному закрытию артериального протока в постнатальном периоде препятствуют СДР недоношенных, стойкий метаболический ацидоз, длительная оксигенотерапия высокими концентрациями кислорода, избыточная инфузионная терапия.

Патогенез. ОАП после рождения закрывается под влиянием кислорода. Однако при гипоксии или гипероксии в крови увеличивается количество активных кислородных радикалов, стимулирующих накопление в легких простагландина Е, который расслабляет мышцы артериального протока, и он остается открытым. Из-за разницы давления в аорте и легочной артерии развивается сброс крови из большого круга кровообращения в малый, т.е. левоправый шунт. Из-за меньшей растяжимости миокарда у незрелых детей, особенно на фоне относительно больших объемов внутривенно вводимой жидкости, резко повышается конечное диастолическое давление в левых предсердии и желудочке. Вторично возрастает легочное венозное давление, что вызывает застой в легких или застойную легочную гипертензию. Отсюда чем младше гестационный возраст ребенка, тем быстрее возникает у него сердечная недостаточность, но тем ниже у него и градиент давления между легочной артерией и аортой и меньше величина лево-правого шунта. При широком артериальном протоке во время диастолы через него осуществляется ретроградный ток в аорте и мозговых сосудах, что может, с одной стороны, приводить к ишемии мозга и внутримозговым кровоизлияниям, а с другой стороны, снижать перфузионное давление и кровоток в тканях (чревный, почечный, селезеночный). Для поддержания его в этих областях возникает сосудистый спазм. В подобных случаях признаки недостаточности периферического кровотока могут появляться раньше СН.

Помимо перечисленных осложнений, в результате длительного венозного застоя и перерастяжения легочных сосудов при ОАП относительно рано развивается БЛД.

Клиническая картина и диагностика. Клиническая картина складывается из сочетания признаков перегрузки малого круга кровообращения и функционирующего артериального протока.

На фоне бледности кожи при малейшей нагрузке у ребенка появляется цианоз, который исчезает под воздействием высоких концентраций кислорода. Пульс быстрый, скачущий, тахикардия. Отчетливо выражен сердечный толчок. Слева от рукоятки грудины прослушивают систолический, а при широком протоке — систодиастолический шум. Границы сердца, как правило, не расширены. Над легкими выслушивается большое количество рассеянных крепитирующих и мелкопузырчатых хрипов. На рентгенограмме грудной клетки — «сетчатый» легочный рисунок, иногда «хлопьевидные» инфильтраты. При ЭКГ-обследовании обнаруживают признаки перегрузки левых отделов сердца. При эхокардиографии выявляют увеличение диаметра левого предсердия по отношению к диаметру аорты более чем 1,3:1. Точный диагноз обеспечивает двухмерная эхолокация с допплеровским датчиком, выявляющая характер и величину шунта. Косвенно диагноз подтверждает лечебно-диагностическая проба на дифференцированную оксигенацию. Клиническая картина ОАП у недоношенных детей отличается от симптоматики, характерной для доношенных новорожденных, следующими чертами:

1. Одним из первых и основных симптомов ОАП являются апноэ.
2. При ранних сроках гестации чаще всего отсутствует кардиомегалия.
3. ЗСН возникает не через 6–8 нед., а вскоре после рождения.
4. Чем меньше масса тела ребенка, тем в более ранние сроки проявляется СДР как основной синдром ОАП. У детей с массой менее 1000 г умеренно выраженный СДР выявляют в первые часы, а максимального развития он достигает к 3—5-м суткам жизни; при массе тела 1000—1500 г - на 5—8-й день. У детей с массой тела 1500—1700 г нередко первым клиническим признаком ОАП может быть систолический шум, слышимый с 7—14 сут. жизни на границе верхней и средней части грудины. Следует отметить, что даже у самых маловесных детей артериальный проток может закрываться спонтанно, если ребенок выживает и у него исчезают СН и апноэ.

Лечение включает мероприятия, направленные на закрытие протока и на профилактику и терапию последствий лево-правого шунта. Артериальный проток закрывают либо фармакологически, либо хирургическим путем.

Патогенетическую фармакологическую терапию ОАП осуществляют при помощи индометацина — ингибитора простагландинсинтетазы, уменьшающего образование и накопление простагландина Е. В литературе нет единого мнения относительно того, когда надо начинать применение индометацина. Чаще всего этот вопрос решают с учетом гестационного возраста ребенка и его массы тела.

У глубоконедоношенных детей с массой тела менее 1000—1250 г препарат применяют в первые сутки жизни при асимптоматическом сердечном шуме, что уменьшает вероятность повторных ОАП, а при их возникновении у больных менее выражены нарушения гемодинамики и достоверно снижается час-

тота ВЖК. У недоношенных новорожденных с массой тела более 1250 г показаниями к применению индометацина являются гемодинамические признаки существования ОАП, в том числе и СДР (обычно возраст 2—3 сут.). Препарат необходимо применить до появления симптомов ЗСН, т.е. до 8—10 сут. жизни. Такая методика обеспечивает снижение летальности при СДР с ОАП (Мент Дж. и соавт., 1988). У доношенных детей индометацин назначают при неэффективности традиционной терапии отека легких на фоне ОАП.

Доза и кратность введения препарата зависят от гестационного и постнатального возраста ребенка как факторов, определяющих фармакокинетику индометацина. Он хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и поэтому одинаково эффективен как при внутривенном, так и при оральном применении. В последнем случае пик его концентрации в крови достигается через 1 ч и сохраняется на этом уровне еще 1 ч. Оптимальная терапевтическая концентрация препарата в крови, по-видимому, около 250 нг/мл, так как поддержание этого уровня в течение 24 ч дало возможность (Леонард Р. и др., 1987) получить один из наиболее высоких процентов закрытия артериального протока (87%). У недоношенных детей процент связывания индометацина с белками плазмы (99%) и его объем распределения (0,36 л/кг) сопоставимы с такими же показателями взрослых людей. Однако различия имеются в продолжительности периодов полужизни препарата в плазме крови и в организме, что, вероятно, обусловлено возрастными функциями печени, обеспечивающей его метаболизм. Период полуэлиминации индометацина из плазмы зависит от гестационного возраста новорожденного: 17,2 ч — при сроке гестации менее 32 нед.; 12,5 ч — при сроке 32—39 нед., 11ч — после 40 нед. Клиренс препарата составляет всего 25% очищения взрослых и равен 17 мл/кг/ч (Хеман М., 1987). Постанатальный возраст определяет период полужизни индометацина в организме. В первый постнатальный день он более чем в 3 раза продолжительнее, чем в возрасте 10 суток — 71 и 21 ч соответственно (Мент Дж. и соавт.). С учетом перечисленных факторов индометацин назначают в дозе 0,1 мг/кг однократно у новорожденных с массой тела менее 1250 г; двукратно — в дозе 0,2 мг/кг с интервалом 12—24 ч — при гестационном сроке 34—36 нед. в возрасте до 8—14 дней; трижды — в дозе 0,3 мг/кг в возрасте старше 2 нед. и у всех доношенных детей. На терапию крайне слабо реагируют глубоконедоношенные дети с массой тела менее 1000 г на фоне ДН и все дети возраста более 25 дней. Чувствительность ОАП к индометацину может быть увеличена, если последний сочетать с дексазоном (0,1—0,3 мг/кг). В эксперименте и клинике такое сочетание увеличивало процент закрытия ОАП в 3 раза (Казио Мома Такао А., 1989). Однако 10-15% новорожденных вообще не реагируют на индометацин.

Основными побочными эффектами препарата являются нарушение функции тромбоцитов, гипербилирубинемия (вытеснение билирубина из комплекса с альбумином) и почечные дисфункции (блокада синтеза простагландинов в почках), поэтому противопоказаниями к его применению считают гипербилирубинемию более 200 мкмоль/л, О П Н и геморрагический синдром. Для профилактики олигурии индометацин рекомендуют применять с фуросемидом (5 мг/кг) или допамином (3—4 мкг/(кг · мин).

Хирургическая перевязка ОАП показана при отсутствии эффекта от 3-кратного использования индометацина, при широком артериальном протоке с за-

тянувшейся пневмонией и у детей старше 3 нед. Непосредственные показания формулируют по прогрессивно нарастающему P_aco2 до 60 мм рт.ст., растущей потребности в увеличении Fio_2 для поддержания Po_2 выше 80% и ИВЛ более 7–9 сут. Оптимальный срок лигирования артериального протока — вторая неделя жизни.

В последнее время альтернативным методом закрытия ОАП является коил-эмболизация протока спиралями Гиантурко в ходе проведения зондирования сердца. При отсутствии лечения до 42% пациентов погибают в возрасте до 45 лет от высокой ЛГ. Частота бактериальных эндокардитов составляет 0,45% от всех ОАП. У 0,6% пациентов с ОАП малого диаметра происходит спонтанное закрытие его в возрасте до 15 лет.

Профилактика возникновения ОАП и усугубления лево-правого шунта у недоношенных детей включает ограничение общего объема жидкости до 100-120 мл/(кг· сут.), и дозы натрия до 2-3 ммоль/(кг· сут.), коррекцию анемии, ацидоза, лечение сердечной недостаточности с использованием диуретиков и сердечных гликозидов.

При современных условиях ведения новорожденных детей летальность, связанная с ОАП, не превышает 1%.

Синдром персистирующего фатального кровообращения

Постнатальный персистирующий право-левый шунт через артериальный проток и/или овальное окно имеет в литературе несколько названий. Наиболее популярно — «синдром персистирующего фетального кровообращения» (ПФК), но отсутствие плацентарного кровообращения делает этот термин недостаточно точным. Патогенетически более правильным является название, учитывающее основной патофизиологический механизм этого патологического процесса — легочную гипертензию. Отсюда вторым конкурирующим термином считают «персистирующая легочная гипертензия новорожденных», при которой из-за значительного право-левого шунта увеличивается примесь венозной крови в системном кровотоке, приводящая к стойкой гипоксемии и цианозу, рефрактерным к оксигенотерапии. Степень гипоксемии обычно непропорциональна тяжести поражения легких.

ПФК встречается с частотой 1 случай на 1500 родов. В отделении реанимации новорожденных его диагностируют у 2–9% больных.

Причины легочной гипертензии новорожденных в зависимости от характера сосудистых изменений могут быть объединены в 3 группы:

1. Нарушения адаптации сосудов легких к становлению дыхания проявляются в том, что малые мышечные легочные артерии (менее 250 мкм), имея нормальное структурное развитие и анатомию, после рождения не расправляются из-за перинатального стресса: кровотечения, гипогликемии, гипокальциемии, полицитемии, аспирации мекония, гипоксии, бактериальной инфекции. Первоначально эти воздействия обусловливают спазм артерий, который разрешается сосудорасширяющими препаратами, но позднее длительная легочная гипертензия вызывает усиленное образование соединительной ткани вокруг гладкомышечных клеток, что уменьшает их способность в вазодилатации. Причины спазма не ясны, хотя доказано влияние на этот процесс эйкозаноид-

дов, вазоактивных субстанций нейроэпителиальных телец (серотонин, бомбезин), повреждения эндотелия

2 Задержка внутриутробного созревания сосудов легких проявляется в сохранении гипертрофии среднего слоя мышечных артерий ацинуса и в распространении гладкомышечных клеток на более дистальные легочные артериолы Подобные характеристики типичны для малого гестационного возраста Они обусловливают сохранение высокого сосудистого сопротивления и гипертензии Чрезмерный мышечный слой обнаружен не только в артериях, но и в венах Задержка развития сосудов отмечена у новорожденных, подвергавшихся хроническому внутриутробному стрессу и гипоксии, при некоторых ВСП (аномалиях легочного венозного дренажа, нарушении выхода из левого желудочка, синдроме гипоплазии левого желудочка) Более чем в 30% случаев она имеет идиопатический характер Особенность этого вида ПФК в том, что легочные сосуды при нем чрезвычайно предрасположены к спазму под влиянием гипоксии и ацидоза

3 Одновременное недоразвитие легких и легочного сосудистого ложа с повышенной мускуляризацией артериол — типичная морфологическая картина при врожденной диафрагмальной грыже У новорожденных, умерших при этом пороке развития, обнаружено нормальное соотношение артерий и альвеол, но абсолютное их число снижено на 1/3 и более Мышечный слой артериол у этих детей такой же толщины, как на фоне обструкции выхода из левого желудочка Как уменьшенный суммарный просвет сосудов, так и гипоксия и гиперкапния (следствие первого фактора) вызывают повышенное сопротивление легочному кровотоку, легочную гипертензию и право-левый шунт

Другими причинами этого вида ПФК могут явиться агенезия и гипоплазия почек, резус-конфликт, глубокая недоношенность

Патогенез начальных этапов ПФК определяют вышеперечисленные причины легочной гипертензии, на фоне которых возникает право-левый шунт Дальнейшее течение усугубляют два фактора гипоксия и гиперкапния, усиливающие гипертензию и замыкающие порочный круг, и объемная перегрузка левых отделов сердца Она, в свою очередь, приводит к сердечной недостаточности и отеку легкого Процесс переходит во вторую стадию к спастической легочной гипертензии присоединяется застойная (см рис 19 2)

Клинические проявления ПФК зависят от стадии нарушения гемодинамики, однако во всех случаях должен присутствовать кардинальный симптом праволевого шунта цианоз, не поддающийся воздействию 100% кислородом и положительным давлением на выдохе Последствия гипоксемии — стойкий метаболический ацидоз с pH крови менее 7,25 и BE больше — 10 ммоль/л Кровь, взятая из верхних и нижних конечностей, имеет разницу в pH более 0,01 Легочная гипертензия проявляется аускультативно либо акцентом II тона над легочной артерией и его расщеплением над верхушкой сердца, либо при слабости миокарда, наоборот, отсутствием II тона Рентгенограмма грудной клетки в этой стадии выявляет обеднение малого круга кровообращения и «прозрачные» легкие На ЭКГ — депрессия интервала ST в левых грудных отведениях

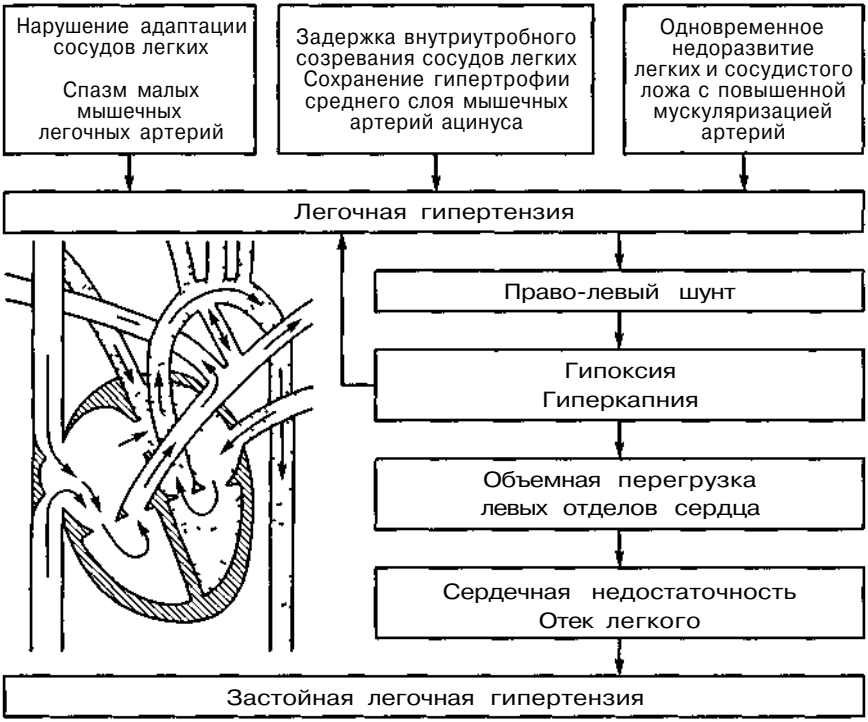


Рис 19 2 Патогенез синдрома персистирующего фетального кровообращения

Для оценки тяжести ПФК на этой стадии используют индекс оксигенации (ИО)

$$\text{ИО} = \frac{\text{MAP (см вод ст)} \times \text{Fio}_2 \times 100\ \%}{P_aO_2\ \text{(мм рт ст)}}$$

где MAP — среднее давление в дыхательных путях, если ребенок находится на традиционной вентиляции, или CDP, если на ВЧО ИВЛ,

FiO2 — фракция вдыхаемого кислорода,

Pa°2 ~ парциальное давление кислорода в артериальной крови пациента

Его величина, равная или превышающая 40, свидетельствует о 80% неблагоприятном прогнозе При второй стадии ПФК возникают клинические и рентгенологические признаки перегрузки малого круга в сочетании с кардио— и гепатомегалией Эта стадия может осложняться небактериальным тромбозом эндокарда с вегетациями на его поверхности, артиовентрикулярном и трехстворчатом клапанах В этих случаях присоединяются тромбоцитопения без ДВС и распространенные легочные тромбоэмболии Описаны также осложнения ПФК в виде инфарктов ЦНС Диагностику и дифференциальный диагноз желательно провести на максимально раннем этапе ПФК, так как результаты лечения тем лучше, чем раньше оно начато Вместе с тем сходная клиническая картина может быть при ВПС и заболеваниях легких К дифференциальной диагностике следует приступать у новорожденных с гипоксемией

(P_aO_2 <50 мм рт.ст.) и цианозом, рефрактерным к высоким концентрациям кислорода (Fio_2=0,8—0,1). Основными дифференциально-диагностическими тестами являются функциональные гипероксидные пробы (см. с. 240). При их интерпретации необходимо учитывать, что для легочной гипертензии наиболее чувствительным и специфичным считают гипервентиляционный тест. Однако только для первой стадии ПФК 100% специфичностью обладает положительная проба на дифференцированную оксигенацию, выполненная по результатам исследования артериальной крови в верхней конечности и нисходящей аорте (пупочная артерия) с выявлением разницы Po_2=10-15 мм рт.ст. Варианты пробы с применением пульсоксиметрии или транскутанного Po_2 малочувствительны, так как HbF имеет большее насыщение при более низком Po_2, чем HbA. Эти варианты обычно используют лишь при наблюдении за больным в динамике. В то же время отрицательная проба на дифференцированную оксигенацию не исключает ПФК, так как право-левый шунт может быть только через открытое овальное окно без ОАП. Специфических электрокардиографических признаков ПФК нет, но сочетание рефрактерной гипоксемии со смещением электрической оси сердца влево с гипертрофией левого желудочка чаще всего свидетельствуют о ВПС с легочной гипертензией.

Диагноз **ПФК** позволяет уточнить эхокардиография. М-эхо выявляет в этих случаях нарушение систолических временных интервалов, так как легочная гипертензия, увеличивая постнагрузку правого желудочка, удлиняет период изгнания с укорочением его времени. Их соотношение больше 0,5 предсказывает вероятность ПФК. При двумерной эхографии обнаруживают смещение межпредсердной перегородки справа налево и одновременно ОАП. Однако эти признаки могут также быть при некоторых пороках сердца (атрезия трикуспидального клапана и др.).

Лечение **ПФК** — одна из самых трудных задач в неонатологии, о путях решения которой нет единого мнения. Согласие существует только в том, что терапию в первую очередь следует начинать с ликвидации гипотермии, гипогликемии, гипокальциемии и метаболического ацидоза. Разногласия остаются в отношении подходов к лечению гипоксии и легочной гипертензии.

Традиционно считают, что необходимо добиваться адекватной оксигенации параллельно с активными мероприятиями по снижению давления в легочной артерии. Для этих целей используют ИВЛ в гипервентиляционном режиме, инфузию сосудорасширяющих препаратов и, как крайнюю меру, экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО).

Применение гипервентиляции обосновывали тем, что возникающие при этом гипокапния и алкалоз уменьшают спазм легочной артерии. Эффект наиболее выражен при P_aC02 около 25 мм рт.ст. и pH крови >7,55. Для достижения таких показателей необходим «жесткий» режим ИВЛ (Р вдоха — до 35 мм рт.ст., Р выдоха - в пределах 4-8 см вод.ст., соотношение времени вдоха и выдоха 1:1), критерием адекватности которого является Po_2>80 мм рт.ст. или насыщение крови кислородом более 90%. В последнее время большинство неонатологов отказалось от применения гипервентиляционного режима для лечения ПЛГН, и в настоящее время используют создание алкалоза лишь за счет метаболического компонента. Для этого больному добавляют внутривенно 3% раствор натрия гидрокарбоната. Рекомендуемый уровень P_aco_2 в этом случае - в пределах 35-45 мм рт.ст. (Мостовой А.В., 2003).

Для фармакологической ликвидации легочной гипертензии в настоящее время наиболее широко используют α-адренолитик короткого действия — толазолин и реже натрия нитропруссид, быстродействующий препарат, обладающий миотропным эффектом преимущественно на сосуды малого круга кровообращения. Показанием к их назначению служит рефрактерность к ИВЛ у больных с ПФК. Оба препарата вводят микроструйно внутривенно.

Инфузию толазолина начинают с ударной дозы 1–2 мг/кг в течение 2 мин, а затем переходят к поддерживающей - 1-2 мг/(кг>ч). Отменяют препарат постепенно. После того как больному удается снизить Fio_2 до 0,6, подобранную дозу снижают вдвое, и при Fio_2 0,5 — еще раз вдвое, но не быстрее, чем через 6 ч. Желательное место введения — вены головы. Ударная доза натрия нитропруссида составляет 5 мкг/(кг · мин) в течение 5 мин, поддерживающая — 2 мкг/(кг-мин). Скорость поддерживающей инфузии регулируют по уровню системного артериального давления так, чтобы не развивалась артериальная гипотензия. Эффективность терапии определяют по тому, насколько удается уменьшить концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе для получения нормальных величин Po_2 в артериализированной крови, а также электрокардиографически — по нормализации систолического показателя.

Кроме перечисленных препаратов, в эксперименте и единичных клинических исследованиях для лечения ПФК применяли простациклин, блокаторы кальциевых каналов (нифедепин), оксид азота. Однако оптимистических выводов для рекомендации этих препаратов в широкую практику пока еще нет.

Количество наблюдений по применению ЭКМО при ПФК прогрессивно нарастает с каждым годом. Показанием для нее считают резистентные к традиционной терапии случаи ПФК у детей с массой тела более 2000 г и ИО более 40 при отсутствии ВПС и геморрагического синдрома. Выживаемость, по данным различных авторов, после ЭКМО колеблется от 56 до 100%.

По мере накопления опыта в традиционной терапии ПФК среди неонатологов возрастает неудовлетворенность от применения этих подходов, что прежде всего объясняется все еще сохраняющейся высокой летальностью и большим процентом осложнений лечения. Так, по данным С.Хакман и соавт. (1985), гипервентиляционный режим ИВЛ в 47% осложнялся пневмотораксом, склонностью к артериальной гипотензии, олигурии, тромбоцитопении, повышенной кровоточивости, парезу кишечника. Все еще трудной и дорогостоящей процедурой остается ЭКМО.

Перечисленные факты, по-видимому, послужили причиной того, что в последние годы растет число сторонников более консервативного подхода к лечению легочной гипертензии (Ванг Дж. и др., 1985). Наиболее четко эту точку зрения высказал У.Лонг (1990), который считает, что при ПФК необходимо лечить предрасполагающую болезнь и ожидать, когда у ребенка состояние улучшится спонтанно. «Меньшая терапия является лучшей терапией. Время — лучший лекарь, чем какие-либо активные воздействия». Диагноз ПФК не должен быть диктатом к гипероксии и «жесткой» ИВЛ. Их используют только при абсолютной необходимости. Ребенка с легочной гипертензией следует вести так тщательно и неинвазивно, насколько это возможно. Однако справедливость этих положений окончательно еще не доказана достаточной статистикой.

КАРДИОМИОПАТИИ

Под кардиомиопатиями понимают ненормальное уменьшение систолической сократимости или диастолического расслабления сердца. В периоде новорожденное™ эти состояния всегда сопровождаются кардиомегалиеи и различной степенью сердечной недостаточности, а также, в зависимости от преобладающей дисфункции какого-либо из желудочков, шунтированием крови из одного круга кровообращения в другой. В этом возрасте кардиомиопатии обычно встречаются при метаболических, в том числе и постасфиксических, расстройствах, у детей от матерей, страдающих сахарным диабетом, при болезни Помпе, эндокардиальном фиброэластозе и миокардитах.

Метаболические кардиомиопатии у новорожденных являются следствием гипоксии, ацидоза, гипогликемии, гипокальциемии, полицитемии. Эти факторы могут действовать как раздельно, особенно у недоношенных и детей с малой для своего гестационного возраста массой, так и совместно при асфиксии и в постасфиксическом периоде.

Патогенез не всегда ясен. Нарушение функции миокарда при гипогликемии, возможно, связано с гипоксией, которая либо предшествует снижению уровня глюкозы в крови, либо развивается как его осложнение. Гипоксия в этих случаях через неизвестные механизмы ингибирует использование миокардом его относительно больших запасов гликогена. Гипокальциемия снижает сократимость миокарда, так как ограниченное количество саркоплазматического ретикулума мало влияет на внутриклеточную концентрацию кальция и повышает ее зависимость от поступления электролита из внеклеточного пространства. Ацидоз как следствие значительной гипоксии нарушает взаимоотношения между кальцием и тропонином и связывает адренорецепторы, уменьшая их чувствительность к катехоламинам, вторично снижая сократимость миокарда. Легочная гипертензия, сопровождающая ацидоз, нарушает кровообращение в субэндокардиальном слое правого желудочка; сниженный сердечный отток, в первую очередь, осложняется уменьшением коронарного кровотока. В конечном итоге эти процессы еще больше снижают эффективную работу сердца.

При асфиксии и в постасфиксическом периоде все эти факторы действуют сочетанно; кроме того, одновременно нарушается коронарный кровоток, что обусловлено уже упомянутым снижением сердечного оттока и обструкцией коронарных сосудов неясного генеза. Развивается острая коронарная недостаточность, или транзиторная ишемия миокарда новорожденных, осложняющаяся кардиомиопатией.

Метаболические кардиомиопатии. Клиническая картина неспецифична. Исключение составляет транзиторная ишемия миокарда новорожденных. Она чаще возникает у доношенных детей с асфиксией с оценкой по Апгар через 1 мин менее 3 баллов и pH крови при рождении 6,9—7,1 либо после травматичных родов. В течение нескольких часов после рождения у ребенка развиваются ацидоз, признаки СДР и СН, иногда артериальная гипотензия и шок. Аускультативно: сердечные тоны резко приглушены, нередко имеют ритм галопа, слева у нижнего края грудины можно выслушать систолический шум, обусловленный регургитацией через трикуспидальный клапан. Иногда выражен апикаль-

ный систолический шум — следствие регургитации через митральный клапан. На рентгенограмме грудной клетки: всегда кардиомегалия и часто диффузный отек легких. При преобладании левожелудочковой недостаточности с артериальной гипотензией могут быть признаки обеднения малого круга кровообращения, что в сочетании с рефлекторным цианозом свидетельствует о наличии право-левого шунта.

Окончательно диагноз подтверждают электрокардиографические и эхокардиографические исследования. На ЭКГ обнаруживают уплощение или инверсию зубца Т в одном или нескольких отведениях, депрессию или смещение интервала ST выше изоэлектрической линии, патологические зубцы Q. При эхокардиографии видны регургитация через трикуспидальный клапан и уменьшение сократимости миокарда, чаще задней стенки левого желудочка.

Лечение прежде всего должно быть направлено на ликвидацию предрасполагающих метаболических расстройств и терапию сердечной недостаточности. Иногда одно-двухдневное назначение салуретиков и β-адренергических доз допамина оказывает драматический эффект. При тяжелой асфиксии лечение обязательно проводят на фоне ИВЛ.

Прогноз при отсутствии кардиогенного шока благоприятный и выживаемость зависит только от тяжести сопутствующих патологических состояний. Шум обычно исчезает в течение двух недель, ЭКГ-изменения в течение нескольких месяцев. При кардиогенном шоке прогноз, как правило, сомнительный.

Кардиомиопатия у детей от матерей с сахарным диабетом представляет собой гипертрофический тип с асимметричным утолщением перегородок сердца, динамическим субаортальным стенозом, изменением фибрилл. Иногда имеется также гипертрофический стеноз выхода из правого желудочка. У большей части новорожденных, родившихся от матерей с диабетом, кардиомиопатия протекает бессимптомно, и лишь в 30% случаев встречается кардиомегалия. Только у 5—10% детей имеется сердечная недостаточность, которая чаще возникает при некорригированном уровне глюкозы у матери.

Эти новорожденные обычно одутловаты, у них рано появляется желтушность кожи. Уже в первые минуты после рождения могут быть признаки СДР и глубокий цианоз. Систолический шум над аортой усиливает подозрение о наличии кардиомиопатии. На рентгенограмме грудной клетки выявляют кардиомегалию и признаки отека легких. Электрокардиографическая картина неспецифична, но может быть обнаружена ранняя гипертрофия левого желудочка. Основой диагностики является эхокардиография, свидетельствующая о гипертрофической кардиомиопатии. Ультразвуковое исследование важно также из-за того, что в этой группе детей частота ВПС в 5 раз больше обычного.

Лечение прежде всего включает поддерживающую терапию: по показаниям ИВЛ, ликвидация гипогликемии, гипокальциемии, гипомагниемии, полицитемии. Сложность возникает при сопутствующей сердечной недостаточности. Большинство современных авторов считает, что сердечные гликозиды у этих детей противопоказаны, так как они уменьшают объем камер сердца и увеличивают обструкцию, затрудняющую кровоток. Хороший эффект оказывает раннее и длительное применение адреноблокаторов (обзидана). Реже используют блокаторы кальциевых каналов как более опасные у новорожденных.

Прогноз благоприятный. В большинстве случаев симптоматика кардиомиопатии исчезает к концу первого месяца жизни, а к 6—12 мес. окончательно регрессируют патологические изменения.

Болезнь Помпе (болезнь накопления гликогена, гликогеноз II типа) — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, которое характеризуется отсутствием лизосомальных кислых а-1,4-глюкозидаз (кислых мальтаз), что приводит к чрезмерному накоплению гликогена в лизосомах тканей. Макроскопически выявляют утолщение стенок обоих желудочков при нормальном миокарде предсердий.

При рождении клинические симптомы имеются у 25—90% больных. Характерны увеличенный язык, затрудняющий дыхание, генерализованная мышечная слабость, нарушение акта сосания. Ребенок плохо прибавляет массу тела. Сердце всегда увеличено в размерах, можно выслушать «мягкий» вариабельный систолический апикальный шум. Печень не увеличена. Нарушения метаболизма глюкозы нет. Типична ЭКГ: укорочение интервала PQ, очень высокий и часто широкий комплекс QRS в левых прекардиальных отведениях, изменена фаза реполяризации с нарушением зубца Т и дугообразным интервалом ST. Эхокардиографически выявляют сильную гипертрофию стенок всех отделов сердца (иногда больше левого желудочка) с резким уменьшением их полостей во время систолы. В раннем периоде нарушение сократимости отсутствует, оно развивается позже одновременно с дилатацией желудочков. Симптомы сердечной недостаточности появляются к концу первого — началу второго месяца жизни и приводят к смерти в возрасте до 1 года.

Диагноз ставят с учетом семейного анамнеза и по данным биопсии скелетных мышц, содержащих депозиты гликогена в клетках с отсутствием кислых гликозидаз.

Специфических методов лечения нет. При поддерживающей терапии ЗСН нужно учитывать опасность применения сердечных гликозидов.

Фиброэластоз эндокарда характеризуется присутствием на внутренней поверхности левого желудочка, реже левого предсердия, правого желудочка и клапанов сердца, белой блестящей фиброэластической мембраны, представляющей собой диффузно утолщенный эндокард. Сердце значительно увеличено в размерах, полости его резко расширены.

По Д.Фишеру (1986), частота фиброэластоза эндокарда составляет 1:70 000 новорожденных. Существует несколько теорий его происхождения (инфекционная, гипоксическая, генетическая и гемодинамическая). Он может быть первичным и изолированным, либо вторичным по отношению к обструктивным процессам на выходе из левого желудочка (стеноз и коарктация аорты). Заболевание следует заподозрить при нарушениях ритма и миокардите новорожденных. Эти больные похожи на детей с сепсисом и пневмонией.

Симптомы сердечной недостаточности могут присутствовать при рождении ребенка, но чаще появляются в более позднем возрасте. Одним из самых частых симптомов в неонатальном периоде является ритм галопа и пансистолический апикальный шум. Может также выслушиваться шум, характерный для регургитации через митральный клапан. Типична ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка и инверсии зубца Т в I, II и левых прекардиальных отведениях. Эхокардиографически выявляют крайнюю дилатацию левого желудочка

и лишь умеренное утолщение его стенки с эхоплотным эндокардом. Фракция изгнания укорочена.

Лечение не разработано, применяют только поддерживающую терапию сердечными гликозидами и диуретиками продолжительностью до 2—3 лет. Если симптоматика сердечной недостаточности появляется в первые дни жизни, то, по Д.Фишеру (1990), прогноз всегда фатальный.

МИОКАРДИТЫ

Миокардит новорожденных — заболевание преимущественно вирусной этиологии, которое может протекать либо в виде изолированного поражения миокарда, либо является частью генерализованного воспалительного процесса наряду с энцефалитом и гепатитом. Частота его, по данным Д.Фишера с соавт. (1980), составляет 1 случай на 80 000 новорожденных.

И.М.Воронцов и Р.В.Болдырев (1984) считают, что в первые недели жизни миокардит проявляется в 3 формах: раннего и позднего антенатального и острого постнатального кардитов.

Ранний антенатальный кардит чаще всего, по-видимому, вызывается персистированием краснухи или вируса простого герпеса, которые поражают плод в первые месяцы беременности. По У.Джаксон и У.Пински (1990), 21% матерей, перенесших краснуху до 4 мес. гестации, родили детей с миокардитом, диагностированным в первые сутки жизни. В литературе не исключают связи этой формы заболевания с фиброэластозом эндокарда. Г.Хатчине и С.Вай (1972), проанализировав результаты аутопсии 60 новорожденных с морфологически подтвержденным миокардитом и фиброэластозом, в 64% случаев обнаружили сочетание этих процессов при анамнестически выявленных ранних гестационных сроках заражения. Ранний антенатальный кардит обычно проявляется хронической кардиомиопатией.

Поздний антенатальный и особенно острый постнатальный кардиты могут быть любой вирусной этиологии. У.Брэмптон и Р.Джаго (1990) собрали в литературе сведения о миокардитах детей раннего возраста, осложнивших инфекции, вызванные 18 разновидностями вирусов. Однако наиболее частыми возбудителями у новорожденных являлись энтеровирусы групп Коксаки А и В и ECHO. Заражение происходит от матери или персонала, у которых могут быть бессимптомные формы заболеваний. У новорожденных обе формы кардитов протекают обычно в виде острой недостаточности кровообращения.

Патогенез недостаточности кровообращения при вирусных миокардитах связан с повреждением миофибрилл и с острым интерстициальным воспалением. В результате уменьшается сократимость миокарда и увеличиваются камеры сердца. Сердечный отток поддерживается только за счет тахикардии, а АД — централизации кровообращения. У новорожденных такая компенсация продолжается недолго. Расширение желудочков прогрессирует, возрастает давление их наполнения. В неонатальном периоде, несмотря на большее поражение левого желудочка, при миокардитах чаще развивается правожелудочковая недостаточность.

Клиническая картина заболевания вариабельна и зависит от пре- или постнатальных сроков заражения, наличия сопутствующих менингоэнцефалита

и гепатита, тяжести повреждения миокарда. Чаще всего энтеровирусная инфекция проявляет себя до 10-го дня жизни синдромом угнетения ЦНС, рвотой, диареей, желтухой. Относительно редко имеются признаки острой респираторной инфекции. Миокардит заставляет заподозрить прогрессирующие чрезмерная тахикардия, тахипноэ, бледность кожи, западение межреберных промежутков и «сопение» на фоне отсутствия аускультативных симптомов поражения легких. При позднем антенатальном кардите одним из ранних симптомов могут быть сердечные аритмии.

При легких формах миокардита (приблизительно 5% энтеровирусной этиологии) единственным доказательством повреждения сердца является умеренная кардиомегалия в сочетании с электро- и эхокардиографическими изменениями. На ЭКГ обычно виден низкий вольтаж комплекса QRS в aVFj, V_{i_2} и V_{s_6}. Инверсия зубца Т и депрессия ST в левых прекордиальных отведениях. При эхокардиографическом исследовании у новорожденных редко выявляют гипертрофию стенок желудочков, чаще обнаруживают дилатацию левых отделов сердца и уменьшение фракции изгнания. В первую неделю от начала постнатального кардита иногда выявляют эхонегативную зону между перикардом и эпикардом, свидетельствующую о выпотном перикардите, который, по выражению И.М.Воронцова и Р.В.Болдырева, имеет «эфемерный» характер.

Острый постнатальный кардит у новорожденных часто протекает злокачественно, особенно если он вызван вирусами Коксаки В 3–4 серотипа. В этих случаях быстро развивается циркуляторный коллапс, всегда значительная тахикардия, постепенно нарастают бледность и похолодание кожи, присоединяется СДР. Тоны сердца частые, отчетливо слышно расщепление II тона на верхушке сердца, ритм галопа. При сильной дисфункции отчетливо слышен III тон. Длительный грубый систолический шум ясно выслушивается в нижней трети слева и справа от грудины и над печенью. Он связан с регургитацией через трикуспидальный клапан. АД снижено, олигурия. Электро- и эхокардиографические данные подтверждают поражение миокарда. Тяжелое течение миокардита очень трудно отличить от септического шока. Дифференциальной диагностике помогает эпиданамнез.

Лечение, включающее инотропную поддержку и респираторную терапию, должно быть начато максимально рано. При легких формах миокардитов у новорожденных показана длительная дигитализация и простейшие методы оксигенотерапии. Используют низкую дозу насыщения дигоксином (0,02—0,03 мг/кг в течение 36—48 ч) на фоне неоднократного ЭКГ-контроля. При правожелудочковой недостаточности добавляют мочегонные средства (лазикс 0,5 мг/кг 2 раза в сутки) с обязательным контролем уровня калия в крови и, при необходимости, с коррекцией гипокалиемии. Полезны противовирусный иммуноглобулин и интерферон в первые 36 ч после заражения. Эффективность противовоспалительных средств не доказана. В настоящее время большинство авторов решает отрицательно вопрос о назначении кортикостероидов в остром периоде миокардита новорожденных, несмотря на то, что эти препараты улучшают функцию миофибрилл и уменьшают интерстициальный отек. Такое решение объясняют тем, что стероидные гормоны повышают репликацию вируса, угнетают функцию интерферона и вызывают некрозы миокарда. Кроме того, в литературе нет данных о контролируемых рандомизированных исследованиях,

которые доказывали бы клиническую эффективность кортикостероидной терапии.

Тяжелые формы заболевания нужно лечить более активно. Инотропную поддержку начинают с инфузии допамина (5-8 мкгДкг · мин)) и добутамина (5—10 мкг/(кг · мин)) и только после стабилизации гемодинамики через 2—3 сут. переходят к дигитализации. Одна из задач лечения в этих случаях — обеспечить оптимальное наполнение желудочков за счет дополнительной объемной нагрузки инфузионной терапией кристаллоидами. Скорость и объем инфузии регулируют так, чтобы поддержать ЦВД в пределах 12—15 см вод. ст. Если оно поднимается выше этого предела, больному назначают сосудорасширяющие препараты (натрия нитропруссид, каптоприл) и лазикс (2—4 мг/кг на введение). Больного переводят на ИВЛ ($Р_{мо}$ха - 20 мм рт.ст., $Р_{выдо}$ха - 2-4 мм рт.ст., Fio_2 <0,6), следует избегать гипероксии, так как в эксперименте доказано, что она увеличивает репликацию вируса в миокарде и в 3 раза повышает летальность у мышей.

Прогноз при легких формах заболевания, как правило, благоприятный. При тяжелых формах — летальность в первые 5—7 дней достигает 75% (У.Джаксон и У.Пински).

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Врожденные пороки сердца (ВПС) — одно из наиболее частых врожденных заболеваний. По многочисленным сводным статистикам, эти пороки развития встречаются в среднем с частотой 8 случаев на 1000 живорожденных детей и составляют 10% всех врожденных аномалий. Диагностическая частота отдельных форм порока значительно варьирует с разбросом от 0,05 до 0,35% из общей популяции живых младенцев (Фрид М., 1990) (табл. 19.9).

К возникновению ВПС у плода предрасполагают как генетические факторы, так и неблагоприятные влияния во внутриутробном периоде, особенно на 8—12-й неделе гестации, когда происходит эмбриональная закладка и формирование сердечно-сосудистой системы. Главенствующую роль играет состояние здоровья матери и патологические воздействия, нарушающие плацентарное кровообращение.

В настоящее время показано, что при хромосомных аномалиях частота ВПС возрастает в 5-10 раз (табл. 19.10).

ВПС нередко являются составной частью множественных пороков развития (МПР), сочетаясь при этом с врожденными патологическими синдромами (см. табл. 19.11, 19.12).

Все факторы, воздействующие на женщину в период беременности и результирующиеся в сердечно-сосудистых расстройствах у ее плода и новорожденного ребенка, могут быть разделены на две большие группы: факторы непосредственного повреждения и опосредованного влияния через маточно-плацентарный кровоток (см. табл. 19.13). Из первой группы прежде всего следует выделить тератогенное влияние некоторых инфекций и лекарственных препаратов, в том числе алкоголя. Особое место принадлежит диабету матери.

Возможность наследования ВПС доказывает также тот факт, что в семьях, где родители (особенно матери) имеют врожденные заболевания сердца, веро-

Таблица 19.9

Частота диагностирования различных врожденных пороков сердца
(ФридМ., 1990)

Вариант ВПС	Частота - 1 случай на количество живорожденных детей
Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	3000
Транспозиция больших сосудов (ТБС)	4500
Тетрада Фалло	5000
Коарктация аорты	5500
Гипоплазия левого желудочка	5500
ОАП	5500
Аномалия положения сердца	10 000
Дефект межпредсердной перегородки **(ДМПП)**	11 500
Стеноз легочной артерии	12 500
Атрезия легочной артерии	13 000
Общий аномалийный дренаж легочных вен	14 000
Аортальный стеноз	16 000
Единственный желудочек	18 500
Двойной выход из правого желудочка	20 000
Атрезия трикуспидального клапана	22 000
Общий артериальный ствол	23 000

Таблица 19.10

Врожденные пороки сердца при некоторых хромосомных абберациях

Популяция	Частота ВПС, %	Наиболее частые врожденные пороки сердца		
Общая популяция	1	ДМЖП	ОАП	ДМПП
4р	40	ДМЖП	ДМПП	ОАП
5р - (Cri du chat)	25	ДМЖП	ОАП	ДМПП
Аномалии группы С	25-50	ДМЖП	ОАП	
Трисомия 13-й пары хромосом (синдром Патау)	90	ДМЖП	ОАП	Декстро-версия
13 q-	50	ДМЖП		
Трисомия 18-й пары хромосом (синдром Эдварса)	99+	ДМЖП	ОАП	СЛА
18 q-	50	ДМЖП		
Трисомия 21-й пары хромосом (болезнь Дауна)	50	ДМЖП	АВ-канал	ДМПП
Тип Х0 (синдром Шерешевского-Тернера)	35	КА	АС	ДМПП
Тип XXXXV (синдром Клайнфелтера)	14	ОАП	ДМПП	

ятность возникновения аномалии у детей равна 3—5%. При пороках левой половины сердца эта частота возрастает до 10-15% (К.Нейл). У сиблингов частота повторных ВПС в семье возрастает до 20 на 1000 детей.

Таблица 19.11

Частота сочетания врожденных пороков сердца с другими врожденными пороками развития

Пороки развития	Процент сочетания с ВПС	Тип ВПС
Гидроцефалия	4,5-15	ДМЖП, АВ-канал, тетрада Фалло (ТФ)
Агенезия мозолистого тела	15	Не специфично
Атрезия пищевода/фистула	15-39	ДМЖП, ДМПП, ТФ
Дуоденальная атрезия	17	Не специфично
Аноректальные аномалии	22	Не специфично
Атрезия ануса	12	ТФ, ДМЖП
Агенезия почки	17-43	Не специфично
Подковообразная почка	39	Не специфично

Так, у женщин, перенесших краснуху в I триместре беременности, 70—80% детей имеют ВПС (Ш.К.Сэниэл). Частота ВПС новорожденных при алкоголизме матери в 3 раза больше обычного, а некорригированный сахарный диабет беременной предрасполагает к рождению ребенка с транспозицией больших сосудов, коарктациеи аорты или синдромом гипоплазии левого желудочка. Ro-антитела при системных васкулитах, по-видимому, являются основной причиной врожденного атриовентрикулярного блока.

Таблица 19.12

Врожденные пороки сердца при множественных сочетанных пороках развития

(Нейл К., 1990)

Синдром	Частота и тип ВПС	Симптомы
CHARGE	65% — конотрункальные аномалии (тетрада Фалло, общий артериальный ствол), аномалии дуги аорты (перерыв, сосудистое кольцо)	Колобома, врожденный порок сердца, атрезия хоан, задержка развития, генитоуринарные, ото-аномалии, генитальная гипоплазия
Диафрагм ал ьная грыжа	25% - ДМЖП, ТФ	Диафрагмальная грыжа, гипоплазия легкого
DiGeorge синдром	Часто — перерыв дуги аорты, ОАС, ДМЖП, ОАП, ТФ	Гипертелоризм, гипоплазия тимуса и паращитовидных желез, гипокальциемия, дефицит иммунитета
Фетальный алкогольный синдром	25%-30% -ДМЖП, ОАП, ДМПП, ТФ	Пренатальная задержка развития, микроцефалия, узкая глазная щель, умственный дефицит
VATER ассоциация	>50% - ДМЖП, другие дефекты	Вертебральные аномалии, атрезия ануса, ВПС, трахеопищеводная фистула, ренальная дисплазия, аномалии конечностей

Таблица 19.13

Заболевания и патологические состояния матери, влияющие на сердечно-сосудистую систему плода

Непосредственно повреждающие сердечно-сосудистую систему	Опосредованно влияющие через маточно-плацентарный кровоток
Инфекционные заболевания	Неинфекционные заболевания
Краснуха	Опухоли
Цитомегаловирус	Сахарный диабет
Энтеровирус	Пороки сердца
Токсоплазмоз	Анемии
Листериоз	Артериальная гипертензия
Сифилис	Почечная гипертензия
Неинфекционные заболевания	Астма
Феохромоцитома	Системные васкулиты (люпус-антикоагулянт)
Гипертиреоидизм	Инфекционные заболевания
Сахарный диабет	Цитомегаловирус
Системные васкулиты (Ro-антитела)	Энтеровирус
Лекарства и ксенобиотики	Стрептококк группы В
Алкоголь	Лекарства и ксенобиотики
Курение	Курение
Противосудорожные средства	Наркотики
Литий	Нестероидные противовоспалительные средства
Антидепрессанты	Обзидан
Наркотики	

Влияние тератогенных факторов наиболее опасно в период фетального органогенеза. Так, при их воздействии с 18-го по 20-й день гестации возможно формирование таких пороков, как транспозиция магистральных сосудов, тетрада Фалло, атрезия легочной артерии; 33 дня — общего артериального ствола и других сочетанных дефектов предсердной и желудочковой перегородки; 39 дней — ДМЖП, 50 дней — вторичных ДМПП. Коарктация дуги аорты может образовываться в более позднем периоде.

В заключение необходимо отметить еще два фактора риска рождения новорожденных с ВПС: беременность на грани детородного периода (15—17 лет и старше 40 лет) и ребенок малых сроков гестации (частота ВПС в 2 раза больше обычной).

Диагноз и дифференциальный диагноз. Неонатолог обычно проводит дифференциальный диагноз **ВПС** на основании данных анамнеза, физикального осмотра больного, рентгенографического исследования его грудной клетки и, по возможности, ЭКГ и анализа газов артериальной крови. Следует помнить, что, по М.Фриду, даже опытный кардиолог в этих условиях без специальных дополнительных методов исследования (эхокардиография и катетеризация сердца) ставит правильный топический диагноз только в 60—70% случаев, особенно при сопутствующих поражениях других органов и систем. Отсюда диагностика ВПС в неонатологии состоит в решении чисто тактической задачи: выделить тех больных, для которых необходимо лечение в первый месяц жизни, и, если нет условий для оперативной коррекции в ранние сроки, постараться продлить жизнь ребенка для проведения операции в более старшем возрасте.

Рис. 19.3. Схема оценки легочного кровотока и основные клинические проявления.

Основными клиническими признаками ВПС у новорожденных являются цианоз, приступы аноксии и сердечная недостаточность. Появление тотального цианоза кожи, слизистых оболочек, губ, конъюнктивы считается диагностическими признаками тяжелого ВПС при отсутствии других причин артериальной гипоксемии. Цианоз оценивается по оттенку, локализации и выраженности. Например, голубой оттенок характерен для тетрады Фалло, а фиолетовый — для транспозиции магистральных сосудов. Выраженность цианоза зависит от адекватности непосредственно легочного кровотока и от качества смешивания системного и легочного кровотока при сложных ВПС, таких как транспозиция магистральных сосудов (ТМС), вариантах единственного желудочка (ЕЖ), и при гипоплазии левых отделов сердца. Легочный кровоток считается сбалансированным, если насыщение гемоглобина кислородом (САТ) составляет от 70 до 85%. Соответственно снижение САТ ниже 70% говорит о неадекватном, а повышение выше 85% — об избыточном легочном кровотоке (рис. 19.3).

Существует три основных причины цианоза:

I. Право-левый веноартериальный шунт из-за внутрисердечных и дуктальных сообщений или выраженного стеноза легочного ствола.

II. Смешивание системного и легочного кровотока при ЕЖ.

III. Выраженный венозный застой в легких при левожелудочковой сердечной недостаточности.

Дифференцировать цианоз у детей с ВПС с цианозом при других, чаще легочных, заболеваниях можно простым гипероксическим тестом:

Без ***ВПС***

- Значительное повышение P_{O_2} — более 100 мм рт.ст.
- Значительное повышение САТ.
- ИВЛ с повышенным положительным давлением в конце выдоха **(PEEP):** болезнь гиалиновых мембран, аспирация мекония и др.

С ***ВПС***

- Незначительное повышение P_{O_2} — менее 100 мм рт.ст.
- Незначительное повышение САТ.
- ИВЛ с легкими параметрами.

Основными клиническими проявлениями сердечной недостаточности являются кардиомегалия, тахикардия, нарушения ритма, такие как ритм галопа, снижение напряжения пульса, шум, который имеет место всего у 15% новорожденных, отеки, кардиогенная гипотрофия.

Левожелудочковая СН проявляется одышкой, затруднением в кормлении и отказом от еды, «влажными легкими», отсутствием прибавок в весе.

Правожелудочковая СН - увеличением печени, отеками, расширением шейных вен.

Существует четыре основных группы новорожденных с СН:

Первая группа — новорожденные с миокардиальной дисфункцией, в которую входят дети, перенесшие асфиксию, сепсис, гипогликемические состояния и миокардиты.

Вторая группа - новорожденные с ВПС, связанными с перегрузкой давлением. К таким порокам относятся стенозы аорты, коарктации аорты, особенно предуктальные, и гипоплазия левых отделов сердца. В их основе лежит поддержание системного кровотока за счет легочной гипертензии и право-левого шунтирования крови через открытый артериальный проток. Поэтому закрытие ОАП приводит к синдрому малого выброса и декомпенсации сердечной недостаточности. Это группа так называемых протокозависимых новорожденных.

Третья группа — новорожденные с ВПС, связанными с перегрузкой объемом. К этой группе пороков относятся большие ДМЖП, ОАП, атриовентрикулярный канал, варианты ЕЖ без стеноза легочной артерии. В основе расстройств гемодинамики лежит легочная гиперволемия за счет снижения физиологического легочного сопротивления и, соответственно, усиление легочного кровотока с дилатацией желудочков сердца и проявлениями СН.

Рис. 19.4. Критические состояния при ВПС у новорожденных.

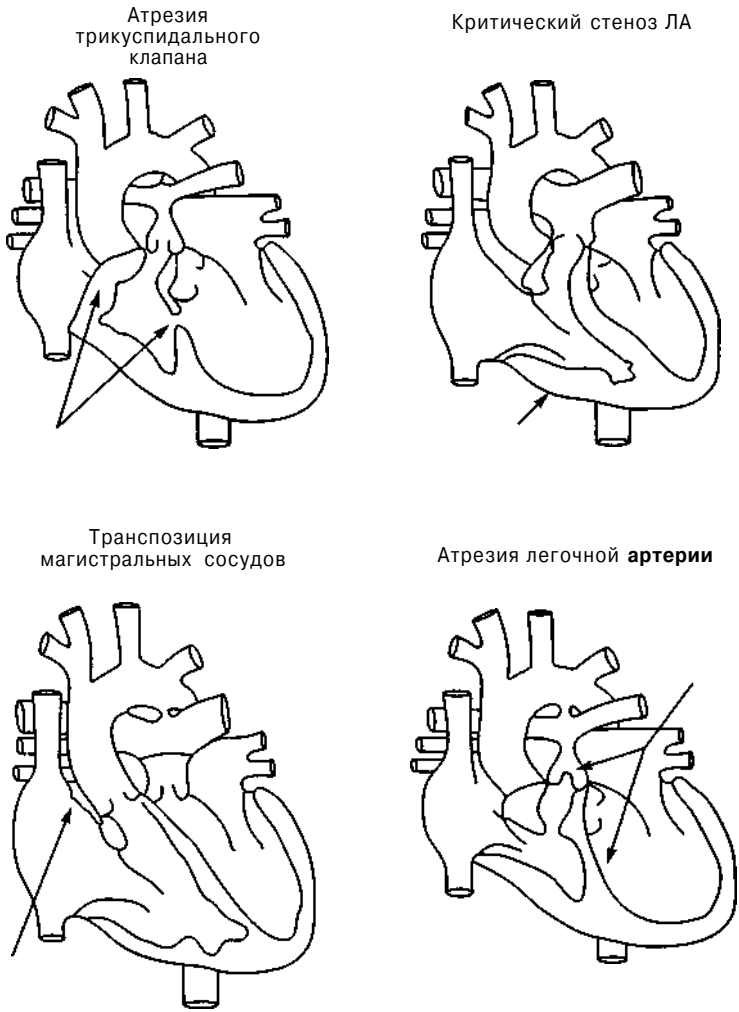


Рис. 19.5. Дуктус-зависимая легочная циркуляция.

Четвертая группа — новорожденные с аритмиями: тахиаритмиями, чаще суправентрикулярными, и брадиаритмиями, к ним относится врожденный полный атриовентрикулярный блок.

Причинами СН у детей первого месяца жизни выступают ВПС с обьемной перегрузкой (ДМЖП, ОАП, общий артериальный ствол и т.д.), аномалии миокарда (фиброэластоз эндокарда, вирусные инфекционные миокардиты, гликогенозы) и вторичная СН на фоне болезней почек, гипотиреоза, сепсиса.

Критические состояния у новорожденных с ВПС связаны с расстройствами гемодинамики вследствие протокозависимости. На рисунках 19.4—19.6 пред-

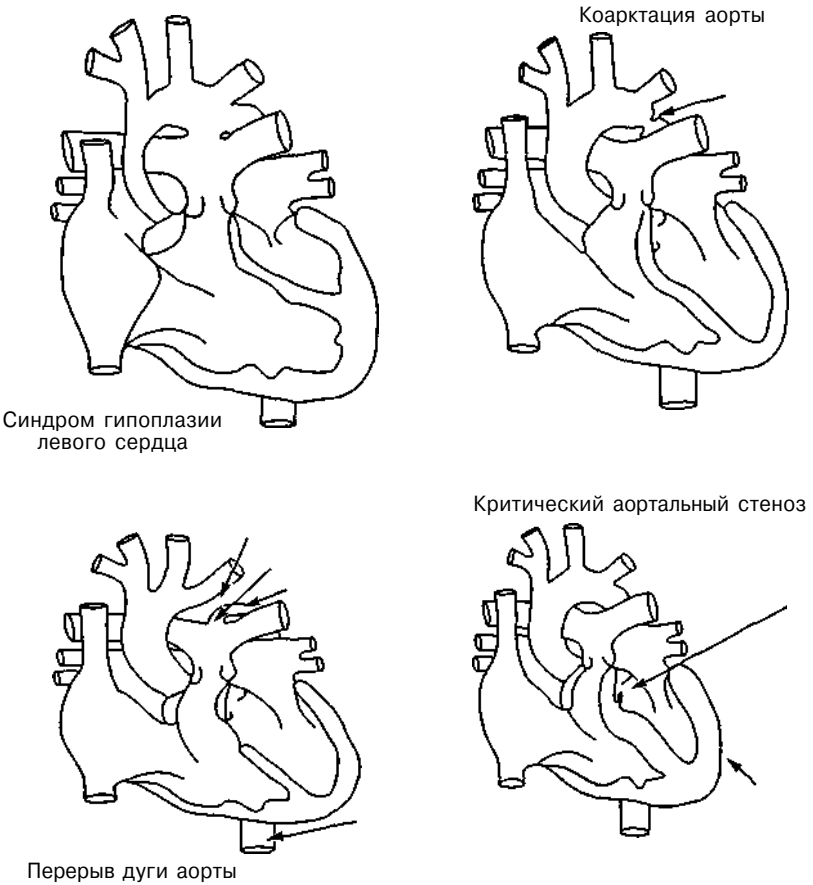


Рис. 19.6. Дуктус-зависимая системная циркуляция.

Таблица 19.14

Варианты протокозависимости при ВПС

Варианты протокозависимости	Первично в клинической картине
1. Улучшение смешивания легочного и системного кровотока 2. Возмещение легочного артериального кровотока	Гипоксемия
3. Улучшение системного кровотока	Низкий системный выброс

ставлены варианты гемодинамической зависимости ВПС от открытого артериального протока.

К первому и второму вариантам относятся транспозиции магистральных сосудов (ТМС), а также атрезия и критический стеноз легочной артерии. Первич-

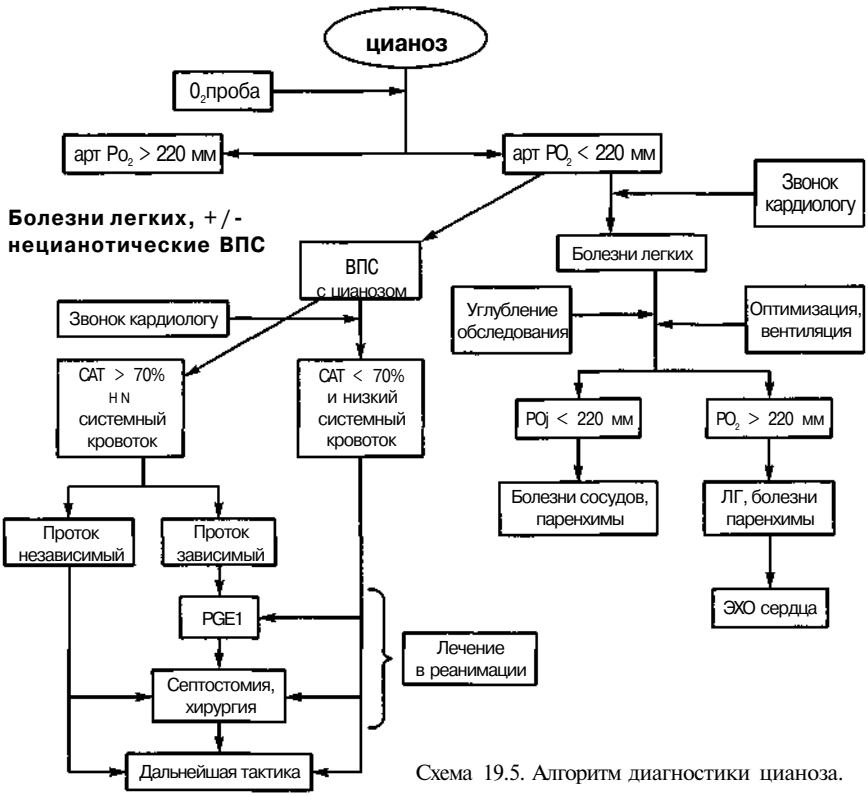


Схема 19.5. Алгоритм диагностики цианоза.

ным клиническим проявлением здесь выступает гипоксемия. К третьему варианту относятся предуктальная коарктация аорты и гипоплазия левых отделов сердца, в клинической картине которых первичен низкий системный выброс.

Подводя итоги сказанному, следует рассмотреть алгоритм дифференциальной диагностики цианоза (схема 19.5).

Существует пять последовательных ступеней постановки диагноза врожденного порока сердца:

I. Дифференциация цианотического или ацианотического ВПС.

II. Анализ клинических данных (клиническая картина, пульсации и кровотоки, II тон, шум, рентгенограмма грудной клетки — легочный кровоток и размеры сердца, ЭКГ).

III. Идентификация ВПС по клиническим находкам.

IV. Идентификация ВПС на основании перекрывающих симптомов.

V. Начало лечения (протокозависимость, СН, цианоз; шок-обьемная инфузия, инотропная поддержка, простагландины, эхокардиография, атриосептостомия, хирургия ВПС).

В таблице 19.15 приведен пример подобной комплексной оценки тех пороков сердца, диагностика и лечение которых необходимы в первую неделю жизни.

Таблица 19.15

Комплексная оценка пороков сердца, диагностика и лечение которых необходимы в первую неделю жизни

ВПС	Цианоз	Сердечные шумы	Сердечные тоны	Пульс	ЭКГ	Рентгенограмма грудной клетки
ТМС без шунтов	Постоянный в покое, вскоре после рождения	Короткий систолический шум на основании, не специфичен	Раздвоен и акцент 11 тона над легочной артерией	Хорошего наполнения	Поворот электрической оси вправо, гипертрофия правого желудочка	Узкое основание, сердце яйцеобразной формы. Сосудистый рисунок легких усилен
Атрезия легочной артерии	Прогрессирующий сразу после рождения	Тоже	Единый 11 тон над сосудами	Тоже	Среднее положение электрической оси, гипертрофия левого желудочка. Поворот электрической оси вправо, гипертрофия правого желудочка	Кардиомегалия, обеднение легочного кровотока
Синдром гипоплазии левого желудочка	Первоначально ацианотичен, позднее умеренный цианоз	Тоже	Единый II тон над сосудами, сильный акцент над легочной артерией	Слабого наполнения, застойная сердечная недостаточность	Поворот электрической оси вправо, гипертрофия правого желудочка	Кардиомегалия, обогащение легочного рисунка
Коарктация аорты	Отсутствует	На основании короткий систолический шум, проводящийся на спину	Раздвоенный II тон над сосудами	АД на руках повышено, на ногах - понижено	Гипертрофия левого желудочка, отклонение электрической оси влево	Кардиомегалия, легочный кровоток нормальный или обогащен

Длительное наблюдение	Консервативное лечение, при его неэффективности - операция	Срочное оперативное вмешательство
«Ацианотичные» пороки сердца: - Дефекты перегородок сердца - Комбинированные формы коарктации аорты - Изолированная коарктация аорты с АД >160мм рт.ст. - Недоношенные с ОАП без СН - «Цианотичные» пороки сердца без прогрессивного нарастания гипоксии	«Ацианотичные» пороки сердца: - Синдром гипоплазии левого желудочка - терапия $ПГЕ_2$ - Комбинированная коарктация аорты с ЗСН - Изолированная коарктация аорты с АД < 160 мм рт.ст. на фоне каптропила - Изолированная коарктация аорты с ЗСН на фоне $ПГЕ_2$ - Недоношенные с ОАП при неэффективности 2-3 курсов индометацина	«Цианотичные» пороки сердца, осложненные прогрессирующими гипоксией или ЗСН:* - Транспозиция магистральных сосудов - Изолированный стеноз легочной артерии - Тетрада Фалло - Атрезия трикуспидального клапана

Примечание. * Выбор характера оперативного вмешательства - паллиативное (баллонирование или шунтирование) либо радикальная коррекция порока - диктуют тяжесть состояния больного, опыт хирурга и характер аномалии.

Схема 19.6. Алгоритм диагностики и выбора лечения основных врожденных пороков сердца.

Лечение. На схеме 19.6 приведен алгоритм диагностики и выбора лечения основных ВПС, представляющих проблему в раннем постнатальном периоде.

Основные моменты лечения критических состояний при ВПС:

- Кислородотерапия (не всегда).
- Коррекция метаболического ацидоза.
- Коррекция гипогликемии.
- Интубация, ИВЛ.
- Инотропная терапия, дигоксин.
- Мочегонные.
- Температурный режим (кувез).
- Парентеральное питание.
- Простагландины, индометацин.
- Атриосептостомия.
- Хирургия ВПС.

В тех случаях, когда заболевание осложняется сердечной недостаточностью (СМСВ или аритмией), их лечат в соответствии с принципами, изложенными выше при описании каждого из этих патологических состояний. При ВПС, компенсированных в первые дни жизни открытым артериальным протоком и декомпенсирующихся по мере его закрытия, поддерживают ОАП при помощи простагландина Е] ($ПГЕ_{т5}$ простенон). Показания к его применению могут возникать при следующих ВПС:

1. Обструктивные аномалии правого сердца, атрезия легочной артерии, атрезия трикуспидального клапана, тяжелые формы тетрады Фалло, критический стеноз легочной артерии, тяжелые формы болезни Эпштейна.

2. Аномалии дуги аорты и левого сердца, тяжелые формы коарктации аорты, прерванная дуга аорты, синдром гипоплазии левого желудочка.

3. ТМС с интактной межжелудочковой перегородкой и неадекватным смешиванием.

Таблица 19.16

Тактика лечения при критических ВПС «синего» типа

Лечение	ВПС с протокозависимым легочным кровотоком	ВПС с протокозависимым системным кровотоком
Простагландин Е!	Да (следить за Po_2)	Да (следить за метаболическим ацидозом)
ИВЛ, интубация	Если нуждается и для транспортировки	Да
PEEP	Нет	Да (8-10 мин)
Кислород	Да	Нет
Мочегонные	Если нуждается	Да
Дигоксин	Нет	Нет
Инотропы	Скорее нет	Скорее да
Показатели крови	Hct>45%	Hct>45%

Простенон назначают в виде длительной инфузии в первоначальной дозе 0,05—0,1 мкг/кг в 1 мин. В последующем при необходимости она может быть повышена до 0,5 мкг/кг в 1 мин. Максимальная реакция у цианотичных больных — через 1,5 ч (с колебаниями от 15 мин до 4 ч). Эффективность проявляется повышением чувствительности к Po_2 и уменьшением клинических проявлений ЗСН. Кроме лечебного воздействия, простенон может быть использован и как диагностический тест.

Дефект межжелудочковой перегородки

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — самый частый ВПС (20—33% от всех ВПС). Около 15% всех ДМЖП требуют терапевтического или хирургического лечения. По локализации различают следующие типы ДМЖП:

1. Перимембранозные (60% всех ДМЖП). Дефекты этой локализации имеют тенденцию уменьшаться в размерах вследствие прирастания тканей трехстворчатого клапана, что приводит к клиническому улучшению в течение первого года жизни.

2. Отточные (5—8% всех ДМЖП у представителей европейской расы, 29% — у монголоидов). Не имеют тенденции к спонтанному закрытию и почти всегда требуют хирургического лечения. Клиническое улучшение возможно вследствие развития инфундибулярного (подлегочного) стеноза.

3. Приточные (5—8% всехДМЖП). Могут уменьшаться за счет прирастания структур трикуспидального клапана.

4. Мышечные (5—20%) имеют тенденцию к спонтанному закрытию даже в случае больших размеров дефекта, за исключением принадлежащих к отточной части МЖП.

Заподозрить наличие ДМЖП позволяет характерный систолический шум, степень выраженности которого зависит от размеров дефекта и состояния легочных сосудов (чем меньше дефект и ниже легочное сосудистое сопротивление, тем громче шум). Родители предъявляют жалобы на учащенное дыхание ребенка, вялое сосание, замедление прибавок веса и роста.

В диагностике решающее значение имеет эхокардиография и катетеризация полостей сердца. Эти методы позволяют точно локализовать и определить размер дефекта и степень шунтирования крови.

В зависимости от размера дефекта выделяют следующие виды ДМЖП:

1. ДМЖП малого размера.

Все дети с подозрением на ДМЖП подлежат УЗИ. Дети, у которых к 6-месячному возрасту не возникло признаков недостаточности кровообращения (НК) или легочной гипертензии (ЛГ), лечатся консервативно. Основное значение для больных этой группы имеет профилактика вторичного эндокардита. Больные подлежат УЗИ 1 раз в 6 мес. для контроля за уменьшением размеров дефекта и исключения возможного развития аортальной недостаточности.

2. ДМЖП большого и среднего размера, вызывающие недостаточность кровообращения.

У пациентов с такими дефектами НК развивается обычно с конца первого — начала второго месяца по мере снижения сосудистого легочного сопротивления; больные подлежат лечению дигоксином и мочегонными.

Лечение начинают с насыщения дигоксином в дозе 0,075 мг/кг с последующим переходом на поддерживающую дозу — 0,015 мг/кг в сутки в 2 приема. Фуросемид используется 1–2 раза в сутки в дозе 1–3 мг/кг в течение первых 2–3 дней с обязательным контролем уровня калия (лабораторно и по ЭКГ). Если необходимо длительное лечение мочегонными, то используют комбинацию фуросемида (2 мг/кг/сут.) с верошпироном (2 мг/кг/сут.). При недостаточной эффективности терапия усиливается каптоприлом в дозе 1–3 мг/кг/сут. в 3 приема с последующим увеличением дозы до 5 мг/кг/сут. при обязательном контроле АД. Критерием адекватности консервативной терапии являются ликвидация признаков НК, нормализация весоростовых прибавок, отсутствие повторных пневмоний, признаков ЛГ. В этом случае оперативное лечение откладывают до 1—1,5 лет в надежде на спонтанное уменьшение размеров дефекта. Если консервативная терапия не эффективна, ребенок подлежит оперативному лечению, независимо от возраста и массы тела. Возможны два варианта оперативного лечения:

- радикальное закрытие дефекта заплатой в условиях искусственного кровообращения и гипотермии;
- операция сужения легочной артерии (по Мюллеру). Эта операция выполняется при наличии множественных ДМЖП или в тех случаях, когда состояние ребенка не позволяет ему перенести искусственное кровообращение. После операции Мюллера закрытие ДМЖП с одновременным устранением сужения легочной артерии производится через 1–2 года.

3. ДМЖП большого размера в сочетании с легочной гипертензией.

Эту группу составляют дети более старшего возраста, а также маленькая группа больных, у которых признаки ЛГ выявляются с рождения.

Клиническими признаками Л Г является резкое усиление II тона на основании сердца, который становится единичным. Шум ДМЖП резко ослаблен или отсутствует. Иногда выслушивается шум легочной регургитации (шум Грэхема—Стилла). Признаков НК нет. В ряде случаев выявляется незначительный цианоз вследствие право-левого сброса на ДМЖП. Подозрение на наличие ЛГ является абсолютным показанием к зондированию сердца для решения вопроса о степени и обратимости изменений легочных сосудов. Если изменения сосудов оцениваются как обратимые (изменяется соотношение легочного и системного кровотоков в пользу увеличения легочного в 1,5–2 раза), ребенок подлежит оперативному лечению. Если изменения сосудов легких необратимы, оперативное лечение не показано. Этим больным выставляется диагноз синдрома Эйзенменгера.

Опасность для пациента представляют:

- инфекционные осложнения (бактериальный эндокардит, медиастинит);
- нарушения ритма;
- недостаточность кровообращения;
- анемия, связанная с наличием вторичной инфекции, либо гемолитическая, из-за гемолиза эритроцитов на синтетической заплате.

Перечисленные осложнения требуют пребывания в специализированном лечебном учреждении.

Тетрада Фалло

Тетрада Фалло (ТФ) — наиболее распространенный ВПС, протекающий с цианозом. Порок составляет около 10% от всех ВПС. Классическая ТФ характеризуется наличием четырех признаков: дефекта межжелудочковой перегородки, стеноза легочной артерии, декстрапозицией аорты («верхом» сидящая над дефектом аорта) и гипертрофия правого желудочка.

Наиболее типичным является наличие стеноза выходного отдела правого желудочка вследствие его гипоплазии или гипертрофии мышц. Примерно треть больных имеет только инфундибулярный стеноз. У остальных стеноз является многокомпонентным, включающим стеноз клапана легочной артерии, гипоплазию фиброзного кольца клапана, гипоплазию ствола легочной артерии, гипоплазию ветвей легочной артерии, вплоть до недоразвития всего легочно-артериального дерева (всевозможные варианты атрезии ЛА). Инфундибулярный стеноз нередко является динамическим и может усиливаться в ответ на адренергическую стимуляцию, а также прогрессировать по мере увеличения гипертрофии мышц в этой области. ДМЖП при ТФ большой, включает мембранозную часть перегородки и обычно по своим размерам соответствует диаметру аорты. Дефект располагается под клапаном аорты, при этом основание ее оказывается частично смещенным в сторону правого желудочка. Это обусловливает беспрепятственный ток крови в аорту из обоих желудочков в систолу. Смещение аорты более чем на 50—70% некоторыми авторами расценивается как «двойное отхождение сосудов от правого желудочка». У 3—15% больных с ТФ могут быть множественные дефекты в МЖП, обычно в мышечной ее части. Правосторонняя дуга аорты встречается у 25% пациентов. Направление и величина сброса через межжелудочковый дефект зависит от соотношения системного сосудистого сопротивления и сопротивления кровотоку через стенозированный выходной тракт правого желудочка, клапан легочной артерии, легочную артерию с ее ветвями. Благодаря большому нерестриктивному дефекту в МЖП оба желудочка функционируют как единая полость, развивая одинаковое давление в систолу. В большинстве случаев сопротивление легочного стеноза превышает системное сосудистое сопротивление, и оба желудочка выбрасывают кровь преимущественно в аорту, что обусловливает системную десатурацию. Так как степень стеноза варьирует у разных больных, существует широкий спектр клинических проявлений — от экстремального цианоза, тяжелой гипоксии, приводящей к смерти в период новорожденное™, до «розовых» или «ацианотичных» форм, имеющих относительно лучший прогноз. Факторы, изменяющие системное сосудистое сопротивление, а также влияющие на степень мышечной обструкции на уровне инфундибулюма, могут менять степень цианоза у одного и того же больного. Увеличение содержания катехоламинов в крови, любой стресс вызывают спазм выходного отдела правого желудочка, усиливая право-левый шунт и цианоз. Одышечно-цианотические приступы наблюдаются у 20—70% больных, наиболее часто в возрасте 2—3 мес. Эти приступы обычно провоцируются плачем, кормлением или дефекацией, т.е. ситуациями, которые увеличивают потребление кислорода со снижением Po_2 и pH, а также с увеличением Pco_2. Это ведет к гипервентиляции, повышению венозного возврата, увеличению право-левого шунта и дальнейшему увеличению Pco_2 и pH. Гипоксия приводит к снижению системного сосудистого сопротив-

ления при относительно фиксированном сопротивлении стеноза легочной артерии, что увеличивает право-левый шунт. Этому может способствовать также спазм выходного отдела правого желудочка. Одышка как компенсаторный механизм не усиливает у этих больных легочный кровоток, а лишь усиливает потребность в кислороде. Приступы характеризуются внезапным началом тахикардии, одышки и усилением цианоза, что может привести к судорогам, потере сознания и иногда к смерти (рис. 19.7).

Физикальное исследование позволяет выявить цианоз у большинства больных, а также последствия гипоксии в виде утолщения ногтевых фаланг пальцев с деформацией ногтей (в виде часовых стекол). Эти изменения появляются через 6—12 мес. после развития видимого цианоза. Аускультативно определяется грубый систолический шум вдоль левого края грудины, связанный с градиентом давления на легочном стенозе. При очень маленьком легочном кровотоке шум может ослабевать и даже исчезать. При полной атрезии ЛА слышен лишь систолодиастолический шум артериального протока или аортолегочных коллатералей. ЭКГ обычно показывает умеренное отклонение вправо, отражая гипертрофию правого желудочка. На рентгенограмме сердце обычно нормальных размеров с характерной тенью в виде «башмачка» с закругленным и приподнятым контуром верхушки и западающим контуром ЛА. УЗИ является основным диагностическим методом, позволяющим определить все анатомические детали, что достаточно для определения тактики хирургического лечения. Только крайняя форма ТФ с атрезией легочной артерии требует зондирования полостей сердца с контрастным исследованием сосудистого русла легких и определения анатомии аортолегочных коллатералей. Без хирургического лечения около 30% больных погибает в сроки до 6 мес. жизни. Наиболее частая причина смерти — гипоксия, которая имеет тенденцию усиливаться с возрастом. Другие потенциально смертельные осложнения — это полицитемия, тромботическая легочная артериальная обструкция, церебральные тромбозы и абсцессы и подострый бактериальный эндокардит.

Лечение грудного ребенка с ТФ направлено на предотвращение гипоксических приступов путем своевременной коррекции анемии, дегидратации, гипотензии и ацидоза. Наличие гипоксического криза требует немедленной дачи кислорода, морфина (0,1—0,2 мг/кг) или обзидана (0,01-0,15 мг/кг внутривенно медленно). При безуспешности этих мер следует переводить ребенка на ИВЛ, компенсировать КОС крови и ставить вопрос об экстренном хирургическом лечении. Хирургическое лечение включает создание системно-легочных шунтов и радикальную коррекцию порока. Паллиативной операцией выбора в настоящее время считают создание анастомоза между подключичной артерией и ветвью ЛА. Операция выполня-

Механизм гипоксического приступа

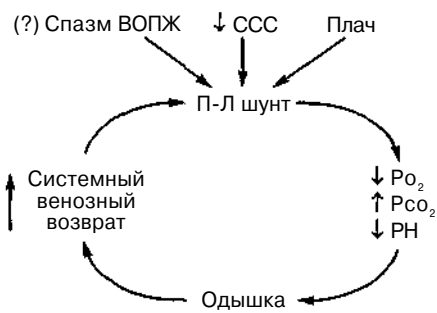


Рис. 19.7. Механизм гипоксического приступа.

ется через боковую торакотомию и возможна даже у очень маленьких новорожденных при условии владения микрохирургической техникой. Этот анастомоз можно выполнять при помощи сосудистого протеза (модифицированного), не пересекая подключичную артерию, и собственной подключичной артерии (классической). Данное оперативное вмешательство названо операцией по Блелок—Таусиг (по фамилиям авторов, впервые ее выполнивших). Летальность при ней в группе больных до 1 года составляет 1—5%. Радикальная коррекция порока может осуществляться в любом возрасте при соответствующем техническом оснащении и высокой квалификации хирурга. Радикальная коррекция заключается в закрытии дефекта МЖП заплатой и устранении легочного стеноза. Для определения показаний к операции наибольшее значение имеет адекватность развития ветвей легочной артерии и отсутствие выраженной гипоплазии левого желудочка. Техника устранения стеноза ЛА зависит от анатомии стеноза. У 70% больных приходится резецировать клапан ЛА, расширяя ее фиброзное кольцо заплатой. У большинства пациентов после операции сохраняется небольшой градиент давления на легочной артерии, создающий систолический шум и имеющий тенденцию к уменьшению с годами. Можно регистрировать наличие резидуальных (остаточных) ДМЖП, которые чаще являются незначимыми и могут самостоятельно закрываться. Редким, но опасным осложнением является создание во время операции полной поперечной блокады, что требует имплантации электрокардиостимулятора. Большинство больных после операции живут полноценной жизнью, но около 3—5% больных погибает внезапно вследствие аритмий.

Отдельную разновидность составляет ТФ с агенезией (отсутствием) клапана ЛА (3—6% всех больных с ТФ). Порок характеризуется аневризматическим расширением легочных артерий, что может приводить к компрессии трахеи и бронхов и легочным проблемам в раннем возрасте. Радикальная коррекция обычно проводится с использованием протеза для замещения легочной артерии. В настоящее время протезами выбора являются консервированные антибиотиками крупные сосуды: аорта и ЛА с клапанами. Аортальный гомограф используется также для радикальной коррекции тетрады Фалло с полным отсутствием ствола ЛА (атрезией).

Транспозиция магистральных сосудов

Транспозиция магистральных сосудов (ТМС) представляет собой такое состояние, при котором аорта и легочная артерия отходят от несоответствующих желудочков: аорта — от правого, а легочная артерия — от левого. Это приводит к тому, что мало оксигенированная системная венозная кровь выбрасывается в системную циркуляцию, а высоко оксигенированная венозная кровь из легочного возврата — в легочную циркуляцию. Таким образом, легочная и системная циркуляция происходят параллельно, в отличие от одной замкнутой цепи кровообращения в норме. Такой тип кровообращения совместим с нормальной внутриутробной жизнью, но после рождения может осуществляться только при наличии хотя бы минимального смешивания между кругами циркуляции, которое позволяет какой-то части оксигенированной крови достигать жизненно важных органов.

ТМС — относительно частый порок сердца, составляющий около 5—7% от всех ВПС. Это самый частый порок, требующий медикаментозного или хирургического лечения в первые три месяца жизни. Без лечения 30% детей погибает в течение первой недели жизни, 50% — в течение месяца, 70% — в течение 6 мес, 90% — в течение года. Около 70% детей не имеют сопутствующих сердечных аномалий и поэтому с рождения находятся в глубокой гипоксии. Микроциркуляторное смешивание может поддерживаться за счет артериального протока, который обычно закрывается в течение первой недели, что определяет наихудший прогноз у этой группы детей. Наиболее частым сопутствующим пороком является ДМЖП (30%), который обычно уменьшает гипоксию, но часто приводит к выраженной гиперволемии легких, что проявляется у этих детей сердечной недостаточностью и ранним развитием обструктивных заболеваний в легочных сосудах и необратимой легочной гипертензией.

Клинические проявления. ТМС относительно редко сочетается с экстракардиальными аномалиями (9%). Большинство больных — мужского пола (70%). Вес при рождении обычно нормальный или выше нормы. Наиболее постоянным признаком является гипоксия на первой-второй неделе жизни. P_aO_2 редко превышают 30—35 мм рт.ст., Рсо2 обычно нормальное или слегка повышенное — до 45 мм рт.ст. Характерно незначительное повышение Poj в ответ на вдыхание чистого кислорода. Сердечная недостаточность более выражена у детей с сопутствующим ДМЖП или ОАП и проявляется одышкой, кардиомегалией, гепатомегалией, тахикардией, хрипами в легких и редко периферическими отеками.

При *физикальном обследовании* можно определить наличие гиперактивности сердца с выраженным сердечным толчком, смещенным медиально. Аускультативная картина непостоянна. В большинстве случаев имеется негромкий систолический шум по левому краю грудины и акцент II тона, объясняющийся близким расположением аорты к грудной клетке. Более выраженный систолический шум чаще наблюдается при наличии значимого стеноза легочной артерии. На рентгенограмме определяется кардиомегалия, узкий сосудистый пучок, сердце в виде «яйца», лежащего на боку, усиление сосудистого рисунка. Однако в первые дни и недели жизни патологические изменения на рентгенограмме, ЭКГ и аускультативные могут отсутствовать. У детей с простой ТМС (без ДМЖП), имеющих большой ОАП и хорошие условия для смешивания, состояние может резко ухудшаться при закрытии артериального протока.

Диагноз. Основным методом диагностики является двухмерная эхокардиография с цветной доплерографией. Это исследование показано в срочном порядке каждому новорожденному с цианозом, у которого заподозрен **ВПС.**

Лечение. Новорожденный с плохим межциркуляторным смешиванием и выраженной гипоксемиеи должен быть срочно направлен в лечебное учреждение, имеющее опыт лечения таких детей. Реанимационные мероприятия включают ИВЛ (при необходимости), внутривенную инфузию простагландина Е] (простина) в дозе 0,1 мкг/кг/мин для поддержания проходимости ОАП, коррекцию метаболического ацидоза бикарбонатом натрия. Обычно такими мерами удается поддержать артериальное Рог на уровне 35—40 мм рт.ст., что позволяет отложить на несколько дней решение вопроса о хирургическом лечении. Операцией выбора для больного с ТМС и интактной МЖП, а также с на-

личием сопутствующего большого ДМЖП или ОАП является ранняя анатомическая коррекция (артериальное переключение). Больным с интактной межжелудочковой перегородкой она должна выполняться в возрасте до 2 нед. жизни, так как левый желудочек быстро теряет мышечную массу, работая против низкого сосудистого сопротивления легких. Больным с большим ДМЖП или ОАП, имеющим системное давление в левом желудочке, операция может быть отложена до 2–3 мес, но не далее, из-за риска развития необратимых изменений в легочных сосудах, а также риска смерти вследствие неконтролируемой СН. Операция предусматривает отсечение магистральных сосудов выше клапанов в условиях искусственного кровообращения и перемещения их к соответствующим желудочкам. Раздельно перемещаются во вновь конструируемую аорту коронарные артерии. В клиниках, имеющих большой опыт, летальность при таких операциях составляет 5–8%. Если радикальную операцию в ранние сроки выполнить невозможно из-за неблагоприятной для артериального переключения анатомии, возможно выполнение операции предсердного переключения или гемодинамической коррекции. При помощи внутрипредсердной заплаты или собственных тканей предсердий кровоток из полых вен направляется к митральному клапану, а кровоток из легочных вен — к трикуспидальному клапану, и таким образом устраняется системная гипоксемия. Основной недостаток гемодинамической коррекции в том, что правый желудочек продолжает нести системную нагрузку, что неблагоприятно сказывается в отдаленном периоде. Оптимальный срок для этих операций — 6–8 мес. Для повышения выживаемости больных до этого возраста в период новорожденности принято производить паллиативное создание ДМПП для улучшения межциркулярного смешивания (баллонная атриосептостомия). Процедура выполняется трансвенозным путем под рентгенологическим контролем или контролем эхокардиографии. При наличии сопутствующего стеноза легочной артерии паллиативной операцией может быть создание подключично-легочного анастомоза по Блелоку. Сочетание ТМС с большим ДМЖП и стенозом легочной артерии требует радикальной коррекции, которая предусматривает создание внутрижелудочкового тоннеля между ДМЖП и устьем аорты для создания путей оттока из левого желудочка в аорту и одновременного протезирования ствола легочной артерии при помощи синтетического протеза или человеческой консервированной аорты (гомографта). Оптимальный возраст проведения операции — 3–4 года при условии оптимальной анатомии (сбалансированность желудочков, субаортальное расположение ДМЖП, достаточное развитие ветвей легочной артерии).

Аномалия Эбштейна

Аномалия Эбштейна характеризуется нарушением развития правого атриовентрикулярного (трикуспидального) клапана со смещением линии прикрепления его створок в полости правого желудочка, что обычно приводит к недостаточности клапана. Возвращение крови в правое предсердие из желудочка ведет к повышению в нем давления, увеличению его объема, появлению шунтирования крови через овальное отверстие справа-налево, что нарушает процесс закрытия этого отверстия в раннем возрасте, приводит к системной гипоксемии. Аномалия имеет широкий спектр клинических проявлений, завися-

щих, в первую очередь, от степени смещения клапана в полость правого желудочка и от степени его неполноценности. Существуют формы, не имеющие клинических проявлений, и тяжелые поражения, приводящие к гибели в период новорожденное™. Цианоз у новорожденных часто имеет обратное развитие после естественного снижения легочного сосудистого сопротивления, наступающего в течение первых 1–2 мес. жизни. Повторное наступление цианоза возможно в подростковом или взрослом возрасте, что отражает снижение возможности правого желудочка поддерживать нормальный легочный кровоток с увеличением право-левого шунтирования через межпредсердное сообщение. Слабость и одышка при физической нагрузке — обычные симптомы. Значительная дилатация правого предсердия, а также аномалии проводящей системы сердца приводят к частому появлению аритмий, в большинстве случаев в виде пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

Рентгенография показывает кардиомегалию при выраженных формах. Систолический шум может быть зарегистрирован вдоль края грудины. ЭКГ может зарегистрировать различные нарушения ритма и увеличение правого предсердия, о чем говорит появление высокого зубца Р. Точная диагностика достигается эхокардиографическим исследованием.

Хирургическое лечение рекомендуется тем больным, у которых имеются выраженные симптомы и высокий риск смерти, если не будет проведена операция. Плохими прогностическими факторами являются выраженная кардиомегалия (кардиоторакальный индекс более 0,65), выраженный цианоз, сердечная недостаточность, низкая толерантность к физической нагрузке, появление симптомов в раннем возрасте. Наиболее частая операция — протезирование трикуспидального клапана. При умеренных анатомических изменениях возможно выполнение пластических операций на клапане. При экстремальных формах, когда полость правого желудочка очень маленькая, выполняют операции как при единственном желудочке. Суть операции: гемодинамическая коррекция с перенаправлением потоков крови (венозной и артериальной) таким образом, чтобы они не смешивались внутри сердца. Операции предусматривают направление системного венозного возврата непосредственно в легочное русло, минуя сердце. Этому предшествовали экспериментальные работы, доказавшие, что центральное венозное давление является достаточной движущей силой для легочного кровотока. Важным условием является хорошее развитие легочного сосудистого русла, низкое легочное сосудистое сопротивление и хорошая функция миокарда. Впервые выполнили эти операции Гленн и Фонтен, поэтому они называются их именами — операция Гленна и операция Фонтена.

Тотальный аномальный дренаж легочных вен

Тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ) составляет приблизительно 1% от всех ВПС. Это состояние, при котором вся кровь, возвращающаяся из легких, попадает в системное венозное русло и возвращается в правое предсердие. Наполнение левых отделов сердца возможно только через межпредсердное сообщение (овальное окно или ДМПП). Анатомически это характеризуется наличием коллектора для легочных вен, располагающегося за левым предсердием и не связанного с ним. Кровь из коллектора дренируется через аномальные вены в верхнюю полую вену (супракардиальный тип — 45%),

в коронарный синус (кардиальный тип — 25%), в систему нижней полой вены (инфракардиальный тип — 20%). Смешанный тип наблюдается редко. Более половины больных имеют нарушение оттока по аномальным венам вследствие анатомических причин и чаще всего погибают в первые дни жизни от отека легких и малого сердечного выброса. Больные, не имеющие обструкции легочного венозного возврата, страдают от увеличения легочного кровотока и чаще всего погибают без хирургического лечения в возрасте до 1 года от сердечной недостаточности и легочных инфекций. Лишь небольшая часть больных имеют шанс дожить до взрослого возраста, имея высокий риск развития обструктивного заболевания сосудов легких и необратимой легочной гипертензии. Эхокардиография — основной диагностический метод, хотя в сложных случаях определить место дренирования легочного кровотока можно только при помощи катетеризации полостей сердца с селективной ангиопульмонографией. У новорожденных с очень малыми размерами ДМПП состояние может улучшиться после проведения трансвенозной баллонной атриосептостомии по Рашкинду, что позволяет отложить в ряде случаев радикальную коррекцию ВПС на несколько месяцев. Больные с обструкцией легочного венозного возврата нуждаются в ранней хирургической коррекции. Операция заключается в создании широкого анастомоза между коллектором легочных вен и левым предсердием, с одновременным закрытием аномального пути оттока из коллектора и дефекта межпредсердной перегородки. Обструкция легочных вен — наиболее частое осложнение отдаленного периода, чаще всего проявляющееся в течение первого года после операции.

Трикуспидальная атрезия

Трикуспидальная атрезия (ТА) — врожденная аномалия, характеризующаяся отсутствием непосредственного сообщения между правым предсердием и правым желудочком, различной степенью гипоплазии правого желудочка и наличием дефекта межпредсердной перегородки. ТА составляет 1—5% всех ВПС и является третьей по частоте аномалией, вызывающей цианоз, после тетрады Фалло и транспозиции магистральных сосудов. Различают два основных гемодинамических варианта порока: с уменьшенным легочным кровотоком (70%) и увеличенным легочным кровотоком. Степень легочной волемии зависит от наличия и размеров ДМЖП, наличия и степени стеноза легочной артерии, а при атрезии легочной артерии — от наличия артериального протока или других аортолегочных коллатералей. При любом варианте системный и легочный венозный возврат смешиваются в левом предсердии, но при легочной гиперволемии относительная доля оксигенированной крови, попадающей в сердце, выше, что обусловливает меньшую выраженность цианоза, но приводит к объемной перегрузке левого желудочка и сердечной недостаточности, а в последующем - к развитию обструктивных изменений в легочных сосудах. Наибольшая смертность неоперированных больных наблюдается в первые недели жизни: от гипоксии — в группе с уменьшенным легочным кровотоком и от сердечной недостаточности — у детей с увеличенным легочным кровотоком.

Диагноз ставится на основании эхокардиографии. На первом году жизни рекомендуется только паллиативное хирургическое лечение. У детей с уменьшенным легочным кровотоком выполняют подключично-легочныи анастомоз

по Блелоку. Детям с увеличенным легочным кровотоком требуется операция сужения легочной артерии (операция Мюллера) для уменьшения сердечной недостаточности и профилактики развития легочной гипертензии. Пациенты со сбалансированным легочным и системным кровотоком могут оставаться без операции до 4–5 лет. Специально для коррекции ТА была разработана операция, предусматривающая направление системного венозного возврата непосредственно в легочное русло, минуя сердце (операция Фонтена). Для успешного проведения операции пациент должен соответствовать определенным критериям операбельности:

- давление в ЛА должно быть низким — менее 15 мм рт.ст.;
- сократительная способность левого желудочка должна быть хорошей, диастолическая его функция — нормальной;
- ветви ЛА — хорошо развиты;
- регургитация на системном атриовентрикулярном клапане — отсутствовать;
- синусовый ритм — нормальный;
- оптимальный минимальный возраст >4 лет.

Операция Фонтена применяется и при других формах единственного желудочка во всех случаях, когда двухжелудочковая коррекция невозможна, а у больного низкое сосудистое сопротивление в легких.

Стеноз легочной артерии

Стеноз легочной артерии (СЛА) с интактной межжелудочковой перегородкой — ВПС, характеризующийся нарушением нормального кровотока из правого желудочка в систему легочной артерии. Препятствие кровотоку может располагаться в области выходного тракта правого желудочка, клапана легочной артерии или являться комбинированным поражением. Диапазон клинических проявлений очень широк и зависит от места и выраженности сужения. Частичное сращение створок клапана ЛА по комиссурам считается гемодинамически незначимым, если градиент давления на клапане не превышает 30 мм рт.ст., что обычно сопровождается лишь систолическим шумом вдоль левого края грудины и не характеризуется признаками перегрузки и гипертрофии правого желудочка на ЭКГ и рентгенограмме. Другая крайность — полная атрезия клапана, что обычно сопровождается гипоплазией правого желудочка, кровоснабжением легких через артериальный проток, наличием ДМПП со сбросом справа-налево, что приводит к системной артериальной гипоксемии. У таких детей имеются выраженная гипоксия и СН сразу после рождения, зависимость от проходимости артериального протока (протокозависимый ВПС) и без лечения погибают в первые дни и недели жизни.

Диагноз ставится на основании эхокардиографии. Новорожденные с атрезией клапана легочной артерии находятся в критическом состоянии. Лечение их должно включать назначение простагландина E_{1t} коррекцию метаболического ацидоза. Необходим срочный перевод в кардиохирургический стационар, имеющий опыт лечения новорожденных. Хирургическое лечение должно включать восстановление кровотока между правым желудочком и легочной артерией (открытая или закрытая вальвулотомия) и, как правило, создание системно-легочного шунта (подключично-легочный анастомоз). Артериальный

проток и ДМПП у детей раннего возраста обычно не закрывают. Этим детям часто требуется продленная терапия простагландином Е] для поддержания проходимости ОАП и снижения сосудистого сопротивления легких. Изолированный СЛА, не сопровождающийся выраженным расстройством кровообращения и цианозом на первом году жизни, обычно подлежит коррекции в возрасте 3–4 лет, причем предпочтение отдают методу трансвенозной баллонной дилатации клапана. Сочетание клапанного стеноза с подклапанным сужением требует проведения операции в условиях искусственного кровообращения. То же самое относится к случаям, когда фиброзное кольцо клапана узкое, а также, когда диспластичный клапан, несмотря на ликвидацию сращения створок, создает препятствие кровотоку.

Артериальный ствол

Артериальный ствол (АС) — редкая аномалия, составляющая менее 1% всех ВПС. При этом состоянии системная, легочная и коронарная циркуляции осуществляются из одного магистрального сосуда, который соединяется с сердцем при наличии одного полулунного клапана. ДМЖП является составной частью порока. Умеренный цианоз может наблюдаться в раннем возрасте вследствие смешивания крови на уровне желудочков и магистральных сосудов, однако доминирующим симптомом является СН, возникающая вследствие легочной гиперволемии. Увеличение легочного кровотока наблюдается сразу после естественного снижения легочного сосудистого сопротивления в период новорожденное™ и является основной причиной смерти детей в возрасте до 1 года. Характерно раннее развитие обструктивного заболевания легочных сосудов с развитием необратимой легочной гипертензии у большинства больных после 1 года жизни. Это обстоятельство диктует необходимость ранней коррекции порока, даже в случае, когда СН поддается контролю консервативными мерами.

Паллиативное хирургическое лечение в настоящее время применяется редко в связи с его неудовлетворительными отдаленными результатами и сложностью последующей радикальной коррекции. В настоящее время большинство хирургов предпочитает выполнять радикальную коррекцию в первом полугодии жизни, предпочтительнее до 3–5 мес. Операция заключается в закрытии ДМЖП таким образом, что левый желудочек соединяется заплатой с устьем артериального ствола. Ветви ЛА отсекаются от ствола и соединяются с правым желудочком при помощи клапаносодержащего кондуита. В настоящее время для этого предпочитают использовать аортальный гомографт. Последний требует замены с возрастом. Летальность в сериях операций составляет 15—20%. Послеоперационные проблемы чаще всего связаны с нарушением работы гомографта (стеноз вследствие пролиферации интимы или недостаточность клапана). Если операция выполняется детям более старшего возраста, могут быть осложнения, связанные с персистирующей или прогрессирующей легочной гипертензией.

Единственный желудочек

Единственный желудочек (ЕЖ) — аномалия, характеризующаяся наличием двух АВ-клапанов, соединяющихся лишь с одним желудочком. Более 80% сердец с одним желудочком имеют также рудиментарную полость второго желу-

дочка, от которой отходит один из магистральных сосудов. В большинстве случаев доминирующим желудочком является левый (78%), реже правый (18%), в 4% случаев — неопределенной морфологии. ТМС наблюдается в 85% случаев. ЕЖ составляет около 4% всех ВПС. Клинические проявления зависят, в первую очередь, от состояния легочного кровотока. На сбалансированный легочный кровоток указывает САТ (насыщение гемоглобина кислородом) от 75 до 85%. Уменьшенный легочный кровоток характеризуется гипоксией с САТ ниже 75%, увеличенный — соответственно САТ выше 85%. Легочный стеноз или атрезия легочной артерии встречается у более чем половины больных, обусловливая различную степень гипоксии начиная с периода новорожденности. При отсутствии легочного стеноза гемодинамика не отличается от таковой при большом ДМЖП. При этом характерна легочная гиперволемия, сердечная недостаточность в раннем возрасте и развитие обструктивного заболевания легочных сосудов после 2 лет жизни.

Диагностика осуществляется эхокардиографией. Катетеризация сердца позволяет определить степень развития легочной гипертензии у старших детей, а также источники кровоснабжения легких при атрезии легочной артерии.

Хирургическое лечение может быть в виде паллиативных операций гемодинамической и радикальной коррекций. Больным с уменьшенным легочным кровотоком выполняют системно-легочные анастомозы (операция наложения подключично-легочного анастомоза по Блелоку). Больным с увеличенным легочным кровотоком показано оперативное сужение легочной артерии в возрасте до 3 мес. для контроля за сердечной недостаточностью и предотвращения развития обструктивных изменений в легочных сосудах. Окончательная коррекция заключается в операции Фонтена (см. Трикуспидальная атрезия), либо в операции септации ЕЖ, во время которой при помощи синтетической заплаты создается вся межжелудочковая перегородка.

Синдром гипоплазии левых отделов сердца

«Синдром гипоплазии левых отделов сердца» (ГЛОС) — термин, используемый для характеристики целого спектра аномалий сердца, сопровождающихся недоразвитием аорты, левого желудочка, аортального клапана, митрального клапана или, что более характерно, комбинацией этих пороков. Наиболее типичны атрезия аортального клапана, резкая гипоплазия восходящей аорты, причем кровоснабжение аорты осуществляется через артериальный проток. Синдром является четвертой по частоте врожденной патологией сердца, встречающейся в раннем возрасте, и ответствен за 25% смертей из-за сердечной патологии в течение первой недели жизни. Большинство новорожденных с ГЛОС рождается с нормальным весом и не имеют сопутствующих внесердечных аномалий. При физикальном исследовании у них можно отметить умеренный цианоз и одышку. Нормальное закрытие артериального протока у этих больных приводит к ухудшению коронарного и системного кровотока и, следовательно, к прогрессирующей сердечной недостаточности, ацидозу и смерти. Выживание более 1 мес. наблюдается редко, при умеренно выраженных формах синдрома.

Диагностика осуществляется при помощи эхокардиографии. Первыми неотложными мероприятиями являются назначение простагландина Ej (простенон) в дозах 0,05—0,1 мкг/кг/мин для поддержания проходимости артериаль-

ного протока, коррекция ацидоза, перевод на ИВЛ, инотропная поддержка. Хирургическое лечение сложно и в современных условиях дает большую летальность. В некоторых центрах наличие синдрома является показанием для неонатальной пересадки сердца. Паллиативная коррекция по Норвуду заключается в реконструкции восходящей аорты и создании атрезии легочной артерии с подключично-легочным анастомозом в период новорожденное™. В последующем, через 6—12 мес, производятся реконструктивные операции, аналогичные таковым при единственном желудочке (операции Гленна и Фонтена — см. Трикуспидальная атрезия).

Стеноз аорты

Стеноз аорты (СА) — сужение на пути оттока крови из левого желудочка. По расположению относительно клапанного кольца аорты различают клапанные, надклапанные и подклапанные СА.

Клапанный стеноз аорты — один из наиболее часто встречающихся ВПС. У мужчин встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. Наличие клапанного СА чаще всего связано с аномалией количества створок — наибольший удельный вес имеет двухстворчатый аномальный клапан. Клапанные СА прогрессируют с течением времени. Степень выраженности стеноза оценивают по градиенту давления (степени снижения систолического давления крови при прохождении через суженный участок аорты). Градиент давления определяется при УЗИ или зондировании сердца.

Клиническая картина характеризуется наличием систолического шума изгнания, проводящемуся по току крови на сосуды шеи. Другие симптомы встречаются редко, развитие недостаточности кровообращения нехарактерно. Рентгенологическое исследование при СА малоинформативное, не существует и четкой корреляции между степенью стеноза и изменениями на ЭКГ.

У части больных уже в период новорожденное™ выявляются признаки НК. В этих случаях говорят о критическом клапанном стенозе аорты. Таким больным показано срочное оперативное лечение.

Подклапанные СА чаще всего связаны с наличием подклапанных фиброзных мембран или гипертрофией миокарда в выходном отделе левого желудочка. Подклапанные СА часто сочетаются с аномалиями дуги аорты (20%) и ДМЖП (17%). Клинические проявления близки к таковым при клапанных стенозах.

Надклапанные стенозы — сужение над клапаном аорты различной протяженности. Это редкий вид патологии, который часто имеет семейный характер. В большинстве случаев надклапанный СА ассоциирован с синдромом Вилльямса, т.е. помимо СА включает типичное изменение лицевого черепа — лицо Эльфа, умственную отсталость, периферические стенозы почечных и легочных артерий и гипокальциемию. Гемодинамически надклапанный СА отличается от других СА гипертензией коронарных сосудов, приводящей к раннему развитию кардиосклероза.

Все дети подлежат обязательному УЗИ для уточнения степени и характера СА. При выявлении градиента более 50 мм рт.ст. больные подлежат оперативному лечению — открытой вальвулотомии или баллонной дилатации (в случае клапанного СА) или иссечением структур, затрудняющих отток из левого же-

лудочка. Больные с надклапанным СА подлежат зондированию перед операцией, что связано с высокой частотой сопутствующих сосудистых аномалий. В послеоперационном отдаленном периоде у части больных отмечается рестенозирование, требующее повторного оперативного лечения, поэтому после операции больные подлежат ежегодному УЗИ.

Атриовентрикулярный канал (АВК)

В основе пороков группы АВК лежит нарушение развития «эндокардиальных подушек», формирующих клапанный аппарат атриовентрикулярного соединения и прилежащие к нему участки межпредсердной и межжелудочковой перегородок. Различают «неполный» АВК, включающий «первичный» ДМПП и аномалию створок митрального клапана, и «полный» АВК, включающий «первичный» ДМПП, приточный ДМЖП и общий для обоих желудочков клапан.

Изменения ЭКГ типичны для всех пороков группы АВК и заключаются в отклонении электрической оси сердца резко влево в сочетании с полной блокадой правой ножки пучка Гисса.

Степень нарушения гемодинамики при «неполном» АВК определяется выраженностью митральной регургитации у больного, при «полном» АВК — наличием ДМЖП и степенью регургитации на едином АВ-клапане.

УЗИ и зондирование сердца позволяют установить точный диагноз и оценить степень поражения клапанов и выраженность ЛГ.

Сроки оперативного лечения больных с «неполным» АВК определяются степенью выраженности митральной недостаточности. Если недостаточность невелика, то операция производится после 1 года жизни и заключается в закрытии ДМПП заплатой и пластике створок митрального клапана. При резко выраженной митральной регургитации операция производится в более раннем возрасте.

В послеоперационном периоде нередко сохраняется умеренная митральная недостаточность. Около 10% больных нуждается в протезировании митрального клапана в отдаленном периоде.

Дети с «полным» АВК подлежат раннему (до 1 года) оперативному лечению в связи с быстрым развитием необратимой ЛГ. Производится радикальная коррекция порока, заключающаяся в закрытии заплатами ДМПП и ДМЖП и разделении общего АВ-клапана на митральную и трикуспидальную порции. В послеоперационном периоде проблему представляет лечение нарушений ритма и недостаточности митрального и трикуспидального клапанов.

Коарктация аорты

Коарктация аорты (КА) — сужение аорты, которое может быть различной протяженности и почти всегда располагается дистальнее места отхождения левой подключичной артерии. По частоте занимает 5—6-е место среди ВПС и нередко сочетается с другими пороками (ОАП, ДМЖП, стеноз аорты, аномалии митрального клапана). Почти никогда не сочетается с пороками, создающими нарушение оттока из правого желудочка. Существует несколько вариантов классификации КА, однако с клинической точки зрения важно различать, откуда нисходящая аорта получает кровь: из левого желудочка («взрослый»

Таблица 19.17

Сроки проведения операций по поводу врожденных пороков сердца

Вид порока сердца	Характеристика	Сроки операции
ОАП	Большого диаметра, сопровождающийся НК	Срочно
	Малого или среднего диаметра, бессимптомный	До 6 лет
ДМЖП	Большой, сопровождающийся НК	От3 до 12 мес.
	Средний с незначительной НК	От 6 до 18 мес.
	Маленький рестриктивный	Операция не показана
ДМПП	Большие и средние	До 5 лет
	Малые	Операция не показана
АВК	Неполный	4-5 лет
	Полный	До 9 мес.
КА	Сопровождающаяся симптомами	По установлении
	Бессимптомная	До 7 лет
СА	С симптоматикой	Срочно
	Бессимптомный	При градиенте >50 мм рт.ст.
СЛА	С симптоматикой	Срочно
	Бессимптомный	Баллонная дилатация или операция при градиенте >60 мм рт.ст.
ТФ	Бессимптомная	Радикальная операция с 5-6 мес.
	Небольшой цианоз без приступов	Радикальная операция с 5–6 мес.
	Выраженный цианоз, приступы	Шунт, через 1,5-2 года - радикальная операция
ТМС	Без СЛА	Радикальная операция до 2 нед.
	Со СЛА	Шунт в раннем возрасте, затем операция Растелли
ТМС+ ДМЖП	Без СЛА с рестриктивным ДМЖП	Радикальная операция до 2–3 нед.
	Без СЛА с большим ДМЖП	Радикальная операция с 2–3 нед.
	Со СЛА	Шунт, либо операция Растелли с вариантами
АТК	В зависимости от легочного кровотока	Шунт, атриосептостомия, операция Гленна с 6 мес, Фонтена - с 2,5 лет
ЕЖ	Со СЛА	Шунт в раннем возрасте, операция Гленна с 6 мес, Фонтена — с 2,5 лет
	Без СЛА	Сужение ЛА до 2–3 мес, операция Гленна с 6 мес, Фонтена — с 2,5 лет

Таблица 19.17 (продолжение)

Вид порока сердца	Характеристика	Сроки операции
Атрезия ЛА	В зависимости от типа	Срочно шунт в новорожденное™, затем протезирование ЛА с 3-7 лет
ОАС	В зависимости от типа	Протезирование ЛА, либо пластика собственной ЛА
ГЛОС		Операции Норвуда 1, Гленна, Фонтена

тип КА) — постдуктальная КА или из правого желудочка через легочную артерию и артериальный проток («детский» тип) — предуктальная КА.

У новорожденных КА проявляется клиническими признаками НК и отставанием в физическом развитии. Для КА характерно повышенное артериальное давление на руках, при пониженном — на ногах. Нередко ослаблена или отсутствует пульсация бедренной артерии. Измерять АД следует на обеих руках и одной ноге. У детей первого месяца или при наличии НК давление на руках и ногах может быть одинаково даже при выраженной коарктации. Особое место занимают выраженные предуктальные КА или перерывы дуги аорты, когда основная роль жизнеобеспечения и системного выброса принадлежит ОАП, с током из легочной артерии в нисходящую аорту, ниже места сужения. Поэтому диагностику и своевременное лечение надо начинать с первых суток после рождения. Назначают простагландин Е! для поддержания артериального протока открытым, компенсируют метаболический ацидоз. Дети с таким диагнозом требуют срочного оперативного лечения. Операция заключается в пластике суженного участка аорты лоскутом из подключичной артерии или иссечении суженного участка аорты с анастомозированием аорты конец в конец. В отдаленном периоде возможно развитие рекоарктации аорты. Рекоарктация чаще возникает у тех больных, которым в раннем возрасте выполнено анастомозирование конец в конец. Эти больные подлежат баллонной дилатации суженного участка аорты в ходе зондирования сердца. Иногда требуется повторное оперативное лечение. *t*

Глава XX. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

СИНДРОМ РВОТЫ И СРЫГИВАНИЙ

Рвота — непроизвольное стремительное выбрасывание содержимого пищеварительного тракта, в основном желудка, через рот (иногда и через нос), которое является результатом активного сокращения брюшных мышц, диафрагмы и, в меньшей степени, самого желудка. Рвота часто является защитной реакцией пищеварительной системы на попадание или образование в организме токсических или других вредных веществ. Она представляет собой сложный рефлекторный акт, осуществляющийся с участием рвотного центра (рис. 20.1). Этот центр локализуется в продолговатом мозге, в области ретикулярной фор-

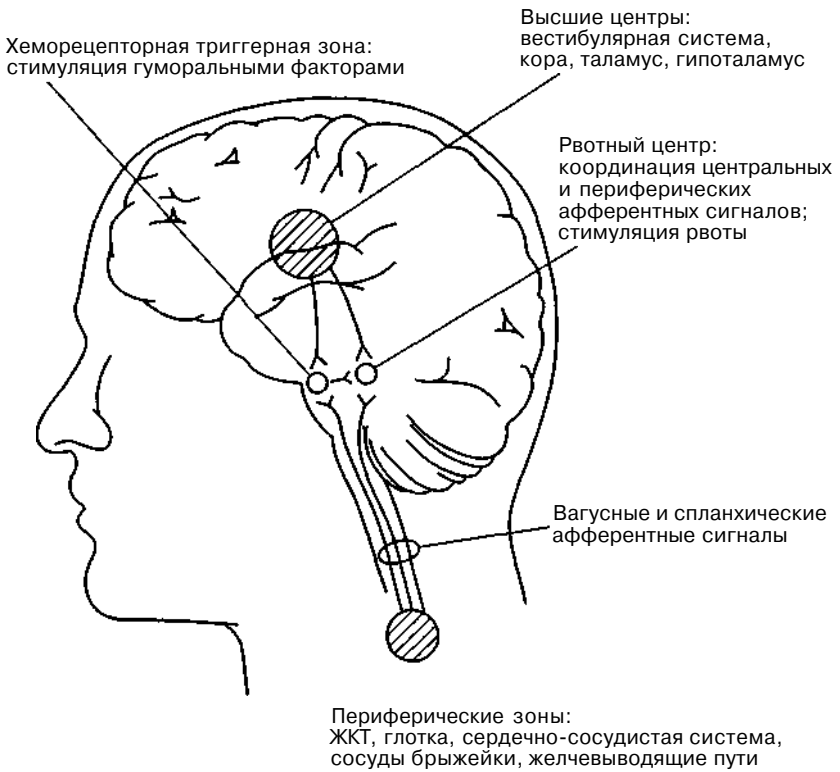


Рис. 20.1. Рвотный центр и его связи.

мации. Вблизи него расположены дыхательный, сосудодвигательный, кашлевой и другие вегетативные центры; все они тесно связаны не только анатомически, но и функционально, поэтому рвота сопровождается реакциями, обусловленными раздражением этих центров (изменением дыхания, циркуляторными расстройствами, саливацией). Рядом с рвотным центром, снаружи от гематоэнцефалического барьера, находится пусковая хеморецептивная зона.

Возбуждение рвотного центра происходит при повышении внутричерепного давления, под воздействием импульсов со стороны лабиринта, при раздражении рефлексогенных зон (глотка, коронарные сосуды, брюшина, мезентериальные сосуды, желчные протоки). Повышение давления в желудке, различных отделах тонкой и толстой кишки также может вызвать рвоту. Пусковая хеморецептивная зона реагирует непосредственно на воздействие химических веществ (лекарств, токсинов), импульсы оттуда передаются рвотному центру. Рвотные импульсы иногда сочетаются с болевыми. Очень сильная боль любого генеза может вызвать рвоту.

Афферентные импульсы достигают рвотного центра через блуждающий и симпатический нервы, эфферентные - идут по V, IX, X парам черепных нервов к небу, глотке, гортани, пищеводу, желудку, диафрагме, а через спинной мозг — к поперечно-полосатой мускулатуре грудной клетки и брюшной стенки. Нейромедиаторами рвотных реакций являются дофамин и энкефалины.

Рвоте может предшествовать тошнота, сопровождающаяся вегетососудистыми реакциями. У новорожденных она может проявляться беспокойством, отказом от еды, высовыванием кончика языка, выталкиванием соски, бледностью, тахикардией.

Срыгивания отличаются от рвоты тем, что рефлюкс пищи идет лишь за счет сокращений мышц желудка. При этом съеденная пища выделяется без усилий, без выраженных сокращений мускулатуры брюшной стенки. Общее состояние ребенка не нарушается, выброс желудочного содержимого менее энергичен, ребенок как бы «сливает» молоко изо рта сразу или через небольшой промежуток времени после кормления. Срыгивания не сопровождаются вегетативными симптомами, не отражаются на поведении, аппетите, настроении ребенка.

Склонность к срыгиваниям — одна из характерных черт новорожденных и детей первых месяцев жизни. Это обусловлено особенностями строения верхних отделов пищеварительного тракта в этом возрасте: слабость кардиального сфинктера при хорошо развитом пилорическом; горизонтальное расположение желудка и форма его в виде «мешка», высокое давление в брюшной полости и, наконец, горизонтальное положение самого ребенка и большой объем пищи, который он начинает получать уже к 10—14-дневному возрасту — 1/5 от массы тела в сутки (представьте, что вам надо столько выпить и съесть за сутки!), предрасполагают к возникновению срыгиваний у вполне здоровых новорожденных.

В основе функциональных рвоты и срыгиваний у детей первых месяцев жизни могут лежать разные механизмы:

- нарушение координации глотания и перистальтики пищевода;
- низкая саливация;
- недостаточная перистальтика желудка и кишечника;
- замедленная эвакуация из желудка;

- повышение постпрандиального растяжения желудка;
- пилороспазм.

В большинстве случаев эти механизмы являются результатом недостаточной зрелости как нейровегетативной, так и интрамуральной и гормональной системы регуляции моторной функции; по мере созревания этих систем — в течение первого полугодия жизни функциональные рвота и срыгивания самопроизвольно проходят.

Срыгивания и рвота могут быть одним из основных симптомов многих заболеваний. По классификации Э.Керпель-Фрониуса (1975), рвоту можно разделить на две группы:

I. *Первичная* — когда патология как причина находится в желудочно-кишечном тракте.

II. *Вторичная* — когда причина находится вне пищеварительного тракта.

С точки зрения проведения лечебных мероприятий, важно подразделение желудочно-кишечных форм на: 1) функциональные и 2) органические. Последние у новорожденных сводятся к порокам развития желудочно-кишечного тракта.

Вторичную (симптоматическую) рвоту можно условно разделить на три основные группы: 1) связанную с инфекционными заболеваниями; 2) церебральной патологией; 3) нарушениями обмена веществ.

ПЕРВИЧНАЯ (ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНАЯ) РВОТА (ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ФОРМЫ РВОТЫ)

К функциональным следует относить заболевания желудочно-кишечного тракта, при которых нарушения моторной функции, лежащие в основе рвотного синдрома, не связаны с органическим препятствием для прохождения пищи. Срыгивания могут быть проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. ***Этиология и патогенез.*** Нижний пищеводный сфинктер (НПС) целесообразнее рассматривать с точки зрения физиологии, чем анатомии. Он находится в зоне повышенного давления, распространяющейся от желудка на 1–2 см выше диафрагмы. В формировании запирательного механизма НПС участвует ряд компонентов: 1) мышечный; 2) диафрагмальный; 3) сосудистый; 4) клапан Губарева; 5) угол Гиса.

У новорожденных давление НПС составляет 20—21 мм рт.ст., что в 2—3 раза ниже, чем у взрослых; пищеводно-желудочный переход расположен на Уровне ножек диафрагмы. Замыкание кардии обеспечивается у них клапанным аппаратом Губарева, основную роль играет угол Гиса. У здоровых детей грудного возраста угол Гиса меньше или равен 90°. Если он превышает 90°, это приводит к нарушению замыкания кардии и обусловливает появление недостаточности желудочно-пищеводного перехода. На величину угла Гиса влияют Уровень газового пузыря в желудке, форма и положение желудка, расположение внутренних органов. Формирование НПС заканчивается к 5—7-й неделе жизни ребенка.

Моторика пищевода определяется балансом между ингибирующей NO-ергической иннервацией и стимулирующей холинергической. Недостаточность

НПС у новорожденных может быть следствием незрелости интрамуральных/ганглиев (особенно у недоношенных) и нарушения иннервации в результате травматическо-гипоксического поражения головного и спинного мозга. Имеет значение дисбаланс гастроинтестинальных гормонов (гастрина, секретина, холецистокинина, мотилина, вазоактивного интестинального пептида), а также повышение внутрибрюшного и внутрижелудочного давления при целом ряде заболеваний. При несмыкании НПС нарушается желудочно-пищеводный барьер, что приводит к гастроэзофагеальному рефлюксу (ГЭР). В физиологических условиях pH в пищеводе нейтральная или слабощелочная (6,5—7,5), при попадании в пищевод кислого содержимого желудка pH снижается, критическим является снижение pH в пищеводе ниже 4, так как при этом активируется пепсин — наиболее агрессивный компонент желудочного сока. Однако у новорожденных pH в желудке обычно составляет 5,5—6,0, поэтому даже при наличии ГЭР pH в пищеводе может иметь субнормальные значения, тем не менее, учитывая преимущественную выработку в этом возрасте пепсиногена 2, агрессивное воздействие на слизистую оболочку пищевода может осуществляться даже при слабокислых значениях pH содержимого.

Различают физиологический и патологический ГЭР. Физиологический ГЭР возникает вследствие наблюдаемых и в норме спонтанных расслаблений НПС, повышения давления в желудке после еды; он имеет небольшую продолжительность и не сопровождается клиническими симптомами. Спонтанное расслабление НПС в норме наблюдается с частотой 5–6 эпизодов в час, в это время сфинктер расслабляется полностью, давление в нем сравнивается с давлением в желудке, продолжительность расслабления 5—35 с. После еды частота и продолжительность спонтанных расслаблений может возрастать, но при этом из желудка в пищевод забрасывается молоко, имеющее нейтральную pH, что не вызывает раздражения пищевода и может рассматриваться как допустимый физиологический ГЭР.

Патологический ГЭР является причиной ГЭРБ и сопровождается клиническими симптомами. Причиной его являются снижение базального давления в зоне НПС, более частые и длительные эпизоды спонтанных расслаблений, повышение давления в желудке вследствие нарушения постпрандиальной аккомодации и замедления эвакуации. При воспалительных изменениях слизистой оболочки пищевода снижается амплитуда его сокращений и клиренс. Тем самым создаются условия для более длительного контакта желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода. Степень поражения последней тем сильнее, чем больше продолжительность и частота ГЭР, агрессивные свойства содержимого (соляная кислота, пепсин, желчь) и слабее защитные механизмы (саливация, слизистый барьер, регенерация эпителия, кровоснабжение).

Клиническая картина. ГЭРБ проявляется тремя группами симптомов: 1) срыгивания и расстройства питания; 2) признаки воспаления со стороны пищевода (эзофагит); 3) респираторные нарушения.

Срыгивания при ГЭРБ возникают обычно вскоре после кормления, в горизонтальном положении ребенка. Они частые, необильные, однако их упорный характер не укладывается в рамки физиологической нормы, а систематическая потеря нутриентов обычно приводит к снижению весовых прибавок и формированию гипотрофии I—II степени.

Характерным проявлением ГЭРБ является *эзофагит*. Иногда он может быть причиной приступообразных болей и беспокойства ребенка, необычных «извивающихся» движений головы и шеи (синдром Сандифера), но чаще выявляется при эндоскопическом исследовании. Изменения слизистой оболочки пищевода характеризуются гиперемией, реже обнаруживаются фибринозные налеты, эрозии и язвы. Эрозивно-язвенный эзофагит может быть причиной хронической кровопотери, иногда примеси крови в рвотных массах. Следствием кровопотери является упорная железодефицитная анемия. Однако у большинства новорожденных при эндоскопическом исследовании не выявляется визуальных признаков воспаления, тем не менее, последнее может обнаруживаться при морфологическом исследовании биоптатов пищевода.

Респираторные проявления ГЭРБ могут включать апноэ, кашель, обструктивные заболевания дыхательных путей, аспирационную пневмонию.

ГЭР кислого содержимого, которое воздействует на рецепторы средней и верхней трети пищевода, в ряде случаев приводит к рефлекторному ларингоспазму, проявляющемуся апноэ. Ларингоспазм, возникающий в конце фазы выдоха, может стать причиной тяжелой гипоксии и синдрома внезапной смерти. ГЭР выявляется, как правило, у детей, у которых апноэ возникает во время пробуждения.

ГЭР служит причиной не только апноэ, но и рефлекторного бронхоспазма, при этом приступы бронхообструкции чаще наблюдаются в ночное время.

Аспирация кислоты или желудочного содержимого может осложниться пневмонией, при этом у детей часто отмечают предшествующий упорный кашель по ночам или пробуждение, сопровождаемое явлениями ларингоспазма. Пневмония обычно имеет затяжное или рецидивирующее течение

Более редкие внепищеводные проявления ГЭРБ — нарушения сердечного ритма (в результате висцеро-висцеральных рефлекторных влияний), ЛОР-патология (ринофарингит, отит).

Осложнения. ГЭРБ могут осложняться кровотечениями из эрозий (обычно скрытыми), стриктурами пищевода, укорочением пищевода и пищеводом Барретта (замена многослойного плоского эпителия в дистальных отделах пищевода на цилиндрический — желудочный или кишечный, эпителий).

Диагноз. Для диагностики ГЭРБ используются рентгенологический, эндоскопический методы, мониторинг pH в пищеводе, эзофагеальная манометрия. При контрастной (с использованием бария) рентгеноскопии пищевода и желудка у таких детей отмечается замедление прохождения бария в горизонтальном положении ребенка и ретроградный заброс его из желудка в пищевод. Отсутствие рентгенологических изменений не исключает наличия ГЭР.

Эндоскопическое исследование позволяет увидеть зияющую кардию и признаки эзофагита, оценить его тяжесть и протяженность, взять прицельную биопсию. Возможна ГЭРБ без эзофагита.

Манометрия и мониторинг pH являются наиболее точными и информативными методами, которые уточняют характер моторных нарушений пищевода, а также степень и продолжительность закисления пищевода. Именно они являются «золотым стандартом» в диагностике ГЭРБ.

Лечение ГЭРБ начинают с успокоения родителей и коррекции питания. *Основой диетотерапии* является уменьшение объема питания и увеличение его гу-

стоты. Ребенка кормят дробно, разделив суточный объем питания на 8—10 кормлений. Используют специальные смеси с загустителями, в состав которых входят рисовый крахмал (смесь Лемолак) или клейковина рожкового дерева — камедь (смеси Фрисовом, Нутрилон-AR). Прием лечебной смеси может завершать каждое кормление грудью либо полностью восполнять потребность в нутриентах при искусственном вскармливании ребенка. При недостаточной эффективности лечебных смесей используют позиционную терапию. Рекомендуется укладывать ребенка на спину или правый бок на специальный антирефлюксный щит с приподнятым на 30° головным концом. Кормить ребенка следует в полувертикальном положении (под углом 60°).

Медикаментозную терапию назначают при недостаточном эффекте позиционной и диетотерапии. Она направлена на усиление тонуса кардиального сфинктера, пропульсивных движений пищевода и ускорение опорожнения желудка. Назначают препараты, воздействующие на серотониновые рецепторы и способствующие высвобождению ацетилхолина (цизаприд — 0,5 мг/кг/сут. в 3 приема), блокаторы допаминовых рецепторов: домперидон (мотилиум) — 1—2 мг/кг/сут. или метоклопрамид (церукал, реглан) — 1 мг/кг/сут. в 3 приема за 30 мин до кормления. Для защиты слизистой оболочки пищевода при эзофагите назначают гелеобразные антациды (топалкан, маалокс, фосфалюгель) по 1/2 ч. л. 5–6 раз в день после кормлений. При тяжелых эрозивно-язвенных формах эзофагита для уменьшения кислотообразования в желудке возможно назначение антисекреторных препаратов (ранитидин, фамотидин, омепразол). Обычно используют Н2-гистаминоблокатор ранитидин, который можно назначать внутрь по 2 мг/кг каждые 8 ч или внутривенно (нагрузочная доза 0,25 мг/кг и далее 0,05 мг/кг/ч). Препарат не назначают при почечной недостаточности.

Вторичные апноэ, приступы ларингоспазма, рецидивирующие пневмонии, анемия, вызванная повторными кровотечениями из пищевода, а также стриктура и укорочение пищевода могут быть показаниями для оперативного лечения (фундопликации), которое применяется также при упорном ГЭР в случае отсутствия эффекта от консервативной терапии.

Ахалазия пищевода — нераскрытие НПС в результате нарушения нехолинергической и неадренергической интрамуральной иннервации. Это может быть обусловлено: 1) врожденным отсутствием или дефицитом нейронов в ганглиях межмышечного (ауэрбахова) сплетения в дистальном отделе пищевода либо 2) гибелью этих клеток под воздействием внешних или внутренних факторов или периневральным склерозом. Доказан локальный дефицит выработки NO. При этом обсуждается возможная роль инфекций — цитомегалии и простого герпеса. При ахалазии нарушается содружественное открытие НПС при глотании, отмечается атония или дискинезия пищевода на всем его протяжении. Пища задерживается над спазмированной кардией, и постепенно нарастает расширение пищевода.

Клиническая картина. Ахалазия пищевода обычно имеет проявления у взрослых. Обзор 67 педиатрических случаев показал, что у 5,3% детей заболевание проявилось уже на 1 мес. жизни. Основной симптом у младенцев — рвота во время кормления только что съеденным молоком без примесей желудочного содержимого, некоторое затруднение глотания, создающее впечатление,

\что ребенок «давится» во время еды. В результате повторной аспирации у ребенка могут рецидивировать бронхиты, пневмонии. Весовые прибавки недортаточные.

Ахалазия может быть составной частью синдромов, наследуемых по аутосомно-рецессивному признаку, и сочетаться с:

- глухотой, витилиго и алакримией и слабостью мышц;
- кальцинозом, синдромом Рейно, склеродактилией, телеангиэктазиями (CREST-синдром).

Диагноз ставится рентгенологически: при контрастном исследовании с йодолиполом или барием видно конусовидное сужение пищевода ниже диафрагмы в виде «мышиного хвоста», «хвоста редиски», «перевернутого пламени свечи», равномерное расширение пищевода, некоординированная перистальтика его, задержка эвакуации, а затем под тяжестью накопившейся массы — «проваливание» взвеси в желудок. При эндоскопическом исследовании пищевод расширен, заполнен пищей, слизистая его розовая, без воспалительных изменений, вход в кардию напоминает воронку, но аппарат свободно проходит через нее, ригидность отсутствует.

Лечение. Консервативная терапия обычно малоэффективна, показана пневмокардиодилатация, при отсутствии эффекта — оперативное лечение (кардиомиотомия). К этим методам лечения прибегают в старшем возрасте.

Пилороспазм — спазм мускулатуры привратника, обусловливающий затруднение опорожнения желудка. В генезе пилороспазма придают большое значение гипертонусу симпатического отдела нервной системы и в целом нарушению иннервации «передней кишки» вследствие перинатального гипоксическо-травматического поражения ЦНС. Обычно у детей с пилороспазмом имеются признаки перинатальной энцефалопатии, они плохо прибавляют в массе. Срыгивания появляются у них с первых дней жизни, однако вначале они непостоянны. По мере нарастания объема питания более отчетливым становится рвотный синдром. Рвота повторяется ежедневно, но частота ее в течение суток может варьировать. Обычно она бывает «отсроченной», т.е. возникает ближе к следующему кормлению. Рвотные массы довольно обильные — створоженное кислое содержимое без примеси желчи, однако их объем никогда не превышает объема съеденной пищи. Рвота при пилороспазме часто сочетается со срыгиваниями, так как вследствие замедленного опорожнения желудка и повышения интрагастрального давления возможно возникновение ГЭР. Ребенок, несмотря на рвоту, прибавляет в массе, хотя эти прибавки недостаточны, постепенно развивается гипотрофия. Стул при пилороспазме остается нормальным. Некоторые авторы рассматривают пилороспазм в структуре ГЭРБ как один из ее механизмов.

Диагноз. Для уточнения диагноза и исключения пилоростеноза в желудок через зонд вводится контрастная бариевая взвесь. На рентгенограммах не выявляется патологии, однако при досмотре через 2 ч может отмечаться задержка эвакуации контрастной массы. При эндоскопии спазмированный привратник выглядит сомкнутым в виде щели, через которую, однако, всегда можно пройти аппаратом, что исключает органические причины пилородуоденальной непроходимости.

Лечение. Показано дробное кормление 8—10 раз в день. Используют смеси с загустителями (Фрисовом, Нутрилон-AR). Возможна трансэндоскопическая постановка зонда в двенадцатиперстную кишку для кормления.

Назначают *спазмолитическую и седативную терапию:* атропина сульфат — по 0,005 мг/кг внутривенно 8 раз с интервалом 10—15 мин; холинолитик риабал — 1 мг/кг/сут. в 3 приема за 15—30 мин до кормления; микстура Марфана: натрия бромид и настойка валерианы — по 2,0, экстракт белладонны — 12 капель разводят 100 мл дистиллированной воды, дают по 1 ч. л. 3 раза в день за 30 мин до кормления; «спазмолитический коктейль»: 2,5% растворы аминазина и пипольфена — по 1 мл, 0,25% раствор дроперидола — 1 мл, 0,25% новокаина — 100 мл по 1 ч. л. 3 раза в день за 30 мин до кормления.

При упорной рвоте можно вводить нейролептики парентерально: 0,4 мл 2,5% растворов аминазина и пипольфена разводят в 9,2 мл физиологического раствора натрия хлорида. В 1 мл такого раствора содержится 1 мг аминазина и 1 мг пипольфена, вводят внутримышечно, по 0,3 мл/кг 2—4 раза в день за 30 мин до кормления.

При сочетании с ГЭР спазмолитическую терапию дополняют назначением прокинетиков.

Пилороспазм обычно транзиторен и разрешается в течение 1—2 нед.

В первые часы жизни может наблюдаться рвота меконием как проявление *синдрома заглоченного мекония.* Последний возможен при внутриутробной гипоксии и наличии первородного кала в околоплодных водах. Дети чаще рождаются в состоянии асфиксии, позднее появляются симптомы аспирационной пневмонии. При наличии мекония в околоплодных водах показано зондирование и промывание желудка.

Острый гастрит у новорожденных может быть обусловлен алиментарными причинами (внезапным переводом на искусственное вскармливание, неправильным приготовлением смесей), медикаментозными (антибиотики, противовоспалительные препараты, эуфиллин, назначенные внутрь), а также инфекционными (заглатывание инфицированного содержимого родовых путей и околоплодных вод, несоблюдение гигиенических требований при уходе за ребенком и т.д.). Во всех случаях детальный анализ анамнеза позволяет заподозрить конкретную причину и устранить ее.

Клиническая картина. Срыгивания и рвота при остром гастрите обычно бывают беспорядочными, многократными, обычно не сразу после кормления. Характер рвотных масс — створоженное молоко. Нередко одновременно наблюдается диарея. При упорной рвоте возможно развитие дегидратации.

Диагноз. Для уточнения диагноза можно провести эзофагогастродуоденоскопию, которая позволяет уточнить характер поражения слизистой оболочки желудка. При подозрении на инфекционный генез заболевания, что подтверждается появлением симптомов интоксикации (повышение температуры, вялость, снижение аппетита, нарушение микроциркуляции и т.д.), необходимо изолировать ребенка в отдельный бокс и провести тщательное бактериологическое исследование рвотных масс и стула.

Лечение. Если удалось найти причину острого гастрита, чрезвычайно важно ее устранить. Рекомендуется промывание желудка через зонд, а после прекращения рвоты — микроструйное введение внутрь изотонических глюкозо-солевых растворов (регидрон, оралит и т.д.). При отсутствии рвоты в ответ на введение раствора начинают дробное кормление свежим сцеженным непастеризованным грудным молоком: в 1-е сут. — 10 раз по 10,0 мл, на 2-е — по 20,0 мл,

на 3-й — по 30,0 мл, на 4-е — по 40,0 мл, на 5-е — по 50,0 мл. Затем ребенка переводят на 7-кратное кормление и постепенно доводят объем питания до физиологической нормы. На фоне ограничения объема питания потребность в жидкости дополняют растворами оралит, регидрон, цитроглюкосолан. В тяжелых случаях назначают инфузионную терапию с целью регидратации и коррекции электролитного обмена и КОС. При подозрении на инфекционный генез острого гастрита, а также при сочетании с энтеральным синдромом назначают соответствующую антибактериальную терапию.

Метеоризм. Функциональные срыгивания и рвота у новорожденных могут возникать при метеоризме. При этом повышается давление в брюшной полости, нарушается эвакуация из желудка, снижается тонус НПС.

Этиология. Причины метеоризма могут быть различными:

- не соответствующая возрасту по качеству и объему пища;
- ферментативная недостаточность;
- дисбиоз.

Давление в брюшной полости может повышаться при динамической непроходимости кишечника вследствие различных причин, которые приведены в таблице 20.1.

Клиническая картина. При метеоризме отмечается общее беспокойство ребенка, крик, плохой сон, при осмотре на себя обращает внимание вздутие живота, перкуторный звук, над которым имеется коробочный оттенок. Состояние облегчается после дефекации, очистительной клизмы, введения газоотводной трубки. Нередко наблюдается разжижение стула, но могут быть и запоры. Срыгивания створоженным молоком, как правило, усиливаются по мере нарастания метеоризма, обычно более выражены во второй половине дня, варьируют по частоте и объему. Важно выяснить причину метеоризма, исключить инфекционный генез патологии.

Лечение. Прежде всего необходимо откорригировать вскармливание. Если ребенок находится на искусственном вскармливании, подобрать адекватную

Таблица 20.1

Немеханические причины непроходимости кишечника у младенцев

(поУ.Бирни, 1991)

Инфекции	*Лекарственные*
Генерализованные, сепсис	Наркотики
Перитонит	Барбитураты
Метаболические	Ганглиоблокаты
Гипокалиемия	Трициклические антидепрессанты
Гипо- или гипермагниемия	Фенотиазиды
Гипокальциемия	*Неврологические*
Гипофосфатемия	Гипоксические повреждения мозга
Азотемия	Спинальная травма
Эндокринные	Миопатия
Гипотиреоз	Семейная дизавтономия
Гипопаратиреоз	
Разные	
Врожденные пороки сердца	
Хронические идиопатические псевдообструкции	
Синдром кишечной гипоперистальтики — микроколон-мегакисты	

смесь, при грудном вскармливании из рациона кормящей матери необходимо исключить продукты, усиливающие газообразование, копчености, приправы. В качестве адсорбента можно использовать смекту, холестирамин. Назначают пробиотики, ветрогонные травы (укропная вода, отвар ромашки, тмина, мяты, плоды фенхеля). При выраженном метеоризме назначают прозерин в дозе 0,04—0,08 мг/кг 2—3 раза в сутки внутримышечно.

Органические (пороки развития) формы рвоты. В то время как функциональные срыгивания и рвота обычно не представляют угрозы для жизни ребенка, различные пороки развития желудочно-кишечного тракта, приводящие к нарушению проходимости пищеварительной трубки на любом уровне ее, могут сопровождаться упорным рвотным синдромом, требующим своевременной диагностики и хирургического лечения. Эти заболевания описаны в главе XXIII.

ВТОРИЧНАЯ (СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ) РВОТА

В подобных случаях нарушение, являющееся причиной рвоты, находится вне желудочно-кишечного тракта. Рвота может быть одним из симптомов инфекционного заболевания или церебральной патологии, нарушения обмена веществ.

Рвота, связанная с инфекционными заболеваниями. У новорожденных рвота может довольно легко возникать практически при любых инфекционных заболеваниях: при ОРВИ, отитах, пневмонии, сепсисе и в особенности при острых кишечных инфекциях и нейроинфекциях.

Рвота, связанная с церебральной патологией. Одной из наиболее частых причин рвоты и срыгиваний у новорожденных является патология ЦНС гипоксического, травматического или инфекционного генеза. В этих случаях рвота сочетается с другими признаками патологии мозга:

- монотонным слабым неэмоциональным криком;
- выбуханием родничка и расхождением швов черепа;
- синдромами гипервозбудимости или угнетения, двигательных нарушений;
- судорожным синдромом;
- мышечной гипо- или гипертонией;
- приступами цианоза и т.д.

В генезе церебральной рвоты лежат как центральные механизмы (повышение внутричерепного давления, отек мозговых клеток, непосредственное воздействие на рвотный центр), так и нарушения вегетативной иннервации, участвующей в регуляции моторной функции органов пищеварения. Поэтому у детей с различными синдромами перинатальной энцефалопатии могут выявляться описанные выше ГЭРБ, пилороспазм. Они не всегда четко коррелируют с характером неврологического синдрома, однако замечено, что наиболее упорные срыгивания и рвота наблюдаются при гипертензионно-гидроцефальном синдроме и тяжелых органических поражениях ЦНС.

Рвотный синдром при церебральной патологии может иметь разные проявления: от упорной рвоты «фонтаном» до «неудерживания» пищи, когда последняя без усилий как бы выливается из желудка. Как правило, рвота и срыгивания не носят четко очерченного характера, а выраженность их коррелирует

прежде всего с неврологической симптоматикой. По мере стихания неврологических проявлениАуменьшается и интенсивность рвотного синдрома. Исчезновение рвоты и срыгиваний является одним из первых позитивных клинических сдвигов в течении заболевания.

Для уточнения характера патологии используют дополнительные методы диагностики: люмбальную пункцию, электроэнцефалографию, нейросонографию, компьютерную томографию.

В *лечении* рвотного синдрома на фоне церебральной патологии следует прежде всего проводить терапию основного заболевания. Специфические противорвотные средства (производные фенотиазина, блокаторы ДОФА-рецепторов) являются лишь вспомогательными. При сохраняющейся неврологической симптоматике консервативная терапия моторных нарушений верхних отделов ЖКТ обычно малоэффективна, при этом наличие тяжелых пищеводных или внепищеводных симптомов ГЭРБ может быть показанием к оперативному лечению — фундопликации.

Рвота, связанная с нарушением обмена веществ. Упорная, нарастающая с первых дней жизни рвота может быть при *сольтеряющей форме адреногенитального синдрома*. При этом возможны сложности при дифференциальной диагностике с органической патологией, в частности с пилоростенозом, особенно у мальчиков. В отличие от пилоростеноза, рвотный синдром при сольтеряющей форме адреногенитального синдрома не столь четко очерчен, объем рвотных масс не превышает объема съеденной пищи. Несмотря на дегидратацию, у ребенка отмечается учащенное мочеиспускание, полиурия вследствие натрийурии, в крови — гипонатриемия при повышенном уровне калия. Решающее значение имеет определение в крови 17-гидроксипрогестерона (подробное описание — см. в гл. XXI).

Срыгивания и рвота с первых дней жизни возможны при *врожденной лактазной недостаточности, мальабсорбции глюкозы-галактозы*. Они сочетаются с выраженным метеоризмом, разжиженным стулом с кислым запахом (см. ниже).

Галактоземия — наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу. Встречается с частотой около 1:20 000 новорожденных. При галактоземии нарушен переход галактозы в глюкозу в результате генетического дефекта фермента галактозидазы или галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (Г-1-ФУТ). Дополнительную информацию — см. с. 153, а также учебник «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002).

Клиническая картина. Галактоземия имеет много общего с проявлениями лактазной недостаточности, так как галактоза образуется в процессе расщепления лактозы в кишечнике. Рвота и срыгивания появляются с первых дней жизни, нарастают по мере увеличения объема принимаемого ребенком молока, носят упорный характер. Рвота обычно сочетается с разжижением стула, метеоризмом. Типична затяжная желтуха с постепенным нарастанием размеров печени при нормальных показателях печеночных проб. При отсутствии лечения впоследствии возможно развитие цирроза печени. Важным симптомом заболевания является врожденная катаракта, однако она встречается в период новорожденное™ не у всех больных, может развиваться позднее. Типичны вторичные инфекции.

Диагноз. При клинически выраженной триаде (непереносимость молока, увеличение печени, врожденная катаракта) диагноз **не** сложен. Для подтверждения его используют методы определения галактозы в крови и моче, содержания галактозо-1-фосфата и активности фермента Г-1-ФУТ в эритроцитах.

Лечение. Необходимо полностью исключить молоко (грудное, смеси на основе коровьего или козьего молока), так как все они содержат лактозу. Рекомендуются соевые смеси.

Упорная рвота с первых дней жизни может наблюдаться при ***наследственных заболеваниях аминокислотного обмена:*** метилкротонилглицинурии, пропионовой ацидемии, метилмалоновой ацидемии, нарушениях обмена кетокислот, лейцинозах, гиперлизинемии, изовалериановой ацидемии, тирозинемии, гипервалинемии, гиперглицинемии.

Клиническая картина этих заболеваний однотипна: при большинстве из них выражены симптомы угнетения ЦНС, мышечная гипо- или гипертония, иногда судороги, респираторные расстройства. При всех заболеваниях наблюдается ацидоз, часто — кетоацидоз. Моча при ряде заболеваний может приобретать своеобразный запах: при метилкротонилглицинурии — запах кошачьей мочи, при изовалериановой ацидемии — запах потных ног, при лейкоцинозе — запах кленового сиропа. Течение этих заболеваний обычно острое прогрессирующее с фатальным исходом.

Диагноз. Используется целый ряд биохимических исследований крови и мочи, направленных на определение аминоазота, количественное определение аминокислот, активности ферментов.

Лечение состоит в назначении соответствующих смесей, исключающих поступление в организм аминокислоты, метаболизм которой нарушен.

Дизметаболические срыгивания и рвота возможны при тяжелой **врожденной патологии почек** (поликистоз, гидронефроз). При этом могут отмечаться полиурия или олигурия, отеки, повышение уровня мочевины и креатинина в крови. Изменения в клинических анализах мочи могут отсутствовать либо быть слабо выраженными (незначительная протеинурия, лейкоцитурия). Для подтверждения диагноза используется ультразвуковое исследование почек, инфузионная урография.

ОСЛОЖНЕНИЕ РВОТНОГО СИНДРОМА

Упорный рвотный синдром любого генеза может стать причиной серьезных осложнений:

1. **Аспирация** может быть причиной асфиксии новорожденного, а также вызывать развитие аспирационной пневмонии (подробности клиники и лечения — см. в гл. XII).

Для предотвращения этих грозных осложнений срыгивающего ребенка следует укладывать на бок в кроватку с приподнятым на 30° головным концом. Ребенок должен быть постоянно в поле зрения медицинского персонала или матери.

2. **Дегидратация.** При упорной рвоте теряется большое количество воды и особенно солей, поэтому длительная рвота может стать причиной соледефицитной (гипотонической, внеклеточной) дегидратации. Клинически это про-

является бледностью и мраморностью кожи, снижением температуры тела, тургора тканей и мышечного тонуса, западением большого родничка, вялостью и адинамией, тахикардией, приглушенностью сердечных тонов, артериальной гипотензией. Характерно повышение гематокрита, гипокалиемия, метаболический ацидоз.

При лечении этого вида дегидратации прежде всего необходимо восполнить ОЦК, нормализовать гемодинамику, восполнить потерю солей. С этой целью проводятся инфузии нативной плазмы, 5% альбумина, глюкозо-солевых растворов с обязательной коррекцией калия. Объем инфузионной терапии определяется по сумме: физиологическая потребность + патологические потери + потеря массы за предыдущие сутки. Инфузия проводится непрерывно в течение суток через центральный или периферический катетер микроструйно (подробнее — см. гл. IX).

3. **Нарушения КОС** при упорной рвоте могут быть различными. С одной стороны, потеря хлора и воды может приводить к гипохлоремическому алкалозу, с другой — централизация кровообращения при эксикозе, нарушения микроциркуляции, гипоксия тканей сопровождаются метаболическим ацидозом. При любой длительной рвоте может усиливаться распад жиров и образование кетоновых тел, что приводит к кетоацидозу, однако последний может быть и причиной упорной рвоты (при наследственных нарушениях аминокислотного обмена и сахарном диабете). Поэтому коррекцию нарушений КОС следует проводить только при строгом контроле показателей pH крови, BE, PCO2 (подробнее — см. гл. IX).

ДИСБИОЗ

Внешняя среда, окружающая организм человека, населена огромным количеством микробов, которые способны проникать в дыхательные пути, пищеварительный тракт, мочеполовые органы. В ходе филогенеза сложилась динамическая система равновесия (гомеостаза) между физиологическим статусом организма-хозяина и микробными ассоциациями, заселяющими его внешние поверхности и органы, сообщающиеся с внешней средой.

Микроэкологическая система желудочно-кишечного тракта является открытым биоценозом, т.е. между микрофлорой окружающей среды и микрофлорой пищеварительного тракта происходит постоянная циркуляция микроорганизмов. Микробы заселяют как химус просвета пищеварительной трубки (П-флора), так и пространства между складками и ворсинками, слизистые наложения на поверхности эпителия (М-флора), могут фиксироваться к специфическим рецепторам мембран клеток слизистой оболочки кишечника.

Предрасполагающие факторы. Первоначальное микробное заселение организма плода происходит в родовых путях матери. Там в норме преобладают лактобациллы и присутствует значительное количество бифидобактерий, а спектр остальной флоры очень сходен с микрофлорой кишечника. У детей, Родившихся путем кесарева сечения, не происходит естественного заселения организма микрофлорой, и процесс формирования нормального биоценоза кишечника всегда бывает нарушен.

После рождения в желудочно-кишечный тракт попадают микроорганизмы извне; это преимущественно аэробы. К концу первых суток происходит заселение разнообразной микрофлорой, в основном кокковой, но могут быть и энтеробактерии, и дрожжи, а также условно-патогенные и патогенные микробы: развивается так называемый транзиторный дисбактериоз. В ротовой полости новорожденного обычно выявляются бактерии рода *Lactobacillus* и *Streptococcus salivarius*. В меконии микроорганизмы отсутствуют. На 3—4-й день в микрофлоре толстой кишки находят лактобациллы, стафилококки, стрептококки и эшерихии. Последние создают пониженный окислительно-восстановительный потенциал в окружающей среде, которая становится благоприятной для последующего появления строгих анаэробов. В первые дни жизни возможна колонизация и размножение в кишечнике практически любых, даже самых слабовирулентных микроорганизмов. Это объясняется слабым развитием системы местной иммунологической защиты желудочно-кишечного тракта у новорожденных.

В организме человека, помимо общей гуморальной иммунной системы, существует еще и локальная иммунная система слизистых оболочек, внешних секретов. Эта система, выполняющая функцию защиты слизистых оболочек, обеспечивается специфическими и неспецифическими факторами иммунитета, выделяемыми в составе секретов. Во всех внешних секретах (слезах, слюне, мокроте, кишечном содержимом, желчи, панкреатическом соке, молоке, секретах мочеполовой системы) обнаруживают иммуноглобулины, неспецифические гуморальные факторы, лимфоциты.

Кишечник, как известно, является мощным лимфоидным органом, по ходу его расположены лимфатические фолликулы, пейеровы бляшки, развита сеть лимфатических сосудов. Это обеспечивает высокую активность местной иммунной защиты, особенно в проксимальных отделах тонкой кишки, содержимое которых в норме почти стерильно (не более 10^3 КОЕ/мл), а показатель бактерицидности секрета составляет около 90%.

У взрослых в желудочно-кишечном тракте обнаруживаются иммуноглобулины всех классов. В тощей кишке на 1 $мм^3$ ткани приходится 350 000 клеток, секретирующих IgA, 50 000 - секретирующих IgM, 15 000 - IgG, 3000 - IgD, соотношение клеток, продуцирующих IgA, IgM и IgG, составляет 20:3:1. Стенка кишечника способна синтезировать до 3 г иммуноглобулинов в день, причем корреляции между содержанием их в плазме и кишечном соке не существует. В норме преобладающим среди классов иммуноглобулинов в кишечнике является секреторный IgA (SIg A). Он играет основную роль в специфической гуморальной защите слизистой оболочки, как ковром покрывая последнюю и препятствуя присоединению микробов к эпителию, нейтрализуя вирусы, задерживая проникновение в кровь растворимых антигенов.

В процессе онтогенеза способность к секреции различных классов иммуноглобулинов в желудочно-кишечном тракте появляется не одновременно: биосинтез IgG начинается у плода с 10 нед. внутриутробного развития, IgM — с 12 нед., а IgA не вырабатывается вовсе. Становление продукции SIgA у доношенных детей происходит лишь к 1 мес. жизни, однако у многих она остается недостаточной вплоть до 6—7-летнего возраста. В кишечнике новорожденного в первые часы жизни никаких иммуноглобулинов не выявлено, так как выра-

ботка собственных иммунных белков возможна лишь в результате местной антигенной стимуляции, т.е. после попадания в кишечник микрофлоры.

Бактерицидная функция SIgA реализуется в присутствии лактоферрина, который оказывает бактериостатическое действие на многие патогенные и условно-патогенные бактерии. Слизистая оболочка кишечника новорожденного способна вырабатывать лактоферрин лишь в очень низкой концентрации.

Лизоцим (мурамидаза) — активный гуморальный фактор защиты, способный лизировать 75% видов микробов, в секретах новорожденного отсутствует, появляясь в незначительных количествах лишь к 2—3-недельному возрасту.

Другие неспецифические гуморальные факторы иммунитета (комплемент, пропердин, интерферон) также присутствуют в секретах желудочно-кишечного тракта новорожденного лишь в незначительных количествах.

Вышеописанная недостаточность местной иммунной защиты желудочно-кишечного тракта у новорожденных способствует активному заселению его микрофлорой. Стадия «транзиторного дисбактериоза» продолжается в норме 6–8 дней, а затем постепенно происходит нормализация (трансформация) кишечного микробиоценоза. Основную роль в этом процессе играет грудное молоко.

Грудное молоко является не только незаменимым продуктом питания для новорожденных, но и важнейшим иммунологическим субстратом, содержащим практически все иммунные факторы. Особенно богато ими молозиво. Так, концентрация секреторного иммуноглобулина А (SIgA) в молозиве в первые сутки достигает 5 мг/мл, обнаруживаются также IgG и IgM. В последующие дни концентрация иммуноглобулинов снижается, стабилизируясь к 2-недельному возрасту ребенка, но это компенсируется за счет увеличения объема питания. С молоком матери ребенок в сутки получает около 150 мг IgA, 20 мг IgG, 10 мг IgM и более 1000 мг SIgA (табл. 20.2).

Термическая обработка полностью инактивирует иммуноглобулины, поэтому стерилизованное донорское молоко не обладает иммунозаместительными свойствами. В молозиве и молоке матерей недоношенных новорожденных содержание SIgA в 2—2,5 раза ниже, что является одной из причин меньшей иммунологической «защищенности» этих детей.

Молоко и молозиво содержат также антиинфекционны&кеспецифические гуморальные факторы:

- *Лактоферрин* — доминирующий железосодерждщий белок молока (нормальная концентрация его 2 г/л и более), в молозиве концентрация его еще выше - до 4-18 г/л. При пастеризации лактоферрин разрушается.

Таблица 20.2

Динамика секреции иммуноглобулинов с грудным молоком
(по П.Л.Огра, М.Фишаут)

Возраст ребенка (день жизни)	Секреция иммуноглобулинов (мг/сут.)		
	IgG	IgM	IgA
1	80	120	11000
3	50	40	2 000
7	25	10	1000
7-28	10	10	1000
29-50	10	10	1000

- *Лизоцим* содержится в молоке в высокой концентрации (100 мкг/мл), которая значительно превышает таковую в плазме крови (4—10 мгк/мл). В молозиве содержание его еще выше (450—500 мкг/мл). При пастеризации молока уровень лизоцима падает в 5–6 раз. У матерей недоношенных в молозиве и молоке содержится лизоцима гораздо больше, чем у матерей доношенных, т.е. недоношенный ребенок получает в сутки лизоцима больше, чем доношенный.
- *Комплемент* — это одно из главных звеньев, осуществляющих «стыковку» специфического и «неспецифического» иммунитета. В молозиве отмечен высокий уровень Сз (20% от концентрации в крови), в молоке — в 2 раза меньше. Комплемент разрушается в кислой среде, но так как у новорожденных в желудке почти нейтральная pH, то разрушения его не происходит, и в сочетании с IgM и IgG он может образовывать иммунные комплексы и оказывать бактерицидное действие. Грудное молоко содержит также пропердин, пероксидазу, интерферон.

В формировании местной иммунокомпетентной системы кишечника новорожденного ребенка принимают участие лимфоциты молока. Молочную железу и кишечник можно рассматривать как единую защитную систему, так как В- и Т-лимфоциты способны мигрировать из лимфатической ткани кишечника матери в ее молочную железу, т.е. лимфоциты грудного молока проходят своеобразное «обучение» в кишечнике и сенсибилизированы именно к кишечной микрофлоре. Они попадают с молоком матери в кишечник ребенка и осуществляют не только местную защиту, но и способны проникать в кровь и участвовать в общем иммунном ответе. Лимфоциты молока очень активны, они способны к РБТЛ, синтезу иммуноглобулинов, продукции комплемента и интерферона. Содержат грудное молоко и макрофаги. Все клеточные элементы молока термолабильны и при пастеризации разрушаются. Подробнее о противоинфекционных свойствах женского молока — см. главу VI.

Особенно благотворно сказывается на становлении нормального микробиоценоза кишечника новорожденного раннее прикладывание к груди. Если ребенок приложен к груди в первый час жизни, содержание в его кишечнике SIgA в 2 раза выше, чем у детей, приложенных к груди через 12—24 ч; в первом случае у детей более высокий уровень пропердина и комплемента, в 2 раза большее количество бифидобактерий. Эти дети быстро и благополучно преодолевают период транзиторного дисбактериоза, лучше прибавляют в массе. Оказывает положительное влияние на становление нормальной микрофлоры и совместное пребывание матери и ребенка с первых дней жизни.

В процессе трансформации биоценоза кишечника подавляющей в микробном пейзаже становится бифидофлора. Это объясняется:

1) высокой ферментативной (а значит, и антагонистической) активностью бифидобактерий;

2) содержанием в грудном молоке так называемых *бифидогенных факторов*. Это небольшие олигосахариды (галакто- и фруктозо-олигосахариды), которые стимулируют рост *B. bifidum, B. breve* и *B. infantis*. Бифидогенные факторы термостабильны.

В коровьем молоке также содержится бифидогенный фактор, но он стимулирует рост других штаммов бифидобактерий *(B. longum, B. infanits),* а фактор, стимулирующий рост нормальный *B. bifidum,* отсутствует.

Таким образом, для нормального становления микробиоценоза кишечника у новорожденного чрезвычайно важно грудное вскармливание с первого же часа жизни. Только в этих случаях можно ожидать своевременной нормализации кишечной микрофлоры уже к 7—8-му дню жизни ребенка.

Нормальный состав микрофлоры кишечника. Как указывалось выше, тонкая кишка слабо заселена бактериями, в проксимальных ее отделах содержание микроорганизмов не превышает 10^3 КОЕ/мл, **в** дистальных - $1O^{5\sim7}$ КОЕ/мл. Микрофлора представлена аэробами и факультативными анаэробами, включая колиформные, которые обычно не адгезируются **в** тощей кишке, но часто колонизируют подвздошную, чему благоприятствует pH **в** этом отделе выше 7,0. Основным местом обитания кишечной микрофлоры является толстая кишка, где количество микробов достигает 10^{10}—10^{12} КОЕ/г (или lglO—12 КОЕ/г). В фекалиях может выявляться более 500 видов микробов. *Микрофлора толстой кишки здорового ребенка* представлена 3 группами микробов:

1. *Главная (облигатная, аутохтонная, индигенная):* анаэробная флора, составляющая 95—99% биоценоза (бифидобактерий, бактероиды); она осуществляет основные физиологические функции.

2. *Сопутствующая:* лактобактерии и нормальные штаммы кишечной палочки, которые также участвуют в защитной и пищеварительной функциях.

3. *Остаточная:* аэробная сапрофитная и условно-патогенная флора, которая составляет не более 1% биоценоза (энтерококки, энтеробактерии, непатогенные стафилококки, протей, дрожжи и т.д.).

В таблице 20.3 представлен микробиологический спектр кала детей, находящихся на грудном и искусственном вскармливании. Для детей, получающих естественное вскармливание, характерно отсутствие условно-патогенных энтеробактерии, клостридий, почти во всех случаях — протея, т.е. микроорганизмов, осуществляющих протеолиз. Отмечается незначительное количество дрожжевых грибков, среди стафилококков отсутствует золотистый. При искусственном вскармливании снижено количество бифидобактерий, повышено количество кишечных палочек, появляются лактозонегативные штаммы, увеличено количество стафилококка с периодическим выделением коагулазопозитивных штаммов, а также условно-патогенных энтеробактерии. Клостридий обнаруживают при искусственном вскармливании у большинства детей, обычно лецитиназонегативные, но нередки случаи высева *CI. peifringens et difficile.* Возможно выявление других анаэробов: эубактерий, пептострептококков, фузобактерий, вейлонелл, которые при снижении иммунологической резистентное™ могут быть причиной гнойных осложнений, **в** том числе внекишечных.

Нормальная микрофлора кишечника осуществляет следующие функции:

1. *Конечные этапы пищеварения:* она способна расщеплять клетчатку, а также негидролизованную в тонкой кишке лактозу, осуществлять деконъюгацию желчных кислот, трансформировать ненасыщенные жирные кислоты.

2. *Синтез витаминов:* B_{12}, фолиевой кислоты, К, а также B_1, B_2, РР, биотина.

3. Бифидо- и лактобактерии оказывают *мощное антагонистическое действие* за счет высокой ферментативной активности. Особенно активна М-флора ели-

Таблица 20.3

Качественный и количественный состав микрофлоры кишечника у детей **первого** года **жизни в зависимости от характера вскармливания**
(Коршунов В.М. и др., 1999)

Группа микроорганизмов	Грудное вскармливание lg КОЕ/г	Искусственное вскармливание lg КОЕ/г
Бифидобактерии	10-11 *B. bifidum b, B. breve*	8,5-10 *B. longum*
Лактобактерии	6-7	7-8
Бактероиды	7-8 кроме *B.fraptis*	8-9 кроме *B.fragilis*
Фузобактерии	-	Ниже 6
Вейлонеллы	-	Ниже 5
Эубактерии	-	6-7
Пептострептококки	-	Ниже 5
Клостридии (лецитиназопозитивные)	—	Ниже 5
Клостридии (лецитиназонегативные)	—	Ниже 7
Энтеробактерии: *E. coli* — с типичными свойствами - с измененными свойствами Клебсиеллы Энтеробактеры Цитробактеры Протеи Провиденции	 **—** **—** **—** **—** **—** **—** **—**	 7-8 Не более 10% Ниже 4 Ниже 4 Ниже 4 Ниже 4 Ниже 4
Энтерококки	5-7	6-7
Стафилококки: — коагулирующие	3-5	4-5 Ниже 2
Аэробные бациллы	2-3	Ниже 4

зистых наложений, которая, не проникая внутрь эпителия, образует защитный барьер и обеспечивает колонизационную резистентность организма по отношению к возбудителям острых кишечных инфекций.

4. Оказывает *влияние на структуру слизистой оболочки кишечника,* на скорость регенерации, а следовательно, и на функции пищеварения и всасывания.

5. *Стимулирует местную иммунную систему* (лимфатические фолликулы, продукцию лимфоцитов, иммуноглобулинов и т.д.), поддерживая тем самым оптимальный уровень секреторных иммуноглобулинов и других факторов иммунитета.

Таким образом, нормальная микрофлора выполняет важную неспецифическую защитную функцию, способствуя поддержанию постоянства биохимической и биологической среды пищеварительного тракта.

Этиология. На современном этапе процесс становления нормальной кишечной флоры стал более длительным. На 6—7-й день жизни более половины новорожденных имеют больший или меньший дефицит бифидобактерий, что способствует заселению кишечника условно-патогенной микрофлорой, чаще — стафилококком. Изменению микроэкологии кишечника детей способствуют экологические сдвиги в аутофлоре матерей (прежде всего дисбиоценоз влагалища и кишечника) и персонала родильных домов, несоблюдение гигиенических требований при уходе за детьми. Негативно отражается на кишечном биоценозе и позднее прикладывание ребенка к груди. Изменения состава кишечной микрофлоры могут быть обусловлены снижением общей реактивности организма, которое неизбежно возникает при большинстве заболеваний новорожденных (асфиксии, родовой травме, внутриутробных инфекциях, ГБН, кровопотере и т.д.). Особенно низкие показатели как местного, так и общего иммунитета отмечаются у недоношенных детей. Поэтому новорожденные дети с любой патологией, которые, к тому же обычно не прикладываются к груди, а вскармливаются искусственно, практически всегда имеют микробиотические сдвиги. Способствует этому и антибиотикотерапия. Большинство применяемых групп антибиотиков оказывает подавляющее воздействие на нормальную анаэробную флору кишечника, особенно карбопенемы, цефалоспорины III поколения, в меньшей степени — пенициллины, макролиды. Почти не оказывают влияния на анаэробов аминогликозиды, что необходимо учитывать при назначении антибиотикотерапии.

Изменения микрофлоры кишечника, возникающие под влиянием всевозможных неблагоприятных факторов, обозначают термином «дисбактериоз» или, что более правильно, — «дисбиоз».

Дисбиоз — это качественные и количественные изменения состава кишечной микрофлоры с расширением сферы ее обитания. Сдвиги в кишечной микрофлоре могут охватывать все основные группы микроорганизмов как облигатных, так и факультативных.

Классификация. Различают четыре степени (фазы) дисбиоза (табл. 20.4). По мере углубления дисбиотических сдвигов, как видно из таблицы, уменьшается количество анаэробов: при I и II степени они еще превалируют над аэробами, при III и IV — анаэробная ассоциация равна аэробной или ниже нее. Для всех фаз характерно прогрессивное уменьшение бифидобактерий (ниже lg 7–6 КОЕ/г), лактобацилл (ниже lg 5 КОЕ/г) со снижением их антагонистической активности. Кишечные палочки теряют свои нормальные функции — расщеплять лактозу. По мере прогрессирования дисбиоза нарастает количество условно-патогенных штаммов (от lg 3 КОЕ/ г при I стадии до lg 5 КОЕ/г и более при III и IV стадиях), причем для тяжелых стадий дисбиоза характерен рост ассоциаций микробов, возможно вегетирование нескольких видов одного из родов, появление несвойственных нормальному биоценозу штаммов (клебсиелла, синегнойная палочка, кандида). Анаэробная флора также может претерпевать качественные и количественные изменения, характеризующиеся увеличением

тех видов, которые в норме не являются доминирующими (бактероиды, фузобактерии, лецитиназопозитивные клостридии, анаэробные кокки).

Патогенез. При тяжелых (III—IV) степенях дисбиоза происходит контаминация тонкой кишки (10^5 КОЕ/мл и более), что негативно отражается на ее функциях. Нарушается переваривание белков, жиров и углеводов в полости тонкой кишки, усиливаются процессы бактериального гниения и брожения, меняется pH кишечного химуса, что нарушает работу ферментов. Усиливается стеаторея, образуются нерастворимые мыла жирных кислот, одновременно нарушается и абсорбция жирорастворимых витаминов. Микроорганизмы способны потреблять многие витамины в процессе своего обмена. Это приводит к развитию эндогенного полигиповитаминоза.

Дисбиоз и, как проявление его — размножение микробов в тонкой кишке, может быть причиной воспаления слизистой оболочки последней. Поражение слизистой оболочки ведет к снижению абсорбционной способности эпителиальных клеток, нарушению пристеночного пищеварения. Функциональные расстройства тонкой кишки становятся благоприятным условием для еще большего размножения микробов в этом участке желудочно-кишечного трак-

Таблица 20.4

Фазы дисбиоза в кишечнике детей раннего возраста
(Куваева И.Б., Ладодо К.С., 1991)

I. Латентная фаза	II. Пусковая фаза	III. Фаза растормаживания и агрессии микробных ассоциаций	IV. Фаза ассоциированного дисбактериоза
КОЕ/г			
Анаэробы превалируют над аэробами Бифидобактерии ниже lg 7	Количество анаэробов равно или превышает количество аэробов Ниже lg 7	Количество анаэробов равно или ниже количества аэробов Ниже lg 6	Количество анаэробов ниже количества аэробов Ниже lg 6
Лактобациллы не ниже lg 5 Кишечные палочки с измененными свойствами - около 20%	Ниже lg 5 Содержание более lg 8,5 или менее lg 6	Ниже lg 5, снижение их кислотообразования и антагонистической активности Снижение полноценных эшерихий менее 50%	
Размножение некоторых условно-патогенных микробов до lg 3 (стафилококк, протей и т. д.)	Энтеробактерии с лактозоотрицательными и цитратассимилирующими свойствами более 20% (клебсиелла, энтеробактер, цитробактер, серрация и т. д.) Появление гемолизирующих кокков и палочек (золотистый стафилококк — до lg 5, кандида - до lg 4, протей — до lg 5)	То же, до lg 5 и выше То же, развитие ассоциаций из 2-3 представителей до lg 5-6 и выше (стафилококк, протей, гемолитический стрептококк)	То же, в ассоциациях из 4—7 представителей, возможно вегетирование нескольких видов одного из родов То же, в ассоциациях, превышение энтерококков над энтеробактериями, появление лецитиназонегативных клостридии

та. Атипичные кишечные палочки, стафилококки, грибы *Candida,* протей и другие микроорганизмы своими токсическими, инвазионными и, нередко, некротизирующими свойствами способствуют разрушению кишечной стенки, дистрофическим, деструктивным и некротическим изменениям слизистой оболочки.

Бактерии оказывают стимулирующее воздействие на местную иммунную систему кишечника, вызывая усиление выработки антител. Для дисбиоза характерно преимущественное появление М- и G-классов иммуноглобулинов, которые, как известно, способны связывать комплемент и образовывать иммунные комплексы на поверхности эпителиоцитов. Это оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку, может приводить к изменению ее антигенной структуры и способствовать выработке противокишечных аутоантител. Такой механизм может лежать в основе хронизации. Т.е. дисбактериоз является неотъемлемым патогенетическим фактором при затяжных и хронических заболеваниях кишечника, способствуя углублению и более тяжелому течению процесса.

Клиническая картина. Дисбиоз является клинико-микробиологическим понятием. Он является неотъемлемым синдромом многих заболеваний, сопровождающихся снижением общей или местной иммунологической реактивности. Тем не менее, для кратковременных изменений микробиоценоза под влиянием внешних факторов более приемлем термин «дисбиотическая реакция». Термин же «дисбиоз» подразумевает нарушение экосистемы микро-макроорганизма, сопровождающееся нарушением функций. Поэтому возникающие при дисбиозе нарушения процессов пищеварения и всасывания в тонкой кишке, усиление газообразования и моторики кишечника могут проявляться упорными диспепсическими расстройствами. Обычно уже к концу первой недели жизни усиливается вздутие живота, срыгивания, снижается аппетит, стул становится разжиженным, учащенным, с зеленью и непереваренными частицами, с неприятным запахом. О нарушениях процессов пищеварения и всасывания можно судить по такому интегративному показателю, как масса тела ребенка. У детей с дисбиозом отмечается медленное восстановление массы тела, плохие ее прибавки на первом месяце жизни. Заболевание имеет затяжное течение, у большинства детей развивается гипотрофия, может быть анемия, рахит, отмечается увеличение печени.

Однако диспепсические симптомы появляются обычно лишь во II—IV стадиях дисбиоза, а I стадия может протекать бессимптомно.

Дифференциальный диагноз. Дисбиоз как проявление микроэкологических сдвигов в организме вследствие многочисленных экзо— и эндогенных причин следует отличать от острых кишечных инфекций. Последние могут быть вызваны у новорожденных не только патогенной, но и условно-патогенной флорой, что создает дополнительные трудности в трактовке при бактериологической Диагностике.

Для кишечных инфекций характерно наличие симптомов интоксикации (повышение температуры или нарушение терморегуляции, вялость, микро-Циркуляторные нарушения), «воспалительные изменения» в гемограмме. При упорной рвоте, диарее возможна дегидратация, электролитные нарушения. В стуле обычно есть слизь, иногда кровь, а в копрограмме — признаки вос-

паления (слизь, лейкоциты, иногда эритроциты). Наличие воспалительных изменений в копрограмме должно расцениваться как «острый энтероколит».

Однако любая кишечная инфекция всегда сопровождается нарушениями кишечного биоценоза в целом, т.е. при ней всегда выражен дисбиоз. Таким образом, с микробиологической точки зрения, «кишечная инфекция» и «дисбиоз» — это близкие понятия, отличие между ними — в степени морфологических изменений слизистой оболочки кишечника и токсического воздействия на организм в целом, что и предопределяет клиническую симптоматику.

Диагноз дисбиоза подтверждается путем посева кала на разные среды с подсчетом количества анаэробных и аэробных представителей и отдельных штаммов, по Р.Б.Эпштейн-Литвак и Ф.Л.Вильшанской. Посев содержимого верхних отделов тонкой кишки (из двенадцатиперстной кишки) также выявляет при дисбиозе рост различных представителей аэробной флоры.

Лечение. *Грудное молоко* является наилучшей пищей для ребенка с дисбиозом кишечника. При невозможности обеспечить ребенка грудным молоком показаны адаптированные по составу смеси с пре- или пробиотиками:

1. *Смеси с пребиотиками:* «Семпер бифидус» — с лактулозой, «Омнео» — с галакто- и фруктозо-олигосахаридами, частично гидролизованным белком и пониженным содержанием лактозы, «Мамекс» — с галактоолигосахаридами.

2. *Смеси с пробиотиками:* кисломолочные адаптированные смеси, обогащенные бифидобактериями — «Лактофидус», бифидобактериями и молочнокислым стрептококком — «НАН кисломолочный».

Медикаментозное лечение дисбактериоза проводится в два этапа:

I — микробная деконтаминация.

II — нормализация флоры.

I этап. Микробная деконтаминация показана при наличии избыточного бактериального роста в тонкой кишке и выявлении условно-патогенной микрофлоры в посевах кишечного содержимого. Лечение проводится с учетом характера высеваемой флоры. Предпочтение отдают местно действующим препаратам, не влияющим на облигатную микрофлору:

- Бактериофаги обладают узкой направленностью действия в отношении соответствующих видов микроорганизмов; дозы представлены в таблице 20.5.
- Нитрофураны (эрцефурил по 100 мг 3 раза в день или фуразолидон — из расчета 5–8 мг/кг/сут. в 3 приема).
- Энтерол (препарат, содержащий *Saccharomyces boulardii,* обладающую сильным антагонистическим подавляющим действием на аэробную, анаэробную флору и грибы) по 1 капсуле или порошку 1 раз в день.

Препараты, содержащие *B. subtilts* (бактисубтил, флонивин-ВС) не рекомендуются для лечения дисбиоза у новорожденных, так как известны случаи инфекционных осложнений, обусловленных этими бациллами.

В редких случаях, в основном при контаминации тонкой кишки с вовлечением билиарной системы, наличии внекишечных очагов, используют антибиотики с учетом чувствительности высеваемой микрофлоры; предпочтение отдают аминогликозидам, так как они не подавляют облигатную микрофлору. При усиленном росте анаэробов предпочтительны нитроимидазолы, при кандидозе — противогрибковые препараты. Курс лечения на I этапе составляет 5-7 дней.

Таблица 20.5

Бактериофаги

Название	Направленность	Доза	Форма выпуска
Стафилококковый	*St. aureus*	2-5 мл	Флаконы
Колипротейный	Энтеропатогенные и энтероинвазивные *E. coli, Pr. mirabilis et vulgaris*	5-10 мл	—
Клебсиеллезный поливалентный	Клебсиеллы	3-5 мл	—
Пиоценеус	Синегнойная палочка	3-5 мл	—
Пиобактериофаг	Стафилококки, стрептококки, эшерихии, протей и синегнойная палочка	3–5 мл	—
Интестибактериофаг	Шигеллы, сальмонеллы, патогенные эшерихии, энтерококки, стафилококки, протей, синегнойная палочка	3–5 мл	

Дети с небольшими отклонениями биоценоза (I степень дисбиоза), отсутствием клинических проявлений или при длительной антибиотикотерапии обычно не нуждаются в подавлении микрофлоры; лечение их можно сразу начинать со II этапа.

// этап. Нормализация флоры кишечника достигается назначением пробиотиков (препаратов, содержащих нормальную флору кишечника), усиление действия которых может быть достигнуто назначением пребиотиков. К микроорганизмам, использующимся в качестве биотерапевтических препаратов, относятся: *Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, L. casei, L. bulgaricus, L. rhamnosus GG, Bifidobacterium biflдum, B. longum, B. brevis, B. infantis, Enterococcus faecium.*

Механизмы действия пробиотиков следующие:

- синтез антибактериальных веществ, органических кислот, протеаз в концентрациях, ингибирующих рост кишечной флоры;
- конкурентное действие за рецепторы адгезии;
- стимуляция иммунного ответа: повышение фагоцитарной активности, увеличение содержания IgA, Т-киллеров, концентрации интерферона;
- коррекция выработки про- и противовоспалительных цитокинов;
- усиление цитопротекции за счет повышения выработки муцина, снижение проницаемости слизистой оболочки.

Используют следующие группы пробиотиков:

1) препараты, содержащие монокультуры: бифидумбактерин, лактобактерин;

2) комбинированные препараты: бифиформ, бифилонг, ацилол, ацелак, линекс, тревис (лиофилизированные штаммы);

3) иммобилизированные на сорбенте бактерии: бифидумбактерин-форте;

4) комбинированные с лизоцимом: бифилиз.

Дозы препаратов представлены в таблице 20.6. Пробиотики назначают во время еды в 1–2 приема.

Пребиотики — олигосахариды, обеспечивающие функциональное питание микрофлоры (инулин, галакто- и фруктозо-олигосахариды, лактулоза). Они не

Таблица 20.6

Пробиотики

Название	Состав	Доза	Форма выпуска
Бифидумбактерин сухой	*B. bifidum Ш, №791*	5 доз	Флаконы, таблетки, капсулы
Бифидумбактерин антибиотикоустойчивый	*B. /0Л£итДК.-1ОО,Д4а2ОО, B. adolescentis* Г04а200	5 доз	Флаконы
Лактобактерин сухой	Живые лактобактерии	1-3 дозы	Флаконы, ампулы
Бифилонг	*B. bifidum, B. longum*	5 доз	Флаконы
Бифиформ	*B. longum, Enterococcusfaecalis*	1 капе. 1-2 раза	Капсулы
Линекс	*B.bifidum, L. acidophilus, E.faecalis*	1 капе. 2-3 раза	Капсулы
Тревис	*B. bifidum, L. acidophilus, L. bulgaricus, Str. thermophilus*	1 капе. 2-3 раза	Капсулы
Нутролин В	Лактобактерии, витамины B_1, B_2, B_6, РР	5 мл	Флаконы
Биобактон	*L. acidophilus* 12Б	1–2 мл	Флаконы
Ацилол	*L. acidophilus* и кефирные грибки	2,5—5 мл	Флаконы
Бебилайф	*B. infantis* на основе мальдекстрина	1/2 мерной ложки	Порошок
Ацидофилюс	*L. acidophilus, L. bulgaricus, Str. thermophilus*	1–2 капе.	Капсулы

перевариваются ферментами ЖКТ, но с калом не выделяются, так как бактерии в толстой кишке разлагают их полностью. После экспериментальной инкубации каловых проб с пробиотиками *in vitro* увеличивается количество бифидобактерий и уменьшается число анаэробов (бактероидов, клостридий) и условно-патогенных аэробов в пробе. Аналогичный эффект показан in vivo после курса лечения.

Эффект пребиотиков:

- снижают pH кала;
- снижают продукцию аммиака;
- активируют иммунитет;
- снижают потенциал роста клостридий, кандида, листерий и др.;
- увеличивают всасывание Са из пищи на 40—60%;
- усиливают энергообеспечение и регенерацию эпителия толстой кишки.

Одним из наиболее доступных и эффективных препаратов является дюфалак (лактулоза), пребиотическая доза которого составляет 3 мл в сутки.

При дисбактериозе нередко развивается вторичная ферментативная недостаточность, которая оправдывает назначение *панкреатических ферментов* в малых дозах (креон, панцитрат, ликреаза) и *лактазы* (лактраза, лактейд) па-

раллельно с пробиотиками, препараты назначают в малых дозах во время кормления.

Усиление эффекта пробиотиков достигается назначением *хилак-форте* (стерильный концентрат продуктов обмена веществ облигатных микробов кишечника) по 10—15 кап. 3 раза в день.

При упорном течении дисбиоза на фоне иммунодефицитных состояний применяется ***иммунокоррегирующая терапия:*** энтеральный лактоглобулин (очищенная фракция глобулина иммунного молозива коров), КИП (комплексный иммунный препарат, содержащий IgA и IgM), кипацид (IgG, IgM, IgA в комбинации с лактобактериями). Однако назначение пробиотиков само по себе оказывает существенный иммуномодулирующий эффект, причем различные штаммы лактобактерий по-разному влияют на иммунный ответ за счет селективной стимуляции выработки тех или иных цитокинов.

Срок назначения нормализующих флору препаратов и ферментов определяется индивидуально в зависимости от состояния ребенка, степени дисбиотических отклонений и функциональных кишечных расстройств. Обычно он составляет 3–4 нед. Возможны повторные курсы, смена препаратов. Важно устранить вероятные причины (экзо- и эндогенные), способствующие развитию кишечного дисбактериоза.

Профилактика. Основные направления профилактики следующие: активное выявление и лечение дисбиоценозов беременной, и прежде всего дисбиоза влагалища, как можно более раннее прикладывание к груди (оптимально в родильной комнате), сокращение по возможности периода полного парентерального питания и стремление при первой же возможности начать энтеральное питание, назначение антибиотиков только при наличии соответствующих показаний и разумное ограничение длительности их курсов. Эффективно назначение пробиотиков матери за 2—4 нед. до родов.

АЛИМЕНТАРНЫЕ ДИСПЕПСИИ

Предрасполагающие факторы. У новорожденного ребенка имеются определенные функциональные особенности органов пищеварения, адаптированные к лактотрофному питанию. В таблице 20.7 представлены сроки появления и сравнительная активность ферментов желудочно-кишечного тракта, участвующих в переваривании белков, жиров и углеводов.

Кислото- и пепсинообразование в желудке новорожденных находится на низком уровне, что обусловливает почти нейтральную pH (4,5—6), при которой могут функционировать лишь 2 фракции пепсинов: химозин и гастриксин. Функциональные возможности поджелудочной железы также невелики, особенно липолитическая и амилолитическая функции. Поэтому в процессе липолиза молочного жира большую роль играет липаза желудочного сока и женского молока. Выделение печенью желчных кислот, которые участвуют в эмульгировании жиров, составляет лишь 50% от уровня взрослых.

В то же время тонкая кишка новорожденных представляет собой достаточно зрелый орган. Формирование кишечных ворсин происходит между 10-й и 22-й неделями внутриутробного развития, когда появляется большинство ферментов мембранного пищеварения, но накопление некоторых из них,

Таблица 20.7

Компоненты пищеварения у плодов и новорожденных
(БирниУ, 1991)

Компоненты	Псовое появление (недели гестации)	% от уровня у доношенных на 34-й неделе гестации	% от уровня взрослых у доношенного новорожденного
Белки			
Соляная кислота	Бродах	В родах	30
Пепсин	16		10
Трипсин	20	100	10-60
Химотрипсин	20		10-60
Карбоксипептидаза	20		
Энтерокиназа	24	100	10
Пептидазы (щеточной каймы и цитолитические)	15	100	100
Жиры			
Соли желчных кислот	22	30	50
Панкреатическая липаза	34	50	5-10
Липаза языка (полости рта)	30	50	100
Углеводы	16		10
Альфа-амилаза			
слюны			
панкреатическая	22	20	2
Сахараза-изомальтаза	10	70	100
Лактаза	10	30	100
Глкжоамилаза	10	100	5-100

например, лактазы, происходит вплоть до рождения ребенка. Высокая степень морфофункциональной зрелости тонкой кишки новорожденных при относительно низкой активности других ферментов желудочно-кишечного тракта приводит к тому, что практически вся пищеварительная нагрузка ложится на кишечник. Здесь происходят: 1) полостное; 2) мембранное; 3) внутриклеточное (пиноцитоз) пищеварение.

Полостное пищеварение обеспечивается в основном ферментами поджелудочной железы и желчью, а также ферментами спущенного в полость кишечного эпителия.

Мембранное пищеварение происходит на поверхности щеточной каймы кишечного эпителия и осуществляется ферментами, синтезируемыми в энтероците, а также ферментами поджелудочной железы, адсорбированными гликокаликсом апикальных мембран энтероцита. До настоящего времени окончательно не решен вопрос о количестве и составе кишечных энзимов. Перечень основных интестинальных ферментов представлен в таблице 20.8.

Ферменты, осуществляющие мембранное пищеварение, строго специфичны, каждому пищевому ингредиенту соответствует свой фермент, а также свой механизм трансмембранного переноса. Процессы мембранного пищеварения и всасывания тесно сопряжены (так называемый пищеварительно-транспортный конвейер).

Пиноцитоз является одновременно формой внутриклеточного пищеварения и везикулярного всасывания, характерной именно для неонатального периода. Он позволяет транспортировать белки грудного молока (лактоальбумин и лактоглобулин) прямо в кровь, таким же образом могут всасываться и поли-

Таблица 20.8

Ферменты мембранного пищеварения
(ФролькисА.В., 1982)

Вид фермента	Локализация
Карбогидразы	
а-Глюкозидазы	
Глюкоамилаза	Щеточная кайма
Олигосахар идаза	Тоже
Мальтаза (3 или 4 изоэнзима)	Тоже
Сахараза-изомальтаза комплекс	Тоже
Сахараза	Тоже
Трегалаза	Тоже
β-Глюкозидазы	
Лактаза (2 изоэнзима)	Щеточная кайма, лизосомы
β-Гетерогалактозидаза	Гиалоплазма
Протеазы	
Энтеропептидаза (энтерокиназа)	Щеточная кайма
Аминопептидазы	
Ариламинопептидаза	Щеточная кайма, микросомы
Лейцинаминопептидаза	Щеточная кайма, цитоплазма
Трипептидазы (2 или 3 изоэнзима)	Тоже
Дипептидазы (много изоэнзимов)	Преимущественно гиалоплазма
а-Глютамилтранспептидаза	Щеточная кайма
γ-Гл ютам и л карбокси пептидаза	Лизосомы
Эстеразы	
Моноглицеридлипаза	Щеточная кайма
Неспецифическая эстераза	Щеточная кайма, микросомы
Щелочная фосфатаза (3 изоэнзима)	Щеточная кайма
Нуклеазы	
Олигонуклеотидаза (фосфомоноэстераза)	Щеточная кайма
Мононуклеотидаза (фосфодиэстераза)	Тоже

пептиды. При искусственном вскармливании пиноцитоз неизмененных белков коровьего молока и пептидов может стать причиной сенсибилизации к ним.

Этиология. В связи с вышеописанными физиологическими особенностями пищеварительной системы новорожденных становится понятным, что любые алиментарные погрешности могут стать причиной диспепсических расстройств:

- быстрый перевод на искусственное вскармливание или с питания одной смесью на питание другой;
- кормление неадаптированными смесями;
- несоблюдение правил хранения и приготовления смесей;
- перекорм.

Патогенез. При нарушениях гидролиза любых пищевых ингредиентов недорасщепленные продукты попадают в нижние отделы кишечника, где оказывают осмотическое действие, что приводит к задержке воды в просвете кишки. Поскольку слизистая оболочка тонкой кишки свободно проницаема для воды и электролитов, устанавливается осмотическое равновесие между тонкой кишкой и плазмой. При этом концентрация электролитов в кале значительно ниже реальной осмолярности, поскольку основными осмотическими веществами

становятся не электролиты, а неабсорбируемые осмотически активные вещества. В толстой кишке натрий активно задерживается, поэтому потери калия превышают потери натрия. Наряду с возрастанием объема жидкости в полости кишки повышается и скорость транзита кишечного содержимого. В результате бактериального брожения нерасщепленные углеводы превращаются в молочную или уксусную кислоты, что усиливает перистальтику и газообразование, способствуя метеоризму.

При нарушении переваривания белка нерасщепленные пептиды, попадая в дистальные отделы кишечника, подвергаются гниению под влиянием бактерий. Амины, являющиеся продуктами этих процессов, усиливают перистальтику и могут стать причиной токсического повреждения слизистой оболочки. При этом возможно ускорение транзита кишечного содержимого и гиперэкссудация.

При нарушении расщепления и всасывания жиров в кишечнике могут образовываться нерастворимые мыла жирных кислот. Это нарушает абсорбцию кальция и магния, а также жирорастворимых витаминов.

Во всех случаях нарушений пищеварения в кишечнике создаются благоприятные условия для развития дисбиоза, который еще более усугубляет диспепсические расстройства.

Клиническая картина. *При нарушении гидролиза углеводов,* что чаще бывает в случаях допаивания ребенка сладким чаем, а также при перекорме сладкими смесями, как правило, выражено вздутие живота, беспокойство, частые срыгивания. Стул разжижен, водянистый, пенистый, желтый, но может быть и с зеленью, имеет кислый запах и кислую pH. В копрограмме может обнаруживаться йодофильная флора.

При нарушении переваривания белка стул рыхлый, желто-коричневый, имеет резкий неприятный запах. Может быть вздутие живота, иногда склонность к запорам. Этот вид диспепсии как самостоятельный у новорожденных обычно не встречается.

Нарушение переваривания и всасывания жиров — наиболее частый вид диспепсии, особенно при быстром переводе на искусственное вскармливание, а также у недоношенных детей. Стул в этих случаях может быть блестящим на вид, а также содержать белые творожистые комочки (мыла жирных кислот). В копрограмме обнаруживаются нейтральный жир и жирные кислоты.

У новорожденных, особенно недоношенных, как правило, имеют место сочетанные нарушения переваривания разных пищевых ингредиентов. Алиментарная диспепсия может стать причиной недостаточных весовых прибавок на первом месяце жизни, однако она редко сопровождается потерей массы и дегидратацией.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Острые расстройства пищеварения алиментарного происхождения следует дифференцировать с кишечными инфекциями. При алиментарной диспепсии обычно удается выявить конкретную причину заболевания — погрешности вскармливания ребенка. У новорожденных отсутствуют какие-либо симптомы интоксикации, клинический анализ крови не показывает каких-либо изменений.

Определенное диагностическое значение имеет копрологическое исследование, которое обнаруживает те или иные нерасщепленные нутриенты

(нейтральный жир, жирные кислоты, внеклеточный крахмал), йодофильную флору, но при этом в кале отсутствуют воспалительные изменения (лейкоциты, слизь, эритроциты). Однако во всех случаях диспептических расстройств у новорожденных показано бактериологическое исследование кала, выяснение эпидобстановки.

Лечение. В первые часы ребенку назначают дробное питье: глюкозо-солевые растворы (регидрон, оралит, цитроглюкосолан). Кормление грудным молоком не отменяют, чередуя его прием с приемом регидратационных растворов, но объем питания должен быть уменьшен до 1/2 с постепенным увеличением до нормы в течение 2—3 дней. Число кормлений увеличивают до 8—10. При невозможности естественного вскармливания в течение нескольких дней ребенку назначают смеси на основе гидролизатов белка: Пепти-Юниор, Фрисопеп, Прегестимил, Альфаре с последующим постепенным переходом на молочную адаптированную смесь. Предпочтительно вскармливание смесями, содержащими про- или пребиотики (Лактофидус, Омнео, НАН кисломолочный). Учитывая благоприятные условия для контаминации микрофлорой при нарушении пищеварения в тонкой кишке, показан курс нормализующих флору препаратов.

Применяют также отвары трав, в основном обладающих вяжущим, противовоспалительным и ветрогонным действием. Вяжущим действием обладают корневища лапчатки, кровохлебки, змеевика, плоды черемухи, черники, соплодия ольхи; противовоспалительным — цветы ромашки, трава зверобоя, мята; ветрогонным — трава укропа, плоды тмина, фенхеля, корень зори лекарственной, стебли золототысячника, цветы ромашки, мята. Заваривают по 5 г на 100 мл воды, кипятят на водяной бане в течение 30 мин, остужают при комнатной температуре и доводят объем до 200 мл кипяченой водой. Принимают отвары по 5,0 мл 3—4 раза в день за 15 мин. до кормления.

ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одной из частых причин заболеваемости и смертности детей раннего возраста. По распространенности они уступают только ОРВИ, а в структуре младенческой смертности в нашей стране их доля среди инфекционных причин колеблется от 50 до 70%. В США у новорожденных регистрируется 25 тысяч случаев ОКИ в год, 200 000 детей ежегодно госпитализируются по этой причине. Среди новорожденных детей заболеваемость кишечными инфекциями ниже, она возрастает после 4—6 мес.

Этиология. Издавна известны кишечные инфекции, вызываемые патогенными бактериями: шигеллами, сальмонеллами, энтероинвазивными эшерихиями (табл. 20.9). Однако эти возбудители довольно редко (не более 10% случаев) являются причиной диареи у новорожденных. Они служат причиной заболеваний обычно в более старшем возрасте. Несколько чаще выявляют как возбудителей ОКИ энтеротоксигенные и энтеропатогенные штаммы кишечной палочки, особенно 0— 111 и 0—55. В 30—60% случаев у новорожденных с кишечными дисфункциями высевается условно-патогенная микрофлора: клебсиелла, различные штаммы протея, энтеробактер, синегнойная палочка, стафилококки, серрации, аэромонады и др.

Таблица 20.9

Классификация ОКИ по этиологии

Бактериальные	Вирусные	Паразитарные
Сальмонеллезы Шигеллезы Кампилобактериозы Эшерихиозы Иерсиниозы Холера ОКИ, вызванные условно-патогенными микробами	Ротавирусные Аденовирусные Калицивирусные Норфолк-вирусные Энтеровирусные Астровирусные Цитомегаловирусные Торовирусные	Лямблиоз Криптоспоридиоз Амебиаз Балантидиаз

Установлено, что нередкой причиной энтеритов являются инфекции, вызванные вирусами, особенно ротавирусом, реже адено-, энтеровирусом, коронавирусом, «малыми круглыми вирусами», норфолкподобными вирусами.

Ротавирусная инфекция занимает первое место в структуре ОКИ у детей до 1 года, составляя в некоторых регионах до 50—80% случаев диарей у новорожденных. Однако примерно у половины больных она протекает в виде микстовой инфекции, сочетаясь с условно-патогенной флорой: кишечной палочкой, клебсиеллой, протеем, стафилококком. Учитывая, что у таких детей может быть транзиторный дисбиоз, свойственный новорожденным, выявление вышеперечисленных факультативно-патогенных микробов нередко приводит к тому, что «невинного свидетеля» принимают за виновника диареи. Это может стать причиной необоснованного назначения антибиотиков. С другой стороны, за последние годы описаны четко зарегистрированные и убедительно доказанные вспышки кишечных инфекций в родильных домах и отделениях патологии новорожденных, вызванные госпитальными штаммами клебсиеллы, стафилококка (как золотистого, так и эпидермального), энтеробактера, протея.

Доказать энтеропатогенность высеваемого микроба зачастую бывает трудно, особенно когда он присутствует в кале у здоровых детей. Поэтому в целях поиска возбудителя должны быть использованы все возможные современные методы, включая вирусологические, серологические исследования, следует учитывать также вероятность присутствия анаэробной флоры, возможность паразитарной инвазии. Большое значение имеет высев аналогичного микроба у других детей в очаге инфекции, а также доказанная клиническая эффективность специфической терапии. Только при соответствии этим требованиям высеваемый микроб, особенно условно-патогенный, может считаться возбудителем заболевания.

Довольно частыми причинами диареи у новорожденных могут быть и анаэробные микробы, особенно кампилобактеры *(Campylobacterjejuni, colietfetus)*. Последний может передаваться трансплацентарно и быть причиной ВУИ и сепсиса. *Clostridia difficile* является одной из наиболее частых причин антибиотико-ассоциированной диареи, в частности некротического колита. В связи с широко применяемой антибиотикотерапией и проблемой СПИДа возрастает роль грибковых диарей: кандидоза, криптоспоридиоза, изоспороза.

Эпидемиология. Большинство возбудителей ОКИ передается фекально-оральным путем. Обычно заражение происходит через руки взрослых, осуществляющих уход за детьми. Источником инфекции может быть мать, пер-

сонал отделения, а также другие дети, выделяющие соответствующий возбудитель.

Некоторые микроорганизмы, например, сальмонеллы, кампилобактер, йерсинии, широко распространены в окружающей среде и могут встречаться не только у людей, но и у животных. Источником инфекции могут быть домашние животные, птицы.

Больные заразны с начала заболевания, максимальное выделение возбудителя приходится на разгар болезни, примерно со 2—3-го дня после нормализации стула контагиозность уменьшается, но выделение микроба может сохраняться длительное время. Большую роль в распространении инфекции играют больные стертыми формами и бактерионосители.

Микроорганизмы могут попадать на пеленки, пеленальные столики, предметы ухода, дверные ручки, полотенца, рожки, соски и т.д., а затем переноситься руками взрослых другим детям. Чаще поражаются новорожденные, находящиеся в палатах интенсивной терапии, реанимации, где микробы могут высеваться со стенок кувезов, вентиляторов, стен палат, водопроводных стоков.

Ребенок может заглатывать патогенные микробы в родах при инфицированное™ родовых путей, а также во время кормления в случае гнойных заболеваний соска и молочной железы у матери. Некоторые возбудители, например, стафилококки, могут попадать ребенку от больных с заболеваниями зева, верхних дыхательных путей, кожи, а также носителей, которые нередко встречаются среди персонала отделений. Заражение возможно при вскармливании неправильно приготовленными или длительно хранящимися смесями, загрязненной водой.

Иногда агрессивные свойства может приобретать условно-патогенная аутофлора, присутствующая в кишечнике при дисбиозе. Активизация ее происходит на фоне интеркуррентных заболеваний и антибактериальной терапии.

Кишечные инфекции высококонтагиозны. В роддомах, отделениях патологии новорожденных при скученности детей, нарушениях санэпидрежима могут возникать крупные вспышки заболеваний.

Патогенез. Патогенетически различают инвазивные, секреторные и осмотические механизмы развития острой диареи при ОКИ (табл. 20.10).

Этапы инфекционного поражения кишечника следующие:

1. Инвазия слизистой оболочки кишечника и последующее внутриэпителиальное размножение или внедрение в собственную пластинку.

Таблица 20.10

Классификация инфекционных диарей в зависимости от патогенеза

Инвазивные	Секреторные	Осмотические
Шигеллезы Сальмонеллезы Кампилобактериозы Энтероинвазивные (ЭИКП) и энтерогеморрагические кишечные палочки (ЭГКП) Иерсиниозы Клостридиозы	Холера Энтеропатогенные (ЭПКП) и энтеротоксигенные кишечные палочки (ЭТКП) Условнопатогенные микробы (УПМ)	Вирусные

2. Продукция цитотоксинов, которые нарушают функции клеток путем прямого их повреждения.

3. Продукция энтеротоксинов — полипептидов, которые нарушают водно-солевой баланс, оставляя клетки морфологически интактными.

4. Адгезия к поверхности эпителия с последующим сглаживанием микроворсинок и нарушением мембранного пищеварения.

Два первых механизма свойственны инвазивным микроорганизмам, повреждение более выражено в толстой кишке. Дизентерия и дизентериеподобные бактерии (в частности, энтероинвазивные и энтерогеморрагические штаммы кишечной палочки), кампилобактеры, сальмонеллы размножаются в слизистой оболочке кишечника, вызывая в ней воспалительные и деструктивные изменения (изъязвления, участки некроза), ведущие к потере белка и оккультному кровотечению. Вследствие всасывания токсинов развивается интоксикация, возможна генерализация инфекции.

Токсины, продуцируемые клостридиями, повреждают поверхностную мембрану эпителия толстой кишки и ведут к потере богатой солями жидкости, а также вызывают дилатацию и кровоизлияния в тонкой кишке. Гистологически при этом возможно обнаружение мембран из полиморфных клеток собственной пластинки на поверхности воспаленной слизистой, что отличает некротический колит.

Третий механизм характерен для энтеропатогенных кишечных палочек (ЭПКП), которые выделяют два вида кишечных токсинов: 1) термолабильный энтеротоксин (ЛТ), активирующий аденилатциклазу стенки кишечника подобно холерному токсину, 2) термостабильный энтеротоксин (СТ), активирующий гуанилатциклазу кишечной стенки.

Оба токсина вызывают усиленную секрецию воды в кишечнике (более 10 мл/кг/ч), хлоридов и натрия (более 85 ммоль/л) и одновременно ингибируют реабсорбцию натрия из просвета кишечника за счет связывания его с цАМФ и цГМФ соответственно. Некоторые штаммы выделяют также третий тип токсина, который вызывает усиление секреции бикарбонатов, не опосредованной циклическими нуклеотидами. Аналогичные токсины могут выделять клебсиеллы, аэромонады, цитробактер, энтеробактер. Однако эти микроорганизмы обычно ассоциированы с другими энтеротоксигенными бактериями, чаще ЭПКП. Предполагается возможность передачи генетического кода от одного штамма другому и приобретение токсигенных свойств через плазмиды. Секреторная диарея манифестирует доминирующей симптоматикой дегидратации.

Под воздействием микробных токсинов меняется выработка некоторых гастроинтестинальных гормонов в кишечнике, регулирующих его основные функции: вазоактивного интестинального пептида, нейротензина, мотилина, серотонина. Это также является причиной нарушений моторики и всасывания, усиления секреции, местных и общих сосудистых реакций.

При патогенном воздействии вирусов на слизистую оболочку тонкой кишки происходит деструкция микроворсинок. Как следствие этого может наблюдаться снижение активности ферментов, чаще лактазы. Нерасщепленные углеводы подвергаются гидролизу бактериальной микрофлорой кишки, что обусловливает осмотическую диарею.

В случае ротавирусной инфекции лактаза, которая находится в щеточной кайме дифференцированных энтероцитов, действует как рецептор для вируса, позволяя проникать возбудителю в клетку. Поражение ограничивается дистальной частью ворсинки, не затрагивая крипты. Так как активность лактазы устанавливается в последние недели внутриутробного развития плода, ротавирусная инфекция нетипична для недоношенных со сроком гестации менее 32 нед.

Клиническая картина. Согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ, все диарейные заболевания можно условно разделить на три группы:

1) клиническая дизентерия;

2) водянистые диареи;

3) упорные диареи.

В первую группу входят все ОКИ, в клинической картине которых преобладают симптомы поражения толстой кишки и имеет место гемоколитный стул (дизентерия, кампилобактериоз, сальмонеллез, энтероинвазивный эшерихиоз, клостридиоз и др.). У новорожденных заболевания этой группы встречаются значительно реже, чем в более старшем возрасте.

Под водянистыми диареями принято понимать случаи заболевания ОКИ независимо от их этиологии, при которых наблюдается жидкий водянистый стул без примесей крови и слизи. Это наиболее часто встречающаяся группа кишечных инфекций у новорожденных. К этой группе относятся прежде всего вирусные диареи, а также энтеропатогенные и энтеротоксигенные эшерихиозы, гастроинтестинальные формы сальмонеллеза, некоторые случаи клебсиеллеза, протеоза, иерсиниоза и др.

К упорным диареям относят длительно сохраняющиеся (более 2 нед.) кишечные расстройства, этиологически не связанные с конкретным возбудителем. Хотя этиология упорных диарей точно не установлена, часто их можно связать с перекрестным или суперинфицированием, нозокомиальной инфекцией, дисбактериозом или функциональными расстройствами мембранного пищеварения.

Инкубационный период кишечных инфекций вариабелен (12 ч— 12 дней), но чаще составляет 12—36 ч. Тяжесть клинических проявлений также может быть различной: от небольших анорексии и снижения массы до тяжелой профузной диареи, приводящей за 12 ч к летальному исходу.

Начало заболевания чаще бывает постепенным: ребенок хуже сосет, появляется вялость, срыгивания, вздутие живота, может быть небольшая потеря массы еще до появления диареи. Диарея обычно начинается резко. Она может быть продолжительной, упорной или интермиттирующей с чередованием 1-2 дней нормального стула с 1 днем и более диареи. Иногда ведущим симптомом бывает упорная рвота. Стул обычно жидкий, водянистый, желто-зеленый (от ярко-желтого при эшерихиозах до цвета болотной тины при сальмонеллезе и сине-зеленого при синегнойной инфекции), позднее может появляться слизь. Примесь крови бывает редко. Стул нередко имеет острый запах, кислый или зловонный, который окружает пациента. Вследствие диареи на ягодицах быстро появляются гиперемия и экскориации. Как правило, ребенок теряет в массе, что обычно коррелирует со степенью дегидратации.

Температура у новорожденных при кишечных инфекциях непостоянная, она редко бывает высокой, у маловесных и недоношенных детей возможна гипотермия. У некоторых детей на фоне тяжелой интоксикации могут быть апноэ, респираторный дистресс-синдром взрослого типа. Возможны затяжная желтуха, анемия, гипотония, которые являются плохими прогностическими признаками.

В копрограмме можно выявить нейтральный жир, жирные кислоты, нередко присутствует слизь. Изменения в крови, выявляемые путем клинического анализа, могут варьировать от незначительных до выраженных «воспалительных сдвигов» (лейкоцитоз или лейкопения, нейтрофилез, сдвиг влево) в зависимости от тяжести заболевания и вида возбудителя.

При адекватном лечении диарея обычно уменьшается на 3—4-й день болезни, однако умеренная потеря жидкости через кишечник и недостаточные прибавки в массе могут сохраняться в течение 1—2 нед., особенно у детей с низкой массой при рождении.

Кишечные инфекции, проявляющиеся синдромом клинической дизентерии, встречаются у новорожденных редко. Для заболевания этой группы характерно острое начало, выраженные симптомы интоксикации: повышение температуры, вялость, анорексия, иногда судороги. Стул обычно сначала каловый, с зеленью и слизью, позже в нем может появиться кровь. Во время дефекации иногда отмечаются беспокойство, плач. Характерно вздутие живота. Потеря массы обычно небольшая. В копрограмме у таких больных обнаруживают в большом количестве лейкоциты, слизь, часто эритроциты.

Затяжное течение кишечных инфекций может наблюдаться при неадекватной антибактериальной терапии, проявляться рецидивами, которые по тяжести иногда превосходят начальную атаку заболевания. Однако не все рецидивы связаны с персистированием инфекции, это может быть суперинфекция, вызванная другими штаммами, развивающийся на фоне ОКИ дисбиоз, угнетение ферментов мембранного пищеварения (лактазная недостаточность). Неадекватная антибиотикотерапия приводит к длительному персистированию возбудителя — в течение нескольких недель и даже месяцев после исчезновения симптомов заболевания.

Антибиотики, подавляющие нормальную микрофлору кишечника (цефалоспорины III поколения, клиндамицин, ампициллин, карбенициллин, рифампицин) могут вызывать активацию присутствующей в кишечнике 70% новорожденных *C/, difficile,* с которой обычно связаны антибиотико-ассоциированные диареи, особенно некротизирующий колит. Диарея при этом обычно появляется с 4—9-го дня курса антибиотиков, но иногда может быть отсрочена до нескольких недель после окончания курса. Стул, как правило, жидкий, часто содержит избыточное количество слизи. Кровь может обнаруживаться лишь в крайне малых количествах (скрытая); кровянистая диарея наблюдается чрезвычайно редко. У некоторых детей возможна рвота, вялость, гипотермия. Анализ крови может показывать лейкоцитоз.

У большинства больных заболевание имеет незначительные проявления и само проходит, когда отменяют причинно-значимый антибиотик. Тяжелые некротические колиты встречаются редко, обычно при продолжении антибактериальной терапии, несмотря на симптомы заболевания, т.е. в недиагностированных случаях. Это представляет опасность для жизни ребенка.

На фоне ОКИ, особенно при длительном лечении антибиотиками, возможно развитие кишечного кандидоза. Кандидоз — это вторичная инвазия, которая чаще встречается у ослабленных, недоношенных детей, особенно находящихся в реанимационных отделениях или палатах интенсивной терапии, перенесших хирургические вмешательства, катетеризацию магистральных сосудов. В этих случаях он обычно носит диссеминированный характер. Однако возможен и гастроинтестинальный изолированный кандидоз без диссеминации как вторичная инфекция после бактериального гастроэнтерита.

Проявляется *кишечный кандидоз* упорной диареей, чаще кровянистой, вздутием живота без тяжелых симптомов интоксикации. Типичен дерматит на ягодицах. При попытке продолжить антибактериальную терапию, смене антибиотика симптоматика нарастает, улучшение наступает лишь после назначения соответствующих противогрибковых препаратов.

Особые клинические признаки наблюдаются у новорожденных при *кампилобактериозе,* вызванном *Campylobacter fetus.* При антенатальном инфицировании через поврежденную плаценту *C. fetus* вызывает типичную симптоматику ВУИ, сепсиса. У матери, как правило, выявляется гинекологическая патология с высевом возбудителя из цервикального канала либо диарея, боли в животе, слабость, рвота, длительная лихорадка в **III** триместре беременности. Без лечения симптомы проходят у матери после аборта или рождения инфицированного ребенка. У новорожденного заболевание характеризуется септическим течением с повышенной температурой тела или гипотермией, респираторным дистрессом, цианозом, судорогами, рвотой, диареей и меленой. Возможен менингит, который может стать причиной фатального исхода или тяжелых неврологических нарушений в дальнейшем. Другие септические проявления могут включать пневмонию, перикардит, перитонит, септические артриты и абсцессы, желтуху.

Осложнения. Дегидратация — наиболее частое и тяжелое осложнение гастроэнтерита. Потеря воды и электролитов (в основном натрия, хлора, калия) через кишечник при диарее, как правило, соответствует ежедневным колебаниям весовой кривой. Выделяют три степени дегидратации соответственно потере массы: I — потеря до 5% массы; **II** — от 6 до 9%; **III** — 10% и более (табл. 20.11).

При среднетяжелой дегидратации может быть незначительное западение большого родничка, глазных яблок, сухость слизистых оболочек, снижение диуреза. Артериальное давление при этом обычно нормальное, может отмечаться вялость или, наоборот, некоторое возбуждение, беспокойство ребенка.

При тяжелой дегидратации вследствие значительной потери жидкости и электролитов могут наблюдаться расстройства гемодинамики, что проявляется бледностью, гипотермией, акроцианозом, выраженной мраморностью кожи, снижением тургора тканей, мышечной гипотонией. При этом возможно снижение артериального давления, учащение пульса (слабого наполнения), характерно значительное уменьшение диуреза. Ребенок становится очень вялым, могут быть судороги, в дальнейшем — потеря сознания, кома. В крови при этом повышен гематокрит и уровень гемоглобина, отмечаются гипонатриемия, гипокалиемия. При сильной диарее у ребенка возможна потеря более 15% массы за несколько часов, что может сопровождаться гиповолемическим шоком.

Таблица 20.11

Оценка тяжести дегидратации

Симптомы	Степень эксикоза		
	легкая	среднетяжелая	тяжелая
Острая потеря массы	До 5%	6-9%	10% и более
Стул	3-5 раз, жидкий	До 10 раз, жидкий	Более 10 раз, водянистый
Рвота	Редкая 1–2 раза	Повторная	Многократная
Жажда	Умеренная	Выраженная	Отказ от питья
Внешний вид	Возбуждение	Беспокойство или заторможенность	Сонливость, холодные цианотичные конечности
Тургор тканей	Сохранен	Снижен	Резко снижен
Глазные яблоки	Нормальные	Мягкие	Западают
Слезы	Есть	Нет	Нет
Большой родничок	Не западает	Умеренно западает	Резко западает
Слизистые	Влажные	Суховатые, гиперемированные	Сухие яркие
Тоны сердца	Громкие	Приглушены	Глухие
ЧСС	Нормальная	Умеренная тахикардия	Выраженная тахикардия
Пульс	Нормальный	Быстро слабеет	Нитевидный
Цианоз	Отсутствует	Умеренный	Резко выражен
АД	Норма	Диастолическое снижено	Снижено
Дыхание	Норма	Умеренно учащено	Токсическое
Диурез	Норма	Снижен	Значительно снижен
Температура	Различная	Различная	Ниже нормы

Другие осложнения при ОКИ встречаются реже. Это может быть сепсис, гемолитико-уремический синдром, ДВС, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, отит, менингит. Последний характеризуется высокой летальностью.

При дизентерии, некротическом колите возможен *токсический мегаколон*. Клинически он проявляется резчайшей интоксикацией, нарастающей вялостью, адинамией, повторной рвотой на фоне урежения стула и отчетливого увеличения живота. На обзорном снимке брюшной полости выявляется значительное расширение толстой кишки, чаще поперечной ободочной. Осложнение требует экстренной хирургической помощи, поскольку является предперфоративным состоянием.

Диагноз. С целью установления точной этиологии ОКИ используют:

- Бактериологическое выделение возбудителя из фекалий и других биосубстратов.
- Микроскопическое исследование нативного материала (обнаружение цист простейших).
- Серологические методы (РНГА, РА, РСК, ИФА).
- Обнаружение вирусов или вирусных антигенов в фекалиях (ИФА, просвечивающая электронная микроскопия).
- Полимеразную цепную реакцию.

Бактериологическое исследование необходимо при всякой диарее независимо от предполагаемой этиологии. Ввиду многообразия возбудителей и частого наличия микстовых форм его нельзя ограничивать поисками одной группы возбудителей, оно должно быть разносторонним и включать исследование не только испражнений, но и рвотных масс, крови, отделяемого других очагов инфекции. При посеве испражнений наилучшие результаты получают в ранние сроки заболевания, до начала антибактериальной терапии. При повторных многократных исследованиях в течение 2–3 дней подряд вероятность высева возбудителя повышается. Для исследования выбирают наиболее измененные частицы свежих испражнений.

Высев патогенного возбудителя из кала имеет решающее значение в диагностике. Высев анаэробных микробов невозможен при обычной методике бактериологического исследования.

Для специфической диагностики кампилобактериоза, клостридиоза используют специальные среды, богатые аминокислотами и содержащие вещества, задерживающие рост остальной флоры (цефалоспорины, например). Посевы инкубируют в микроаэрофильных условиях. Большое значение имеет обнаружение токсина клостридий в кале.

Выделение условно-патогенных микробов не может служить достаточным основанием для постановки окончательного нозологического диагноза. Для доказательства этиологической роли выделенного микроорганизма необходимо исключение другой этиологии, а также учет эпидемиологической ситуации и эффективности терапии, направленной на предполагаемый условно-патогенный возбудитель.

Специфическая *диагностика вирусных диарей* осуществляется путем иммуноферментного анализа (ELISA) и других иммунологических методов: иммунофлюоресценции, иммунопреципитации, иммуноэлектроосмофореза, а также электронной микроскопии кала.

При септическом течении заболевания, подозрении на сальмонеллез, C. fetus необходимо бактериологическое исследование крови.

Обнаружение антител в крови проводится при помощи РА, РНГА, РСК. Наиболее чувствительной серологической реакцией при большинстве **ОКИ** является РНГА, которая считается положительной в титре 1:100 и более. Она обычно становится позитивной уже на первой неделе болезни. При более низких титрах, а также в случае предполагаемой вирусной инфекции, вызванной условно-патогенной флорой, необходимо выявление нарастания титра антител при повторном исследовании.

Несмотря на совершенствование лабораторной диагностики, *этиологию **ОКИ** удается установить лишь у 2/3 больных.* Нужно также учитывать, что ре-

зультаты исследований могут быть получены лишь на 3-й сутки и позже, когда лечение уже начато. В связи с этим важное значение приобретает *копрологическое исследование,* позволяющее обнаружить признаки воспаления — лейкоциты, слизь, кровь. Выявление воспалительных изменений в кале делает более вероятным предположение о дизентерии, сальмонеллезе, кампилобактериозе, иерсиниозе, энтероинвазивном эшерихиозе, клостридиозе. Отсутствие или незначительное количество воспалительных элементов в кале свидетельствуют в пользу энтеротоксигенного или энтеропатогенного эшерихиоза, вирусной диареи.

При отсутствии этиологического подтверждения ОКИ диагноз ставится по ведущему синдрому заболевания: острый гастрит, энтерит, колит или их комбинация.

Лечение. Основой лечения новорожденных с диареями должно быть *рациональное питание* и регидратация. При I—II степени дегидратации предпочтительной является *оральная регидратация;* проводится она при помощи растворов, содержащих глюкозу и натрий, так как глюкозо-натриевый транспортер остается интактным при секреторной диарее. Обычно используются глюкозо-солевые растворы: регидрон, глюкосолан, цитроглюкосолан (табл. 20.12).

Эти растворы соответствуют составу, рекомендованному ВОЗ. Однако разработанные для лечения больных холерой, они не в полной мере соответствуют потребностям детей с вирусными диареями, поскольку при последних секреторный механизм сочетается с осмотическим. Поэтому ESPGHAN рекомендует проводить регидратацию раствором меньшей осмолярности (см. табл. 20.13).

Растворы, рекомендуемые ESPGHAN, более эффективны и дают меньше осложнений. Если в наличии есть только стандартные растворы, то их прием можно сочетать с приемом воды в соотношении примерно 2:1.

Расчет количества жидкости для первичной регидратации проводят по дефициту массы или в соответствии с клинической оценкой степени эксикоза. При дегидратации I степени количество жидкости обычно составляет 50 мл/кг, при дегидратации II степени — 100 мл/кг. Дефицит восполняют в течение первых 4 ч.

При проведении оральной регидратации жидкость дают пить по 1—2 ч. л. каждые 5—10 мин, а при отказе, вялом сосании или рвоте раствор вводят через

Таблица 20.12

Состав растворов для оральной регидратации

Раствор	Концентрация, ммоль/л						pH	Осмолярность
	Na	K	Cl	бикарбоната	глюкозы	сахарозы		
Оралит	90	20	80	30	**111**	-	8,12	333
Цитроглюкосолан	88	33	93	15	94	-	7,35	306
Регидрон	90	20	80	-	**55**	-	-	-
Галактина (рисо-солевая пудра)	90	20	80	—	94	2,9	7,38	**146**
ORS 200	**57,4**	44,8	21,8	9,4	Глюкоза, фруктоза, сахароза		—	—

Таблица 20.13

Сравнение состава растворов для оральной регидратации, рекомендуемых ВОЗ и ESPGHAN

Компоненты	ВОЗ	ESPGHAN
Глюкоза, ммоль/л	111	74-111
Na, ммоль/л	90	60
K, ммоль/л	20	20
Основания, ммоль/л	30 (бикарбонат)	10 (цитрат)
Cl, ммоль/л	80	60
Осмолярность, мосм/л	331	225-260

назогастральный зонд микроструйно. Если через 4 ч ребенок регидратирован, начинают дробное кормление грудным молоком, а при его отсутствии — адаптированной молочной смесью (10 мл каждые 2 ч) и продолжают прием стандартного раствора; при этом общий объем жидкости устанавливают из расчета 150 мл/кг/сут. плюс 10 мл/кг на каждую дефекацию жидким стулом. В первые сутки объем питания может быть сокращен в соответствии с аппетитом ребенка, но не более чем наполовину, а затем, в течение 2—3 дней, должен быть увеличен до нормы. Это улучшает нутритивный статус ребенка и исход диареи. Грудное вскармливание продолжают даже на фоне регидратации, назначение низколактозных смесей не имеет преимущества перед грудным

Таблица 20.14

Принципы лечения острой дегидратации

Степень	Симптомы	Регидратация в первые 4 часа	Возмещение потерь со стулом	Поддерживающая терапия
Легкая	Слегка суховаты слизистые, жажда	Оральная регидратация 50 мл/кг	10 мл/кг на каждую дефекацию жидким стулом	Грудное вскармливание, наполовину разведенная лактозная смесь или не разведенная безлактозная
Средняя	Запавшие глаза и большой родничок, снижение тургора тканей, сухие слизистые оболочки	Оральная регидратация 100 мл/кг	Тоже	Тоже
Тяжелая	То же + один из следующих симптомов: быстрый нитевидный пульс, цианоз, частое дыхание, летаргия, кома	Внутривенно 0,9% раствор NaCl или раствор Рингера, 5% альбумин (3:1) 20 мл/кг. Затем 150 мл/кг(внутривенно + орально)	Тоже	Тоже

вскармливанием. Низколактозные и безлактозные смеси (Нутрилон-Омнео, Алл-ПО) назначают лишь в том случае, если введение молока сопровождается усилением диареи. У большинства детей гиполактазия носит временный характер и вызвана очаговым поражением ворсинок в кишке. Лактазная активность восстанавливается по мере самообновления кишечного эпителия, как правило, через 2 нед.

Показания для проведения парентеральной регидратации:

1) тяжелая дегидратация (III степень);

2) инфекционно-токсический шок;

3) сочетание эксикоза любой степени с тяжелой интоксикацией;

4) олигурия или анурия, не исчезающие в ходе I этапа регидратации;

5) нарастание объема стула во время проведения оральной регидратации в течение 2 дней;

6) неукротимая рвота;

7) неэффективность оральной регидратации в течение 12 ч.

Если ребенок в шоке, инфузию начинают с 5% альбумина или 0,9% солевого раствора (20 мл/кг струйно). В остальных случаях при проведении парентеральной регидратации дефицит восполняют при помощи 0,45% солевого раствора (5% раствор глюкозы пополам с 0,9% раствором натрия хлорида) и 5% коллоидного раствора (предпочтительно 5% альбумин), соотношение коллоидного и кристаллоидного растворов — 3:1. 50% дефицита массы восполняют в течение первых 4 ч и оставшиеся 50% — в течение последующих 4 ч. Дальнейшую поддерживающую инфузионную терапию проводят 0,18% солевым раствором (в растворе 5% глюкозы 1:5) и 5% коллоидным. Добавляют 2 ммоль KCl на каждые 100 мл инфузии, если есть диурез. Когда ребенок регидратирован, поддерживающую терапию проводят орально или через зонд стандартными глюкозо-солевыми растворами. Как только ребенок может есть, начинают кормление сцеженным свежим материнским молоком орально или через зонд. На каждый эпизод жидкого стула дают дополнительно 10 мл/кг стандартного раствора.

При легких и среднетяжелых формах диареи можно обойтись без антибактериальных препаратов, но назначают адсорбенты: холестирамин в дозе 6–8 г/сут., смекту по 1 пакетику в день между кормлениями, курс лечения 3–5 дней. При высеве возбудителя может быть назначен соответствующий бактериофаг (см. табл. 20.5).

Антибактериальные препараты показаны при ОКИ, входящих в группу «клиническая дизентерия», т.е. при дизентерии, сальмонеллезе, кампилобактериозе, тогда как при водянистой диарее и упорных диареях они малоэффективны. При сальмонеллезе, энтероинвазивных и энтерогеморрагических эшерихиозах обычно назначают аминогликозиды (гентамицин 7,5 мг/кг/сут., амикацин 15—25 мг/кг/сут.), цефалоспорины III поколения 100 мг/кг/сут. При кампилобактериозе применяют азитромицин — 10 мг/кг однократно в первые сутки, 5 мг/кг — со вторых в течение 5 дней. По чувствительности возбудителя иногда назначают и другие антибиотики (в том числе и фторхинолоны). Длительность курса антибиотикотерапии — обычно 5 дней. При антибиотико-ассоциированном некротизирующем колите показано назначение энтерола — 1 капе. 2 раза в день, метронидазола из расчета 15 мг/кг/сут. в 3–4 приема

внутрь после кормления в течение 7 дней, при тяжелых формах возможно применение ванкомицина по 10 мг/кг внутривенно 2 раза в день 7 дней.

При *вирусных диареях,* а также в случаях упорных диарей, продолжающихся более 2 нед., лечение антибиотиками обычно неэффективно, а лишь усугубляет дисбиотические нарушения в кишечнике. Наиболее эффективна у таких детей терапия пробиотиками, содержащими *Lactobacterium GG, Saccharomyceti boulardii* (энтерол) — 1 капе. 2 раза в день в течение 10 дней.

Противоэпидемические мероприятия должны быть проведены в отношении каждого ребенка с диареей, но в данном учебнике они не излагаются, так как их подробно изучают на кафедрах инфекционных болезней.

НЕКРОТИЧЕСКИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ

Некротический энтероколит (НЭК) — одно из наиболее частых серьезных приобретенных заболеваний ЖКТ у недоношенных детей, сопряжено с большим риском осложнений и высокой летальностью.

Эпидемиология. Заболеваемость НЭК среди новорожденных колеблется от 1 до 3 на 1000 детей. Болезнь чаще развивается у недоношенных и маловесных детей, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии в период выздоровления при кардиопульмональных заболеваниях. Примерно 10% больных НЭК — доношенные новорожденные с полицитемией, «синими» пороками сердца или обструктивной мальформацией ЖКТ. Сообщения о групповой заболеваемости НЭК в отделениях патологии новорожденных — редки, но описывались вспышки заболевания в отделениях реанимации и интенсивной терапии, которые обрывались вслед за введением строгих противоэпидемических мер. НЭК обычно возникает в первые 2 нед. жизни ребенка, но у детей с массой менее 1000 г начало его может быть отсрочено до 3 мес. Чем меньше масса при рождении, тем чаще, но позднее может развиться НЭК.

Частота, по данным I.Phillippart, E.Rector (1993), составляет 2 на 1000 новорожденных и 10 на 1000 недоношенных или 1–9% пациентов отделений интенсивной терапии новорожденных. Подавляющее большинство детей с НЭК (90%) — недоношенные с массой тела менее 1500 г, поэтому НЭК называют «болезнью выживших недоношенных». Поскольку двойни и тройни часто рождаются недоношенными, создается ложное впечатление о большей частоте заболевания при многоплодии. Из недоношенных близнецов НЭК чаще развивается у первого ребенка, хотя второй обычно более слабый. С.А.Караваева (2002) отмечает, что у 4,7% новорожденных, поступивших в 80-90-е годы прошлого века в Городской центр реанимации и интенсивной терапии новорожденных при ДГБ № 1 Санкт-Петербурга, выявлен НЭК, при этом среди недоношенных число заболевших доходило до 7,8%. Среди 432 больных НЭК, наблюдавшихся ею, 78% были недоношенными и 54,6% имели срок гестации 32 нед. и менее.

Этиология. НЭК поражает выживающих, поправляющихся после тяжелой болезни новорожденных. Большинство из них переносят респираторный дистресс-синдром (РДС), внутричерепные кровоизлияния и родовую травму за несколько дней или недель до начала НЭК. Поскольку заболевание обычно наблюдается у недоношенных детей, многие факторы, ассоциированные с недо-

ношенностью, рассматриваются как факторы риска НЭК. Ишемические факторы риска включают асфиксию, РДС, гипоксию, гипотонию, открытый артериальный проток (ОАП), полицитемию, анемию, катетеризацию пупочной вены, заменное переливание крови (ЗПК). Действительно, каждый из указанных факторов способен вызвать ишемию кишечника, но контролируемые исследования показали, что эти заболевания с равной частотой встречаются и у детей с НЭК, и в контрольной группе (Kleiman R.M., 1997), поэтому не рассматриваются как прямые патогенетические факторы НЭК, а лишь как частые атрибуты недоношенности. Перинатальные инфекции — существенный фактор риска развития НЭК. И все же главный фактор риска НЭК — недоношенность в сочетании с незрелостью иммунного ответа и гастроинтестинальных функций.

Многие эпидемиологические исследования подтверждают, что НЭК ассоциирован с одним или несколькими бактериальными агентами. У большинства детей при бактериологическом исследовании кала наблюдается рост таких микроорганизмов, как кишечная палочка, фекальный стрептококк, серрация, клебсиелла, эпидермальный стафилококк, клостридии, грибы рода *Candida*. В 25% случаев высеваются ассоциации этих агентов (Караваева С.А., 2002).

Единый бактериальный агент, вероятно, отсутствует, однако в некоторых экспериментальных и сравнительных исследованиях предполагается важная роль анаэробов в генезе этой патологии, в частности *Clostridium perfringens* типа С и *Clostridium difficile*. Это доказывается типичным для НЭК пневматозом кишечника, напоминающим газовую гангрену, а также опытами на животных.

Определенное значение имеет контаминация несколькими нормальными аэробными грамотрицательными симбионтами. Эндотоксины этих бактерий, обычно неопасные, при слабой элиминации или повышенной проницаемости эпителиального барьера могут вызывать воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника.

У 20—30% пациентов микробный агент выделяется из культуры крови. Чаще это грамотрицательные микробы *(E. coli, Streptococcus faecies, Serratia marcescens, Acinetobacter, Proteus mirabilis, Klebsiella)* или *Staph, epidepmalis*. Остается не выясненным, является ли микроорганизм, высеваемый из крови или перитонеальной жидкости, первичным патогеном или вторично внедрившимся, который попадает в циркуляцию вследствие повреждения слизистой оболочки кишки.

Есть публикации об ассоциации частоты НЭК с применением некоторых медикаментов (индометацина, эуфиллина, гидрокарбоната натрия, кальциевых добавок, инфузируемых растворов и препаратов высокой осмолярности, антибиотиков очень широкого спектра действия, витамина Е и др.), наркоманией матери.

Несколько рандомизированных исследований конца 80-х — начала 90-х годов прошлого века показали высокую ассоциацию частоты НЭК и раннего начала (на первой неделе жизни) энтерального кормления глубоко недоношенных детей, а также повышенного количества жира и белка в смесях для вскармливания. В дальнейшем, правда, выяснилось, что дело скорее в интенсивности увеличения энтеральной нагрузки (25 мл/кг/сут. и более). Напомним факторы, определяющие интолерантность к раннему энтеральному питанию у детей с очень низкой массой тела (см. табл. 20.15). Подробнее — см. в гл. VIII.

Таблица 20.15

Факторы, создающие физиологическую недозрелость ЖКТ у глубоко недоношенных детей
(Bates M.D., Balistreri W.F., 2002)

Недозрелость моторики:
- слабость координации сосания и глотания;
- недостаточность нижнего пищеводного сфинктера;
- медленная эвакуация из желудка, недостаточность координации моторики ЖКТ.

Недостаточные пищеварение и абсорбция:
- низкая секреция желудка;
- низкая продукция пепсиногена;
- низкая абсорбция жиров:
  — малый синтез желчных кислот;
  — малый ток желчи;
  — малое образование мицелл;
  — малая липолитическая активность.

Неполное расщепление белков пищи.
Низкая активность лактазы.
Низкая локальная секреция иммуноглобулинов и низкий локальный иммунный ответ.
Низкий уровень клеточной пролиферации и миграции в стенках ЖКТ.

Все перечисленные факторы предрасполагают к дисбиозу кишечника (см. выше), а значит, и к НЭК.

Патогенез. НЭК значительно чаще наблюдается у недоношенных детей. Вероятно, это можно объяснить более низким уровнем общей и, особенно, местной иммунной защиты, а также высокой проницаемостью слизистой оболочки кишечника у них. Эти факторы облегчают колонизацию кишечника и обеспечивают более глубокое проникновение возбудителя в слизистую оболочку.

Однако одними только инфекционными причинами нельзя объяснить возникновение некротического процесса в кишечнике. Важнейшим условием заболевания является местная ишемия. Замечено, что НЭК обычно развивается у детей, перенесших асфиксию, СДР, родовую травму. В этих случаях в ответ на гипоксию, стресс в результате выброса катехоламинов и централизации кровообращения происходит спазм сосудов кишечника, нередко микротромбоз, что приводит к ишемии слизистой оболочки и некрозу.

Циркуляторная недостаточность мезентериальных сосудов может возникнуть при длительной катетеризации пупочной вены, полицитемии, тромбозе. Снижение кровотока в сосудах брюшной полости возможно при некоторых заболеваниях сердца, в том числе при ОАП, коарктации аорты, а также при системных гиповолемических состояниях (шок, дегидратация), гипотермии, после ЗПК. Врожденные пороки ЖКТ, особенно гастрошизис, синдром «сливового живота», сопровождаются тяжелыми нарушениями местного кровотока.

Некоторые факторы могут инициировать недостаточность мезентериального кровообращения уже внутриутробно — плацентарная недостаточность, Употребление матерью кокаина. Дети с кокаиновой интоксикацией имеют более высокий риск развития НЭК, хотя и рождаются с относительно большей массой тела.

В результате гипоперфузии резко снижается местная резистентность слизистой оболочки, ишемические участки ее становятся более подвержен-

ными воздействию агрессивной микрофлоры, что завершает патологический процесс.

В нормальном организме поступление пищи вызывает расширение мезентериальных сосудов, что регулируется местными гастроинтестинальными гормонами и обеспечивает секрецию пищеварительных ферментов в просвет кишки и доставку кислорода к работающему органу. Этот процесс может нарушаться в условиях незрелости ЖКТ и нарушенного местного и системного кровотока. Возможно, именно постпрандиальная гипоперфузия создает у больных с НЭК несоответствие между повышенными потребностями в кислороде и энергии после приема пищи и недостаточными возможностями их доставки. Поэтому НЭК обычно проявляется у детей, у которых начато энтеральное питание. Постпрандиальная гипоксия может вызывать нарушение пищеварения и всасывания, нарушение перистальтики и реализоваться в повреждение кишки, повышение ее проницаемости и язвообразование.

Характер вскармливания также имеет значение для развития НЭК. Грудное молоко снижает риск заболевания, так как обладает важными защитными свойствами благодаря содержанию SIgA, макрофагов и других иммунных субстанций. Быстрое увеличение объема питания (свыше 20—30 мл/кг/с) у детей с низкой массой может стать неблагоприятным фактором, поскольку вызывает стресс незрелой кишки. Гиперосмолярные смеси и назначенные внутрь лекарства усиливают воздействие на кишечный кровоток и моторику. Превышая возможности пищеварения и всасывания, непереваренные компоненты пищи, особенно углеводы, способствуют развитию метеоризма. Высокое давление в просвете кишки при этом может редуцировать местный кровоток. При повреждении эпителия газ из полости кишки может проникать под слизистую оболочку и вызывать типичный симптом кишечного пневматоза, а в случае проникновения в сосуды — воздушную эмболию v. hepatica и v. porta. Анализ газа из пневматических кист показал, что его состав типичен для бактериальной ферментации неабсорбированных углеводов и содержит водород, углекислый газ, метан. В то же время отсрочка перевода на энтеральное питание детей, перенесших тяжелую асфиксию, катетеризацию пупочной вены и РДС, не сопровождается достоверным снижением частоты НЭК, а скорее усугубляет риск осложнений, так как способствует развитию атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, холестазу, остеопении и др.

Таким образом, в генезе НЭК нельзя выделить какого-либо одного причинно-значимого фактора. Скорее совокупное воздействие группы энтеропатогенов на фоне незрелого иммунного и функционального ответа кишечника реализуется в конечном итоге в болезнь (см. рис. 20.2).

Морфология. Морфологически НЭК характеризуется воспалением и коагуляционным некрозом. Последний является следствием ишемии и воспаления. Осмотр поврежденных резецированных участков или аутопсийных образцов обнаруживает изъязвления слизистой оболочки кишки, геморрагии, отек и наличие подслизистых или подсерозных кист, заполненных газом, — интестинальный пневматоз. У 50% детей в процесс вовлекается и тонкая, и толстая кишка (чаще илеоцекальная область), у 25% — только толстая кишка, у 25% — только подвздошная. Реже наблюдается поражение тощей кишки, желудка, иногда процесс захватывает весь кишечник — от связки Трейца до прямой киш-

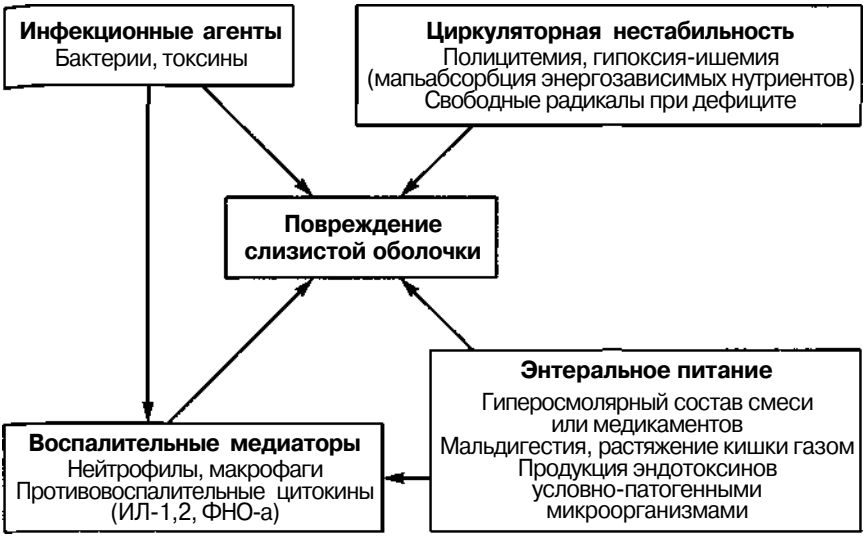


Рис. 20.2. Взаимодействие факторов патогенеза НЭК.

ки, что обычно заканчивается фатально. Поражение может быть как непрерывным, так и прерывистым.

Гистологическое исследование резецированных тканей выявляет коагуляционный некроз в 90% случаев, выраженное воспаление - в 90%, в 15% - эозинофилы в инфильтрате, в 75% — изъязвление, в 70% — геморрагии. Пневматоз при гистологическом исследовании наблюдается в половине случаев.

В крупных мезентериальных сосудах тромбы находят нечасто, в мелких — в 30% случаев.

Репаративные процессы характеризуются регенерацией эпителия, образованием грануляционной ткани и фиброзом. Последний может в дальнейшем приводить к формированию стриктур.

В общепринятой практике в зависимости от распространенности процесса выделяют *локализованную* ***форму*** — поражение ограничено небольшим участком кишки или желудка; ***мультисегментарную форму*** — поражено несколько участков кишки; ***тотальное поражение кишечника,*** или паннекроз.

Клиническая картина. Ранние симптомы НЭК часто неспецифичны и включают признаки общей интоксикации и слабые гастроинтестинальные проявления. Диарея нечасто бывает первым признаком НЭК. Интоксикация может проявляться апноэ, брадикардией, вялостью, нарушением терморегуляции, Цианозом и мраморностью кожных покровов, похолоданием конечностей. При появлении интестинальных симптомов живот становится вздутым и напряженным, кишечные шумы ослабевают. Может наблюдаться рвота, по желудочному зонду отходит обильное застойное желудочное содержимое. Иногда бывает гематемезис, но чаще — стул с кровью (в 80%). Однако на первом этапе болезни кровь в стуле может быть скрытой.

По мере прогрессирования болезни развивается артериальная гипотензия, шок, ДВС-синдром. Возможны асцит, перитонит, перфорация кишки. На передней брюшной стенке могут появляться красные стрии и гиперемия вокруг пупка и по ходу пупочной вены. Может быть гиперемия в правой подвздошной области с наличием пальпируемых масс там. Это проявление перфорации с формированием локального абсцесса.

Различают три стадии развития НЭК, по модифицированной классификации MJ.Bell и соавт. (табл. 20.16).

Выделение стадий болезни позволяет более точно оценить тяжесть состояния ребенка и более четко сформулировать показания к хирургическому лечению.

Таблица 20.16

Классификация НЭК у новорожденных
(BellM.J. etal., 1978; Walsh M.C. etal., 1986)

Стадия	Общие симптомы	Интестинальные симптомы	Рентгенологическая картина
IA ***(подозрение на НЭК)***	Нестабильность температуры, апноэ, брадикардия, вялость	Незначительное вздутие живота, рвота. Скрытая кровь в стуле	Норма или некоторое вздутие петель кишечника
1Б ***(предполагаемый НЭК)***	Тоже	То же + примесь ярко-красной крови в стуле	Тоже
НА ***(определенный НЭК,*** легкая форма, обратимая стадия)	То же + незначительный метаболический ацидоз и незначительная тромбоцитопения	То же + парез кишечника, т.е. снижение или отсутствие кишечных шумов с реакцией на пальпацию или без таковой	Расширение кишечных петель с множественными горизонтальными уровнями, пневматоз кишечной стенки
ПБ ***(определенный НЭК,*** среднетяжелая форма, необратимая стадия)	То же + метаболический ацидоз и тромбоцитопения	То же + выраженное вздутие и напряжение живота с (или без) абдоминальным целлюлитом или пальпируемыми массами в правом нижнем квадранте	То же с (или без) газом в v. porta, с (или без) асцитом
ПIA ***(прогрессирующий НЭК,*** тяжелая форма)	То же + смешанный ацидоз, артериальная гипотензия, брадикардия, повторные апноэ, нейтропения, анурия, коагуляционные нарушения	То же + симптомы перитонита, гиперемия передней брюшной стенки, кровавый стул, парез кишечника с реакцией на пальпацию живота	То же + всегда газ в v. porta и выраженный асцит
ШБ ***(прогрессирующий НЭК,*** перфорация)	То же + декомпенсированный ДВС-синдром	Разлитой перитонит, резкое вздутие живота, кровавый стул, парез кишечника с реакцией на пальпацию живота	То же + пневмоперитонеум

Течение. С.А.Караваева (2002) выделила **три** варианта течения **НЭК:** молниеносное, острое и подострое.

Молниеносное течение характерно для доношенных крупных детей, перенесших в родах асфиксию, травму головного и/или спинного мозга, а также для новорожденных с гемолитической болезнью (особенно после повторных заменных переливаний крови) и для больных с пороками ЖКТ (острая форма болезни Гиршпрунга, гастрошизис). От первых нечетких симптомов дискомфорта в состоянии ребенка, которые появляются на 3—5-й дни жизни, до возникновения перфорации проходит не более 1,5—2 сут. Своевременная диагностика этой формы заболевания может быть затруднена из-за преморбидного фона и очень тяжелого общего состояния ребенка, что иногда затушевывает признаки надвигающейся катастрофы. Однако появление вздутия живота, беспокойство ребенка, резкое ухудшение лабораторных данных, свидетельствующих о воспалительном процессе, должны навести на мысль о возможном развитии НЭК. Такие дети требуют срочного осмотра хирурга и рентгенологического обследования.

Острое течение НЭК характерно для недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г. Заболевание развивается на 2—4-й неделях жизни с ярко выраженных симптомов со стороны брюшной полости: срыгивания и рвота, отказ от еды, вздутие живота, нарушение пассажа по кишечнику, что соответствует стадии заболевания 1а. Вскоре присоединяются общесоматические симптомы, свидетельствующие об интоксикации и дисфункции жизненно важных органов и систем. При отсутствии адекватной терапии НЭК переходит в необратимую стадию развития процесса, что требует незамедлительного хирургического вмешательства.

Подострое течение особенно характерно для пациентов с экстремально низкой массой тела. Болезнь развивается постепенно с 3-й недели жизни: ребенок перестает усваивать питание, начинает срыгивать, возникает вздутие живота, меняется характер стула — он учащается, в нем появляется примесь зелени и слизи, крови, а иногда, наоборот, он становится более редким и вообще прекращается. Симптомы со стороны ЖКТ имеют перемежающийся характер — периоды внешнего благополучия сменяются возвратом дисфункции.

Диагноз. С самого начала заболевания необходимо частое повторное исследование ребенка (каждые 6—8 ч), которое включает пальпацию живота и рентгенографию брюшной полости, чтобы не пропустить ухудшение состояния и развитие осложнений. Наблюдение за ребенком осуществляет совместно неонатолог и хирург.

Абсолютными рентгенологическими признаками обратимой стадии НЭК являются:

- неравномерное вздутие кишечных петель;
- ограниченный пневматоз кишечной стенки;
- отдельные паретические уровни в кишечнике.

К абсолютным рентгенологическим признакам некроза кишки относятся:

- статичная, «стабильная» петля кишки на рентгенограммах, сделанных с интервалом 6—12 ч;
- обширный пневматоз кишечника;
- газ в воротной вене;

- асцит;
- пневмоперитонеум.

УЗИ органов брюшной полости — ценный дополнительный метод исследования, особенно при наличии инфильтратов.

С.А.Караваева (2002) пришла к заключению, что при неясной клинической картине НЭК или анатомических особенностях, обусловленных врожденными пороками развития (атрезия пищевода и др.), как средство диагностики необходимо применить лапароцентез с целью ранней диагностики некроза кишки.

Лабораторные данные помогают в оценке состояния ребенка: тромбоцитопения в сочетании или без ДВС-синдрома, ацидоз, анемия, нейтропения с резким сдвигом влево являются тревожными признаками прогрессирующего НЭК.

Дифференциальный диагноз следует проводить с целым рядом системных и гастроинтестинальных заболеваний (табл. 20.17).

Лечение. Интенсивная терапия дает положительные результаты в 60—70% случаев НЭК при ранней диагностике, в остальных требуется хирургическое вмешательство.

Консервативное лечение предусматривает:

- отмену энтерального питания;
- декомпрессию желудка и кишечника;
- полное парентеральное питание;
- антибактериальную терапию;
- медикаментозное воздействие на парез **кишечника;**
- ферментотерапию и биопрепараты;
- иммунотерапию.

При установленном диагнозе НЭК кормление ребенка полностью прекращают, переводя его на полное парентеральное питание на 7—10 дней, затем постепенно начинают вводить сцеженное грудное молоко, при его отсутствии — безлактозные смеси.

С целью кишечной декомпрессии применяют отсасывание через постоянный назогастральный зонд при отрицательном давлении не более минус 60—80 мм рт.ст.

Антибактериальные препараты и их режимы при НЭК строго не детерминированы, но врач должен быть гибким, и начало НЭК на фоне антибиотико-

Таблица 20.17

Дифференциальный диагноз НЭК

Системные болезни	Гастроинтестинальные болезни
Родовая черепно-спинальная травма, церебро-висцеральный синдром Перинатальные инфекции Сепсис Геморрагическая болезнь новорожденных Синдром заглоченной крови Постасфиксический некроз кишки	Заворот кишки Мальротация Некротический колит Колит при болезни Гиршпрунга Инвагинация Тромбоэмболия пупочных артерий Спонтанная перфорация кишки Стресс-язва в первые 5 дней жизни Мекониальный илеус Аллергия к белку коровьего молока

терапии требует смены антибиотиков. Наиболее эффективно назначение ванкомицина по 10 мг/кг внутривенно 3–4 раза в день и метронидазола 15 мг/кг/сут. внутривенно в 2 введения. Применяют также цефалоспорины III—IV поколений в сочетании с аминогликозидами, карбопенемы. Смену антибиотиков проводят в соответствии с результатами бактериологического исследования крови, перитонеальной жидкости и стула. Длительность курса антибиотиков при I стадии НЭК — небольшая — 3–5 дней, при IIA стадии — 7-10 дней и при ПБ-Ш стадии - 14 дней.

Иммунотерапию проводят иммуноглобулинами для внутривенного введения, оптимально содержащими иммуноглобулины М (пентаглобин). Последний вводят в течение трех дней подряд.

О ферментотерапии и биопрепаратах - см. предыдущий раздел главы.

При тяжелом НЭК проводится коррекция гиповолемии и нарушений свертывания крови переливанием свежезамороженной плазмы 10—15 мл/кг, тромбоцитарной массы, инфузия глюкозосолевых растворов, калия, 5% альбумина. В целях улучшения оксигенации и коррекции ацидоза показана ИВЛ, при септическом шоке и циркуляторной недостаточности назначают инотропные средства (допамин, добутамин). Назначение инотропов, вазоконстрикторов и вазодилататоров должно тщательно контролироваться и подбираться по показателям центрального и периферического кровотока, диуреза, КОС и ЦВД и корректироваться инфузионной терапией. Полное парентеральное питание предусматривает и ежедневное введение витамино-минеральных комплексов (см. гл. VI). Важно помнить, что слишком быстрое увеличение нагрузки липидами при парентеральном питании повышает риск НЭК.

Абсолютным показанием к хирургическому лечению является пневмоперитонеум. Однако своевременная декомпрессия брюшной полости позволяет снизить интраабдоминальное давление и восстановить артериальный кровоток, оксигенацию и сердечный возврат. Поэтому при симптоматике **IIIA** стадии показан лапароцентез и дренирование брюшной полости. Если в течение 24—48 ч не наступает улучшения состояния, проводится лапаротомия и удаление некротизированных тканей и воспалительного экссудата. Эта тактика более раннего оперативного лечения позволяет предотвратить переход в ШБ стадию и снизить летальность.

Одним из самых тяжелых осложнений хирургического лечения НЭК является *синдром короткой кишки,* приводящий к уменьшению поверхности всасывания, а значит — снижению абсорбции нутриентов, большим их потерям, а также воды и электролитов. Считается, что дети выживают, если илеоцекальная заслонка интактна и сохранено 11 см подвздошной кишки, но 25 см — если илеоцекальная заслонка отсутствует (Dorney S.F.A. et al., 1985). При синдроме короткой кишки возникают следующие проблемы для врача (Berseth C.L., Abrams S.A., 1988):

- мальабсорбция нутриентов и воды;
- гиперсекреция желудка;
- бактериальный гиперрост;
- стимуляция интенстинальной адаптации.

Наиболее существенно страдает при синдроме короткой кишки абсорбция Жиров и жирорастворимых витаминов (A, D, E, K), а также витамина B^, ма-

гния, цинка. Желудочную гиперсекрецию можно пытаться корригировать ранитидином, мальабсорбцию жиров — холестирамином, дефицит электролитов и витаминов — парентеральным их введением, бактериальный гиперрост — придерживаясь принципов, изложенных в разделе «Лечение» при дисбиозе кишечника. В питании таких детей важны элементные смеси (см. гл. VI). Широко используют заместительную ферментотерапию (креон, панцитрат и др.). Ведение детей с синдромом короткой кишки требует сочетания глубоких знаний и умения наблюдать, сочувствовать больному ребенку, откликаться на совокупность клинико-лабораторных данных.

Прогноз. Летальность при НЭК остается высокой и в разных отделениях реанимации и интенсивной терапии колеблется от 9 до 28%, особенно среди детей с массой менее 1500 г (Stevenson D.K. et al., 1998). Примерно трети детей требуется хирургическое вмешательство, летальность в этой группе составляет 40—50%. У выживших детей возможны отдаленные осложнения НЭК: стриктуры толстой кишки, синдром короткой кишки, а также неврологические изменения, связанные с последствиями сепсиса и шока. Дети с НЭК нуждаются в длительном (в течение 1—3 лет) реабилитационном лечении под наблюдением хирурга, гастроэнтеролога, невропатолога, окулиста, поскольку рациональная восстановительная терапия может существенно улучшить качество жизни детей, даже при наличии отдаленных последствий.

Профилактика. НЭК не может быть полностью устранен, но некоторые профилактические меры с учетом механизмов его развития должны предприниматься для его предупреждения. В нескольких рандомизированных исследованиях показана эффективность пробиотиков *{Lactobacillus GG)* и назначаемого внутрь IgA, а также протективная роль грудного молока. Раннее начало энтерального питания грудным молоком достоверно снижает частоту НЭК. Однако расширение объема питания должно быть постепенным, не превышать 20 мл/кг/сут. и проводиться с обязательной оценкой индивидуальной толерантности к пище. Считается, что среди положительных эффектов антенатального применения стероидов при угрозе преждевременных родов есть и уменьшение вероятности развития НЭК у недоношенного ребенка.

Различные варианты непроходимости ЖКТ, требующие хирургического наблюдения и лечения изложены в главе XXIII, наследственные синдромы мальабсорбции и мальдигестии — в нашем учебнике «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002).

Глава XXI. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Основные гормоны, синтезируемые в клетках щитовидной железы и секретируемые в кровь, — тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3). Необходимыми компонентами для синтеза тиреоидных гормонов являются йод и аминокислота тирозин, поступающие в организм с пищевыми продуктами.

За сутки щитовидная железа секретирует 80—100 мкг T_4. Около 30% этого гормона превращается в T_3 (30 мкг/сут.). Примерно 80% общего количества T_3 образуется в результате дейодирования T_4 в периферических тканях (главным образом в печени и почках), а 20% секретируется щитовидной железой. Гормональная активность T_3 в 3 раза выше, чем T_4. Другой путь метаболизма T_4 — образование позиционного изомера T_3 — реверсивного T_3 ($гT_3$).

Гормоны щитовидной железы находятся в сыворотке крови как в свободной, так и в связанной форме, причем гормональной активностью обладают только свободные T_4 и T_3 (FT_4 и FT_3). Преобладающее количество указанных гормонов прочно связано с транспортными белками, в первую очередь с тироксинсвязывающим глобулином (75% связанного T_4 и более 80% связанного T_3), тироксинсвязывающим преальбумином и альбумином (15 и 10% связанного T_4 соответственно). Доля FT_4 и FT_3 очень мала: соответственно 0,03 и 0,3% их общего содержания в сыворотке.

Важнейшим биологическим эффектом тиреоидных гормонов считается стимуляция синтеза белка. T_4 и T_3 воздействуют также и на процессы, протекающие в митохондриях и других органеллах, в клеточной мембране и цитоплазме, где контролируют образование тепла, скорость потребления кислорода и интенсивность окислительных процессов, активность ферментативных систем, процессы роста, дифференцировку ряда тканей организма. У млекопитающих и человека тиреоидные гормоны особенно важны для развития ЦНС. Рецепторы к T_3 в клетках головного мозга появляются с 8-й недели внутриутробного развития, т.е. до начала функционирования собственной гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Тиреоидные гормоны стимулируют пролиферацию и миграцию нейробластов, рост аксонов и дендритов, дифференцировку и миелинизацию олигодендроцитов, формирование синапсов; активируют экспрессию гена, кодирующего белок миелина, а также способствуют накоплению липидов и гликопротеидов в нервной ткани. Таким образом, материнский тироксин (а в клетках головного мозга плода единственный путь получения T_3 — внутриклеточное дейодирование T_4) способствует развитию ЦНС плода и особенно миграции нейронов в кору головного мозга в I триместре беременности.

Зачаток щитовидной железы возникает на 3—4-й неделе внутриутробного развития как выпячивание вентральной стенки глотки между I и II парами жа-

берных карманов у основания языка. С 10—12-й недели щитовидная железа плода способна захватывать йод, синтезировать йодтиронины и накапливать коллоид. Необходимый для синтеза гормонов щитовидной железы йод поступает от матери и частично образуется в плаценте в результате дейодирования Т4. До 50% тироксина в крови новорожденного может быть материнского происхождения. Постепенно функциональная активность щитовидной железы нарастает, и к 36-й неделе концентрация тироксина и трийодтиронина в крови плода достигает уровня взрослых.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — заболевание, обусловленное полным отсутствием или уменьшенной продукцией тиреоидных гормонов щитовидной железой либо снижением их действия на ткани-мишени. Встречается с частотой от 1:1700 до 1:5500 новорожденных. Девочки болеют в 2 раза чаще мальчиков.

Этиология. У 85—90% больных первичный ВГ обусловлен гипоплазией или аплазией щитовидной железы в результате поражения ее зачатка на 4—9-й неделе внутриутробного развития. Нарушения формирования щитовидной железы могут быть связаны с влиянием тиреостатических препаратов (мерказолил, большие дозы йода, бромиды, соли лития, транквилизаторы), принимаемых женщиной в I триместре беременности; антитиреоидных антител при аутоиммунном тиреоидите у матери; токсических и ряда химических веществ. У части детей причиной ВГ могут быть внутриутробные инфекции. Доказана этиологическая роль рентгеновского или радиоактивного облучения беременной, попадания в ее организм радиоактивных изотопов йода (в том числе прием ^{131}I с диагностической или терапевтической целью).

Гораздо реже причиной первичного ВГ являются генные дефекты биосинтеза или секреции тиреоидных гормонов, наследуемые чаще по аутосомно-рецессивному типу. Гены, контролирующие синтез гормонов щитовидной железой, картированы на 1-й и 22-й хромосомах.

Снижение функции щитовидной железы вследствие недостаточности тиреотропного гормона гипофиза (вторичный гипотиреоз) или тиролиберина (третичный гипотиреоз) может быть следствием аплазии или гипоплазии гипофиза или гипоталамуса, кровоизлияния, гипоксии гипоталамо-гипофизарных отделов мозга при осложненном течении беременности и родов. В этих случаях, как правило, имеется недостаточность и других тропных гормонов гипофиза, нередко в сочетании с пороками развития лица (расщелина губы и неба, орбитальный гипертелоризм, единственный центральный резец), сердца, желудочно-кишечного тракта и др. Изолированный вторичный и третичный гипотиреоз может развиваться в результате очень редкого наследственного дефекта синтеза тиреотропного гормона.

Причины врожденного гипотиреоза у детей и распространенность некоторых его форм представлены в таблице 21.1.

Патогенез. Стойкая недостаточность тиреоидных гормонов, возникшая внутриутробно, приводит к нарушению дифференцировки мозга и периферической нервной системы: уменьшению количества нейронов, недоразвитию некоторых отделов мозга, чаще мозжечка, зрительных и слуховых анализаторов, нарушению миелинизации нервных волокон. Эти изменения почти необратимы при позднем (после 3—4-недельного возраста) начале адекватной заместительной терапии. Кроме того, в нейронах мозга, синапсах снижается обра-

Таблица 21.1

Причины врожденного гипотиреоза у детей и распространенность некоторых его форм

Форма гипотиреоза	Этиология	Частота
Врожденный гипотиреоз		1:4500
1. Первичный		95%
Дисгенезия щитовидной железы	Как правило, спорадическое состояние: • аплазия; • гипоплазия; • эктопия щитовидной железы	85-90% всех случаев первичного ВГ
Врожденные нарушения гормоногенеза в щитовидной железе	Заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования: • нарушение органификации йода (часто); • снижение чувствительности к ТТГ (редко); • нарушение транспорта йодидов (редко); • нарушение синтеза или транспорта тиреоглобулина (редко); • нарушение дейодирования тирозинов (редко)	1:30 000 10-15% всех случаев первичного ВГ
2. Вторичный и третичный		5%
Гипопитуитаризм	Дефицит ТТГ в сочетании с дефицитом других тропных гормонов гипофиза	1:110 000
Изолированный дефицит ТТГ	Генетически обусловленный дефект синтеза ТТГ	Не установлена
3. Транзиторный гипотиреоидизм		Не установлена
Прием матерью антитиреоидных средств	Гипотиреоз проходит через 1–2 нед. после рождения по мере выведения из организма тионамидов	
Дефицит йода у матери	Если в постнатальном периоде ребенок продолжает недополучать йод с пищей, гипотиреоз сохраняется и может привести к необратимым нарушениям физического и психического развития	
Избыток йода	Прием в пре- и постнатальном периоде (передозировка йодсодержащих препаратов при лечении беременной, амниография с йодсодержащими контрастными веществами, использование йодсодержащих антисептиков)	
Материнские антитела	При аутоиммунном тиреоидите у матери антитела, блокирующие рецепторы ТТГ, проникают через плаценту	

зование моноаминов, нейропептидов, нейромедиаторов и других биологически активных веществ, снижено количество рецепторов к катехоламинам, что сопровождается угнетением функции ЦНС.

В условиях недостаточности тиреоидных гормонов снижается образование энергии, синтез белка, липогенез и липолиз, глюконеогенез, биосинтез некоторых гормонов (соматотропин, глкжокортикоиды и др.), ферментов и гормонов печени, почек, желудочно-кишечного тракта; в тканях накапливается мучин. Указанные изменения при ВГ появляются еще внутриутробно, но даже

при тяжелом гипотиреозе в первые часы и дни жизни у ребенка обычно выражены слабо, поскольку компенсируются за счет транспортной, гормональной функции плаценты. После рождения метаболические нарушения постепенно нарастают и приводят к формированию задержки роста и дифференцировки скелета, снижению функциональной активности скелетных и гладких мышц, кроветворной системы, кожи, эндокринных желез, гуморального и клеточного иммунитета, активности ферментов печени, почек, желудочно-кишечного тракта.

Классификация гипотиреоза представлена в таблице 21.2.

Клиническая картина ВГ развивается постепенно. Выраженность симптомов зависит от причины и тяжести гипотиреоза. Если явные симптомы отмечаются уже на первой неделе жизни, можно заподозрить тяжелую форму гипотиреоза вследствие аплазии или резкой гипоплазии щитовидной железы. Гипотиреоз вследствие умеренной гипоплазии, эктопии щитовидной железы или нарушений гормоногенеза может не иметь клинических проявлений в период новорожденное™ и даже проявиться после 2—6-летнего возраста. Пальпируемая щитовидная железа, или большой зоб (встречается редко), чаще указывают на транзиторный характер гипотиреоза. Кроме того, стертая клиническая картина ВГ может быть обусловлена грудным вскармливанием, поскольку грудное молоко содержит довольно значительное, но недостаточное для полной компенсации количество тиреоидных гормонов. Однако ряд симптомов позволяет заподозрить ВГ уже в первые дни жизни.

Ребенок с ВГ чаще рождается от переношенной беременности либо на 40—42-й неделе после родовозбуждения и родостимуляции. Нередко возникают осложнения в родах: затяжные роды, внутриутробная гипоксия, требующие экстренного вмешательства. Длина тела при рождении средняя, масса тела нормальная либо более 4 кг.

В период новорожденное™ отмечают следующие симптомы: окружность головы обычно нормальная, но роднички (не только лобный, но и малый) больших размеров (размеры малого родничка >0,5 см бывают не более, чем

Таблица 21.2

Классификация гипотиреоза

По уровню поражения	По срокам возникновения	По степени выраженности клинико-биологических нарушений
Первичный Обусловлен дефектом биосинтеза Т4 (и T_3) вследствие нарушений в щитовидной железе **Вторичный** Обусловлен снижением биосинтеза T_4 (и Тз) в результате дефицита ТТГ (гипофизарный) или тиролиберина (гипоталамический) **Резистентность** к тиреоидным гормонам	**Врожденный** **Приобретенный** Встречается реже, поэтому, решая вопрос этиологии, следует иметь в виду возможность врожденного гипотиреоза с поздними клиническими проявлениями	**Латентный** (субклинический) Клинические проявления отсутствуют, уровни T_4 и Тз нормальные, уровень ТТГ повышен >10 мЕД/л. **Манифестный** Имеются клинические признаки гипотиреоза, обусловленные низким содержанием T_4 и T_3 в крови и тканях **Осложненный** Помимо характерных для манифестной формы клинико-лабораторных изменений имеются осложнения, например, выпот в полости перикарда

у 3% здоровых детей), открыт сагиттальный шов. Лицо и туловище несколько отечны, тургор тканей повышен, физиологический гипертонус сгибателей и рефлексы новорожденных сохранены, замедлено время ахиллова рефлекса. Характерно позднее отпадение пуповинного остатка, расхождение прямых мышц живота, пупочная грыжа. При осмотре во сне можно обнаружить умеренную брадикардию и приглушение тонов сердца.

С возрастом симптомы ВГ становятся более очевидными и достигают полного развития к 3—6-месячному возрасту (табл. 21.3). В большинстве случаев щитовидная железа у больных ВГ не увеличена, но при нарушенном синтезе тиреоидных гормонов можно обнаружить ее увеличение уже при рождении (мягкий, ферментный зоб).

Таблица 21.3

Клинические проявления гипотиреоза у новорожденных и детей раннего возраста

Показатели	Новорожденные	Дети грудного возраста и первых лет жизни
Рост	Средний	Задержка роста, диспропорциональное телосложение (короткие конечности с широкими кистями и стопами, относительно крупные туловище и голова)
Вес	Средний или выше среднего	Плохие прибавки в массе тела
Аппетит	Затруднения при кормлении (вялое, неэффективное сосание, цианоз и приступы апноэ при кормлении)	Снижен
Психика, поведение	Нарастающая сонливость, адинамия, неохотный крик, редкий плач, вялое сосание	Вялость, сонливость, задержка психического развития, умственная отсталость
Нервная система	Синдром угнетения ЦНС	Атаксия, нарушения координации движений, пирамидные симптомы (спастическая диплегия), нейросенсорная тугоухость и косоглазие
ЖКТ	Позднее отхождение мекония, вздутие живота	Метеоризм, запоры
Кожа	Бледная с «мраморностью», слегка суховатая, утолщенная кожная складка; немотивированный цианоз при манипуляциях по уходу; интенсивная и пролонгированная (более 10 дней) транзиторная желтуха новорожденных	Бледная, сухая, шелушащаяся, холодная
Терморегуляция	Плохое удерживание тепла, ребенок легко охлаждается	Гипотермия (холодные кисти, стопы)
Подкожная клетчатка	Отечные лицо, губы, веки, надключичные ямки, тыльные поверхности кистей и стоп	

Таблица 21.3 (продолжение)

Показатели	Новорожденные	Дети грудного возраста и первых лет жизни
Придатки кожи	Не изменены	Позднее прорезывание зубов; ломкие сухие тусклые волосы
Лицо	Одутловатое; полуоткрытый рот с широким «распластанным» языком	Одутловатое; переносица широкая плоская или впалая, гипертелоризм, полуоткрытый рот с широким «распластанным» языком, тупой сонный взгляд
Кости, хрящи	Окружность головы увеличена, сагиттальный шов, малый родничок открыты	Голова гидроцефальной формы, большой родничок открыт. Остеохондропатия головки бедренной кости
Дыхание	Шумное, сопящее; учащающиеся приступы апноэ, иногда сопровождающиеся гипоксическими судорогами; малосимптомные ателектазы в легких	Стридорозное
Сердце	Изменения не типичны, но нередко отмечается тенденция к брадикардии	Границы расширены, тоны приглушенные, брадикардия, АД снижено. Может быть перикардиальный выпот
Мышцы	Гипотония, расхождение прямых мышц живота, пупочная грыжа	
Голос	Хриплый, низкий, грубый	
Зоб	Бывает очень редко	Редко
ЭКГ	Чаще не изменена	Снижение вольтажа зубцов QRS, уплощение зубца Т, брадикардия
Общий анализ крови	Ранняя анемия	Нормохромная нормоцитарная анемия
Биохимический анализ крови	Чаще не изменен	Гиперхолестеринемия
Рентгенограмма лучезапястных суставов	Исследование не проводят	Задержка появления ядер окостенения (после 3-месячного возраста). Дизгенезия (зернистость) эпифизов из-за неравномерной их оссификации

Вторичный гипотиреоз в целом характеризуется менее отчетливой клинической картиной, чем первичный, поскольку при дефиците ТТГ течение заболевания не такое тяжелое. В клинической картине на первый план выступают признаки дефицита других тропных гормонов, особенно гормона роста. У новорожденных такими признаками могут быть гипогликемия, микропенис, гипоплазия мошонки, крипторхизм (иногда в сочетании с пороками развития лицевого черепа).

Диагноз. Заподозрить ВГ на основании клинических признаков удается не более чем в 5% случаев. Клинические симптомы болезни в период новорожденное™ незначительны, неспецифичны или вообще отсутствуют, что может быть обусловлено защитным действием материнских гормонов, нормальным уровнем T_3 на фоне сниженного уровня T_4. Существует мнение, что возможности клинической диагностики ВГ можно повысить, используя метод бальной оценки наиболее типичных симптомов (табл. 21.4).

Обычные лабораторные методы диагностики ВГ в период новорожденности малоинформативны, поскольку гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, снижение вольтажа зубцов QRS и брадикардия на ЭКГ, отставание «костного возраста» от паспортного часто появляются у больных только после 3—6-месячного возраста.

Наиболее надежным методом диагностики ВГ у новорожденных является исследование содержания тиреоидных гормонов в крови. Нормальные показатели содержания гормонов в крови у новорожденных приведены в таблице 21.5.

Поскольку гипотиреоз у новорожденных имеет очень слабые клинические проявления, а также из-за того, что умственную отсталость можно предотвратить лишь ранним лечением, проводят скрининг всех новорожденных на гипотиреоз.

В настоящее время в развитых странах мира ранняя диагностика ВГ строится на базе лабораторных скрининг-программ, включающих исследование ТТГ и T_4 у всех новорожденных детей. Капиллярную кровь для исследования берут на 3—5-й день жизни на фильтровальную бумагу и пересылают в лабораторию. Концентрации ТТГ ниже 20 мМЕ/л и T_4 выше 120 нмоль/л достоверно свиде-

Таблица 21.4

Клинический скрининг врожденного гипотиреоза

Клинический признак	Количество баллов*
Пупочная грыжа	2
Отечное лицо	2
Запоры	2
Женский пол (соотношение девочек к мальчикам я2:1)	2
Бледность, «мраморность» кожи	1
Макроглоссия	1
Мышечная гипотония	1
Желтуха более 3 нед.	1
Шелушение и сухость, гипотермия кожи	1
Открытый задний родничок	1
Беременность более 40 нед.	1
Масса тела при рождении более 4000 г	1

* При сумме более 5 баллов возникает подозрение на наличие врожденного гипотиреоза.

Таблица 21.5

Уровни тиреоидных гормонов и ТТГ в крови у новорожденных и детей раннего возраста
(Kaplan S.A., 1982)

Возраст	*FTf* (пмоль/л)	T_4 (нмоль/л)	T_3 (нмоль/л)	ТТГ (мЕД/л)
Недоношенные	6,4-20,6	25,7-83,7	0,2-0,77	0,8-5,2
Родившиеся в срок (пуповинная кровь)	1,6-28,3	95,2-167,3	0,2-1,15	1,0-17,4
1—3 дня	28,3-68,2	151,9-290,9	0,5-3,32	1,0-17,4
1-2 нед.	20,6-48,9	126,1-213,6	3,84	1,7-9,1
2 нед. — 4 мес.	11,6-28,3	90,1-193,0	1,8-3,7	1,7-9,1
4-12 мес.	9,0-24,5	100,4-213,5	1,7-4,3	0,8-8,2
1-5 лет	10,3-29,6	94,0-193,0	1,6-4,1	0,8-8,2

тельствуют об отсутствии ВГ. У большинства новорожденных с персистирующим врожденным гипотиреозом значение ТТГ превышает 50 мМЕ/л, а концентрация T_4 — ниже 60 нмоль/л. В этих случаях назначают лечение без дополнительного обследования. При повышении ТТГ в капиллярной крови от 20 до 50 мМЕ/л и сниженном или нормальном уровне T_4 повторно определяют концентрацию ТТГ и тиреоидных гормонов в сыворотке венозной крови (см. схему 21.1).

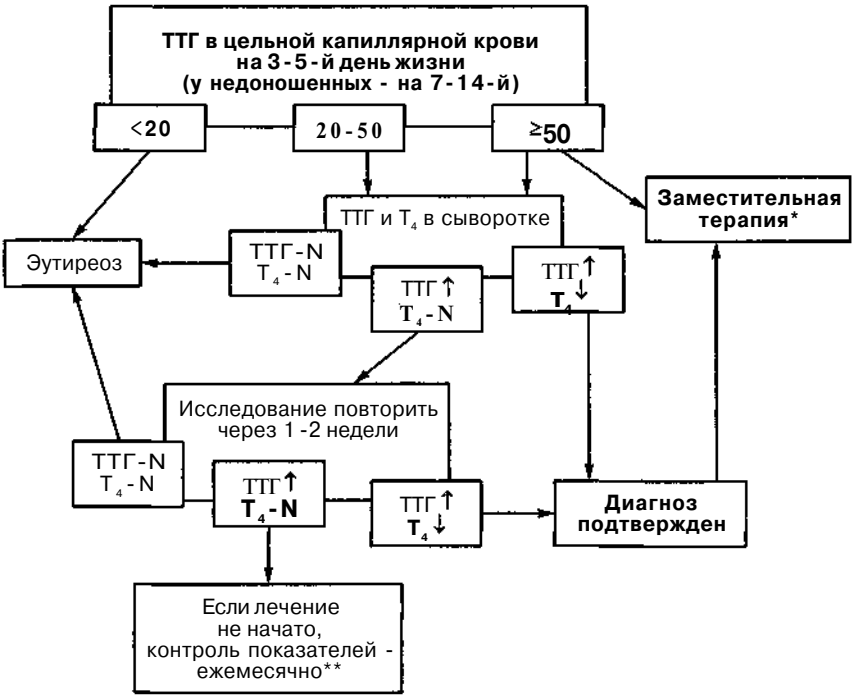
Повышенные уровни ТТГ и T_4 характерны для вариантов ВГ с высокой резистентностью клеток-мишеней к тиреоидным гормонам.

Повышение концентрации ТТГ при нормальных уровнях Тз и T_4 бывает при редкой (1:20 000 новорожденных) генетически обусловленной форме ВГ — снижении чувствительности тиреоцитов к ТТГ (уменьшение числа рецепторов к ТТГ на клетках щитовидной железы). Клиники гипотиреоза нет. Нормализация показателей происходит к 9—12-месячному возрасту.

Дефицит тироксинсвязывающего глобулина характеризуется снижением уровня общего T_4 при нормальной концентрации ТТГ и Тз в крови. Это наследственное заболевание, сцепленное с Х-хромосомой, частота 1:5000 новорожденных. Уровень FT_4 нормальный, клинические проявления гипотиреоза отсутствуют.

Снижение уровня ТТГ ниже 0,5 мМЕ/л свидетельствует о вторичном либо третичном ВГ. Содержание T_3 в крови может быть нормальным или сниженным при любой форме ВГ.

У недоношенных детей, новорожденных с низкой массой тела, а также в случаях гипотироксинемии определение ТТГ и T_4 следует повторять каждые 2 нед. до 3—4-месячного возраста для исключения случаев поздно проявляющегося врожденного гипотиреоза. Повторному обследованию до 3—4-недельного возраста желательно подвергать и детей, у которых имеются симптомы, сходные с симптомами ВГ, независимо от результатов скрининга, поскольку возможны ложно-отрицательные результаты, хотя их частота невелика (1:590 000 исследований).



* При нормальных показателях ТТГ и T_4 в сыворотке крови, взятой до назначения тиреоидных гормонов, лечение отменить; контроль — через 1–2 мес.

** Если заместительная терапия начата, лечение следует продолжить; уточнить диагноз после 1-1,5 лет.

Схема 21.1. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз.

Важно диагностировать ВГ в период новорожденное™ и как можно раньше начинать заместительную терапию. Поэтому при невозможности гормонального обследования допустимо поставить диагноз ВГ у ребенка раннего возраста при наличии хотя бы трех клинических и одного косвенного лабораторного симптомов и начать лечение. Уточнить диагноз можно при тщательном наблюдении за динамикой клинических симптомов на фоне заместительной терапии и временем появления симптомов гипертиреоза.

Нобходимым и достаточным показанием для лечения гипотиреоза у новорожденного или грудного ребенка является наличие биохимических признаков заболевания, однако для уточнения причины или формы гипотиреоза целесообразно провести вспомогательные исследования. Размеры, расположение щитовидной железы, наличие эктопированной ткани можно определить при радиоизотопной сцинтиграфии с "Th. Это исследование может быть проведено только до начала терапии (у детей старше 1,5–2 лет через 2–3 мес. — после ее отмены), поскольку прием тиреоидных гормонов блокирует поглощение изотопа щитовидной железой. В отечественной практике сцинтиграфию щито-

видной железы проводят при подозрении на эктопию щитовидной железы. Выяснить форму гипотиреоза в ряде случаев помогает определение тиреоглобулина и тиреоидблокирующих антител в крови.

Дифференциальный диагноз проводят со всеми болезнями, сопровождающимися энцефалопатией, гидроцефалией, пролонгированной желтухой, врожденным стридором, болезнью Гиршпрунга, анемией, а в более старшем возрасте — задержками роста, макроглоссией, олигофренией. Следует помнить, что ВГ никогда не проявляется одним симптомом, а симптомы ВГ нарастают с возрастом тем быстрее, чем тяжелее тиреоидная недостаточность.

Лечение. При любой форме ВГ проводят заместительную терапию тиреоидными гормонами. В настоящее время наиболее распространенный препарат для заместительной терапии — тироксин (L-тироксин, левотироксин), но иногда применяют трийодтиронин или комбинированные препараты — тиреотом, тиреокомб. Характеристика препаратов приведена в таблице 21.6.

Первоочередная цель при лечении врожденного гипотиреоза — как можно быстрее повысить уровень T_4 до нормы, чтобы предотвратить или свести к минимуму поражение ЦНС. Обычно используют левотироксин в стартовой дозе 10—14 мкг/кг/сут. Считается, что такая доза безопасна и не вызывает гипертиреоза у новорожденных и детей раннего возраста. При этом показано, что уровень T_4 нормализуется уже через 1 нед. Однако в ряде случаев (например, более поздняя диагностика гипотиреоза, тяжелые сопутствующие заболевания с сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью) целесообразнее начать лечение с дозы 10—15 мкг/сут., повышая ее каждые 3—5 дней до полной терапевтической. Через 3—4 нед. от начала лечения определяют концентрации ТТГ и T_4 в крови и корригируют дозу тироксина так, чтобы уровень ТТГ сохранялся на нижней, а T_4 — на верхней границе возрастной нормы. Обычные средние дозы для постоянного лечения детей с врожденным гипотиреозом представлены в таблице 21.7. Лечение пожизненное.

Появление симптомов гипертиреоза (передозировки тиреоидных гормонов) на низких дозах препаратов — менее 10—20 мкг тироксина в сутки — ско-

Таблица 21.6

Клинико-фармакокинетические параметры препаратов тиреоидных гормонов после однократного приема внутрь
(ШамбахХ., 1988)

Параметр	Тироксин	Трийодтиронин
Степень всасывания (при приеме натощак)	60-80%	90-100%
Пик всасывания	Через 4-6 ч	Через 2-3 ч
Начало действия	Через 2-3 дня	Через 6-12 ч
Максимум действия	Через 10-12 дней	Через 2-3 дня
Длительность действия	1—3 нед.	5-10 дней
Эквивалент эффективности	1	2-4
Форма выпуска	табл. 100,50,25, 10 мкг	табл. 20 и 50 мкг

Таблица 21.7

Дозы левотироксина для лечения врожденного гипотиреоза

Возраст	Левотироксин, мкг/кг/сут.
0—3 мес.	10-14
3-6 мес.	8-2
6—12 мес.	6-8
1-5 лет	4-6
6-12 лет	3-5
> 12 лет	2-4

рее всего свидетельствует об отсутствии ВГ, особенно если первоначально диагноз не был подтвержден данными гормонального обследования. Такие больные обязательно должны быть обследованы в специализированном отделении как на фоне лечения, так и после его отмены.

При подозрении на транзиторный характер гипотиреоза (уровень ТТГ остается нормальным в течение всего периода наблюдения, потребность в левотироксине минимальная, при УЗИ или сцинтиграфии щитовидная железа нормальная или увеличенная) рекомендуют в возрасте после 1,5—2 лет временно отменить левотироксин на 1 мес. и повторить определение FT_4 и ТТГ, а также использовать вспомогательные методы исследования.

Лечение вторичного гипотиреоза у ребенка с гипопитуитаризмом начинают после оценки и нормализации (при необходимости) функции коры надпочечников. Заместительная доза левотироксина при этом составляет обычно 2—2,5 мкг/кг/сут. Критерием адекватности лечения служит нормальный уровень T_4.

Одновременно с заместительной терапией в любом возрасте обязательно назначают массаж, гимнастику, препараты витамина D, по возможности, рекомендуют по крайней мере до 9—12-месячного возраста сохранять грудное вскармливание.

Наблюдение за больными ВГ включает регулярный осмотр эндокринолога с оценкой параметров физического развития, «костного возраста», уровней ТТГ и тиреоидных гормонов в крови с коррекцией при необходимости доз тиреоидных препаратов (табл. 21.8). Показано наблюдение невропатолога, а в дальнейшем психолога, логопеда.

Прогноз. Правильно проводимая начатая до 3—4-недельного возраста заместительная терапия обеспечивает в дальнейшем у 97% больных нормальное физическое и умственное развитие. Прогноз ухудшается при сочетании ВГ с гипоксическо-травматическим поражением ЦНС или **ВУИ.**

ТРАНЗИТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Транзиторный неонатальный гипотиреоз (ТНГ) обнаруживается только по результатам неонатального скрининга у 1—2% новорожденных. У недоношенных

Таблица 21.8

Ведение детей с врожденным гипотиреозом

Обследование	Параметры	Сроки
Клиническое обследование	Рост, скорость роста, психомоторное развитие	Каждые 1–3 мес. в течение первого года жизни, далее каждые 6-12 мес.
Лабораторное обследование	ТТГ, T_4 или FT_4 Необходимо поддерживать уровень T_4 в сыворотке 130—150 нмоль/л, не допуская гипертиреоза, уровень ТТГ — ниже 5 мМЕ/л	Через 1–4 нед. после начала лечения, каждые 1–3 мес. в течение первого года жизни, каждые 3–6 мес. в течение 2-го и 3-го года
Рентгенографическая оценка	«Костный возраст»	Ежегодно
Пробы на психическое развитие и интеллект		Первая — в 1—1,5 г., вторая — в 5 лет, при необходимости — раньше

детей частота его возрастает до 15%, а у новорожденных гестационного возраста 28—32 нед., перенесших тяжелую перинатальную гипоксию или гнойно-септическое заболевание, — до 75%.

Этиология. Наиболее частые причины ТНГ — недостаточная функциональная активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у глубоконедоношенных детей, нарушение синтеза и периферического метаболизма тиреоидных гормонов при гипоксии, внутричерепных кровоизлияниях, респираторном дистресс-синдроме, тяжелых инфекционных заболеваниях, анемии; блокада синтеза тиреоидных гормонов антитиреоидными антителами при аутоиммунном тиреоидите у матери, тиреостатиками, избытком йода, некоторыми медикаментами (кордарон, бромиды), проникающими к плоду через плаценту во второй половине беременности.

Клиническая картина. ТНГ протекает без специфических симптомов. Как правило, у новорожденных отмечают длительный отечный синдром, плоскую кривую нарастания массы тела, вялость, угнетение ЦНС, склонность к дыхательным нарушениям, длительную транзиторную желтуху новорожденных, быструю охлаждаемость, склонность к запорам. В последующем у части детей наблюдается темповая задержка психомоторного развития. Иногда транзиторный гипотиреоз протекает бессимптомно. Исчезновение клинических симптомов сопровождается нормализацией лабораторных показателей; это происходит обычно в возрасте от 2 до 9—12 мес.

Выделяют несколько вариантов ТНГ:

Изолированная гипертиреотропинемия (повышенная концентрация ТТГ, обычно в пределах 20—50 мМЕ/л, при нормальном уровне T_4) выявляется редко. Если уровень ТТГ выше 50 мМЕ/л или нарастает с течением времени, речь идет, по-видимому, о латентном гипотиреозе. В других случаях причины повышения уровня ТТГ остаются неясными (возможно материнские гетерофильные антитела перекрестно реагируют в системах определения ТТГ). Уровень ТТГ в этих случаях нормализуется в течение 1 года жизни без лечения.

Транзиторная неонатальная гипотироксинемия (снижение Т4 ниже 120 нмоль/л при нормальном содержании ТТГ) выявляется **с** частотой 1:6000 новорожденных. Она чаще обнаруживается у недоношенных детей, перенесших тяжелую гипоксию (у 10—12% недоношенных со сроком гестации 34—36 нед. и у 50—55% детей гестационного возраста 28—32 нед.). Обусловлена незрелостью гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и усиливается одновременно присутствующими тяжелыми заболеваниями, влиянием лекарственных средств. Функция щитовидной железы нормализуется через несколько недель или месяцев.

Транзиторный гипотиреоидизм характеризуется снижением уровня T_4, обычно не ниже 90—100 нмоль/л, и повышением ТТГ в пределах от 20 до 50 мМЕ/л в крови. Встречается с частотой 1:46 000—1:50 000 новорожденных. Транзиторный гипотиреоидизм может быть следствием трансплацентарного переноса органоспецифических антитиреоидных антител, иатрогенных факторов, возможно, имеет значение незрелость ферментов, обеспечивающих транспорт йодидов в щитовидной железе.

Транзиторный гипотиреоидизм чаще обнаруживается у доношенных новорожденных. У части детей можно определить небольшое увеличение щитовидной железы и легкие симптомы гипотиреоза. Первоначально после определения ТТГ и T_4 в крови и по клиническим симптомам у таких новорожденных диагностируют врожденный гипотиреоз, и дифференциальная диагностика возможна только в процессе наблюдения за больным.

Заместительную терапию тиреоидными гормонами детям с транзиторным неонатальным гипотиреоидизмом проводят так же, как и при ВГ, но обычно к 3-месячному возрасту обнаруживаются признаки гипертиреоза (беспокойство, нарушение сна, тахикардия, потливость, учащение стула, отсутствие прибавки массы тела), сохраняющиеся при снижении дозы тиреоидных препаратов. Уровень ТТГ в крови на фоне лечения — низкий и не повышается при снижении дозы тироксина и отмене лечения. Коррекция дозы тиреоидных гормонов и их отмена должны проводиться под контролем содержания **ТТГ** и T_4 в крови. Если оно не изменяется, лечение, хотя бы минимальными дозами тиреоидных гормонов, следует продолжать до 1—2 лет с последующим (через 2—3 мес. после отмены) гормональным обследованием.

Неонатальный тиреотоксикоз почти всегда является транзиторным (НТТ) и обусловлен трансплацентарным переносом антител из крови матерей, страдающих диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом. Эти антитела за счет антиидиопатического эффекта способны стимулировать функцию щитовидной железы. Встречается у 1,5—2% детей от матерей с диффузным токсическим зобом.

Клиническая картина. Симптомы тиреотоксикоза могут появиться сразу после рождения или через несколько дней, когда закончится действие антитиреоидных средств, попавших ребенку от матери. Если в крови ребенка присутствуют и тиреостимулирующие, и тиреоблокирующие антитела, то при высоком сродстве блокирующих антител начало гипертиреоза может быть еще более поздним.

Если мать не получала тиреостатическую терапию, симптомы тиреотоксикоза имеются уже при рождении. Это низкая относительно срока гестации мае-

са при нормальной длине тела, у большинства детей увеличена щитовидная железа, имеется экзофтальм, отечность век, повышена нервная возбудимость, отмечаются гиперреакция на свет и звук, тремор, нистагм. Наиболее характерным симптомом является тахикардия (200 уд/мин и более), иногда расширение границ сердца, артериальная гипертензия. Типично учащение стула до 6–8 раз в сутки, срыгивания, увеличение печени и селезенки. Кожные покровы гиперемированы, влажные, реже развивается желтуха и кровоточивость из-за тромбоцитопении и гипопротромбинемии. Аппетит обычно повышен, но масса тела увеличивается медленно. Возможно развитие сердечной и надпочечниковой недостаточности, являющейся причиной гибели 15—20% новорожденных с НТТ.

У ребенка от матери, получавшей тиреостатическую терапию во время беременности, НТТ развивается постепенно ко второй неделе жизни, поскольку выведение антитиреоидных препаратов происходит быстрее, чем элиминация антител. Характеризуется более легким течением. Масса тела при рождении может быть нормальной, но прибавки ее недостаточные.

Продолжительность гипертиреоза, зависящая от активности и скорости клиренса антител к рецепторам ТТГ, составляет обычно 2—3 мес.

Диагноз подтверждается при повышенном уровне Тз и T_4 и низкой концентрации ТТГ в крови. Обычно обнаруживают тиреоидстимулирующие антитела в крови и матери, и ребенка.

Дифференциальный диагноз проводят с персистирующим *гипертиреозом новорожденных.* Заболевание встречается крайне редко; предполагают, что причиной его является мутация гена рецептора ТТГ, обусловливающая активацию этих рецепторов (наследование по аутосомно-доминантному типу). Как и при НТТ, обнаруживают снижение концентрации ТТГ при повышенных уровнях Тз и T_4 в крови, однако тиреоидстимулирующие антитела в крови у ребенка и матери отсутствуют.

Лечение. Важным фактором в лечении неонатального транзиторного тиреотоксикоза является организация рационального ухода, использование седативных препаратов и β-адреноблокаторов (анаприлин по 1–2 мг/кг в сутки в 2 приема). При легком тиреотоксикозе этим можно ограничиться.

При тяжелом течении НТТ дополнительно назначают препараты глюкокортикоидов и йода: преднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сутки в течение 1–3 дней; раствор Люголя (в 1 мл содержится 126 мг йода) по 1 капле (8 мг) 3 раза в день или 0,5% раствор калия йодида по 5 мл 3 раза в день. Лечение препаратами йода продолжают в течение 7—10 дней, положительный эффект возможен через 12-24 ч.

Вместо йода можно использовать мерказолил — 0,5—1 мг/кг массы тела в сутки или пропилтиоурацил — 5—10 мг/кг в сутки каждые 8 ч. При положительном эффекте через 24—36 ч дозу снижают на 50% и продолжают лечение до уменьшения размеров щитовидной железы и достижения эутиреоидного состояния.

При развитии сердечной недостаточности применяют дигоксин. По мере элиминации тиреоидстимулирующих антител симптомы тиреотоксикоза ослабевают и исчезают к 3—12-недельному возрасту. Персистирующий тиреотоксикоз требует длительного (в течение 1–3 лет) лечения тиреостатическими препаратами и нередко — струмэктомии.

Прогноз. Приблизительно у 1/3 детей, перенесших НТТ, отмечается неврологическая патология, задержка психомоторного развития. Поэтому целесообразно наблюдение невропатолога и раннее назначение нейротрофических препаратов. Повышенная секреция тиреоидных гормонов внутриутробно и в период новорожденное™ способствует ускорению дифференцировки скелета и раннему синостозу венечного и сагиттального швов черепа.

Профилактика. Хотя при правильном лечении тиреотоксикоза с постоянным лабораторным контролем частота прерываний и осложнений беременности, а также риск патологии плода и новорожденного невысок (80—90% беременностей заканчивается рождением здорового ребенка), молодым женщинам, получающим тиреостатическую терапию, рекомендуют использовать противозачаточные средства, а в качестве способа лечения диффузного токсического зоба выбрать субтотальную струмэктомию, через 1,5—2 г после которой возможна безопасная беременность.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет — заболевание, обусловленное недостаточностью инсулина; в период новорожденное™ встречается редко.

Этиология. Врожденный сахарный диабет может быть обусловлен изолированной аплазией или гипоплазией β-клеток или пороком развития (аплазия, гипоплазия, эктопия) поджелудочной железы. Описаны семейные случаи. Очень редко некоторые β-цитотропные вирусы (несколько вариантов Коксаки В, особенно B_4, вирусы эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, кори, цитомегаловирус) вызывают разрушение β-клеток с быстрым развитием клиники сахарного диабета. Возможно избирательное повреждение β-клеток токсическими (лекарственными) веществами (вакор — средство для дератизации, стрептозоцин — противоопухолевый препарат, аллоксан — краситель, пентамидин, гипотензивный препарат диазоксид, β-адреномиметики, тиазиды, дилантин, α-интерферон и др.). Иногда сахарный диабет у новорожденных и детей раннего возраста развивается в результате панкреоэктомии, например, при низидиобластозе. Транзиторный сахарный диабет у недоношенных детей обусловлен незрелостью инсулярного аппарата поджелудочной железы.

Патогенез. Недостаточность инсулина приводит к уменьшению поступления глюкозы в клетки инсулинозависимых тканей, развитию постоянной гипергликемии, глюкозурии, осмотического диуреза, обезвоживания. Усиление глюконеогенеза и липолиза сопровождается снижением массы тела, метаболическим ацидозом (подробнее — см. учебник «Детские болезни». — СПб: Питер, 2002). Вследствие особенностей водно-солевого обмена, более высокой потребности в инсулине у детей раннего возраста, новорожденных эксикоз развивается быстро, а ацидоз — сравнительно поздно или не успевает развиться. Аплазия или гипоплазия поджелудочной железы приводит и к нарушению внешнесекреторной функции, но синдром мальабсорбции клинически проявляется обычно после манифестации сахарного диабета.

Клиническая картина сахарного диабета у детей раннего возраста характеризуется отсутствием прибавки массы тела и далее ее снижением. Ребенок

беспокойный, жадно пьет, аппетит может быть нормальным или сниженным. Рано появляются опрелости на внутренней поверхности бедер, ягодицах, вульвит у девочек и баланопостит у мальчиков. Поражение кожи носит упорный характер и плохо поддается обычному лечению. Полиурия может оставаться незамеченной, но моча становится липкой, оставляет на белье «крахмальные» пятна. Быстро или постепенно нарастают симптомы эксикоза: сухая морщинистая со сниженным тургором кожа, сухие слизистые, западение большого родничка. Срыгивания, анорексия, рвота, шумное токсическое дыхание, кома и другие признаки метаболического ацидоза проявляются сравнительно поздно — чаще на втором месяце жизни и могут, быстро нарастая, привести к летальному исходу в течение нескольких часов. Печень обычно увеличена, стул жидкий, иногда отсутствует. Клинические симптомы постепенно усиливаются в течение 2—3 нед., и врожденный сахарный диабет чаше диагностируют в возрасте 3—6 нед., хотя иногда его можно выявить и раньше.

Транзиторный сахарный диабет — см. гл. IX.

Диагноз врожденного сахарного диабета устанавливают при выявлении гипергликемии выше 9,0 ммоль/л в нескольких пробах крови перед кормлением и выше 11,0 ммоль/л — через 1 ч после кормления. В моче обычно более 1% глюкозы. Содержание глюкозы в крови до кормления в пределах 5,5—9,0 ммоль/л и после кормления 8,5—11,0 ммоль/л чаще бывает при транзиторном диабете или выявляется на ранних стадиях врожденного сахарного диабета. В последнем случае уровень гликемии нарастает в динамике.

Дифференциальный диагноз проводят с транзиторной гипергликемией и глюкозурией вследствие инфузионной терапии растворами глюкозы. Гипергликемия может развиться при поражении ЦНС (базальный менингит, энцефалит). Глюкозурия при нормальном содержании глюкозы в крови у новорожденных чаще свидетельствует о почечном диабете, в том числе и транзиторном. Также требуется дифференциальная диагностика с кишечными инфекциями, синдромом мальабсорбции, хирургической патологией органов брюшной полости.

Лечение врожденного сахарного диабета начинают только после лабораторного подтверждения диагноза. На первом этапе применяют инсулин короткого действия (актрапид или др.) в дозе 0,05—0,1 ЕД/кг массы тела в час. В зависимости от тяжести состояния препарат можно вводить внутривенно микроструйно или внутримышечно каждые 1—4 ч. Причем при внутримышечном введении с интервалом более 1 часа разовая доза инсулина увеличивается пропорционально длительности интервала. Контроль гликемии, а также глюкозурии и кетоновых тел в моче проводят перед каждым введением инсулина. Дозу препарата подбирают таким образом, чтобы уровень глюкозы в крови не повышался более 9,0 ммоль/л и не снижался ниже 3,5 ммоль/л.

При наличии эксикоза, и если ребенок не ест или мало пьет, повторяются срыгивания и рвота, проводят инфузионную терапию 5% раствором глюкозы.

Через 1—3 дня переходят на более редкие инъекции инсулина под кожу, общая суточная доза — 0,3—0,5 ЕД/кг массы тела. Можно использовать как инсулины короткого действия (актрапид, каждые 4—6 ч), так и пролонгированные (протофан, каждые 12—24 ч). Наиболее целесообразно грудное вскармливание,

при отсутствии грудного молока показаны адаптированные смеси, не содержащие глюкозу. Поить водой без добавления сахара. При наличии кишечной дисфункции назначают ферменты (панзинорм).

Прогноз. При врожденном сахарном диабете ребенок пожизненно получает заместительную терапию инсулином, а при необходимости — ферментными препаратами. Течение этой формы сахарного диабета отличается относительной стабильностью, с редкими гипогликемиями, кетоацидозом. При правильно проводимой терапии сосудистые осложнения появляются поздно.

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники — парный орган, располагающийся внебрюшинно у верхних полюсов почек. Каждый надпочечник включает две эндокринные железы: корковое вещество и мозговое вещество, которые практически не зависят друг от друга. Нередко (до 20%) обнаруживается наличие дополнительной эктопированной ткани коры надпочечников (в почках, печени, селезенке, ретроперитонеальном пространстве, вдоль аорты, в гонадах, семенном канатике, широкой связке матки).

В коре надпочечников выделяют три зоны (слоя): наружную — клубочковую, среднюю — пучковую и внутреннюю — сетчатую. Клетки *клубочковой зоны* синтезируют и секретируют *минералокортикоиды* (основной представитель у человека альдостерон), клетки *пучковой зоны — глюкокортикоиды* (кортизол), клетки *сетчатой зоны — андрогены* (дегидроэпиандростерон, андростендион). Все гормоны коры надпочечников являются стероидами, синтезируются из холестерина и сразу же секретируются в кровоток. Секреция кортизола составляет в сутки 10—30 мг (у детей около 7,5 мг/м^2) и подчиняется циркадианному ритму с максимальной концентрацией гормона в крови между 6 и 8 часами и минимальной — между 18 и 20 часами (вечерний уровень кортизола в плазме крови в 2 раза и более ниже, чем утренний). Формирование ритма происходит в период новорожденное™ и зависит от режима сна и бодрствования. Суточная секреция альдостерона при нормальном солевом режиме составляет 50—250 мкг, а также имеет слабовыраженный циркадианный ритм, синхронизированный с ритмом кортизола. Однако более значимым фактором, влияющим на скорость секреции альдостерона, является положение тела в пространстве: в ортостатическом положении его уровень в плазме в 1,5—2 раза выше, чем в горизонтальном.

Глюкокортикоиды обладают широким спектром действия, рецепторы к ним обнаружены практически во всех тканях; они оказывают белковокатаболический и гипергликемизирующий эффекты, permиссивно влияют на усиление липолиза, прямо стимулируют кетогенез в печени, влияют на обмен натрия, калия, магния, кальция и воды, а также участвуют в регуляции функции сердечно-сосудистой и иммунной систем.

Биологические эффекты минералокортикоидов связаны с регуляцией электролитного обмена: они вызывают задержку натрия, повышают экскрецию калия, магния и водородных ионов.

Надпочечниковые андрогены влияют на ткани аналогично тестостерону, но по силе эффекта уступают ему.

Основной регулятор синтеза глюкокортикоидов — гипофизарный адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин), синтез которого, в свою очередь, зависит от гормонов гипоталамуса (кортиколиберина и вазопрессина). Продукция надпочечниковых андрогенов, вероятно, контролируется особым гормоном гипофиза — адреноандрогенотропным (ААТГ), который синтезируется параллельно с АКТГ. В регуляции синтеза минералокортикоидов ведущую роль играют ренин-ангиотензиновая система и уровень калия плазмы.

Острая недостаточность коры надпочечников (синдром Уотерхауса-Фридериксена)

В неонатальном периоде обычно связана с кровоизлиянием в надпочечники в результате родовой травмы, асфиксии, при геморрагической болезни новорожденных; с тяжелыми повреждениями мозга. Иногда развивается при острых инфекционных заболеваниях — сепсисе, чаще менингококковой или стрептококковой этиологии, пневмонии, герпетической инфекции, гриппе. Причиной острой надпочечниковой недостаточности могут быть наследственные дефекты биосинтеза глюкокортикоидов (передаются по аутосомно-рецессивному типу) или врожденная гипоплазия коры надпочечников (заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу или сцепленное с Х-хромосомой).

Возможные причины гипокортицизма в период новорожденное™ представлены в таблице 21.9.

Клиническая картина. Начальные симптомы острой надпочечниковой недостаточности — адинамия, мышечная гипотония, угнетение рефлексов, бледность, анорексия, снижение артериального давления, тахикардия (редко — брадикардия), олигурия. Без лечения быстро прогрессирует гипотония, развиваются признаки нарушения микроциркуляции в виде акроцианоза, «мраморности» кожных покрово|. Тоны сердца глухие, пульс нитевидный. Появляются рвота, частый жидкий стул, приводящие к эксикозу, анурия, кома.

Течение острой надпочечниковой недостаточности тяжелое, часто молниеносное, смерть возможна в течение первых часов заболевания.

Таблица 21.9

Причины гипофункции коры надпочечников у новорожденных

Преобладающая:
- врожденная гиперплазия коры надпочечников (адреногенитальный синдром).

Более редкие, но не необычные:
- иатрогенные (после терапии глюкокортикоидами);
- кровоизлияния в надпочечники;
- врожденная гипоплазия коры надпочечников;
- врожденный гипопитуитаризм.

Редкие:
- псевдогипоальдостеронизм;
- гипоальдостеронизм;
- изолированный дефицит глюкокортикоидов;
- неонатальная адренолейкодистрофия.

Исключительно редкие:
- изолированный дефицит АКТГ.

\ Острый гипокортицизм на фоне инфекционного заболевания сопровождается повышением температуры, резким цианозом, одышкой, судорогами, иногда петехиальной сыпью на коже. Особенности клиники острой недостаточности надпочечников при наследственных дефектах стероидогенеза — см. ниже.

Диагноз. При лабораторном исследовании, как правило, выявляют гиперкалиемию, гипогликемию, резкий лейкоцитоз со сдвигом влево, эозинофилию. В крови снижено содержание кортизола, 17-ОКС и повышен уровень АКТГ, понижена экскреция 17-ОКС с мочой. Однако времени на исследование содержания глюкокортикоидов в крови и их метаболитов в моче обычно нет. Диагностика острой надпочечниковой недостаточности основана на анализе клинических и анамнестических данных.

Дифференциальный диагноз проводят с тяжелыми инфекциями, интоксикациями, коматозными состояниями различного генеза, перитонитом.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) (адреногенитальный синдром) — группа наследственных заболеваний, обусловленных ферментативными нарушениями адреналового стероидогенеза.

В основе заболевания лежит наследственный дефект ферментов, участвующих в стероидогенезе. Недостаточная активность каждого из ферментов стероидогенеза приводит к уникальному комплексу гормональных отклонений, в связи с чем клинические проявления разных форм ВГКН существенно различаются. Тип наследования всех ферментативных дефектов стероидогенеза — аутосомно-рецессивный. Чаще всего (90—95% всех случаев) встречается недостаточность 21-гидроксилазы. Частота клинически выраженных форм среди белого населения составляет 1:11 900, частота гетерозиготного носительства — 1:55, стертой формы — 0,01%. Другие наследственные дефекты ферментов диагностируют гораздо реже: недостаточность 11-гидроксилазы — 5%, недостаточность 20,22-десмолазы, ЗЬ-ол-дегидрогеназы, 17-гидроксилазы, 18-гидроксилазы, 18-дегидрогеназы, 17,20-лиазы — менее 1% всех случаев ВГКН.

Недостаточность 21-гидроксилазы, как уже сказано выше, является наиболее часто встречающимся ферментативным дефектом стероидогенеза. Ген, кодирующий синтез этого фермента (CYP21B), локализован на коротком плече 6-й хромосомы.

Патогенез. Снижение активности 21-гидроксилазы сопровождается нарушением синтеза кортизола и альдостерона с накоплением промежуточных продуктов стероидогенеза, прежде всего 17-гидроксипрогестерона и прогестерона. Недостаточность кортизола приводит к развитию явной или скрытой, компенсированной, надпочечниковой недостаточности и повышению секреции АКТГ с гиперплазией сетчатой зоны коры надпочечников и гиперпродукцией андрогенов, синтез которых не зависит от 21-гидроксилазы. Дефицит альдостерона сопровождается активацией ренин-ангиотензиновой системы с явным или компенсированным синдромом потери соли.

Клиническая картина. Вследствие неодинаковой степени снижения активности 21-гидроксилазы клинические проявления отличаются полиморфизмом. Выделяют три клинические формы ВГКН в результате недостаточности 21-гид-Роксилазы: *сольтеряющую, простую* (вирильную), *стертую* (поздно проявляю-

щуюся, неклассическую). Особенности их течения представлены в таблице 21.10. В период новорожденное™ диагностируют лишь явные формы недостаточности 21-гидроксилазы: простую, или неосложненную, и сольтеряющую.

Простая форма ВГКН у новорожденных характеризуется внутриутробно начавшейся гиперандрогенией — вирилизацией наружных гениталий у девочек (гипертрофия клитора, мошонкообразные большие половые губы, урогенитальный синус), макрогенитосомией — у мальчиков. Дети чаще рождаются от переношенной беременности со средней или умеренно повышенной массой тела, хорошо развитыми мышцами, плотными костями черепа и малыми размерами родничка. Вследствие хронического избытка АКТГ у части детей отмечается гиперпигментация. В дальнейшем наблюдается ускорение физического развития и темпов окостенения скелета, а после 1–2 лет появляются признаки ложного преждевременного полового развития по изосексуальному типу у мальчиков и гетеросексуальному — у девочек. При стрессовых ситуациях, заболеваниях возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности, вероятность которой увеличивается при осложненных родах, гипоксии, а также в подростковом возрасте.

Сольтеряющая форма ВГКН встречается у 2/3 больных с дефицитом 21-гидроксилазы. При рождении клиника не отличается от проявлений простой формы ВГКН, но уже с 1–4-й недели жизни развиваются симптомы острой недостаточности надпочечников: прогрессирующая потеря массы тела, срыгивания, рвота «фонтаном», диарея, «мраморность» кожных покровов, снижение артериального давления, тахикардия (редко брадикардия), глухость тонов сердца, цианоз. При отсутствии адекватной терапии больные погибают в первые 1–3 месяца жизни.

Диагноз заболевания верифицируют при выявлении повышенного уровня 17-гидроксипрогестерона в крови — выше 15 нмоль/л. Кроме того, характерно повышение уровня АКТГ (выше 15,0 нмоль/л) и активности ренина плазмы (более 10 нмоль/л/ч), экскреция 17/-КС с мочой (более 1 мг/сут). У некоторых больных снижены содержание корт/изола в крови (ниже 100 нмоль/л) и экскреция 17-ОКС с мочой (менее 0,2 м/г/сут.; см. табл. 21.10). Разработаны методы ДНК-диагностики ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы.

При сольтеряющей форме ВГКН, когда невозможно провести гормональное обследование из-за тяжести состояния ребенка, важное значение в диагностике приобретает характер и степень электролитных нарушений (гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия), данные ЭКГ (гиперкалийгистия), показатели КОС (метаболический ацидоз), гематокрита (повышен), уровня глюкозы крови (снижена). Желательно до начала терапии взять кровь для определения уровня гормонов. Нормативы уровней гормонов коры надпочечников, а также калия, натрия в крови и моче — см. табл. 21.11—21.14.

Дифференциальный диагноз простой формы ВГКН проводят с другими вариантами истинного и ложного преждевременного полового развития. Сольтеряющая форма ВГКН у девочек в случае типичной клиники при положительном половом хроматине не требует дифференциальной диагностики, но у мальчиков следует исключить кишечную инфекцию, пилоростеноз, сепсис.

Профилактика. Если известно, что оба супруга являются гетерозиготными носителями дефектного гена или один из супругов страдает **ВГКН** вследствие

Таблица 21.10

Диагностика различных форм ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы

Показатели	Сольтеряющая форма	Простая форма
Сроки появления симптомов	С первых дней жизни	У девочек — с рождения, у мальчиков - с 2-5 лет
Строение наружных гениталий	**девочки — интерсексуальное** мальчики - правильное	
Основные клинические симптомы	Нарастающие явления острой надпочечниковой недостаточности: срыгивания, рвота, диарея, прогрессирующая потеря массы тела, симптомы эксикоза (сухость кожи, снижение тургора тканей, западение родничка), снижение АД, тахикардия (редко брадикардия), глухость сердечных тонов, признаки нарушения микроциркуляции («мраморность» кожи, цианоз), адинамия. Гиперпигментация	Клиника ложного преждевременного полового созревания: ускорение роста, диспропорциональность и маскулинизация телосложения, увеличение размеров полового члена (клитора), преждевременное появление полового оволосения, снижение тембра голоса. Гиперпигментация. При тяжелом стрессе может развиться острая надпочечниковая недостаточность
Электролиты крови	**TliiNa**	Норма
Гиперкалиги стия на ЭКГ	**Часто**	Нет
Гипогликемия	Как правило	Редко
Метаболический ацидоз	Как правило	Нет
«Костный возраст»	Неинформативен	Значительно ускорен
Экскреция 17-КС	**T**	**ŭ**
Базальный 17-ОН-П	**ŭ**	**Tt**
АРП	**tt**	**t**

Примечание: жирным шрифтом выделены тесты, имеющие основное диагностическое значение.

недостаточности 21-гидроксилазы либо является гетерозиготным носителем дефектного гена, возможно проведение *пренатальной диагностики* заболевания путем ДНК-анализа клеток ворсин хориона (на 9—10-й неделе беременности) или путем определения концентрации 17-ОН-П в амниотической жидкости (на 13—16-й неделе беременности).

ВГКН вследствие недостаточности 11-гидроксилазы (гипертензионная форма ВГКН) — второй по частоте ферментативный дефект стероидогенеза. Генетический локус фермента CYP11B1 локализован на 8q. Недостаточность 11-ги-

Таблица 21.11

Уровни электролитов в крови и экскреция их с мочой у новорожденных и детей раннего возраста (Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989)

Химический элемент	Возраст	Уровни	
		в крови, ммоль/л	в моче, ммоль/сут
Натрий (атомно-абсорбционная спектрофотометрия)	0-6 мес.	135-155	1-7
	6-12 мес.	133-142	8-32
	1-2 года	138-146	17-47
	2-3 года	125-143	24-32
Калий (атомно-абсорбционная спектрофотометрия)	0-1 мес.	4,66-6,66	2-24
	2-12 мес.	4,15-5,76	17-31
	1-5 лет	4,15-5,76	18-57
Хлор (колориметрия)	0-14 лет	96-107	141-282

Таблица 21.12

Уровни кортизола, 11 -дезоксикортизола (11 -ДОК), альдостерона, 17-гидроксипрогестерона, активность ренина плазмы (АРП) и АКТГ в крови (ТицН.У, 1997)*

Возраст	Кортизол, нмоль/л	АКТГ, пмоль/л	И-ДОК, нмоль/л	Альдостерон, нмоль/л	АРП, нг/мл/ч	17-Гидроксипрогестерон, нмоль/л
Доношенные новорожденные						
Пуповинная кровь	220+130 (138-469)	49,8±3,2 (11-125)	9^16	2,1+0,8 (1,11-5,54)	4,0-32,0	102,4±3,2 (27,3-151,5)
0-12 ч	200±90			2,2±0,6		
12-24ч	100+80	13,1±2,7 (2,2-41)		1,75+0,6 (0,14-4,85)		
3-5 дней	120+80	11,1±3,0		**1,3+0,6**	9,1 + 1,0	
1–7 дней	55-304	5,7-13,6	0,4-4		2,0-35,0	
1–2 нед.	80+20	7,7+1,4		1,3+0,4		2,8-6,2
3-4 нед.						2,1-6,1
1–6 мес.				0,9+0,3		0,4-4,2
6-12 мес.	130±30 (80-630)	4,2±0,7 (5,7-13,6)	<0,3-4,5	0,14-2,49	**3,6+1,2** (2,4-37,0)	
1-2 года				0,19-1,50	1,7-11,2	0,5-1,4
2-10 лет	83-580	0-9,2	0,6-4,5	0,08-0,97	1,0-6,5	0,1-2,7

Таблица 21.12 (продолжение)

Возраст	Кортизол, н моль/л	АКТГ, пмоль/л	11-ДОК, нмоль/л	Альдостерон, нмоль/л	АРП, нг/мл/ч	17-Гидроксипрогестерон, нмоль/л
Недоношенные новорожденные						
Пуповинная кровь				3,3+3,4		56,2±6,6
5-7 дней				1,6+0,01		13,5+0,7

* У детей старше 3-4-недельного возраста максимальные уровни кортизола и АКТГ определяются в 7–8 ч, минимальные — в 18–20 ч. В вечерние часы уровни кортизола и АКТГ не должны превышать 50% от утренних.

**АРП и альдостерон исследуют в пробах крови, взятых натощак при горизонтальном положении тела и на фоне диеты с нормальным содержанием натрия.

Таблица 21.13

Уровни андрогенов надпочечников в крови
(Hesse H., 1982)

Возраст	Анлростендион, нмоль/л		Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
5-7 дней	0,59-1,53	0,56-1,99		
8-60 дней	0,1-3,42	0,14-2,37	1,87-23,77	3,43-24,15
2-12 мес.	0,07-2,37	0,07-0,8	0,35-11,45	0,69-7,63
1-6 лет	0,25-0,66	0,34-0,8	0,91-2,48	0,67-1,46

Таблица 21.14

Экскреция 17-КС и 17-ОКС с мочой
(ТицН.У, 1997)

Возраст	17-ОКС (по Porter-Silber)		17-КС (по Zimmerman)		Прегнантриол (РИА)	
	мг/сут.	мкмоль/сут.	мг/сут.	мкмоль/сут.	мг/сут.	мкмоль/сут.
0-1 год	0,5-1,0	1,38-2,76			<0,1	<0,3
1-15 лет	0,1-5,6	0,28-15,5				
2 нед. - 2 года			0-1	0-3,45	<0,1	<0,3
2–6 лет			0-2	0-6,9	<0,3	<0,9

Дроксилазы характеризуется дефицитом кортизола, повышением продукции АКТГ и андрогенов, но промежуточные продукты синтеза альдостерона (11-дезоксикортикостерон) обладают минералокортикоидной активностью, что приводит к задержке натрия и артериальной гипертензии.

Клиническая картина. Ведущие симптомы — внутриутробно начавшаяся гиперандрогения (вирилизация наружных гениталий — у девочек и макрогенитосомия — у мальчиков), хроническая, реже острая недостаточность коры надпо-

Таблица 21.15

Диагностика ВГКН вследствие недостаточности 11 -гидроксилазы

План обследования	Изменения лабораторных тестов
Электролиты крови	**4 < K t Na**
Электролиты мочи	t K i N a
ЭКГ	Признаки гипокалийгистии Может быть гипертрофия левого желудочка
«Костный возраст»	Значительно ускорен
Экскреция 17-КС	↑
Экскреция 17-ОКС	↑↑
11-дезоксикортизол	↑↑
АРП	↓

Примечание: жирным шрифтом выделены тесты, имеющие основное диагностическое значение.

Мечников. Артериальная гипертензия, резистентная к лечению гипотензивными препаратами, обычно развивается у больных старше 1 года.

Диагноз. Для недостаточности 11-гидроксилазы типичным является повышение уровня 11-дезоксикортизола выше 35 нмоль/л. Повышена экскреция 17-КС с мочой, но электролитные нарушения на первом году жизни выявляют редко, в дальнейшем характерны гипокалиемия./гипернатриемия, гиперкалийгистия на ЭКГ (табл. 21.15).

Редкие формы ВГКН трудны в диагностике, поскольку необходим анализ широкого спектра гормонов (см. табл. 21.16).

Врожденная гипоплазия коры надпочечников

Заболевание наследственное, сцепленное с Х-хромосомой, описана редко встречающаяся форма, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу.

В основе патогенеза врожденной гипоплазии коры надпочечников лежит нарушение синтеза всех групп кортикостероидов — глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов.

Клиническая картина. Манифестация заболевания зависит от степени снижения функции коры надпочечников. Иногда симптомы надпочечниковой недостаточности появляются в первые часы и дни жизни. Ребенок (чаще мальчик) рождается с нормальной массой тела. У большинства больных уже при рождении имеется пигментация сосков, белой линии живота, области наружных гениталий; с возрастом она усиливается и становится более распространенной. Характерно прогрессирующее снижение массы тела, снижение аппетита, вздутие живота, срыгивания, рвота, диарея, адинамия, полиурия. На фоне прогрессирующего эксикоза снижается артериальное давление, появляется тахикардия (редко — брадикардия), частый слабый пульс, глухость тонов сердца, цианоз, гипостазы на коже, анурия, потеря сознания, судороги, гипотермия, холодный пот, нарушения дыхания. Указанные симптомы прогрессируют

Таблица 21.16

Клиника и диагностика редких форм ВГКН

Неактивный фермент	20,22-Десмолаза	3-Р-Ол-дегидрогеназа	17-Гидроксилаза	17,20-Лиаза
Локализация генного дефекта	15q	lp13	10q24.3	
Строение наружных гениталий у мальчиков	От интерсексуального до полной феминизации; влагалище заканчивается слепо			
Строение наружных гениталий у девочек	Правильное	Интерсексуальное	Правильное	
Основные клинические проявления	Признаки острой надпочечниковой недостаточности с первых дней жизни; гиперпигментация		Задержка роста, гиперпигментация, гипогликемия, артериальная гипертензия, отсутствие спонтанного пубертата	Задержка роста, отсутствие спонтанного пубертата
Электролиты крови	t K l N a	TK4-Na	4-KTNa	Норма
ЭКГ	Гиперкалийтистия	Гиперкалийгистия	Гипокалийгистия	Норма
Гипогликемия	Есть	Есть	Есть	Нет
«Костный возраст»	Неинформативен	Неинформативен	Отстает	Отстает
Экскреция 17-КС	1	t	*1*	1
Данные гормонального обследования	44 Все стероиЇАКТГ ТАРП	ТТДЭА 4- Тестостерон, 4- Андростендион	4 Кортизол Андрогены - Альдостерон Ч1-ДОК Прогестерон Прегненолон "АКТГ АРП	4- Андрогены Т 17-ОН-Прегненолон Кортизол — N Альдостерон — N

в течение нескольких суток, приводя к летальному исходу при отсутствии заместительной терапии.

При более легкой форме клинические симптомы появляются в возрасте старше 1 года: отмечается задержка роста, снижение прибавок массы тела, гиперпигментация, гиподинамия. Периодически, особенно после прививок, "а фоне интеркуррентных заболеваний и стрессовых ситуаций, прорезывания ³Убов, появляются боли в животе, рвота, анорексия, жидкий стул, адинамия, снижение артериального давления, обмороки, эпизоды гипогликемии. Типична тага к соленой пище уже в раннем возрасте (дети предпочитают пить солевые Растворы). Любая стрессовая ситуация может вызвать у больных криз острой

надпочечниковой недостаточности. В одной семье могут быть больные с легкими и тяжелыми формами врожденной гипоплазии коры, надпочечников.

Диагноз основывается на анализе анамнестических, клинических и генеалогических данных. При гормональном обследовании выявляют повышение уровня АКТГ и активности ренина плазмы, снижение содержания кортизола, альдостерона, андрогенов надпочечников в крови (см. табл. 21.12—21.14). Снижена также экскреция 17-ОКС и 17-КС с мочой. При остром кризе надпочечниковой недостаточности, как правило, выявляют гиперкалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, гиперкалийгистию на ЭКГ, метаболический ацидоз, гипогликемию, повышение гематокритного показателя.

Дифференциальный диагноз проводят с другими формами недостаточности коры надпочечников, у мальчиков — с адреногенитальным синдромом. У детей раннего возраста требуется дифференциальный диагноз с кишечными инфекциями, пилоростенозом, сепсисом.

Лечение острой недостаточности коры надпочечников

Терапия острой надпочечниковой недостаточности (ОНН) не зависит от ее причины и включает заместительную гормональную и инфузионную терапию. Инфузионная терапия начинается с внутривенного капельного введения изотонического раствора натрия хлорида и 10% раствора глюкозы в соотношении 1:1; при нормальном уровне натрия сыворотки или его нормализации в процессе лечения ограничиваются только 10% раствором глюкозы. При низком артериальном давлении и выраженных расстройствах микроциркуляции показано введение плазмы или 10% раствора альбумина (7—10 мл/кг массы тела). Объем вводимой жидкости рассчитывают, исход^из физиологической потребности (см. табл. 6.20, 6.21, 6.25). По возможности часть суточного объема жидкости вводят внутрь. Для коррекции ацидоза /Используют 2% раствор натрия гидрокарбоната только под контролем показателей КОС и натрия в крови.

При тотальной надпочечниковой недостаточности в лечении используют препараты естественных глюкокортикоидов, обладающих слабой минералокортикоидной активностью (гидрокортизона гемисукцинат, solu-cortef) в суточной дозе 10—15 мг/кг массы тела. В течение первых 1—3 сут. лечения целесообразно внутривенное микроструйное введение препаратов с равномерным распределением дозы в течение суток. При более легком течении ОНН можно ограничиться только внутримышечным введением препарата каждые 2—4 ч. Можно использовать преднизолон в суточной дозе 2,5—7 мг/кг и аналогичным режимом введения, обязательно в сочетании с препаратами 9-фторкортизона с момента, когда становится возможным их энтеральный прием. Препараты и их дозы для заместительной терапии — см. в таблице 21.17.

На 2—3-й сутки дозу глюкокортикоидов снижают на 30—50%, сокращают кратность введения (каждые 4—6 ч) и далее постепенно переводят больного на поддерживающую терапию (кортизона ацетат 12—25 мг в сутки, разделенные на 3—4 приема). При необходимости добавляют минералокортикоиды (cortineff— 180—300 мкг/м^2 поверхности тела в сутки за 1—2 приема).

На фоне интенсивной гормональной терапии, особенно в сочетании с введением растворов, содержащих натрий, возможно развитие отека мозга, легких, артериальной гипертензии с внутричерепными кровоизлияниями, метаболичес-

Таблица 21.17

Препараты гормонов коры надпочечников

Препарат	Преимущественный эффект	Показание	Способ введения, кратность	Суточная доза
Гидрокортизона гемисукцинат (solu-cortef)	ГК + мк	Острая недостаточность надпочечников	В/в капельно; в/м каждые 2–6 ч	10-15 мг/кг
Суспензия гидрокортизона	ГК + мк	Тоже	В/м каждые 2-6 ч	10-15 мг/кг
Преднизолон	**ГК**	Тоже	В/в капельно; в/м каждые 2-6 ч	2,5-7 мг/кг
Гидрокортизон таблетированный (Cortef)	ГК + мк	Поддерживающая терапия	Внутрь каждые 6-8 ч	15-40 мг/м^2
Кортизона ацетат	ГК + мк	Тоже	Внутрь каждые 6-8 ч	25-50 мг/м^2
Преднизолон таблетированный	ГК	Тоже	Внутрь каждые 6-8 ч	4-10 мг/м^2
9-Фторкортизон (cortineff)	гк + МК	Восполнение дефицита минералокортикоидов	Внутрь каждые 12-24 4	180-300 мкг/м^2

Примечание: ГК — выраженная глюкокортикоидная активность; мк — слабая минералокортикоидная активность; гк - слабая глюкокортикоидная активность; МК — выраженная минералокортикоидная активность; в/в — внутривенно; в/м — внутримышечно.

кого ацидоза. Поэтому лечение ОНН проводят при тщательном клиническом и лабораторном контроле (мониторинг артериального давления, уровней натрия, калия в сыворотке крови каждые 4–6 ч, показателей КОС, ЭКГ, динамики массы тела не реже 2 раз в сутки) и своевременно корригируют инфузионную терапию, дозы и частоту введения гормонов. Желательно по возможности раньше переходить на оральную регидратацию и подбирать минимальные дозы препаратов. Примерная схема экстренной терапии при ОНН приведена в таблице 21.18.

Длительный прием гпюкокортикоидов в повышенных дозах приводит к развитию синдрома Иценко—Кушинга, проявляющегося задержкой роста, неравномерным ожирением, гипертензией, атрофией мышц, мышечной гипотонией, гипокалиемией и задержкой натрия, гипергликемией.

Если диагноз врожденного заболевания надпочечников поставлен раньше, чем развилась ОНН, лечение начинают с поддерживающих доз глюко- и минералокортикоидов внутрь.

НАРУШЕНИЕ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ (ИНТЕРСЕКСУАЛИЗМ)

Формирование пола. Пол человека определяется совокупностью признаков И включает:

1. Генетический пол (генотип), формирующийся при образовании зиготы " зависящий от хромосомной конституции сперматозоида (X или Y).

Таблица 21.18

Неотложная терапия при острой надпочечниковой недостаточности

Сутки терапии	Гормонотерапия		Инфузионная терапия	Контроль
	I вариант	II вариант		
Первые	Гидрокортизона сукцинат (Solucortef) 10-15 мг/кг/сут. в/в капельно	Преднизолон 2,5-7 мг/кг/сут. в/в капельно + кортинефф 180-300 мкг/м^2 энтерально	0,9%NaCl+10% глюкоза 1:1; плазма (10% альбумин) 7-10 мл/кг при выраженных нарушениях микроциркуляции; 2% $NaHCO_3$ при pH<7,2	АД - каждые 1-2 часа; массы тела — 3–4 раза; K, Na — каждые 4-6 ч; КОС, ЭКГ, кетонурии — 3-4 раза
Вторые	Перевод на в/м введение каждые 2-3 ч		Отмена; оральная регидратация	АД и массы тела ежедневно; K, Na — каждые 2–3 дня
Третьи-четвертые	Снижение дозы на 30-50%; в/м введение каждые 3-4 ч		—	Тоже
Пятые-седьмые	Снижение дозы на 30—50%; в/м введение каждые 6 ч			Тоже
	+ кортинефф 180-300 мкг/м^2 энтерально			
Седьмые-десятые и далее	Постепенный перевод на энтеральные препараты в эквивалентных дозах			АД и массы тела - ежедневно; K, Na — каждые 7-10 дней

2. Гонадный пол, определяющийся группой детерминирующих факторов и формирующийся около 7-й недели внутриутробного развития у эмбриона мужского пола и на 8—9-й неделе у эмбриона женского пола.

3. Гормональный пол, зависящий от типа гонады и спектра гормонов, которые она продуцирует.

4. Соматический (фенотипический) пол, формирующийся под влиянием половых гормонов к 20-й неделе гестации и определяемый у новорожденных по строению наружных гениталий, а начиная с пубертатного периода — и по особенностям вторичных половых признаков.

5. Психический пол (пол самосознания), дифференцирующийся внутриутробно под действием половых гормонов на высшие и подкорковые центры ЦНС и окончательно формирующийся к 2—3-летнему возрасту.

6. Паспортный пол, определяющийся по соматическому полу — виду наружных гениталий после рождения.

7. Социальный пол определяет полоролевое поведение и окончательно формируется в пубертатном возрасте.

Гонады у человека образуются на вентромедиальной поверхности первичной почки и становятся различимы на 3—4-й неделе внутриутробного развития. Первичные половые клетки, которые обнаруживают у зародыша на 14—15-й день внутриутробного развития, на 4—5-й неделе мигрируют в зачатки гонад. До 7-й недели гонады у плодов женского и мужского пола имеют индифферентное строение.

Дифференцировка мужской гонады определяется генетическим полом и зависит от взаимодействия продуктов ряда генов, отвечающих за детерминацию и дифференцировку пола. Если генетический пол плода мужской (кариотип 46,XY), то под воздействием сигнала, закодированного на коротком плече Y-хромосомы (ген SRY), на 7-й неделе гестации начинается дифференцировка гонады по мужскому типу: формирование клеток Сертоли, вырабатывающих антимюллеров гормон (АМГ), и канальцев. На 8—9-й неделе дифференцируются клетки Лейдига, с этого же времени начинается секреция ими тестостерона, и к 14—18-й неделе уровень тестостерона в сыворотке плода достигает уровня взрослого мужчины.

Дифференцировка женской гонады у эмбрионов с кариотипом 46,XX начинается на 8—9-й неделе внутриутробного развития. На 9—13-й неделе часть оогоний превращается в первичные ооциты, а к 11—16-й неделе образуются первичные (примордиальные) фолликулы. Считается, что во внутриутробном периоде женские гонады не продуцируют гормоны, и развитие женской репродуктивной системы идет в отсутствие каких-либо гормональных воздействий по так называемому нейтральному, или индифферентному, пути.

Внутренние гениталии у плодов женского и мужского пола развиваются из двух пар половых протоков — мюллеровых и вольфовых. До 8-й недели внутриутробного развития строение внутренних гениталий у плодов мужского и женского пола не различается.

У плода мужского пола к 9-й неделе гестации под воздействием АМГ, имеющего местное действие, мюллеровы протоки почти исчезают. У плода женского пола в отсутствие АМГ мюллеровы протоки персистируют и дают начало маточным трубам, матке и верхней трети влагалища.

Для развития вольфовых протоков необходимо воздействие тестостерона, причем важна его высокая локальная концентрация. У плодов мужского пола вольфовы протоки дают начало придатку семенника, семевыносящему и семеизвергающему протокам, семенным пузырькам, которые развиваются к 14-й неделе гестации. При отсутствии тестостерона вольфовы протоки подвергаются регрессу после 10-й недели развития, что и происходит при развитии по женскому типу.

Формирование внутренних и наружных гениталий по женскому типу происходит в отсутствие каких-либо гормональных влияний.

Наружные гениталии развиваются из индифферентной закладки: полового бугорка, половых складок, половых валиков и урогенитального синуса. Для дифференцировки наружных гениталий по мужскому типу необходимо присутствие в тканях-мишенях фермента 5-а-редуктазы, которая превращает тестостерон в его более активную форму — 5-а-дигидротестостерон (ДТС). У плодов мужского пола после 10-й недели гестации из полового бугорка развивается половой член, из половых складок — проксимальная часть уретры,

из половых валиков — мошонка, из материала урогенитального синуса — предстательная железа и куперовы (бульбоуретральные) железы. Основные этапы, вплоть до образования пенильной уретры, завершаются к 14—16-й неделе внутриутробного развития. В отсутствие 5-а-редуктазы, так же как и в отсутствие тестостерона, формирование наружных гениталий происходит по нейтральному — женскому типу.

Дифференцировка наружных гениталий по женскому типу происходит без влияния каких-либо гормонов, и основные ее этапы приходятся на период от 17-й до 20-й недели гестаиии. Из полового бугорка развивается клитор, из половых складок — малые половые губы, из половых валиков — большие половые губы, из урогенитального синуса — нижние 2/3 влагалища.

После 20-й недели внутриутробного развития у плода мужского пола происходит миграция яичек в мошонку, формирование паховых каналов и у плодов обоих полов — рост и окончательное формирование внутренних и наружных гениталий.

Нарушение половой дифференцировки (интерсексуализм) объединяет группу врожденных различных по этиологии и патогенезу заболеваний репродуктивной системы, при которых имеется несоответствие одного или нескольких компонентов, определяющих пол. Интерсексуализм может быть диагностирован в любом возрасте, но чаще всего при рождении или в период полового созревания.

Клинически можно выделить две формы интерсексуализма — с неправильным строением наружных половых органов^ без аномалии наружных гениталий.

Гермафродитизм, или двуполость, является вариантом интерсексуализма, при котором имеется врожденное аномальное строение наружных гениталий, затрудняющее определение пола ребенка. Чаще всего выявляется при рождении, встречается с частотой 1:1700—1:2500 новорожденных.

Этиология. Поскольку дифференцировка мужской гонады определяется генетическим полом и зависит от взаимодействия продуктов ряда генов, отвечающих за детерминацию и дифференцировку пола, при нарушении этого процесса дифференцировка гонады по мужскому типу либо не происходит, либо происходит только в небольшой части клеток гонады, либо гонады дифференцируются, а затем начинается их регрессия. В первом случае гонада замещается соединительной тканью, во втором случае при гистологическом исследовании в соединительнотканном тяже находят признаки дифференцировки гонады по мужскому типу, в третьем — яички рудиментарные или отсутствуют. Варианты гермафродитизма, обусловленные аномальным развитием семенника, носят общее название *ложный мужской гермафродитизм (ЛМГ).*

ЛМГ чаще формируется при аберрациях половых хромосом, причем в кариотипе обязательно присутствует Y-хромосома; мозаичных кариотипах, например, 45,X/46,XY, 45,X/46,XX/46,XY; иногда при синдроме Клайнфельтера (47,XXY). В ряде случаев больные имеют нормальный набор хромосом — 46,XY, но есть генный дефект ферментов, участвующих в синтезе тестостерона, антимюллерова гормона или рецепторов к этим гормонам. Данные заболевания чаще наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Эндогенная гиперандрогения или экзогенное введение препаратов с андрогенным эффектом приводят к маскулинизации гениталий плода женского по-

ла, и эти варианты гермафродитизма называют ***ложный женский гермафродитизм (ЛЖГ).***

ЛЖГ формируется у детей с нормальным женским кариотипом (46,XX), крайне редко — при синдроме Шерешевского—Тернера (45,X/46,XX). Он может сформироваться под влиянием тестостерона и других андрогенов, проникающих к плоду через плаценту при андростероме, плохо компенсированном андрогенитальном синдроме у матери, приеме во время беременности андрогенов (тестостерон при мастопатии) или больших доз прогестерона, туринала.

90% ЛЖГ обусловлены избыточной продукцией андрогенов надпочечниками плода женского пола при врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Редкой формой нарушения половой дифференцировки, обусловленной аномалией генетического пола, является ***истинный гермафродитизм (ИГ).*** При этой форме у одного и того же индивидуума имеются гонады как женского, так и мужского пола, причем в ткани яичников присутствуют фолликулы, а в ткани яичек — семенные канальцы.

Причина ИГ не ясна. У больных с мозаичным кариотипом 46,XX/46,XY (химеры) предполагаемая причина — двойное оплодотворение одной яйцеклетки. У 80% больных ИГ — кариотип 46,XX. Описаны семейные формы с кариотипом 46,XX, в связи с чем предполагается отсутствие гена «репрессора яичек». Допускается возможность минимального мозаицизма (присутствие Y-хромосомы только в некоторых линиях зародышевых клеток).

Патогенез. ЛМГ формируется на первом этапе развития репродуктивной системы, когда происходит закладка и дифференцировка первичной гонады. Семенники, как правило, недоразвиты в большей или меньшей степени, иногда находят тяжи с вкраплениями клеток Лейдига, чаще располагающиеся в брюшной полости и паховом канале. Лишь при синдроме тестикулярной феминизации семенники сформированы правильно.

Дифференцировка внутренних и наружных гениталий по мужскому типу является гормонально-зависимым, а следовательно, наиболее легко уязвимым процессом. При нарушении регуляции, синтеза, секреции, метаболизма мужских половых гормонов (тестостерона, антимюллерова гормона, дигидротестостерона), изменении чувствительности органов—мишеней к ним, экзогенном введении препаратов, обладающих антиандрогенным эффектом, внутренние и наружные половые органы формируются аномально, и их строение зависит от функциональной активности ткани яичка во внутриутробном периоде и варьирует от почти нормального женского до почти нормального мужского. При недостаточности тестостерона внутренние мужские половые органы — семенные пузырьки, придаток семенника, семявыносящий проток, предстательная железа не развиты. В случаях, когда отсутствует и антимюллеров гормон, имеются женские внутренние гениталии — производные мюллеровых протоков — матка, трубы, верхняя треть влагалища. Наружные половые органы всегда аномальные.

ЛЖГ характеризуется вирилизацией наружных половых органов. У больных чаще всего есть яичники и внутренние половые органы по женскому типу. Степень вирилизации наружных гениталий зависит от времени воздействия, его продолжительности и интенсивности. Избыток андрогенов до 14-й недели гестации вызывает срастание губно-мошоночных складок, после 14-й недели —

только гипертрофию клитора. Вирилизация касается в основном наружных гениталий, так как для дифференцировки внутренних гениталий по мужскому типу необходима высокая локальная концентрация тестостерона.

При ИГ имеются одновременно гонады мужского и женского пола, раздельные или объединенные в один орган (ovotestis), внутренние гениталии смешанные — однорогая матка, труба, облитерированное влагалище на стороне, где имеется яичник, семявыносящий проток, придаток семенника — на стороне яичка. Наружные гениталии неопределенные.

Клиническая картина. При всех формах гермафродитизма клиническая картина одинакова: аномальное строение наружных гениталий от почти нормальных женских до почти нормальных мужских, не позволяющее определить пол ребенка. Выраженность нарушений не зависит от генетического пола, формы гермафродитизма, а обусловлена только степенью гормональных нарушений. У лиц женского пола определяются гипертрофия клитора, урогенитальный синус (наружное отверстие уретры и влагалища, открывающееся одним отверстием на промежности, задней поверхности, основании или головке клитора), короткая половая щель, мошонкообразные большие половые губы. Для описания гениталий у детей с интерсексуальным строением наружных половых органов используют шкалу A.Prader (рис. 21.1).

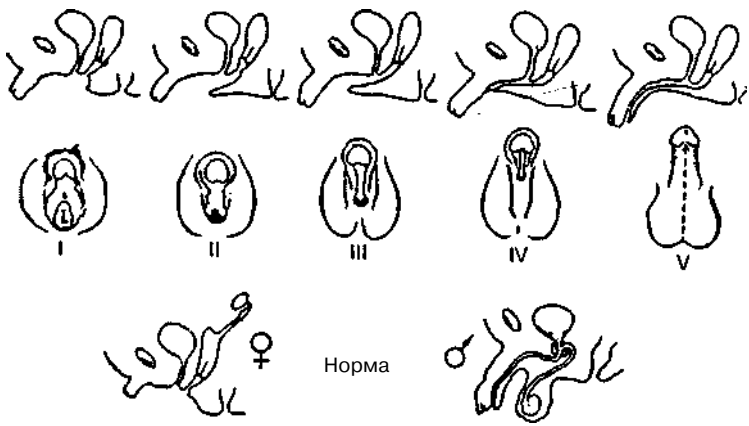


Рис. 21.1. Степени вирилизации наружных половых органов (Prader A., 1971).

I степень — небольшая гипертрофия клитора без вирилизации, вход во влагалище, развитие малых и больших половых губ нормальные;

II степень — намечаются признаки вирилизации клитора (головка, кавернозные тела), большие половые губы увеличены, малые — недоразвиты, вход во влагалище сужен;

III степень — клитор крупный с головкой и крайней плотью, напоминающий половой член, большие половые губы мошонкообразные, общее отверстие уретры и влагалища — урогенитальный синус, который открывается у корня клитора по типу мошоночной гипоспадии;

IV степень — клитор пенисообразный с пенильной уретрой, открывающейся на нижней поверхности или под головкой клитора, большие половые губы не отличаются от мошонки, сращены по средней линии;

V степень — пенисообразный клитор ничем не отличается от полового члена мальчика соответствующего возраста с отверстием уретры на конце головки, а в старшем возрасте определяется предстательная железа.

У мальчиков нарушение формирования наружных гениталий заключается в гипоплазии полового члена, промежности, стволовой гипоспадии, расщеплении и гипоплазии мошонки. Яички чаще не обнаруживают, но иногда их пальпируют в паховых каналах (как правило, гипоплазированные).

Другие симптомы обусловлены клинико-патогенетическим вариантом заболевания. Возможны пороки развития, чаще почек, дизэмбриогенетические стигмы. При ряде ферментных дефектов (недостаточность 20,22-десмолазы, 21-гидроксилазы, 17-гидроксилазы) в период новорожденное™ появляются признаки острой или хронической недостаточности надпочечников.

Диагноз гермафродитизма устанавливают только на основании факта аномального строения наружных гениталий, как правило, при рождении. В разговоре с родителями лучше избегать термина «гермафродитизм».

Дифференциальный диагноз различных форм гермафродитизма по внешнему виду наружных гениталий невозможен, однако ввиду необходимости срочно решить вопрос о выборе паспортного пола необходимо в первые дни жизни провести ряд исследований:

1. Установление генетического пола — определение полового хроматина и кариотипа. Это исследование при аномальном строении наружных гениталий выполняют в первые дни жизни. Иногда уже цитогенетическое исследование позволяет уточнить форму гермафродитизма, например, при синдромах Клайнфельтера, Шерешевского—Тернера или при некоторых вариантах истинного гермафродитизма. При кариотипе 45,X; 45,X/46,XX и других вариантах (при отсутствии Y-хромосомы) паспортный пол — женский.

А. Если половой хроматин положительный и обнаружен нормальный женский кариотип 46, XX, то в первую очередь необходимо исключить ВГКН, в частности, наиболее частую (до 80%) ее форму— дефицит 21-гидроксилазы (с. 370). Далее проводят дифференциальную диагностику других форм ЛЖГ (табл. 21.19).

Б. Если в кариотипе есть Y-хромосома (нормальный мужской кариотип 46.XY или кариотип, содержащий Y-хромосому или ее фрагмент), то следующим этапом является ультразвуковое исследование органов малого таза или генитография для уточнения строения внутренних гениталий. При мужском строении внутренних гениталий проводят дифференциальную диагностику между нарушениями биосинтеза тестостерона, дефицитом 5-а-редуктазы и неполной формой тестикулярной феминизации, при женском строении внутренних гениталий — между дисгенезией яичек и истинным гермафродитизмом.

При отсутствии пальпируемых гонад обязательно проводят их гистологическое исследование при помощи лапароскопии или диагностической лапаротомии (см. табл. 21.20). Функциональную активность гонад уровень блока при нарушениях стероидогенеза, чувствительность тканей-мишеней к андрогенам можно оценить при исследовании базальных и стимулированных уровней половых гормонов и субстратов, накапливающихся до блока, и реакции органов-мишеней на тестостерон. Уточнение уровня биохимических нарушений (дефицит ферментов) возможно только в специализированных центрах.

2. Выбор паспортного или социального пола при гермафродитизме основан не только на данных исследования кариотипа, но и на оценке возможности коррекции наружных гениталий, прогноза полового развития в пубертатном возрасте. В связи с этим социальный пол больного не всегда совпадает с гене-

Таблица 21.19

Наиболее частые формы гермафродитизма у пациентов с нормальным женским кариотипом 46,XX

Исследование	Результат	Диагноз	Паспортный пол
Определение уровней 17-0Н-прогестерона, альдостерона, АРП и других гормонов плазмы	Повышенный уровень 17-ОН-прогестерона или другие нарушения (с. 371)	Врожденная гиперплазия коры надпочечников. Требуется срочная консультация эндокринолога и назначение лечения препаратами глкжо- и минералокортикоидов	Женский. При 1V-V степени вирилизации — предпочтительнее мужской. В этом случае обязательна гонадэктомия
При отсутствии ВГКН проводят УЗИ внутренних гениталий, диагностическую лапароскопию	Обнаружена матка или ее фрагмент, гонады представлены тканью яичников и яичек	Истинный гермафродитизм. Лечение хирургическое после 1,5–2 лет, заместительная гормональная терапия в пубертатном возрасте	Чаще женский. Мужской — при вирилизации наружных гениталий IV—V степени
	Матка и маточные трубы отсутствуют, гонады дисгенетичные с элементами семенника	Мальчики с кариотипом 46,XX	Мужской — при вирилизации наружных гениталий III—V степени
Анамнез	Гиперандрогения у матери, нормальный уровень надпочечниковых гормонов	Идиопатическая вирилизация. Хирургическое лечение при необходимости после 1-2 лет	Женский

тическим. При кариотипе 46,XX в большинстве случаев рекомендуют оставить женский пол, кроме случаев выраженной маскулинизации. Тестикулярная феминизация является поводом для выбора женского пола, несмотря на наличие у больных мужского генотипа. У детей с синдромом рудиментарных яичек, нарушениями биосинтеза тестостерона, смешанной дисгенезией гонад и истинным гермафродитизмом выбор пола зависит от степени развития полового члена, признаков вирилизации. Следует подчеркнуть, что очень важно установить паспортный пол ребенку до 2 лет, так как в более старшем возрасте на половую ориентацию детей воздействуют не только генетические и гормональные факторы, но и социальные компоненты воспитания.

Лечение. При любых вариантах ВГКН показана пожизненная терапия глюкокортикоидами и/или минералокортикоидами, поэтому ребенка переводят в эндокринологическое отделение и назначают патогенетическую терапию. Хирургическую коррекцию наружных гениталий проводят до 2 лет при неосложненной форме и в 5–6 лет — при сольтеряющей форме ВГКН.

При других формах гермафродитизма в зависимости от выбранного паспортного пола ребенку проводят хирургическую коррекцию наружных половых органов, дисгенетичные гонады удаляют, либо у мальчиков, по возможно-

Таблица 21.20

Наиболее частые формы ложного мужского гермафродитизма у пациентов с нормальным мужским кариотипом 46,XY или кариотипом, содержащим Y-хромосому либо ее фрагмент

Нозологическая форма	Метаболический дефект	Гонады	Внутренние гениталии	Паспортный пол
Синдром Тернера с гермафродитными гениталиями	Дефицит АМГ, Т	Рудименты (Streak)	Женские	Женский
Чистая дисгенезия яичек	Дефицит АМГ, Т	Рудименты (Streak)	Женские	Женский
Смешанная дисгенезия яичек	Дефицит АМГ, в меньшей степени Т	Яичко + Streak	Женские	Мужской
Синдром рудиментарных яичек	Дефицит АМГ, Т	Гипоплазированные яички	Женские	Женский
Синдром неполной маскулинизации	Врожденный дефект биосинтеза Т (дефицит ряда ферментов стероидогенеза)	Гипоплазированные яички	Мужские	Мужской
Синдром Рейфенштейна	Дефицит 5-а-редуктазы. АМГ и Т нормальные	Гипоплазированные яички	Мужские	Мужской
Синдром тестикулярной феминизации	Нечувствительность к Т; АМГ и Т нормальные	Яички нормальных размеров	Мужские	Женский

Примечание: Т — тестостерон; АМГ — антимюллеров гормон.

сти, выводят в мошонку. Хирургическое лечение желательно провести до 2-летнего возраста. Заместительную терапию половыми гормонами в соответствии с выбранным полом при необходимости начинают в пубертатном возрасте. Необходимо воспитывать ребенка строго в соответствии с выбранным полом, сомнения в правильности выбранного пола недопустимы.

Прогноз благоприятный. Больные при условии правильного лечения хорошо адаптируются. В отношении фертильности прогноз для большинства больных сомнительный.

Глава XXII. БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Болезни почек, впрочем, как и все болезни, у новорожденных делят на три основные группы: наследственные заболевания, врожденные пороки развития и приобретенные болезни. Первые две группы болезней особенно часты у новорожденных из семей, где уже диагностированы какие-либо хронические заболевания почек.

Наследственные заболевания почек включают аутосомно-рецессивный тип поликистоза (может быть и аутосомно-доминантный тип), финский тип врожденного нефротического синдрома, нефрогенный несахарный диабет. Возможны семейные дисплазии и агенезии почек.

Из *врожденных пороков* развития почек клиническую симптоматику в период новорожденное™ имеют, как правило, только обструктивные уропатии, другая врожденная патология диагностируется в более-педднем возрасте. Патология почек должна быть заподозрена при множественных пороках развития, а также в случае, если мать принимала нефротоксические лекарства.

При врожденных и наследственных заболеваниях диагностическое значение имеет акушерский анамнез: олигидроамнион, трудные роды, большая плацента.

Приобретенные заболевания такие, как тромбоз почечных сосудов, интерстициальные поражения почечной ткани, пиелонефрит и инфекции мочевыводящих путей, как правило, являются следствием гипоксии и токсического воздействия или микробного поражения.

Отдельно следует выделить *почечную недостаточность* как осложнение заболеваний почек и как результат глубокой ишемии почечной ткани.

В семиотике и диагностике заболеваний почек у новорожденных нужно учитывать три обстоятельства.

Во-первых, анатомо-физиологические особенности почек у новорожденных таковы, что большинство показателей, считающихся патологией в другом возрасте, в раннем постнатальном периоде не свидетельствуют о патологии нефрона. Это касается малых величин клубочковой фильтрации, низкой концентрационной способности почек с колебанием относительной плотности мочи в пределах 1001—1014 и осмолярности не выше 600—700 мосм/л, небольших величин экскреции натрия и Н-ионов и др.

Во-вторых, диагностическая информативность отдельных клинико-лабораторных симптомов (отеки, нарушение диуреза, азотемия, изменения, выявляемые при анализах мочи) низка, так как во многих случаях они могут быть обусловлены пограничными состояниями, не требующими специальной коррекции.

В-третьих, у новорожденных необходим тщательный анализ возможного генеза патологических симптомов, характерных для заболеваний почек в стар-

щем возрасте, так как в первые недели жизни они чаще обусловлены экстраренальными причинами, которые требуется исключить в первую очередь.

Вместе с тем наблюдение в динамике, прогрессирование отечного синдрома, пальпируемое увеличение размеров почек, изменения в моче в виде стойкой протеинурии, гематурии, лейкоцитурии в сочетании с нарушениями диуреза позволяют заподозрить у ребенка заболевание почек.

При функциональном обследовании обращают внимание прежде всего на характер и распространенность отеков, результаты пальпации почек. Артериальная гипертензия почечного генеза у новорожденных исключительно редка и имеет низкую информативность; она связана прежде всего с тромбозом или аномалией почечных сосудов.

Отеки при патологии почек обычно распространенные, мягкие, локализуются, в первую очередь, на лице, спине, конечностях, но в зависимости от положения ребенка их локализация меняется. Отеки имеют белесый оттенок, безболезненные. Степень их выраженности может быть различной — от явных отеков до пастозности и «скрытой» задержки воды. Скрытые отеки следует заподозрить при прогрессивной прибавке массы тела (более 50 г в сутки) на фоне тяжелого состояния больного. Заключение о почечном генезе отека можно сделать только тогда, когда у ребенка исключены другие причины отечного синдрома и когда отеки сочетаются с выраженными изменениями в крови (гиперазотемия, гиперкалиемия, гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия), длительной анурией.

Наиболее часто к возникновению отеков, особенно у преждевременно родившихся детей, предрасполагают перегрузка жидкостью, переохлаждение, либо дыхательная недостаточность любого происхождения (асфиксия, дистресс-синдром, пневмония, черепно-мозговая травма), заболевания сердца.

Дифференциальной диагностике помогает положительная динамика на фоне коррекции объема инфузионной терапии, согревания ребенка и лечения дыхательной и сердечной недостаточности.

Мягкие отеки, связанные с почечной недостаточностью, необходимо отличать от *плотных отеков* (склередема, склеремы), которые появляются на нижних конечностях (не затрагивают подошвы, пальцы), половых органах. Кожа при этом холодная, восковидная. Они сопутствуют сепсису, пневмонии, кишечным инфекциям. Разграничению с более редкими формами отечного синдрома — на фоне первичной лимфедемы (болезнь Милроу), врожденной лимфедемы, дисгенезом половых желез, синдромом аномальной антидиуретической гормональной секреции, гиперальдостеронизма, гастроэнтеропатии с потерей протеинов, врожденного сифилиса, фетального эритробластоза — помогает наличие дополнительных специфических для каждой из этой патологии признаков.

Генерализованные отеки у новорожденных очень редко обусловлены заболеваниями почек. Обычно они связаны с иатрогенной перегрузкой жидкостью или натрием, сердечной недостаточностью, тяжелыми анемиями и гипопротеинемиями. Асцит может быть при врожденном нефротическом синдроме и иногда при тяжелой обструктивной уропатии; всегда надо иметь в виду и другие причины асцита — инфекции, врожденные пороки лимфатической системы или желчных путей, мальротации и завороты кишечника, кисты яичников.

Пальпацию почек легко провести в течение первых суток жизни благодаря слабости абдоминальных мышц новорожденного. При бимануальной пальпации передней брюшной стенки и поясничных областей обращают внимание на размеры почек, их форму и консистенцию. Пальпируемые аномальные абдоминальные образования обнаруживают у 0,2—0,6% новорожденных, и в 2/3 случаев — это увеличенные почки (Seri I., Evans J., 1998). Увеличение почки может быть связано с гидронефрозом, опухолью, тромбозом почечной вены, кистой почки. Гладкая эластичная опухолевидная масса в поясничной области свидетельствует о гидронефрозе или тромбозе ренальных вен. Неровная поверхность почки указывает на аномалию формы или кистозную болезнь. Необходимо помнить, что пальпируемые аномальные абдоминальные образования могут быть увеличенными надпочечниками (например, при кровоизлиянии), гениталиями у девочек, опухолью или кистой брюшной полости. Для дополнительного обследования используют методы лучевой диагностики (УЗИ, КТ и др.).

Помимо физикального исследования, имеет значение учет *характера мочеиспускания и диуреза,* нарушение которых может быть выявлено только при динамическом наблюдении за новорожденным. Нормальные величины суточного диуреза у новорожденных: 0,5—2,5 мл/к/ч — в первые двое суток; 1–5 мл/кг/ч — к концу первой недели. Частота мочеиспусканий у новорожденных - 2-6 раз в первые двое суток, потом от 5 до 25 раз в сутки.

Многие новорожденные не мочатся в первые часы жизни, но к концу первых суток у 92—100% детей первое мочеиспускание все же бывает. Отсутствие мочеиспусканий в течение первых 48 ч жизни бывает при шоке, гиповолемии, но также заставляет заподозрить двустороннюю ренальную агенезию, реноваскулярный синдром, обструкцию мочевыводящего тракта. Помимо обструктивных уретеропатий, задержка мочи может быть результатом заболеваний нервной системы.

Нередко причиной ошибочного суждения о задержке мочеиспускания у новорожденных является затруднение наблюдения, связанное с наличием гипоспадии, баланопостита, экстравезикальной эктопией мочеточника. При трактовке клинических данных следует помнить, что часто первое мочеиспускание происходит в родильной палате и остается незамеченным. Кроме того, 4% здоровых детей могут не мочиться в течение первых трех суток после рождения. Поэтому окончательное заключение об анурии необходимо делать только после дополнительной пальпации и перкуссии мочевого пузыря и его катетеризации в сочетании с лабораторными исследованиями.

Олигурия — стойкое снижение диуреза — менее 0,5 мл/кг/ч в первые двое суток жизни и менее 1 мл/кг/ч — в дальнейшем. Причины олигурии можно разделить на две группы. Олигурия как результат врожденных пороков почек, реноваскулярного синдрома или обструкции мочеиспускательного тракта и олигурия преренального происхождения, которая может быть связана с обезвоживанием при диарее, наблюдаться у детей от матерей, страдающих диабетом, на фоне синдрома нарушения дыхания. Для преренальной патологии характерны высокие концентрации натрия и осмолярность мочи, в то время как при дисплазии и обструктивной уропатии эти показатели низкие.

Полиурия (диурез более 5 мл/кг/ч) — результат дефекта концентрационной способности почек — может быть выявлена к концу первого месяца жизни. Ко-

Таблица 22.1

Анализ мочи здорового новорожденного ребенка

π —	Недоношенный (менее 34 нед.)	Доношенный	
		1–3-й день	2–4-я неделя
Относительная плотность мочи	1002-1015	1001-1020	1001-1015
Осмолярность, мосм/л	40-500	40-800	40-900
pH	5-8	4,5-8	4,5-8
Глюкоза	ДО+ +	—	-
Белок	++	+	Следы
Эпителий	До 5 клеток в поле зрения	До 5 клеток в поле зрения	До 5 клеток в поле зрения
Лейкоциты	До 5 в поле зрения	До 5 в поле зрения	До 3 в поле зрения
Эритроциты	1-2 в поле зрения	1–2 в поле зрения	1–2 в поле зрения

личество мочи в этих случаях достигает до 2,5 л. Относительная плотность мочи низкая (1,001—1,004) и не нарастает даже при обезвоживании. Полиурия наблюдается при таких заболеваниях, как почечный тубулярный ацидоз, почечная глкжозурия, гипоальдостеронизм, псевдогипоальдостеронизм и может сопровождаться гипертермией. Характерно наличие полидипсии, артериальной гипотензии, адинамии. Возможно развитие судорожного синдрома или коллаптоидного состояния в случае неадекватного поступления жидкости.

При лабораторном исследовании (клинический анализ мочи) необходимо обращать внимание на выраженность протеинурии, гематурию, лейкоцитурию (нормальные показатели приведены в табл. 22.1).

Протеинурия у новорожденных старше первой недели жизни считается патологией при увеличении содержания белка в моче более 0,33 г/л. В связи с повышенной проницаемостью базальных мембран и постнатальными изменениями почечной гемодинамики у 75—80% здоровых детей в первые дни жизни может быть физиологическая протеинурия. Здоровый ребенок первой недели жизни за сутки выделяет с мочой до 100 мг белка.

Протеинурия до 3,3% сопровождает тяжелые дегидратации, переохлаждение, сердечную недостаточность, острый период инфекционно-воспалительных заболеваний, т.е. может быть сопутствующим синдромом в любой токсической либо гипокалиемической ситуации. По мере улучшения общего состояния ребенка подобные протеинурии проходят без какой-либо специальной терапии.

Умеренная, но стойкая протеинурия может быть при поликистозе, микрокистозе почек, пиелонефрите, тромбозе почечных сосудов. Наличие в моче большого количества белка (более 3,3—6,6%), особенно в сочетании с выраженным отечным синдромом и азотемией, указывает на его почечное происхождение протеинурии и может быть проявлением нефротического синдрома.

Гематурия. Эритроцитурия у здорового новорожденного не превышает 100 эритроцитов в 1 мл или 75 тысяч за 12 ч. В генезе всех гематурии ведущую Роль играют острые нарушения гемодинамики в сосудах почек. Диагностика гематурии не вызывает затруднения, сложнее определить ее происхождение.

Наиболее упорная гематурия наблюдается у детей с поликистозом, гидронефрозом, мегауретером, нефроптозом, опухолью. Макрогематурия может быть симптомом тромбоза почечной вены, некроза коркового или мозгового вещества надпочечника, прогностически неблагоприятным признаком диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Этиология гематурии у новорожденных·

1. Гипоксические и сосудистые повреждения:
   - перинатальная асфиксия;
   - острый тубулярный некроз;
   - медуллярный почечный некроз;
   - тромбоз почечных артерий;
   - тромбоз почечных вен.
2. Геморрагические диатезы:
   - ДВС;
   - тромбоцитопения;
   - тромбоцитопатия (наследственная **или приобретенная);**
   - дефицит факторов свертывания.
3. Травма почки.
4. Врожденные аномалии:
   - гидронефроз;
   - поликистоз.
5. Инфекции мочевыводящих **путей.**
6. Разное:
   - вагинальные кровотечения;
   - уретрит.
7. Негематурические изменения **цвета мочи:**
   - гемоглобинурия;
   - миоглобинурия;
   - ураты.

Дифференциальный диагноз гемоглобинурии и гематурии не представляет трудностей, если мочу исследовать сразу же после сбора. Если она долго стоит, эритроциты могут гемолизоваться, особенно в гипотонической моче, и перестать существовать как форменные элементы. Изменение цвета мочи до коричнево-красной окраски — часто признак высокой плотности мочи, связанной с эксикозом на фоне лихорадки, а также присутствием желчных пигментов, уратов, порфирина при мочекислом диатезе новорожденного. Гемоглобинурия и миоглубинурия — показатель внутрисосудистого гемолиза и рабдомиолиза. У здоровых новорожденных из-за физиологичной для них уратурии моча может иметь желто-коричневатый цвет (такие пятна остаются на пеленках). Красящие вещества из медикаментов также могут изменить окраску мочи. Так, продукт распада амидопирина — рубазоновая кислота придает моче красно-желтый цвет.

Лейкоцитурия, бактериурия по своему характеру в период новорожденности редко позволяет точно определить уровень поражения мочевыделительной системы. Дифференциальные окраски малоперспективны, так как в этом возрасте при локальном поражении (цистит, уретрит, пиелит) в патологический процесс всегда вовлекается паренхима почек. Диагностическое значение име-

ет количественное определение степени бактериурии. Чем тяжелее протекает пиелонефрит, тем чаще лейкоцитурия сопровождается протеинурией и эритроцитурией.

Цилиндрурия в виде небольшого количества гиалиновых цилиндров может быть у здоровых новорожденных. В то же время клеточные (зернистые) цилиндры, содержащие эритроциты, лейкоциты, эпителиальные клетки, свидетельствуют о повреждении почек. Появление в осадке зернистых цилиндров обычно свидетельствует о почечной недостаточности.

Биохимическое исследование крови необходимо для уточнения характера поражения почек и степени недостаточности их функций.

Рутинным показателем нарушения азотовыделительной функции почек считается повышение уровня мочевины и остаточного азота. У здоровых доношенных детей уровень креатинина в пуповинной крови — 70,7 мкмоль/л и в течение первых двух дней жизни колеблется в пределах 61,9—79,6 мкмоль/л, а к концу первой недели жизни снижается до 35—44 мкмоль/л. У глубоко недоношенных детей в первую неделю жизни верхней границей нормального уровня креатинина считается 120 мкмоль/л, но к 2 нед. жизни даже у детей с экстремально низкой массой тела при рождении уровень креатинина в крови не превышает 61 мкмоль/л. В раннем постнатальном периоде азотемия более часто имеет экстраренальное происхождение и является чувствительным показателем степени дегидратации. Кроме того, у детей первых 2 дней жизни азотемия может быть следствием катаболической направленности метаболизма. В связи с этим оценивать патологическое ее значение надо только в комплексе с отеками или величиной убыли массы тела. По-видимому, наиболее достоверным критерием почечной недостаточности у доношенных новорожденных следует считать повышение уровня креатинина плазмы (более 0,1 ммоль/л).

При подозрении на нефротический синдром показано определение в крови уровней холестерина, β-липопротеинов, общего белка и его фракций. Патологическими следует считать уровень холестерина более 8 ммоль/л, а липопротеинов — более 40 ммоль/л. Гипопротеинемия как следствие протеинурии у новорожденных должна быть ниже 50 г/л. При этом альбумин плазмы составляет не более 40% от общего белка.

Гиперкалиемия ренального генеза приобретает патологическое значение только при величинах свыше 8 ммоль/л для детей первых двух суток жизни и 7,5 ммоль/л — для остальных новорожденных.

При трактовке показателей КОС крови нарастание метаболического ацидоза необходимо связывать с заболеваниями почек только после исключения сопутствующей недостаточности дыхания и кровообращения.

Исследование парциальных функций почек у новорожденных затруднено и имеет небольшую практическую значимость в связи с трудностью учета диуреза, низкими концентрационной способностью и величиной минутного мочеотделения, возможностью мочекислого инфаркта. При необходимости определения клубочковой фильтрации чаще всего используют клиренс эндогенного креатинина после 2—3 ч нагрузочной пробы жидкостью, составляющей 2% от массы тела (норма 35—60 мл/мин 1,73 $м^2$). Пробу Зимницкого у новорожденных не применяют.

Всем детям с подозрением на почечную патологию проводят ***ультрасонографию.***

Рентгенологическое исследование рекомендуется не раньше 2-й недели жизни; предпочтительна экскреторная (инфузионная) урография. Для уточнения состояния нижних мочевыводящих путей показано проведение цистографии после первой недели жизни. Азотемия, олигурия, выраженный отечный синдром являются противопоказанием для внутривенной урографии.

Дисплазии почек. *Частота* аномалий развития почек и мочевыводящих путей в популяции достигает 1%, и примерно каждую пятую из них можно выявить при ультрасонографическом исследовании внутриутробно (Seri I., Evans J., 1998).

Наиболее частым показанием для углубленного УЗИ мочевыводящей системы плода с 30-й недели беременности является олигогидроамнион. Гидронефротическая трансформация фетальной почки, возникающая при самых разнообразных аномалиях мочевых путей с нарушением оттока мочи, легко выявляется при УЗИ. При тяжелых обструктивных нефропатиях плода предпринимают попытки фетального хирургического вмешательства с восстановлением тока мочи.

Показанием для УЗИ-скрининга почек после рождения может быть единственная пупочная артерия (по W.G.Bourke и соавт., 1993, у 17% таких детей выявляют аномалии почек), любые патологические показатели, обнаруженные при анализах мочи.

Двухсторонняя агенезия почек (1:3000) часто сочетается с гипоплазией легких и лицом Потер (широкая переносица, эпикант, «нос попугая», мягкие, без хрящевой основы, низко посаженные уши без завитков и трагуса, западающий подбородок) и другими пороками развития (позвоночника и др.).

Односторонняя агенезия почки (1:500) часто вообще не распознается, так как вторая почка полностью обеспечивает нормальную функцию.

Гипопластическая дисплазия почек выявляется чаще во втором десятилетии жизни ребенка.

Кистозная дисплазия может быть диагностирована в период новорожденности. Аутосомно-рецессивно наследуемая форма (ген — на 6р хромосоме) встречается с частотой 1:16 000, аутосомно-доминантно наследуемая — с частотой 1:100 000 (ген — на **16р** 13.3 хромосоме), гетерозиготные носители — 1:200—10 000. Пальпируются увеличенные бугристые почки, отмечается увеличение размеров живота. Иногда поликистоз почек сочетается с поликистозом печени, однако в период новорожденное™ эта поликистозная болезнь проявляется редко.

При младенческом типе поликистоза в первые месяцы жизни начинает нарастать уремическая интоксикация, развивается хроническая почечная недостаточность. Прогноз неблагоприятный.

Prune-belly-синдром (синдром «сливового живота») — одно- или двустороннее отсутствие мышц передней брюшной стенки — встречается с частотой 1:40 000. Наследование — аутосомно-доминантное. Ген локализован на хромосоме 8q. Строение почек и их функции могут быть как нормальными, так и сильно поврежденными (дисплазия почек, уретерогидронефроз, расширение и извитость мочеточников, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, низкая фильтраци-

онная способность почек и др.). Другие проявления: ямка перед козелком ушей, расщелина неба, атрезия слезных каналов.

Олигомеганефрония — сниженное количество нефронов в почках (вместо 1 млн. 100 и менее нефронов в почке, но гипертрофированных). Как правило, дети имеют низкую массу при рождении. Чаще болеют мальчики (3:1). Клинически проявляется в первые месяцы жизни лихорадкой, рвотой, дегидратацией. В моче — умеренная протеинурия, микрогематурия. К концу года появляются тубулярные дисфункции. При развитии гипертензии начинает прогрессировать почечная недостаточность.

Гломерулопатии и расстройства функции канальцев у новорожденных. B.S.Kaplan (1998) приводит следующие сведения (табл. 22.2).

Врожденный нефротический синдром:

Первичный:

- финский вариант (микрокистная болезнь) — диффузный мезангиальный склероз;

Таблица 22.2

Гломерулопатии и расстройства функции канальцев у новорожденных
(Kaplan B.S., 1998)

Синдромы	Начало в период новорожденное™	Возможность диагностики внутриутробно
Гломерулонефропатии		
Врожденный нефротический синдром, финский вариант	Да	Возможна
Диффузный мезангиальный склероз	Редко	Нет
Denys-Drash-синдром	Нет	Нет
Galloway-Mowat-синдром	Да	Возможна
Врожденный сифилис	Да	Возможна
Расстройства функции канальцев		
Почечный синдром Фанкони:		
идиопатический	Да	Нет
при непереносимости фруктозы	Да	Возможна
Галактоземия	Да	Возможна
Цистиноз	Нет у пробандов	Возможна
Дефицит цитохром С-оксидазы	Да	Нет
Проксимальный тубулярный ацидоз	Да	-
Дистальный тубулярный ацидоз	Да	-
Синдром Барттера	Да	Возможна
Псевдогипоальдостеронизм, аутосомно-доминантная форма	Да	—
Сцепленный с Х-хромосомой нефрогенный несахарный диабет	Да	Возможна

- Galloway-Mowat-синдром;
- мезангиальный пролиферативный **гломерулонефрит;**
- фокальный сегментарный или **диффузный гломерулонефрит;**
- нефротический синдром с **минимальными** изменениями;
- интерстициальный нефрит.

Вторичный:

- инфекции (сифилис, токсоплазмоз, цитомегалия);
- сосудистые (тромбоз вен);
- смешанные причины (нейробластомы, отравления ртутью, гонадальные дисгинезии).

Врожденный нефротический синдром, финский вариант — самый частый вид нефротического синдрома у новорожденных. Микроскопически характеризуется расширением канальцев, поэтому его называют еще микрокистной болезнью. Частота в Финляндии — 12,2:100 000 родов. Это врожденное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу; патологический ген — 19ql2-ql3.1 Выявлено около 50 мутаций гена. Отсутствие в семье выходцев из Финляндии — не аргумент против диагноза. Мальчики и девочки поражаются с одинаковой частотой. У матери во время беременности часто отмечаются большая отечная плацента, токсикоз во второй половине беременности, преждевременные роды. Плацента может составлять 40% и более массы ребенка при рождении. В семьях в анамнезе могут быть смерти в перинатальном периоде.

Дети часто недоношенные или у них наблюдается задержка внутриутробного развития. Отеки при рождении имеются у 26%, из них в течение первой недели — у 52% детей, и у 100% — в первые два месяца жизни. Протеинурия высоко селективная (хотя нередко в моче есть также IgG, трансферрин и другие белки); при рождении ее выявляют у 19% больных, в течение первого месяца жизни—у 71% и до 2-месячного возраста — у 100% (Huttunen N.P., 1976). Протеинурия — тяжелая и может доходить до 2 г/м^2 и более в сутки. Отмечается микрогематурия, может быть глюкозурия, генерализованная аминоацидурия. Альбумин сыворотки — менее 10 г/л, гиперхолестеринемия. Уровень тироксина низкий, а ТТГ — нормальный. Почки при УЗИ симметрично увеличены.

Диагноз пытаются подтвердить биопсией, но характерных изменений нет. Наиболее часто выявляют микрокистозную дилатацию канальцев. Если в биоптате находят диффузный мезангиальный склероз или мезангиопролиферативный гломерулонефрит, то клинически это может совпадать с финским типом гломерулонефрита. Но у этих детей иногда наблюдается ремиссия в возрасте 1–2 лет и выздоровление.

Дифференциальный диагноз следует проводить с тромбозом почечных вен, нефротическим синдромом при врожденном сифилисе, цитомегалией, отечной формой гемолитической болезни новорожденных.

Лечение только поддерживающее. При массивных отеках внутривенно вводят альбумин, при гипотиреоидизме назначают L-тироксин. При азотемии показан диализ. Больные с финским типом нефротического синдрома не реагируют на кортикостероиды и цитостатики. В первый год медленно прогрессирует уремия, гипертензия, рецидивируют инфекции. Единственный высокоэффективный метод лечения — трансплантация почки; если ее не производят, смерть наступает в первые 4 года.

Повышение уровня α-фетопротеина в околоплодных водах в **III** триместре и у матери в плазме является показанием для прерывания беременности.

Galloway-Mowat-синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется сочетанием нефротического синдрома с пороками развития мозга (микроцефалия, аномалии извилин, склероз белой коры), катарактой. У детей наблюдаются судороги, задержка развития. В большинстве случаев смерть наступает в первые месяцы жизни.

Синдром Фанкони — генерализованная дисфункция проксимальных почечных канальцев с ухудшением реабсорбции аминокислот, бикарбоната, глюкозы, натрия, калия, фосфора, кальция, магния, приводящая к низкому уровню этих веществ в крови. Нарушение реабсорбции фосфатов ведет к витамин D-резистентному рахиту, а бикарбонатов — к гиперхлоремическому ацидозу.

Дефицит цитохром С-оксидазы — летальная инфантильная цитопатия мозга, мышц, печени, почек. Клинически характеризуется мышечной гипотонией, гипорефлексией, лактат-ацидозом, дыхательной недостаточностью. Во всех клетках снижен уровень цитохрома С.

Подробнее о синдроме Фанкони, других тубулопатиях и наследственных аномалиях обмена — см. наш учебник «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002).

Псевдогипоальдостеронизм (почечный солевой диабет — ПСД) — наследственное заболевание, обусловленное недостаточной чувствительностью эпителия канальцев к альдостерону. Выделяют первичный и вторичный псевдогипоальдостеронизм. Первичный наследуется по аутосомно-рецессивному типу, вторичный — развивается при ряде почечных заболеваний: пиелонефрите, поликистозе почек и др. Клинические симптомы первичного псевдогипоальдостеронизма появляются в первые недели жизни. К ним относятся полиурия, полидипсия, артериальная гипотензия, адинамия, в тяжелых случаях отмечается коллаптоидное состояние. Даже на фоне дегидратации диурез остается достаточным. Ребенок отстает в физическом развитии.

При лабораторном исследовании обнаруживают гипонатриемию, гипоизостенурию, концентрация натрия в моче высокая. Уровень калия в плазме может быть повышен. Дифференциальный диагноз проводят с сольтеряющей формой адреногенитального синдрома, сахарным диабетом, канальцевым ацидозом, вторичным псевдогипоальдостеронизмом.

Лечение заключается во введении натрия хлорида, количество которого определяют по суточной потере натрия с мочой. Доза поваренной соли может достигать 3 г в сутки. При отсутствии лечения смерть наступает от дегидратации, сосудистого коллапса или гиперкалиемии. Через 2–4 года потребность в дополнительном введении натрия хлорида исчезает, физическое развитие детей улучшается.

Интерстициальный нефрит — острое абактериальное неспецифическое воспаление межуточной ткани почек с вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почечной стромы. Заболевание развивается вследствие реакции почек на гипоксическое, токсическое, в том числе лекарственное, воздействие, реже — как следствие вирусного поражения. Важным фактором для развития интерстициального нефрита может быть наличие предшествующей функциональной неполноценности почки или элементов дисплазии в почечной ткани.

Причиной интерстициального нефрита могут быть также врожденный сифилис, токсоплазмоз. Обычно повреждения почек при этом менее выражены, чем повреждения других органов, но анализы мочи показывают стойкую микрогематурию.

Наиболее часто интерстициальный нефрит возникает на фоне синдрома дыхательных расстройств: гипоксия вызывает нарушение почечного кровообращения, повышение проницаемости почечных сосудов и интерстициальный отек.

Морфологически для интерстициального нефрита характерны некрозы сосочков и признаки гипоксии коркового вещества почек. Клеточная инфильтрация интерстиция лейкоцитами может носить фокальный или диффузный характер. В клубочках наблюдается минимальная или умеренно выраженная мезангиальная пролиферация. При интерстициальном нефрите вирусного генеза выявляется геморрагический некроз паренхимы вокруг сосудов, периваскулярный отек, лимфоидная инфильтрация наряду с выраженной дистрофией эпителия проксимальных канальцев.

В большинстве случаев прекращение воздействия повреждающих факторов^ приводит к ликвидации абактериального воспаления в почечной ткани. /

Клиническая картина интерстициального нефрита мало манифестна. На фоне клинических признаков гипоксии появляется изолированный мочевой синдром в виде гематурии, микропротеинурии (0,033—0,99%), преимущественно мононуклеарной лейкоцитурии. Могут быть скрытые отеки, о чем свидетельствует чрезмерная прибавка массы тела. Исследование функционального состояния почек часто позволяет выявить тубулярные нарушения. Снижена секреторная и экскреторная функции канальцев: осмотическая плотность мочи — в пределах 50—100 мосм/л, титруемая кислотность снижена, уменьшена экскреция аммиака, нередко повышено выведение натрия и калия. В тяжелых случаях быстро наступает анурия с последующим развитием типичной картины острой почечной недостаточности.

Лечение интерстициального нефрита должно предусматривать воздействие на этиологический фактор с целью прекращения его влияния на почечную ткань и мероприятия по уменьшению степени повреждения почек и улучшению их функции. Назначают пиридоксин (20—60 мг/сут.), витамин А (1000 ИЕ/сут.), окись магния (15—0,2 г/сут.). В остром периоде заболевания иногда в качестве противовоспалительного средства и с целью предупреждения склероза возможно назначение преднизолона в дозе 0,5 мг/кг в сутки.

При отсутствии реакции на диуретики применение последних должно быть ограничено. Не рекомендуется с целью стимуляции диуреза увеличивать дозы салуретиков выше 2 мг/кг, так как при этом воможно их токсическое воздействие, усугубляющее тубулярные расстройства.

Одним из средств, уменьшающих абактериальное воспаление в почечной ткани, является электромагнитное поле сверхвысокой частоты (СВЧ) на область почек (курс 10 дней).

Инфекции мочевыводящих путей у доношенных новорожденных встречаются в 1% случаев, а у недоношенных — в 4—25% (Папаян А.В., Стяжкина И.С, 2002). Чаще болеют мальчики, но в возрасте 1—3 лет среди , страдающих инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП) девочек в 10—15 раз больше, чем мальчиков.

Наиболее частыми возбудителями являются *Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Enterobacter cloaca, Pseudomonas aureginosa,* реже обнаруживаются стафилококки, стрептококки группы В.

Инфекция может попасть в почку гематогенно, например, при сепсисе, но у подавляющего большинства детей с ИМВП имеет место восходящий путь инфицирования — из мочевого пузыря в результате везико-уретерального рефлюкса. Подробнее о патогенезе пиелонефрита и везико-уретеральном рефлюксе см. в нашем учебнике «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002).

ИМВП у новорожденных наиболее часто проявляется в виде вторичного пиелонефрита, течение которого может варьировать от асимптомных форм до токсического состояния. Любые изменения в периферической крови, беспричинный субфебрилитет и плохая прибавка массы тела должны подтолкнуть врача к тому, чтобы сделать анализ мочи. Токсическая форма пиелонефрита может сопровождаться лихорадкой, гепатомегалией, гемолитической анемией и желтухой. Нередки рвота, диарея, отсутствие прибавки массы тела.

С целью диагностики проводят анализы крови и мочи. При анализе крови обнаруживаются анемия, лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, при анализе мочи — лейкоцитурия — от 10—15 в поле зрения до числа, не поддающегося подсчету, следы белка — 0,99 г/л, бактериурия. При тяжелых формах с признаками почечной недостаточности наблюдается азотемия. Наличие пиелонефрита является абсолютным показанием к проведению рентгенологического исследования; у 41% больных с симптомным пиелонефритом выявляют рефлюкс мочи, требующий катетеризации мочевого пузыря и консультации уролога.

Скрининговым тестом ИМВП является бактериурия 100 000 микробных тел в 1 мл. Она редко существует в первые 4—5 дней жизни.

Основа лечения — антибактериальная терапия, соответствующая по характеру и чувствительности выделенной из мочи микрофлоры. Обычно до получения результатов посева мочи и определения чувствительности бактериальной флоры к антибиотикам используют амоксициллин или ампициллин, цефалоспорины III поколения. Боязнь назначения детям с ИМВП аминогликозидов при отсутствии почечной недостаточности не обоснована, и традиционно при инфекции мочевыводящих путей назначают ампициллин в комбинации с гентамицином. Длительность курса антибиотиков — 10—14 дней. Помимо антибактериальной терапии в остром периоде проводят инфузионную терапию с целью дезинтоксикации, а в последующем рекомендуют обильное питье, фитотерапию, общестимулирующее лечение. Рекомендовавшееся раннее многомесячное назначение бактрима на ночь признаны не обоснованными. Подробнее — см. наш учебник «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002).

Налидиксовую кислоту и нитрофураны у новорожденных не применяют из-за риска развития ацидоза, повышения ликворного давления.

Тромбоз почечных сосудов. Почечные сосуды новорожденных особо подвержены риску тромбоза вследствие малого калибра, относительно низкой скорости почечного кровотока, высокого сосудистого сопротивления и особенностей состояния системы гемостаза в неонатальном периоде. Тромбозу способствуют гипоксия, гиповолемия, дегидратация на фоне полицитемии. Предрасполагающим фактором является низкая активность антитромбина III и фибри-

колитической системы. Причиной тромбоза сосудов почек **может** быть катетеризация пупочных и центральных сосудов у новорожденных.

Тромбоз почечных артерий в основном связан с осложнением катетеризации пупочных артерий и нередко сочетается с тромбозом аорты. Он часто протекает асимптомно, но может приводить к гипертензии, почечной и сердечной недостаточности. Почки могут быть несколько увеличены. УЗИ (без допплерографии) не всегда выявляет нарушение почечного кровотока, анализ мочи может показывать микрогематурию. Лечение гипертензии проводят различными гипотензивными препаратами, но не каптоприлом, который способствует прогрессированию почечной недостаточности у детей с тромбозом (см. ниже). Единого мнения об использовании гепарина и фибринолитических препаратов нет. Если все же решили назначить гепарин, то дают его постоянно, начиная с нагрузочной дозы 75—100 ЕД и далее 28 ЕД/кг/ч в течение 7 дней (Schmidt B., Andrew M., 1995). Возможно и использование урокиназы или стрептокиназы (тактику и дозы — см. гл. XVIII).

При выздоровлении гипертензия персистирует в течение 1–2 лет, восстанавливается функция почек к 6 годам.

Тромбоз почечных вен (чаще левой почки) у новорожденных развивается как следствие тяжелой перинатальной гипоксии, значительной дегидратации, введения гиперосмолярных растворов в сосуды пуповины. Предрасполагают к тромбозу сахарный диабет у матери, осложненные роды, быстрая убыль массы тела, септицемия. Частота обнаружения тромбозов почечных вен у умерших новорожденных 1:40—300 (Arneil C.C. et al., 1973). Клинически при двустороннем тромбозе выявляют внезапное появление с двух сторон живота плотных масс, гематурию, тромбоцитопению, ацидоз, олигурию или анурию, азотемию. Позднее может возникать гипертензия. Причем у некоторых детей симптоматика может быть неотчетливой, и лишь в дальнейшем возникшая гипертензия приводит к обнаружению тромбоза почечной вены.

Лечение — симптоматическое, поддерживающее, направленное на коррекцию выявленных аномалий жидкостного, электролитного и кислотно-основного баланса. Необходимо избегать гиперосмолярных растворов, нефротоксических медикаментов. Диуретики имеют ограниченную ценность из-за возможности гемоконцентрации. Последнюю корригируют инфузионной терапией или при помощи перитонеального диализа. Гепарин не одобрен для лечения, но инфузия урокиназы показана. Обсуждается хирургическое вмешательство — тромбэктомия.

Артериальная гипертензия новорожденных. Нормальное артериальное давление у новорожденных, измеренное осциллометрическим методом, представлено в таблице 22.3.

Согласно данным T.Tulassay и соавт. (1998), у здоровых доношенных детей систолическое АД увеличивается на 1–2 мм рт.ст. каждый день в течение первой недели жизни и далее на 1–2 мм рт.ст. еженедельно в течение первых 6 нед. жизни, а потом остается стабильным до конца первого года жизни.

Причины неонатальной гипертензии представлены в таблице 22.6.

Две наиболее частые причины артериальной гипертензии у новорожденных и грудных детей — тромбоз почечных артерий или их ветвей и коарктация аорты.

Таблица 22.3

Артериальное давление у здоровых доношенных новорожденных
(TulassayT. etal., 1998)

Возраст	Систолическое давление, мм рт.ст.	Диастолическое давление, мм рт.ст.	Среднее АД, мм рт.ст.
1ч	70	44	53
l2 ч	66	41	50
Один день:			
сон	70+9	42±12	55±11
бодрствование	71+9	43+10	55±9
3-й день:			
сон	75+11	48+10	59,9
бодрствование	77+12	49±10	**63+13**
6-й день:			
сон	76±10	46+12	58+12
бодрствование	76±10	49+11	621122
2нед.	**78+10**	50±9	-
Знед.	79±8	49±8	-
4нед.	**85+10**	46,9	-

Таблица 22.4

Артериальное давление у недоношенных новорожденных в первые часы жизни
(HegyiT. etal., 1994)

Масса тела, г	Систолическое давление, мм рт.ст.	Диастолическое давление, мм рт.ст.
501-750	50-62	26-36
751-1000	48-59	23-36
1000-1250	49-61	26-35
1251-1500	46-56	23-33
1501-1750	46-58	23-33
1751-2000	48-61	24-55

Критерии диагностики артериальной гипертензии представлены в таблице 22.7.

Примерно у 1/3 новорожденных гипертензия протекает бессимптомно. Клиническими ее проявлениями могут быть признаки дисфункции сердечно-сосудистой системы (сократительная сердечная недостаточность, изменения пульса, кардиомегалия, гепатомегалия, вазомоторная нестабильность), Дыхания (тахипноэ, цианоз), ЦНС (тремор, судороги, летаргия, кома приступы апноэ, опистотонус, асимметрия рефлексов, парез п. facialis, отек мозга, внут-

Таблица 22.5

Систолическое артериальное давление в течение первой недели жизни у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г
(Emery E.F., Greenough A., 1992)

Возраст, дни	Систолическое АД, мм рт.ст.	+ 2δ
1	39,2±7,6	54,4
2	45,3±7,8	60,9
3	45,2+7,8	60,8
4	46,0+8,9	63,8
5	46,0±8,7	63,4
6	47,5+9,9	67,3
7	51,1+9,9	70,9

Таблица 22.6

Причины неонатальной гипертензии

1. Сосудистые: тромбозы, коарктация и гипоплазия аорты, стеноз/гиперплазия интимы или тромбоз почечных артерий, тромбоз почечной вены, идиопатическая кальцификация артерий
2. Почечные паренхиматозные: острая почечная недостаточность, поликистозная болезнь, кортикальный некроз, обструктивная уропатия с гидронефрозом, подковообразная почка, мультикистозная болезнь, гипоплазия почки, острые инфекции, пиелонефрит с вторичным сморщиванием почки, опухоли почки
3. Опухоли: нейробластома, ганглионеврома
4. Эндокринные заболевания: адреногенитальный синдром (дефицит 11-гидроксилазы), феохромоцитома, гиперальдостеронизм, болезнь Кушинга, кровоизлияние в надпочечники, тиреотоксикоз
5. Лекарственные: теофиллин, кортикостероиды, панкуроний, глазные капли с адреномиметиками
6. Смешанные причины: бронхолегочная дисплазия, наркомания (кокаин) матери, внутричерепная гипертензия, перегрузка жидкостью, ошибки измерения (несоответствие размеров манжет)

Таблица 22.7

Классификация гипертензии у грудных детей

DKJJ^jaKr I	Значительная гипертензия (по систолическому давлению), мм рт.ст.	Тяжелая гипертензия (по систолическому давлению), мм рт.ст.
Недоношенные:		
до 1000 г	>60	>70
1000-1500 г	>70	>80
1600-2500 г	>80	>90
Доношенные:		
1-й день	>90	>100
7-й день	>96	>106
8-30-й день	>105	>110
Грудные дети и до 2 лет	>112	>118

Таблица 22.8

Препараты для лечения неонатальной гипертензии
(TulassayT. etal., 1998)

Препараты	Доза	Побочные действия
Мочегонные		
Фуросемид	1–2 мг/кг в/в или *per os* каждые 12—24 ч	Гипонатриемия, гипокальциемия, гипохлоремия, гиперкальцийурия и нефрокальциноз
Гипотиазид	2-5 мг/кг/сут. *per os*	Остеопения, ототоксичность, гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия
Вазодилататоры		
Гидрализин (апрессин)	0,2-2 мг/кг в/в или 0,25—1 мг/кг *per os* каждые 6-12 ч	Тахикардия и пароксизмальная предсердная тахикардия
Диазоксид	1-3 мг/кг в/в	Диарея, гипотензия, гипергликемия, задержка натрия и воды, метгемоглобинемия
Нитропруссид	0,2-10 мкг/кг/мин	
Адреноблокаторы		
β-блокатор — пропранолол (обзидан, анаприлин)	0,5—2 мг/кг/сут. внутрь	Бронхоспазм, усиление сердечной недостаточности, гипогликемия
αї+β-блокатор — лабеталол	0,5-1,0 мг/кг/ч в/в	Ограниченный опыт применения у новорожденных
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента		
Каптоприл	0,01-0,5 мг/кг внутрь каждые 8-24 ч	Олигурия, гиперкалиемия, почечная недостаточность, апноэ, судороги, кашель
Эналаприл (энап)	5-15 мкг/кг в/в каждые 8-24 ч 0,1 мг внутрь раз в 24 ч	
Блокаторы кальциевых каналов		
Нифедипин	0,25—0,5 мг/кг каждые 8-12 ч	Ограниченный опыт применения у новорожденных
Центрального действия		
Метилдопа	2,5 мг/кг каждые 8 ч внутрь (разовую дозу можно повышать до 15 мг/кг)	Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, дисфункции ЖКТ, сомнолентность

ричерепные кровоизлияния, у 50% — гипертензивная ретинопатия), почек (дегидратация, олигурия или анурия, увеличение почек, повышенные потери натрия). Кроме того, могут быть растяжение живота, отеки, задержка прибавок массы тела и роста.

Почечная недостаточность. Как сказано выше, о почечной недостаточности У новорожденных говорят, когда суточный диурез (или 6-часовой на фоне аде-

кватной инфузионной терапии) менее 0,5 мл/кг и уровень креатинина плазмы более 0,1 ммоль/л.

Почечная недостаточность новорожденных, как правило, сопровождает все терминальные состояния на фоне тяжелой дыхательной недостаточности, сепсиса, однако улучшение оксигенации при нормализации газов крови и гемодинамики приводит, как правило, к улучшению функций почек.

«Истинный» кортикальный некроз у новорожденных встречается редко в связи с резкой ишемией почечной ткани, что обусловлено особенностями кровообращения в этом периоде онтогенеза. На секции кортикальный некроз выявляют у 5% умерших новорожденных (Lerner G.R. et al., 1992). Фетальная и неонатальная почка, функционирующая не за счет коркового слоя, находится в относительно более выгодных условиях, чем у взрослых, и фактически только фильтрацией реагирует на любые изменения гемодинамики и гипоксию.

Канальцевый аппарат почек новорожденных лучше защищен от повреждающего действия гипоксии. В связи с этим почечная недостаточность у них чаще всего обусловлена преренальными факторами, и при ликвидации повреждающего фактора проходит самостоятельно. Показательно появление диуреза и снижение уремических показателей при изменении параметров легочной вентиляции у новорожденных, находящихся на ИВЛ.

Почечная недостаточность у новорожденных в связи с особенностями метаболизма в период адаптации к внеутробной жизни может быть заподозрена только начиная с 3—4-го дня. Даже при агенезии почек нарушения гомеостаза появляются лишь через несколько дней после рождения. Первый месяц жизни, по-видимому, условно можно разделить на три периода, во время которых происходит смена ведущих этиологических факторов, патологически изменяющих функцию почек:

- Первые 3—4 дня после рождения преобладает *функциональная почечная недостаточность,* осложняющая тяжелую асфиксию новорожденных, синдром дыхательных расстройств, ранний (чаще всего вызванный стрептококком В) сепсис.
- В течение 5—10 дней проявляются последствия перенесенной гипоксии, *синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в виде канальцевого или коркового некроза почек.* В то же время разворачивается симптоматика почечной недостаточности вследствие тромбоза почечных артерий и агенезии почек.
- С конца первой недели жизни главенствующую роль в этиологии играют двусторонние *пороки развития почек* (поликистоз, гидронефроз и мегауретер), а также воспалительные процессы (сепсис, вызванный грамотрицательной микрофлорой, апостематозный нефрит, вторичный пиелонефрит).

Патогенез почечной недостаточности в период новорожденное™ прежде всего связан с гипоксией, сопровождающей асфиксию и синдром дыхательных расстройств. Гипоксия вызывает комплекс нейроэндокринных изменений (гиперкатехоламинемию, гиперальдостеронизм, увеличение секреции ренина, антидиуретического гормона и др.), которые в конечном итоге приводят к вазоконстрикции и нарушению перфузии почек. Процесс усугубляют метаболи-

ческий ацидоз и ДВС-синдром, являющиеся обязательными спутниками глубокой гипоксии. Как следствие этих нарушений у больного развивается олигоанурия с сопутствующими расстройствами метаболизма. Резкое снижение почечного кровотока характерно также для септицемии при стрептококковом и грамотрицательном сепсисе, протекающем по типу септического шока.

При тромбозе почечных артерий, развитию которого способствуют введение гипертонических растворов в сосуды пуповины, дегидратация, септицемия, может погибнуть вся паренхима почки.

При пороках развития мочевыделительной системы почечная недостаточность в период новорожденное™ проявляется только в двух случаях:

1. Врожденное отсутствие более 80% массы действующих нефронов, что встречается при агенезии почек, младенческом типе поликистоза и распространенной дисплазии почечной ткани.

2. Двусторонние обструктивные уропатии (гидронефроз, мегауретер).

Последние нередко сочетаются с дисплазией нефронов, поэтому в послеоперационном периоде после ликвидации обструкции функция почек восстанавливается далеко не всегда. В генезе почечной недостаточности при обструктивной уропатии важная роль принадлежит нарушению уродинамики и повышению внутрилоханочного и внутриканальцевого давления. Следствием этого являются атрофия эпителия дистальных канальцев, снижение почечного кровотока. Подобная постренальная недостаточность — обычно канальцевого типа с нарушением концентрационной, натриурической и ацидурической функции почек.

Азотемия проявляется только в тех случаях, когда есть сочетанная дисплазия почечной ткани или присоединяется инфекция.

Почечную недостаточность при урологических заболеваниях усугубляет вторичный пиелонефрит, который при двустороннем процессе может вызвать декомпенсацию, а при односторонней аномалии — нарушение функции обеих почек. Условиями, предрасполагающими к бактериальному инфицированному процессу при обструктивной уропатии, являются повышение внутричерепного давления и сопровождающая его усиленная экссудация в мозговом слое почки, что обусловливает лимфатический и венозный стаз. На этом фоне урогенное (при пузырно-лоханочных рефлюксах) или гематогенное проникновение кишечной палочки или стафилококка быстро приводит к воспалительному процессу у новорожденных. Наиболее тяжелой формой его, осложняющейся анурией и часто заканчивающейся смертью, является апостематозный нефрит. Инфицирование в этих случаях гематогенное. Эмболия артериол коркового слоя (наиболее васкуляризованного) ведет к появлению гнойно-некротических участков, или апостем, усиливается за счет воспалительного отека, что в легких случаях заканчивается тубулоинтерстициальным синдромом, в тяжелых — корковым некрозом почки.

У новорожденных почечная недостаточность может быть лекарственного происхождения на фоне применения аминогликозидов (канамицина, гентамицина и др.) и связана с повреждением клубочкового аппарата. Неофротоксичность йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ объясняется их высокой осмолярностью, которая колеблется в пределах 1300—1950 мосм/л. Возникающее под их влиянием резкое повышение осмолярности плазмы у новорожден-

ных чревато внутричерепными кровоизлияниями (у недоношенных), тромбозом почечных артерий, корковым некрозом.

Клиническая картина почечной недостаточности новорожденных зависит от ее течения. В начальной стадии острой почечной недостаточности (ОПН) в клинической картине преобладают симптомы того патологического процесса, который осложняется повреждением почек (асфиксия новорожденных, синдром дыхательных расстройств, шок, диссеминированное внутрисосудистое свертывание на фоне сепсиса и гипоксии). Олигурия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, азотемия обычно затушевываются проявлениями основного заболевания. В данный период чрезвычайно важно своевременно выявить и предотвратить тот момент, когда функциональные изменения в почках сменяются органическим поражением. У новорожденных функциональная почечная недостаточность встречается значительно чаще, чем в более старшем возрасте. Это можно объяснить относительно высоким сопротивлением почечному кровотоку при низком перфузионном давлении, повышенной чувствительностью к гиповолемии, гипоксии и ацидозу. Скорость развития и тяжесть органических изменений определяются степенью и длительностью повреждающего воздействия. Тем не менее ранее 3—4-го дня жизни постнатальное органическое повреждение почек, как правило, не успевает развиться. Имеют также значение гестационныи возраст ребенка (чем он меньше, тем тяжелее процесс) и адекватность лечения (оксигенотерапии и ИВЛ).

Дифференциальный диагноз функциональных и органических нарушений в начальном периоде ОПН проводят с учетом реакций ребенка на терапию и результатов дополнительного лабораторного обследования. Первой и самой простой манипуляцией должна быть катетеризация мочевого пузыря. Она позволяет сразу исключить интравезикальную обструкцию как причину олигурии. Кроме того, катетеризация необходима для оценки второго дифференцированного теста — водной нагрузки. В течение 1 часа новорожденному вводят внутривенно 20 мл/кг инфузионной среды (5% раствор глюкозы и 0,85% раствор натрия хлорида — 3:1) с последующим однократным назначением лазикса (2—3 мг/кг). При функциональных расстройствах после пробы диурез должен превышать 3 мл/кг/ч.

Мы считаем противопоказанной у новорожденных нагрузочную пробу с маннитолом, так как она из-за низкой концентрационной способности почек в этом возрасте может давать ошибочные результаты и осложняться гипергидратацией, в том числе и отеком легких. Кроме того, у недоношенных детей гиперосмолярность плазмы после маннитола повышает возможность возникновения внутричерепных кровоизлияний.

Лабораторная дифференциальная диагностика прежде всего должна быть основана на исследовании мочи и концентрационных коэффициентах (КК), учитывающих соотношение концентраций натрия и азотистых продуктов в моче и крови. Для этой цели у новорожденных используют индекс экскреции натрия (3Na) и индекс почечной недостаточности (ИПН). Их рассчитывают по следующим формулам:

$$\frac{\text{концентрация натрия в моче} \cdot \text{концентрация натрия в плазме}}{\text{концентрация креатинина в моче} : \text{концентрация креатинина в плазме}}$$

Все концентрации — в ммоль/л.

$$\text{ИПН} = \frac{\text{концентрация натрия в моче}}{\text{концентрация креатинина мочи: концентрация креатинина плазмы}}$$

В таблице 22.9 представлены лабораторные показатели при различных видах почечной недостаточности.

Сохранение олигурии у новорожденного ребенка после того как под влиянием терапии у него нормализуется системная гемодинамика и газовый состав крови, почти всегда свидетельствует об органическом изменении нефрона.

Клиническая симптоматика О П Н , обусловленной канальцевым или корковым некрозом почек, проявляется с третьих-четвертых суток жизни. Кардинальным ее симптомом является стойкое не поддающееся терапии снижение диуреза ниже 1 мл/кг/ч. Олигурия может сменяться анурией. Олигоанурия сочетается с нарушениями ЦНС (угнетение, судороги), деятельности ЖКТ (анорексия, рвота, неустойчивый стул), дыхательной недостаточностью (обычно шунтодиффузного типа) и сердечно-сосудистыми расстройствами (тахикардия, реже «ригидная» брадикардия, артериальная гипертензия). Стойкое повышение АД на фоне анурии и предшествующих дегидратации, полицитемии, инфузий в пупочные сосуды должно всегда наводить на мысль о возможности тромбоза почечных артерий. Все разнообразие проявлений О П Н укладывается в четыре клинико-лабораторных синдрома: гипергидратации, расстройств КОС, нарушения обмена электролитов и уремической интоксикации.

Гипергидратация характеризуется прогрессивным нарастанием отеков (у недоношенных детей склеремы) вплоть до анасарки, отека легких, эклампсии.

Характер расстройств КОС зависит от соотношения между нарушением кислотно-выделительной функции почек и влиянием осложнений со стороны дыхательной системы и ЖКТ. В неосложненных случаях типичен метаболический ацидоз, сочетающийся с ацидотическим дыханием и респираторным алкалозом. При осложнениях ацидоз сменяется метаболическим алкалозом (длительная рвота) или сочетается с дыхательным ацидозом (отек легкого).

Таблица 22.9

Дифференциально-диагностические критерии почечной недостаточности с олигурией

(по Матеу, 1980, с изменениями)

Показатель	Острая почечная недостаточность (обычно ренальная)	Функциональная почечная недостаточность (обычно преренальная)
Осмолярность мочи, мОсм/л	Менее 400	Более 400
Осмолярность мочи/осмолярность плазмы	Менее 1,0	Более 1,3
КК натрия	0,4-0,3	0,2-0,3
КК мочевины	Менее 10	30 и более
КК креатинина	Менее 15	30 и более
ИПН	Более 3,0	Менее 3,0
^{3}Na	Более 3,0	Менее 3,0
Ответ на введение жидкости + Фуросемид	Отсутствует	Есть

Синдром расстройств электролитного обмена в типичных случаях характеризуется гипонатриемией, гипохлоремией, гиперфосфатемией, гиперкальциемией в сочетании с клиническими симптомами, отражающими прежде всего влияние этих нарушений на ЦНС и кровообращение (сомнолентность или кома, судороги, расстройства сердечного ритма и др.). При О П Н можно было бы ожидать гиперкалиемии как патогномоничного лабораторного признака, однако у части больных, несмотря на резкое уменьшение диуреза, уровень калия в плазме снижается. Гипокалиемию в этих случаях обусловливают рвота и профузные поносы, которые способствуют избыточному выделению калия из организма даже в условиях анурии.

Уремическая интоксикация клинически проявляется беспокойством или заторможенностью, неукротимыми рвотой, диареей, признаками сердечно-сосудистой недостаточности. По лабораторным данным, у новорожденных степень азотемии более четко отражает уровень креатининемии, а не повышение концентрации мочевины.

Лечение в период олигоанурии включает коррекцию волемических нарушений, гиперкалиемии, азотемии, метаболического ацидоза. В зависимости/бт толерантности к грудному молоку полностью прекращают или частично ограничивают питание через рот. Внутривенно назначают концентрированную глюкозу 10—15% и 2% натрия гидрокарбонат. Количество жидкости на сутки равно перспирации, диурезу за предыдущие сутки и количеству патологических потерь со стулом. Перспирация у новорожденных составляет 1,2 мл/кг/ч или 25 мл/кг/сут. Гиперкалиемия выше 8 ммоль/л требует проведения экстренных мероприятий в виде назначения препаратов кальция, промывания желудка содовым раствором, назначения ионообменных смол. При некорригируемой гиперкалиемии, стойком метаболическом ацидозе, появлении на фоне гиперволемии нарастающей сердечной недостаточности требуется включение в комплекс лечебных методов внепочечного очищения (перитонеальный диализ, гемодиализ).

Прогноз при О П Н у новорожденных крайне неблагоприятный, летальность составляет 50%, а у 80% выживших развивается хроническая почечная недостаточность (Seri I. et al., 1998).

Глава XXIII. ХИРУРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Хирургическая патология новорожденных чрезвычайно разнообразна; в первую очередь это пороки развития разных органов и систем. Нередко они сочетаются с врожденными заболеваниями. В данном учебнике не представлены все виды хирургической патологии новорожденных, поскольку, во-первых, он предназначен не для хирургов, а для педиатров-неонатологов; во-вторых, существует несколько отечественных учебников и руководств по детской хирургии и хирургии новорожденных, где хирургическая патология этой возрастной группы представлена в полном объеме. Тем не менее мы сочли необходимым включить в учебник раздел хирургических заболеваний новорожденных, описав в нем в основном ту патологию, которая проявляется остро, обусловливает тяжесть состояния, требует неотложной диагностики в родильном доме и квалифицированной помощи на догоспитальном этапе. В этом разделе мы практически не касаемся хирургического лечения, характера и выбора методов оперативных вмешательств, техники операций, ибо все перечисленное студент изучает в курсе детской хирургии.

АНТЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Возможности пренатальной диагностики врожденных нарушений развития и их эффективной перинатальной и постнатальной коррекции стремительно расширяются. Патологические состояния, которые 10 лет назад были абсолютным показанием для прерывания беременности, в настоящее время могут быть успешно и эффективно корригированы с хорошим медико-социальным прогнозом в отношении дальнейшего развития ребенка.

Основным методом пренатальной диагностики пороков развития является ультразвуковое исследование, оно позволяет выявить различные варианты врожденной кишечной непроходимости, диафрагмальные грыжи, наружные «опухоли» (тератомы крестцово-копчиковой области, омфалоцеле) и т.д. Однако это не единственная задача ультразвукового исследования. Не менее важно правильно и квалифицированно определить дальнейшую тактику ведения беРеменности и родов. Нередкие тактические ошибки, в частности прерывание беременности при обнаружении хирургической патологии плода, независимо °т ее характера, заставляют остановиться на основных положениях, касающих-ся антенатальной диагностики.

Ультразвуковое исследование с целью пренатальной диагностики пороков Развития должно проводиться на трех уровнях, согласно приказу Минздрава

России №457 от 28.12.2000 г. «О совершенствовании пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний у детей»:

- I уровень — *общее акушерское ультразвуковое исследование;* обычно его выполняют врачи женских консультаций. Цель исследования на этом уровне — определение «нормы» или наличия «отклонений от нормы».
- II уровень — *специализированное пренатальное ультразвуковое исследование;* выполняется в медико-генетических центрах, специализированных ультразвуковых отделениях родильных домов и медицинских ВУЗов). Цель исследования — разрешение всех вопросов относительно наличия или отсутствия нарушений развития плода, возникших при исследовании на первом уровне.
- III уровень — *экспертное пренатальное ультразвуковое исследование,* выполняемое для постановки окончательного диагноза и определения тактики дальнейшего ведения беременности. Исследования на этом уровне выполняются с использованием новейших технологий и специализированных методов исследования (допплерометрия, эхокардиография, нейросонография, инвазивные методы — хорион/плацентобиопсия, амниоцентез, кордоцентез). Оценка результатов исследования на III уровне должна проводиться совместно с генетиками, детскими хирургами, неонатологами, педиатрами, кардиологами и другими специалистами.

При выявлении путем ультразвукового исследования хирургической патологии плода решающее слово в определении дальнейшей тактики принадлежит хирургу-неонатологу, при этом прежде всего должен быть решен вопрос, является ли выявленный порок корригируемым или нет. К некорригируемым порокам развития относятся:

- тяжелые пороки развития головного мозга — анэнцефалия, микроцефалия, выраженная гидроцефалия;
- некоторые комбинированные пороки развития сердца, например, гипоплазия левых его отделов;
- сросшиеся двойни с общими внутренними жизненно важными органами;
- спинномозговые грыжи больших размеров с нарушением функции нижних конечностей и гидроцефалией;
- сложная комбинация пороков развития.

Выявление некорригируемых пороков развития является показанием к прерыванию беременности. При наличии у плода корригируемого порока тактика может быть различной. Так, при наружном опухолевидном образовании больших размеров необходимо родоразрешение путем планового кесарева сечения (опасность разрыва во время родов как опухолевидного образования ребенка, так и родовых путей матери). При выявлении кишечной непроходимости ребенка в обязательном порядке переводят в хирургический стационар сразу после рождения не только до развития осложнений, но и до начала клинических проявлений порока. Здесь приведены лишь отдельные примеры различной тактики, но и из них видно, насколько сложно порой бывает правильно оценить характер обнаруженной патологии, возможности ее коррекции и определить рациональную дальнейшую тактику. Именно поэтому во всех случаях выявления хирургической патологии плода необходима консультация хирурга-неонатолога.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Омфалоцеле (грыжа пупочного канатика) — тяжелый порок развития брюшной стенки, при котором органы брюшной полости, пролабируя через дефект брюшной стенки в области пупочного кольца, располагаются под оболочками пупочного канатика. Характерна большая частота сопутствующих пороков развития жизненно важных органов и систем. Из сочетанных аномалий наиболее часты пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой сферы, лица и черепа.

Диагностика омфалоцеле не представляет сложности, однако при малых размерах грыжевого выпячивания оно может быть принято за широкую пуповину. Подобная диагностическая ошибка приводит к тяжелым последствиям — повреждению при перевязке и отсечении пуповины находящихся в грыже органов брюшной полости (кишки, сальника). Во избежание указанного осложнения при наличии у новорожденного широкого основания пуповины необходим тщательный осмотр ее с целью исключения омфалоцеле. Если внимательное обследование не позволяет разрешить диагностические сомнения, целесообразно перевязать и отсечь пуповину, отступя от основания канатика, на том уровне, где она имеет нормальный вид, с тем, чтобы на следующий день произвести вторичную хирургическую обработку у основания канатика, убедившись в отсутствии порока. Помогает в этом случае рентгенологическое обследование: рентгенограмма в боковой проекции выявляет непрерывность «хода» брюшной стенки и отсутствие вне последней кишечных петель, заполненных газом.

Быстрое высыхание тончайших оболочек грыжи, приводящее к их склеиванию с подлежащими органами, возможность разрыва оболочек при выпячиваниях больших размеров определяют тактику при данном пороке на догоспитальном этапе: немедленный перевод ребенка в специализированный хирургический стационар («из рук неонатолога — в руки хирурга»), независимо от размеров грыжи, массы тела ребенка, сопутствующих пороков, осложнений. Даже в тех случаях, когда показано консервативное лечение, с первых часов жизни ребенка оно должно проводиться в хирургическом стационаре. Однако следует подчеркнуть, что консервативное лечение омфалоцеле в последние годы, по мере развития реаниматологии и улучшения реанимационной поддержки, применяется в крайне ограниченных случаях, когда по тем или иным причинам предполагается отложить оперативное вмешательство. Подобная тактика может быть использована при огромных грыжах пупочного канатика или при их сочетании с множественными тяжелыми пороками развития. В преобладающем большинстве случаев проводится оперативное лечение омфалоцеле.

Поверхность грыжевого выпячивания необходимо в родильном доме закрыть салфетками, смоченными теплым антисептическим раствором (фурацилин, риванол).

Омфалоцеле может быть одним из компонентов синдрома Беквита — Видемана, для которого характерна комбинация грыжи пупочного канатика, макроглоссии, гигантизма внутренних органов. Указанное сочетание определило ещё одно название данного синдрома — «синдром OMG» (omphalocele, rnacroglossia, gigantism). Один из перечисленных компонентов синдрома Бек-

вита—Видемана в редких случаях может отсутствовать, в частности, аномалия пуповины может быть представлена не омфалоцеле, а широкой пуповиной с извитыми сосудами. Но чаще всего имеются все три компонента, в разной степени выраженные. Хотя лечение омфалоцеле при синдроме Беквита—Видемана не отличается от такового при данном пороке как изолированной аномалии, однако необходимо помнить, что для этого синдрома может быть характерна гипогликемия, связанная с гигантизмом и гиперплазией поджелудочной железы и требующая соответствующего своевременного экстренного лечения (введения концентрированных растворов глюкозы). Кроме того, в отдаленные сроки послеоперационного периода у детей с указанным синдромом чаще, чем в популяции, развиваются опухоли гигантски развитых органов (в частности, опухоль Вильмса), поэтому пациенты с синдромом Беквита—Видемана подлежат тщательному диспансерному наблюдению в течение всего периода детства.

Гастрошизис — порок развития передней брюшной стенки, при котором органы брюшной полости пролабируют наружу (эвентрация) через дефект брюшиной стенки, примыкающей к основанию пуповины. Дефект в подавляющем большинстве случаев расположен справа от основания пуповины и имеет^малые размеры (до 3 см в диаметре), каким бы большим ни был объем эвентрированных органов.

В течение длительного времени гастрошизис под названием «внутриутробная эвентрация» рассматривался как осложнение омфалоцеле (внутриутробный разрыв оболочек), в то время как этот порок является самостоятельным, не связанным с омфалоцеле.

Дифференциальная диагностика с грыжей пупочного канатика проста, но чрезвычайно важна.

Основным отличием гастрошизиса от омфалоцеле является наличие нормально сформированной пуповины. Эвентрированными бывают только органы желудочно-кишечного тракта (желудок, кишечник, но не печень!), значительно измененные. Кишечные петли в состоянии перитонита — гиперемированы, расширены, отечны, не перистальтируют, покрыты вместе с брыжейкой фибринозным налетом в виде футляра. При гастрошизисе, в отличие от омфалоцеле, крайне редко бывают сопутствующие пороки развития других органов и систем, в то же время достаточно часты аномалии эвентрированных отделов желудочно-кишечного тракта, а именно: врожденно короткий кишечник, отсутствие четкой дифференциации кишечника на толстую и тонкую кишку, пороки ротации и фиксации, атрезии и т.д. Дети с гастрошизисом в большинстве случаев недоношенные, в то время как новорожденные с грыжей пупочного канатика чаще всего не только доношенные, но и имеют большую массу тела при рождении.

Тактика при гастрошизисе на догоспитальном этапе несколько отличается от таковой при омфалоцеле. Поскольку у детей с гастрошизисом открыта большая теплоотдающая поверхность эвентрированных органов (не говоря уже об общей термолабильности из-за морфологической и функциональной незрелости), то одна из наиболее серьезных задач ведения таких новорожденных на догоспитальном этапе — предотвращение их охлаждения, так как гипотермия новорожденных вызывает тяжелые нарушения обмена веществ, метаболизма клеток и тканей, прогрессирующий метаболический ацидоз, кровоизлияния в ве-

щество и желудочки мозга. Эти осложнения порой сводят на нет все усилия по лечению детей с гастрошизисом. Для предотвращения охлаждения ребенка эвентрированные органы сразу после рождения покрывают сухой стерильной ватно-марлевой повязкой либо помещают в стерильный пластиковый пакет и покрывают его затем ватно-марлевой повязкой. Не следует покрывать эвентрированные органы стерильными салфетками, смоченными теплым раствором фурацилина, поскольку влажная повязка, первоначально теплая, быстро охлаждается, и ребенок лежит в компрессе из холодного влажного белья. Не стоит опасаться контакта эвентрированных органов с сухой тканью — она не может повредить кишечную стенку, поскольку серозная оболочка кишки при гастрошизисе покрыта слоем фибрина, защищающим кишечник от внешнего воздействия. Поддержание температуры тела обеспечивают помещением малыша в кувез с температурой 37°С **и** влажностью, близкой к 100%.

Ребенка с гастрошизисом необходимо немедленно госпитализировать в специализированный хирургический стационар.

Нарушение обратного развития желточного и мочевого протоков. Омфаломезентериальный проток, соединяющий среднюю кишку с желточным мешком, при нормальном развитии облитерируется на 5—6-й неделе внутриутробной жизни. При нарушении этого процесса возникают разнообразные пороки развития, из которых наиболее частым является незаращенный желточный проток.

Полный кишечный свищ пупка (основное клиническое проявление незаращенного желточного протока) имеет яркую клиническую картину, и диагностика его несложна. После отпадения остатка пуповины (как правило, позднего) из пупочной ранки начинает выделяться кишечное содержимое. Хотя сам по себе кишечный свищ пупка не является тяжелым пороком развития, осложнения его могут быть чрезвычайно опасными для жизни новорожденного. Так, заворот кишки вокруг протока может привести к быстрому и тяжелому нарушению кровообращения, а эвагинация кишки через проток — к ущемлению и некрозу кишки. Возможность развития указанных грозных осложнений определяет тактику при незаращенном желточном протоке: сразу по установлении диагноза ребенок должен быть переведен в хирургический стационар для оперативного вмешательства. Операция показана и в том случае, когда незаращенный желточный проток спонтанно закрылся, и пупочная ранка заэпителизировалась. Опасность указанных выше осложнений при этом остается, потому и показано оперативное вмешательство.

***Незаращенный** урахус* также проявляется свищом (мочевым) пупка, однако ему не свойственны осложнения, характерные для незаращенного желточного протока. Отсутствие подобных осложнений определяется анатомическими особенностями урахуса, проходящего в брюшной стенке, а не в свободной брюшной полости. В случае самостоятельного закрытия урахуса, чему может способствовать отведение мочи при помощи постоянного мочевого катетера, оперативное вмешательство не показано. Однако при широком незаращенном Урахусе, не имеющем тенденции к спонтанному закрытию (несмотря на отведение мочи), хирургическое вмешательство необходимо, учитывая возможность инфицирования мочевых путей. Поэтому ребенок с незаращенным урахусом также требует перевода в хирургический стационар, но не столь экстренного, как при незаращенном желточном протоке.

Пупочная грыжа — один из самых частых пороков развития брюшной стенки.

Клиническая картина зависит от размеров пупочного кольца. При малых его размерах постоянных внешних проявлений пупочной грыжи может не быть. Лишь при беспокойстве ребенка появляется выпячивание в области пупка. При пальпации пупка палец «проваливается» в брюшную полость, при этом четко определяются размеры пупочного кольца.

При значительных размерах пупочного кольца и соответственно грыжи постоянно видна припухлость в области пупка, увеличивающаяся при беспокойстве и натуживании ребенка.

Содержимым пупочной грыжи обычно являются кишечные петли, свободно вправляющиеся в брюшную полость при легком надавливании на грыжевое выпячивание.

Пупочные грыжи у детей склонны к самоизлечению, даже при довольно больших размерах пупочного кольца и грыжевого выпячивания, причем спонтанное излечение скорее является правилом, чем исключением. Поэтому лече/ние всегда надо начинать с консервативных мероприятий: массажа живота, выкладывания на живот, лейкопластырной повязки. Указанный комплекс доджен проводиться лишь после полного заживления пупочной ранки и при отсутствии изменений кожи, в том числе воспалительных, в области пупка. Успех консервативного лечения в значительной мере зависит от правильности наложения лейкопластырной повязки. Пластырь накладывается широкой полосой (желательно 4 см) от одной поясничной области до другой. При этом грыжевое выпячивание вправляется пальцем, а прямые мышцы живота соединяются над пупочным кольцом в виде двух продольных складок. При правильном наложении пластыря эти складки должны под пластырем остаться (не расправиться). Пластырная повязка не снимается в течение 10 дней. Если после снятия повязки выявляется, что пупочное кольцо не сомкнулось, и грыжа осталась, то повязку можно наложить еще на 10 дней. Обычно 3-кратного наложения повязки (3 раза по 10 дней) бывает достаточно для излечения. Если консервативное лечение оказалось неэффективным, производится оперативное вмешательство. Многочисленными исследованиями документально показано, что если пупочная грыжа сохраняется после 3–5 лет, то вряд ли она закроется спонтанно, чем и определяются сроки оперативного вмешательства — после 4–5 лет.

Паховые грыжи, являясь частой аномалией, редко диагностируются в период новорожденное™ и, как правило, лишь при наличии осложнений. Однако следует подчеркнуть, что у недоношенных детей, по сравнению с доношенными, риск развития паховых грыж значительно выше и достигает, по некоторым данным, 30% (удоношенных— 1—5%).

Клиническая картина. В паховой области определяется опухолевидное образование, появляющееся обычно при беспокойстве ребенка и исчезающее в спокойном состоянии. У мальчиков на стороне грыжи бывает увеличена половина мошонки, у девочек может определяться припухлость половой губы. При пальпации и осторожном надавливании грыжевое выпячивание свободно вправляется в брюшную полость, как правило, с «урчанием», поскольку содержимым грыжи обычно являются кишечные петли.

Неосложненные паховые грыжи у мальчиков обычно дифференцируют с водянкой яичка и кистой семенного канатика, также неосложненными.

При водянке яичка или кисте семенного канатика припухлость не меняется в размерах, более четко отграничена, «просвечивает» в проходящем свете, не вправляется в брюшную полость. Однако дифференциальная диагностика этих видов патологии не имеет принципиального значения, так как и паховые грыжи, и водянка яичка подлежат оперативному лечению в возрасте после 6 мес. Сроки (возраст) вмешательства обусловлены тем, что переход ребенка в вертикальное положение после 6 мес. увеличивает риск ущемления грыжи. При ущемлении паховой грыжи появляется приступообразное беспокойство ребенка, припухлость не исчезает вне приступа беспокойства и не вправляется при надавливании. В дальнейшем, если грыжа самостоятельно не вправится, появляются симптомы таких грозных осложнений, как кишечная непроходимость или перитонит.

Лечение ущемленной паховой грыжи может быть как консервативным, так и оперативным. Консервативное лечение возможно в первые часы после ущемления и при отсутствии симптомов осложнений. Оно заключается в осторожном вправлении грыжевого выпячивания. Вправление должно проводиться без всяких усилий, желательно в ванночке с теплой водой. При этом необходимо придать ребенку положение с приподнятым «ножным концом» и осуществлять медикаментозную седатацию. При большой давности ущемления (более 6 ч) или наличии симптомов осложнений (перитонит, кишечная непроходимость) показано оперативное вмешательство без попыток консервативного вправления.

В тех случаях, когда у недоношенного ребенка, поступившего в стационар после рождения, паховая грыжа обнаруживается как сопутствующая патология на фоне другого (основного) заболевания, операция должна быть произведена до выписки больного из стационара.

АТРЕЗИЯ ПИЩЕВОДА

Атрезия пищевода — один из самых частых пороков развития пищевода. Из описанных многочисленных вариантов аномалии наибольшее значение имеет самый частый ее вид — атрезия пищевода с нижним трахеопищеводным свищом.

Клиническая картина довольно яркая: с первых часов жизни изо рта и носа ребенка выделяется пенистая слизь, которая после отсасывания вновь накапливается. Неизбежно развивается аспирационная пневмония. Если ребенка, не поставив диагноз, начинают кормить, то состояние прогрессивно ухудшается: нарастают симптомы аспирационной пневмонии, дыхательной недостаточности. Эпизоды ухудшения состояния четко связаны с кормлением. Молоко при этом выливается через нос и рот. Особенно тяжелое состояние и быстрое ухудшение отмечается у детей с атрезией пищевода и широким нижним трахеопищеводным свищом. Наличие широкого соустья способствует поступлению значительной части воздуха при дыхании не в легкие, а в пищеварительный тракт, при этом отмечается вздутие живота, в свою очередь, ограничивающее экскурсии легких. Кроме того, через широкое соустье может отмечаться массивный заброс желудочного содержимого в трахеобронхиальное дерево.

Не будет преувеличением сказать, что диагностика атрезии пищевода не только проста, но может быть практически всегда осуществлена до начала клинических проявлений порока. Абсолютным в диагностике атрезии пищевода является следующее правило: диагноз должен быть поставлен до первого кормления. Зондирование пищевода у каждого новорожденного ребенка сразу после рождения позволяет достоверно диагностировать аномалию. При данном пороке зонд не проходит в желудок, останавливаясь (ощущается препятствие) в 8—12 см от края десен. Подтвердить диагноз можно при помощи пробы Элефанта, которая заключается во введении через зонд шприцем в пищевод 10 мл воздуха. При атрезии пищевода быстро введенный воздух с характерным шумом выходит обратно через нос и рот (проба положительная), при нормальной проходимости пищевода — бесшумно проходит в желудок (проба отрицательная).

Зондирования пищевода и проверки пробы Элефанта вполне достаточно в родильном доме для диагностики атрезии пищевода. Возможно выявление[7] атрезии пищевода и антенатально. При антенатальном УЗИ увидеть слепо заканчивающийся верхний сегмент пищевода не всегда удается. Однако заподозрить эту патологию до родов позволяет обнаружение многоводия, отсутствие визуализации желудка у плода при повторных УЗИ, а также выявление других пороков развития, часто сочетающихся с атрезией пищевода. Частота сочетанных аномалий при атрезии пищевода превышает 50%. Это прежде всего врожденные пороки сердца, ЖКТ, скелета. Довольно высока частота и хромосомных болезней, преимущественно трисомии по 21-й паре хромосом. Для атрезии пищевода характерны и определенные комбинации нескольких пороков у одного больного. Именно факт частого сочетания атрезии пищевода с некоторыми аномалиями явился основанием для выделения и описания VACTERL-ассоциации (V — вертебральные пороки, A — аноректальные, C — кардиальные, T — трахеальные, E — эзофагеальные, R — ренальные, L — пороки конечностей).

Контрастное рентгенологическое исследование (категорически противопоказано применение бариевой взвеси) целесообразно проводить в специализированном стационаре.

При первых подозрениях атрезии пищевода, подтвержденных положительной пробой Элефанта, ребенку должна быть проведена интубация с целью санации дыхательных путей, что позволяет снизить риск развития аспирационной пневмонии. После интубации больной находится на самостоятельном дыхании через интубационную трубку. Выраженная дыхательная недостаточность, требующая перевода на искусственную вентиляцию легких и сочетающаяся со вздутием живота, чаще всего свидетельствует о наличии атрезии пищевода с широким нижним трахеопищеводным свищом.

Следующим шагом, который должен предпринять врач родильного дома, является срочный перевод ребенка в специализированный хирургический стационар.

При своевременной постановке диагноза атрезии пищевода (в первые-вторые сутки жизни) необходимости в парентеральном питании на догоспитальном этапе нет. В случае поздней диагностики важен выбор метода внутривенного введения жидкости. При данном пороке противопоказана катетеризация

подключичной вены. Это связано с возможностью осложнений указанной манипуляции. Так, при возникновении в результате катетеризации подключичной вены гематомы средостения невозможно наложение анастомоза пищевода, находящегося в средостении.

ВРОЖДЕННЫЙ ИЗОЛИРОВАННЫЙ ТРАХЕОПИЩЕВОДНЫЙ СВИЩ

Если атрезия пищевода — один из самых частых пороков развития пищевода, то врожденный изолированный трахеопищеводный свищ (без атрезии пищевода) встречается редко и еще более редко своевременно диагностируется. Клинические проявления этого порока зависят от ширины сообщения пищевода с трахеей. Чем шире соустье, тем более бурно и рано возникают клинические симптомы. При любом виде врожденного изолированного трахеопищеводного свища основным его проявлением является нарушение дыхания (цианоз, одышка, кашель, поперхивание), возникающее во время кормления ребенка. Именно эта связь нарушений дыхания с кормлением — кардинальный симптом, отличающий пищеводно-трахеальное соустье от других видов патологии новорожденных, проявляющихся дыхательными расстройствами. При широком свище дыхательная недостаточность бывает столь тяжелой, что требует перевода ребенка на ИВЛ. Отсасывание при этом из интубационной трубки (из трахеи) желудочного содержимого делает диагноз трахеопищеводного свища несомненным.

Большие диагностические трудности возникают при узких сообщениях пищевода с трахеей. В таких случаях важную роль в дифференциальной диагностике играет перевод ребенка на зондовое кормление, которое не только является дифференциально-диагностическим приемом, но и лечебным мероприятием в том случае, если у ребенка действительно имеется трахеопищеводный свищ. При наличии данной патологии зондовое кормление быстро приводит к улучшению состояния и исчезновению признаков аспирационной пневмонии. Если после нескольких дней (3—5) зондового кормления попытки орального питания вновь приводят к возникновению признаков соустья пищевода с трахеей, диагноз трахеопищеводного свища становится достаточно достоверным. Основным способом окончательного его подтверждения является трахеобронхоскопия с введением красящих растворов (метиленовый синий) в пищевод. Данное исследование должно производиться только в специализированном стационаре.

В том случае, когда при подозрении на трахеопищеводный свищ после нескольких дней зондового питания естественное вскармливание через рот переносится ребенком без каких-либо нарушений дыхания, необходимо продолжить поиски причин имевшейся клинической картины, поскольку диагноз трахеопищеводного свища становится сомнительным.

ВРОЖДЕННАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ

Кишечная непроходимость у новорожденных врожденного характера — один из самых частых поводов для госпитализации в хирургический стационар и оперативного вмешательства.

Этиология. Причины врожденной кишечной непроходимости многообразны и могут быть подразделены на три основные группы: нарушения формирования самой кишечной трубки (атрезии, стенозы, мембраны), аномалии ротации и фиксации «средней кишки», пороки развития других органов, приводящие к сдавлению кишечной стенки (кольцевидная поджелудочная железа, сдавление кишки сосудами, опухолевидными образованиями и т.д.). Несколько обособленно стоит мекониальная кишечная непроходимость, обусловленная закупоркой подвздошной кишки очень вязким (плотным) меконием. Обычно мекониевый илеус является одним из проявлений кистофиброза поджелудочной железы при муковисцидозе, но все чаще описываются случаи мекониальной кишечной непроходимости без муковисцидоза и кистофиброза поджелудочной железы. Причина вязкости мекония при этой «доброкачественной» форме мекониевого илеуса до настоящего времени не выяснена.

Столь краткое изложение в данном руководстве причин врожденной кишечной непроходимости объясняется тем, что на догоспитальном этапе в родичьном доме важна диагностика самого клинического синдрома кишечной непроходимости вне зависимости от причин, ее вызвавших. Даже для хирурга-неонатолога порой имеет значение сам факт наличия врожденной кишечной непроходимости, причины же ее уточняются во время оперативного вмешательства.

В большинстве случаев врожденная кишечная непроходимость у новорожденных проявляется остро в первые дни и даже часы жизни. При некоторых аномалиях (в основном при ротации и фиксации «средней кишки») ее течение может приобретать рецидивирующий характер. В зависимости от уровня препятствия для прохождения кишечного содержимого врожденная непроходимость подразделяется на высокую и низкую. К высокой непроходимости относятся те ее варианты, при которых препятствие для прохождения кишечного содержимого локализуется в области двенадцатиперстной кишки; низкой — непроходимость любых отделов тощей, подвздошной и толстой кишки. Врожденная низкая кишечная непроходимость — это преимущественно тонкокишечная непроходимость.

Подразделение врожденной кишечной непроходимости на высокую и низкую имеет важное значение не только из-за различий в клинических проявлениях, но также в связи с тем, что низкая кишечная непроходимость опасна возможностью развития тяжелых опасных для жизни новорожденного осложнений — перфорации перерастянутой кишечным содержимым кишки, перитонита. Последний может развиваться и без перфорации (до ее возникновения). При высокой кишечной непроходимости скапливающееся в желудке и двенадцатиперстной кишке содержимое может выделяться наружу посредством рвоты и срыгиваний (либо при зондировании желудка и аспирации его содержимого), а поэтому столь грозные осложнения, как при низкой непроходимости, практически не встречаются. Исключение составляют лишь пороки ротации и фиксации «средней кишки», частым компонентом которых является заворот, а поэтому картина высокой непроходимости, характерная для этих пороков, может осложниться нарушением кровообращения кишечной стенки и перитонитом.

Клиническая картина высокой кишечной непроходимости. Ведущим симптомом является рвота, появляющаяся в первый день (чаще даже в первые часы)

жизни. Рвота обильная, желудочным содержимым (иногда с примесью желчи), нечастая (1 раз в 3–4 ч). Если, не заподозрив кишечной непроходимости, ребенка начали кормить, то рвота связана с кормлением — возникает вскоре после него. Количество рвотных масс примерно соответствует количеству полученного во время кормления молока, а иногда и превышает объем кормления. Обильная рвота может довольно быстро приводить к эксикозу и развитию аспирационной пневмонии.

Меконий при высокой кишечной непроходимости отходит, стула же в последующем нет. Важным косвенным симптомом непроходимости является длительное отхождение мекония (иногда в течение 5–6 дней) малыми порциями, что объясняется замедленной перистальтикой кишечника, не заполняющегося кишечным содержимым.

При осмотре ребенка с высокой кишечной непроходимостью может отмечаться вздутие живота в верхних отделах, которое исчезает после рвоты или опорожнения желудка при зондировании, а затем возникает вновь. В остальных отделах живот не только не вздут, но даже может быть «запавшим», «лягушевидным».

В общем состоянии ребенка на первый план выступают симптомы обезвоживания.

При *высокой частичной кишечной непроходимости* (мембрана с просветом, стеноз двенадцатиперстной кишки) вышеописанная картина несколько «сглажена», а именно, рвота может появляться не сразу после рождения, а на 2—3-й день жизни, не столь обильная. Медленнее развивается эксикоз. Не отмечается вздутия живота или оно менее выражено. Главное же, что затрудняет обычно диагностику высокой частичной кишечной непроходимости, — это отхождение не только мекония, но в последующем и кала, правда малыми порциями и в динамике в уменьшающемся количестве.

Именно отхождение кала у новорожденных с высокой частичной кишечной непроходимостью чаще всего приводит к ошибкам диагностики, снятию диагноза кишечной непроходимости даже в тех случаях, когда первоначально был заподозрен правильный диагноз. Подобные диагностические промахи объясняются существующим стандартным представлением: «есть стул — значит нет непроходимости». Однако эта «формула» мало применима к детям периода новорожденное™, у которых, как видно из вышеизложенного, при высокой кишечной непроходимости кал может отходить довольно длительное время.

Несмотря на яркую клиническую картину врожденной высокой кишечной непроходимости, ее поздняя диагностика нередко отмечается у новорожденных с синдромом Дауна. Имеющиеся у этих детей симптомы непроходимости (особенно рвоту) обычно объясняют основной патологией (синдромом Дауна). Однако необходимо помнить, что рвота не характерна для синдрома Дауна, в то время как при этом синдроме в 15% случаев встречается врожденная высокая кишечная непроходимость (атрезия или стеноз двенадцатиперстной кишки). Поэтому новорожденных с синдромом Дауна следует рассматривать как группу риска в отношении врожденной высокой кишечной непроходимости и при малейших проявлениях последней активно ее искать. Кроме того, учитывая высокую частоту сочетания высокой кишечной непроходимости с синдромом

Дауна, при антенатальном ее выявлении абсолютно показан кордоцентез и кариотипирование с целью исключения (или подтверждения) синдрома Дауна

Особенности клинической картины высокой кишечной непроходимости при пороках ротации и фиксации «средней кишки». Несмотря на большое количество и разнообразие аномалий этой группы, могут быть выделены и общие черты, определяющие своеобразие клинической картины, присущее почти всем порокам ротации и фиксации. В основе практически любой аномалии вращения лежит незавершенный поворот кишечника, а соответственно, и незавершенная фиксация толстой кишки. Отсутствие нормальной фиксации способствует возникновению заворота. Заворот может возникать как внутриутробно, так и после рождения ребенка. Кроме того, он может быть рецидивирующим. Особенностью заворота «средней кишки» при аномалиях ротации является также вовлечение больших по протяженности участков кишечника, поскольку под «средней кишкой» подразумеваются отделы, из нее развивающиеся: от вертикальной ветви двенадцатиперстной кишки до середины ободочной. При таком «массивном» завороте стремительно могут возникать нарушения кровообращения на большом протяжении с быстрым развитием перитонита. Еще одной особенностью аномалии поворота является порочное развитие брюшинного покрова, что выражается в наличии множественных брюшинных тяжей в брюшной полости, которые собственно и вызывают высокую частичную кишечную непроходимость, поскольку прикрепляются, как правило, к двенадцатиперстной кишке, сдавливая ее.

Указанные особенности аномалий ротации определяют клиническую картину, в которой, кроме симптомов высокой частичной кишечной непроходимости, отмечается приступообразное беспокойство ребенка, которое может периодически повторяться. Один из наиболее грозных симптомов — мелена, иногда сопровождающаяся кровавой рвотой. Рвота при аномалиях ротации, даже при отсутствии в рвотных массах крови, характеризуется тем, что, с одной стороны, ее можно описать как типичную для высокой частичной кишечной непроходимости, с другой стороны, в рвотных массах может быть примесь кишечного содержимого («застойная» рвота).

Диагноз. Основным объективным методом диагностики врожденной кишечной непроходимости является рентгенологическое исследование. Часто допускаемые при рентгенологическом обследовании ошибки диагностики заставляют нас остановиться на правилах первого рентгенологического обследования новорожденных при подозрении на кишечную непроходимость:

- Первоначально новорожденному должны быть обязательно произведены рентгенограммы и грудной клетки, и брюшной полости, независимо от клинической картины и предполагаемого диагноза (данное правило касается не только детей, у которых подозревается кишечная непроходимость, но и новорожденного, которому первый раз проводится рентгенологическое исследование).
- Рентгенологическое исследование необходимо начинать с обзорных рентгенограмм; они должны предшествовать любому контрастному исследованию.
- Первые рентгенограммы необходимо делать в вертикальном положении ребенка и желательно в двух проекциях.

• При подозрении на кишечную непроходимость не следует непосредственно перед обследованием (обзорными рентгенограммами) зондировать и опорожнять желудок, равно как и делать клизму.

При подозрении на кишечную непроходимость рентгенологическое обследование в родильном доме должно быть ограничено обзорными рентгенограммами.

На обзорных рентгенограммах при *высокой (дуоденальной) непроходимости,* как правило, видны два уровня жидкости в расширенных желудке и двенадцатиперстной кишке. При частичной высокой непроходимости в нижележащих отделах кишечника может быть небольшое количество газа (резко снижено газонаполнение). Наличие двух уровней жидкости на обзорных рентгенограммах достоверно говорит о дуоденальной непроходимости и исключает необходимость какого бы то ни было дополнительного рентгенологического обследования, даже в том случае, когда ниже двух уровней есть небольшое количество газа в петлях кишечника.

В некоторых случаях при высокой кишечной непроходимости на обзорных рентгенофаммах расширен только желудок (один уровень, а не два) и снижено газонаполнение кишечных петель. Поскольку подобная картина характерна для пороков ротации и фиксации, необходимо исключить эти аномалии прежде всего. С этой целью следует произвести ирригофафию (в условиях специализированного стационара), которая при аномалиях поворота выявляет неправильное положение толстой кишки.

Для *пороков ротации и фиксации «средней кишки»* характерно несоответствие клинических симптомов рентгенологическим, а именно: при наличии на рентгенофаммах одного уровня жидкости в расширенном желудке и снижении газонаполнения кишечника (т.е. рентгенологической картине непроходимости на уровне выходного отдела желудка) рвота отмечается с примесью не только желчи, но даже кишечного содержимого («застойная»).

При правильном расположении толстой кишки на ирригофамме для дальнейшей дифференциальной диагностики врожденной кишечной непроходимости с функциональными нарушениями необходимо исследовать пассаж контрастного вещества по желудочно-кишечному тракту. Длительная задержка контрастного вещества в желудке говорит в пользу врожденной кишечной непроходимости.

Нередко у новорожденных, находящихся в тяжелом состоянии на ИВЛ, при рентгенологическом исследовании, проводимом по разным поводам, обнаруживается на обзорных рентгенофаммах расширенный (порой значительно) желудок и сниженное газонаполнение кишечных петель, т.е. картина, характерная для высокой кишечной непроходимости, но при этом отсутствуют клинические симптомы непроходимости (рвота, задержка стула) и перитонита. Подобная рентгенологическая картина объясняется тем, что при ИВЛ желудок заполняется воздухом (и иногда избыточно), а опорожнение его замедлено в связи с тяжестью состояния и сниженной перистальтикой кишечника. В таких случаях дополнительного рентгенологического обследования не требуется.

Клиническая картина низкой кишечной непроходимости. Врожденная низкая кишечная непроходимость редко бывает частичной, а потому проявления ее

явны и остры. Почти сразу после рождения отмечается вздутие живота, не исчезающее после рвоты или искусственного опорожнения желудка. Меконий не отходит, иногда лишь может отходить слизь в виде комочков, слегка окрашенная в зеленый цвет. Рвота возникает позже, чем при высокой кишечной непроходимости, на 2—3-й сутки жизни (иногда к концу первых суток), но по характеру она более «подозрительна» — в застойных рвотных массах может быть примесь кишечного содержимого. Рвота более частая, чем при высокой непроходимости, но менее обильная.

В клинической картине на первый план выступают симптомы интоксикации. В случаях поздней диагностики низкой кишечной непроходимости или при антенатальном возникновении осложнений отмечаются признаки перитонита.

При мекониальной кишечной непроходимости, кроме описанных симптомов, заполненная мекониeм кишка может не только пальпироваться, но даже контурироваться через брюшную стенку в виде колбасовидного образования. Если мекониальная непроходимость является проявлением муковисцидоза, то наряду с симптомами низкой кишечной непроходимости могут отмечаться легочные проявления данной патологии, а именно: дыхательйые расстройства и дыхательная недостаточность, связанные с ателектатической пневмонией.

Диагноз. Рентгенологическое исследование при низкой непроходимости выявляет на обзорных рентгенограммах множество уровней жидкости в расширенных кишечных петлях и отсутствие газа в кишечных петлях, расположенных в нижних отделах живота. Особенностью рентгенологической картины мекониальной кишечной непроходимости является отсутствие уровней жидкости в расширенных кишечных петлях при раннем обследовании (первые-вторые сутки жизни). Если же ребенка с мекониальной непроходимостью начали кормить, не поставив своевременно правильного диагноза, то в расширенных кишечных петлях появляются уровни жидкости, и картина становится типичной для низкой непроходимости.

При рентгенологической картине низкой кишечной непроходимости необходимо провести дифференциальную диагностику с болезнью Гиршпрунга, поскольку проявления последней могут быть идентичными врожденной низкой кишечной непроходимости, в то время как тактика различна: при низкой кишечной непроходимости показана самая экстренная операция, при болезни Гиршпрунга у новорожденных — консервативное лечение на первом этапе. С целью дифференциальной диагностики проводится ирригография. При низкой кишечной непроходимости выявляется резко суженная толстая кишка (симптом «микроколон»), в то время как при болезни Гиршпрунга толстая кишка обычно резко расширена.

Следует подчеркнуть, что в родильном доме, на догоспитальном этапе, в случае подозрения на врожденную кишечную непроходимость обычно бывает достаточно обзорной рентгенографии. Дополнительные исследования с контрастным веществом целесообразно проводить в специализированном хирургическом стационаре. Предоперационная подготовка должна начинаться в родильном доме. Основной ее компонент — отмена энтерального питания и регулярное опорожнение желудка путем зондирования. При низкой кишеч-

ной непроходимости, для которой характерны частые рвота и срыгивания, целесообразно поставить постоянный зонд в желудок. Парентеральное питание проводится по общепринятым для новорожденных правилам.

БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА

По данным разных авторов, частота болезни Гиршпрунга у новорожденных колеблется в значительных пределах (от 1:20 000 новорожденных до 1:8000 и даже 1:1000).

В основе заболевания лежит нарушение иннервации толстой кишки, нижних ее отделов, что приводит к снижению (вплоть до отсутствия) перистальтики аганглионарного сегмента. В результате в вышележащих отделах скапливается кишечное содержимое, и наиболее ярким проявлением болезни Гиршпрунга у детей старшего возраста являются хронические запоры. У новорожденных клиническая картина заболевания своеобразна и разнообразна, что связано с различной у разных детей протяженностью и высотой расположения (по отношению к анальному отверстию) зоны аганглиоза. Чем больше по протяженности зона аганглиоза и чем выше она расположена, тем более остро и рано появляются симптомы заболевания. Нередко болезнь Гиршпрунга у новорожденных проявляется типичной картиной врожденной низкой кишечной непроходимости.

Трудности диагностики болезни Гиршпрунга у новорожденных связаны не только с разнообразием клинической картины, но и с частым присоединением энтероколита, симптомы которого выходят на первый план.

Мы выделяем три варианта клинического течения болезни Гиршпрунга у новорожденных.

Первый вариант наиболее благоприятен, не связан с возникновением осложнений и характерен для больных с короткой зоной аганглиоза. В клинической картине преобладают два симптома — перемежающийся запор и вздутие живота. При адекватной консервативной терапии (регулярные очистительные клизмы) состояние таких детей длительно может оставаться вполне компенсированным.

Второй вариант характеризуется нестабильностью клинической картины. Уже с первых дней жизни выражены симптомы интоксикации. Через разные промежутки времени заболевание осложняется энтероколитом. В связи с этим для таких детей достаточно типично возникновение в ранние сроки диарейного синдрома, что может сопровождаться уменьшением вздутия живота и соответственно приводить к необоснованному исключению хирургической патологии.

Наиболее тяжелым является вариант течения, для которого характерно практически одновременное появление и симптомов болезни Гиршпрунга, и энтероколита. В клинической картине при этом на первый план выступают признаки инфекционного заболевания (вялость, бледность, гипертермия, тахикардия, одышка). Характерно появление диарейного синдрома, явного или скрытого (когда жидкий стул получают при проведении сифонной клизмы). Данный вариант течения отмечается, как правило, у новорожденных с длинной зоной аганглиоза.

Описывая варианты течения болезни Гиршпрунга, следует особо подчеркнуть, что поздняя диагностика заболевания и частые диагностические ошибки связаны, как правило, с тем, что длительно проводится дифференциальная диагностика болезни Гиршпрунга с энтероколитом. Необходимости же в проведении этой дифференциальной диагностики нет, ибо энтероколит в большинстве случаев — неотъемлемый компонент болезни Гиршпрунга у новорожденных и развивается порой с первых дней жизни ребенка параллельно с симптомами основного заболевания.

Диагноз болезни Гиршпрунга подтверждается при рентгенологическом исследовании. На обзорных рентгенограммах опорными симптомами являются вздутие кишечных петель, контурирующаяся расширенная толстая кишка, отсутствие пневматизации кишечника в нижних отделах брюшной полости. В ряде случаев, обычно при наличии у ребенка наряду с болезнью Гиршпрунга энтероколита, на рентгенограмме выявляются уровни жидкости в расширенных кишечных петлях, т.е. типичная картина низкой кишечной непроходимости. Окончательный диагноз устанавливается на основании ирригографии, которую целесообразно проводить в специализированном стационаре. Причем нд^ иболее достоверные данные выявляются при проведении ирригографии в возрасте старше 2 нед. жизни.

Лечение болезни Гиршпрунга у новорожденных начинается с консервативных мероприятий: ликвидация кишечной непроходимости (сифонные клизмы с физиологическим раствором, прозерин внутримышечно или в виде электрофореза на брюшную стенку), профилактика и лечение инфекционных осложнений. Оперативное вмешательство в настоящее время у новорожденных чаще проводится радикально, в один этап, но в редких случаях бывает двухэтапным, когда на первом этапе накладывается колостома.

АНОРЕКТАЛЬНЫЕАНОМАЛИИ

Формы аноректальных аномалий у новорожденных чрезвычайно разнообразны, в связи с чем существует множество классификаций этих пороков. Однако практическое значение на догоспитальном этапе имеет выделение двух видов аноректальных атрезий (такое подразделение определяет первоначальную тактику):

1. Атрезий анального отверстия и прямой кишки без свищей.
2. Атрезий анального отверстия и прямой кишки со свищами.

Аномалии второй группы, в свою очередь, могут быть подразделены на:

а) аномалии с наружными свищами (промежностные фистулы и у девочек — вестибулярные);

б) аномалии с внутренними свищами (все свищи с мочевой системой и у девочек — с половой, кроме вестибулярных).

Почти все формы аноректальных аномалий подлежат хирургическому лечению (в редких случаях проводится консервативное лечение — бужирование). Однако сроки оперативных вмешательств различны и определяются видом порока. Все атрезий анального отверстия и прямой кишки без свищей, а также с внутренними свищами являются показанием к экстренной операции к концу первых суток жизни. Данные сроки объясняются тем, что операция произво-

дится лишь после уточняющего диагноз специального рентгенологического исследования — инвертограммы (рентгенограмма в положении вниз головой с контрастной меткой на месте отсутствующего анального отверстия). Однако это обследование может быть проведено лишь в конце первых суток жизни, когда весь кишечник заполнится газом. При более раннем обследовании данные его могут быть недостоверны.

При атрезиях анального отверстия и прямой кишки с наружными свищами (промежностные, вестибулярные) доступность наружного отверстия свища для различных манипуляций (блокирование, клизма) позволяет на ранних этапах, в период новорожденное™, проводить консервативное лечение. При наличии широкого наружного свища и свободном самостоятельном опорожнении кишечника консервативное лечение вообще не требуется. При этих формах порока оперативное вмешательство проводится в более позднем возрасте (после 1 года).

СИНДРОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

В данном разделе речь пойдет лишь о тех дыхательных расстройствах у новорожденных, которые вызваны хирургической патологией. Наиболее частой причиной дыхательной недостаточности у новорожденных является врожденная диафрагмальная грыжа. Не уступает ей по частоте и спонтанный пневмоторакс. Все другие аномалии (легочные и бронхиальные), проявляющиеся дыхательными расстройствами, относительно редки, однако в совокупности данная патология достаточно часто встречается в практике детских хирургов.

Врожденная диафрагмальная грыжа — порок развития диафрагмы. Выделяют три основных вида данной аномалии: грыжи собственно диафрагмы, грыжи пищеводного отверстия и передние грыжи (френоперикардиальные). Последняя практически не проявляется в период новорожденное™, а если и проявляется, то не требует хирургического вмешательства в первый месяц жизни. Наиболее частым вариантом аномалии являются грыжи собственно диафрагмы, ложные и истинные.

Особое внимание следует уделить ложным грыжам собственно диафрагмы, ибо проявления их столь остры и тяжелы, что порой дети погибают в родильном доме или во время транспортировки в хирургический стационар, особенно если не оказывается своевременная квалифицированная помощь на догоспитальном этапе.

При ***ложных грыжах собственно диафрагмы*** в заднебоковом ее отделе (щель Богдалека) имеется врожденный дефект, через который органы брюшной полости еще внутриутробно перемещаются в грудную клетку и, развиваясь там, вызывают сдавление легкого, что является причиной недоразвития (разной степени) последнего. Перемещенными обычно оказываются желудочно-кишечный тракт, селезенка, реже — левая доля печени. Грыжи собственно диафрагмы преимущественно бывают левосторонними, однако не так уж редки и правосторонние грыжи. В последнем случае смещенной в грудную клетку обычно бывает печень, реже — кишечные петли.

Ведущими компонентами, определяющими клинические проявления диафрагмальной грыжи, являются прежде всего недоразвитие (гипоплазия) легко-

го на стороне поражения, а также сдавление находящимися в грудной клетке органами брюшной полости средостения, которое, смещаясь, в свою очередь, сдавливает противоположное легкое. Большое значение в патофизиологии диафрагмальных грыж имеет развивающаяся легочная гипертензия. Клинические симптомы наиболее ярко проявляются по мере заполнения желудочно-кишечного тракта воздухом, т.е. в первые 3–5 ч после рождения.

При ложной грыже собственно диафрагмы уже при рождении состояние новорожденного не вполне удовлетворительное, через несколько часов появляется цианоз, одышка, затрудненное дыхание. При осмотре ребенка обращает на себя внимание «запавший» живот, расширение грудной клетки на стороне поражения. При аускультации отмечается прежде всего смещение сердца в противоположную сторону. На стороне же поражения дыхание резко ослаблено, либо отсутствует, перкуторно определяется тимпанит. Иногда в грудной клетке на стороне поражения можно прослушать перистальтические кишечные шумы, однако этот важный симптом чаще всего отсутствует, что объясняется крайне тяжелым состоянием ребенка, одним из проявлений которого является резкое ослабление перистальтики кишечных петель.

При описанной клинической картине чрезвычайно важно провести *дифференциальную диагностику* со спонтанным пневмотораксом, поскольку, проявляясь одинаково, пневмоторакс и диафрагмальная грыжа не только требуют разной помощи, но более того, мероприятия, которые должны быть немедленно осуществлены при пневмотораксе (плевральная пункция), могут оказаться губительными (прокол кишки, брыжейки) для ребенка с диафрагмальной грыжей.

Ведущим методом, позволяющим достоверно провести дифференциальную диагностику, является рентгенологическое обследование. В данном случае особенно важно сделать обзорную рентгенофамму фудной клетки и брюшной полости. На рентгенофаммах (желательно в вертикальном положении в двух проекциях) при диафрагмальной фыже в грудной клетке видны кишечные петли, а иногда и желудок, в виде разных по размерам ячеистых воздушных образований. Сердце резко смещено в противоположную сторону и «прижато» к противоположной грудной стенке. Очень важный рентгенологический симптом, подтверждающий диагноз диафрагмальной фыжи, — резкое снижение газонаполнения кишечных петель в животе, поскольку основная их масса находится в фудной клетке. При пневмотораксе воздух в фудной клетке имеет вид однородной воздушной массы (без ячеистости), сердце смещено также в противоположную сторону, но, как правило, не в такой степени, как при диафрагмальной грыже (редко бывает «прижатым» к противоположной фудной стенке). Важно, что при пневмотораксе газонаполнение желудочно-кишечного тракта обычное. Таким образом, рентгенологическое исследование позволяет легко решить проблему дифференциальной диагностики между диафрагмальной грыжей и пневмотораксом.

В тех же случаях, когда нет возможности произвести рентгенологическое исследование, необходимо отдифференцировать эти два вида патологии по клиническим признакам, что представляет порой значительные трудности, поэтому следует тщательно проанализировать все клинические проявления в их совокупности. Дыхательная недостаточность при спонтанном пневмотораксе

развивается более остро (ребенок внезапно «посинел»), чем при диафрагмальной грыже. При последней дыхательная недостаточность развивается по мере заполнения кишечника воздухом, а потому не так внезапно, как при пневмотораксе. При диафрагмальной грыже живот «запавший», при пневмотораксе — обычной формы и конфигурации. Смещение сердца более выражено при диафрагмальной грыже, так что именно этот симптом (декстрокардия) позволяет прежде всего заподозрить данный диагноз. При пневмотораксе смешение средостения порой выявляется лишь рентгенологически и в любом случае на первый план выступает не этот симптом, а отсутствие дыхания (аускультативно) и тимпанит (перкуторно). Облегчает дифференциальную диагностику наличие аускультативно определяемой перистальтики кишечника в грудной клетке, что, несомненно, говорит в пользу диафрагмальной грыжи. Помогает и использование приема, заключающегося в перемене положения тела: при возвышенном положении новорожденного на боку, на стороне поражения, при диафрагмальной грыже состояние его улучшается (средостение в силу тяжести «отходит» от противоположной грудной клетки и «освобождает» противоположное легкое), при пневмотораксе — не меняется.

Меньшее значение на догоспитальном этапе имеет дифференциальная диагностика между диафрагмальной грыжей и поликистозом легкого, ибо при одинаковых проявлениях тактика на догоспитальном этапе при этих двух видах патологии мало отличается. Отдифференцировать диафрагмальную грыжу от поликистоза легкого чрезвычайно важно перед хирургическим вмешательством, производимым при этих видах патологии из разных доступов.

Основной причиной гибели новорожденных с диафрагмальной грыжей на догоспитальном этапе является не столько тяжесть самой патологии, сколько осложнения, связанные с неадекватной помощью и прежде всего с интенсивно проводимой (высокие параметры) ИВЛ, что легко приводит к пневмотораксу как со стороны поражения, так и на противоположной стороне. Поэтому первыми мероприятиями, облегчающими состояние ребенка с диафрагмальной грыжей, должны быть постоянно поддерживаемое возвышенное положение на боку, на стороне грыжи и максимальное освобождение кишечника и желудка от воздуха при помощи постоянного назогастрального зонда и газоотводной трубки. Не следует промывать желудок (только периодически отсасывать содержимое через зонд), независимо от характера получаемого при отсасывании желудочного содержимого, так же как и ставить клизму, ограничиваясь лишь периодическим введением газоотводной трубки.

При необходимости проводить ребенку с диафрагмальной грыжей ИВЛ осуществлять ее следует на фоне введения миорелаксантов, допамина и используя невысокие параметры вентиляции во избежание вышеупомянутых осложнений.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы — порок развития, при котором часть желудка расположена в грудной клетке. Хотя проявления данной аномалии достаточно ярки, диагностика крайне редко бывает своевременной. Поскольку основным симптомом грыжи пищеводного отверстия являются срыгивания и рвота, детям длительно и безуспешно проводят лечение по поводу «привычных срыгиваний». В последующем, когда развивается характерная для данной патологии анемия, диагноз «привычные срыги-

вания» меняется на «анемию (или гипотрофию) неясной этиологии». В результате дети, отставая в физическом развитии, многократно госпитализируются в различные стационары (преимущественно соматические и гематологические).

В клинической картине грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, как уже говорилось выше, на первый план выступают срыгивания и рвота. Характерно их возникновение сразу после кормления или даже непосредственно во время кормления. В последнем случае ребенок обычно «отрывается» от груди матери, происходит срыгивание или рвота, а затем ребенок снова начинает с жадностью сосать. Характер рвотных масс — неизмененное молоко (или иная пища, которую ребенок получает), иногда с примесью крови в виде прожилок или «кофейной гущи». Постепенно ребенок начинает отставать в физическом развитии, возникает анемия. Диагноз устанавливается на основании рентгенологической картины. На обзорных рентгенограммах часть газового пузыря желудка располагается в грудной клетке. Подтверждают диагноз при контрастном рентгенологическом исследовании, которое показывает не только частичное расположение желудка над диафрагмой, но и гастроэзофагеальный рефлкжс, характерный для этого порока. Лечение грыж пищеводного отверстия диафрагмы — хирургическое.

Спонтанный пневмоторакс новорожденных — скопление воздуха в плевральной полости, причину которого в каждом конкретном случае установить, как правило, не удается. Несомненно, что в основе спонтанного пневмоторакса лежит дисплазия легочной ткани. Применение в настоящее время современных методов лучевой диагностики, и прежде всего компьютерной томографии, позволяет в ряде случаев у детей, перенесших спонтанный пневмоторакс, выявлять в последующем аномалии легких и бронхов, требующие хирургического лечения.

В зависимости от количества воздуха в плевральной полости проявления пневмоторакса могут быть различны: от минимальных (пристеночный пневмоторакс), когда диагноз устанавливается лишь рентгенологически, до резко выраженной дыхательной недостаточности (напряженный пневмоторакс). В последнем случае у ребенка внезапно возникает цианоз, одышка, беспокойство. При аускультации определяется ослабление дыхания (вплоть до отсутствия) на стороне поражения, смещение сердца в противоположную сторону, тимпанит при перкуссии. При подозрении на пневмоторакс необходимо экстренно провести дифференциальную диагностику с диафрагмальной грыжей при помощи рентгенологического обследования. При отсутствии возможности его проведения дифференциальную диагностику приходится проводить на основании клинической картины (см. выше).

При установлении диагноза спонтанного пневмоторакса необходимо экстренно произвести плевральную пункцию в верхнем отделе грудной клетки по передней аксиллярной линии. При напряженном пневмотораксе желательно дренирование плевральной полости при помощи катетера (торакоцентез) и активной аспирации. При отсутствии такой возможности необходимо транспортировать ребенка в специализированный стационар с иглой в плевральной полости. Для того чтобы дренирование было эффективным, игла должна иметь достаточный просвет (не менее 2 мм в диаметре).

Аномалии легких и бронхов. Различия между врожденными бронхолегочными аномалиями и приобретенными заболеваниями часто бывают довольно призрачными. Например, кистозные образования могут быть врожденными, но когда присоединяется инфекция либо возникает пневмоторакс, то признаки, позволяющие провести дифференциальную диагностику, исчезают. Достоверная диагностика, в том числе дифференциальная, аномалий легких и бронхов стала возможной с введением в клиническую практику компьютерной томографии. В настоящее время КТ — основной метод диагностики этих пороков. Среди многообразия аномалий наибольшее значение имеют кистоаденоматозные аномалии, лобарная эмфизема и секвестрация легкого.

Кистозные аномалии. Среди кистозных аномалий легких относительно часто встречаются бронхогенные кисты и кистоаденоматозные аномалии. Последние различаются по морфологическим особенностям, размерам кист и обширности поражения. Клиническая картина кистозных аномалий зависит от размеров, количества кист, а также наличия осложнений. Единичные бронхогенные кисты и кистоаденоматозные аномалии 1 типа могут клинически не проявляться и быть случайными находками. Множественные кисты или единичные больших размеров обычно проявляются респираторным дисстресс-синдромом. При возникновении осложнений (присоединение инфекции, разрыв кист, пневмоторакс) на первый план выступают симптомы этих осложнений. Основной метод диагностики кистозных аномалий — компьютерная томография. Лечение, как правило, хирургическое. Лишь в случаях бессимптомного течения единичных кист возможно наблюдение в динамике. Однако тяжесть возможных осложнений обычно заставляет прибегать к хирургическому лечению в большинстве случаев даже при бессимптомных кистах.

Врожденная лобарная эмфизема — нечастая патология, для которой характерно резкое перерастяжение воздухом одной из легочных долей. Обычно поражается одна доля одного легкого. Частота поражения различных долей легкого: чаще всего — левая верхняя, реже — правая средняя и еще реже — правая верхняя. Вовлечение двух долей крайне редкое явление, так же как и поражение нижних долей легких. Клиническая картина лобарной эмфиземы связана со сдавлением интактных участков легкого на стороне поражения, смещением средостения в противоположную сторону и соответственно сдавлением противоположного легкого. Проявляется лобарная эмфизема остро, двумя основными симптомами — одышкой и цианозом. При обследовании ребенка отмечается увеличение одной половины грудной клетки и отставание ее при дыхании, резкое ослабление дыхания над пораженной долей, перкуторно — тимпанит, смещение сердца в противоположную сторону.

Лобарную эмфизему следует дифференцировать прежде всего со спонтанным пневмотораксом, что возможно сделать только путем рентгенологического исследования, ибо клинически эти два вида патологии могут быть абсолютно идентичными. Рентгенологически основным признаком лобарной эмфиземы является наличие легочной ткани на фоне раздутой воздухом доли легкого. В настоящее время наиболее оптимальным методом диагностики является компьютерная томография.

Меньшее значение имеет дифференциальная диагностика между лобарной эмфиземой и долевым ателектазом. Необходимость в дифференциальной диа-

гностике связана с тем, что при лобарной эмфиземе сдавленная соседняя доля легкого может, будучи безвоздушной, выглядеть на рентгенограмме как ателектазированная. Основным рентгенологическим признаком, позволяющим отдифференцировать лобарную эмфизему от ателектаза, является смещение средостения в противоположную сторону, в то время как при ателектазе оно смещено в сторону ателектазированной доли.

Опасность тяжелых осложнений лобарной эмфиземы (разрыв перерастянутой доли, пневмоторакс) определяет экстренность оперативного вмешательства, которое должно производиться немедленно по установлении диагноза.

Секвестрация легкого. Под секвестрацией легкого подразумевается участок нефункиионирующей легочной ткани, не имеющей, как правило, связи с трахеобронхиальным деревом и кровоснабжающейся аномальными системными сосудами. Секвестрация может быть интралобарной, когда аномальная ткань находится внутри нормального легкого, и экстралобарной — секвестрированный участок отделен от легкого и расположен вне висцеральной плевры. Экстралобарная секвестрация нередко выявляется случайно во время операции по поводу врожденной диафрагмальной грыжи. Клиническое течение обоих видов секвестрации может быть бессимптомным. Диагноз ставится на основании выявления при рентгенологическом исследовании образования (обычно в нижних отделах легкого), не меняющегося в динамике. Важное значение имеет ангиографическое исследование, позволяющее выявить аномальные сосуды и таким образом точно поставить диагноз. Лечение интралобарной секвестрации, как правило, хирургическое. При бессимптомном течении экстралобарной секвестрации лечение может быть консервативным.

ЭКСТРОФИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Экстрофия мочевого пузыря представляет собой тяжелый порок развития, при котором расщеплены передняя брюшная стенка и стенка мочевого пузыря. В результате задняя стенка мочевого пузыря «вывернута» наружу, что определяет клиническую картину: у новорожденного в надлобковой области видна площадка ярко-красной (ярко-розовой) слизистой, расположенной в дефекте передней брюшной стенки. Экстрофированная слизистая, как правило, верхним своим полюсом прилежит к нижнему краю пупочного кольца и пуповины. При внимательном осмотре в нижних отделах пузырной площадки можно различить устья мочеточников, из которых постоянно выделяется моча. Экстрофия мочевого пузыря в подавляющем большинстве случаев сочетается с тотальной эписпадией (расщепление уретры по передней стенке на всем протяжении), чем определяется и расщепление больших и малых половых губ у девочек.

Экстрофия мочевого пузыря часто сочетается с пороками развития верхних мочевых путей, а также с аномалиями других органов и систем.

Экстрофированная слизистая стремительно, уже к концу первых суток жизни, подвергается изменениям в связи с постоянным раздражением и присоединением воспаления. Быстро развивается восходящая инфекция мочевых путей.

Лечение — хирургическое. Существуют две группы оперативных вмешательств: пластика мочевого пузыря местными тканями и различные виды отве-

дения мочи в толстую кишку (путем пересадки площадки мочевого пузыря в толстую кишку или ее изолированный сегмент). Выбор метода оперативного вмешательства зависит в основном от размеров площадки экстрофированной слизистой. Пластика мочевого пузыря местными тканями (оптимальный вариант хирургического лечения) возможна лишь при больших размерах участка слизистой, что позволяет создать пузырь достаточного объема. Достаточным для осуществления данной операции считается диаметр площадки не менее 4 см. В этом случае, учитывая быстроту развития изменений экстрофированной слизистой, ребенок должен быть немедленно после рождения, в первые часы жизни, переведен в специализированный хирургический стационар. Мочевой пузырь следует прикрыть салфетками, смоченными теплым антисептическим раствором (фурацилин, риванол) с антибиотиками. Салфетки необходимо менять по мере их высыхания.

При отсутствии показаний к пластике мочевого пузыря местными тканями (малые размеры слизистой) операция отведения мочи в толстую кишку производится в значительно более позднем возрасте. До оперативного вмешательства необходимо проводить комплексную профилактику местных осложнений и восходящей инфекции. С этой целью площадка мочевого пузыря должна быть постоянно прикрыта мазевыми салфетками (антисептические мази), ребенок должен регулярно получать курсы профилактического лечения пиелонефрита. Необходимо контролировать анализы мочи. Ребенок с малой площадкой слизистой мочевого пузыря не требует перевода из родильного дома в хирургический стационар. Он может быть выписан домой под наблюдение хирурга и уролога.

Одной из тяжелых разновидностей данного порока является **клоакальная экстрофия, или экстрофия клоаки.** При этой аномалии экстрофия мочевого пузыря сочетается с атрезией анального отверстия и прямой кишки. Последняя открывается в виде кишечного свища в области экстрофированной слизистой. Сама экстрофированная слизистая нередко при этом «расщеплена» на две части, между которыми и открывается кишечный свищ. Частым сопутствующим пороком является омфалоцеле (грыжа пупочного канатика). В этом случае верхний полюс клоакальной площадки непосредственно прилежит к нижней полуокружности грыжевого выпячивания.

Выделение мекония, а в последующем кала, на слизистую мочевого пузыря при клоакальной экстрофии резко увеличивает возможность и быстроту развития восходящей инфекции, в связи с чем дети с данным пороком подлежат экстренному хирургическому вмешательству, независимо от размеров площадки экстрофированной слизистой. Операции должны производиться в первые сутки жизни и быть направлены на разобщение мочевых путей и кишечника.

ТЕРАТОМЫ КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВОЙ ОБЛАСТИ

Тератомы крестцово-копчиковой области развиваются из всех трех зародышевых листков, содержат морфологически разнообразные ткани, а иногда даже Целые сформированные органы. Морфологическая мозаика и незрелость тканей, содержащихся в тератомах, объясняют большую частоту малигнизации последних. Причем с возрастом ребенка опасность озлокачествления возрастает.

Диагностика тератом крестцово-копчиковои области не представляет трудностей. Опухолевидное образование типичной локализации может быть покрыто неизмененной кожей, в некоторых случаях кожа изменена —истончена, изъязвлена, с гемангиоматозными участками. Опухоль обычно расположена непосредственно сзади заднепроходного отверстия, смещает его кпереди и может вызывать непроходимость как кишечника, так и мочевых путей.

Учитывая тяжесть возможных осложнений (малигнизация), нарастающих с возрастом, нельзя согласиться с рекомендациями производить оперативное вмешательство при тератомах в возрасте 6 мес. и позже. Ребенок с тератомой крестцово-копчиковои области должен быть оперирован в первые 2 нед. после рождения, а при наличии осложнений тератомы — в первые дни. При своевременно произведенном радикальном оперативном вмешательстве прогноз благоприятный. Показаний к применению других методов лечения, применяемых в онкологии (химио-, рентгенотерапия) обычно нет.

СПИННОМОЗГОВАЯ ГРЫЖА

Спинномозговая грыжа — тяжелый порок развития позвоночника и спинного мозга, при котором имеется расщепление позвонков, чаше всего их дужек. Через расщепленные участки содержимое спинномозгового канала выходит наружу. Формы порока чрезвычайно разнообразны — от легких, когда грыжевое выпячивание небольших размеров покрыто неизмененной кожей, а содержимым грыжи является лишь спинномозговая жидкость и оболочки спинного мозга (менингоцеле), до тяжелых, при которых грыжа не только покрыта оболочками спинного мозга, но и содержит его элементы (менингомиелоцеле).

Наиболее частая локализация спинномозговой грыжи — поясничная область. Диагностика порока, как правило, не представляет трудностей: в поясничной области имеется мягкоэластичное различное по размерам опухолевидное образование, расположенное по средней линии спины (иногда может быть смещено в сторону). Указанное образование может быть покрыто неизмененной кожей, чаще же всего — тонкими прозрачными оболочками спинного мозга.

Вторая по частоте локализация спинномозговых грыж — верхнегрудной и шейный отдел позвоночника.

Если содержимым грыжи являются элементы спинного мозга, то с самого рождения имеются соответствующие неврологические симптомы: при поясничной локализации — недержание кала и мочи, парезы нижних конечностей (в тяжелых случаях параличи), гидроцефалия.

Нередко уже при рождении ребенка отмечаются осложнения спинномозговой грыжи в виде резкого истончения оболочек с угрозой их разрыва или разрывом, что неизбежно приводит к ликворее и стремительному развитию восходящей инфекции.

Наиболее сложным вопросом при спинномозговых грыжах на протяжении многих лет оставалось определение хирургической тактики, показаний и противопоказаний к оперативным вмешательствам, сроков их проведения. Указанные сложности объяснялись тем, что операция при данном пороке до последнего времени заключалась лишь в ликвидации самого грыжевого выпячи-

вания без всякой коррекции порока развития позвоночника и спинного мозга. Нередко при операции у ребенка с менингомиелоцеле травмировались элементы спинного мозга, и неврологические расстройства после операции не только не исчезали, но порой усугублялись.

Развитие в последние годы нейрохирургии и вертебрологии детей раннего возраста позволило радикально пересмотреть тактику при спинномозговых грыжах. Современные возможности вмешательства на позвоночнике и спинном мозге позволяют значительно расширить показания к операции при данном пороке, а не ограничиваться только ликвидацией грыжевого выпячивания.

Современный подход к лечению спинномозговых грыж предполагает операцию в возрасте 4–6 мес. в тех случаях, когда грыжа покрыта неизмененной кожей. Данные сроки обусловлены тем, что именно в этом возрасте у ребенка быстро развивается двигательная активность, которая может быть причиной травмы грыжевого выпячивания. До оперативного вмешательства ребенок должен быть осмотрен и наблюдаться хирургом и невропатологом; кроме того, необходимо периодически производить нейросонографию, а также сделать рентгенограмму позвоночника, при наличии показаний — магнитно-резонансную томографию. Лучевые методы исследования показаны в связи с тем, что «благоприятные» по внешнему виду грыжи (небольших размеров, покрытые неизмененной кожей, не сопровождающиеся неврологическими расстройствами) могут сочетаться с тяжелыми пороками развития позвоночника, что меняет хирургическую тактику.

Во всех остальных случаях, т.е. когда спинномозговая грыжа покрыта оболочками спинного мозга, показано хирургическое вмешательство в первые сутки жизни. Срочность объясняется быстрым присоединением воспалительных осложнений, наличие которых резко ухудшает прогноз.

Прогноз при спинномозговых грыжах с вовлечением в грыжевое выпячивание спинного мозга остается до настоящего времени чрезвычайно неблагоприятным, но в ряде случаев раннее оперативное вмешательство, производимое детскими нейрохирургами, позволяет достичь улучшения неврологического статуса у тех детей, которые ранее были обречены на гибель.

При локализации спинномозговой грыжи в верхнегрудном и шейном отделе травма грыжевого выпячивания (при пеленании, движениях головы) неизбежна даже в том случае, когда грыжа небольших размеров и покрыта неизмененной кожей. Поэтому при данной локализации оперативное вмешательство показано в период новорожденное™ независимо ни от каких обстоятельств, в том числе и от характера грыжевого мешка (покрыт нормальной, измененной кожей, оболочками спинного мозга).

Рахисхизис — один из самых тяжелых пороков развития позвоночника и спинного мозга, который можно рассматривать как крайний вариант спинномозговой грыжи. При рахисхизисе нет самого грыжевого выпячивания, а есть лишь дефект кожи и мягких тканей спины, обычно в поясничном отделе. Дном дефекта является расщепленный спинной мозг, представляющий собой разделенную на две части полоску ярко-розового или красного цвета. В основе данного порока лежит расщепление не только позвонков, но и самого спинного мозга.

Рахисхизис до настоящего времени считался инкурабельным пороком и являлся абсолютным противопоказанием к оперативному вмешательству. Современный подход к лечению пороков развития позвоночника и спинного мозга предполагает возможность хирургического вмешательства и при данной аномалии. Попытка оперативного лечения должна быть предпринята во всех случаях рахисхизиса, за исключением тех, когда порок сочетается с инкурабельными пороками развития мозга.

СИНДРОМ «ОПУХОЛИ» В ЖИВОТЕ

В данном разделе объединены разные по происхождению виды патологии, имеющие сходный основной (и, как правило, единственный) симптом — наличие пальпируемой в животе «опухоли». Порой ее размеры столь велики, что еще до пальпации обращает на себя внимание увеличенный растянутый живот.

Необходимость употреблять данный термин в кавычках связана с тем, что истинные опухоли у новорожденных детей встречаются чрезвычайно редко (нейробластома, эмбриональная опухоль печени, лейомиосаркома, опухоль поджелудочной железы и т.д.). Поэтому чаще всего «опухоль», пальпируемая в животе, является не истинной опухолью, а опухолевидным образованием.

«Опухоль» в животе может иметь различную локализацию: в боковых отделах, внизу живота, в центре, реже всего — в верхних отделах. В ряде случаев могут пальпироваться две «опухоли», симметрично расположенные в боковых отделах живота. Чрезвычайно вариабельны размеры — от небольшой «опухоли», определяемой лишь при глубокой и тщательной пальпации, до занимающей весь живот. В последнем случае сразу после рождения, наряду с увеличением живота, могут отмечаться признаки тяжелой дыхательной недостаточности, связанные с высоким стоянием диафрагмы и офаничением экскурсии легких.

Наиболее частой патологией, проявляющейся «опухолью» в животе, являются пороки развития мочевыделительной системы.

Врожденный гидронефроз — расширение чашечно-лоханочной системы почки в результате аномалий развития лоханочно-мочеточникового сегмента (стеноз, клапаны, другие пороки развития). Частая патология, которая обычно протекает бессимптомно, не считая наличия пальпируемой в животе «опухоли». При малых размерах гидронефротическая почка может определяться лишь при ультразвуковом исследовании. Для гидронефротической «опухоли» характерно расположение в боковых отделах живота соответственно локализации почки. «Опухоль» имеет гладкую поверхность, мягкоэластическую (кистозную) консистенцию, хорошо смещается. Общее состояние ребенка длительное время может оставаться вполне удовлетворительным, поскольку нормально функционирующая вторая почка полностью компенсирует недостаток функции пораженного органа. Однако со временем могут развиваться тяжелые осложнения, связанные с присоединением инфекции, возникновением почечной недостаточности.

Диагноз врожденного гидронефроза достоверно устанавливается при рентгеноконтрастном обследовании (инфузионная урография). Ценным диагностическим методом является и ультразвуковое исследование, однако им нельзя офаничиваться в диагностике врожденного гидронефроза. Результаты ультра-

звукового исследования обязательно должны быть подтверждены инфузионной урографией.

Выбор метода лечения врожденного гидронефроза **и** сроков оперативного вмешательства при наличии показаний к хирургическому лечению определяется размерами увеличенных чашечек и лоханки и состоянием функции пораженного и контралатерального органа. При отсутствии функции гидронефротической почки приходится прибегать к нефрэктомии. Однако в последнее время все чаще оказываются возможными органосохраняющие операции (пластика лоханочно-мочеточникового сегмента) в самом раннем возрасте.

Опухоль Вильмса (нефробластома) встречается у новорожденных достаточно часто, в отличие от других истинных опухолей, которые для детей этой возрастной группы являются казуистикой. Опухоль Вильмса бывает, как правило, односторонней, может достигать больших размеров, однако какими бы большими ни были ее размеры у новорожденного, она практически не бывает операбельной. Не требует эта патология у новорожденных, в отличие от взрослых, ни химио-, ни рентгенотерапии до операции. Еще одним отличием является и благоприятный прогноз, если опухоль Вильмса удалена (нефрэктомия) в период новорожденное™ и контралатеральный орган не поражен. Диагноз устанавливается на основании лучевых методов исследования (инфузионная урография, компьютерная томография).

Мультикистоз представляет собой перерождение почки в виде многочисленных разных размеров тонкостенных полостей, содержащих прозрачную или мутную жидкость. Почечная паренхима практически отсутствует. Мультикистоз является, как правило, односторонним и развивается в результате порока развития мочеточника — атрезии или аплазии его. Так же как и гидронефроз, мультикистоз обычно проявляется лишь пальпируемой в животе «опухолью», однако последняя, в отличие от гидронефроза, бугристая, что обусловлено наличием разных по размеру полостей.

Диагноз мультикистоза также устанавливается окончательно на основании данных УЗИ, инфузионной урографии, современных лучевых методов исследования (КТ, МРТ). Лечение мультикистоза может быть консервативным с тщательным наблюдением в динамике (возможность развития ренальной гипертензии!). Обследование неоперированных детей с мультикистозом в отдаленном периоде показывает, что кисты могут спонтанно «запустевать». При больших размерах мультикистозной почки предпринимается нефрэктомия. При отсутствии поражения контралатерального органа прогноз благоприятный.

Поликистоз характеризуется наличием множественных мелких кист в паренхиме почек. Поражение всегда двустороннее. Кроме пальпируемых в виде опухолевидных образований резко увеличенных обеих почек, для поликистоза характерно, как правиле[1], «злокачественное» течение с признаками прогрессирующей почечной недостаточности. Нередки случаи наследственного поликистоза. Двустороннее поражение самой паренхимы почек при поликистозе объясняет отсутствие радикальных методов лечения и неблагоприятный прогноз.

Обструкция пузырно-уретрального сегмента (клапаны уретры, стеноз, другие пороки развития) — тяжелая врожденная патология, приводящая к внутриут-

робному развитию двустороннего уретерогидронефроза, пузырно-мочеточникового рефлюкса, тяжелой почечной недостаточности, выраженным расстройствам мочевыделения на фоне пальпируемых в виде опухолевидных образований увеличенных гидронефротических почек. Несмотря на тяжесть патологии и неблагоприятный прогноз, раннее хирургическое вмешательство (иногда на первых этапах паллиативное), направленное на создание оттока мочи, в ряде случаев позволяет добиваться положительных результатов. Оперативное лечение может быть эффективным лишь на фоне интенсивной консервативной терапии (уроантисептики, антибактериальное лечение, коррекция водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния).

Киста брыжейки — кистовидное образование, исходящее из брыжейки тонкой кишки, наполненное прозрачной жидкостью, единственным проявлением которого является, как правило, пальпируемое в животе опухолевидное образование гладкоэластической консистенции, легко смещаемое («мигрирующее» по брюшной полости). Кисту брыжейки необходимо дифференцировать с кистозными образованиями почек (гидронефроз, мультикистоз) при помощи инфузионной урографии. Помогает удостовериться во внутрибрюшном расположении «опухоли» ирригография, которая выявляет смещение кишечных петель кзади. Лечение только хирургическое сразу по установлении диагноза. Срочность вмешательства объясняется возможностью заворота кисты с последующим разрывом и перитонитом.

Киста яичника у девочек — нередкая врожденная патология, которая по клиническим, рентгенологическим данным и возможности осложнений редко может быть отдифференцирована от кисты брыжейки. Дифференциальная диагностика между кистой брыжейки и кистой яичника у новорожденной девочки не имеет существенного значения, ибо лечение обоих видов патологии — хирургическое (экстренная операция).

Кистозное удвоение кишечника может проявляться пальпируемой в животе «опухолью», при этом единственным отличием данной патологии от кисты брыжейки и кисты яичника может быть лишь быстро присоединяющаяся кишечная непроходимость. Порой при кистозном удвоении кишечника симптомы низкой кишечной непроходимости на фоне пальпируемой в животе «опухоли» отмечаются с самого рождения. Лечение — оперативное, вмешательство должно быть экстренным.

Гидрокольпос — возникающее внутриутробно скопление жидкости во влагалище, а также в матке (гидрометрокольпос) новорожденной девочки. Причиной развития гидрокольпоса является, как правило, атрезия влагалища, что вызывает повышенную секрецию жидкости слизистыми железами шейки матки и влагалища плода, стимулируемую материнскими эстрогенами. Проявляется гидрокольпос наличием у новорожденной девочки опухолевидного образования в надлобковой области, не смещаемого при пальпации. «Опухоль» нередко может быть принята за увеличенный, наполненный мочой мочевой пузырь. Однако после мочеиспускания или опорожнения мочевого пузыря при помощи уретрального катетера «опухоль» не исчезает. Гидрокольпос может вызывать задержку самостоятельного мочеиспускания, что связано со сдавлением нижних мочевых путей перерастянутыми влагалищем и маткой. При осмотре промежности и наружных половых органов определяется атрезия влагалища.

Девственная плева может выбухать между половыми губами, будучи перерастянутой скопившейся во влагалище жидкостью.

При значительном скоплении жидкости в полости матки и влагалища гидрометрокольпос может «прорваться» в брюшную полость и осложниться перитонитом. Лечение — хирургическое и заключается в разрезе девственной плевы.

Другие виды опухолевидных образований, а также истинные опухоли у новорожденных детей встречаются крайне редко, являясь казуистическими случаями. К ним можно отнести кавернозную гемангиому печени, лимфангиому, опухоли поджелудочной железы, эмбриональную опухоль печени, лейомиосаркому, ретроперитонеальную тератому и другие редчайшие «онкопороки». Для всех перечисленных видов характерно наличие в брюшной полости плотной по консистенции опухоли, мало смещаемой. Расположение ее соответствует локализации органа, из которого опухоль исходит. Характер этого органа определяет и иные проявления патологии. Так, при кавернозной гемангиоме печени может отмечаться анемия, связанная с депонированием крови в опухоли. При опухоли поджелудочной железы могут быть симптомы высокой кишечной непроходимости, вызванные сдавлением двенадцатиперстной кишки. Эмбриональная опухоль печени иногда проявляется не наличием пальпируемой в животе опухоли, а увеличением размеров печени с симптомами нарушения оттока желчи и печеночной недостаточности.

Большинство опухолей и опухолевидных образований, проявляющихся наличием в животе пальпируемой «опухоли», требуют специального обследования (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, инфузионная урография и др.), раннего экстренного хирургического вмешательства, опасны возможностью развития тяжелых осложнений (почечная недостаточность, перитонит). Ошибочно ограничиваться при «опухоли» в животе у новорожденного ребенка лишь данными ультразвукового исследования. Тактика врача-педиатра родильного дома должна быть однозначна и едина — новорожденный ребенок с «опухолью» в животе должен быть переведен в специализированный хирургический стационар, независимо от предполагаемого диагноза. При наличии других клинических проявлений (кишечная непроходимость, перитонит, нарушения мочеиспускания, почечная недостаточность) перевод должен быть осуществлен экстренно.

ТРАВМА ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА

Своеобразие травмы органов брюшной полости и забрюшинного пространства в детском возрасте наиболее выражено у новорожденных. Это связано со многими факторами, наиболее важное значение из которых имеют следующие:

1. У новорожденных в большей степени, чем у детей любого возраста, выражено двухэтапное течение травмы: 1) подкапсульная гематома; 2) разрыв гематомы. Первый этап протекает скрыто.

2. В период новорожденное™ практически отсутствуют обычные механизмы травмы, связанные с воздействием внешних факторов. Именно этим обстоятельством можно объяснить, например, отсутствие у новорожденных повреждения поджелудочной железы (для этого необходим локализованный сильный

удар в эпигастральную область: у старших детей — падение, например на руль велосипеда или лыжную палку).

3. Важное значение в возникновении кровоизлияния в паренхиматозные органы у новорожденных имеет не только и не столько сама по себе механическая травма (внешнее воздействие), сколько гипоксия и гипоксические кровоизлияния. Данным обстоятельством можно объяснить возникновение гематом в паренхиматозных органах у новорожденных при отсутствии каких бы то ни было механических внешних воздействий, а также нередко возникающие кровоизлияния в надпочечники (крайне редкая локализация гематом у детей старшего возраста даже при тяжелых множественных повреждениях других органов).

Перечисленные факторы определяют и объясняют трудности диагностики травмы паренхиматозных органов у новорожденных, редкость постановки диагноза на стадии подкапсульной гематомы, диагностику патологии уже при развитии таких тяжелых осложнений, как перитонит. Однако широкое внедрение в клиническую практику современных лучевых методов диагностики, и прежде всего УЗИ (как скринингового метода), способствовало значительному улучшению диагностики многих видов патологии, в том числе травмы паренхиматозных органов у новорожденных.

С целью улучшения диагностики и своевременного установления диагноза целесообразно выделение групп риска, т.е. тех категорий новорожденных, у которых следует ждать и активно искать травму паренхиматозных органов, проводя тщательное наблюдение и лабораторное обследование. Отнести новорожденного ребенка к группе риска позволяют следующие факторы:

- большая масса тела при рождении;
- недоношенность;
- перенесенная асфиксия или гипоксия;
- патологическое течение родов (затяжные или, наоборот, быстрые, неправильное положение плода и т.д.);
- применение любых акушерских пособий в родах.

Клиническая картина травмы органов брюшной полости и забрюшинного пространства у новорожденных имеет некоторые общие черты, независимо от того, в какой орган произошло кровоизлияние.

На стадии подкапсульной гематомы отмечается увеличение пораженного органа, умеренно выраженная анемия. Другие симптомы, как правило, отсутствуют. Увеличение органа (в основном печени и селезенки) неравномерное (поверхность бугристая), локализованное. При кровоизлиянии в надпочечники отмечается «выполненность» поясничной области, при этом пропальпировать увеличенный надпочечник (почку) со стороны живота не удается. При рентгенологическом обследовании на обзорных рентгенограммах выявляется не только увеличение размеров пораженного органа, но и смещение петель кишечника в противоположную сторону: при наличии подкапсульной гематомы печени кишечные петли в прямой проекции смещены влево, при гематоме селезенки — вправо, при поражении надпочечника — кпереди (на боковой рентгенограмме). Большое значение имеет ультразвуковое исследование, особенно проводимое в динамике.

Дифференциальный диагноз при подозрении на подкапсульную гематому следует проводить с заболеваниями новорожденных, при которых одним из ве-

дущих симптомов является анемия. Лишь при подкапсульной гематоме паренхиматозных органов анемия является практически единственным симптомом, не считая увеличения пораженного органа. При всех других заболеваниях анемия сочетается с другими симптомами.

На стадии подкапсульной гематомы лечение консервативное и состоит в основном из гемостатической медикаментозной терапии. При этом необходимы частые осмотры ребенка, лабораторное обследование (динамика содержания гемоглобина и эритроцитов), УЗИ в динамике.

В редких случаях уже на первой стадии кровоизлияния в паренхиматозные органы требуется оперативное вмешательство, показанием к которому является нарастание размеров пораженного органа, снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, неэффективность консервативной терапии.

При прорыве подкапсульной гематомы возникающее внутрибрюшное кровотечение быстро приводит к развитию перитонита. Следует подчеркнуть, что прорыв гематомы надпочечника также происходит чаще всего в брюшную полость, реже ограничивается околопочечной клетчаткой.

Клинически прорыв подкапсульной гематомы проявляется резким ухудшением состояния ребенка — возникает бледность кожного покрова, ребенок стонет, периодически беспокоится, появляется вздутие живота, живот при пальпации болезненный, напряженный, перкуторно отмечается тимпанит в отлогих местах. При анализах крови выявляется нарастание анемии. Быстро прогрессируют симптомы интоксикации. На рентгенограммах отмечаются признаки скопления жидкости в брюшной полости: затенение живота, «плавающие» кишечные петли, малое их газонаполнение в связи со сдавлением жидкостью. При УЗИ выявляется жидкость (кровь) в животе.

Прорыв подкапсульной гематомы требует неотложного оперативного вмешательства. Хирургическое вмешательство заключается в ушивании (коагуляции) места разрыва органа. При травме селезенки лишь повреждение ее сосудистой ножки (что редко бывает у новорожденных) является показанием к удалению органа.

ПЕРИТОНИТ

Существующее подразделение перитонита у новорожденных на перфоративныи и неперфоративный не только слишком упрощенно и не отражает всего многообразия видов патологии, служащей причиной этого тяжелого заболевания, но и не является основой для выработки как диагностической, так и лечебной тактики.

Поскольку перитонит у новорожденных редко возникает как самостоятельное, «первичное», заболевание, а чаще всего является осложнением других заболеваний и пороков развития, важна не только его диагностика, но и знание тех видов патологии, которые явились причиной развития перитонита. Необходимость выявления причины перитонита у новорожденных связана еще и с тем, что в отличие от детей старшего возраста, у которых диагноз перитонита является абсолютным показанием к оперативному вмешательству, независимо от его причины, у детей периода новорожденное™ при перитоните не всегда показана операция. Такая разная тактика объясняется тем, что у детей стар-

шего возраста перитонит чаще всего бывает вторичным, и его невозможно отдифференцировать от первичного. У новорожденных детей причины перитонита совершенно иные и, как правило, имеется возможность отдифференцировать первичный перитонит от вторичного. И если вторичный перитонит у новорожденных является показанием к экстренной операции, то при первичном перитоните необходимо проводить консервативное лечение.

Следует отметить, что грань между первичными и вторичными перитонитами у новорожденных не всегда достаточно четкая. Ко вторичным перитонитам относятся те их виды, которые возникают как осложнение пороков развития, заболеваний и травмы органов брюшной полости. При первичных перитонитах воспаление брюшины возникает при «интактных» органах брюшной полости, однако и первичный перитонит является, как правило, если не осложнением, то одним (не единственным) из проявлений других заболеваний.

Поскольку именно вторичный перитонит развивается более бурно, имеет более тяжелое течение, чем первичный, требует самого экстренного хирургического вмешательства, при подразделении перитонитов по причинам их возникновения вторичный перитонит поставлен нами на первое место.

Вторичный перитонит по причинам, его вызывающим, может быть подразделен на следующие виды.

Перитонит при врожденной кишечной непроходимости. Кишечная непроходимость — наиболее частая причина вторичного перитонита у новорожденных детей. Перитонитом может осложниться любая форма низкой кишечной непроходимости, а также пороки ротации и фиксации «средней кишки».

Перитонит при язвенно-некротическом энтероколите без перфорации полого органа.

Перитонит при нарушениях кровообращения кишечной стенки. Причины этого вида вторичного перитонита разнообразны, среди них наиболее часты следующие:

- нарушения кровообращения кишки при изолированных заворотах кишечника;
- нарушения кровообращения кишечной стенки при ущемленной паховой грыже (как правило, поздно диагностированной);
- нарушения кровообращения стенки кишки или желудка, возникающие как осложнение переливаний крови или других растворов через пупочную вену; причина данного осложнения в том, что при переливании жидкости через пупочную вену в редких случаях (особенно при быстром переливании) вводимая жидкость устремляется навстречу току крови по брыжеечным сосудам; это приводит к затруднению оттока из сосудов кишечника, что вызывает нарушения кровообращения и связанные с этим тяжелые осложнения, вплоть до некроза и перфорации;
- тромбоз сосудов брыжейки неясной этиологии.

Перитонит при перфорации полого органа. Причины перфорации полого органа у новорожденных многообразны, и некоторые из них характерны только для периода новорожденное™. Наиболее частые из этих причин следующие:

- перфорация перерастянутой тонкой кишки при низкой кишечной непроходимости;

- перфорация язвы (или нескольких язв) при язвенно-некротическом энтероколите;
- перфорация как результат нарушения кровообращения кишечной стенки;
- иатрогенные перфорации полого органа, чаще всего травма прямой или сигмовидной кишки при грубом введении газоотводной трубки (этому способствует характерный для новорожденных изгиб сигмовидной кишки в дистальном ее отделе), реже — перфорация желудка при длительном нахождении в нем постоянного катетера.

Перитонит при внутрибрюшном кровотечении. Данный вид перитонита возникает как осложнение травмы паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства у новорожденных. Скопление крови в брюшной полости приводит к быстрому развитию перитонита.

Перитонит при гнойно-воспалительных заболеваниях органов брюшной полости. Это самый редкий вид вторичного перитонита, как и чрезвычайно редки у новорожденных гнойно-воспалительные заболевания органов брюшной полости. Среди них следует упомянуть аппендицит и дивертикулит (воспаление дивертикула Меккеля).

Первичный перитонит. Его причины лежат вне брюшной полости. Наиболее часты следующие виды первичного перитонита:

- Первичный перитонит как проявление *сепсиса* новорожденных, при этом симптомы воспаления брюшины редко бывают ведущими в клинической картине, чаще всего на первый план выступают иные проявления, в частности, пневмония.
- Первичный перитонит как проявление *внутриутробной инфекции,* которая характеризуется поражением многих органов и систем; такой перитонит начинается во внутриутробном периоде.
- *Асцит-перитонит,* который целесообразно отнести в группу первичных перитонитов, ибо скопление при общих отеках транссудата в брюшной полости, равно как и отек брюшной стенки, приводят к воспалению брюшины, при этом органы брюшной полости остаются интактными. Асцит-перитонит развивается обычно у детей с почечной недостаточностью на фоне врожденной патологии мочевыделительной системы (двусторонний уретерогидронефроз при обструкции пузырно-уретрального сегмента, поликистоз почек) либо при гемолитико-уремическом синдроме.

При всем многообразии причин, вызывающих перитонит у новорожденных детей, есть общие черты, позволяющие уже на основании клинической картины отдифференцировать первичный перитонит от вторичного.

Клиническая картина вторичного перитонита характеризуется развитием его симптомов на фоне проявлений порока развития или заболевания, осложнившегося перитонитом. Состояние ребенка ухудшается, появляется вздутие Живота. Если вздутие живота отмечалось и ранее (врожденная низкая кишечная непроходимость), то оно нарастает. Отмечаются признаки скопления жидкости в брюшной полости — «выполненность» живота, не позволяющая провести глубокую пальпацию. Брюшная стенка становится пастозной, а затем отечной, гиперемированной. На пальпацию живота ребенок реагирует беспокойством, плачем, постаныванием. Воспаление брюшины быстро приводит к нарушению перистальтики кишечника, что проявляется симптомами кишечной

непроходимости. У ребенка возникают срыгивания и рвота, либо они усиливаются, если имелись до развития перитонита. Отмечается задержка стула; попытки опорожнения толстой кишки при помощи клизм неэффективны: при отхождении небольшого количества кишечного содержимого живот не «опадает», продолжаются срыгивания и рвота. Описанные симптомы прогрессируют на фоне нарастания интоксикации. Проводимая при вторичном перитоните консервативная терапия малоэффективна.

Клиническая картина заболеваний и пороков развития, являющихся причиной развития вторичного перитонита, описывалась выше в соответствующих разделах. Хотелось бы остановиться лишь на не упоминавшихся ранее нарушениях кровообращения кишечной стенки в результате переливания жидкости через пупочные сосуды. Особенностью перитонита в данном случае является развитие его симптомов на фоне исходного благополучия со стороны желудочно-кишечного тракта (отсутствие рвоты, срыгиваний, самостоятельное регулярное опорожнение кишечника). Клиническая картина перитонита при этом по времени развития связана с массивным переливанием жидкостей через пупочную вену, а именно, возникает в конце первых - начале вторых суток после переливания. Важным и грозным объективным симптомом при этом является наличие крови в кале (мелена) или в рвотных массах. Нередко кровь отмечается и в рвотных массах, и в кишечном отделяемом.

Клиническая картина первичного перитонита развивается на фоне «благополучия» со стороны желудочно-кишечного тракта. До развития у новорожденного симптомов первичного перитонита пассаж по желудочно-кишечному тракту не нарушен, отсутствуют срыгивания и рвота, регулярно самостоятельно опорожняется кишечник. Симптомы воспаления брюшины, описанные выше, развиваются не так остро, как при вторичном перитоните, в динамике, как правило, не прогрессируют и не являются ведущими в клинической картине. На первый план при первичном перитоните выступают проявления основного заболевания (других септических очагов, внутриутробной инфекции, почечной недостаточности и т.д.).

Дифференциальный диагноз. В практическом отношении и для выработки диагностической и лечебной тактики имеет значение не столько выяснение причин развития перитонита, сколько дифференциальная диагностика между вторичным и первичным перитонитом. Ведущим методом, позволяющим отдифференцировать эти два вида заболевания, является рентгенологическое исследование. На обзорных рентгенограммах при вторичном перитоните прежде всего отмечаются признаки порока развития или заболевания, которое осложнилось перитонитом. При врожденной низкой кишечной непроходимости видны множественные уровни жидкости в расширенных кишечных петлях. Пороки ротации и фиксации «средней кишки» характеризуются картиной высокой кишечной непроходимости, при этом на рентгенограммах расширен только желудок при резком снижении газонаполнения кишечных петель. Подобная рентгенологическая картина требует проведения ирригографии для подтверждения диагноза.

При язвенно-некротическом энтероколите (см. соответствующий раздел) без перфорации отмечается расширение кишечных петель, не содержащих

уровней жидкости, а также достаточно специфичный для энтероколита симптом — пневматоз кишечной стенки.

Перфорация полого органа рентгенологически характеризуется наличием свободного газа в брюшной полости в виде воздушных теней разных размеров под куполами диафрагмы.

Малоинформативно может быть рентгенологическое исследование при нарушениях кровообращения кишечной стенки. На обзорных рентгенограммах может быть либо резкое расширение кишечных петель без уровней жидкости (паретичные, неперистальтирующие кишечные петли) либо наоборот — снижение газонаполнения кишечных петель.

Еще менее информативно рентгенологическое исследование при гнойно-воспалительных заболеваниях органов брюшной полости у новорожденных. Следует лишь отметить, что при перфорации червеобразного отростка может отмечаться рентгенологическая картина перфоративного перитонита — свободный газ в брюшной полости, в то время как у детей старшего возраста перфорация отростка практически никогда не проявляется наличием свободного воздуха в брюшной полости.

Рентгенологическая картина первичного перитонита менее яркая. На рентгенограммах нет признаков поражения органов брюшной полости, как при вторичном перитоните. Отмечаются лишь симптомы скопления жидкости в брюшной полости — ее затенение, «плавающие» кишечные петли, снижение газонаполнения кишечника.

При обнаружении свободного газа в брюшной полости важно провести дифференциальную диагностику между перфоративным перитонитом и *пневмоперитонеумом без перфорации полого органа*. Данная патология реже описывается, чем встречается. Суть ее заключается в том, что воздух проникает в брюшную полость не из просвета желудочно-кишечного тракта, а из грудной клетки при наличии у ребенка пневмоторакса или пневмомедиастинума. Если проникновение воздуха из грудной клетки в брюшную полость вполне объяснимо (и через естественные отверстия в диафрагме, и по клетчатке средостения), то пневмоперитонеум без пневмоторакса и без пневмомедиастинума до настоящего времени не находит объяснения, однако подобные случаи описаны неоднократно.

Дифференциальная диагностика перфорации полого органа с перитонитом и пневмоперитонеума без перфорации не представляет сложности. Перфорация полого органа проявляется резким ухудшением состояния ребенка со стремительным нарастанием симптомов перитонита и интоксикации. Для пневмоперитонеума без перфорации характерно вздутие живота. Степень вздутия живота может быть различной (от незначительной до резко выраженной) и зависит от количества воздуха в брюшной полости. При этом, кроме вздутия живота, другие симптомы перитонита отсутствуют — брюшная стенка не изменена, при пальпации живот мягкий, пальпация не вызывает беспокойства ребенка, нет признаков интоксикации. Существенно помогает в дифференциальной диагностике рентгенологическое обследование. Если при перфорации полого органа, кроме свободного воздуха в брюшной полости, отмечается снижение газонаполнения желудочно-кишечного тракта (воздух из просвета «вышел» в брюшную полость), то при пневмоперитонеуме без перфорации газонапол-

нение кишечных петель обычное, даже при значительном скоплении воздуха в свободной брюшной полости.

Лечение вторичного перитонита оперативное, причем в большинстве случаев операция должна производиться непосредственно после постановки диагноза вслед за кратковременной предоперационной подготовкой. Исключение составляет лишь вторичный перитонит при язвенно-некротическом энтероколите без перфорации полого органа. Лечение в этом случае всегда начинается с консервативных мероприятий: массивная антибактериальная терапия, тщательное опорожнение желудка и кишечника, медикаментозная терапия, направленная, с одной стороны, на улучшение опорожнения желудка, с другой — на усиление перистальтики кишечника, перевод ребенка частично на парентеральное питание. Вопрос о показаниях к оперативному вмешательству и сроках его проведения при язвенно-некротическом энтероколите освещен в соответствующем разделе.

Лечение первичного перитонита проводится путем консервативных мероприятий (см. выше) на фоне интенсивного лечения основного заболевания.

Лечение пневмоперитонеума без перфорации также консервативное. В большинстве случаев воздух самостоятельно и достаточно быстро (в течение 1–2 сут.) рассасывается. В редких случаях приходится прибегать к лапароцентезу и аспирации воздуха из брюшной полости. Показанием к этой манипуляции является тяжелая дыхательная недостаточность, связанная с высоким стоянием диафрагмы и ограничением экскурсии легких, вызванными скоплением большого количества воздуха в брюшной полости. Если пневмоперитонеум без перфорации «изолированный» (без пневмоторакса и пневмомедиастинума) либо сочетается с пневмотораксом и пневмомедиастинумом, но количество воздуха и в грудной клетке, и в брюшной полости незначительное, прогноз может быть благоприятным. При сочетании пневмоперитонеума с обширным пневмотораксом и пневмомедиастинумом прогноз зависит от тяжести и характера патологии легких. Несмотря на то, что пневмоперитонеум без перфорации лечится консервативно, легко может быть диагностирован и порой прогностически благоприятен, лечение любого новорожденного, у которого рентгенологически определяется свободный газ в брюшной полости, должно проводиться только в специализированном хирургическом стационаре.

Глава XXIV. ГОСПИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Согласно определению ВОЗ, госпитальной (внутрибольничной, нозокомиальной — от греч. nosokomeo — ухаживать за больным и лат. nosocomium — больница) инфекцией называется любое клинически распознанное локализованное или системное заболевание, вызванное инфекционным агентом у пациента, находящегося в стационаре более 48—72 ч при отсутствии в момент поступления в больницу признаков этой болезни или ее инкубационного периода, а также любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся вследствие его работы в данном учреждении, вне зависимости от времени появления симптомов (после или во время нахождения в больнице) (Козлов Р.С., 2000).

Кожа, слизистые оболочки, ЖКТ, слуховые проходы, естественные складки кожи новорожденного колонизируются флорой среды обитания уже в первые сутки жизни. Гнойно-воспалительные заболевания новорожденных, возникшие в период пребывания в родильном доме или в течение 7 дней после выписки (максимальный инкубационный период), связаны с акушерским стационаром, т.е. являются госпитальными. Сообщения о заболеваниях новорожденных поступают в территориальные центры Госсанэпиднадзора из поликлиник или детских стационаров. Наибольшее число госпитальных инфекций возникает в отделениях, где ребенок пребывает длительное время: в отделениях интенсивной терапии, реанимации, в отделениях второго этапа выхаживания недоношенных.

Госпитальные инфекции можно разделить на две группы:

1. Внутрибольничные инфекции (ВБИ) — вызванные патогенными возбудителями в результате заноса инфекции носителями, больными и лицами, У которых заболевание находится в инкубационном периоде.

2. Госпитальные гнойно-септические инфекции (ГГСИ) — инфекции как экзогенного, так и эндогенного характера, вызванные преимущественно условно-патогенной флорой.

О каждом случае или подозрении на инфекционное заболевание у новорожденного учреждение, установившее диагноз, сообщает в территориальные Центры Госсанэпиднадзора в течение 12 ч (табл. 24.1).

За последние годы отечественному здравоохранению удалось преодолеть Длительный запрет на обнародование проблем нозокомиальных инфекций. На государственном уровне эта работа началась с 1983 г. после утверждения Минздравом и АМН СССР отраслевой программы и проблемной комиссии по внутрибольничным инфекциям. В 1993 г. создан Межведомственный научный совет по ВБИ и при РАМН и Минздраве России, принята федеральная целевая программа «Безопасное материнство», утвержденная постановлением Прави-

Таблица 24.]

Перечень заболеваний, подлежащих учету и регистрации
(Приказ МЗ РФ №345 от 26.11.1997 г. «О совершенствовании мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций в акушерских стационарах»)

У новорожденных	У родильниц
Конъюнктивит, дакриоцистит	Расхождение швов
Пиодермия	Инфекция акушерской раны
Флебит пупочной вены	Эндометрит
Панариций,паронихия	Перитонит
Омфалит	Мастит
Импетиго, пемфигус, везикулопустулез, псевдофурункулез	Сепсис
Энтероколит	Пневмония
Абсцесс, флегмона	Цистит, уретрит, пиелонефрит
Сепсис	Грипп, ОРЗ
Постинъекционные осложнения	
Сальмонеллез, вирусные гепатиты и другие кишечные инфекции	

тельства РФ от 14.10.1994 г. В департаменты Госсанэпиднадзора и Отдел медицинской статистики введен новый раздел — «Внутрибольничные инфекции». Предложена система эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями и сделана попытка легализовать статистику.

По данным официальной статистики, в России в 1997 г. было зарегистрировано 56 тыс. случаев нозокомиальной инфекции (3—5% пролеченных больных), хотя их предполагаемое число составляет 2,5 млн (Козлов Р.С, 2000). В отделениях интенсивной терапии неонатального профиля этот показатель значительно выше - 40-60% (Семина Н.А. и др., 1998-2000).

Статистический учет ВБИ в нашей стране, как и в большинстве регионов мира, неполный. Однако в отдельных странах (США, Италия, Великобритания и ФРГ) налажена более полная форма отчетности. По данным Центра по контролю за болезнями США, в 1998 г. у 2 млн пациентов, госпитализированных в стационары США, развились нозокомиальные инфекции (Козлов Р.С, 2000).

Отечественные гигиенисты, изучая состояние больничной среды, ввели новые, на наш взгляд, не вполне корректные термины: «иатрогенная среда», «иатрогенные инфекции», имея в виду ВБИ.

Как и в прежние годы, статистика ВБИ значительно дополняется результатами анализов протоколов вскрытий новорожденных, погибших от пневмонии на фоне ИВЛ и генерализованных вирусно-бактериальных инфекций.

Существует *два метода определения частоты внутрибольничных инфекций*. Первый — учет заболеваемости на ЮОкойко-дней. Этот показатель, поданным американских авторов, составляет в среднем 0,58%, а от общего числа выписавшихся новорожденных, включая здоровых, — 1,4—1,7%. Второй — учет количества заболевших на 100 выписавшихся больных. По данным американских

авторов, в различных отделениях неонатального профиля он составляет от 14 до 36%.

Согласно отчету Комитета по национальной проблеме нозокомиальных инфекций США (NNIS), за 10 лет (1986—1996 гг.) в 99 родильных домах зарегистрировано 13 000 инфекционных заболеваний новорожденных, обусловленных нозокомиальной инфекцией. В структуре заболеваемости преобладали пневмонии. Наиболее частыми возбудителями являлись эпидермальный стафилококк (51%), золотистый стафилококк (28,5%), кишечная палочка (4%), клебсиелла (2,5%). Значительно чаще стали регистрироваться у длительно болеющих новорожденных случаи внутрибольничного кандидоза (7,5%), особенно в стационарах для недоношенных детей. По данным этого же отчета установлено, что при длительном пребывании в стационаре (более 20 дней) чаще выделяется грамотрицательная флора, заражение которой связано с более тяжелым прогнозом. При анализе летальности от внутрибольничного сепсиса установлено, что в 40% случаев имел место высев грамотрицательной флоры, в 28% — грибковой и в 7% — грамположительной флоры.

По данным Е.С.Романенко и К.Б.Романенко (2000), при поголовном обследовании 358 новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии одного из стационаров Санкт-Петербурга, ВБИ выявлены у 164 пациентов (45,8%); при этом инфекция мочевыводящих путей обнаружена в 35,8% случаев, пневмония — в 8,7%, сепсис — в 1,4%. Установлено, что достоверно чаще инфекция мочевыводящих путей возникала у доношенных детей, пневмония и сепсис — у недоношенных. Анализ, проведенный в Архангельске, показал, что колонизация условно-патогенной флорой новорожденных в родильных домах возникает в 64,9% случаев. Ведущими микроорганизмами являются стафилококк (54,9%), протей (36%) и ассоциации микробов (12,9%). *Staph, aureus* выделялся с кожи в 83,3% случаев, из кишечника — в 74,3%, из зева — в 63,6%. Преобладали метициллин-резистентные штаммы. Выделенный от больных штамм *Proteus vulgaris* оказался устойчивым к макролидам в 99,1%, к аминогликозидам — в 62,5%, к цефалоспоринам — в 59,8% (Лебедева О.В. и др., 2000).

Последние два примера показывают, что подходы к изучению нозокомиальной инфекции различные, не всегда рациональные. Поголовное исследование материала от больных детей — задача трудоемкая и малоинформативная. Значительно важнее установить факт формирования резистентности условно-патогенного микроба к антибиотикам, особенно при выделении его из крови, ликвора, содержимого эндотрахеальной трубки или из катетера, а не из мест естественной колонизации условно-патогенной флорой.

Как бы ни были разнообразны подходы к трактовке внутрибольничных инфекций, бесспорно следующее:

- повсеместно отмечается рост частоты госпитальных инфекций;
- увеличивается число тяжелых, часто неуправляемых форм госпитальных инфекций (сепсис, фунгемия, пневмония) с летальностью от 20 до

- родильные дома и отделения патологии новорожденных, а также отделения раннего возраста являются стационарами высокого риска возникновения эпидемических вспышек нозокомиальной инфекции.

ЭТИОЛОГИЯ

Описано более 200 этиологических агентов, которые могут быть причиной ВБИ. В доантибактериальную эру основными возбудителями внутрибольничных инфекций были стрептококки и анаэробные бактерии. Открытие антибиотиков, казалось бы, привело к победе над большинством банальных инфекций. Однако спустя два-три десятилетия после начала клинического применения антибиотиков возбудителями гнойно-септических инфекций, возникших в стационарах, стали те микробы, которые ранее считались непатогенными или условно-патогенными, — *Staph, aureus, Staph, epidermidis, Staph, saprophitis, Escherichia coli, Streptococcus faceless, Enterococcus duranus, Klebsiella sp., Proteus mirabilis, Providencia, Acinetobacter, Citobacter, Serratia marcescenes.* В последние годы в этиологии госпитальных инфекций приобретают актуальность бактерии рода *Enterobacter,* неспорообразующие анаэробы, а также грибы рода *Candida.* Относительно недавно установлено, что внутрибольничное инфицирование в детских стационарах может быть связано с распространением ротовирусной, цитомегаловирусной инфекции, кампилобактера, вирусов гепатита В, С и D, а также ВИЧ-инфекции.

Согласно данным вышеупомянутого Межведомственного научного совета по ВБИ (Семина Н.А. и соавт., 1998), наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций у 863 больных, находившихся в 10 отделениях интенсивной терапии 9 городов России, являлись: *Pseudomonas aeruginosa* (28,8%), *Escherichia coli* (21,4%), *Klebsiella pneumoniae* (16,7%), *Proteus mirabillis* (9,7%), *Enterobacterspp.* (8,2%), *Acinetobacterspp.* (7,7%), *Citobacterspp.* (1,6%), *Morganella morgani* (1,0%), *Proteus vulgaris* (1,0%), *Serratia marcescens* (0,9%).

Причиной нозокомиальной инфекции принято считать тот возбудитель, который циркулирует в отделении и приобретает черты госпитального штамма. Госпитальный штамм — это изменившийся по своей биологической сути возбудитель, «приспособившийся» к условиям обитания именно в больничных условиях. Основные черты приспособительных реакций — это полирезистентность к антибиотикам широкого спектра действия, устойчивость во внешней среде, в том числе к антисептикам. Госпитальные штаммы бактерий способны не только колонизировать поверхностные ткани организма, но и проникать во внутренние среды, вызывая патологический процесс.

Отдельные механизмы приобретенной устойчивости микробов к больничной среде хорошо изучены. Так, японскими учеными Ochiai и Aciba в 1959—1960 гг. были открыты гены устойчивости к антибиотикам — плазмиды. Плазмиды резистентности к антибиотикам представляют собой молекулу ДНК, расположенную в цитоплазме или ядре микробной клетки. Часть плазмид (R-фактор) содержит гены устойчивости к антибиотикам, способные передавать ее не только в пределах одного вида, но и разным родам и семействам бактерий. Например, устойчивость к антибиотикам может распространяться от эшерихий к клебсиеллам и синегнойной палочке и наоборот. Под действием антибиотика R-плазмиды могут образовываться и в нормальной естественной микрофлоре кишечника, которая, как установлено, может служить «хранилищем» устойчивости и передавать эти факторы патогенным микроорганизмам. Обнаружение в стационаре штамма-носителя R-плазмид с многими маркера-

ми устойчивости, способными к межродовому переносу, следует считать неблагоприятным для стационара.

В сравнительно недавние годы механизм устойчивости бактерий к химиопрепаратам был дополнен открытием «мобильных генов» — транспозонов, отдельных фрагментов ДНК, способных к перемещению от одной молекулы к другой. Для формирования госпитальных штаммов возбудителей имеет значение способность транспозонов одновременно с устойчивостью передавать гены, определяющие ряд факторов патогенности и некоторые новые биохимические свойства бактерий, позволяющие им длительно сохраняться в окружающей среде. Устойчивость к антибиотикам энтеробактерий связана в основном присутствием фермента β-лактамазы, фермента, расщепляющего β-лактамное кольцо пенициллинов и цефалоспоринов. Возбудителем госпитальной инфекции может быть условно-патогенный возбудитель как эндогенного, так и экзогенного происхождения. При длительной циркуляции в стационаре черты госпитального штамма приобретают и безусловно патогенные возбудители (ситуация, хорошо изученная на примере *Salmonella typhimurium)*.

Основные черты госпитального штамма, поддающиеся изучению и контролю

1. Множественная и перекрестная антибиотикорезистентность (в первую очередь, к традиционно используемым в стационаре антибиотикам).

2. Устойчивость к антисептикам и дезинфектантам, особенно применяемым в заниженных концентрациях.

3. Устойчивость к высушиванию и УФ-облучению.

4. Способность к быстрой колонизации в течение нескольких часов на внешних и внутренних средах организма вновь поступившего больного.

Госпитальные инфекции при бесконтрольном применении антибиотиков приобретают характер вспышек. В послевоенные годы проблема *стафилококковой инфекции* в роддомах связывалась преимущественно с золотистым стафилококком *(Staph, aureus),* обладающим определенным набором тестов патогенности, в том числе и плазмокоагулазной активностью. С 1970-х годов в этиологии внутрибольничных инфекций заметную роль начинают играть считавшиеся ранее непатогенными коагулазоотрицательные стафилококки, в первую очередь эпидермальный стафилококк. По данным Самсыгиной ГА. (1985), при стафилококковом сепсисе новорожденных на долю *Staph, aureus* приходилось лишь 16,7%, в остальных случаях выделялся коагулазоотрицательный стафилококк. Факторы патогенности этих стафилококков связаны с их адгезивными свойствами, обеспечивающими им возможность прочного соединения как с полимерными материалами (катетеры для внутрисосудистых манипуляций, искусственные клапаны сердца и пр.), так и с клетками хозяина. Адгезия к полимерным материалам связана с продуцированием коагулазоотрицательных стафилококков веществами гликопротеиновой природы. По данным исследователей из ФРГ, при септической инфекции, связанной с применением внутривенных катетеров, удельный вес коагулазоотрицательных стафилококков составил 61%, *Staph, aureus* - 19%, *Klebsiella* - 8%, *Enterobacter, Pseudomonas spp.* - 12%.

Патогенность *Staph, aureus* обусловлена продуцированием им многочисленных экзотоксинов, способностью вызывать синдром токсического шока (СТШ). Токсин, выделенный от больных синдромом токсического шока, в за-

рубежной номенклатуре именуется TSST-I. Подробности см. в главе, посвященной сепсису.

В неонатальных стационарах особую значимость приобрела проблема полирезистентности штаммов стафилококков, несущих маркер устойчивости к метициллину (MRSA). С.В.Сидоренко и соавт. (2000) установили, что в 54—73% случаев катетер-ассоциированная бактериемия у новорожденных одного из отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных в Москве была вызвана метициллинрезистентными штаммами коагулазанегативных стафилококков. Эти штаммы являются этиологической причиной многих септических заболеваний и у детей раннего возраста. Возможно лидерство стафилококка, как эпидермального, так и золотистого, в возникновении вспышек ВБИ в конкретном стационаре.

По данным мировой литературы, за последние годы увеличивается число внутрибольничных заболеваний, обусловленных *стрептококком группы В* (Семина Н.А., 2000).

У новорожденных следует выделять два варианта стрептококковой В-инфекции: рано и поздно развивающиеся. Ранняя стрептококковая В-инфекция обусловлена микробами, попавшими ребенку в момент прохождения по родовым путям матери, и клинически проявляется в первые три дня жизни. Поздняя стрептококковая В-инфекция проявляется через 5—7 дней после рождения, иногда через 3 мес. или позднее и может быть связана как с интранатальным, так и с нозокомиальным инфицированием. Поздние формы стрептококковой В-инфекции протекают не так бурно, как ранние, но летальность при них составляет от 5 до 15%. Клинические формы поздней стрептококковой В-инфекции — менингит, артрит, остеомиелит, эндокардит, сепсис. Циркуляция госпитальных штаммов стрептококка В в акушерских стационарах прослеживается от 2 нед. до 15—18 мес.

Условно-патогенные энтеробактерии, ответственные за развитие инфекций госпитального типа в неонатальных клиниках, объединены общим свойством — присутствием β-лактамаз расширенного действия (ESBL). Условно-патогенные энтеробактерии — клебсиеллы, энтеробактеры, акинетобактеры, провиденции, эрвинии, серрации могут вызывать различные клинические формы болезни — от кишечной дисфункции до септицемии. Появились сообщения о вспышках ВБИ, вызванных акинетобактерами, цитробактерами и серрациями в отделениях для новорожденных детей. Серрации нередко обнаруживаются в культуральных средах при обследовании детей, длительно находящихся в отделениях реанимации новорожденных и в учреждениях для умственно отсталых детей.

Внутрибольничные вспышки *кандидозной инфекции* имели место в отделениях реанимации недоношеннных детей, цитробактер чаще обнаруживается в отделениях хирургии для новорожденных.

Синегнойная палочка выделяется чаще всего из эндотрахеального аспирата, являясь частым возбудителем вентилятор-ассоциированных пневмоний.

Участились случаи внутрибольничного распространения *ротавирусной инфекции* среди детей раннего возраста, новорожденных и недоношенных. Для этой инфекции характерна высокая контагиозность, обусловленная значительным содержанием вируса в отделяемом от больных и вирусоносителей. Ви-

рус выделяется из фекалий и слюны. Зарегистрированы вспышки ротавирусной диареи в отделениях патологии новорожденных. Распространению инфекции способствует холодный сезон, длительное пребывание в стационаре, скученность, заболеваемость среди медицинского персонала и устойчивость вируса к дезинфицирующим средствам (Бокова А., 2000).

Последние два десятилетия характеризуются повышающейся частотой выделения *Salmonella typhimurium* как причины ВБИ в отделениях для новорожденных и недоношенных. Госпитальные штаммы *Salmonella typhimurium* характеризуются повышенной устойчивостью к действию высокой температуры, бактерицидному действию сыворотки крови, многим антибиотикам и дезинфицирующим средствам. Выработка особых токсинов (аэробактина и др.) способствует возникновению генерализованных форм этой инфекции, высоким процентом летальности. Эта инфекция редко встречается вне госпитальных стен, обладает всеми чертами нозокомиальной инфекции, почти 100% контагиозностью. Описана вспышка, вызванная сальмонеллой Хайфа; она характеризовалась вялотекущим распространением, широкой контаминацией различных отделений стационара, связанной с неисправностью и антисанитарным состоянием приточно-вытяжной вентиляции.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Различают три варианта госпитальных инфекций (Red book, 2003):

- *аэрогенные* (корь, ветряная оспа и диссеминированный герпес-зостер, туберкулез);
- *капельные* (инвазивные формы гемофильной и менингококковой инфекции, респираторные формы дифтерии, микоплазма-пневмонии инфекция, коклюш, чума, стрептококковые фарингиты и пневмония, аденовирусы, грипп, краснуха, парвовирусная B_{19}-инфекция);
- *контактно передающиеся* (инфекционные процессы, вызываемые полирезистентными микробами, например, ванкомицинрезистентными энтерококками, метициллинрезистентными стафилококками, грамотрицательными микробами с резистентностью ко многим антибиотикам, клостридиозы, эшерихиозы 0157:H7, дизентерия, сальмонеллез, гепатит А, ротавирусная инфекция, респираторно-синцитиальная инфекция, парагрипп, энтеровирусная инфекция, кожные формы дифтерии, импетиго, кожные формы герпетической инфекции, чесотка, педикулез, кожная стафилококковая инфекция, герпес-зостер у иммунокомпромиссных больных, вирусные конъюнктивиты, вирусные геморрагические лихорадки).

Особую группу госпитальных инфекций составляют инфекции, передающиеся *гематогенно,* т.е. при переливании крови и ее препаратов (гепатиты В и С, цитомегаловирусная инфекция ВИЧ-инфекция и др.).

Эпидемиологический процесс при контактных инфекциях проходит в три периода:

- контаминация окружающей среды;
- колонизация поверхностных сред организма;
- проникновение во внутренние среды, которое чаще всего связано с артифициальным механизмом (инвазивный метод обследования или лече-

ния). Далее происходит реализация самого воспалительного процесса в клинически более или менее очевидное заболевание.

Колонизация — это процесс прилипания и размножения микробов на тканях, сообщающихся с внешней средой (на коже, слизистых оболочках полости рта, дыхательных путей, в кишечнике и т.д.)· Сущность колонизации микробов во внутренних средах не совсем ясна. Известно, что накопление микробов связано с нарушением целостности барьерных механизмов, прилипанием к поврежденной ткани, отсутствием или резким угнетением нормальной микробной флоры (дисбактериоз), угнетением местного и гуморального иммунитета. В настоящее время с феноменом бактериальной адгезии связывают повреждающее действие антибиотиков, усиливающих контакт между бактериальными клетками *и* клетками микроорганизма. Разные условно-патогенные микробы имеют «излюбленные» места колонизации в организме (табл. 24.2).

Новорожденные, и особенно недоношенные дети, являются группой риска заболевания госпитальной инфекцией в силу незавершенности формирования защитных механизмов внешних барьеров (недоразвитие рогового слоя кожи, повышенная проницаемость кожи и слизистых оболочек и др.), а также в связи с часто используемыми «агрессивными» методами обследования и лечения.

Установлено, что бессимптомное носительство больничной флоры к концу первого дня пребывания в неонатальном стационаре выявляется у 17—40% пациентов, а к 7-му дню увеличивается в 1,5—2 раза. Уровень носительства коагулазоположительного стафилококка среди персонала достигает 93—98% (Захарченко М.П., 1999).

Источники ВБИ: пациенты и персонал — носители госпитального штамма микроба, больные, переведенные из других отделений или заболевшие впервые. При госпитальных инфекциях источником инфицирования может становиться сама больничная среда — контаминированные предметы ухода, поверхности раковин и др., а также молочные смеси, питьевые растворы, жидкие лекарства, особенно водные их растворы, препараты для энтерального зондового и парентерального питания и т.д. Этим госпитальные инфекции существенно отличаются от классических инфекций, когда источником инфицирования являются больные или инфицированные продукты питания и вода.

Таблица 24.2

Излюбленные места локализации наиболее распространенных штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций
(Венцел Р.П., 1990)

Микроорганизмы	Резервуары микробов в организме человека
Клебсиеллы	Глотка, кишечник, моча
Энтеробактеры	Кишечник, мочевыводящие пути
Серрации	Моча
Синегнойная палочка	Глотка, кишечник, моча
Цитробактеры	Руки
Аки нетобактеры	Руки
Стрептококк группы В	Влагалище, руки
Дифтероиды	Ноздри, руки
Грибы рода *Candida*	Кишечник, кожные покровы, влагалище, слизистые оболочки полости рта

Пути распространения инфекции. Классическими путями, **с** точки зрения эпидемиологии, являются:

- *контактно-бытовой* — через руки персонала, через контаминированные предметы ухода (особое значение в неонатальных стационарах интенсивной терапии имеет ангиогенное попадание инфекции при катетеризации сосудов, инъекциях);
- *воздушно-капельный,* особенно при заносе вирусной инфекции;
- *пищевой* путь, когда инфицируются молочные смеси или питье.

Пути распространения госпитальной ***стафилококковой инфекции*** в родильных домах и в отделениях патологии новорожденных изучены почти детально. Установлено, что госпитальные штаммы стафилококка легко приживаются на слизистой оболочке полости носа у медицинского персонала. При чиханье, разговоре и кашле стафилококк выделяется в воздух помещений, оседает на поверхности предметов, с током воздуха переносится из одного помещения в другое. Чрезвычайно опасным является допуск **к** работе лиц с гнойничковыми заболеваниями кожи, хронической инфекцией носоглотки, хроническими отитами. Риск инфицирования усиливается при применении агрессивных методов обследования новорожденных. При использовании полимерных катетеров создаются условия для проникновения стафилококка, особенно коагулазоотрицательных штаммов *Staph, epiderm.* во внутренние среды организма. Возможно инфицирование через пупочную ранку, катетеризованные сосуды, кишечник, мочевыводящие пути.

Установлено, что в период эпидемического неблагополучия стафилококк выделяется с поверхности кожи у 80% новорожденных и сохраняется после выписки из родильного дома до 1,5–3 мес. Длительно выделяется госпитальный стафилококк из кишечника, из слухового прохода, из подмышечных впадин, паховой области, волосистой части головы. Эпидемической опасности после выписки из стационара эти дети не представляют, если находятся в домашних условиях и вскармливаются грудным молоком. Постепенно организм очищается от носительства больничной флоры. Если же ребенок переводится в другое отделение, особенно в реанимационное, где подвергается интенсивным методам лечения, эта флора становится опасной как для самого больного, так и для окружающих новорожденных с ослабленным иммунитетом и персонала. Заболевания, связанные с госпитальным стафилококком родильного дома, — это кожные поражения, омфалиты, иногда конъюнктивиты, а со второй, третьей недели родители обращаются с жалобами на беспокойство ребенка, срыгивания, плохой стул. В эти сроки обычно регистрируются стафилококковый энтероколит, гнойный отит, конъюнктивит, мастит, пневмонии, остеомиелит.

Персонал представляет эпидемическую опасность лишь в том случае, если постоянно выделяет возбудителя одного и того же штамма в количестве 10^3 (по данным посевов мазков со слизистой носа, носоглотки), а также при ректальном и вагинальном носительстве. Установлено, что кокковая флора не размножается вне человеческого организма. Стафилококковая инфекция передается преимущественно воздушно-капельным путем, колонизирует верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожу. Установлено, что кокковая флора устойчива к высушиванию, она может колонизировать сухие питательные смеси при их неправильном хранении. Возбудителем госпитальных ин-

фекций может стать стафилококк любого вида, но к истинно госпитальным штаммам относят прежде всего метициллинрезистентный *Staph, aureus* (MRSA), нередко ответственный за развитие неонатального сепсиса.

Более сложным, иногда неясным, является механизм передачи *грамотрицательных условно-патогенных бактерий*. Эти бактерии плохо переносят высушивание, но хорошо сохраняются и даже размножаются во влажных условиях, в различных жидкостях. Грамотрицательная флора обсеменяет объекты окружающей среды и накапливается на влажной ветоши, белье, щетках, мыльницах, а также во вскрытых растворах, жидких лекарствах, дезинфицирующих растворах с заниженной концентрацией. В отличие от кокковой флоры грамотрицательная флора способна не только сохраняться, но и размножаться во внешней среде, устойчива к действию УФО. К истинно госпитальным энтеробактериям относятся условно-патогенные энтеробактерии, содержащие или вырабатывающие β-лактамазу (ESBL).

Механизм передачи осуществляется контактно-бытовым путем, через руки персонала. При эпидемическом неблагополучии установлен высокий уровень контаминации рук персонала. Через руки обсеменяются предметы обихода, аппаратура, инструменты. Такие резервуары, как увлажнители кувезов, ингаляционные трубки, увлажнители кислорода, раковины, мыльницы, а также растворы для питья, должны периодически подвергаться бактериологическому контролю, как возможные источники накопления условно-патогенной флоры.

Отмечаются некоторые особенности жизнедеятельности госпитальных штаммов *палочек сине-зеленого гноя, сальмонелл и энтеробактеров*. Эти бактерии сохраняются во внешней среде до 30 мес. Утилизируя органические соединения из воздуха и воды, они получают возможность размножаться на предметах больничной обстановки и оборудовании. Синегнойная палочка может размножаться в растворах некоторых дезинфектантов и антисептиков, используя для своей жизнедеятельности фенол. Наиболее употребляемые в практике растворы — фурацилин, риванол могут быть инфицированы синегнойной палочкой и другими грамотрицательными бактериями.

Особое значение в распространении грамотрицательных бактерий имеют раковины, которые являются резервуаром размножения клебсиелл, синегнойных палочек и других видов бактерий. При мытье рук за счет брызг с поверхности раковин происходит инфицирование, распространяемое далее через полотенце многоразового пользования.

Эпидемиология возникновения ***анаэробных инфекций*** изучена недостаточно. Известно около 600 наименований бактероидов, выделяемых у человека. Исследования последних лет показали, что различные анаэробы выделяются у больных с госпитальными инфекциями с частотой 70—100%, как правило, в ассоциации с аэробными микроорганизмами. Спорообразующие грамположительные анаэробы представлены родом клостридий, являющихся возбудителями газовой гангрены (С/, *perfringes),* псевдомембранозного колита новорожденных (С/, *difficile).* Неспорообразующие анаэробы рода бактероидов, фузобактерий, пептострептококков являются частью нормальной микрофлоры человека и культивируются в огромных количествах в различных полостях человеческого организма — полости рта, верхних дыхательных путях, в кишечнике. Такая обсемененность организма человека анаэробами способствует часто-

му возникновению анаэробных инфекций на фоне повреждения внутренних сред при тяжелой гипоксии тканей, например, при шоке, агрессивной фармакотерапии, ожогах, травмах, в том числе иатрогенных при хирургических вмешательствах, излишне инвазивной терапии. Внутрибольничное распространение анаэробов проявляется в основном вспышками некротического колита, особенно в отделениях интенсивной терапии новорожденных. *C. difficile* от больных-носителей может передаваться через руки персонала, инструментарий, белье. Подчеркивается роль ванн для купания новорожденных как фактора передачи этой инфекции.

Чрезвычайно опасным является инфицирование воды для питья новорожденных и донорского молока, смесей для питания. Благоприятная питательная среда способствует размножению бактерий, **и** при употреблении инфицированных смесей возможно возникновение тяжелых диарейных заболеваний и токсинемий.

Тяжелейшие формы госпитальных инфекций **с** 100% летальностью возникают при инфицировании растворов для внутривенного введения.

Известно, что ***для госпитальных инфекций характерна смена лидера*** и повторение аналогичных ситуаций в стационарах, где используются те же наборы антибиотиков и та же тактика лечебных и диагностических манипуляций.

Санитарно-эпидемиологический контроль по путям передачи инфекции хорошо изучен и при неукоснительном выполнении санитарных инструкций осуществим. Однако эпидемиология госпитальных инфекций не укладывается в рамки традиционных схем. Санитарный и микробиологический мониторинг, безусловно, важен, особенно в период эпидемического неблагополучия, но значительно важнее предупредить формирование возбудителя госпитальной инфекции. Одним из контролируемых факторов возникновения резистентного штамма является контроль рациональной антибиотикотерапии.

Эпидемиологический надзор должен быть направлен в первую очередь на изучение условий ***формирования антибиотикорезистентности.*** Например, во Франции, где с 1996 г. введен эпидемиологический надзор за антибиотикорезистетностью в стационаре на 500 коек, установлен феномен перекрестной устойчивости между видами клебсиелл, резистентных к цефалоспоринам, и пиогенной флорой, устойчивой к имипенамам. Ограничение использования цефалоспоринов, рекомендованное эпиднадзором, уменьшило частоту нозокомиальных инфекций на 44% (Lemair V, 1999).

При проведении *микробиологического мониторинга* за распространением антибиотикорезистентных штаммов в одном из госпиталей Москвы были выявлены аналогичные закономерности: при использовании цефалоспоринов для лечения клебсиеллезной инфекции были зарегистрированы энтеробактеры, вырабатывающие β-лактамазу. Изучались условия формирования клонального родства между штаммами энтеробактерий. Установлено, что в процессе антибиотикотерапии формировалась устойчивость и к ципрофлоксацину, а в разгар вспышки — и к меронему большинства штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (Сидоренко С.В., 1999).

Селекция резистентности штаммов к антибиотикам осуществляется в процессе лечения. Существует корреляция между сроками пребывания новорожденного в стационаре и интенсивностью перехода эндогенной условно-пато-

генной флоры в госпитальную. Частота возникновения госпитальных инфекций напрямую зависит от интенсификации антибиотикотерапии: максимальные дозы антибиотиков широкого спектра или сочетанная антибиотикотерапия в течение длительного времени увеличивают риск возникновения госпитальной инфекции.

Пример эпидемиологического разбора вспышки в одном из неонатальных отделений Санкт-Петербурга.

В период с 1 января 1996 г. по 1 марта 1997 г. у 83 пациентов (всего за этот срок в отделении пролечено ИЗО детей) из клинического материала была выделена *Serratia marcescens:* из крови — у 4, из мокроты — у 11, из кала у — 31, из желудочного содержимого — у 7, из мочи — у 4, из гноя глаз - у 2, из нескольких материалов — у 5; при патолого-анатомическом вскрытии — у 19 умерших новорожденных. Все выделенные штаммы характеризовались устойчивостью ко многим антибиотикам.

Клинически выраженные формы были у 50% детей, при этом сепсис — у 7, бактериемии—у 4, пневмония —у 11, инфекция ЖКТ — у 10, сочетанное поражение — у 6 (пневмония и диарея). Случаи инфекции или колонизации только в 35,9% случаев были выявлены в отделении реанимации. В остальных случаях диагноз был поставлен в других отделениях, куда дети были переведены из отделения реанимации.

Вспышка характеризовалась медленным развитием, кульминацией в декабре 1996 г., когда появились случаи сепсиса, летальные исходы. В развитии вспышки прослеживались различные пути передачи, в том числе в ноябре - декабре 1996 г. нельзя было исключить инфицирование раствора для парентерального питания, которое получали 5 из 7 погибших от сепсиса (Клосовская Е.Н. и др., 2000).

Этот случай групповой заболеваемости был проанализирован в клиническом и эпидемиологическом отношении. Выявлены условия, способствующие возникновению и распространению вспышки, источники инфекции, ведущие факторы и пути передачи, после чего проведена соответствующая реорганизация. В течение следующих 7 лет вспышечной заболеваемости в отделении не было.

На основании анализа вышеописанной вспышки можно говорить о появлении относительно нового для неонатальных стационаров госпитального штамма — *Serratia marcescens.*

ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика нозокомиальных инфекций — основа деятельности инфекционного контроля. Постоянный микробиологический мониторинг, осуществляемый в лаборатории стационара, где используются антибиотики, выявляет изменения в качественном и количественном отношении выделяемых от больных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, позволяет заметить появление антибиотикоустойчивости. *Выявление множественной резистентности бактерий к антибиотикам — первый признак эпидемического неблагополучия.*

Оптимизация работы микробиологической лаборатории должна быть связана с переориентацией деятельности клинического микробиолога на плановое исследование разного материала от больного при его поступлении в стационар и в динамике в течение его пребывания в нем. Стартовая терапия антибиотиками во многом зависит от этих данных. Параллельно производится бак-

териологическое исследование изолированного материала, результат которого зависит от диагностической значимости исследуемой среды, своевременности взятия и доставки материала в лабораторию. В практику работы практических лабораторий входит аналитическая программа WHOMET (Thomas F.O., Brein M.L., 1996; Зуева Л.П., 2000), позволяющая осуществлять внутривидовой мониторинг и слежение за формированием антибиотикоустойчивости.

Следует проводить внутривидовое типирование выделенных микроорганизмов с определением сероваров, фаговаров. При расследовании вспышки ВБИ полезно изучение плазмидного профиля выделяемых бактерий, сравнительных антибиотикограмм. Данные о высеве однотипного возбудителя облегчают решение вопроса о путях и факторах передачи инфекции.

Микробиологическое обследование объектов окружающей среды малоэффективно в эпидемиологическом отношении. По рекомендациям ВОЗ, исследования проб из окружающей среды необходимо проводить только в случаях, когда выявляется резервуар микробов, ответственный за данный случай инфекции. В нашей стране руководствуются приказом МЗ РФ №720 от 02.09.87 г. «Эпиднадзор за внутрибольничными инфекциями».

Во время вспышки ВБИ с целью выявления источников инфекции проводят клиническое и бактериологическое обследование персонала: на носительство стафилококков из носа, клебсиелл — из зева, при циркуляции других грамотрицательных возбудителей проводят бактериологические посевы фекалий. Обследование сотрудников при приеме на работу и в плановом порядке на носительство стафилококка не производится. Это распространяется и на учреждения перинатального профиля (приказ МЗ РФ №345 от 26.11.1997 г. «О совершенствовании мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций в акушерских стационарах»).

Оптимальная схема анализа эпидемической ситуации (с нашей точки зрения):

- Бактериологическое исследование материала от больного. Поскольку оно должно быть максимально результативным, необходимо использовать наборы сред для выделения различных микробов и выращивания микроорганизмов из изолированного материала.
- В первые часы исследования нужно получить результат микроскопии окрашенного по Граму мазка, на основании чего назначается стартовая терапия. Оптимально использование экспресс-метода при наличии латекс-диагностикумов.
- Для определения антибиотикочувствительности должна быть использована среда Мюллера—Хинтона. Окончательный результат исследования должен быть получен на 3—5-й день, он определяет рациональную антибиотикотерапию.

В практику работы практических лабораторий постепенно входит автоматизированный анализатор AUTOSCEPTON (Buton-Dickinson). Панели с сухими реактивами освобождают лаборанта от приготовления дифференциально-диагностических сред, сокращают время исследования.

Наиболее современным методом экспресс-диагностики септических состояний и гнойно-воспалительных инфекций является серологическая диагностика с использованием стандартных сывороток для наиболее частых возбудителей инфекций (ELISA).

Бактериологически значимым материалом от больного для диагностики нозокомиальной инфекции следует считать гемокультуру, взятую до назначения антибиотиков, — ликвор, материал из очагов воспаления, послеоперационных ран, плевральной и перитонеальной полости. При исследовании мочи, фекалий важно учитывать массивность выделения возбудителей (так, для стафилококка — это обнаружение 100 000 микробов в 1 мл биологического субстрата, для грибов — 10 000, для условно-патогенных грамотрицательных энтеробактерий в 10 000 КОЕ). При ИВЛ необходимо исследовать смыв эндотрахеального секрета, провести посев содержимого ингаляционных трубок при их замене. Необходимо также произвести посев с кончика интравенозного катетера сразу после его удаления. По возможности следует проводить внутривидовое типирование выделенных штаммов с определением сероваров, фаговаров, плазмидного профиля, а также проводить сравнительные антибиотикограммы.

КЛИНИКА НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Национальный комитет по проблеме нозокомиальных инфекций США (NNIS) считает, что все инфекции новорожденных связаны с госпитальной инфекцией, независимо от источника инфицирования. Отечественные авторы разделяют инфекции новорожденных на ранние, связанные с возбудителем, полученным от матери; возникшие в первые 48—72 ч; поздние, проявившиеся на 4—5-е сутки, этиологическим фактором которых является госпитальная флора. Известно, что инфекция — это биологический феномен, характеризующийся взаимодействием микроорганизма с макроорганизмом, которое проявляется прежде всего воспалительным процессом. Диагноз подразумевает необходимость верификации очага воспаления и далее — использования этиотропной терапии.

При нозокомиальных инфекциях можно говорить о локализованных, распространенных и генерализованных воспалительных реакциях, о первичных и вторичных (метастатических) очагах — при нозокомиальном сепсисе.

От инфекций следует отличать состояния, обусловленные колонизацией как наружных, так и внутренних сред организма без воспалительной реакции, не требующие назначения антибактериальных препаратов. При массивной контаминации ЖКТ иногда бывает трудно доказать наличие или отсутствие воспалительной реакции; состояние трактуется нередко как дисбактериоз кишечника, для лечения которого достаточно назначения препаратов, корригирующих микробную флору.

В настоящее время не выработано клинической классификации ВБИ для новорожденных. *По механизму инфицирования выделяют следующие группы заболеваний:*

- *Внутрибольничные инфекции* (ВБИ), преимущественно кишечные или респираторно-вирусные, *связанные с циркуляцией или заносом безусловно-патогенного возбудителя* (микроба или вируса), редко диагностируемые в родильном доме и чаще регистрируемые после выписки. Вспышки ВБИ возникают в неонатальных отделениях, где дети пребывают длительно.
- *Госпитальные гнойно-септические инфекции* (ГГСИ), возникающие в родильном доме, *вызванные преимущественно кокковой флорой,* — конъюнк-

тивиты, гнойничковые заболевания кожи, пупочной ранки и другие заболевания, подлежащие обязательной регистрации в эпидбюро (см. табл. 24.1).

- *Состояния, связанные с контаминацией госпитальной флорой, не вызвавше воспалительных явлений, и выявленные при бактериологическом обследовании, обычно по контакту.* Для дифференциального диагноза транзиторного носительства и легких форм болезни используются традиционные в практике инфекционных болезней признаки — количественный критерий, кратность высева, серологические сдвиги.
- В неонатальных отделениях интенсивной терапии, хирургии и реанимации возникают *нозокомиальные инфекции в узком смысле этой патологии, обусловленные артификационными механизмами* заноса возбудителя во внутреннюю среду организма больного ребенка, сопровождающиеся кратковременной или продолжительной бактериемией.

Можно выделить более *конкретные группы нозокомиальных заболеваний,* возникающих в отделениях интенсивной терапии новорожденных.

- *Нозокомиальный сепсис* — наиболее тяжелое заболевание, дающее высокую летальность; в современных неонатальных стационарах чаще является следствием катетер-ассоциированного инфицирования.
- *Пневмонии,* составляющие, по данным США, 45% всех нозокомиальных поражений; общий показатель летальности при внутрибольничных пневмониях колеблется от 20 до 50%. В этой группе можно выделить *вентилятор-ассоциированные* пневмонии у больных, получающих вспомогательную или искусственную вентиляцию легких, *метастатические* пневмонии и *осложнения вирусных или вирусно-бактериальных инфекций.*
- *Постинъекционные или катетер-ассоциированные инфекции-инфильтраты, тромбофлебиты, тромбоз* в несущем катетер-сосуде или его коллекторе, инфекции, осложняющиеся ангиогенным сепсисом и т.д.
- *Диареи,* преимущественно энтероколиты, возникающие вследствие внутрибольничных вспышек (сальмонеллез, эшерихиоз, ротовирусная инфекция) или как заболевания, обусловленные первичной патологической контаминацией условно-патогенной флорой, при этом возможны как экзогенные, так и эндогенные варианты колонизации ЖКТ.
- *Поздние неонатальные менингиты,* основными возбудителями которых являются микробы семейства энтеробактер, преимущественно ESBL *(E. coli, Klebsiella spp., Serratia marcescens, Proteus spp., Citrobacter diversus* и др.).

Нозокомиальная инфекция обычно наслаивается на уже существующее заболевание, всегда отягощает его течение, нередко становясь последней страницей истории болезни.

По *этиологии* выделяют отдельные формы заболеваний — клебсиеллез, протейоз, кампилобактериоз, стафилококковую инфекцию.

- О *клебсиеллезной* кишечной инфекции у новорожденного можно говорить, если клебсиелла выделяется из фекалий в количестве 100 000 в 1 г кала, а титр антител к аутоштамму нарастает от 1/8 до 1/64. При клебсиеллезном сепсисе и пневмонии титры противоклебсиеллезных агглютининов могут быть очень низкими и в диагностике играют вспомогательную роль.

- В отделениях для новорожденных может возникнуть *пиоцианоз,* заболевание, преимущественно нозокомиальное, проявляющееся чаще всего тяжелым энтероколитом с геморрагическим компонентом. При пиоцианозах нередки хирургические осложнения — перитонит, перфорации, поражение кишечника вплоть до гангренозного. Для диагностики имеет значение выделение синегнойной палочки из фекалий или других очагов поражения в большом или умеренном количестве. Можно подтвердить роль синегнойной палочки определением титра специфических антител в реакции агглютинации с аутоштаммом.
- *Клостридиоз диффициле* впервые был описан у новорожденного ребенка в 1935 г. Клостридии диффициле — строгие анаэробы, синтезирующие экзотоксины, причастные к развитию тяжелого диарейного синдрома у новорожденных, являются основными возбудителями некротического колита. На фоне проводимой антибиотикотерапии клостридии выживают, находясь в споровой форме, а после отмены антибиотика происходит бурное их размножение и усиленное выделение экзотоксина. Заболевание может возникнуть не только на фоне антибиотикотерапии, но и спустя 1–2 нед. после отмены антибиотика. Известны как антибиотик-индуцированная эндогенная форма, так и экзогенное инфицирование после отмены антибиотиков. Течение болезни у новорожденных характеризуется «вздутием» живота, профузной диареей, развитием обезвоживания, расстройством периферического кровообращения (холероподобный вариант). Возможно развитие коллапса на фоне нарушения гемодинамики до появления диареи. Язвенно-некротический энтероколит, вызванный клостридиями диффициле, может осложняться перфоративным каловым перитонитом. Состояние новорожденного резко ухудшается, отмечается выраженный парез кишечника, отечность передней брюшной стенки, гениталий, мраморность кожных покровов, адинамия. Отличительная черта нозокомиальной инфекции — всегда острое начало у новорожденных, находящихся в родильном доме дольше 2 сух, или ухудшение состояния у ребенка, находящегося в отделении реанимации или интенсивной терапии.

Чем дольше ребенок находится в стационаре, тем выше вероятность внутрибольничной инфекции. Соотношение частоты тяжелых, клинически выраженных и легких форм зависит от пути проникновения и массивности инфекционного агента, а также от иммунного статуса новорожденного и его состояния при рождении. Самые тяжелые варианты внутрибольничных инфекций наблюдаются в отделениях реанимации, у новорожденных и недоношенных, нуждающихся в ИВЛ, парентеральном питании, катетеризации центральных вен.

При контактно-бытовом пути распространения возникают преимущественно *«малые» формы инфекции,* параллельно прослеживаются варианты заболеваний, связанные с инфицированием ЖКТ. Это обычно пищевой путь заражения, обусловленный инфицированием сосок, лекарств при раздаче, молочных смесей и питьевых растворов. Появляются энтериты, гастроэнтериты, диареи, которые иногда трактуются как неинфекционные, дисбактериоз, ферментативная недостаточность. Иногда в историях болезни фигурирует только падение массы тела и необоснованное назначение антибиотика.

Первые случаи очень *тяжелых форм заболеваний* связаны или с парентеральным путем инфицирования, или с массивным пищевым путем заражения. Возникают первые случаи бактериального шока или кишечного токсикоза, кишечного сепсиса.

Соотношение числа клинически выраженных форм и бессимптомной колонизации можно продемонстрировать на примере вспышки, вызванной цитробактер при контактном пути распространения — 1 случай сепсиса, 5 случаев менингита, 140 колонизированных, относительно здоровых новорожденных. И другой пример — вспышка, вызванная энтеробактер, при инфицировании растворов для парентерального введения характеризовалась развитием бактериемии у 100% детей.

В условиях реанимационного отделения почти каждый ребенок может быть инфицирован. Генерализованные формы представлены катетер-ассоциированным сепсисом и вентилятор-ассоциированной пневмонией. Ситуация в отделениях для новорожденных при госпитальных инфекциях может быть самой драматичной, так как возникновению вспышки способствует большое число детей из контингента риска — новорожденных и недоношенных с тяжелыми пороками развития, маловесных, детей с черепно-мозговой травмой, часто обреченных. Жизнь таких детей поддерживается ИВЛ, парентеральным питанием, неоднократным назначением антибиотиков.

Установлен факт различия в степени развития резистентности к антибиотикам штаммов микроорганизмов, выделенных от детей с иммунодефицитны состояниями (ИДС) и без таковых. При анализе профиля резистентности было установлено, что из общего числа штаммов микроорганизмов, выделенных от детей с ИДС, не обнаружено чувствительности к 5 из 16 антибиотиков, а от детей без ИДС - к 2 из 16.

Клинические симптомы катетер-ассоциированных осложнений возникают с начальных воспалительных симптомов вокруг инъекционной ранки, тромбофлебита пунктированной вены. При постановке катетера в подключичную вену возможны осложнения типа медиастинита, перикардита. Проявлением иатрогенного сепсиса у новорожденного ребенка может быть *тромбоз верхней полой вены*. Клинические симптомы этого осложнения — отечность верхней половины туловища, лица, шеи, подчелюстной области, плечевого пояса, головы, цианоз лица. Септический тромбофлебит осложняет катетеризацию после 5-го дня от момента постановки катетера. Источником тромбофлебита может быть как экзогенная, так и эндогенная флора. Экзогенный тромбофлебит возникает при инфицировании края катетера или воспалении по его ходу. При этом чаще всего выделяется эпидермальный стафилококк. *Гнойный флебит* — эквивалент сепсиса. Тромб может расплавляться, и происходит метастазирование, чаще всего в правые отделы сердца и трехстворчатый клапан с развитием септического эндокардита. На УЗИ может не быть изменений клапана, или он имеет «мохнатый», шершавый вид с неравномерно утолщенными стенками. Такие осложнения возможны в терминальном периоде тяжелого сепсиса.

Основные клинические симптомы тяжелых форм нозокомиальной инфекци связанные с токсинемией или бактериемией, независимо от возбудителя:

- *Внезапное ухудшение состояния ребенка,* наступающее не ранее третьего дня пребывания на отделении.

- *Интоксикация,* характеризующаяся утратой коммуникабельности, повышением температуры выше 38°С или понижением ее ниже 36°С.
- *Отказ от груди, питья,* утрата адаптационных навыков (сосание, терморегуляция и т.д.).
- *Кардиоваскулярные симптомы* — нарушение гемодинамики, коллапс, мраморность кожных покровов, нарушение периферического кровообращения.
- *Нарушение дыхания* — дистресс-синдром взрослого типа.
- *Кожные симптомы* — серый колорит, пурпура, склерема.
- *Нарушение системы органов пищеварения* — парез кишечника, гепатоспленомегалия и гепатомегалия. Позднее присоединяются дисфункция кишечника, умеренные проявления дегидратации.
- *Неврологическая симптоматика* — разные степени синдрома угнетения, судороги, гипотония.

На фоне любого шока в сочетании с бактериемией и острого инфекционно-токсического шока летальность достигает 40%.

Нозокомиальные пневмонии. Вентилятор-ассоциированная пневмония связана преимущественно с грамотрицательной флорой, особенно у недоношенных детей: *E. coli* — 45,1%, *Pseudomonas aeruginosa* — 29%, *Klebsiella spp.* — 10%, стафилококк и стрептококк в ассоциации с грамотрицательной флорой — 15% (Каганов С.Ю., Вельтищев Ю.Е., 1995). В последние годы участились пневмонии, вызванные серрациями и бактероидами. Преобладание грамотрицательной флоры связывают преимущественно с рефлюксами и забросом, дислокацией эндогенной флоры ЖКТ в ротовую полость. Клинические симптомы характеризуются ухудшением состояния ребенка после третьего дня пребывания на ИВЛ, нарастанием дыхательной недостаточности и необходимостью «ужесточения» параметров ИВЛ, повышения Fk>2, развитием пареза кишечника, гипоксии. При этом не отмечается эффективного кашля и катаральных симптомов. Информативны микробиологическое исследование мазка, бактериологического исследования эндотрахеального сгустка, микрофлора которого принципиально отличается от флоры верхних дыхательных путей. Рентгенологически отмечаются нарастание инфильтрации, двусторонний процесс, нередко выпот и деструктивные осложнения. Дифференциальный диагноз проводят с заболеваниями, «имитирующими» пневмонию: ателектазом, персистирующей легочной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью при открытом артериальном протоке и других ВПС, тромбоэмболией легочных артерий, легочным кровотечением. Медикаментозные факторы, способствующие развитию госпитальной пневмонии, — седативная терапия, угнетающая дыхательный центр, кортикостероидная терапия, нерациональная антибиотикотерапия. Профилактическое применение антибиотиков эндотрахеально не снижает частоту развития пневмоний на фоне ИВЛ.

Предрасполагающими факторами развития нозокомиальных пневмоний у новорожденных являются раннее инфицирование дыхательных путей, связанное с аспирационным синдромом, инвазивными методами терапии, используемыми при реанимации новорожденных (аспирационные отсосы, интубация, методы вспомогательного дыхания и т.д.). В более поздние сроки возникают пневмонии вирусно-бактериального происхождения, причиной которых

является госпитальная флора. Эти пневмонии развиваются у детей, длительно находящихся в отделениях интенсивной терапии, перенесших оперативные вмешательства, у детей с патологией ЦНС.

В отделениях для новорожденных и роддомах *вспышки респираторно-вирусных инфекций обычно предшествуют появлению тяжелых форм бактериальных пневмоний.* Отдельные виды вирусных инфекций (герпетическая, аденовирусная) сами могут стать причиной тяжелых некротических поражений легких. В неонатальном периоде пневмонии, вызванные стафилококком, синегнойной палочкой, чаще бывают метастатического происхождения, т.е. являются проявлением сепсиса. Обычно это — крупноочаговые, сливные пневмонии, протекающие на фоне выраженной интоксикации, осложняющиеся деструктивным процессом. Более половины всех случаев внутрибольничных пневмоний вызывается аэробными грамотрицательными бактериями. В период новорожденное™ следует выделить пневмонии, вызванные стрептококками группы В. Эти пневмонии являются проявлением сепсиса с разнообразными гнойными очагами (остеомиелит, гнойный менингит, инфекция мочевыводящих путей). В патогенезе внутрибольничных пневмоний, вызванных *Haemophilus influenzae* и другой флорой верхних дыхательных путей, играет роль аспирация микробов, колонизирующих верхние дыхательные пути, при интенсивной ингаляции (УЗИ), интубации.

Грамотрицательная палочка *И. influenzae,* по мнению Р.П.Венцелова (1990), относительно редко бывает причиной внутрибольничных пневмоний, она высевается из мокроты больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями и свидетельствует о выраженном дисбактериозе дыхательных путей. Однако, по другим данным, *Н. influenzae* типа ЫП, так же как и стрептококковые пневмонии, являются причиной многих вторичных бактериальных осложнений в педиатрических стационарах.

Мы наблюдали вспышку внутрибольничной инфекции, вызванной *Н. influenzae* типа bill среди детей раннего возраста, находящихся в отделениях для больных стенозирующим ларинготрахеитом. Заболеваемость была связана с использованием инфицированной ингаляционной аппаратуры. Наиболее частыми формами этой госпитальной инфекции были отиты, синуситы, обструктивные бронхиты и наряду с ними — пневмонии.

Диагностика внутрибольничных пневмоний была сопряжена с определенными трудностями, так как у детей при поступлении уже имелись те или иные изменения на рентгенограммах. Однако в дальнейшем наблюдались нарастание инфильтрации, интоксикация (вялость, отказ от еды, высокая температура), энцефалитические реакции.

Пневмония, вызванная штаммом bill *Haemophilus influenzae,* характеризовалась очень тяжелым течением, требовала реанимационной терапии (подключения ИВЛ, использования гемосорбции, дезинтоксикационной терапии и т.д.) В период вспышки число заболевших внутрибольничной пневмонией достигало 5% от общего числа госпитализированных. Палочка Я. *influenzaeblU* высевалась из мокроты, отделяемого из ушей, из зева практически у всех больных с первых-вторых суток после поступления и у персонала.

Колибациллярные пневмонии протекают обычно как мелкоочаговые или сливные, без образования абсцессов. Общее состояние ребенка определяется

токсико-дистрофическим фоном — угнетением ЦНС, падением массы тела, нарушением трофики кожи. Сероватый колорит кожных покровов и приступы цианоза связаны с метаболическим и дыхательным ацидозом. Температура тела может быть как повышенной (чаще), так и нормальной. Чаще всего колибациллярные пневмонии являются проявлением коли-сепсиса с входными воротами в кишечнике. Поэтому предшествуют пневмонии и сохраняются длительно симптомы поражения интестинального аппарата — диарея, кишечная интоксикация, плохой аппетит, убыль массы тела, увеличение печени, нарушение водно-электролитного обмена. Физикальные данные со стороны легких обычно бывают скудными — очажки влажных мелкопузырчатых хрипов, пестрота перкуторных изменений. Анализы крови показывают снижение уровня гемоглобина, лейкоцитоз, нейтрофилез с токсической зернистостью нейтрофилов. Нередко возникает ДВС-синдром. Течение болезни длительное, но при рациональном лечении прогноз благоприятный.

Синегнойная пневмония протекает более бурно, на фоне сепсиса, нередко молниеносно. Токсическое поражение ЦНС определяет тяжесть состояния ребенка. Быстро развиваются симптомы угнетения ЦНС и кома. Пневмония обычно деструктивного характера со множеством мелких абсцессов; выделяется большое количество гнойной мокроты со специфическим запахом. Источником инфицирования дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* могут быть дыхательные интубационные трубки, увлажнители кувезов, кислородные шланги, ингаляционные растворы. Условием для заражения синегнойной инфекцией является снижение резистентности организма к ней, иммунодепрессия, большие дозы инфекта. Обычно эта инфекция — вторична и возникает после тяжелого течения других инфекционных процессов. Прогноз — всегда серьезный. В последние годы высказывается предположение о генетической предрасположенности к синегнойной инфекции. Так, у ряда больных выявлено снижение содержания гликопротеида фибронектина на поверхности эпителиальных клеток, препятствующего в норме сцеплению с ними синегнойных палочек. Этот факт может относиться к числу вероятных причин заселения дыхательных путей этим возбудителем у госпитализированных детей.

Клебсиеллезная ***пневмония*** новорожденных может быть как локализованной, так и метастатической, на фоне клебсиеллезного сепсиса. Колонизация клебсиеллами внутренних сред организма (кишечника и дыхательных путей) может произойти в родильном доме или отделении патологии новорожденных, однако выраженные клинические формы заболевания развиваются позже. Нам пришлось наблюдать вспышку госпитальной инфекции, вызванной *Klebs. pneumoniae* в 1980 г. Инфицирование детей произошло в роддоме, где имели место систематические нарушения санэпидрежима, наиболее грубые из которых — отсутствие профилактического проветривания в течение двух лет, нарушение работы автоклавов, режима стерилизации белья и т.д. Возбудители однотипного штамма выделялись из различных проб — с халатов, с рук персонала, с раковин. Дети заболевали после выписки из роддома; обычные сроки госпитализации — 10— 15-й день жизни и позже. Большинство новорожденных госпитализированы с диагнозом энтерит. Однако наряду с этим было несколько детей с пневмонией (4) и сепсисом (2). Всего за два месяца было госпитализировано 72 ребенка. Пневмонии характеризовались медленным течением, обычно с постепенно

нарастающей дыхательной недостаточностью, синдромом обструкции, появляющимся на фоне массивной экссудации слизи. Пневмония носила крупноочаговый характер, у 1 ребенка осложнилась деструкцией.

Респираторно-вирусные инфекции и вирусные пневмонии в родильном доме обычно связаны с заносом инфекции при неблагополучной эпидситуации. Типичные проявления ОРВИ — риниты, бронхиолиты, пневмонии. Наиболее тяжелые формы вирусных инфекций развиваются у недоношенных детей. Они начинаются с утраты адаптационных механизмов (дети перестают сосать, нарушается терморегуляция, могут возникнуть апноэ и внезапные остановки дыхания). Наиболее опасные ситуации связаны с наличием в отделениях новорожденных персонала (врача или медсестры) с рецидивирующей RS-вирусной, герпетической или аденовирусной инфекцией. При каждом обострении заболевания создаются условия для воздушно-капельного и контактного распространения инфекции среди новорожденных. При этом при герпес-инфекции появляются все ее формы — кожные везикулезные высыпания, стоматиты, поражения слизистых оболочек носа и глотки. Наиболее тяжелые формы инфекции связаны с поражением респираторного тракта (герпетические пневмонии) и печени (герпетический гепатит), ЦНС (герпетические энцефалиты). Герпетические пневмонии характеризуются появлением обширных очагов вирусной экссудации и некротическими процессами в легочной ткани. До настоящего времени распространенный и генерализованный герпес у детей раннего возраста даже на фоне лечения ацикловиром является малоуправляемым заболеванием. Приобретенные респираторные инфекции в стационаре могут быть обусловлены и цитомегаловирусом.

Диареи. Госпитальная диарея является наиболее частой причиной летальности детей раннего возраста с кишечными инфекциями. Однако из-за ограниченной информации масштабы проблемы не ясны. По материалам стационаров США, где проводится изучение этой проблемы в рамках NNIS, показатель заболеваемости внутрибольничными гастроэнтеритами составил 1,3 на 10 000 выписавшихся детей, причем в отделениях для новорожденных этот показатель равен 3,3. При распределении заболеваемости по возрасту установлено, что в 41% случаев диарейные инфекции зарегистрированы у грудных детей, причем 25,5% приходится на возраст до 1 мес. Этиологический фактор установлен у 57% больных. Ведущими бактериальными инфекциями у новорожденных и у детей первых месяцев жизни Е. Ли Форд-Джонс (1990) называет *Clostr. difficile* (45% подтвержденной инфекции), сальмонеллез (12%), эшерихиоз. По результатам вирусологических исследований, лидирующими группами являются ротовирусная и аденовирусная инфекции. Известны следующие группы возбудителей внутрибольничных диарей (табл. 24.3).

Эпидемическая заболеваемость в отделениях патологии новорожденных и недоношенных может быть связана с распространением госпитального штамма сальмонелл.

Эпидемические вспышки внутрибольничного *сальмонеллеза* регистрируются в нашей стране с начала 80-х годов. В последние годы вновь отмечается подъем «вспышечной» заболеваемости, вызванной *Salmonella typhimurium*. Вспышки регистрируются в отделениях второго этапа выхаживания недоношенных и отделениях патологии новорожденных. В родильных домах источни-

Таблица 24.3

Возбудители госпитальных диарей (Pickering L.K., 1988)

Бактерии	Паразиты	Вирусы
Aeromonas species *Campylobacter jejuni* *Clostridium difficile* *Escherichia coli* *Salmonella species* *Shigella species* *Vibrio cholerae* *Vibrio parahemolyticus* *Yersinia enterocolitica*	*Cryptosporidium* *Entamoeba histolytica* *Giardia lamblia*	*Enteric adenovirus* *Norwalk-like virus* *Rotavirus*

ком инфекции могут быть матери. Наиболее крупные вспышки госпитального сальмонеллеза характеризуются высокой контагиозностью (поголовное инфицирование всех детей), тяжелым течением и высокой летальностью. В клинической картине ведущим является интестинальный синдром. Среди ослабленных новорожденных и недоношенных диареи протекают по типу гастроэнтероколита. Частота стула увеличивается до 20 и более раз. Стул становится водянистым или ослизненным, жидким, приобретает характерный запах, вызывает раздражение анальной складки. Резко выражены симптомы интоксикации. Повышается температура тела. Развивается тяжелый токсикоз, нарушение водно-электролитного баланса. Летальный исход может быть связан с сепсисом, безуспешным лечением токсикоза, прогрессированием гемодинамических расстройств, а также с осложнениями, которые характерны для недоношенных и ослабленных. К таким осложнениям относятся парез кишечника, острая странгуляционная непроходимость, инвагинация, требующие хирургического вмешательства.

Внутрибольничные вспышки *колиэнтерита* возникают достаточно часто в неонатальных отделениях и в отделениях для детей грудного возраста. Возможен как контактный путь передачи инфекции, так и пищевой — через смеси, инфицированные при приготовлении. Из энтеропатогенных штаммов ведущими являются *E. Coli* 0119, 0111, 0142, О20 и др., устойчивые к антибиотикам. Диарея характеризуется затяжным течением, умеренно выраженными симптомами интоксикации, развитием токсико-дистрофических состояний. Частыми осложнениями этой инфекции бывают дискинезии, которые связаны с морфофункциональными нарушениями в тонком кишечнике. Из энтеротоксигенных штаммов наиболее опасны для детей раннего возраста ЭТКП 0157 и 0159. Наличие экзотоксина приводит к тяжелым формам заболевания с возникновением энцефалитических реакций и выраженных расстройств гемодинамики. Энтероинвазивные формы эшерихиозов у новорожденных детей встречаются относительно редко. Мы наблюдали колиэнтерит 020 у новорожденной девочки, по-видимому, инфицированной в родильном доме. Ребенок явился источником инфицирования двух взрослых из той же семьи. У всех заболевание протекало в тяжелой форме, с выраженными симптомами гастроэнтероколита.

Роль *C/. difficile* при эпидемических вспышках связана со способностью споровых форм сохраняться на объектах внешней среды в течение 100—180 дней.

Диареи, вызванные C/, *difficile,* приводят к развитию некротического энтероколита. Поражаются наиболее незрелые недоношенные дети с симптомами ВУИ и бактериемии. Заболевание проявляется «вздутием» живота, профузными поносами и развитием тяжелых токсико-септических осложнений, нередко — перитонитом. У детей грудного и более старшего возраста на фоне энтероколитов, вызванных *CI. difficile,* развиваются симптомы экссудативной энтеротопии, язвенно-некротические процессы, кишечные кровотечения.

Роль **грибов** как возбудителей нозокомиальной инфекции в последние годы значительно возросла, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии недоношенных детей. В США частота нозокомиальных инфекций, вызванных *Candida,* возросла с 2% в 1980 г. до 5% - в 1989 г. и до 18% в 2000 г. (Sailman L. et al., 2000). Генерализованный кандидоз диагностируется у 1/3 умерших новорожденных. Возрастание роли *Candida* как возбудителя нозокомиальных инфекций связывают с увеличением числа больных, проходящих через отделения реанимации и интенсивной терапии, а также с расширением антибиотикотерапии, влияющей на микробную колонизацию ЖКТ. В соответствии с результатами уникального исследования распространенности инфекций в отделениях интенсивной терапии, проведенного в Европе в 1992 г. и охватившего 10 000 больных в 1417 отделениях 14 стран, грибы занимают 4-е место среди наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекционных осложнений. Возможно, что такая высокая частота связана с диагностикой колонизации, а не инфекционного процесса. Однако более 50% больных, у которых была выделена грибковая флора, получали фунгицидные препараты, что подчеркивает клиническую значимость микробиологических признаков грибковой инфекции (Гельфанд Б.Р. и др., 2000). У недоношенных детей наблюдаются варианты тяжелого нозокомиального сепсиса кандидозной этиологии с метастазированием в ЦНС, развитием кандидозного панэцефалита.

Нозокомиальные менингиты неонатального периода могут быть вирусными, бактериальными, грибковыми и смешанными. Если доступными лабораторными методами не удается подтвердить этиологию менингита, а у ребенка было внутричерепное кровоизлияние, используют термин «асептический менингит» или «реактивный менингит». При наличии бактериемии возникновение менингита у новорожденного может быть связано с распространением инфекции из первичного очага гематогенным путем. В то же время менингит может быть связан и с инфицированием контактным путем по протяжению — при инфекционном процессе в области волосистой части головы (нагноившаяся кефалогематома, воспаление среднего уха, мягких тканей и кожи). Наиболее редким путем распространения инфекции у новорожденных являются периневральные пространства и лимфатические сосуды, дренирующие полость носа (Володин Н.Н. и др., 2000). Описано развитие менингита у 2 новорожденных, связанное с контаминацией 2% водного раствора эозина Алкалигенс при наружном использовании для обработки места люмбальной пункции. По литературным данным, 80% менингитов новорожденных, обусловленных Алкалигенс, резистентны к антибиотикам (Panch. Bruelh, 1997-1999).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение новорожденных с нозокомиальными инфекциями связано со многими проблемами, в первую очередь, со значительной вариабельностью возбудителей, общим свойством которых является множественная устойчивость к антибиотикам. Разная локализация воспалительных очагов, предшествующая антибиотикотерапия, рост резистентности в процессе лечения создают известные сложности при выборе оптимальных схем терапии. Резко возрастает роль своевременности микробиологической диагностики в стационаре и слежение за тенденциями в развитии микробной резистентности.

Проблемы антибиотикорезистентности приобрели социальное значение. Создана проблемная стратегия ВОЗ по сдерживанию антибиотикорезистентности. Принята декларация по борьбе с распространением микробной устойчивости к антибиотикам (Торонто, Канада, 16 октября 2000), основная направленность которой — создание и сохранение резерва антимикробной терапии. Научно-методическим центром МЗ РФ проводилось многоцентровое исследование по распространению антибиотикорезистентности в 23 стационарах различных городов России и установлены общие тенденции, главной из которых является повсеместный рост резистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций.

По данным, характеризующим устойчивость к антибиотикам, повсеместно растет резистентность палочек сине-зеленого гноя и акинетобактеров к гентамицину (до 75%), к пиперациллину (до 45—50%), к ципрофлоксацину (до 15—30%), к цефтазидиму (до 11%), камикацину иимипенему (до 7%). Обращает на себя внимание довольно высокая устойчивость клебсиеллы пневмонии к цефалоспоринам III поколения — до 33—52% вследствие продукции β-лактамаз расширенного спектра, гентамицину (до 58%), пиперациллину (до 85%). Наименьшая устойчивость отмечается к ципрофлоксацину (2% резистентных штаммов), имипенему, амикацину (нет резистентных штаммов). У возбудителей кокковой группы (стафилококк золотистый, метициллинрезистентный) часто выявлялась устойчивость к оксациллину, но сохранялась чувствительность к ванкомицину. Большинство штаммов было чувствительно к фузидиевой кислоте (95%), крифампицину (84%) и ципрофлоксацину (70%). Препаратами выбора при лечении инфекционных процессов, вызванных *Enterobacter spp.* и *Proteus mirabilis,* следует считать амикацин, имипенем и ципрофлоксацин, а вызванных *Acinetobacter spp.* — амикацин и имипенем, ибо большинство штаммов *Enterobacter spp.* и *Acinetobacter spp.* к другим антибиотикам резистентны (Семина Н.А. и др., 1998).

Предпочтительная терапия при нозокомиальных инфекциях представлена в таблице 24.4.

«Деэскалационная антибиотикотерапия» — термин, возникший на рубеже веков, предполагающий выбор при стартовой антиинфекционной терапии госпитальных инфекций наиболее мощного и эффективного антибиотика с последующим переходом на антибиотик более узкого спектра действия в зависимости от вида и чувствительности выделенного возбудителя.

Наиболее подходящими для такой цели являются карбапенемы — имипинем/циластатин (тиенам, примаксин) и меропенем (меронем). В связи с рядом

Таблица 24.4

Антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций установленной этиологии
(Козлов Р.С., 2000)

Микроорганизм	Препараты выбора		Альтернативные препараты	Комментарии
	монотерапия	комбинированная терапия		
Грамотрицательные микроорганизмы				
E. coli	Цефалоспорины III поколения или ингибитор-защищенные пенициллины,или фторхинолоны	Те же антибиотики + аминогликозиды	Карбопенемы или цефепим, или азтеронам + аминогликозиды	Рост резистентн ости в отделениях интенсивной терапии в России к цефалоспоринам III поколения (8-12%), фторхинолонам (9%), гентамицину (21%)
K. pneumoniae (БЛРС-)	Цефалоспорины III поколения или фторхинолоны	Тоже	Цефепим или карбопенемы, или азтеронам ± аминогликозиды	39% *K. Pneumoniae* в отделениях интенсивной терапии в России продуцируют β-лактамазу расширенного спектра (БЛРС); важно определение продукции БЛРС микробиологической лабораторией
K. pneumoniae (БЛРС+)	Карбопенемы или фторхинолоны	Тоже	Ингибитор-защищенные пенициллины± аминогликозиды	
Enterobacter spp.	Карбопенемы или цефепим	Тоже	Ингибитор-защищенные пенициллины или фторхинолоны + аминогликозиды	
P. aeruginosa	Цефтазидим или цефепим, или ципрофлоксацин	Тоже	Антисинегнойные пенициллины (за исключением отделения интенсивной терапии) или азтеронам, или карбопенемы + аминогликозиды	Частота цефтазидимрезистентных штаммов в среднем по отделениям интенсивной терапии в России составила 11%; отмечен рост имипенемо- и ципрофлоксацинорезистентных штаммов (соответственно 19 и 30%)
Грамположительные микроорганизмы				
Метициллинчувствительные стафилококки	Оксациллин или цефалоспорины I поколения или ингибитор-защищенные пенициллины	Те же антибиотики + аминогликозиды	Фторхинолоны или фузидиевая кислота	

Таблица 24.4 (продолжение)

Микроорганизм	Препараты выбора		Альтернативные препараты	Комментарии
	монотерапия	комбинированная терапия		
MRSA-метициллинрезистентные стафилококки	Ванкомицин	Ванкомицин+ аминогликозиды или рифампицин	Фузидиевая кислота	Частота MRSA в различных стационарах России составляет 9-42%
Enterococcus spp.	Ванкомицин	Ампициллин + гентамицин/ другой аминогликозид или ванкомицин + гентамицин/ другой аминогл и коз ид	Фторхинолоны	О выделении ванкомицинорезистентных энтерококков в России сообщений нет

фармакокинетических факторов у новорожденных предпочтителен меронем. В то же время к тиенаму резистентны некоторые метициллинрезистентные стафилококки, энтерококки, стрептококки В и синегнойные палочки, а потому шаблонное назначение его как антибиотика первого ряда при госпитальных инфекциях не целесообразно. Кроме того, у больных, леченных этим антибиотиком, нередко развиваются перекрестные инфекции, в частности (у примерно 16%) кандидозы и другие микозы. Другим вариантом стартовой деэскалационной терапии при госпитальных инфекциях является назначение цефалоспоринов III поколения (обычно цефтазидим), или IV поколения (обычно цефепим) в сочетании с такими аминогликозидами, как амикацин и нетилмицин. При госпитальных стафилококковых и энтерококковых инфекциях как стартовый в деэскалационной терапии рекомендуют использовать ванкомицин без или в сочетании с аминогликозидами. При отсутствии эффекта или при высеве микробов, резистентных к ванкомицину, целесообразно назначать зивокс (динезолид) — представитель нового класса антибиотиков — оксазолидинов. Доза зивокса — 10/мг/кг внутривенно 2 раза в сутки. Длительность лечения — 7-10 дней.

В настоящее время у больных новорожденных с инфекциями и любыми «проблемами с животом» (вздутие, отечность передней брюшной стенки, диарея и т.д.) к стартовой антибиотикотерапии принято добавлять метронидазол.

ПРОФИЛАКТИКА

«Мытьерук до и после контакта с каждым пациентом остается единственным важнейшим в повседневной практике методом контроля распространения нозокомиальных инфекций» (Red book, 26h edition, 2003. — Доклад Комитета по инфекционным болезням Американской академии педиатрии, 26-е издание, 2003). В этом же издании даны следующие рекомендации по профилактике госпитальных инфекций (см. табл. 24.5).

Таблица 24.5

Мероприятия по профилактике госпитального инфицирования

Инфекции	Изоляция больного в отдельное помещение	Ношение маски персоналом	Халаты (смена при контакте с больным)	Перчатки для персонала
Аэрогенные	Да	Да	Нет	Нет
Капельные	Да*	Да	Нет	Нет
Контактные	Да*	Нет	Да	Да

'Предпочтительно, но не обязательно, возможно размещение в одной палате нескольких больных при расстоянии между кроватками от 1,3 до 1,9 м.

Основой профилактики нозокомиальных инфекций является решение некоторых социальных проблем, улучшение материальной базы родильных домов, создание стационаров «мать и дитя», родильных домов с режимом «доброжелательное отношение к ребенку», раннее прикладывание к груди матери и стимулирование грудного вскармливания. К сожалению, в России очень мало родильных домов, где были бы условия для выполнения общепринятого в западных странах правила: каждая родильница помещается в индивидуальное помещение, в котором находится от момента поступления в родильный дом до момента выписки с ребенком на 3-й день после родов.

Ведение родов. Акушер работает в одноразовых перчатках. Новорожденный помещается на стерильный лоток; подготовлен стерильный, индивидуальный пакет. Скобки Роговина для обработки пуповины — в стерильном пакете. Первичная обработка кожи новорожденного производится стерильным ватным тампоном, смоченным стерильным растительным или вазелиновым маслом из индивидуального пакета разового использования.

Обработка пуповины и использование пленкообразных препаратов после предварительной обработки 0,5% раствором хлоргексидина в 70% спирте.

Профилактика гонобленнореи производится 30% раствором сульфацила натрия (альбуцида).

Прикладывание к груди — в первые полчаса. Отсасывание слизи производится баллоном или катетером одноразового использования.

В отделении для новорожденных, при совместном пребывании *матери и новорожденного — кормление по требованию новорожденного.* Не использовать никакую иную пищу или питье, кроме грудного молока. Докорм и допаивание — только по медицинским показаниям.

При использовании каких-либо лекарственных форм по показаниям должны применяться *одноразовые формы* в мелких расфасовках. Дезинфекция, предстерилизационная очистка и стерилизация — в соответствии с приказом МЗ РФ №245 от 03.09.1991 г.

В физиологическом родильном доме нозокомиальной инфекции быть не должно.

Наиболее сложной становится ситуация в отделениях с длительным пребыванием детей, особенно в отделениях первого и второго этапов выхаживания недоношенных. Особую ответственность приобретает ***соблюдение эпидемиоло-***

гического контроля в реанимационных отделениях, где находятся маловесные дети, нуждающиеся в вентиляционной терапии, и где производится катетеризация вен и другие вмешательства.

Почти все дети этих отделений получают антибиотики, и эпидемиологический надзор становится не традиционно контролирующей формой, а поисковой — анализирующей рациональную антибиотикотерапию.

К.С.Азаренок и соавт. (1991), изучая сравнительную эффективность действия наиболее распространенных антисептиков на госпитальные штаммы стафилококков, кишечной палочки и некоторых бактероидов, показали, что наиболее чувствительны микробы были к хлоргексидину, диоксидину, йодпирону, комбинации 0,02% раствора хлоргексидина биглюконата и 3% раствора перекиси водорода (соотношение 10:1). Такие же антисептики, как фурацилин (1:5000), риванол (1:1000), 3% борная кислота очень слабо или совсем не влияют на изучаемую микрофлору. А.А.Адарченко и др. (1991) показали, что среди госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий (эшерихий, энтеробактеров, клебсиелл) доля устойчивых штаммов к терапевтическим концентрациям раствора хлоргексидина составила 8,3—9,5%, к диоксидину — 0,4%, йодпирону — 15%, резорцину — 0,7—1,0%, раствору хлорамина В — 71,9—79,2%.

Л.Дж.Доновитц (1990) подчеркивает, что контаминированные растворы (и прежде всего тех препаратов, которые мало влияют на госпитальные штаммы бактерий) — важный резервуар внутрибольничной инфекции в отделении новорожденных. Это диктует необходимость не только периодического бактериологического контроля всех растворов, используемых для ухода за новорожденными, но и периодической оценки целесообразности применения этих растворов, исходя из исследования их влияния на штаммы микробов, выделяющихся у детей конкретного отделения.

Основными путями передачи инфекции в стационаре для новорожденных, как уже было сказано во вступительных разделах главы, являются контролирующая, поддерживающая и лечебная аппаратура, катетеры, различные растворы, используемые при уходе за ребенком, а также (и это главное!) руки персонала.

Обработка рук. Долголетняя дискуссия, как лучше обрабатывать руки, закончилась тем, что специалисты убедились в достаточности мытья рук с антисептическим мылом и вытиранием одноразовым стерильным полотенцем по приходе на работу с дальнейшей их обработкой антисептиком и последующей 15—30-секундной обработкой перед осмотром каждого ребенка. Персонал с дерматитами или повреждениями кожи не должен допускаться к работе с новорожденными. В разработанной Санкт-Петербургским учебно-методическим центром инфекционного контроля «Рекомендации по мытью и антисептике рук. Перчатки в системе инфекционного контроля» под редакцией проф. Л.П.Зуевой (СПб: Питер, 2000) выделены:

- обычное мытье рук;
- гигиеническая антисептика;
- хирургическая антисептика.

Перед *обычным мытьем рук* снимают кольца, перстни и другие украшения и далее под умеренно теплой струей воды намыливают руки, проводя в течение 10—60 с следующие движения:

- трут ладонью о ладонь;

- ладонью правой руки проводят по тыльной стороне левой кисти и наоборот;
- трут внутренние поверхности пальцев движениями рук вверх и вниз;
- трут тыльной стороной пальцев по ладони другой руки;
- трут пальцы круговыми движениями;
- поочередно круговыми движениями трут ладони.

После этого руки вытирают и проводят гигиеническую их антисептику, используя 3—5 мл антисептика (спиртовые антисептические растворы 0,5% хлоргексидина или 1% повидон-йода; 70% этиловый спирт, 45—60% изопропанол, 4% хлоргексидин, 7,5% пивидон-йод, 2% триклозан), налитого на ладонь, и далее в течение 15—20 с повторяя вышеописанные движения.

Рекомендации по профилактике нозокомиальной инфекции в перинатальных центрах с учетом достижений отечественной эпидемиологии и на основе опыта зарубежных центров заключаются в следующем:

- Следует прикладывать *максимальные усилия по снижению длительности пребывания в стационаре,* сокращению количества инвазивных, агрессивных диагностических и лечебных манипуляций, неукоснительному выполнению обязательного минимума бактериологического обследования.
- Каждое отделение перинатального центра должно иметь *сборник инструкций по выполнению всех манипуляций,* уходу за катетерами, по санитарно-эпидемиологическому режиму, утвержденных центральными органами Госсанэпиднадзора. Правила должны составляться с учетом новой постоянно поступающей информации от группы эпидемиологического надзора, а также местных условий, наличия тех или иных медикаментов, дезинфицирующих растворов.
- *Санэпидрежим* для отделений патологии новорожденных, недоношенных, реанимационных отделений разрабатывается на основе действующей инструкции, утвержденной приказом МЗ РФ №345 от 26 сентября 1997 г.
- Приказом МЗ РФ №220 от 17 сентября 1993 г. утверждена должность *госпитального эпидемиолога* для перинатальных центров. Эпидемиолог работает с группой помощников из среднего медицинского персонала, в которую входят главная медицинская сестра, ответственные, обучающие старших сестер отделений. Госпитальный эпидемиолог перинатального центра, стационара организует работу постоянно действующего комитета по госпитальной инфекции, который и осуществляет контроль за выполнением вышеупомянутых приказов, своевременным проведением минимума обязательного бактериологического обследования и регулярный анализ госпитальной заболеваемости.
- Лабораторная служба должна осуществлять постоянный и *выборочный бактериологический контроль.* Постоянному анализу подлежит микробиологический мониторинг этиологической структуры внутрибольничных штаммов с определением видового состава возбудителей, тестами патогенности и устойчивости к антибиотикам и дезинфицирующим средствам. В деятельность лабораторий, контролирующих госпитальные инфекции, должна внедряться компьютерная программа WHONET (Thomas F.O., Brein M., 1996).

- Эпидемиологически значимые объекты должны находиться под строжайшим бактериологическим контролем. К ним относятся изделия медицинского назначения, жидкие лекарственные препараты, растворы для инъекций, а также молочные смеси и питьевые растворы; их стерильность нужно постоянно контролировать. Исследования материалов от больных также должны быть целенаправленными. Это, в первую очередь, анализ гемокультур, мокроты, эндотрахеальных смывов, ликвора, мочи, плевральных и перитониальных экссудатов, отделяемого из ран. Только при эпидемиологическом неблагополучии бактериологический надзор целесообразно расширить исследованием уровня микробной контаминации пациентов, персонала и окружающей среды. Информация о наличии условно-патогенных бактерий без количественных характеристик, определения спектра резистентное™ к антибиотикам и видовой принадлежности утрачивает смысл.
- Предвестниками эпидемиологического неблагополучия по ВБИ является появление штаммов бактерий со множественной антибиотикоустойчивостью в биологических средах от одного или нескольких больных. Выявление множественно антибиотикорезистентного возбудителя от двух больных должно быть сигналом для закрытия отделения и проведения профилактической дезинфекции. Начало вспышки обычно характеризуется ухудшением состояния одного или нескольких больных, повышением требований на антибиотики резерва, внезапной летальностью.
- Если у новорожденного данного стационара или переведенного из родильного дома выделен возбудитель, устойчивый к многим антибиотикам, ребенок должен быть изолирован. Бокс, где находиться такой больной, должен иметь маркированный инвентарь, целесообразно введение гнотобиологического (стерильного) режима. Новорожденные, родившиеся от матерей, являющихся носителями маркеров гепатита В, С, В-D, ВИЧ-инфекции, сифилиса, обслуживаются в перчатках и масках. Режим боксов соответствует противоэпидемическому по инфекциям, передающимся парентеральным путем (режим при гепатите В — приказ МЗ РФ №408 от 12.07.1989 г.).
- *Требования санэпидрежима* должны соблюдаться в соответствии с приказом МЗ РФ №720 от 1978 г. и его приложениями от 02.09.1987 г. «Эпиднадзор за внутрибольничными инфекциями».
- Частота инфекций, передающихся контактным путем (стафилококковая, стрептококковая, клебсиеллезная и др.), в значительной степени снижается при соблюдении правил по мытью рук и обработке поверхностей и предметов, контактирующих с ребенком.
- Все палаты и боксы, процедурные, перевязочные и функциональные кабинеты должны иметь подводку горячей и холодной воды, обеспечены локтевым краном и педальным устройством для подачи жидкого бактериоцидного мыла. Вытирать руки следует одноразовым полотенцем или стерильными салфетками. При осмотре новорожденных обеззараживание рук производится одним из следующих способов: протирание рук тампоном, смоченным этиловым спиртом или 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата, или 0,5% раствором хлорамина (погружение рук на 2 мин). Раствор меняется после 10 обработок.

- *Все манипуляции с больными новорожденными* (особенно в первую неделю жизни или у больных с сепсисом) *необходимо проводить в одноразовых перчатках.* В некоторых отделениях патологии новорожденных даже над кроваткой инфицированного ребенка вывешивают плакатик: «Осторожно! Я инфицирован, пожалуйста, наденьте перчатки!». Смена парадигмы для персонала с «Вы как носитель микроорганизмов опасны для больного» на «Больной опасен для Вас» нередко более сильный стимул для выполнения персоналом санэпидрежима.
- При распространении внутрибольничной кишечной инфекции требования к обработке контактирующих поверхностей и рук должны быть особенно строгими. Так, при распространении эшерихиоза О-142 в одном из перинатальных центров использовали «АХ-Д 2000 Специаль» для обработки рук и гигиенические салфетки фирмы «Джонсон и Джонсон», что привело к прекращению вспышки.
- Пеленальные столики, фонендоскопы, сантиметровые ленты и другой инвентарь, контактирующий с ребенком, протирается 1% раствором хлорамина. Может быть использован состав, содержащий 3% перекись водорода и 0,5% моющего средства «Прогресс», «Айна», «Лотос» или «Маричка».
- Уборка помещений должна производиться 2 раза в сутки. НИИ дезинфектологии Минздрава России разрабатывает новые дезинфектологические технологии. Это электрохимические установки серии СТЭЛ, выпускаемые НПО «Экран» и НПО «Химавтоматика». При помощи данных устройств производят электрохимически активированный хлорщелочесодержащие растворы (анолиты и католиты) путем мембранного электролиза за счет воздействия электрического поля высокого напряжения на слабый ионный раствор поваренной соли. Анолиты обладают широкой противомикробной активностью, выраженными моющими свойствами. Их используют для обеззараживания различных обьектов.

На основе упомянутых выше устройств созданы две установки для дезинфекции и стерилизации сложных дорогостоящих изделий медицинского назначения: комплекс «Эндостерол» для обработки гибких эндоскопов и установка «Ринофильтр» для обработки гемодиализаторов.

- В отделениях первого и второго этапа выхаживания недоношенных контактный путь распространения нозокомиальной инфекции может зависеть от нарушения правил *обработки кувезов.* Кувез следует обрабатывать каждые три дня и после последнего дня пребывания в нем ребенка. Для наружной обработки поверхности кувеза используют одно из следующих средств: 3% раствор перекиси водорода с 0,5% раствором моющего средства или 1% раствор хлорамина. Обработка производится путем протирания стерильной ветошью с последующим ополаскиванием стерильной водой и высушиванием. Сухой кувез в открытом виде облучают бактерицидной лампой в течении 60 мин. В увлажняющие системы кувеза заливают 3 л бидистиллированной воды. Резиновые шланги для подачи кислорода после использования дезинфицируются погружением в 1% раствор хлорамина на 30 мин и тщательно промывают проточной водой.

- Профилактика катетер-ассоциированных осложнений производится в соответствии с правилами *ухода за катетером*. Принято ведение протокола катетера, где фиксируется дата его постановки, описывается ход манипуляции и последующее наблюдение. Канюли и заглушки катетера обрабатывают 70% этиловым спиртом, ранка ведется открытым способом и место входа катетера обрабатывается 1 раз в сутки 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина или 1—5% раствором повидона-йодина в течение 30 с и далее 70% спиртом также в течение 30 с. Все манипуляции с катетером персонал должен осуществлять в одноразовых перчатках. Введение изотонического раствора натрия хлорида (физиологического раствора) для промывки катетера и гепарина для заглушки должно производится из стерильных флаконов. Средняя продолжительность нахождения катетера в полости не должна превышать 7—10 дней, подключичный катетер подлежит смене через проводник после 5 сут. При появлении признаков воспаления у краев инъекционного отверстия катетер следует удалить, а ранку обработать антисептическим раствором. После удаления катетера следует удостовериться в его стерильности, для чего кончик катетера отправляют на бактериологическое обследование. Протокол ведения катетера заканчивается датой удаления, характеристикой пункционной ранки, сосуда и результатом бактериологического посева.
- Профилактика госпитальных пневмоний состоит в предупреждении возможности микробного контаминирования дыхательных путей. Это достигается, во-первых, обеспечением стерильности при проведении эндотрахеального туалета; во вторых, — правильной обработкой всех элементов и блоков ингаляционной и дыхательной аппаратуры; в-третьих, — проведением интубации и всех манипуляций с интубационными трубками, переходниками и др. с использованием одноразовых перчаток. Все изделия из металла, стекла, резины, полимерных материалов должны проходить предстерилизационную подготовку: промываться, замачиваться в обеззараживающих растворах типа 4% лизетола или других моющих средств, содержащих перекись водорода, ополаскиваться бидистиллированной водой, высушиваться в сушильном шкафу. Тщательность очистки от следов дезинфицирующих средств проверяют фенолфталеиновой пробой. Разрешены к применению с целью обеззараживания 2% раствор Виркон, 2% раствор Сайдекс, 2,5% раствор Глутерол. После обработки съемных частей аппарат собирают, дезинфицируют в собранном виде корпус, вентиляционные и наркозный блоки. Состояние вентиляционной аппаратуры должно контролироваться биопробами в плановом и выборочном порядке. Конечно, оптимально иметь возможность замены одноразовыми все трубки аппарата ИВЛ, но это при настоящем финансировании российского здравоохранения — нереально.
- Профилактика распространения инфекции пищевым путем обеспечивается *сохранением естественного вскармливания*. Сбор, хранение грудного молока, использование докорма и искусственных смесей требуют строгого санитарного регламента. В помещениях для сцеживания грудного молока должны быть созданы условия для мытья, переодевания, обработки груди. Все рожки со сцеженным грудным молоком должны

маркироваться стерильными ярлычками с фамилией кормящей матери и датой сцеживания. Молоко от доноров должно пастеризоваться. Особые требования предъявляются к работе молочных кухонь, которые должны иметь помещения для мойки посуды, стерилизации и хранения молочных смесей. Приготовление, розлив и хранение молочных смесей должно проводиться на молочной кухне специально выделенной медицинской сестрой. Загрязнение молочной смеси может произойти на этапе ее приготовления, розлива и раздачи, а также при хранении. Возможны случаи инфицирования фабричной упаковки. Не следует допускать к использованию для питья нестерильные растворы глюкозы и солевые растворы.

- *Персонал, работающий с новорожденными детьми, проходит медицинское обследование 2 раза в год.* Основные положения о проведении медосмотров изложены в приказе Минздрава России и Госкомитета санэпиднадзора №280—88 от 5 октября 1995 г. «О совершенствовании системы медицинских осмотров трудящихся». С целью ограничения распространения кокковой инфекции в родильных домах многие годы проводилось плановое обследование персонала на стафилококковое носительство с обязательной санацией. Известно, что длительные носители, выделяющие один и тот же фаговар стафилококка из носа, зева или с кожи, как правило, имеют хронический очаг воспаления и могут явиться источником распространения инфекции в родильном доме. Однако проводившаяся санация с использованием антибиотиков и других антисептических средств оказывалась кратковременной и малоэффективной. Носители стафилококка сами оказывались вовлеченными в процесс формирования госпитальной инфекции, нередко приобретали аллергию к антибиотикам, дисбактериоз слизистых передних носовых ходов. Целесообразнее профилактические осмотры сочетать с санацией очагов инфекции, предоставлением условий для санаторного отдыха и профилактики стафилококкового носительства. Может быть рекомендован интранозально мупироцин (мазь бактробан), устраняющий стафилококковую инфекцию из полости носа после 5—7 дней лечения без применения антибиотиков.

- Изучаются возможности медикаментозной профилактики нозокомиальной инфекции у новорожденных и недоношенных, нуждающихся в реанимационных мероприятиях. Так, исследовалась профилактическая эффективность для детей с массой тела при рождении менее 1500 г нейропогена (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора), иммуноглобулинов для внутривенного введения, но окончательные результаты оказались неоднозначными, не позволяющими сделать окончательный вывод о целесообразности рутинного их использования (Эстрин В.В., Лелик М.П. и др., 2000; Red book, 2003; и др.).

- От того, как сложится микробное заселение организма новорожденного с первых часов жизни, зависит течение неонатального периода, резистентность организма к госпитальной и патогенной флоре. Накоплен большой опыт по применению с корригирующей и профилактической целями бифидосодержащих пробиотиков. Для профилактики синдрома гиперколонизации кишечника новорожденных детей предлагается ис-

пользование комплексного иммунного препарата (КИП) у искусственно вскармливаемых детей, а также препарата парааминометилбензойной кислоты (ПАМБА) и бифидумбактерина в период пребывания ребенка в родильном доме. Так, рекомендуется назначение одной стандартной дозы КИП (300 мг) в сутки однократно между кормлениями, ПАМБА — 4 мг/кг в сутки и сухого бифидумбактерина — 5 доз 1 раз в сутки курсами от 5 до 14 дней искусственно вскармливаемым детям, а также родившимся от матерей с бактериальными инфекциями урогенитальной сферы (Кадышев ВА., 1999).

Из всех перечисленных выше методов профилактики нозокомиальной инфекции наиболее значимым следует считать *налаживание системы инфекционного контроля* и рациональной антибиотикотерапии. Так, введение эффективного микробиологического мониторинга за распространением антибиотикоустойчивой флоры в совокупности с противоэпидемическими мероприятиями в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных ДГБ №7 г. Москвы позволило за период с 1994 по 1999 г. снизить заболеваемость неонатальным сепсисом в 4 раза, ИВЛ-ассоциированными пневмониями — в 1,7 раза, общую летальность по отделениям — с 4,7 до 2,5%, а по отделениям реанимации — с 18 до 6,9%, при этом постнатальные инфекции среди причин смерти не значились (Володин Н.Н. и др., 2000).

Еще раз повторим, что *важнейшими путями уменьшения госпитального инфицирования в стационарах для новорожденных являются:*

- *использование материалов для однократного применения* (пеленки, шприцы, иглы, катетеры, предметы ухода и др.);
- *централизованное приготовление всех растворов,* вводимых новорожденному (!);
- *тщательная дезинфекция кувезов, аппаратов для ИВЛ, ингаляторов* (оптимальна камерная их обработка, но при отсутствии ее особенно важно регулярно обрабатывать и менять воду в увлажнителях, а также менять после применения у каждого ребенка все трубки, по которым идет увлажненная кислородно-воздушная смесь);
- рациональная обработка рук персонала *(мойте руки! — мойте руки!! — мойте руки!!!)* и использование одноразовых перчаток при любых манипуляциях с нарушением целостности кожных покровов, контактах со слизистыми оболочками и их выделениями;
- ежедневная *систематическая уборка помещения,* где находятся дети, с использованием антисептиков и периодическая его полная санитарная обработка;
- *максимальное сокращение сроков пребывания ребенка в стационаре.*

Глава XXV. РЕСПИРАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ

Восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей — основ
и первый этап реанимации. Причинами нарушения проходимости дыхательных путей в раннем неонатальном периоде могут быть аспирация околоплодных вод и мекония, пороки развития с обструкцией дыхательных путей (атрезия или гипоплазия хоан, пороки развития твердого неба, врожденные опухоли в области шеи), а также отеки воздухоносных путей, инфекционные поражения различных отделов дыхательного тракта.

Одним из новых методов восстановления проходимости дыхательных путей и неинвазивной вентиляции является **ларингеальная маска.** Трубка ларингеальной маски вводится в гортань без помощи ларингоскопа, проводится до входа в трахею, после чего прижимается к передней ее стенке, тем самым поднимая надгортанник и восстанавливая проходимость дыхательных путей. Ободок маски вокруг трубки выполнен из очень нежного материала и не травмирует окружающие ткани. Диаметр ларингеальной маски, как правило, несколько превышает диаметр эндотрахеальной трубки, требующейся для данного пациента, поэтому ее применение не приводит к выраженному увеличению мертвого анатомического пространства. Ларингеальную маску используют как в качестве воздуховода, так и для проведения полноценной искусственной механической вентиляции легких. Наиболее известной фирмой, выпускающей ларингеальные маски для новорожденных, является «Portex».

Прямая ларингоскопия и интубация трахеи. Для безопасного и успешного проведения прямой ларингоскопии и интубации трахеи у новорожденных врач должен иметь четкое представление об анатомических особенностях их дыхательных путей. У новорожденных относительно большая голова, короткая шея, большой язык и выраженные жировые складки щек, сравнительно длинный надгортанник омегообразной формы, наклоненный назад под углом 45° в результате тесного соседства с подъязычным и щитовидным хрящами; гортань расположена на уровне Сщ—Qγ, наиболее узкая ее часть находится у перстневидного хряща, голосовые связки имеют наполовину хрящевое строение, а трахея достаточно короткая.

Оборудование. Для выполнения прямой ларингоскопии или интубации трахеи подготавливают все, что требуется для проведения необходимых процедур, и располагают в той последовательности, в которой будет проводиться та или иная процедура.

В перечень необходимого оборудования входят:

1. Дыхательный мешок объемом 0,5 л с манометром и резервуаром для кислорода, лицевая маска двух размеров для недоношенных и доношенных новорожденных.

2. Кислород, который подается со скоростью не менее 5 л/мин. Желательно, чтобы кислород увлажнялся и подогревался.

3. Ларингоскоп с источником яркого света для недоношенных с экстремально низкой массой тела (Miller, №00), недоношенных (Miller, №0) или доношенных новорожденных (Miller, №1).

4. Интубационные трубки диаметром 2,5; 3,0; 3,5; 4,0 и, редко, 4,5 мм.

5. Два куска лейкопластыря толщиной 0,4—0,5 см и длиной не менее 10 см для крепления интубационной трубки к верхней губе.

6. Аппарат активной аспирации для проведения санации верхних дыхательных путей и трахеи с набором катетеров различного диаметра.

7. Набор лекарственных препаратов, применяемых для реанимации.

8. Кардиореспираторный монитор или пульсоксиметр для транскутанного определения Spo_2.

Для оказания специализированной помощи можно привлечь любого специалиста, знакомого с данной проблемой (акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог, акушерка, медицинская сестра).

Прямая ларингоскопия может быть этапом, предваряющим интубацию трахеи, однако возможно ее использование только для санации ротоглотки и трахеи или с диагностической целью для выявления пороков развития верхних дыхательных путей, наличия в дыхательных путях аспированного мекония и т.п. Ребенка укладывают на спину (под плечи желательно подложить валик) и слегка запрокидывают голову назад— «поза для чиханья» (рис. 25.1). Больного располагают головой к себе, руками фиксируют ее и удерживают в прямом положении, указательным пальцем правой руки помогают приоткрыть рот, после чего левой рукой аккуратно вводят клинок ларингоскопа по средней линии и продвигают его вперед. Изогнутый клинок вводят в угол между надгортанником и корнем языка. Отжимая последний кверху, обнажают голосовую шель. Если клинок прямой, то его подводят под надгортанник и затем прижимают к корню языка (см. рис. 25.2). При отдавливании надгортанника или корня языка необходимо щадить альвеолярный отросток верхней челюсти. Не следует пользоваться клинком как рычагом, нужно поднять язык и надгортанник всей поверхностью клинка, т.е. как бы приподнять голову ребенка. Улучшить условия ларингоскопии можно наружным давлением на гортань свободными пальцами левой руки. Под контролем зрения проводят санацию глотки и начальных отделов трахеи катетером, имеющим диаметр 1—2 мм.

Интубация трахеи. Интубацию вслепую (метод Снегирева) проводят по указательному пальцу левой руки. Скользя пальцем по спинке языка, вводят его до

Рис. 25.1. «Поза для чиханья».

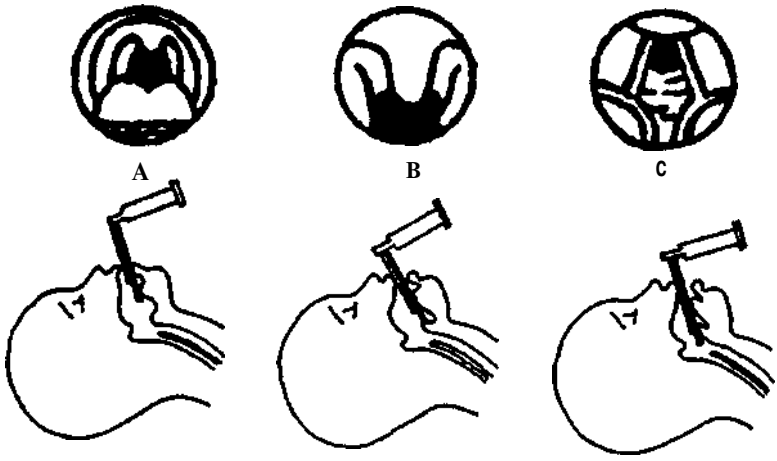


Рис. 25.2. Интубация трахеи:
А — первый ориентир — язычок мягкого неба.
В - второй ориентир — надгортанник.
С - цель прямой ларингоскопии — голосовая щель.

входа в гортань и отжимают надгортанник к корню языка, ощупывая при этом голосовые связки. В момент интубации слегка запрокидывают голову ребенка, контролируя пальцем прохождение трубки через голосовую щель. Этот метод следует применять только при отсутствии или поломке ларингоскопа, так как возможна травматизация слизистой оболочки и голосовых связок.

Интубация трахеи при помощи ларингоскопа включает прямую ларингоскопию, при которой получают доступ к голосовой щели, и введение трубки в трахею. Для интубации необходимо применять одноразовые пластиковые трубки. Существует несколько разновидностей эндотрахеальных трубок, наиболее распространенная из них трубка типа «Murphy» — гладкая, одного диаметра на всем протяжении, имеющая дополнительное отверстие на конце сбоку и маркировку, отображающую расстояние до конца трубки (фирма «Portex»). Трубки типа «Cole» более широкого диаметра, но имеют зауженный трахеальный конец. Более широкая часть трубки служит ограничителем и предотвращает интубацию одного из бронхов. Новое поколение эндотрахеальных трубок снабжено стальной спиралью, а сами они изготовлены не из пластика, а из более нежного материала — поливинилхлорида или силикона. Преимущества таких трубок в том, что они имеют достаточно большой внутренний диаметр, позволяющий уменьшить мертвое анатомическое пространство и тем самым более щадяще воздействовать на слизистую оболочку дыхательных путей (рис. 25.3).

Все эндотрахеальные трубки предназначены только для одноразового применения, повторное их использование чревато развитием трахеобронхита. Внутренний диаметр наиболее часто используемых в нашей стране эндотрахеальных трубок для новорожденных (типа «Murphy») указан в таблице 25.1.

При определении глубины введения трубки опираются на массу тела при рождении и простое правило «7—8—9». Так, детям с массой до 1000 г эндотрахе-

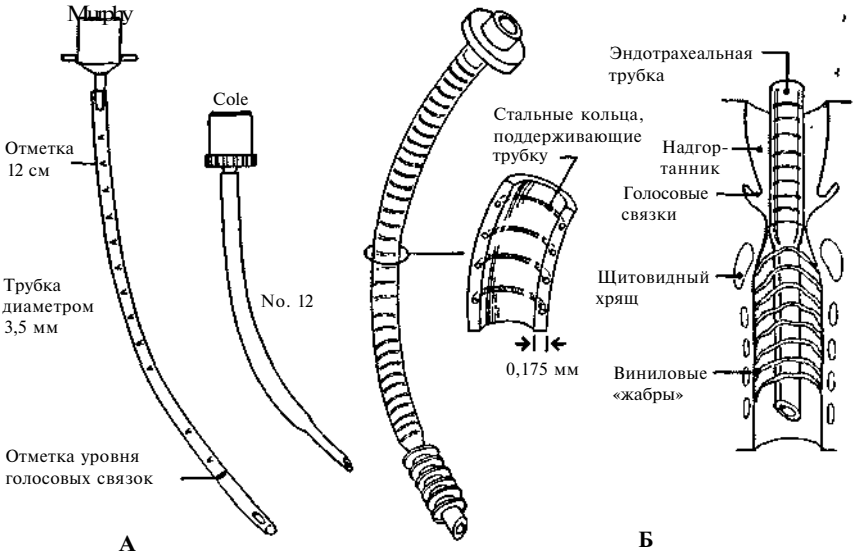


Рис. 25.3. Различные варианты интубационных трубок, применяемых в неонатальной практике.

А — Интубационные трубки типа «Murphy» (слева) с неизменным диаметром на всем протяжении и «Cole» (справа), имеющая суженную часть, которая вводится в трахею.

Б — Силиконовая трубка, изготовлена из нежного материала, не приводящего к развитию пролежней. Каркасом жесткости служит стальная спираль. На конце трубки, который заводится в трахею, имеются виниловые кольца («жабры»), которые предотвращают сброс воздуха мимо трубки.

Таблица 25.1

Диаметр эндотрахеальных трубок для новорожденных

Масса тела, г	Диаметр трубок, мм	
	оротрахеальных	назотрахеальных
До 1000	2	2
1001-2000	2,5	2,5
2001-3000	3	2,5
свыше 3000	3,5	2,5

альную трубку вводят на глубину 7 см (расстояние от конца трубки до губ), детям с массой 2000 г — 8 см и детям с массой 3000 г — 9 см. Подобная формула не приемлема для новорожденных с гипоплазией нижней челюсти (например, при синдроме Пьера Робина) или имеющих слишком короткую шею. При назотрахеальной интубации расчет такой же, необходимо лишь добавить 1 см к правилу «7—8—9».

Учитывая индивидуальные различия в длине трахеи, после интубации необходим контроль положения трубки. Аускультативный и клинический контроль выполняется сразу после интубации. Визуально, при осмотре, должны

определяться симметричные экскурсии грудной клетки. Если дыхание над легкими не определяется, это означает, что ошибочно произведена интубация пищевода. В этом случае необходимо удалить трубку, стабилизировать при необходимости больного, перевести его на масочную вентиляцию, после чего вновь попытаться провести интубацию трахеи. При двух неудачных попытках имеет смысл «сменить руку», т.е. попросить помощи у старших коллег, имеющих опыт в проведении интубации трахеи у новорожденных. *Если рядом нет никого, владеющего этой методикой, и не удается быстро (в течение 20 с) заинтубировать ребенка, не паникуйте!* Проведите ИВЛ маской, стабилизируйте состояние больного и вновь попытайтесь провести интубацию. Главное, следить за больным, не допускать длительных эпизодов гипоксии и травматизации мягких тканей при интубации. Для адекватной оценки положения эндотрахеальной трубки аускультацию проводят в подмышечных областях, справа и слева. Если дыхательные шумы справа более звучные, то следует осторожно подтянуть эндотрахеальную трубку до появления равномерных шумов с обеих сторон. После этого трубку фиксируют двумя отрезками лейкопластыря к верхней губе. Для фиксации трубки у недоношенных принято использовать эластопласт («искусственную кожу»), чтобы не повредить нежную кожу младенца.

После интубации обязательно проводится рентгенологический контроль положения эндотрахеальной трубки. Оптимальное положение конца эндотрахеальной трубки при проведении традиционной ИВЛ — в проекции $Тп_{п}$, а при проведении ВЧО ИВЛ — примерно на 0,5 см глубже Тпщ.

Назотрахеальная интубация выполняется реже и может оказаться более сложной для неонатолога, имеющего небольшой опыт в проведении этой манипуляции. Перед введением трубку чаще смачивают стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, чем масляными растворами. Вводят ее через нижний носовой ход (можно до начала ларингоскопии), а затем под контролем прямой ларингоскопии при помощи пинцета или длинных щипцов (Magill) заводят через голосовую щель на 1,5—3 см.

Другие способы интубации трахеи применяются достаточно редко и, как правило, в специализированных стационарах. Интубация с применением *бронхоскопа* проводится в случаях трудной интубации, наличии у ребенка тяжелых пороков развития, препятствующих нормальной ларингоскопии (расщелины твердого и мягкого неба с измененной анатомией, менигоцеле, опухоли шеи и т.д.). В этом случае ИВЛ осуществляется специальной лицевой маской с отверстием для бронхоскопа. Бронхоскоп проводят внутри эндотрахеальной трубки, которая крепится у основания фиброоптического канала. Далее под контролем зрения бронхоскоп заводят через нос или рот, проходит в трахею, где можно увидеть бифуркацию. Эндотрахеальная трубка заводится по бронхоскопу, как по проводнику, одновременно контролируется положение конца трубки относительно бифуркации трахеи. После этого больного переводят на ИВЛ через эндотрахеальную трубку, а маску и бронхоскоп удаляют, трубку крепят на лице больного.

Ретроградное заведение проводника для заведения интубационной трубки применяется в случаях трудной интубации; желательно, чтобы процедуру выполнял хирург. Чрезкожно пунктируют трахею, через иглу в трахею вводят про-

водник, по которому заводят интубационную трубку в трахею. Данный метод используется крайне редко и чреват присущими ему осложнениями.

Потребность во введении воздуховодов у новорожденных возникает достаточно редко (при нарушении носового дыхания, западении языка в случаях медикаментозной депрессии или бессознательного состояния) и может служить лишь первым этапом респираторной терапии.

Оральный воздуховод (предварительно обработанный вазелиновым маслом) вводят изогнутой стороной к языку до задней стенки глотки, а затем разворачивают на 180°. При этом конец воздуховода оказывается над входом в трахею и прижимает надгортанник к корню языка. Прежде, чем фиксировать воздуховод к верхней губе, необходимо убедиться в его правильном расположении, для чего фонендоскопом прослушивают дыхательные шумы у отверстия воздуховода. Если вдох и выдох слышны хорошо, то воздуховод поставлен правильно. В противном случае необходимо повторить манипуляцию. В некоторых случаях восстановление проходимости дыхательных путей при помощи воздуховода может привести к уменьшению признаков дыхательной недостаточности.

Назофарингеальный воздуховод представляет собой эндотрахеальную трубку диаметром 2,5—3,0 мм, которую вводят через нижний носовой ход на глубину, равную расстоянию между крылом носа и мочкой уха. Для удобства диаметр трубки подбирается примерно на 0,5 мм меньше, чем для оротрахеальной интубации. Перед введением назофарингеального воздуховода важно его обработать вазелиновым маслом, чтобы сильно не травмировать слизистую носа. После введения трубки необходимо провести аускультативный контроль. Если дыхательные шумы не слышны, воздуховод необходимо подтянуть или, наоборот, ввести глубже до появления отчетливых признаков восстановления дыхательных путей. В качестве изолированного воздуховода трубку, введенную назофарингеально, используют крайне редко, так как она значительно увеличивает мертвое анатомическое пространство и приводит к усилению работы дыхания пациента. Показанием для введения назофарингеальной трубки служат нарушения дыхательных путей, связанные с неврологическими нарушениями (западение или провисание мягкого неба) или пороками развития верхних дыхательных путей. Намного чаще назофарингеальную трубку используют для проведения самостоятельного дыхания с постоянным положительным давлением (назофарингеального CPAP).

Трахеостомию должен выполнять только специально обученный врач. Данный метод в неонатальнои практике для восстановления проходимости дыхательных путей применяется исключительно редко и имеет актуальность для проведения длительной ИВЛ у хронических больных, например, при БЛД, трахеобронхомаляции, различных миопатиях.

Очистка верхних дыхательных путей. Эту манипуляцию у новорожденных, как правило, проводят в связи с асфиксией, при аспирации околоплодных вод, мекония, грудного молока или желудочного содержимого, скопления слизи или мокроты в носовых ходах, во рту и глотке. Используют резиновую грушу, ножной пневматический или электроотсос. Источник вакуума соединяют через стеклянную пипетку с катетером, имеющим наружный диаметр 3–4 мм. Катетер должен быть снабжен дополнительными боковыми отверстиями на

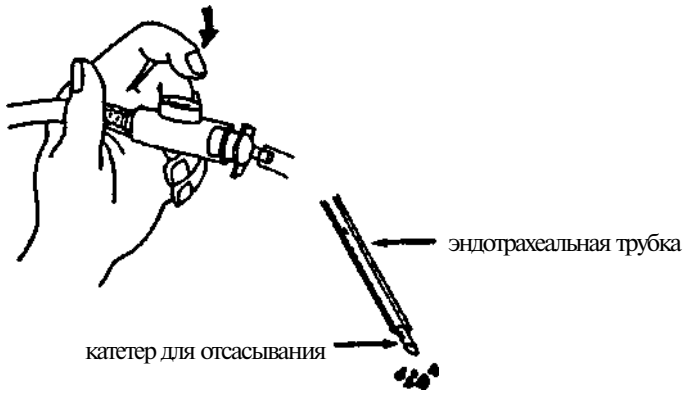


Рис. 25.4. Приспособление для отсасывания мекония из трахеи.

расстоянии 1 см от конца для предотвращения присасывающего эффекта и соответственно для профилактики травмы слизистой оболочки (рис. 25.4). Для санации носовых ходов используют катетер меньшего диаметра (1—2 мм) также с дополнительными боковыми отверстиями. У недоношенных детей очистку катетером носовых ходов нужно проводить с большой осторожностью. Лучше промыть носовые ходы 1–2 мл теплого (37°С) изотонического раствора натрия хлорида и удалить слизь через рот.

Оптимальное разряжение в системе при санации составляет 0,15—0,25 атм. При более высоком отрицательном давлении возможно быстрое развитие гипоксии, а при более низком — санация может оказаться неэффективной. Для уменьшения отрицательного воздействия вакуума на дыхание ребенка рекомендуют использовать Т-образный тройник, один конец которого сообщается с атмосферой. При закрытии отверстия пальцем в системе возрастает отрицательное давление, и происходит аспирация.

При санации полости рта и глотки катетер продвигают через рот обычно на глубину 5–7 см. В качестве ориентира при очистке через нос можно использовать расстояние от мочки уха до крыла носа. Одновременно с продвижением катетера совершают вращательные движения, благодаря которым при дотрагивании до надгортанника можно вызвать у новорожденного кашель. Рефлекторный кашель, а также предварительная аэрозольная терапия, постуральный дренаж и вибрационный массаж грудной клетки заметно улучшают эффект санации.

Длительность одной манипуляции удаления мокроты, слизи или секрета не должна превышать 10—15 с. Однако если у ребенка развился цианоз раньше, то следует прервать санацию и провести инсуффляцию кислорода. При улучшении состояния больного манипуляцию можно продолжить.

Санацию трахеобронхиального дерева через эндотрахеальную трубку или при прямой ларингоскопии проводят катетером, наружный диаметр которого составляет 2/3 (не более) внутреннего диаметра эндотрахеальной трубки. Как правило, этой манипуляции предшествует оксигенация больного большим

процентом кислорода путем обычной ингаляции либо в режиме вспомогательной вентиляции легких. При этом процент кислорода принято увеличивать не более, чем на 20—30% от имеющегося. В случае, если больной дышит 100% кислородом, проводится умеренная гипервентиляция при помощи аппарата, мешка Амбу или, в крайнем случае, через тройник системы Аира. Отсосный катетер вводят в эндотрахеальную трубку на глубину, превышающую длину трубки, после чего вращающими движениями удаляют его. Сразу же после извлечения катетера проводят оксигенацию больного. Катетер аккуратно вводят попеременно то в левый главный бронх, то в правый (для чего поворачивают голову в противоположную сторону, слегка приподнимая плечо ребенка на стороне санации). Подобная манипуляция должна проводиться только врачом, причем необходимо помнить, что глубокая санация трахеобронхиального дерева всегда травматична для слизистой трахеи и бронхов ребенка!

Промывание трахеобронхиального дерева, или *лаваж,* осуществляют при вязкой, гнойной мокроте, при наличии фибринных пленок и корочек. Очень опасно проводить лаваж в первые сутки жизни или в течение первых 6—8 ч после введения сурфактанта, а также при легочном кровотечении или отеке легких. Для проведения этой процедуры в коннектор эндотрахеальной трубки стерильным шприцем заливают 0,3—0,5 мл раствора, после чего проводят 2—3 неглубоких вдоха при помощи аппарата ИВЛ или мешка Амбу (давление вдоха должно быть контролируемым, примерно 16—20 см вод.ст.). Затем удаляют содержимое из трахеи с одновременным вибрационным и перкуссионным массажем грудной клетки.

Выбор препарата для промывания трахеи зависит от характера мокроты. Чаще всего используют обычный изотонический раствор хлорида натрия. Окрашивание мокроты в желтый, зеленоватый, грязно-серый цвет указывает на ее бактериальное инфицирование. Диагноз подтверждают бактериоскопией и посевом мокроты. В некоторых случаях возможно применение ферментных растворов, муколитических препаратов или антибиотиков.

Экстубация ***трахеи,*** так же как и интубация, — ответственная манипуляция при респираторной терапии. При наличии показаний для экстубации (см. ниже) врач должен определиться, какой вид респираторной поддержки будет выбран в дальнейшем. Перед экстубацией должно быть подготовлено все необходимое оборудование на случай экстренной реинтубации трахеи. Желательно процедуру выполнять вдвоем с медицинской сестрой. Перед удалением эндотрахеальной трубки необходимо провести ее санацию, размочить водой лейкопластырь, которым трубка крепилась к коже ребенка, после чего завести катетер для санации в трубку, включить вакуум и удалить трубку, не вынимая при этом из нее катетер. Затем сразу после экстубации желательно провести больному ингаляцию и кашлевую терапию с очисткой верхних дыхательных путей. Для первой ингаляции с целью профилактики стеноза подсвязочного пространства можно применять физиологический раствор с добавлением в него адреналина и дексазона (на 10 мл физиологического раствора добавить адреналина гидрохлорида 0,1% — 0,1 мл, и дексазона 0,2 мл).

Респираторная терапия. Безопасность и эффективность проводимой респираторной терапии у новорожденного возможны только в том случае, если врач понимает этиологию и патогенез заболевания легких, использует основные ба-

зовые знания физиологии и патофизиологии легких, механизмов газообмена, знает все преимущества и недостатки различных методов и видов респираторной терапии, владеет информацией об аппаратуре, которую он собирается использовать. Врач должен представлять, какие эффекты может оказывать выбранный им респираторный режим на сердечно-сосудистую систему и кровообращение, а также влияние этого режима на газообмен в легких.

Основная цель респираторной терапии — это достижение и поддержание у новорожденного нормального газообмена (т.е. достижения адекватных показателей газов крови) с оказанием минимального повреждающего действия на легкие или гемодинамику. Основной принцип респираторной терапии — от простого к сложному, от менее инвазивного метода к более инвазивному. Вместе с тем, важным компонентом является создание наиболее комфортных условий для пациента и минимальная агрессивность выбранного метода. Поэтому в резерве у неонатолога должен быть определенный запас знаний и возможность использования медицинского оборудования для наиболее эффективного лечения критически больных новорожденных.

Оксигенотерапия. В критических ситуациях наиболее простым и распространенным способом коррекции гипоксемии у новорожденных является увеличение концентрации вдыхаемого кислорода. В некоторых случаях кислородотерапия является стартовым и единственным методом респираторной терапии у новорожденного. Повышение фракции вдыхаемого кислорода приводит к увеличению пассивной диффузии кислорода через альвеолярную мембрану, высвобождению эндотелий-зависимого релаксирующего фактора (EDRF); в результате увеличивается легочный кровоток, нарастает парциальное напряжение кислорода в артериальной крови. В первые сутки жизни одним из эффектов повышенного Pao_2 является закрытие артериального протока и переход от внутриутробного к внеутробному типу кровообращения.

Дополнительный кислород ребенку можно подавать через эндотрахеальную трубку, лицевую маску, носовые катетеры или канюли, в кислородной палатке или в инкубаторе. Кислород или кислородно-воздушная смесь, которой дышит новорожденный, в обязательном порядке должна согреваться и адекватно увлажняться. Показанием для назначения кислородотерапии новорожденному является гипоксемия, т.е. снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови до менее 50—60 мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом.

Таблица 25.2

Наиболее частые причины артериальной гипоксемии

Гипоксемия с реакцией на дополнительный кислород	Гипоксемия со слабой реакцией на кислород
Нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений (респираторный дистресс-синдром, пневмония, аспирация мекония) Альвеолярная гиповентиляция (внутрижелудочковые кровоизлияния, ишемическо-гипоксическая энцефалопатия) Низкая Fio_2	Внутрилегочное шунтирование (респираторный дистресс-синдром по взрослому типу, отек легких, легочное кровотечение) Внутрисердечные процессы (врожденные пороки сердца, персистирующая легочная гипертензия новорожденных)

Наиболее частой причиной гипоксемии является поражение легочной паренхимы или расстройства вентиляционно-перфузионных соотношений (табл. 25.2).

Необходимо помнить, что адекватное снабжение тканей кислородом зависит не только от Po_2, но и от концентрации гемоглобина в крови и величины сердечного выброса. Гипоксемия может быть проявлением тяжелой анемии или сердечно-сосудистой недостаточности.

Методы оксигенотерапии отличаются друг от друга максимальной концентрацией кислорода, которой удается достичь с их помощью в дыхательных путях больного (см. табл. 25.3).

В неонатологии кислородотерапия — один из наиболее распространенных методов респираторной терапии. Однако при отсутствии надлежащего оборудования и мониторного контроля концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси (Fio_2), а также напряжения кислорода в крови (Pao_2), она чревата многочисленными осложнениями.

Осложнения кислородотерапии. Вдыхание высоких концентраций кислорода вызывает местное повреждающее действие на организм, которое реализуется только при возникновении гипероксии (повышенного напряжения кислорода в крови и тканях). Длительная гипероксия вызывает защитную реакцию в виде периферического спазма сосудов, артериальной гипертензии, сокращения мозгового кровотока. У недоношенных детей гипероксия чревата развитием такого грозного осложнения, как ретинопатия недоношенных, которая часто заканчивается слепотой. Местное повреждающее действие высоких концентраций кислорода на легкие заключается в развитии обструктивного синдрома, ускоренном разрушении сурфактанта, утолщении альвеолярно-капиллярной мембраны и затруднении диффузии кислорода, денитрогенации альвеолярного газа с развитием микроателектазов и увеличением внутрилегочного шунтирования кровотока. Наиболее грозным осложнением применения высоких концентраций кислорода (особенно в сочетании с ИВЛ и спонтанным дыханием с постоянным положительным давлением — СДППД) является бронхолегочная дисплазия, чаще развивающаяся у детей с низкой массой тела, которая резко ухудшает прогноз для жизни ребенка.

Степень повреждения легких кислородом прямо пропорциональна его концентрации и длительности воздействия. Предельное «безопасное» время при дыхании 100% кислородом составляет 2—3 ч, 80% — 4—5 ч, 60% — 8—12 ч, 45% — более суток. Повреждающее действие кислорода на легкие уменьшает адекватное согревание и увлажнение вдыхаемой смеси (см. табл. 25.4).

Из сказанного выше ясно, что оксигенотерапия новорожденного — чрезвычайно ответственное мероприятие. Необходимо постоянно помнить о возможных последствиях и стремиться к минимальной концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, при которой парциальное напряжение кислорода в крови соответствует норме (50—80 мм рт.ст.), либо (при отсутствии инструментального контроля) к такой его концентрации, при которой у больного нет цианоза. Кроме того, если для поддержания нормального насыщения гемоглобина кислородом больному требуется высокая концентрация кислорода (более 60%), необходимо использовать другие методы респираторной терапии (СДППД, ВИВЛ, ИВЛ), которые позволяют снизить Fio_2 и предотвратить осложнения со стороны легких.

Таблица 25.3

Основные способы оксигенотерапии
(Фомичев М.В., 2002, в модификации)

Системы для оксигенотерапии	Поток воздушной смеси, концентрация кислорода	Примечания	Осложнения
Носовые канюли	0,25—2 л/мин 25-50%	Предпочтительный метод при длительной терапии больных, состояние которых стабильно, увлажнение желательно, но не обязательно, концентрация кислорода в основном зависит от минутного объема вентиляции пациента. Часто применяется у недоношенных новорожденных с целью профилактики апноэ	При больших потоках возможно вздутие живота, сухость и воспаление слизистой носа; при канюлях широкого диаметра возможно появление высоких значений положительного давления в конце выдоха
Носоглоточный катетер	1–2 л/мин 25-40%	Возможно применение при отсутствии назальных канюль	Вздутие живота, сухость слизистой носоглотки при недостаточном увлажнении, при длительном применении возможно воспаление и отек слизистой носа, пролежни
Кислородная маска	1–6 л/мин 35-55%	Рекомендуется при коротком курсе оксигенотерапии (транспортировка, процедуры). Фракция вдыхаемого кислорода будет зависеть от минутного объема вентиляции	Аспирация содержимого желудка
Кислородная палатка	6—12 л/мин, желательно использование кислородно-воздушных смесителей	Достаточно простой и эффективный способ обеспечения точной концентрации кислорода	Возможен перегрев ребенка; при малых потоках возможно накопление углекислоты в палатке
Инкубатор	Концентрация кислорода зависит от конструкции инкубатора (указывается фирмой-производителем)	Обычно используется у новорожденных с нестабильной температурой. Если требуется концентрация кислорода >40%, предпочтительнее больного поместить в кислородную палатку	Быстрое падение концентрации кислорода при открывании инкубатора, а также создание недостаточной концентрации при неплотно закрытых окнах кувеза

Таблица 25.4

Температура и относительная влажность газа при различных методах оксигенотерапии

Метод оксигенотерапии	Температура газа, °С	Влажность газа, %
Ингаляция через воронку	26-28	60-80
Кислородная палатка (тент)	26-28	60-80
Ротоносовая маска	26-28	60-80
Носоглоточный катетер	32-34	70-90
Эндотрахеальная трубка	37-37,5	90-100

Инструментальный мониторинг за газами можно проводить путем исследования проб крови на газоанализаторах (ABL, AVL, Easy Blood Gas, Corning и др.) или транскутанным методом. В последние годы широкое распространение получила пульсоксиметрия, т.е. исследование степени насыщения гемоглобина кислородом. Метод достаточно простой и неинвазивный. Учитывая, что пульсоксиметры настроены на гемоглобин взрослого, а не на фетальный гемоглобин, при применении в неонатологии, и особенно у недоношенных детей, необходимо поддерживать уровень сатурации не выше 88—92%, чтобы избежать гипероксии и ее отрицательных последствий.

Спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением (СДППД) в дыхательных путях. Хорошо известно, что создание постоянного положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) — наиболее распространенный метод респираторной поддержки в клинической практике. СДППД — режим респираторной поддержки, при которой пациент дышит самостоятельно, и заданное положительное давление в дыхательных путях поддерживается во время вдоха и выдоха.

О применении постоянного положительного давления при дыхательной недостаточности с использованием лицевой маски впервые сообщили E.P.Poulkton и D.M.Oxon в 1936 г. J.G.H.Bullowa (1937) использовал СДППД через лицевую маску для лечения пневмонии. В 1971 г. появляются работы Г.А.Грегори и его коллег из Сан-Франциско по применению ПДКВ при лечении респираторного дистресс-синдрома у новорожденного. В последние 20 лет появились другие способы терапии с созданием ПДКВ через лицевую или назальную маску, короткую и длинную эндотрахеальную трубку, назальные или назофарингеальные канюли, ларингеальную маску.

В клинической практике пользуются несколькими терминами для определения постоянного положительного давления в дыхательных путях. «Постоянное расправляющее давление» — CDP (continuous distending pressure) — собирательный термин, объединяющий термины «постоянное положительное давление в дыхательных путях» - CPAP (continuous positive airway pressure) у спонтанно дышащего пациента и «положительное давление в конце вдоха» — PEEP (positive end expiratory pressure) в случае, если пациент находится на механической вентиляции.

При повышении внутрилегочного давления происходит расправление гиповентилируемых и спавшихся альвеол, улучшаются вентиляционно-перфузи-

онные отношения, снижается внутрилегочное венозно-артериальное шунтирование. Диффузионная способность легких возрастает за счет увеличения площади газообмена и уменьшения интерстициального и внутриальвеолярного отека. Это приводит к снижению альвеолярно-капиллярного градиента по кислороду и увеличению оксигенации артериальной крови. Из других эффектов CDP можно выделить снижение аэродинамического сопротивления и поддержку стабильности дыхательных путей, повышение растяжимости легких и как результат — увеличение дыхательного объема. Не менее важными являются регуляция работы дыхательного центра, снижение работы дыхания и сохранение функций сурфактанта. Методы создания постоянного расправляющего давления можно разделить на неинвазивные и инвазивные (при интубации трахеи).

Метод Мартина-Буйера («головной мешок»). Система состоит из прозрачного полиэтиленового мешка и двух трубок для подачи газовой смеси и вывода на водяной манометр. Мешок надевают на голову ребенка и фиксируют на шее или верхней трети грудной клетки двумя турами поролоновой ленты.

Метод Грегори. Основными элементами системы являются резервная емкость вдоха, система соединения с дыхательными путями больного и приспособление для дозированного выдоха — трубки, опущенной в воду на определенную глубину. Резервная емкость вдоха представляет собой резиновый мешок объемом 0,5 л, присоединенный к дозиметру газовой смеси через увлажнитель. Конструкция системы присоединения к больному зависит от выбранного метода: через эндотрахеальную трубку, через носовые канюли или носоротовую маску. При такой методике отпадает необходимость в манометрическом контроле, так как положительное давление в системе не может превысить заданных параметров, и, благодаря газовым пузырькам, возможен визуальный контроль характера дыхания и его ритмичности.

Дыхательная аппаратура для создания постоянного расправляющего давления. Для этой цели возможно как применение обычных аппаратов ИВЛ, имеющих постоянный регулируемый базовый поток (Bear Cub 750, Bird VIP Gold, Babylog 8000 и др.), так и специально созданных для проведения неинвазивной вентиляции аппаратов (Infant Flow® System, «Aladdin», SensorMedics). Основные преимущества использования аппаратуры для проведения СДППД — это максимально точное создание и контроль положительного давления, наличие специально адаптированных расходных материалов для применения разных способов дыхательной поддержки (табл. 25.5).

Носовые катетеры. Применяют полихлорвиниловые или силиконовые трубки, которые должны плотно, но без усилия, входить в нижние носовые ходы. Существует несколько способов фиксации носовых катетеров — лентой вокруг головы, с использованием специальных шапочек и креплений для трубок. К другому концу носовых катетеров присоединяют контур аппарата, через который подают поток газа 4-7 л/мин. Методы СДППД схематически представлены на рисунке 25.5.

Основным показанием для проведения СДППД является гипоксемия (Po_2<50 мм рт.ст., Spo_2<88%) при фракционном содержании кислорода во вдыхаемой смеси (Fio_2)<0,6—0,7 (у детей с массой тела менее 1500 г — при Fio_2<0,5) и адекватной альвеолярной вентиляции: Pco_2<55—60 мм рт.ст., pH>7,25. Другие

Таблица 25.5

Достоинства и недостатки различных методов обеспечения CPAP
(Polin R.A., Sahni R., 2002)

Метод	Преимущества	Недостатки
Эндотрахеальная интубация	Обеспечивается полная проходимость дыхательных путей. Беспроблемное присоединение к аппарату ИВЛ. Легко стабилизируется состояние и контролируется давление	Осложнения, связанные с интубацией трахеи. Увеличиваются резистентность дыхательных путей и мертвое анатомическое пространство
Назальный CPAP	Легко применять. Гибкая система, ее можно изменять в соответствии с положением ребенка. Низкое сопротивление в дыхательных путях. Легко стабилизируется состояние и контролируется давление. Нет необходимости в интубации	Эрозия или некроз носовой перегородки. Непроходимость в носу из-за скопления слизи или из-за неправильного положения канюль. Вздутие живота из-за заглатывания воздуха
Назофарингеальная трубка	Легко вводится. Нет необходимости в интубации трахеи	Потеря положительного давления при плаче ребенка или при утечках воздуха. Некроз слизистой носа, обусловленный сдавлением при неправильном подборе диаметра трубки. Более высокое сопротивление в дыхательных путях. Вздутие живота из-за заглатывания воздуха
Маска	Легко устанавливается. Нет необходимости в интубации трахеи	Трудно проводить гигиеническую обработку полости рта. Накопление углекислоты при неадекватном потоке. Возможен некроз кожи, обусловленный сдавлением. Вздутие живота при заглатывании воздуха. Увеличивается опасность аспирации желудочного содержимого
Головной мешок	Легко устанавливается. Нет необходимости в интубации трахеи	Утечки воздуха. Сдавление сосудов шеи. Трудно проводить гигиеническую обработку головы и полости рта. Некроз тканей. Затруднен доступ для реанимации

признаки дыхательной недостаточности: западение податливых мест грудной клетки, стонущее дыхание, тахипноэ, раздувание крыльев носа. Неинвазивные методы создания постоянного расправляющего давления используют также при уходе от ИВЛ после экстубации пациента или для профилактики апноэ,

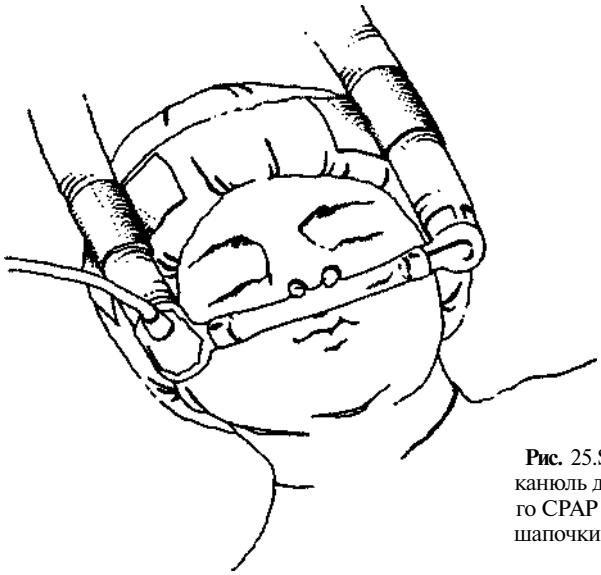


Рис. 25.S. Крепление назальных канюль для проведения назального CPAP с помощью специальной шапочки (Courtesy of Hudson RCI, Temecula, CA.).

ателектазов у недоношенных пациентов, особенно с экстремально низкой массой тела.

Клиническое применение постоянного расправляющего давления обычно начинают с CDP 4—5 см вод.ст. Если парциальное напряжение кислорода в артериальной крови или сатурация (SpO2) не увеличиваются в течение 10—15 мин, давление увеличивают на 2 см вод.ст. Возможно увеличение давления до 10—12 см вод.ст. При использовании давления более 7—8 см вод.ст. необходимо помнить, что при активном спонтанном дыхании у больного возможно развитие синдрома утечки воздуха. Доношенные новорожденные часто плохо переносят неинвазивные методы CPAP. В этом случае полезно провести легкую седацию или анальгезию. Если у больного сохраняется гипоксемия на максимальных значениях давления и кислорода, то его необходимо интубировать и переводить на вспомогательную вентиляцию. Основной целью CDP является уход от высоких концентраций вдыхаемого кислорода, поэтому при положительном эффекте необходимо снизить FI02 до безопасных значений, после чего снижается давление. Процент кислорода необходимо снижать постепенно — не более чем на 5% в течение 10—15 мин до уровня 35—40%. В зависимости от стадии заболевания уровень давления меняется, оптимальным считается такой, при котором достигается приемлемый P02 без выраженного влияния на альвеолярную вентиляцию и гемодинамику. Затем снижается давление на 1 см вод. ст. каждые 2 ч до 2—3 см вод. ст. При появлении втяжения уступчивых мест грудины, усилении работы дыхания необходимо вернуться к прежним значениям давления. При положительной динамике больного переводят в кислородную палатку с Fio2 0,4—0,5.

Уже несколько лет в мировой практике при лечении РДС у новорожденных используется стратегия «INSURE» (от англ. intubation-surfactant-extubation —

«интубация—сурфактант—экстубация»). Обычно недоношенные новорожденные сразу после рождения интубируются, затем в трахею вводится сурфактант через интубационную трубку, после чего делается несколько аппаратных или мешком Амбу вдохов. После стабилизации состояния (обычно через 15—30 мин — до 2 ч) дети экстубируются и переводятся на неинвазивные методы CPAP. Подобная стратегия позволяет избежать применения длительной ИВЛ и осложнений, связанных с ней, примерно у 60% недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Нельзя применять назальное CPAP респираторной поддержки у больных, находящихся в шоковом состоянии, с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью, а также при выраженной гиперкапнии (Pco_2>60 мм рт.ст., pH<7,25), частых эпизодах апноэ с падением сатурации. Опасно использование неинвазивных методов при некоторых врожденных пороках развития (диафрагмальная грыжа, трахеопищеводный свищ, атрезия пищевода и др.). Невозможно применение носовых катетеров при атрезии хоан.

Обязателен у таких пациентов адекватный клинический мониторинг (аускультативная картина, цвет кожи), контроль газов артериальной (капиллярной) крови, витальных функций (частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, артериального давления). Пульсоксиметрия проводится постоянно, идеальный вариант — проведение постоянного транскутанного наблюдения за газами крови. Также отслеживаются фракция вдыхаемого кислорода, температура и влажность вдыхаемых газов. При возможности не реже одного раза в сутки проводится рентгенологическое исследование. В зависимости от объема легких уровень давления снижают (перераздувание легких), или повышают (коллапс, ателектазы). Купол диафрагмы справа должен быть расположен на уровне VIII—IX ребра, хотя возможны варианты в зависимости от патологии или индивидуальных особенностей ребенка.

Приводим алгоритм подбора параметров СДППД (см. схему 25.1).

Неинвазивная вентиляция легких. Это модифицированный метод CPAP, в основе которого лежит изменение скорости газового потока и, следовательно, давления в дыхательных путях пациента. Важным моментом при неинвазивной ИВЛ является полный мониторный контроль изменения давления в дыхательных путях и поддержание постоянного оптимального его уровня (см. рис. 25.6).

На сегодняшний день при помощи подобных систем (Infant Flow® System, EME Ltd., England) возможно проведение не только назального CPAP с постоянным контролируемым давлением, но также и CPAP с мониторингом апноэ, CPAP с синхронизированным изменением уровня давления (SIPAP), триггерной поддержкой давлением. Подобное оборудование позволяет значительно снизить частоту применения инвазивных методов ИВЛ, но не исключить их полностью.

ТРАДИЦИОННАЯ ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ

Основной задачей ИВЛ является поддержание нормального напряжения кислорода в крови у больных с неэффективным внешним дыханием. Параметры ИВЛ, влияющие на оксигенацию, представлены на рисунке 25.7.

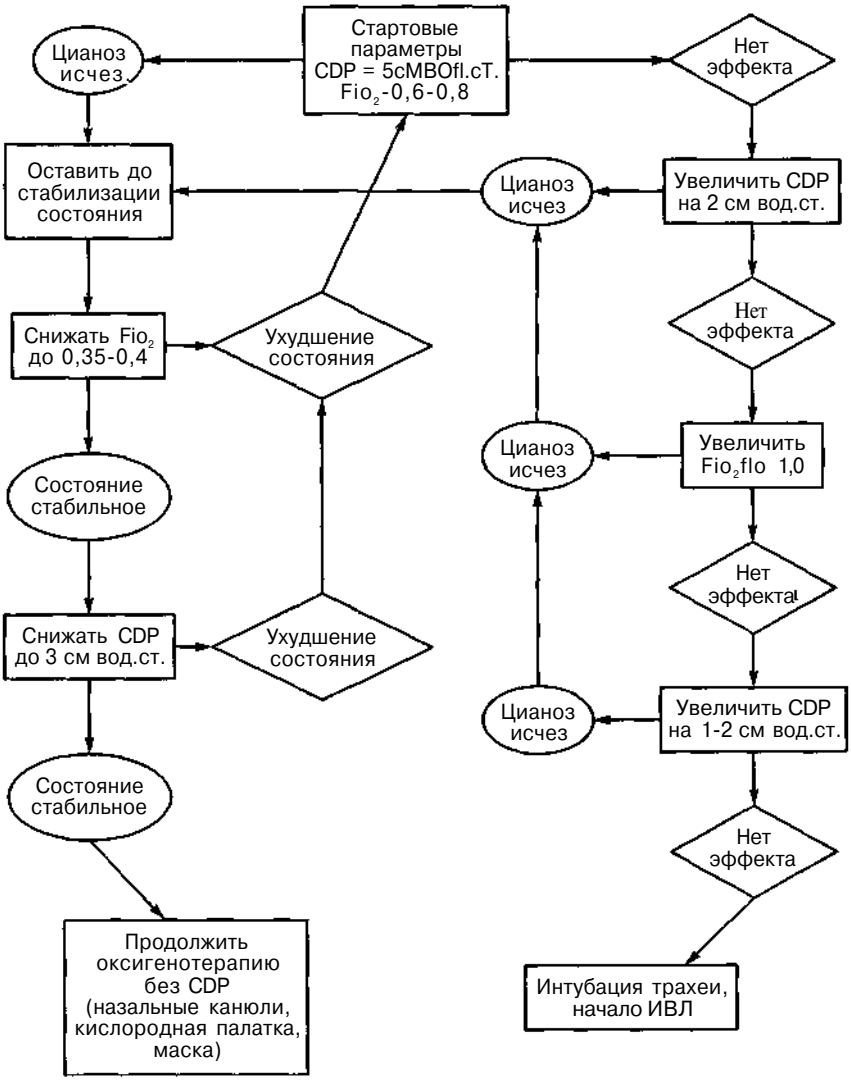


Схема 25.1. Алгоритм выбора параметров при спонтанном дыхании с постоянным положительным давлением (СДППД) в дыхательных путях у новорожденных.

Начало ИВЛ: 1) Превентивное — хорошая аппаратура и хорошие навыки персонала; 2) Оптимизированное — обычная аппаратура, хорошие навыки персонала; 3) Вынужденное - плохая аппаратура, хорошие навыки персонала; 4) Опасное для жизни ребенка — любая аппаратура, отсутствие каких-либо навыков у персонала!

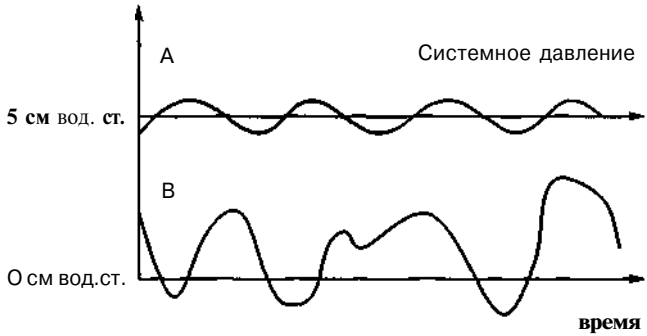


Рис. 25.6. Кривые изменения давления при назальном CPAP, проводимом с помощью разных систем.

А — Применение специального оборудования для проведения неинвазивной ИВЛ — Infant Flow System. Поток 8 л/мин, давление 5 см вод.ст. Постоянный контроль давления в системе позволяет реагировать на его изменение и в зависимости от потребностей менять количество потока кислородно-воздушной смеси, тем самым сохраняя оптимальное давление в дыхательных путях.

В — Применение традиционной системы CPAP. Поток 17 л/мин, давление 5 см вод.ст., емкость резервного мешка 0,5 л. Несмотря на более высокий поток в системе, отсутствие мониторинга давления приводит к непроизвольным утечкам воздуха и значительным колебаниям давления в дыхательных путях (по данным G.Moa, K.Nilsson, 1998).

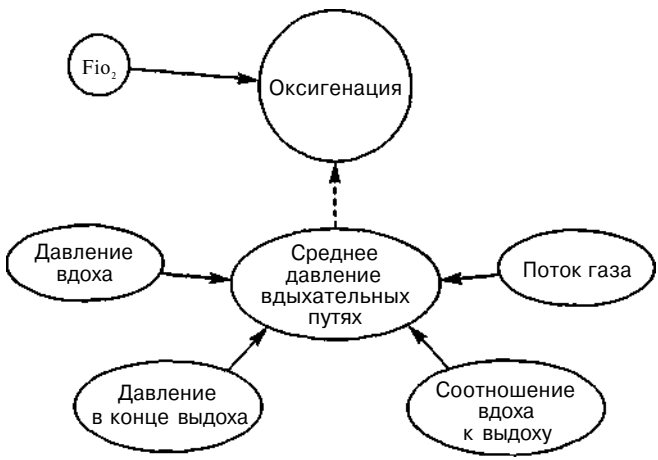


Рис. 25.7. Параметры искусственной вентиляции легких, влияющие на оксигенацию.

ИВЛ у новорожденных — один их самых сложных методов не только респираторной терапии, но и вообще всех видов лечения в этом возрасте. Он требует от врача хорошей профессиональной подготовки, наличия исправной и адекватной данному возрасту аппаратуры для проведения ИВЛ, возможности контролировать газовый состав крови. Последние достижения в области технологии позволили применить передовые, новейшие режимы и формы

ИВЛ в неонатальных отделениях реанимации новорожденных. Эти новейшие режимы и аппараты могут испугать неопытных врачей, показаться им слишком сложными, но в действительности все они основаны на здравых физиологических принципах и служат таким жизненно важным задачам, как:

- достижение и сохранение адекватного легочного объема;
- сведение к минимуму риска травмы легких;
- уменьшение работы дыхания, производимой пациентом;
- создание максимально комфортных условий для пациента.

Сегодня существует и применяется в практике неонаталогии большое количество разнообразных режимов традиционной ИВЛ. Идеальным можно считать такой режим вентиляции, который отвечает следующим требованиям:

- осуществление аппаратного дыхательного цикла, синхронизированного с самопроизвольными дыхательными попытками пациента;
- создание адекватного и неизменного дыхательного объема и объема минутной вентиляции при низком давлении в дыхательном контуре;
- быстрая реакция на изменение механики легких или на требования пациента;
- гарантия минимально возможной работы дыхания, производимой пациентом.

Абсолютные показания для начала ИВЛ у новорожденных:

- терминальные состояния (тяжелая асфиксия при рождении, остановка дыхания, шок, брадиаритмия);
- тяжелая дыхательная недостаточность при респираторном дистресс-синдроме (РДС);
- черепно-спинальная травма;
- судорожный статус;
- отек легких, отек головного мозга;
- пороки развития легких, диафрагмы.

Лабораторными показателями, указывающими на необходимость проведения ИВЛ, являются гипоксемия или гиперкапния. Перевод на ИВЛ осуществляют при:

- Р02<50 мм рт.ст.;
- Fio_2>0,7 (если масса тела при рождении менее 1000 г, Fio_2>0,5);
- Рсо2>55—65 ммрт.ст.;
- pH<7,25 (детей с массой тела менее 1250 г — при Pco_2>50 мм рт.ст.).

Если у новорожденного существуют проблемы только с оксигенацией при адекватной альвеолярной вентиляции, дыхательную поддержку можно начинать с оксигенотерапии или CPAP. У некоторых больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями имеется компенсированный дыхательный ацидоз с Pco_2 60 мм рт.ст. и более, и при этом они могут не нуждаться в переводе на ИВЛ. При наличии современной дыхательной и следящей аппаратуры, а также опытного персонала вентиляцию можно начинать раньше, не дожидаясь, пока состояние пациента потребует активных реанимационных мероприятий.

В зависимости от длительности различают кратковременную (до 2 ч) и длительную ИВЛ. Для кратковременной ИВЛ обычно используют метод дыхания «рот в рот» или ручные методы с применением системы Аира, мешка Амбу, Пенлон.

Дыхание «рот в рот» используют лишь в экстренных случаях, когда отсутствует оснащение для респираторной терапии. Последовательность действий следующая:

- очистить рот больного пальцем, обернутым стерильной салфеткой;
- запрокинуть голову ребенка и подложить под его плечи валик из пеленки;
- прижаться ртом ко рту и носу ребенка;
- выдохнуть ему в рот воздух за счет напряжения щечных мышц, наблюдая за экскурсией грудной клетки больного;
- отвести рот от лица ребенка для осуществления пассивного выдоха.

Этот метод опасен двумя осложнениями — перерастяжением альвеол легких больного с последующим их разрывом и инфицированием дыхательных путей больного. Для предупреждения первого осложнения необходимо следить за тем, чтобы дыхание было «буквальным», т.е. только за счет напряжения щечных мышц.

Ручная вентиляция легких дыхательным самораспрaвляющимся мешком (см. рис. 25.8, 25.9) используется для проведения кратковременных манипуляций (реанимация, транспортировка, эндотрахеальное введение сурфактанта, проведение лаважа и т.д.). Самораспрaвляющийся мешок («Ambu», «Penlon», «Blue Cross» и др.) имеет устройство для подключения кислорода, дыхательный мешок из эластичного материала, предохранительный клапан и, как дополнительную опцию, манометр для контроля давления вдоха и экспираторный запирательный клапан для создания ПДКВ. ИВЛ можно осуществлять через маску либо через эндотрахеальную трубку. Пружинный клапан ограничения давления на вдохе настроен на стационарную величину 30 см вод.ст.

Техника ИВЛ через маску дыхательным мешком заключается в следующем:

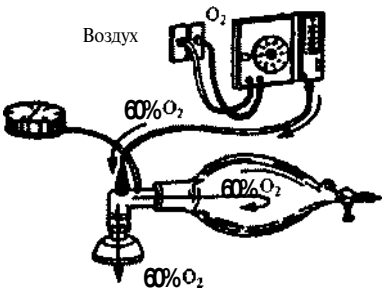
- очистить рот и глотку больного от слизи;
- запрокинуть голову и выдвинуть нижнюю челюсть ребенка;
- плотно фиксировать левой рукой маску к лицу больного (см. рис. 25.10) и быстро сжать мешок (см. рис. 25.9);
- разжать мешок для заполнения его новой порцией воздуха или кислорода;
- контролировать визуально экскурсии грудной клетки. При их отсутствии и несрабатывании клапана сброса необходимо позаботиться о свободной проходимости дыхательных путей.

Широкое распространение в реанимации новорожденных получила система Аира (см. рис. 25.11), которая состоит из Т-образного тройника, манометра, резинового или пластикового шланга для подачи кислорода и дозиметра. При помощи системы Аира возможно проведение ИВЛ как через маску, так и через эндотрахеальную трубку.

Техника ИВЛ методом Аира:

- установить на дозиметре режим подачи газа 4-6 л/мин для недоношенных и 6–8 л/мин — для доношенных новорожденных, причем поток должен быть достаточным для создания адекватного пикового давления на вдохе;
- очистить верхние дыхательные пути ребенка;
- запрокинуть голову, вывести нижнюю челюсть и плотно прижать ко рту и носу ребенка маску с присоединенным тройником Аира;
- закрыть большим пальцем правой руки свободное отверстие тройника, причем время вдоха не должно превышать 0,5 с;

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕШОК



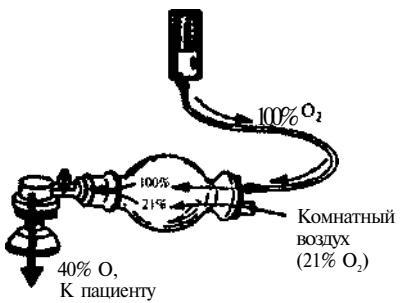
ПРЕИМУЩЕСТВА

Может подавать 100% кислород
Легко регулировать пиковое давление и давление в конце выдоха
Легко присоединить манометр
Рука «чувствует» давление и растяжимость легких

НЕДОСТАТКИ

Необходим источник кислорода
Для безопасного использования необходим опыт
Может подавать очень высокие давления, выше риск пневмоторакса

ЖЕСТКИЙ МЕШОК АМБУ



ПРЕИМУЩЕСТВА

Очень прост в обращении
Незаменим в экстренных случаях отказа подачи кислорода

НЕДОСТАТКИ

Не может подавать давление более 30—35 см вод. ст.
Для подачи 100% кислорода необходим резервуар
Трудно подключить манометр
Не может поддерживать давление в конце выдоха

Рис. 25.8. Преимущества и недостатки использования реанимационных мешков.

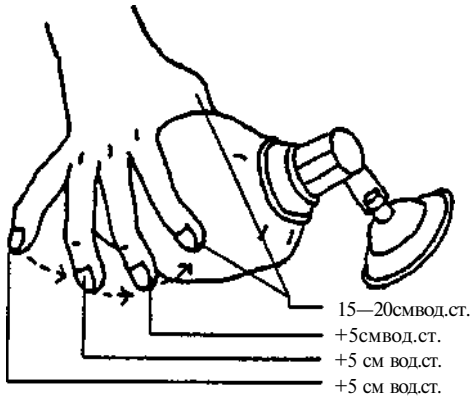


Рис. 25.9. Дозировка воздушно-кислородной, воздушной смеси в зависимости от силы сжатия баллона.

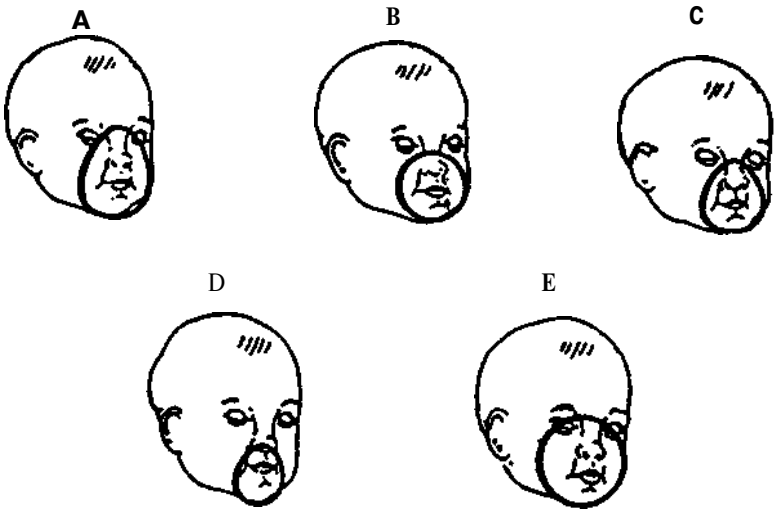


Рис. 25.10. Размеры масок для вентиляции новорожденных.
A, D, E — неправильно. B, C — правильно.

• при достижении на манометре необходимого давления открыть отверстие тройника.

Аппаратная ИВЛ. Главная задача ИВЛ — обеспечение адекватной оксигенации и альвеолярной вентиляции. Уровень *оксигенации* в основном зависит от концентрации вдыхаемого кислорода и среднего давления в дыхательных путях (MAP — mean airway pressure).

Параметром, определяющим альвеолярную вентиляцию, является минутный объем вентиляции (МОВ), который равен произведению объема единич-

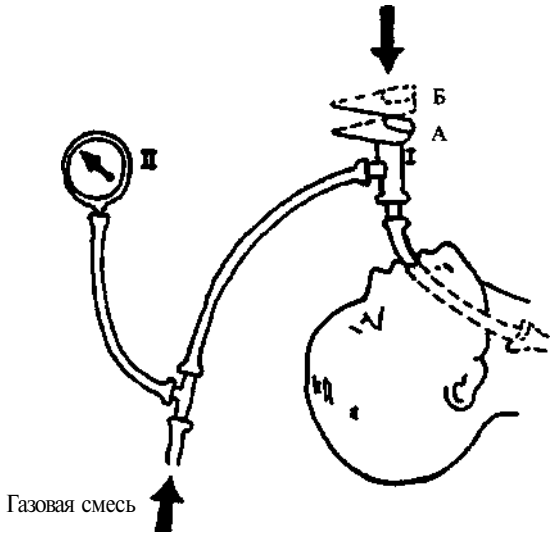


Рис. 25.11. Способ искусственной вентиляции легких модифицированным способом Аира.
А — фаза вдоха. Свободное отверстие тройника (1) закрывает палец врача. Газовая смесь поступает в легкие, на манометре отображается давление вдоха. Б — фаза выдоха. Отверстие тройника открыто, происходит свободный выдох.

ного вдоха или дыхательному объему (ДО) минус объем мертвого анатомического пространства (МАП) на частоту дыхания в 1 минуту (ЧД).

$$МОВ = (ДО - МАП) \times ЧД$$

Из этой формулы видно, что изменение любого из двух параметров (при неизменности второго) приводит к возрастанию или уменьшению МОВ. В зависимости от характера поражения системы дыхания можно избрать различные варианты обеспечения МОВ. У здорового новорожденного МОВ равен 200—260 мл/кг. Клинически определить адекватность МОВ можно по отсутствию цианоза и самостоятельной синхронизации больного с аппаратом.

Гиперкапния клинически обычно вызывается гиповентиляцией или тяжелым нарушением соотношения вентиляция/перфузия. Поскольку вентиляция мертвого пространства постоянная и не участвует в выведении углекислого газа, изменения дыхательного объема более значимо влияют на элиминацию CO_2, чем изменения частоты дыхания. Например, увеличение дыхательного объема (3—6 мл/кгхЧД) с постоянным объемом мертвого анатомического пространства (3 мл/кг) удваивает альвеолярную вентиляцию (3—6 мл/кгхЧД). По контрасту с ДО увеличение частоты дыхания на 50% не увеличивает альвеолярную вентиляцию вдвое, так как при этом увеличивается объем вентиляции мертвого пространства, не участвующего в газообмене. Однако, несмотря на то, что увеличение минутного объема вентиляции приводит к значительному увеличению альвеолярной вентиляции, в практике используют уменьшение Дыхательного объема и увеличение частоты дыхания для предотвращения тяжелейших осложнений, таких как волюмотравма.

Гипоксемия клинически обычно является результатом нарушения соотношения вентиляция/перфузия или право-левого шунта крови, а также диффузии или гиповентиляции (например, при апноэ). Нарушенное соотношение вентиляции/перфузии является основной причиной гипоксемии у детей при респираторном дистресс-синдроме, а также других видов дыхательной недостаточности. Причиной нарушения соотношения вентиляция/перфузия является сниженная вентиляция альвеол по отношению к их перфузии. Шунт может быть как на уровне сердца (например, при врожденных пороках сердца), так и на уровне легких — так называемое «внутрилегочное шунтирование». Среднее давление в дыхательных путях в течение одного дыхательного цикла может быть рассчитано по следующей формуле:

$$MAP = K(PIP - PEEP)\frac{T_I}{T_I + T_E} + PEEP,$$

где K — постоянная, показывающая скорость повышения давления в дыхательных путях (обычно 0,7-0,8, но не более 1,0); PIP - пиковое давление вдоха; PEEP — положительное давление в конце выдоха; T_I — время вдоха; T_E — время выдоха.

Механизмы, которые приводят к увеличению MAP, в основном улучшают оксигенацию через увеличение легочного объема и улучшение соотношения вентиляция/перфузия. Так, например, увеличение PIP и PEEP более значимо влияет на увеличение оксигенации, чем изменения соотношения времени вдоха (T_I) ко времени выдоха (T_E). Фактически очень высокое MAP приводит к перерастяжению альвеол и увеличению право-левого шунтирования крови в легких. Кроме того, очень высокое среднее давление в дыхательных путях может влиять на гемодинамику, уменьшая сердечный выброс и, таким образом, нарушая адекватную оксигенацию и системный транспорт кислорода к тканям.

Взаимоотношения между вентилятором и ребенком очень сильно зависят от механических свойств респираторной системы. ***Градиент давления*** должен существовать между верхними дыхательными путями и альвеолами для осуществления продвижения газа в легкие, т.е. вдоха и обратного его движения — выдоха. Давление может быть рассчитано по следующей формуле:

$$P = \frac{ДО}{C} + R \times F,$$

где P — градиент давления; ДО — дыхательный объем; C — комплайнс, растяжимость легочной ткани; R — резистентность, сопротивляемость дыхательных путей; F — поток газа.

Комплайнс отражает эластичность, или растяжимость, легких, грудной клетки, респираторной системы; он рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Комплайнс} = \frac{\Delta\ \text{объема}}{\Delta\ \text{давления}},$$

где Δ — изменение объема и давления при вдохе и выдохе.

Поэтому чем больше комплайнс, тем больший произведен объем за единицу изменения давления. У здорового новорожденного уровень общего комплайнса респираторного тракта складывается из показателей растяжимости

легких и грудной стенки и составляет в среднем 0,003—0,006 л/см вод.ст. При РДС растяжимость может снижаться до 0,0005—0,001 л/см вод.ст.

Резистентность, или *аэродинамическое сопротивление,* — сопротивление дыханию, возникающее при движении газа по респираторному тракту вследствие трения частиц кислородно-воздушной смеси о стенки дыхательных путей. Она определяется величиной давления, необходимого для проведения по дыхательным путям единицы газового объема в единицу времени, и рассчитывается по формуле:

$$\text{Резистентность} = \frac{\Delta\ \text{Давления}}{\Delta\ \text{Потока}},$$

Резистентность зависит от радиуса и длины дыхательных путей, величины потока, плотности и вязкости газа. У здоровых новорожденных аэродинамическое сопротивление составляет 20—40 см вод.ст.Длхс), у больных — может увеличиваться до 50—150 см вод.ст.Длхс).

Вентиляция различных отделов легкого определяется *константой времени* (ТС — time constant), которая зависит от растяжимости и резистентности этих отделов:

$$TC = C \times R.$$

Единицей константы времени является время, необходимое для того, чтобы альвеолярное давление достигло 63% от давления в ротовой полости и пациент получил пропорциональный этому дыхательный объем. Клиническое применение константы времени предельно ясно — короткое время вдоха может привести к созданию неадекватного дыхательного объема, снижая давление вдоха и среднее давление в дыхательных путях, приводя к гиперкапнии и гипоксии. Точно так же недостаточное время выдоха может способствовать увеличению функционального резидуального пространства и неконтролируемому давлению в конце выдоха, которые приводят к формированию воздушных ловушек в легких (рис. 25.12, 25.13).

Воздушные ловушки. Воздушные ловушки снижают комплайнс и величину сердечного выброса. На фоне проведения механической ИВЛ признаками появления воздушных ловушек являются снижение дыхательного объема, накопление углекислого газа или перерастяжение легкого на рентгенограмме. Хотя парциальное напряжение кислорода в артериальной крови может оставаться

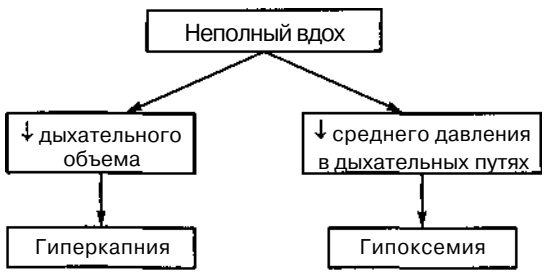


Рис. 25.12. Потенциальные осложнения недостаточного вдоха при управляемой искусственной вентиляции легких.

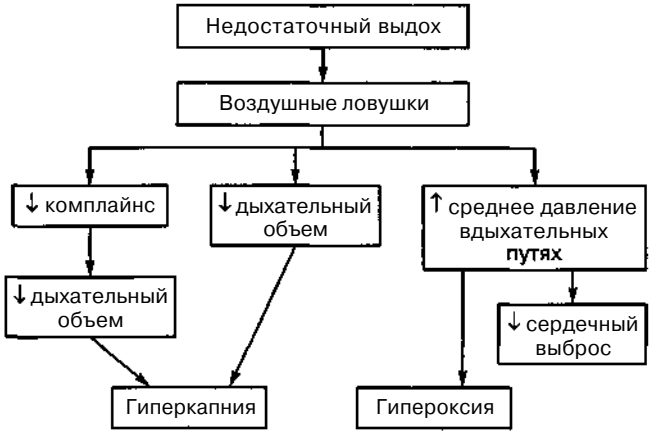


Рис 25.13. Потенциальные осложнения при недостаточном выдохе при ИВЛ.

адекватным на фоне воздушных ловушек, возможно уменьшение венозного возврата и сердечного выброса по мере накопления воздушных ловушек. Таким образом, поставка кислорода к тканям может прогрессивно снижаться, а больной требовать увеличения параметров ИВЛ. В клинической практике признаками и появлением воздушных ловушек может служить следующее:

- использование короткого времени выдоха (частота дыхательных циклов необоснованно велика);
- длительная константа времени (высокое аэродинамическое сопротивление в дыхательных путях);
- перерастянутое легкое на рентгенограмме (уровень правого купола диафрагмы, определяемый по среднеключичной линии, ниже VIII—IX ребра),
- несмотря на высокое пиковое давление вдоха, ограничена экскурсия грудной клетки;
- нарушение сердечно-сосудистой функции (увеличение центрального венозного давления, снижение системного давления крови, метаболический ацидоз, отеки периферических тканей, снижение диуреза).

Учитывая тот факт, что во время вдоха и выдоха комплайнс и резистентность могут различаться даже в пределах одной доли, константа времени не подлежит использованию для оценки механики легкого в виде изолированного показателя. Кроме того, в случаях с гетерогенными поражениями легочной паренхимы типа бронхолегочной дисплазии (БЛД) различные отделы легкого могут иметь разные константы времени из-за меняющегося комплайнса и/или резистентности. В какой-то мере этим фактом и объясняется при данной патологии существование участков перерастяжения и спадения легочной ткани.

Экскурсии грудной клетки. Технически, чтобы оценить у больного константу времени, которая может быть полезна в каждодневной клинической практике, необходимо оценить движения грудной клетки, которые частично отображают дыхательный объем больного. Для оценки экскурсий грудной клетки используется визуальный контроль у постели больного. Должны быть проанали-

зированы фазы вдоха и выдоха. Быстрый подъем грудной клетки во время вдоха и «плато» (кратковременная задержка в поднятом положении) свидетельствуют о полном вдохе. Подъем грудной клетки без «плато вдоха» указывает на недостаточно полный вдох. В этом случае увеличение времени вдоха приведет к увеличению экскурсии грудной клетки и, соответственно, к увеличению дыхательного объема. «Плато вдоха» указывает на слишком длительное время вдоха в том случае, если при уменьшении времени вдоха не происходит изменения амплитуды колебаний грудной клетки. Короткое время выдоха приводит к образованию воздушных ловушек. Если воздушная ловушка является результатом короткого времени выдоха, то, удлиняя выдох, улучшаем газообмен. Однако существуют определенные пределы, и очень длительное время выдоха будет влиять на вентиляцию уже отрицательно. Действительно, при отсутствии воздушных ловушек сокращение времени выдоха определяет большее количество дыхательных циклов в 1 минуту, которые будут положительно влиять на вентиляцию.

Дыхательный объем при ИВЛ определяет глубину дыхания, количество одновременно вентилируемых альвеол и, соответственно, площадь газообменной поверхности. Учитывая, что скорость диффузии O_2 через альвеолярно-капиллярную мембрану в 20 раз ниже, чем для CO_2, то изменения ДО преимущественно влияют на оксигенацию крови.

При ненарушенной растяжимости легких и грудной клетки ДО прямо пропорционален давлению вдоха ($P_{вд}$), а при использовании ПДКВ (PEEP) — разнице между $P_м$ и $P_{выд}$. Дыхательный объем при естественном дыхании у новорожденного составляет 6–8 $см^3$/кг массы тела, но при ИВЛ может быть 8–10 $см^3$/кг. Если легкие повреждены патологическим процессом, то такой ДО создает давление вдоха, равное 18–20 см вод.ст. Избыточный дыхательный объем приводит к перерастяжению легочной паренхимы, нарушению соотношения вентиляция/перфузия, возникновению шунтирования крови справа-налево и в итоге к развитию гипоксемии, а также еще более тяжелого осложнения — *волюмотравме,* роль которой в развитии хронической бронхолегочной патологии сегодня неоспорима.

Частота дыхания — это частота смены газа в альвеолах за 1 минуту. При этом чем чаще меняется альвеолярный газ, тем ниже уровень углекислого газа, который является как бы показателем «загрязненности» альвеол. Следовательно, меняя частоту дыхания, мы преимущественно воздействуем на уровень Pco_2 в альвеолах и артериальное Pcor- На начальном этапе ИВЛ используют физиологическую частоту дыхания (30–40 в 1 мин для доношенных и 40–50 в 1 мин — для недоношенных новорожденных).

Влияние *положительного давления в конце выдоха* (PEEP) при ИВЛ такое же, как ППД на самостоятельном дыхании. Оно стабилизирует величину функциональной остаточной емкости, площадь газообмена и уменьшает феномен экспираторного закрытия дыхательных путей. Соответственно механизму действия ПДКВ улучшает оксигенацию крови, но вместе с тем, увеличивая объем легких, оно снижает эффективность элиминации углекислоты. На начальных этапах или при кратковременной ИВЛ, как правило, ПДКВ не используют. Если же в процессе ИВЛ возникает проблема оксигенации крови или если ребенок требует высокой концентрации кислорода, следует применить режим

ПДКВ. Наиболее часто используют давление от 4 до 6 см вод.ст. Более высокое давление выдоха опасно осложнениями со стороны гемодинамики и целостности легочной ткани (баротравма).

Длительность вдоха (или отношение времени вдоха ко времени выдоха) имеет большое значение для распределения вдыхаемого объема по легким. При ИВЛ у детей со здоровыми легкими обычно используют соотношение 1:2, т.е. длительность вдоха при 40 дыханиях в 1 минуту составляет 0,4 с. Длительность времени вдоха составляет примерно 3–5 констант времени. Соответственно, при хорошей легочной механике (комплайнсе и сопротивлении в дыхательных путях) время вдоха не должно превышать 0,35—0,4 с. И, напротив, при увеличенной константе времени в случае, например, с бронхолегочной дисплазией время вдоха увеличивают вплоть до 0,8 с. При этом увеличивается дыхательный объем и улучшается элиминация углекислого газа. Увеличение времени вдоха необходимо при снижении растяжимости легких или распространенном поражении паренхимы легких, т.е. в тех ситуациях, когда есть проблемы с оксигенацией крови. Данный прием ведет к существенному возрастанию МАР и опасен развитием интерстициальной эмфиземы легких, пневмоторакса и пневмомедиастинума. В условиях роддома не следует удлинять вдох более чем до 0,35—0,45 с. Ограничение времени вдоха показано и имеет положительные результаты при уходе от вентиляции и подготовке больного к экстубации.

Выдох при ИВЛ пассивен и связан с эластическими свойствами системы легкие — грудная клетка. Если выдох слишком короткий (менее 0,3 с), то легкие не успевают вывести весь объем, который был введен в момент вдоха, что приводит к резкому повышению МАР. В связи с этим при обструкции нижних дыхательных путей (аспирация мекония) и эмфиземе легких (вздутие грудной клетки) необходимо тщательно следить за длительностью выдоха. Увеличение объема остаточного воздуха в легких приводит к возникновению скрытого ПДКВ, который не фиксируется манометром аппарата. Как правило, проблема длительности выдоха возникает при частоте дыхания выше 60 в 1 мин и соотношении вдоха и выдоха 1:1. Слишком короткий выдох, так же как и высокое ПДКВ, снижает эффективность удаления углекислоты и опасно гиперкапнией.

Феномен «плато вдоха» возникает при ИВЛ с использованием клапана ограничения максимального давления вдоха. При этом объем газа, подаваемого из аппарата, превышает объем, необходимый для создания заданного давления вдоха. Это приводит к быстрому возрастанию давления в дыхательных путях, которое по времени сохраняется на высоком уровне до конца вдоха. Феномен «плато вдоха» соответствует естественному варианту дыхания: быстрый вдох, задержка на вдохе, выдох. Такое качественное изменение характеристики дыхательной кривой способствует более равномерному распределению ДО по легким без возрастания пикового давления вдоха и с умеренным увеличением МАР. «Плато вдоха» показано при обструктивном синдроме, при неравномерности поражения паренхимы легких, когда различные участки легкого заметно различаются по растяжимости (здоровые более растяжимы, чем больные). В конечном итоге этот прием улучшает оксигенацию за счет уменьшения зон гиповентиляции.

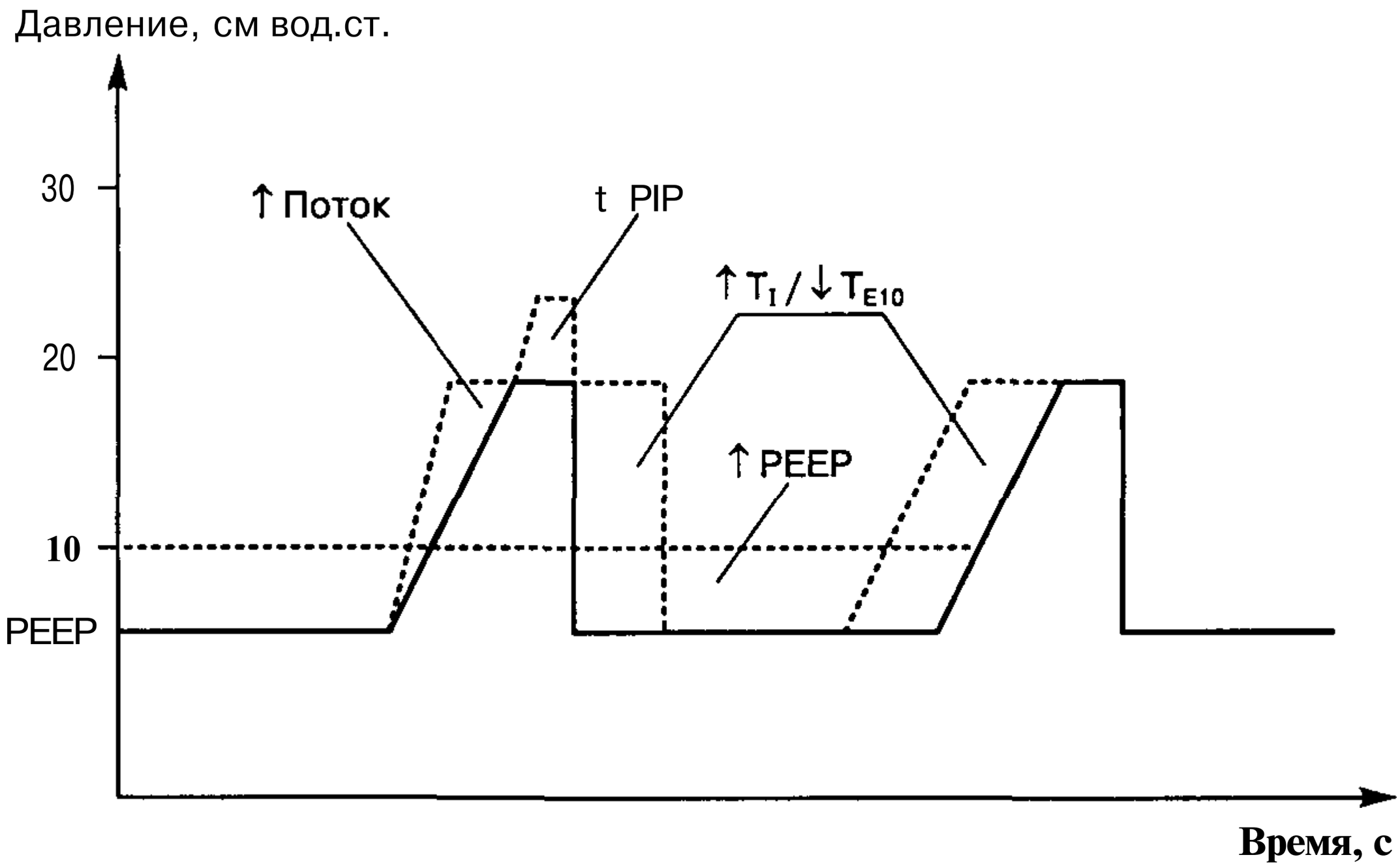
Лоток. Эффекты изменения потока недостаточно изучены у новорожденных. Известно, что увеличение потока ведет к незначительному изменению га-

зов артериальной крови. В большинстве случаев в неонатальной практике используются потоки от 5 до 12 л/мин, в зависимости от механических свойств вентилятора и используемой эндотрахеальной трубки. Поток в аппарате нужно выставлять таким образом, чтобы его было достаточно для создания необходимого пикового давления. В случаях, когда используется короткое время вдоха, для обеспечения адекватного дыхательного объема за счет феномена «плато вдоха», возможно увеличение потока.

Среднее давление в дыхательных путях (MAP — mean airway pressure). Результирующим параметром ИВЛ, а также показателем ее инвазивности (опасности развития осложнений у больного) является величина MAP. Чем выше этот показатель, тем больше вероятность баротравмы легких, бронхолегочной дисплазии, нарушений гемодинамики (малый приток крови к сердцу, малый сердечный выброс, артериальная гипотензия), почечная недостаточность. С другой стороны, величина MAP коррелирует со степенью и распространенностью поражения легких. В условиях здоровых легких MAP не превышает 5–6 см вод.ст. При «жестких» легких оно заметно возрастает, а при давлении 12 см вод.ст. и более могут развиться катастрофические осложнения. Задача врача, проводящего ИВЛ, заключается в выборе минимального MAP, достаточного для обеспечения газообмена. На уровень MAP, в порядке значимости, влияют ПДКВ, длительность вдоха, максимальное давление вдоха, частота дыхания, «плато вдоха» (рис. 25.14).

Искусство ИВЛ у новорожденных появляется у неонатолога только при накоплении клинического опыта и теоретических знаний в этой области. Кроме того, при проведении ИВЛ необходимо придерживаться следующих правил:

1. Переход от ИВЛ к самостоятельному дыханию должен осуществляться поэтапно: ИВЛ > ВИВЛ > СДППД > экстубация > СДППД > оксигенотерапия. Темп перехода зависит от длительности ИВЛ и реакции больного на смену ме-



, **Рис. 25.14.** Способы увеличения среднего давления в дыхательных путях при ИВЛ

тодов терапии. При неэффективности последующего этапа необходимо вернуться на предшествующий.

2. В естественных условиях самостоятельное дыхание постоянно приспосабливается к потребностям организма в кислороде и количеству образовавшегося в процессе метаболизма углекислого газа. При ИВЛ этот механизм регуляции должен выполнять врач, изменяя параметры вентиляции, уровень кислорода во вдыхаемой смеси в соответствии с лабораторными данными либо клиническими признаками. Параметры ИВЛ не должны быть монотонными, так как качество легочной ткани и воздухоносных путей со временем меняется из-за нарастания либо уменьшения патологического процесса.

3. ИВЛ - это индивидуальная терапия. Каждому больному в данный момент нужны такие параметры, которые обеспечивают нормальный газовый состав артериальной крови. Поэтому рекомендуемые параметры ИВЛ могут быть только ориентирами.

4. Подбор параметров ИВЛ — процесс достаточно длительный. В связи с этим в экстренных ситуациях (реанимация, выведение больного из тяжелой асфиксии или длительного апноэ с цианозом) следует использовать только ручные методы ИВЛ (система Аира, дыхательный мешок), при которых легче адаптировать параметры ИВЛ к ребенку.

5. Новорожденный, находящийся на ИВЛ, требует особого и непрерывного внимания и ухода.

Патофизиологически обоснованные стратегии механической ИВЛ

Респираторный дистресс-синдром. РДС характеризуется низкими комплайнсом и функциональным резидуальным пространством. Оптимальная стратегия традиционной ИВЛ включает в себя традиционные показания для начала вентиляции, низкое давление вдоха и дыхательный объем, среднее значение PEEP (4—6 см вод.ст.), пермиссивную (допустимую) гиперкапнию (Pcог 45—60 мм рт.ст.), а также разумное использование седации/миорелаксации и максимально быстрый уход от механической ИВЛ.

Хроническая бронхолегочная патология. Бронхолегочная дисплазия чаще всего имеет гетерогенную константу времени в разных областях легких. Аэродинамическое сопротивление может значимо возрастать и периодически переходить в бронхоспазмы. В этих случаях часто предпочитают использовать среднее или высокое ПДКВ (4—8 см вод.ст.) и продленное время вдоха и выдоха с низкой частотой дыхательных циклов. Такие пациенты часто устойчивы к гиперкапнии и компенсированному респираторному ацидозу, поэтому данная тактика выбирается для избежания вторичного повреждения легких на фоне агрессивных параметров механической ИВЛ. В некоторых случаях, когда у врача имеется определенный опыт и необходимое дыхательное оборудование, для пациентов с хронической патологией легких предпочтительней будет проведение ИВЛ в режиме, контролируемом по объему, а не по давлению, как это принято в неонатальной практике.

Персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН). ПЛГН может быть первичной или связанной с аспирационным синдромом, длительной внутриутробной гипоксией и тяжелой асфиксией в родах, врожденной диафрагмальной грыжей, или вторичной на фоне другой легочной и внелегочной

патологии. Стратегия респираторной терапии ПЛГН сегодня сильно различается в разных неонатальных центрах. В целом необходимо поддерживать P_{02} в пределах 80—100 мм рт.ст., чтобы снизить риск усиления вазоконстрикции на фоне вторичной гипоксемии. Поддерживать pH в пределах 7,45—7,55, при этом достаточно часто приходится прибегать к инфузии гидрокарбоната натрия. Уровень Pcor нужно поддерживать в пределах 35—45 мм рт.ст., и очень важно избегать снижения P_{CO_2}<20 мм рт.ст. из-за опасности развития церебральной вазоконстрикции с последующим повреждением клеток головного мозга. Ингаляция оксида азота в дополнение к традиционной ИВЛ может снижать потребность в проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Стратегии для предотвращения вентилятор-ассоциированного повреждения легких (VILI - ventilator induced lung injury)

Очевидно, что повреждение легких частично зависит от стратегий, применяемых в той или иной ситуации. Существовало мнение, что повреждение легкого во время ИВЛ связано в основном с применением высоких пиковых давлений; отсюда появился термин «баротравма». Однако недавно закончилось крупное лабораторное исследование, которое подняло вопросы о реальных причинах повреждения легкого на фоне искусственной вентиляции. В экспериментах ученые исследовали действие на легочную ткань высокого и низкого давления, больших и малых объемов, чтобы определить, какой из механизмов действительно оказывает повреждающее действие на ткань легкого недоношенного животного. Данное исследование демонстрирует наличие маркеров повреждения (интерстициальный отек легкого, повреждение эпителия, формирование гиалиновых мембран) в группе, где применяли высокий дыхательный объем и низкое пиковое давление. Напротив, в группе, где вентилировали животных с высоким пиковым давлением и низким дыхательным объемом, указанные маркеры практически отсутствуют. Таким образом, многие клиницисты и исследователи предпочитают термин «волюмотравма», а не «баротравма», поскольку ведущим в повреждении легких является большой дыхательный объем. Разнородность вовлечения легочной ткани при различных видах патологии предрасполагает некоторые части легкого к волюмотравме. Другой серьезной причиной, которая выходит на второй план в повреждении легких, является действие высоких концентраций кислорода. Незрелые и развивающиеся легкие глубоконедоношенных новорожденных особенно восприимчивы к оксигенотравме.

Допустимая гиперкапния. Пермиссивная (допустимая) гиперкапния или контролируемая механическая гиповентиляция (P_{CO_2} 65—80 мм рт.ст. при pH>7,25) — стратегия, которую используют для пациентов, требующих достаточно агрессивных параметров ИВЛ. При использовании этой стратегии скорее стараются предотвратить перераздутие или перерастяжение легких (стретч-травма, от англ. stretch — растягивать), чем поддерживать нормальные газы артериальной крови. Умеренный респираторный ацидоз и альвеолярная гиповентиляция — вполне приемлемая цена за предотвращение легочной волюмотравмы. Были проведены два независимых друг от друга исследования, в которых ученые пришли к выводу, что вентиляционные стратегии, когда ве-

дущей является гипокапния, особенно в раннем неонатальном периоде, приводят к увеличению риска повреждения легких и головного мозга. Таким образом, стратегия допустимой гиповентиляции, особенно в первые дни жизни, позволяет снизить число тяжелых повреждений легких, связанных с ИВЛ.

Использование низких дыхательных объемов. Необходимо сосредоточить все стратегии при ИВЛ для предотвращения перерастяжения легких (волюмотравмы) за счет использования маленьких дыхательных объемов, достаточного времени вдоха и выдоха, достижения адекватного функционального резидуального пространства. Поскольку высокий дыхательный объем коррелирует с повреждением легких, то выбор соответствующего пикового давления и функционального резидуального пространства (или оперативного легочного объема) будет критически важным для предотвращения VILI при ограниченной по давлению вентиляции. Исследования здоровых новорожденных показывают, что дыхательный объем у них равен 5–8 мл/кг, в то время как новорожденные с РДС имеют ДО не более 4–6 мл/кг. У новорожденных с выраженной легочной патологией рекомендуется применять низкие дыхательные объемы, потому что неравномерное легочное раздувание может приводить к волюмотравме наиболее податливых участков легких даже при использовании нормальных дыхательных объемов. Данная стратегия заключается в необходимости применять PEEP 4–6 см вод.ст., PIP не более 14–16 см вод.ст., можно допускать увеличение частоты дыхания до 70–80 в 1 мин, время вдоха — не более 0,28–0,3 с. Причем в данном случае наиболее подходящими окажутся режимы синхронизированной вспомогательной ИВЛ (SIMV, A/C, PSV и т.д.), когда больной максимально синхронизирован с вентилятором.

Стратегии, основанные на альтернативных режимах вентиляции

Технический прогресс привел к появлению новых более совершенных моделей аппаратов ИВЛ. У новорожденных значительно шире стали использоваться пациент-триггерная вентиляция и синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция. Высокочастотная ИВЛ — другой вид вентиляции, который позволяет снизить повреждение легких и улучшить результаты респираторной терапии у критически больных пациентов, несмотря на то, что современные исследования не могут продемонстрировать преимущества данного метода в полной мере.

Пациент-триггерная вентиляция (PTV). Наиболее часто используемые у новорожденных вентиляторы цикличны по времени, т.е. через определенное время повторяется дыхательный цикл, однако новорожденный может дышать из потока между аппаратными вдохами. Напротив, при пациент-триггерной вентиляции, например, в режиме Assist/Control (A/C), все вдохи инициируются дыхательными попытками пациента. При пациент-триггерной вентиляции пусковыми механизмами служат изменения потока в контуре (наиболее чувствительный механизм, часто применяемый в неонатологии), давления, движений грудной клетки или брюшной стенки. Как только регистрируется попытка вдоха пациента, аппарат автоматически откликается вдохом с установленными заранее параметрами (PIP, время вдоха, поток).

Синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция (SIMV). При этом виде вентиляции достигается синхронность между аппаратными вдо-

хами и вдохами пациента. Сам больной при этом не может инициировать больше аппаратных вдохов, чем выставлено на вентиляторе. Если определенный отрезок времени попытка вдоха отсутствует, происходит принудительный вдох. В случае, если частота дыхания пациента превосходит частоту дыхательных циклов, установленных на аппарате, он может вдыхать из потока в контуре. При сохранении спонтанного, не поддерживаемого вентилятором, дыхания отрицательное влияние ИВЛ на гемодинамику менее выражено в режиме SIMV, чем при A/C или принудительной ИВЛ (IMV).

Пропорциональная вспомогательная вентиляция (PAV—proportional assist ventilation). Если оба режима (PTV, SIMV), обсужденные ранее, не являются цикличными по потоку, то они призваны осуществлять только начало вдоха. Пропорциональная же вспомогательная вентиляция (PAV), напротив, осуществляет поддержку в начале и в течение всего дыхательного цикла. Поддержка со стороны аппарата пропорциональна объему и/или потоку непосредственного дыхания. Таким образом, вентилятор может выборочно снижать работу, связанную с преодолением комплайнса или резистентности. Величина поддержки может быть отрегулирована по потребности пациента. PAV, по сравнению с CMV и PTV, снижает пиковое давление на вдохе и улучшает газообмен.

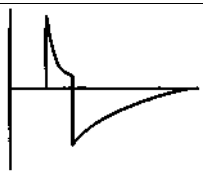
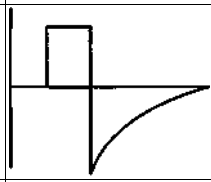
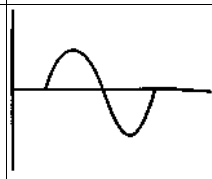
Трахеальная инсуффляция газа. Эндотрахеальная трубка и адаптеры контура вентилятора, увеличивая мертвое анатомическое пространство, снижают минутную альвеолярную вентиляцию и приводят к задержке элиминации углекислого газа. У маловесных детей или у детей с тяжелыми поражениями легочной паренхимы мертвое анатомическое пространство значительно увеличивается по сравнению с дыхательным объемом. На фоне трахеальной инсуффляции газа (ТИГ) в дистальную часть эндотрахеальной трубки во время выдоха одновременно с выведением двуокиси углерода промывается мертвое пространство. ТИГ приводит к снижению Pco_2 и/или PIP. Если будет доказана безопасность и эффективность ТИГ, то данный метод будет незаменим, как снижающий дыхательный объем и, соответственно, позволяющий избежать волюмотравмы, наносимой высоким дыхательным объемом. Особенно актуален этот метод станет для новорожденных с экстремально низкой массой тела и недоношенных детей, легкие которых имеют очень низкий комплайнс.

Высокочастотная ИВЛ (ВЧ ИВЛ) может значительно улучшать газообмен в легких потому, что в дополнение к традиционным механизмам в режиме высокой частоты работают еще и другие механизмы газообмена (молекулярная диффузия газов, дисперсия Тейлора, ассиметричные скоростные профили, пенделлюфт и др.). Все более широкое распространение в практике неонатологии приобретают различные виды ВЧ ИВЛ (табл. 25.6).

Высокочастотная вентиляция с положительным давлением (HFPPV) — ИВЛ, проводимая стандартными аппаратами со специально адаптированными контурами и переходниками, имеющими низкий комплайнс (растяжимость), таким образом, что дыхательный объем может быть передан больному, несмотря на очень короткое время вдоха и высокую частоту. Высокочастотная струйная ИВЛ (HFJV) обеспечивается вдуванием высокоскоростного прерывистого потока газа в воздухоносные пути через специальный трехпросветный адаптер. Высокочастотная с прерыванием потока вентиляция (HFFIV) — ИВЛ, при которой на фазе вдоха и/или выдоха создаются высокочастотные модуляции или

Таблица 25.6

Сравнительные характеристики различных видов высокочастотной искусственной вентиляции легких

Параметры	HFPPV	HFJV	HFOV
Профиль потока			
Форма волны	Вариабельная	Треугольная	Синусоидальная
Соотношение вдох/выдох	Переменное	Переменное	Постоянное 1:2*
выдох	Пассивный	Пассивный	Активный
Частота	60-150	150-600	300-3000
Дыхательный объем	> мертвого анатомического пространства	> мертвого анатомического пространства	< мертвого анатомического пространства

* 1:E (вдох:выдох) может регулироваться, но в неонатальной практике должно применяться всегда соотношение вдоха и выдоха 1:2!

осцилляции (пневмоперкуссия). Высокочастотная осцилляторная вентиляция (HFOV) осуществляется за счет колебательных движений поршня или диафрагмы с частотой дыхательных циклов от 150 до 3000 в 1 мин. Осцилляторная искусственная вентиляция легких уникальна тем, что использует дыхательный объем, равный или меньше мертвого анатомического пространства, и активный выдох. В последнее время она получила наибольшее распространение в клинической практике.

Выбор метода респираторной поддержки при тяжелой дыхательной недостаточности в зависимости от индекса оксигенации и уровня парциального напряжения кислорода в артериальной крови представлен на рисунке 25.15.

Заместительная терапия сурфактантом. Введение искусственного сурфактанта в легкие глубоконедоношенных детей с РДС является наиболее эффективным методом лечения. Сурфактант вводят в трахею через интубационную трубку сразу после рождения на фоне проведения ИВЛ. Причем считается, что наиболее эффективно сурфактант распределяется по легким, если он введен до первого вдоха ребенка. Различают профилактическое введение и терапевтическое. Профилактическое введение сурфактанта показано всем новорожденным с массой тела менее 1250 г, если они нуждаются в интубации трахеи, в первые 30—60 мин (максимально короткий срок от рождения). Терапевтическое введение показано новорожденным, находящимся на ИВЛ с фракцией вдыхаемого кислорода более 0,3, необходимой для поддержания Spo_2 в пределах 88—92% и имеющих рентгенологическую картину РДС. Кроме РДС терапевтическое введение сурфактанта показано при синдроме аспирации мекония, ПЛГН, врожденной диафрагмальной грыже, тяжелых пневмониях. После

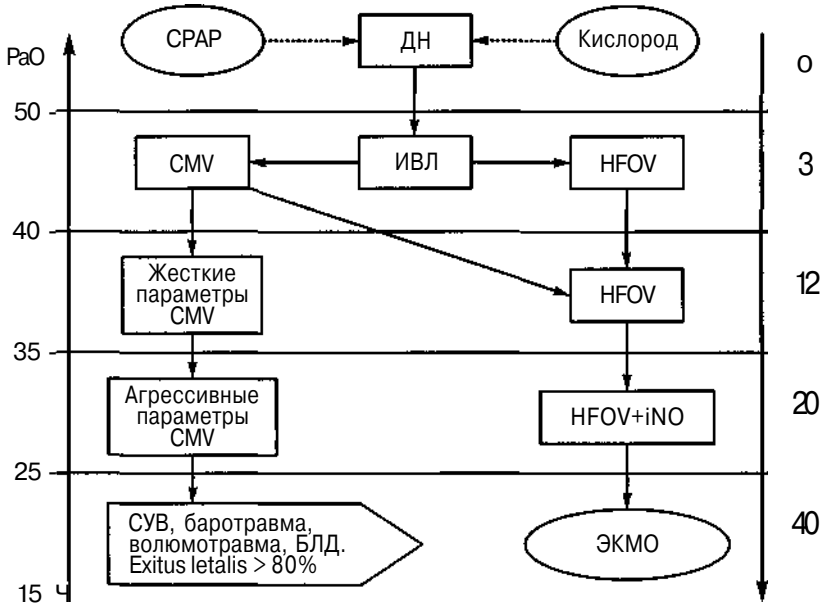


Рис. 25.15. Выбор метода респираторной поддержки при тяжелой дыхательной недостаточности в зависимости от индекса оксигенации и уровня парциального напряжения кислорода в артериальной крови:

ДН — дыхательная недостаточность, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, CMV — conventional mandatory ventilation — традиционная принудительная вентиляция, HFOV - high frequency oscillatory ventilation — высокочастотная осцилляторная ИВЛ, iNO — inhalation of nitric oxide — ингаляция оксида азота, СУВ — синдром утечки воздуха, БЛД — бронхолегочная дисплазия, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

применения сурфактанта увеличивается растяжимость легких, что дает возможность снизить параметры ИВЛ и концентрацию кислорода, а иногда сразу произвести экстубацию и перевести пациента на назальный CPAP.

Ингаляция оксида азота. Оксид азота (NO) — прозрачный, не имеющий цвета и запаха достаточно летучий и неустойчивый газ. Эндогенный оксид азота воздействует через систему циклического ГМФ на гладкую мускулатуру гладкомышечных волокон сосудов и является вазодилататором, активно участвующим в регуляции тонуса сосудистой системы; он играет роль так называемого «эндотелиального релаксирующего фактора». В неонатальной практике применяется экзогенный NO, полученный химическим путем. Ингаляцию оксида азота применяют для лечения всех состояний, сопровождающихся выраженной легочной гипертензией, право-левым шунтированием крови, тяжелой гипоксемией. Четким критерием, отражающим тяжесть поражения легочной паренхимы и агрессивность применяемых параметров ИВЛ, является индекс оксигенации (01), рассчитываемый по формуле:

$$10 = [\text{MAP (см вод.ст.)} \times \text{Fioj}/ \text{Po}_2 \text{ (мм рт.ст.)}] \times 100\%,$$

где MAP — среднее давление в дыхательных путях, если ребенок находится на традиционной вентиляции, или CDP, если на ВЧО ИВЛ.

Показанием для назначения оксида азота являются:

- индекс оксигенации более 20—25;
- эхокардиографические признаки легочной гипертензии;
- критические состояния, при которых ИВЛ неэффективна.

Экстракорпоральная ***мембранная оксигенация.*** В последние годы за рубежом был достаточно популярен метод респираторной терапии — экстракорпоральная оксигенация крови и экстракорпоральная элиминация углекислоты. Методы дорогостоящие, требующие специального оборудования и обученного персонала. Экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) применяют при тяжелых повреждениях легочной паренхимы и большом право-левом шунте крови как меру, позволяющую временно снизить параметры ИВЛ, т.е., образно говоря, дать легким «отдохнуть». Оксигенация крови при этом происходит вне организма, в оксигенаторе. Ликвидация гипоксемии и гиперкапнии дает возможность восстановить нормальную жизнедеятельность как самим легким, так и другим органам и системам организма, т.е. разорвать порочный круг гипоксии. В настоящее время с более широким внедрением комбинированных методов ВЧ ИВЛ и ингаляции оксида азота в неонатологии появилась возможность избежать применения ЭКМО и сохранить больному не только жизнь, но и здоровье.

Дыхательная аппаратура, применяемая в неонатологии. Для аппаратной (длительной) ИВЛ у новорожденных необходима аппаратура, отвечающая следующим основным требованиям:

- регуляция фракции кислорода на вдохе;
- обеспечение и мониторинг адекватного дыхательного объема и объема минутной вентиляции;
- регуляция давления в дыхательных путях в фазе вдоха (установка времени вдоха и максимального давления на вдохе);
- регуляция давления в дыхательных путях в фазе выдоха (установка положительного давления в конце выдоха — PEEP);
- регуляция характеристик потока газовой смеси (величины и формы кривой потока на вдохе, разделение базового и инспираторного потоков);
- изменение длительности фаз вдоха и выдоха;
- широкий спектр режимов вспомогательной вентиляции легких;
- обеспечение безопасности пациента — система тревог, аккумуляторной батареи, аварийная вентиляция (back-up ventilation);
- мониторинг (отслеживание параметров функции внешнего дыхания пациента, работы аппарата и наглядное их отображение в цифровом и графическом видах).

Отечественной промышленностью выпускается только один аппарат («Фаза-9») для проведения ИВЛ у новорожденных, однако он только частично отвечает перечисленным выше требованиям.

Более широкое признание в нашей стране получили зарубежные аппараты для ИВЛ у новорожденных. Учитывая широкий спектр предлагаемых фирмами приборов, хотелось бы остановиться на них более подробно. Первая группа аппаратов ИВЛ, выпускаемых в прошлом веке, может служить на первых этапах

оказания неонатальной помощи. Они предназначены лишь для кратковременной ИВЛ (не более 24-48 ч). В эту группу можно включить следующие приборы:

- Babylog I;
- Bear Cub BP-2001;
- Sechrist 100;
- Infant Star;
- Stefan reanimatorF-150.

Вторая группа включает адаптированные для новорожденных аппараты, которые расширяют возможности проведения традиционной ИВЛ, используя режимы поддержки давлением и потоком, а также контролируя дыхательный объем и объем минутной вентиляции:

- Bird VIP Gold;
- Bear Cub 750 psv;
- Fabian;
- Babylog 8000;
- Siemens Servo 300.

Третья группа — это аппараты, предназначенные для проведения ВЧ ИВЛ:

- Sensor Medics 3100A (ВЧО ИВЛ — «истинный осциллятор» для детей массой от 500 г до 35 кг);
- Babylog 8000 Plus (ВЧО ИВЛ детям до 1500 г или комбинация ВЧ ИВЛ с традиционной);
- SLE 2000 HFO (ВЧО ИВЛ при I:E = 1:1, или комбинация ВЧ ИВЛ с традиционной);
- Infant Star 950 (HFFIV— «пневмоперкуссия»);
- Bannel Life Pulse (HFJV — наиболее эффективная терапия при синдроме утечки воздуха).

Аппараты второй и особенно третьей группы дают наилучшие результаты ИВЛ у новорожденных и позволяют существенно снизить отрицательные воздействия этого вида терапии на ребенка. Однако высокая стоимость этих аппаратов и необходимость высококачественного сервисного обслуживания ограничивают их повсеместное применение. Данные аппараты следует использовать не в родильном доме, а в условиях крупных региональных центров реанимации новорожденных. Кроме того, медицинский персонал должен иметь хорошие медицинские знания и навыки в работе с этими приборами.

Глава XXVI. АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ

Инфекционная патология — ведущая причина как заболеваемости, так, вероятно, и смертности новорожденных.

Согласно Н.А.Семиной и соавт. (1998), у нас в стране, по данным выборочных исследований в ряде городов, на разных этапах выхаживания новорожденных инфекционные заболевания выявляют у 50—60% госпитализированных, в том числе у 70% недоношенных.

Л.А.Генчиков (1991) на основании анализа 2033 протоколов вскрытий новорожденных (г. Москва) показал, что у 37,4% умерших детей инфекционная патология (в основном внутрибольничного происхождения) была основной причиной смерти, сопутствовала или осложняла течение основного заболевания. Главное место в инфекционной патологии у умерших занимали пневмонии (38,6%) и генерализованные инфекции (22%),

Инфекционные процессы у новорожденных бывают внутриутробными и приобретенными после рождения. Внутриутробные инфекции могут быть антенатальными и интранатальными. Среди антенатальных наиболее часто встречаются вирусные (герпес-инфекция, в том числе цитомегалия; инфекции, вызываемые респираторными вирусами, и др.) и микоплазменные, а среди интранатальных — микробные (чаще вызываемые стрептококком группы В, кишечной палочкой, листериями, анаэробами — цитробактер, бактероиды и др.) и хламидийная, хотя нередки и цитомегаловирусная, гепатит В, микоплазменная.

Из неонатальных инфекционных процессов, развивающихся вследствие постнатального инфицирования, наиболее распространены пневмония, гнойничковые заболевания кожи, омфалит, сепсис, менингит, инфекция мочевыводящих путей. По поводу этой группы инфекционных процессов у детей мнения о наиболее частом возбудителе расходятся: одни авторы чаще выделяли у новорожденных с гнойно-септическими заболеваниями различные виды стафилококков, другие — грамотрицательные микробы: энтеробактеры, клебсиеллы, кишечную палочку, протей, анаэробы, палочку сине-зеленого гноя.

К сожалению, причиной 1/2—2/3 всей инфекционной патологии новорожденных являются госпитальные инфекции. По данным В.И.Покровского и соавт. (1991), показатель внутрибольничных инфекций у госпитализированных новорожденных составляет в среднем 5—10%. Он существенно выше у недоношенных детей — 25—30% новорожденных, в отделении реанимации — не ниже 25%. Эти же авторы пишут, что летальность при госпитальных инфекциях обычно равна 25%, и 15% всех летальных исходов у госпитализированных больных в нашей стране связаны с внутрибольничными инфекциями.

Важно подчеркнуть, что лишь 10% госпитальных инфекций в отделениях новорожденных возникает в виде вспышек. Значит, эпидемиологическое бла-

гополучие (часто основной критерий — отсутствие групповой инфекционной заболеваемости) — еще не гарантия надежной профилактики госпитальной инфекционной патологии у новорожденных. Особенно опасны в плане возникновения госпитальных инфекций дефекты ухода за пупочной ранкой, а также сбора, обработки грудного молока, молочных смесей, воды для питья, многодневные ИВЛ и катетеризация сосудов. Отсюда вытекает, что асептика и антисептика — важнейшее звено профилактики госпитальной инфекционной заболеваемости у новорожденных.

По M.Tripple и соавт. (1988), структура возбудителей неонатальных госпитальных инфекций следующая: коагулазонегативные стафилококки (эпидермальный, гемолитикус, ксилозус, др.) — 20,8%, золотистый стафилококк — 8,4%, стрептококки группы В — 15,3%, кишечная палочка — 9,4%, энтерококки — 9,9%, клебсиеллы — 8,0%, палочка сине-зеленого гноя — 8,4%, другие возбудители — 28,2%. Примерно такие же данные приводят и другие авторы.

Следует подчеркнуть, что в России, впрочем, как и во всем мире, в конце 80-х — начале 90-х годов участилась диагностика генерализованных кандидозов у новорожденных, в том числе и вспышечная заболеваемость. В городском Центре патологии новорожденных Санкт-Петербурга генерализованные кандидозы как основное или сопутствующее заболевание выявляют у 6—8% умерших новорожденных. Учитывая, что генерализованные кандидозы — один из чувствительных маркеров иммунодефицитов, можно полагать увеличение процента рождения детей с перинатальными иммунодефицитами. Вероятно, это обусловлено резким ухудшением питания беременных женщин, экологической обстановки. В то же время в Санкт-Петербурге, Новосибирске, Москве описана групповая и вспышечная заболеваемость кандидозами в отделениях патологии новорожденных. Основную причину таких вспышек видят в дефектах ухода за сосудистыми катетерами, обработки аппаратов ИВЛ, злоупотреблении назначения антибиотиков широкого спектра действия, отсутствии надежного эпидемиологического анализа и специфических профилактических мероприятий.

Из сказанного ясно, почему антибиотики — одни из медикаментов, наиболее часто назначаемых больным новорожденным.

Основные принципы рациональной антибиотикотерапии:

1. Обоснованные показания (анамнестические факторы высокого риска инфицирования, клинические и лабораторные данные) для назначения антибиотиков. При этом важно рано начать и рано прекратить антибиотикотерапию.

2. Этиотропная терапия, предусматривающая определение вида возбудителя как по клинической картине, эпидемиологическому анализу, так и по лабораторным данным (обязательность бактериологического обследования до начала и на фоне антибиотикотерапии, его объем, условия). В то же время антибиотики не показаны при каждом высеве потенциально патогенного микроорганизма из «периферических посевов» (например, с кожи, из кала и эндотрахеального аспирата). Лечить надо ребенка, а не колонизирующий его микроорганизм!

3. Выбор наиболее активного, дешевого и наименее токсичного препарата.

4. Решение об оптимальном способе введения антибиотика (внутрь, внутримышечно, внутривенно капельно или струйно, аппликации, орошение,

фектов очень опасны, особенно у новорожденных. Поэтому в данном возрасте применяют не любые, а лишь некоторые противоинфекционные средства, выбор которых осуществляют в зависимости от выделенного (или предполагаемого по клинической картине) возбудителя и его антибиотикочувствительности. Дозы антибиотиков и режим их введения представлены в таблице 12.13, а выбор препарата или комбинации антибиотиков зависит от вида наиболее часто выделяемого у новорожденных микроба (табл. 26.1).

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ АНТИБИОТИКОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ У НОВОРОЖДЕННЫХ

β-лактамные антибиотики

К β-лактамным антибиотикам относятся:

1. Пенициллины:

а) природные (естественные) пенициллины — бензилпенициллин (натриевая, калиевая и новокаиновая соли), феноксиметилпенициллин (пенициллину);

б) аминопенициллины (широкого спектра действия пенициллины) — ампициллин, амоксициллин, циклациллин, эпициллин, азидоциллин, бакампицин;

в) пенициллиназарезистентные пенициллины (антистафилококковые пенициллины) — метициллин, оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин, флюклоксациллин, нафциллин;

г) карбоксипенициллины (антисинегнойные пенициллины) — карбенициллин, тикарциллин;

д)амидинопенициллины — метиллинам (амдиноциллин);

е) уреидопенициллины (ацилампициллин, антисинегнойные пенициллины) — пиперациллин, мезлоциллин, азлоциллин.

2. Ингибиторы β-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам).

3. Цефалоспорины.

4. Карбапенициллины (карбопенемы) — имипенем.

5. Монобактамы (моноциклические β-лактамы) — азтреонам.

6. Комбинированные препараты — аугментин или амоксиклав (амоксициллин + калия клавуланат), уназин или сультамициллин, сулациллин (ампициллин + сульбактам), тиментин (тикарциллин + клавулановая кислота).

Пенициллин. Несмотря на 50-летнюю историю применения пенициллина (бензилпенициллин), он и сейчас является антибиотиком выбора при инфекциях, вызванных грамположительными кокками (стрептококки, пневмококки, не продуцирующие пенициллиназу стафилококки); грамотрицательными кокками (гонококки, менингококки); карбункулах, сифилисе, гангрене, столбняке, вызванных другими анаэробами, за исключением *Bacteroides fragilis.*

Аминопенициллины менее активны, чем бензилпенициллин, в отношении инфекций, возбудители которых чувствительны к пенициллину, но более эффективны при заболеваниях, вызванных коклюшной и гемофильной палочками, энтерококками. Спектр их действия распространяется на ряд штаммов кишечной палочки, протея, шигелл, сальмонелл. Амоксициллин вдвое лучше всасывается из кишечника, чем ампициллин (30—40% принятой дозы) и дает

меньше осложнений. Назначение препарата предпочтительнее при кишечных инфекциях (например, тифе, но он хуже действует при дизентерии) вместе с циклациллином и батампицином, которые всасываются из кишечника даже лучше, чем амоксициллин. Аминопенициллины разрушаются β-лактамазами (пенициллиназа). На сегодня к ним резистентны 1/3 штаммов эшерихий, 10% гемофильных палочек, 10—20% чудесного протея, 50% клебсиелл.

Пенициминазарезистентные пенициллины применяют лишь при стафилококковых инфекциях, ибо они в 50 раз менее активны, чем бензилпенициллин, при чувствительных к нему инфекциях. По фармакокинетике нафциллин отличается от других пенициллинов этой группы тем, что в основном выделяется печенью, а не почками. Поэтому он не нефротоксичен, тогда как при лечении метициллином явления нефротоксичности и геморрагического цистита отмечены у 5% детей. Это послужило причиной прекращения выпуска метициллина в нашей стране. В то же время за рубежом его выпускают и подчеркивают, что у новорожденных при лечении метициллином явления нефротоксичности отмечают редко. Нафциллин не следует назначать новорожденным с желтухой, поражениями печени.

Карбоксипенициллины и уреидопенициллины по спектру действия напоминают ампициллин, а потому их можно отнести и к пенициллинам широкого спектра, но они гораздо более активны в отношении синегнойной палочки, индолположительных штаммов протея и бактероидов. В основном применяются при тяжелых грамотрицательных инфекциях в сочетании с аминогликозидами. Более активны, чем карбенициллин, в отношении синегнойной палочки мезлоциллин, азлоциллин, тикарциллин, пиперациллин. Пиперациллин активнее ампициллина в отношении клебсиелл, эшерихий, серраций, цитробактеров и ацинетобактеров, гемофильной палочки, бактероидес фрагилис. Карбенициллин наиболее сильно нарушает агрегацию тромбоцитов и потому часто вызывает кровоточивость. Он также содержит много натрия. Его применяют в основном при синегнойной, протейной инфекциях. Мезлоциллин не влияет на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, а потому он предпочтителен из этой группы пенициллинов для больных с сопутствующей кровоточивостью, но к нему резистентны 40% грамотрицательных бактерий кишечника. Вся эта группа пенициллинов может разрушаться β-лактамазами.

Амидинопенициллины высоко активны в отношении грамотрицательных палочек — эшерихий, клебсиелл, протеев, шигелл, сальмонелл, но синегнойная и гемофильные палочки, анаэробы резистентны к мециллинаму.

Имипенем — антибиотик наиболее широкого спектра антимикробного действия, почти абсолютно устойчив к β-лактамазам. К нему резистентны стрептококки группы D, микоплазмы, хламидии, метициллинрезистентные стафилококки, некоторые виды синегнойных палочек. Нефротоксичен. В комбинации с циластатином нефротоксичность минимальна (в США имипенем с циластатином называется «Примаксин»). Не комбинируют с другими β-лактамами. Имипенем — антибиотик резерва, и применяют его лишь при тяжелых синегнойных инфекциях в случае неэффективности других антибиотиков. Нейротоксичен, вызывает выраженный дисбиоценоз. У 6% леченных имипенемом наблюдаются супер- и перекрестные инфекции, у 16% — колонизация грибами рода *Candida*.

электрофорез и др.) следует принимать с учетом тяжести и локализации инфекционного процесса.

5. Выбор дозы и режима введения антибиотиков производят, учитывая особенности его фармакокинетики и фармакодинамики, принимая во внимание не только тяжесть и локализацию очага инфекции, но и возраст новорожденного, массу тела, сопутствующие состояния и заболевания, антибиотикотерапию у матери. Если матери за 1–2 ч до родов вводили антибиотик, то, по крайней мере, в первые 12 ч жизни не следует назначать этот же антибиотик новорожденному, ибо у него в крови еще достаточно материнского.

6. Обязателен мониторинг побочных эффектов и осложнений, связанных с приемом антибиотика.

7. Выбор критерия оценки эффективности и длительности антибиотикотерапии.

8. Решение о целесообразности или необходимости сочетанной антибиотикотерапии или одновременного назначения другой терапии для усиления антиинфекционного эффекта, улучшения фармакокинетики и снижения частоты побочных действий, осложнений антибиотикотерапии.

9. Правилом должна быть моноантибиотикотерапия (назначение одного антибиотика), за некоторыми исключениями: эмпирическая терапия у тяжелобольных до получения результатов бактериологического обследования, смешанная инфекция, необходимость синергического эффекта при некоторых тяжелых инфекциях, например, синегнойной, клебсиеллезной, сепсисе, менингите. Если эмпирически были в начале терапии назначены 2 антибиотика, то после получения результатов бактериологического обследования и антибиотикограммы выделенного возбудителя один из них чаще следует отменить. Одновременное лечение тремя и более антибиотиками в подавляющем большинстве случаев является ошибочным. Чем больше назначено антибиотиков, чем длительнее проводится антибиотикотерапия, тем чаще развиваются ее осложнения.

10. Профилактическую антибиотикотерапию следует резко ограничить группой детей очень высокого риска развития инфекции, она должна быть недлительной (не более 2–3 дней) и заканчиваться после получения результатов бактериологического обследования, анализов крови.

Основные причины недостаточной эффективности антибиотикотерапии:

1. Ошибочный диагноз (например: вирусные инфекции не реагируют на антибиотикотерапию).
2. Ошибочный выбор антибиотика.
3. Недостаточная доза антибиотика.
4. Развитие резистентности микроба в процессе лекарственной терапии.
5. Суперинфицирование и перекрестное (чаще) инфицирование в стационаре.
6. Накопление гноя, требующее хирургического вмешательства (например, абсцесс ягодицы).
7. Фоновые неинфекционные болезни.
8. Лекарственная лихорадка и другие осложнения антибиотикотерапии.

Все антибактериальные препараты не обладают избирательным влиянием только на микробы, но воздействуют и на процессы обмена веществ человека, вызывая различные нежелательные побочные эффекты. Некоторые из этих эф-

Таблица 26.1

Рекомендуемые комбинации антибактериальных препаратов с учетом этиологического фактора

Микроорганизм	Антибиотики первого ряда	Целесообразная комбинация
Staphylococcus epidermidis	а) Цефалоспорины II, **III** поколений б) Аугментин, уназин в) Ванкомицин, рифампицин г) Клиндамицин *Как монотерапия:* имипенем + циластатин (тиенам)	+ Аминогликозиды + Аминогликозиды (амикацин, нетилмицин) + Аминогликозиды + Азтреонам
Staphylococcus aureus метициллиночувствительный	Метициллин, оксациллин, **диклоксациллин** Цефалоспорины I поколения Аугментин, уназин	+ Аминогликозиды + Аминогликозиды + Аминогликозиды
Staphylococcus aureus (метициллинрезистентный) - MRSA	Ванкомицин **Зивокс**	+ Аминогликозиды **II поколения**
Streptococcus group B	Ампициллин или пенициллин + гентамицин Далее: Левомицетин Макролиды Ванкомицин	
Streptococcus group D (faecalis, enterococcus)	Ампициллин, амоксициллин, Аугментин, уназин *Как монотерапия:* ванкомицин, ципрофлоксацин	+ **Аминогликозиды**
Pseudomonas aeruginosa	Карбенициллин или мезлоциллин, тикарциллин или азтреонам **Цефтазидим, цефепим** *Как монотерапия:* тиенам или меронем **Ципрофлоксацин**	+ Аминогликозиды (амикацин, нетилмицин) **или** цефтазидим + Аминогликозиды (амикацин, нетилмицин) У *Pseudomonas aeruginosa* имеется природная резистентность к группе цефтриаксона и цефотаксима
Klebsiella pneumoniae	Азлоциллин Карбенициллин Тикарциллин Цефалоспорины III поколения *Как монотерапия:* ципрофлоксацин тиенам или меронем	+ Амикацин, нетилмицин или цефалоспорины **III** поколения + Амикацин, нетилмицин
Escherichia coli	Ампициллин Амоксициллин Оральные цефалоспорины II поколения *Как монотерапия:* ципрофлоксацин тиенам	+ Цефалоспорины **III** поколения + Аминогликозиды **II** поколения

Азтреонам — антибиотик, обладающий аминогликозидоподобной активностью, высокоэффективен в отношении анаэробных и аэробных грамотрицательных бактерий (иногда последний эффект усиливают цефалоспорины III генерации). Возможна комбинация с пенициллинами, цефалоспоринами I поколения, что усиливает эффект на грамположительные и грамотрицательные кокки. Хорошо проникает в цереброспинальную жидкость. Не обладает ото- и нефротоксичностью, редко вызывает дисбактериоз кишечника. Разрешен для применения у новорожденных.

Клавулановая кислота и сульбактам — β-лактамы, не обладающие выраженной антибактериальной активностью, но связывающие β-лактамазы, что и привело к созданию вышеназванных комбинированных препаратов. *Аугментин* назначают внутрь при отитах, бронхитах, других нетяжелых респираторных инфекциях. У 10—25% леченных отмечают легкую диарею. *Уназин,* сультамициллин (производство фирмы «Пфайзер», США) и сулациллин (отечественный препарат) вызывают диарею реже. Эффективны при лечении респираторных инфекций, вызванных стрептококками (в том числе пневмококками), стафилококками, гемофильной палочкой.

Кроме того, они активны в отношении менингококков, гонококков, а также при эшерихиозах, клебсиеллезах. Хорошие результаты получены и при перитонитах. Опыт нашей клиники свидетельствует о высокой эффективности и низкой частоте побочных эффектов уназина при респираторных инфекциях, отите у новорожденных.

Цефалоспорины Iпоколения: цефалотин (кефлин), цефалозин (кефзол), цефамизин и др. По спектру действия напоминают ампициллин+пенициллиназарезистентные пенициллины, но не активны в отношении гемофильной палочки, энтерококков, всех продуцирующих β-лактамазу штаммов грамотрицательных бактерий. Цефазолин менее устойчив к β-лактамазам, чем цефалотин, но более стабилен при внутримышечном введении и характеризуется более длительным периодом полужизни, что позволяет вводить его 3 раза в сутки. Из-за нефротоксичности считается нецелесообразным применение этой группы цефалоспоринов у новорожденных.

Цефалоспорины IIпоколения: цефуроксим (кетоцеф), цефамандол (мандол), цефамицин (цефокситин). Отличаются от цефалоспоринов I генерации достаточной активностью в отношении гемофильной палочки, гонококков и некоторых грамотрицательных бактерий, но не клебсиелл, синегнойной палочки, фекальных стрептококков (энтерококков). Цефокситин весьма активен в отношении *Bacteroides fragilis.* Цефотетан обладает спектром действия, подобным цефокситину, но длительность полужизни препарата в крови позволяет вводить его 2 раза в сутки. Цефомандол разрушается под действием β-лактамазы, вырабатываемой некоторыми штаммами гемофильной палочки, что в совокупности с плохим проникновением его в ликвор может быть причиной развития гемофильного менингита. Цефуроксим хорошо проникает в цереброспинальную жидкость (сравнимо с ампициллином), поэтому его рекомендуют для лечения «уличных» (не госпитальных) менингитов, вызванных обычно пневмококками, менингококками или гемофильной палочкой. Цефуроксим, как единственный препарат, или в комбинации с нафциллином используют при лечении пневмонии у грудных детей. Новые цефалоспорины II поколения цефранид и цефони-

цид, хотя и характеризуются длительным периодом полувыведения из организма, но не активны в отношении гемофильной палочки.

*Дефалоспорины **III** поколения* обладают гораздо большей активностью в отношении грамотрицательных микробов (включая резистентные к аминогликозидам), но не активны в отношении энтерококков, листерий, мало активны в отношении стафилококков и стрептококков. Группа цефотаксима (клафоран) включает цефтриаксон (роцефин, лонграцеф), цефтизиксим (цефизокс, эпоцилин), высокоактивна при послеоперационных, мочевых и кишечных инфекциях, менингитах, но не влияет на бактероиды, клостридии, энтерококки, легионеллы, микоплазмы и хламидии. Цефтриаксон особенно хорошо проникает в ликвор и ткани, имеет длительный период полуэлиминации из организма, и его можно вводить больному 2 или даже 1 раз в сутки. Моксалактам наименее активен в отношении грамположительных кокков, хорошо действует при колиформных и гемофильных менингитах (но не при пневмококковых). Особенно активны при синегнойной инфекции цефтазидим (фортум) и цефоперазон (цефобид), но последний пока не применяют у детей до 12 лет. Цефтриаксон и цефоперазон в основном экскретируются печенью, а потому их можно назначать в небольших дозах при почечной недостаточности. Антианаэробные цефалоспорины — цефтизоксим (эпоцилин), моксалактам (латамокцеф) и цефалоспорины II поколения — цефотетран и цефокситин.

Цефалоспорины IVпоколения (цефепим) по многим свойствам близки к цефалоспоринам III поколения, но цефепим (максипим) по сравнению с ними более активен в отношении *P. aeruginosa, Enterobacter spp., Serratia spp., M. morganii,* неферментирующих микроорганизмов и обладает более высокой устойчивостью к гидролизу бактериальными β-лактамазами расширенного спектра.

Побочные реакции β-лактамных антибиотиков. Нередки токсические реакции.

Интерстициальный нефрит и геморрагический цистит чаще наблюдают при лечении метициллином (у нас снят с производства) или ампициллином. Среди цефалоспоринов нефротоксичны антибиотики I поколения. Нефротоксический эффект усиливает комбинация с фуросемидом, аминогликозидами.

Гепатотоксичность минимальна, но обратимый гепатит возможен при лечении оксациллином и карбенициллином, а подъем активности трансаминаз, щелочной фосфатазы — при лечении аугментином, имипенемом, пиперациллином, нафциллином, цефалоспоринами I поколения.

Эти же антибиотики обладают выраженным угнетающим действием на *функцию тромбоцитов.* Максимально оно у карбенициллина и тикарциллина. Эти препараты могут быть причиной развития *тромбоцитопатической кровоточивости,* а также гипокалиемии. Минимально угнетает функцию тромбоцитов мезлоциллин. Цефалоспорины III поколения могут обусловить возникновение *дефицита витамина* ^(максимальный эффект у моксалактамов), а также синтез антител к V и VIII факторам свертывания крови, что также может способствовать развитию кровоточивости.

Все β-лактамы могут способствовать развитию *дисбактериозов кишечника, диареи* и даже некротического энтероколита, кандидозов. Максимально выражена эта способность у ампициллина при даче внутрь (10—25% леченных), аугментина, а также у цефалоспоринов III поколения и имипенема. У амоксицил-

лина эта способность ниже. Цефтриаксон может вызывать синдром сгущения желчи и желтуху, противопоказан при гипербилирубинемиях.

Нейтропению и тромбоцитопению могут при длительном лечении вызвать любые β-лактамы (чаще метициллин, карбенициллин), но при отмене препарата они исчезают. Цефалоспорины могут обусловить появление положительной реакции Кумбса, но клиническое значение этого факта не установлено.

Ампициллин может вызвать *неаллергическую розеолезную сыпь* у больных с инфекцией, обусловленной вирусом Эпштейна—Барр, например, мононуклеозом (наблюдается у 90% леченных ампициллином больных).

Реакции гиперчувствительности (кожные сыпи, отек Квинке, бронхоспазм, эозинофилия) вплоть до анафилактического шока наблюдаются чаще при лечении пенициллином (8% леченных), хотя возможны и при лечении цефалоспоринами (5% получавших цефалоспорины I поколения). Мы наблюдали тяжелую генерализованную аллергическую реакцию на введение пенициллина у новорожденного, у матери которого также в анамнезе имелась гиперчувствительность к пенициллину. 10% аллергических реакций на пенициллин — тяжелые. 10% лиц, дающих аллергические реакции на пенициллин, могут аналогично реагировать и на цефалоспорины, но не на азтреонам. Возможны *местные осложнения* — боли на месте инъекции, флебиты. Пенициллин в дозе 1 млн ЕД/кг может вызывать судороги. Имипенем (циластатин), помимо перечисленных выше побочных эффектов, может вызывать гипотензию, энцефалопатию, судороги, галлюцинации. Внутривенно β-лактамы надо вводить струйно.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

По спектру действия аминогликозиды делят на старые — I поколения (стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин) и современные — II поколения (гентамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, нетилмицин). Амикацин — производное канамицина А, нетилмицин — модификация сизомицина.

Терапевтическая ценность аминогликозидов определяется в основном их активным действием на грамотрицательные микробы, включая синегнойную палочку. Они активны также в отношении стафилококков, но не стрептококков, гемофильной палочки, анаэробов, микоплазм (хотя *in vitro* они в отношении них активны). Штаммы энтеробактерий, клебсиелл, псевдомонад, резистентные к гентамицину, сизомицину и тобрамицину, пока сохраняют чувствительность к амикацину. Амикацин — единственный аминогликозид, хорошо проникающий в цереброспинальную жидкость (см. табл. 26.2).

Показания для назначения аминогликозидов:

1. Тяжелые инфекции, вызванные синегнойной палочкой; применяются в комбинации с антисинегнойными пенициллинами (карбенициллин, тикарциллин, азлоциллин, пиперациллин).

2. Начальная эмпирическая терапия у лихорадящих больных со сниженным иммунитетом; применяются в комбинации с цефалоспоринами и/или антисинегнойными пенициллинами.

3. Тяжелые стафилококковые инфекции; применяются в комбинации с пенициллиназарезистентными пенициллинами или ванкомицином.

4. Энтерококковые инфекции; применяются в комбинации с аминопенициллинами, ванкомицином.

Таблица 26.2

Диффузия антимикробных агентов в цереброспинальную жидкость (де Алмейда А.Ф., 1991)

Проникают даже при отсутствии воспаления мозговых оболочек	Хорошо проникают только при наличии воспаления мозговых оболочек	Минимально проникают даже при наличии воспаления мозговых оболочек	Не проникают даже при наличии воспаления мозговых оболочек
Левомицетин Сульфаниламиды Триметоприм Изониазид Карбенициллин Пиперациллин Цефамандол Цефаперазон Мезлоциллин Цефтриаксон Видарабин	Амикацин Ампициллин Бензилпенициллин Метилциллин Тетрациклин Ванкомицин Фосфомицин Азтреонам Имипенем Флюконазол	Стрептомицин Гентамицин Тобрамицин Эритромицин Колистин Клиндамицин Кетоконазол Моксалактам Цефтазидим Метронидазол	Амфотерицин В Линкомицин Полимиксин В Рифампин

5. Тяжелые инфекции, вызванные клебсиеллами; применяются в комбинации с цефалоспоринами **III** поколения.

6. Профилактика и терапия перитонитов, абдоминального сепсиса; применяются в комбинации с лекарственными препаратами, активными против *Bacteroides fragilis.* (бензилпенициллин, цефокситин, мезлоциллин, клиндамицин, метронидазол, цефуроксим, левомицетин, имипенем).

7. Эмпирическая терапия при госпитальных пневмониях; применяется в комбинации с аминопенициллинами или цефалоспоринами.

Токсичность аминогликозидов возрастает при почечной недостаточности (80—90% введенного препарата выводится почками); при одновременном назначении фуросемида, этакриновой кислоты возможны тяжелые гипоксии, расстройства церебрального кровообращения.

Ототоксичность (шум в ушах, головокружение, потеря слуха, вследствие поражения VIII пары черепных нервов), *нейротоксичность* (головная боль, летаргия, нейромышечная блокада с угнетением дыхания, мышечными подергиваниями) развиваются при длительном сохранении пиковых концентраций гентамицина и тобрамицина — более 10 мкг/мл (канамицина и амикацина — более 30 мкг/мл) и остаточных (перед следующим введением) — более 2 мкг/мл (канамицина и амикацина — более 10 мкг/мл) в сыворотке крови. Эти побочные эффекты, по данным разных авторов, возникают у 2—7% недоношенных, получавших аминогликозиды более 4 нед.

В то же время Л.С.Страчунский и соавт. (1991, Смоленск) в процессе лечения 222 новорожденных, применяя общепринятые разовые дозы (амикацин — 7,5 мг/кг, гентамицин, тобрамицин, сизомицин — 2,0—2,5 мг/кг), выявили терапевтический уровень антибиотиков в крови лишь у 15,6% детей (у 83,8% — недостаточный). Эти авторы обнаружили тугоухость в катамнезе лишь у 1,4% леченных в неонатальном периоде аминогликозидами. Наименее ототоксичный аминогликозид — нетилмицин, далее в восходящем порядке идут тобрамицин, сизомицин, гентамицин, канамицин.

Нефротоксичность (зернистая цилиндрурия, эритроцитурия, протеинурия, олигурия, повышение содержания мочевины в крови) отмечена у 2—10% пациентов, леченных аминогликозидами. Учитывая сказанное, в неонатальных центрах рекомендуют при лечении аминогликозидами мониторировать их концентрацию в крови (это же правило относится и к левомицетину).

Поскольку пресинаптические механизмы (освобождение кальция и ацетилхолина из пресинаптических окончаний) у новорожденных, особенно недоношенных, еще недостаточно зрелы, *аминогликозиды у них могут вызвать курареподобный эффект* — мышечную слабость, нарушение дыхания. При появлении этих расстройств надо ввести внутримышечно прозерин (9 мкг/кг или 0,018 мл/кг 0,05% раствора внутривенно), кальция глюконат (2 мл/кг массы тела 10% раствора, но не быстрее 1 мл в 1 мин) на фоне предварительного внутривенного введения атропина (18 мкг/кг или 0,018 мл/кг 0,1% раствора атропина сульфата).

Внутривенно аминогликозиды надо вводить медленно (в течение 1—2 ч). Пенициллины (особенно карбенициллин, тикарциллин, пиперациллин) могут инактивировать аминогликозиды при смешивании.

Макролиды

Эритромицин. Спектр действия эритромицина подобен спектру действия бензилпенициллина; он эффективен при инфекциях, вызванных грамположительными кокками (стрептококками группы А, пневмококками, стафилококками), нейссериями, а также возбудителями коклюша, дифтерии, иерсиниоза, легионеллеза, листериоза, а, кроме того, микоплазмами пневмонии и уреаплазмой, хламидиями, многими штаммами гемофильной палочки, бактероидов, риккетсий. Основной механизм действия — бактериостатический, но на возбудителей дифтерии, коклюша, кампилобактеров, а, по мнению ряда авторов, и на гемофильную палочку (при максимальных дозах препарата) эритромицин действует бактерицидно. Правда, С.М.Навашин и И.П.Фомина (1982), в отличие от зарубежных авторов, указывают, что это бывает при концентрациях антибиотика гораздо более высоких, чем достигаются в организме при обычных дозах эритромицина. *Эритромицин не влияет на грамотрицательные бактерии* и микоплазмы хоминис. Частота обнаружения эритромицинустойчивых штаммов стафилококка колеблется в пределах 30—60%, зеленящего стрептококка — 50%, гонококков — 5—10%, гемофильной палочки — 5—10%. Не разрушается β-лактамазами. Является альтернативным препаратом для лечения больных с аллергией к пенициллину, которым показано лечение этими антибиотиками.

Эритромицин-основание обладает горьким вкусом, нестоек в кислой среде, поэтому таблетки эритромицина покрыты защитной оболочкой, а значит, их нельзя дробить, делить. За рубежом выпускают соли эритромицина — эритромицин-эстолат, -этилсукцинат, -стеаторат, -пропинат, устойчивые к разрушению желудочным соком. В России разработана детская форма эритромицина-основания в гранулах со специальным защитным покрытием — эригран (0,25 и 0,125), а также в свечах (0,06). По Л.С.Страчунскому (1992), биодоступность эритромицина из гранул — 26%, а из свечей — 20,2%, а пик концентрации антибиотика в крови у детей первых месяцев жизни после назначения эригра-на внутрь наблюдался через 1,5 ч. Причем концентрация была такова, что пре-

вышала в 10 и более раз минимально-ингибирующую концентрацию в отношении чувствительных к эритромицину бактерий и хламидий. Препарат назначают в дозах 15 мг/кг 3 раза в день.

Эритромицин хорошо проникает в ткани (особенно легочную), кости, но не в цереброспинальную жидкость; выводится в основном через печень с желчью, в крови связывается с альбуминами на 90%. Появились сообщения, что эритромицин агонист мотилина и мимикрирует его активность на проксимальные отделы ЖКТ. Внутривенное введение эритромицина в дозе 12 мг/кг улучшает моторику желудка и тонкой кишки, эффективно снижает застой в желудке после хирургических вмешательств в раннем неонатальном периоде (препарат вводят дважды в день через 12 ч).

Эритромицин — один из наименее токсичных антибиотиков, но иногда может вызвать холестаз. Примерно у 2—5% новорожденных может развиться функциональное расстройство ЖКТ - рвота, диарея. Согласно Red Book (2003) назначение *per os* эритромицина детям до 6 нед. жизни может провоцировать развитие пилоростеноза.

Спирамицин менее эффективен, чем эритромицин, однако он более активен в отношении токсоплазм, а у более старших детей применяется при стоматологических инфекциях.

Йозамицин более активен, чем эритромицин в отношении хламидий, гонококков, влияет на некоторые грамотрицательные бактерии, анаэробы (в комбинации с метронидазолом).

Мидекамицин (макропен) в низких дозах действует бактериостатически, а в больших — бактерицидно. Спектр действия: стрептококки, стафилококки, гемофильная, дифтерийная, коклюшная палочки, кампилобактеры, легионеллы, гонококк, микоплазмы (пневмонии, мочеполовая), хламидии. Назначается внутрь в суточной дозе 30—40 мг/кг массы тела (в два приема) при кожных, респираторных и других инфекционных процессах, вызванных вышеназванными возбудителями. Побочные эффекты редки. Противопоказан при желтухах и почечной недостаточности.

Рокситромицин (рулит) и *азитромицин* (сумамед) — полусинтетические макролиды, хорошо всасывающиеся при приеме внутрь; их назначают 1 раз в день (в первые сутки лечения все же лучше назначить 2 раза). Высокоэффективны при лечении «уличных», «домашних» форм поражений респираторного тракта — отитов, ангин, синуситов, бронхитов, пневмоний, а также при инфекциях, передаваемых половым путем, — микоплазмозах, хламидиозах, гонорее, а также кампилобактериозах, менингококковой, стафилококковой, стрептококковой, пневмококковой инфекциях. Действуют на ряд штаммов фекальных стрептококков (энтеробактеры), но в целом при грамотрицательных инфекциях не эффективны. Разовая доза азитромицина — 5 мг/кг массы тела. Побочные эффекты у детей очень редки. Опыт применения у новорожденных крайне ограничен.

Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин)

Оба антибиотика подавляют многие грамположительные микроорганизмы, включая стафилококки, β-гемолитические стрептококки группы А (клиндамицин в 5 раз активнее линкомицина). Они дают четкий эффект при анаэробных

инфекциях, вызванных различными бактероидами, анаэробными кокками, фузобактериями. Оба антибиотика практически не эффективны в отношении энтеробактерий, менингококка, гонококка, гемофильной палочки. Линкомицин и его производное клиндамицин относят к группе антибиотиков, редко назначаемых новорожденным.

Оба антибиотика действуют бактерицидно, обратимо связывая 50S субъединицы рибосом, ингибируя включение транспортной РНК в комплексы рибосома— иРНК, т.е. ингибируя синтез белка. Под их воздействием облегчается фагоцитоз и внутриклеточное уничтожение бактерий, а также снижается продукция бактериальных эндотоксинов, уменьшается вероятность токсического шока.

Линкомицин новорожденным предпочитают вводить внутривенно капельно, реже внутримышечно, в суточной дозе 10—20 мг/кг, разделенной на 3 инъекции.

Клиндамицин назначают внутрь, клиндамицин фосфат — внутримышечно или внутривенно в суточной дозе от 10 (на первой неделе жизни в 2 приема) до 20-30 мг/кг (3-4 нед. жизни), разделенные на 4 введения.

Антибиотики примерно на 50% всасываются (клиндамицин лучше) из желудочно-кишечного тракта и через 0,5—1 ч достигают в крови пиковой концентрации, хорошо проникают во все ткани, включая костную, и жидкости, кроме цереброспинальной. Прием пищи не влияет на абсорбцию клиндамицина после приема внутрь. Назначают их новорожденным при тяжелых формах сепсиса с поражением костной ткани, при некротизирующем энтероколите, особенно при высеве чувствительных к ним стафилококков, бактероидов и других анаэробных бактерий.

Оба линкозамида могут вызвать нежелательные эффекты. При приеме через рот нередко возникают рвота, понос, изредка развивается некротический энтероколит — тяжелое осложнение, у некоторых детей заканчивающееся летальностью. Его возникновение связано с угнетением нормальной микрофлоры кишечника и размножением в его просвете резистентных к указанным антибиотикам токсинпродуцирующих микроорганизмов типа клостридий, в частности *Clostridium difficile*. Их токсин повреждает стенку кишечника, вызывая колит. Подавляет эти микроорганизмы ванкомицин или метронидазол. Кроме названных осложнений, оба антибиотика могут вызвать желтуху, нарушение функции печени, транзиторные лейко-, нейтропению и тромбоцитопению, изредка кожные сыпи.

Хлорамфеникол (левомицетин)

Левомицетин обладает широким спектром антибактериальной активности, включая грамположительные, грамотрицательные микробы, микоплазмы и риккетсии, но из-за токсичности его сейчас применяют лишь при менингитах, вызванных гемофильной палочкой, менингококками, пневмококками, абсцессах мозга, вызванных анаэробной флорой, а также при псевдотуберкулезе, но лишь как антибиотик резерва — при неэффективности предыдущей антибактериальной терапии. На основных вышеперечисленных возбудителей менингита левомицетин действует бактерицидно, на остальных — бактериостатически. При менингите его вводят внутривенно.

Побочные эффекты. При введении стандартных доз левомицетина (25 мг/кг массы тела) у новорожденных может быть «непредсказуемый» уровень антибиотика в крови. Поэтому за рубежом считается необходимым его мониторирование.

При концентрации левомицетина в сыворотке крови более 25 мг/л возникают *гипохромная, гипорегенераторная анемия,* тромбоцитопения, наблюдаются анорексия, плохие прибавки массы тела. Поэтому до и после лечения левомицетином необходим контроль количества ретикулоцитов крови. При уровне левомицетина более 50 мг/л уже через 24 ч возникает *«серый коллапс»* (метаболический ацидоз, вздутие живота, обильный зеленый стул, *гипотензия, гипотермия, респираторные нарушения, серая окраска кожи).*

Апластическая анемия развивается с частотой 1:20 000—1:40 000 леченных левомицетином независимо от дозы, длительности назначения препарата, т.е. лишь у лиц с наследственной предрасположенностью. В настоящее время 50—70% штаммов шигелл, 30—50% сальмонелл, 70% эшерихий устойчивы к левомицетину.

Ванкомицин

Ванкомицин известен давно — с середины 50-х годов, но первые плохо очищенные его препараты были токсичными, и педиатры отказались его применять. К настоящему времени получены высокоочищенные и менее токсичные препараты. К тому же все чаще возбудителями становятся стафилококки *(Staph, aureus, Staph, epidermidis),* резистентные ко многим β-лактамным и другим (макролидам, линкозамидам), антибиотикам. *Staph, epidermidis* — частый возбудитель заболеваний у новорожденных, которым на длительное время поставлены катетеры для внутривенных вливаний.

Ванкомицин бактерициден в отношении всех стафилококков, в том числе и резистентных к метициллину. Вводят его в виде 30-минутной внутривенной инфузии (чтобы уменьшить опасность возникновения флебита с гистаминоподобной реакцией, сопровождающейся покраснением верхней половины тела). В ткани и жидкости проникает хорошо, только в цереброспинальную жидкость — ограниченно, но даже у взрослых он создает в ней эффективные концентрации. Введение дает хорошие результаты при тяжелом стафилококковом сепсисе, эндокардите, пневмонии, остеомиелите, инфекциях мягких тканей, энтероколите.

Доза для новорожденных 10—15 мг/кг, ее вводят в виде капельной инфузии на протяжении 30—60 мин: на первой неделе жизни — каждые 12 часов (суточная доза 20-30 мг/кг), детям 1-4 нед. - каждые 8 ч (суточная доза 30-45 мг/кг). Введение препарата в желудочки мозга опасно, так как в высоких концентрациях, возникающих из-за кумуляции при повторных введениях, он может вызвать судороги.

Побочные эффекты. Судя по повышению уровня креатинина, нефротоксический эффект обнаруживают у 5% новорожденных, которым назначали ванкомицин. Однако при совместном применении с гентамицином нефротоксический эффект наблюдается у 35% детей. Ототоксичность у ванкомицина отсутствует. Быстрое внутривенное введение препарата может привести к *гипотензии, брадикардии* (и даже к шоку новорожденных), появлению сыпи на шее

(синдром «красной шеи»), голове, конечностях, что связывают с освобождением большого количества гистамина. Дача антигистаминных препаратов, уменьшение интенсивности инфузии (вводить не менее, чем в течение 1 часа!) ингибирует эти эффекты.

Оксазалидиноны

Оксазолидиноны — новый класс синтетических антибиотиков, обладающих высокой активностью в отношении устойчивых ко многим препаратам грамположительным коккам (см. табл. 26.3).

Линезолид (зивокс) имеет уникальный механизм действия: нарушает процесс размножения микробной клетки, ингибируя синтез белка в микроорганизме на стадии формирования инициирующего комплекса. В ряде исследований *in vitro* при сравнении с другими ингибиторами синтеза белка (хлорамфениколом, макролидами, линкозамидами, аминогликозидами и тетрациклинами) показал сходную активность против резистентных штаммов и их аналогов — чувствительных контрольных штаммов, несмотря на различные механизмы резистентности микроорганизмов. При этом не было выявлено перекрестной резистентности с другими антибактериальными средствами, ингибирующими бактериальный белковый синтез.

Анаэробы типа *Clostridum spp., Peptostreptococcus spp.* и *Prevotella spp.* также чувствительны к линезолиду.

Опыта применения у новорожденных мало, но дозы отработаны 10 мг/кг внутрь или внутривенно 2 раза в сутки.

ДРУГИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Метронидазол

Препарат применяют для лечения новорожденных с анаэробной инфекцией, некротическим энтероколитом, менингитом, вызванным *Clostr. Difficile.* В США ранее его назначали детям матерей с преждевременным отхождением околоплодных вод (задолго до родов). В настоящее время от профилактического назначения метронидазола воздерживаются. Препарат не следует давать беременным, ибо на грызунах установлен его онкогенный эффект, а на бактериях — мутагенный. Считается, что безопасность использования метронидазола у новорожденных не установлена, а потому широко назначать его с профилактической целью не следует, но при явных клинических показаниях он может быть применен в неонатальном периоде.

Метронидазол хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и проникает во все жидкости и ткани. Элиминирует препарат из организма новорожденных значительно медленнее, чем у взрослых. Период полужизни колеблется от 109 ч (в гестационном возрасте — 28 нед.) до 24,8±1,6 ч (в гестационном возрасте — больше 35 нед.), в то время как у взрослых он равен 7—11 ч.

Для подавления анаэробной инфекции необходима концентрация 4—8 мкг/мл. Для создания и поддержания этой концентрации E.Jager-Roman и соавт. (1982) рекомендуют начинать лечение с внутривенного введения дозы 15 мг/кг, создающей на 24 ч концентрацию в среднем 11,3+1,1 мкг/мл и на 48 ч - 7,3±0,6 мкг/мл, а затем (через 48 ч) тоже внутривенно вводить поддер-

Таблица 26.3

Сравнительная активность линезолида с другими антибиотиками в исследованиях *in vitro*
(ZurenkoG.E. etal.,1996)

Микроорганизм (количество)*	Антибиотик	MIC (мкг/мл) диапазон	MIG»	
Staphylococcus aureus (12)	Линезолид	4	4	
	Ванкомицин	0,5-1	1	
S. aureus (MRSA) (41)	Линезолид	2-16	4	
	Ванкомицин	0,5-2	1	
Staphylococcus epidermidis (11)	Линезолид	1-2	2	
	Ванкомицин	1-2	2	
S. epidermidis (MRSE) (13)	Линезолид	1-2	2	
	Ванкомицин	1-4	2	
Streptococcus pneumoniae (10)	Линезолид	0,5-1	1	
	Ванкомицин	<0,25-0,5		<0,25
S. pneumoniae (пенициллин резистентные и промежуточные штаммы) (10)	Линезолид	0,5-1	1	
	Ванкомицин	<0,25-0,5		<0,25
Streptococcus pyogenes (12)	Линезолид	1-2	2	
	Ванкомицин	<0,25-0,5		0,5
Enterococcus faecalis (14)	Линезолид	2-4	4	
	Ванкомицин	0,5-2	2	
E.faecalis (VanB фенотип) (10)	Линезолид	2-4	4	
	Ванкомицин	16—>16	>16	
Enterococcusfaecium (10)	Линезолид	2-4	4	
	Ванкомицин	0,25-2	2	
E.faecium (VanA фенотип) (16)	Линезолид	1-4	4	
	Ванкомицин	>16	>16	
E. faecium (VanB фенотип) (14)	Линезолид	2-4	4	
	Ванкомицин	>16	>16	
Haemophilus influenzae (10)	Линезолид	8-16	16	
	Ампициллин	0,5-16	>16	
Bacteroidesfragilis (10)	Линезолид	4-8	4	
	Клиндамицин	0,25->16		1

* Число микроорганизмов, участвовавши* при определении MIC90 (10, как минимум).

живающую дозу — 7,5 мг/кг каждые 12 ч до конца первой недели жизни и каждые 8 ч со второй недели и позднее. Авторы, лечившие таким образом 11 детей с анаэробной инфекцией или некротизирующим энтероколитом, не отмечали нежелательных эффектов. Однако известно, что препарат иногда может вызвать потерю аппетита, боли в животе, тошноту, рвоту, диарею, кожные сыпи, зуд, возбуждение, тремор (даже судороги), полиурию, дизурию. Возможны лейкопения, нейтропения, развитие кадидамикоза, нарушение функции печени, отеки, изменения на ЭКГ (плоский рубец Т).

Метронидазол противопоказан детям с нарушениями кроветворения, с активными заболеваниями ЦНС.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ

В таблице 26.4 указано, какие антибиотики и в каких дозах применяются при различных инфекционных заболеваниях у новорожденных, а в таблице 26.5 — основные данные о фармакокинетике антибиотиков у новорожденных.

Таблица 26.4

Антибиотикотерапия при различных заболеваниях новорожденных
(Nelson J.D., 1991)

Болезнь	Лечение	Примечания
Врожденный сифилис	Бензилпенициллин (натриевая соль) 100 000-150 000 ЕД/кг/сут. внутривенно (в/в), разделенные на 3 вливания через 8 или 12 ч или бензилпенициллин (новокаи новая соль) 50 000 ЕД/кг/сут. внутримышечно (в/м), разделенные на 2 инъекции; курс 10—14 дней (при поражении ЦНС — 21 день)	Повторные серологические исследования в 3, 6, 12 мес.
Врожденный токсоплазмоз	Трисульфапиримидины или сульфадиазин 85 мг/кг/сут. (на 4 приема внутрь) + пириметамин 1 мг/кг один раз в сутки в течение 6 мес; глюкокортикоиды при хориоретините; в дальнейшем — спирамицин 100 мг/кг/сут. внутрь, разделить на 2 приема, курс — 1 мес. поочередно с 6-месячными курсами сульфаниламидов и пириметамина	Необходимо давать внутрь 5 мг фолиевой кислоты каждые 3 дня
Герпетическая инфекция	Ацикловир 30 мг/кг/сут. в/в в течение 1-2 ч (разделить на 3 вливания) или видарабин 15-30 мг/кг/сут. в/в в течение 12 ч 10 дней + при конъюнктивите вместо глазной мази или капли трифлюоридина 2 раза в сутки	Большие дозы видарабина могут предотвратить развиите диссеминированного кожного процесса
Столбняк	Бензилпенициллин (натриевая соль)* в/в 10 дней	Антитоксин и седативные, не делать в/м инъекций

Таблица 26.4 (продолжение)

Болезнь	Лечение	Примечания
Гнойный паротит	Метициллин*** в/в+аминогликозиды* в/в, в/м 10 дней	Обычно это стафилококковая инфекция, но может быть и колиформная
Конъюнктивит:		
• хламидийный	Эритромицин (эстолат или этилсукцинат) внутрь* 10—14 дней или эритромициновая либо тетрациклиновая глазные мази местно	Эритромицин предпочтительно давать внутрь, ибо местная терапия не искореняет назофарингеальное носительство хламидий; лечить мать и ее полового партнера тетрациклином
• **гонококковый**	Цефтриаксон 25-50 мг/кг/сут. в/в, в/м в одной инъекции в сутки или цефотаксим в/м, в/в в двух инъекциях 7 дней (одна инъекция цефтриаксона может быть достаточна при неосложненном течении)	Левомицетиновые или тетрациклиновые глазные капли или мази — метод выбора, но не обязательны; лечить мать и ее полового партнера
• **стафилококковый**	Метициллин*** в/м, в/в 7—10 дней	Дополнительно: неомициновые глазные капли или мази (системного назначения антибиотиков не требуется при минимальной инфекции)
• **синегнойный**	Тикарциллин* **или** мезлоциллин* в/м, в/в + аминогликозиды* 7—10 дней (альтернатива — цефтазидим)	Полимиксин В — глазные капли или мази; иногда антибиотики вводят субконъюнктивально
Желудочно-кишечные инфекции		
• энтеропатогенные	Неомицин 100 мг/кг/сут. внутрь разделить на 3 приема, 5 дней или колистин (полимиксин Е) 10-15 мг/кг/сут. внутрь, разделить на 3 приема, 5 дней	Доказана эффективность при госпитальном распространении. Большинство энтеропатогенных не токсичные или не инвазивные
• Сепсис и менингит (начальная терапия)	Ампициллин в/м, в/в 7—10 дней, если подозревается сепсис или осложненное течение + аминогликозиды	Наблюдать за появлением возможных осложнений (менингит, артрит и др.)
• некротический энтероколит или вторичный перитонит с повреждениями кишечника (разрывами)	Тикарциллин* в/в, в/м + аминогликозиды* в/в, в/м 10 дней или дольше; цефотаксим* можно вместо аминогликозидов; ванкомицин* в/в, если возбудитель эпидермальный стафилококк или метициллинрезистентные штаммы золотистого; общая альтернатива: ванкомицин* + клиндамицин*	Бактериемия в 30-50% случаев; у детей старше 3-го дня жизни чаще высевают бактероиды; при тикарциллинрезистентных штаммах бактероидов — клиндамицин* или метронидазол*

Таблица 26.4 (продолжение)

Болезнь	Лечение	Примечания
Сепсис и менингит***		
• начальная терапия	**Ампициллин* или бензилпенициллин + аминогликозиды в/в, в/м**	Ампициллин* + цефотаксим могут быть альтернативой, особенно если подозревается наличие микробов, устойчивых к аминогликозидам
• *Baaeroidesfragilis spp.*	Метронидазол, клиндамицин, мезлоциллин или тикарциллин в/м, в/в	Метронидазол предпочтителен при инфекции ЦНС
• колиморфные бактерии	Цефотаксим* в/в, в/м; аминогликозиды эндолюмбально или инъекции в желудочки мозга (обычно преимуществ нет)	Аминогликозиды могут быть альтернативой
• стрептококки группы А и неэнтерогенные группы D	Бензилпенициллин* в/в	
• стрептококк группы В	Ампициллин* или бензилпенициллин* + гентамицин* в/в, в/м (отменить гентамицин, если установлено, что выделенный штамм чувствителен к ампициллину)	Синергизм может быть преимуществом, особенно при обнаружении пенициллинрезистентных штаммов
• гонококк	Цефтриаксон 25-50 мг/кг/сут. в/в, в/м 1 раз в сутки или цефотаксим 50 мг/кг/сут. (разделить на 2 инъекции)	Бензилпенициллин для чувствительных штаммов
• листерии или энтерококки	Ампициллин* в/м, в/в + аминогликозиды в/в, в/м	Аминогликозиды синергичны с ампициллином
• стафилококк эпидермальный	Ванкомицин* в/м, в/в	Многие штаммы метициллинрезистентные
• стафилококк золотистый	Метициллин*, *** в/в, в/м; ванкомицин в/в для метициллинрезистентных штаммов	Менингиты у новорожденных редки, но для менингита предпочтительнее ванкомицин
• синегнойная палочка	Мезлоциллин* или тикарциллин* в/в + аминогликозиды* в/в, в/м	Цефтазидим — подходящая альтернатива
Остеомиелит, гнойный артрит		
• гонококк	Цефтриаксон* в/в, в/м, 7—10 дней (бензилпенициллин в/в, если выделенный штамм чувствителен)	Хирургический дренаж гноя, ранняя физиотерапия
• золотистый стафилококк	Метициллин*, ** в/в, в/м минимум 21 день; ванкомицин* в/в для метициллинрезистентных штаммов	Сменить на пенициллин, если выделенный микроб чувствителен
• колиформные бактерии	Цефотаксим* или аминогликозиды* в/в, в/м минимум 21 день	Цефалоспорины эффективнее при глубоких тканевых инфекциях
• стрептококк группы В	См. выше	
• неизвестная этиология	Метициллин*, ** + цефотаксим* в/в, в/м минимум 21 день	

Таблица 26.4 (продолжение)

Болезнь	Лечение	Примечания
Отит средний	Цефаклор 30-40 мг/кг/сут. внутрь (разделить на 2—3 приема) 10 дней или аугментин в тех же дозах	Аминогликозиды* или цефотаксим* при необходимости парентеральной терапии
• золотистый стафилококк	Клоксациллин 50 мг/кг/сут. внутрь (разделить на 3-4 приема)	Метициллин*, если лечение *per os* неэффективно
• стрептококки, в том числе пневмококки	Пенициллин Фау внутрь в дозе 30 мг/кг/сут. (разделить на 3 приема) 10 дней	В/в, в/м при осложненном течении
• гемофильная палочка	Цефаклор 30-40 мг/кг/сут. внутрь (разделить на 3 приема) или амоксициллин 30—40 мг/кг/сут. внутрь за 3 приема или в/м	Другие режимы не исследованы у новорожденных
Легочные инфекции		
• стафилококк золотистый	Метициллин*, ** в/в, в/м минимум 21 день; ванкомицин* для метициллинрезистентных штаммов	Активная аспирация при эмпиеме
• синегнойная палочка	Мезлоциллин*, тикарциллин* + гентамицин* или амикацин* в/в, в/м 14 дней и более	Цефтазидим* может быть подходящей альтернативой
• стрептококк группы В	Бензилпенициллин* в/в или ампициллин* в/в, в/м 10-14 дней	Рентгенограмма часто такая же, как и при болезни гиалиновых мембран
• хламидия	Эритромицин* внутрь 14—21 день	
• пневмоциста	Триметоприм 20 мг/кг/сут. + сульфаметоксазола 100 мг/кг/сут. внутрь в 4 приема или пентамидин 4 мг/кг/сут. 10-14 дней	Профилактика: 5 мг триметоприма и 25 мг внутрь ежедневно
• аспирационная пневмония	Метициллин*, ** в/в, в/м + аминогликозиды в/в, в/м 7—10 дней	Большинство эпизодов аспирации не вызывают пневмонию и не требуют антибиотикотерапии
• коклюш	Эритромицин* 5—10 дней внутрь или ампициллин* в/в, в/м, если лечение *per os* неэффективно	Обычно ребенок заражается от больного или взрослого бактерионосителя
Инфекции кожи и мягких тканей		
• импетиго	Либо лишь местная терапия, либо метициллин*, ** в/в, в/м или цефалексин 50 мг/кг/сут. внутрь (разделить на 3—4 приема) 5 дней	Не назначать антибиотик при поверхностном импетиго; гексахлорофеновые ванны; спиртовые растворы местно — отдельные очаги
• рожа (или другие поражения, вызванные стрептококком группы А)	Бензилпенициллин* в/в 5—7 дней	Стрептококк группы В может вызвать целлюлиты или узелковые поражения

Таблица 26.4 (продолжение)

Болезнь	Лечение	Примечания
Маститы	Метициллин** в/в, в/м 5–7 дней; аминогликозиды или цефотаксим, если выделены грамотрицательные штаммы	Желательно сделать посев гноя или молока, избегая повреждения железы
• стафилококки	Метициллин*, ** в/в, в/м 5–7 дней; ванкомицин при метициллинрезистентных штаммах	Хирургическое лечение местных очагов
• стрептококки	Пенициллин* в/в или ампициллин* 5-7 дней	Обычно гноя нет
Омфалит и воспаление пупочной ранки		
• колиформные бактерии	Аминогликозиды* в/в, в/м 5-7 дней, альтернатива — цефотаксим	
• стрептококк А	Бензилпенициллин* в/в, в/м 5–7 дней или бензилпенициллин 50 000 ЕД/кг в/м + местно «тройная анилиновая краска» или бацитрациновая мазь	Мокнущий пупок обычно вызывает стрептококк В (без гноя с минимальной эритемой)
• стафилококк золотистый	Метициллин*, ** в/в, в/м 5 дней и дольше	Наблюдать для исключения бактериемии и других гнойных очагов
• некротизирующий фунгус	Метициллин*, ** в/в, в/м; аминогликозиды* в/в, в/м	Этиология неизвестна, но возможна вторичная стафилококковая или колиформная инфекция
• клостридии	Бензилпенициллин* в/в 10 дней и дольше	Крепитация и быстро распространяющийся целлюлит вокруг пупка
Мочевые инфекции	Большие дозы антибиотиков назначают, если сопровождаются сепсисом Исследовать для выявления врожденных аномалий	
• колиформные бактерии	Гентамицин 3 мг/кг/сут. в/в, в/м (разделить на 2 инъекции) или амикацин 10 мг/кг/сут. в/в, в/м (разделить на 2 инъекции) 10 дней	Ампициллин используют при выявлении протея
• синегнойная палочка	Мезлоциллин или тикарциллин в/в, в/м 75—100 мг/кг/сут. (разделить на 2-3 инъекции) 10 дней	Цефтазидим — подходящая альтернатива
• энтерококки	Ампициллин 30 мг/кг/сут в/в, в/м или 50 мг/кг/сут. внутрь (разделить на 3 приема) 10 дней	Если посев на фоне лечения выявляет микробы, добавить аминогликозиды*

* Во избежание повторений дозы не приведены (см. дозы в табл. 12.13).

** Метициллин в России снят с производства из-за нефротоксичности и других осложнений, вместо него можно назначать оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин

*** Дексаметазон — добавочная терапия для детей с менингитом (подробности см в книге: И В Маркова, Н.П Шабанов «Клиническая фармакология новорожденных» (1993)

Примечание. Важно равномерно распределить суточную дозу антибиотиков: указание «на 2,3,4 инъекции или приема» означает, что препарат надо вводить или давать внутрь соответственно через 12, 8, 6 ч. При врожденном сифилисе в России (так же как при рождении здорового ребенка у матери с активным сифилисом во время беременности) принято назначать 6 двухнедельных курсов пенициллина внутримышечно в суточной дозе 50 мг/кг, разделенной на 4 введения с такими же двухнедельными интервалами между курсами

Таблица 26.5

Фармакокинетика антибиотиков у новорожденных
(McCracken G.H., Freij B.J., 1990)

Препарат (разовая доза), путь введения, группы детей по возрасту и массе тела	Средний пик сывороточной концентрации, мкг/мл	Период полуэлиминации препарата из сыворотки крови,ч*	Плазменный клиренс, мл/мин 1,73 $м^2$
Пенициллины:			
Пенициллин G (крист) (25 000 ЕД/кг; в/м)			
масса — менее 2000 г			
возраст — до 7 дней	24	4,9	30
до 8—14 дней	23,6	2,6	48
масса - более 2000 г			
возраст — до 7 дней	22,3	2,6	52
до 8—14 дней	21	2,1	75
Ампициллин (50 мг/кг; в/м)			
масса - менее 2000 г			
возраст — до 7 дней	104	6,2	21
8-14 дней	130	2,0	30
масса - более 2000 г			
возраст — до 7 дней	81	4,7	42
8-14 дней	84	2,3	63
Метициллин (25 мг/кг; в/м)			
масса - менее 2000 г			
возраст — до 7 дней	58	2,8	32
8-14 дней	39	1,8	70
масса — более 2000 г			
возраст — до 7 дней	49	2,2	62
8-14 дней	11	1,1	128
Карбенициллин (100 мг/кг, в/м)			
масса — менее 2000 г			
возраст — до 7 дней	180	5,7	25
8-14 дней	186	3,6	35
масса — более 2000 г			
возраст — до 7 дней	185	4,2	45
8-14 дней	143	2,1	77
Цефалоспорины:			
Цефазолин (кефзол) (20 мг/кг; в/м)			
доношенные дети			
возраст — более 7 дней жизни	45	1,5-3,0 (до 7-го дня 5,0)	
Цефуроксим (кетоцеф)			
доношенные дети			
возраст — менее 7 дней жизни	49 *1*	6,0 (более 7 дней жизни 3,0)	

Таблица 26.5(продолжение)

Препарат (разовая доза), путь введения, группы детей по возрасту и массе тела	Средний пик сывороточной концентрации, мкг/мл	Период полуэлиминации препарата из сыворотки крови,ч*	Плазменный клиренс, мл/мин 1,73 м2
Цефотаксим (клафоран) (50 мг/кг; в/в)			
масса — менее 2000 г			
возраст — 0–7 дней	116	4,6	23
масса — более 2000 г			
возраст — 0–7 дней	133	3,4	44
Цефтриаксон (роцефин, лонгацеф) (50 мг/кг; в/в)			
масса — менее 1500 г			
возраст— 1–4 дня	145	7,7	17
6–8 дней	136	8,4	14
масса — более 1500 г			
возраст - 2–4 дня	158	7,4	17
5-45 дней	173	5,2	20
Цефоперазон (цефобид) (50 мг/кг; в/в)			
гест, возраст — менее 32 нед.			
возраст— 1–2 дня	159	8,9	
гест, возраст — 33—36 нед.			
возраст— 1–2 дня	ПО	7,6	
гест, возраст — более 36 нед.			
возраст— 1–2 дня	109	7,2	
Цефтазидим (фортум) (50 мг/кг; в/в)			
гест, возраст — менее 32 нед.	Ш	6,7	59
33-37 нед.	118	4,9	75
более 38 нед.	102	4,2	85
Моксалактам (50 мг/кг; в/в)			
масса — менее 2000 г			
возраст — 0–7 дней	123	7,6	16
масса - более 2000 г			
возраст — 0-7 дней	128	5,4	28
все дети, 8-28 дней	122	4,4	31
Азтреонам (30 мг/кг; в/м)			
масса — менее 2000 г			
возраст — 0-7 дней	83	5,7	
масса - более 2000 г			
возраст — 0-7 дней	98	2,6	
все дети, 1–4 нед.	97	2,4	
Аминогликозиды:			
Амикацин (7,5 мг/кг; в/м)			
масса — менее 2000 г			
возраст — менее 7 дней	17	6,5	22
более 7 дней	18,7	5,5	24,5
масса — более 2000 г			
возраст — менее 7 дней	18-20	5,0-6,5	27,0-30,0
более 7 дней	17,4	4,9	36,4

Таблица 26.5 (продолжение)

Препарат (разовая доза), путь введения, группы детей по возрасту и массе тела	Средний пик сывороточной концентрации, мкг/мл	Период полуэлиминации препарата из сыворотки крови, ч*	Плазменный клиренс, мл/мин 1,73 м*
Гентамицин (1,5 мг/кг; в/м)			
масса - менее 2000 г			
возраст — менее 7 дней	1,5-2,2	10,5-14,0	12,0-16,5
масса — более 2000 г			
возраст — менее 7 дней	2,5-2,7	4,5-5,5	30-34
все дети более 7 дней	3,0	3,2	56,5
Нетилмицин (3,0 мг/кг; в/м)			
масса — менее 2000 г			
возраст — менее 7 дней	6,0	4,7	30,8
более 7 дней	5,6	4,1	34,1
масса - более 2000 г			
возраст — более 7 дней	6,9	3,4	38,8
Тобрамицин (2,0 мг/кг; в/м)			
масса — менее 2500 г			
возраст — менее 7 дней	4,9-5,6	8,6	11,0
более 7 дней	5,0-5,4	6,0-9,8	8,6-14,3
масса — более 2500 г			
возраст — менее 7 дней	4,9	5,1	25,3
более 7 дней	4,5	4,0	35,9
Ванкомицт (15 мг/кг; в/в)			
возраст — менее 7 дней			
масса — менее 2000 г	25	5,9	27
более 2000 г	30	6,7	30
возраст — 1—12 мес.			
(10 мг/кг; в/в)	26	4,1	81

* Согласно С.М.Навашину и И.П.Фоминой (1982), период полуэлиминации у взрослых: бензилпенициллина, оксациллина, метициллина — 0,5 ч, ампициллина и карбенициллина — 1 ч; цефазолина — 1,5 ч; гентамицина и других аминогликозидов — 2 ч; ванкомицина — 6 ч.

ОСЛОЖНЕНИЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ И МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

Применение антибиотиков у новорожденных врач должен рассматривать как очень ответственную процедуру, требующую постоянного и тщательного наблюдения за состоянием больного ребенка. Специфическим для новорожденных осложнением антибиотикотерапии может быть усиление токсичности билирубина за счет того, что антибиотики занимают места связывания билирубина на альбумине или вытесняют свободный билирубин из альбумина. Клиническое значение, по мнению G.H.McCracken, B.J.Freij (1990), это имеет лишь для сульфаниламидов и, вероятно, моксалактама и цефтриаксона, ампициллина. По их мнению, в этом плане безопасны метициллин, диклоксациллин, цефазолин, цефалотин, цефамандол, цефокситин, цефуроксим, цефотаксим, цефтазидим, гентамицин, амикацин, томбрамицин, азтреонам, имипенем-циластатин, азлоциллин, левомицетин, ванкомицин. В то же время ново-

биоцин, ингибирующий печеночную глюкуронилтрансферазу, может вызывать на первой неделе жизни гипербилирубинемию.

Помимо вышеназванных специфических токсических осложнений, характерных для отдельных препаратов, антибиотики могут вызвать неспецифические осложнения, иногда не менее опасные. Такие осложнения принято называть «биологическими». К ним относятся дисбактериоз, вторичные инфекции, гиповитаминозы и подавление иммунитета. Все эти осложнения встречаются тем чаще, чем младше ребенок, особенно у недоношенных детей. Преимущественно они возникают после назначения антибиотиков, подавляющих грамотрицательные микроорганизмы, нормально обитающие в кишечнике ребенка. Результатом подавления микрофлоры может быть размножение в просвете кишечника устойчивых к назначаемому антибиотику стафилококков, некоторые штаммы которых вызывают тяжелые энтероколиты, дрожжевых грибов, приводящих к появлению молочницы и кандидамикоза разной локализации, анаэробных микроорганизмов, например *Clostr. difficile,* вызывающих некротический энтероколит, и др.

При некротическом энтероколите, возникающем в результате длительного применения антибиотиков (преимущественно клиндамицина, линкомицина, но также других препаратов, например, цефалоспоринов III поколения, амоксициллина), назначают ванкомицин или метронидазол для подавления возбудителя и холестирамин для связывания его токсинов. Исчезновение нормальной микрофлоры означает нарушение синтеза ряда витаминов (тиамина, рибофлавина, пиридоксина, фолиевой кислоты, витамина К).

Для профилактики кандидамикоза всем новорожденным, длительно (более 3 нед.) получающим антибиотики, подавляющие грамотрицательную микрофлору кишечника, прежде рекомендовали назначать противогрибковые антибиотики нистатин, леворин. Однако пока в литературе не представлено ни одной работы, в которой бы была доказана их эффективность.

Для современной диагностики дисбактериоза кишечника рекомендуется постоянно контролировать микрофлору кишечника. После отмены антибиотиков новорожденным, особенно недоношенным, следует назначить эубиотики.

Практически все антибиотики способны подавлять специфический иммунитет и неспецифическую резистентность организма к инфекции. Это опасно в любом возрасте, но особенно значимо у новорожденных, у которых и без того очень низкая резистентность к грамотрицательным микроорганизмам.

Учитывая снижение образования витаминов микрофлорой кишечника в период назначения антибиотиков, а также повышенную потребность в них в период инфекционного процесса, вполне рационально назначать новорожденному ряд витаминных препаратов. Особенно важны ретинол (витамин А), аскорбиновая кислота (витамин С), рибофлавин (витамин B_2), тиамин (витамин В $_1$), пиридоксин (витамин B_6), фолиевая кислота (витамин B_c).

Поскольку угнетение неспецифической резистентности и специфического иммунитета тем больше выражено, чем дольше продолжается антибиотикотерапия, нужно строго соблюдать ее оптимальные сроки. Следует иметь в виду, что наиболее рационально введение этих препаратов в течение 7—10 дней. Только при сепсисе, менингите, тяжелой пневмонии прием антибиотика более

длительный период времени — 2—3 нед., а иногда и дольше — оправдан. При столь длительном приеме антибиотиков обязателен контроль за микрофлорой кишечника, назначение не только витаминов, но и «пассивной» иммунотерапии. Полезно назначать «специфические» плазму (антистафилококковую и пр.) или иммуноглобулины.

ЭУБИОТИКИ

Эубиотики — высушенные препараты бактерий, обычно обитающих в кишечнике и создающих в нем нормальный биоценоз, препятствующий размножению других, в том числе патогенных, микроорганизмов. У новорожденных используют преимущественно два эубиотика — бифидумбактерин и лактобактерин, представляющие собой высушенные бифидо- и лактобактерии. Одна доза бифидумбактерина содержит 10^8 живых бифидобактерий.

Назначают их для профилактики или устранения дисбактериоза, вызываемого в основном антибиотикотерапией. Попав в кишечник, бактерии оживают и заселяют его. Лактобактерин можно использовать и в процессе лечения ребенка антибиотиками, так как последние не подавляют их. Лактобактерин дают по 1 дозе в день за 1 час до еды. Не все антибиотики подавляют рост бифидобактерий (табл. 26.6).

Э.П.Козлова и соавт. (1987) считают, что новорожденным высокого риска по развитию дисбактериозов, в частности недоношенным детям, родившимся от матерей, перенесшим гестоз во время беременности, находящимся на искусственном вскармливании, поздно приложенным к груди, а также при наличии гнойно-септических заболеваний у матери или в окружении ребенка следует назначать профилактически бифидумбактерин по 1 дозе 3 раза в день с первых суток жизни. Аналогичен курс профилактики дисбактериоза и после антибиотикотерапии. Длительность курса — 3 недели. При сепсисе, пневмонии, диарее и других гнойно-септических заболеваниях новорожденных Э.П.Козлова и соавт. (1987) рекомендуют назначать по 2,5 дозы 3 раза в день даже на фоне антибиотикотерапии, а после ее окончания — в течение 10—15 дней. Они приводят отечественные литературные данные, подтверждающие это. Однако за рубежом при общепринятом признании важности лечения и профилактики дисбактериоза после курса антибиотикотерапии считается не показанным назначение эубиотиков в период антибиотикотерапии при диарее, выраженном бактериальном токсикозе, поскольку распад бифидобактерий может усилить токсикоз и диарею.

Напомним, что на 7—9-е сутки у здоровых новорожденных 82—95% всех бактерий в фекалиях составляют бифидобактерий (количество их достигает 10^9—10^{11} на 1 г фекалий). Бифидобактерий продуцируют молочную и уксусную кислоты, препятствующие размножению патогенных микроорганизмов, газообразующей и гнилостной флоры, снимают метеоризм, нормализуют перистальтику, способствуют всасыванию из кишечника кальция, витамина D, железа, стимулируют синтез витамина K. По данным М.П.Шейбак и Л.В.Евец (1991), после 10-дневного курса антибиотиков пенициллинового ряда и/или цефалоспоринов у новорожденных существенно нарушается гидролиз лактозы в кишечнике, что сопровождается повышением в 2—2,5 раза концентрации лак-

Таблица 26.6

Антибиотикограмма бифидобактерий
(Козлова Э.П. и др., 1987)

Антибиотик	Реакция бифидобактерий	Антибиотик	Реакция бифидобактерий
Бензилпенициллин	Чувствительны	Олеандомицин	Чувствительны
Ампициллин	Тоже	Линкомицин	Тоже
Ампиокс	Тоже	Клиндамицин	Очень чувствительны
Оксациллин	Умеренно устойчивы	Канамицин	Устойчивы
Метициллин	Устойчивы	Мономицин	Тоже
Карбенициллин	Чувствительны	Неомицин	Тоже
Гентамицин	Умеренно устойчивы	Тобрамицин	Тоже
Цепорин	Чувствительны	Левомицетин	Тоже
Кефзол	Тоже	Леворин	Тоже
Клафоран	Тоже	Нистатин	Тоже
Фортум	Тоже	Фуразолидон	Тоже
Эритромицин	Тоже	Сульфаниламиды	Тоже

тозы в кале и моче и двукратным снижением гликемии после нагрузки лактозой. Применение бифидумбактерина на фоне курса антибиотикотерапии приводило к улучшению гидролиза лактозы и всасывания моносахаров, достоверному снижению частоты развития диспепсических явлений. У более старших детей при дисбактериозах нарушается всасывание жира и витаминов (жирорастворимых), кальция, железа, развивается гипотрофия, диарея, аллергизация.

Для детей, лишенных материнского молока, с целью повышения иммунологической реактивности их организма и нормализации биоценоза кишечника рядом московских институтов разработаны биологически активные добавки (БАД). Их готовят на основе сухого обезжиренного стерилизованного коровьего молока с введением лизоцима (БАД-1Л), бифидобактерий (БАД-1Б), лизоцима и бифидобактерий (БАД-2) или специфических иммуноглобулинов (БАД-ИГ). В 1 г БАД-1Б или БАД-2 содержится $1 \cdot 10^7$ бифидобактерий. К.С.Ладодо и соавт. проанализировали эффективность добавления БАД-1Д, БАД-1Б и БАД-2 в питание более 200 условно здоровых и больных недоношенных детей. Их добавляли в охлажденные до 36—38°С пастеризованное грудное молоко или смеси в количестве 1 г на 100 г. В результате анализа установлено, что дети, которым ежедневно 3–4 раза в грудное молоко или смеси добавляли БАД (длительность курса 2–5 нед.), по сравнению с детьми, в питание которых не добавляли БАД, более активно прибавляли массу тела, в 1,7 раза меньше болели, быстрее избавлялись от диареи; в их фекалиях содержалось больше бифидобактерий, а в крови отмечался более высокий уровень как показателей иммунитета, так и факторов неспецифической защиты.

В ряде регионов страны разработаны также другие биопрепараты из бифидобактерий, ацидофильных лактобактерий («Ацилак» и др.), добавление которых в смеси для искусственного вскармливания позволяет получать кисломолочные продукты «Молочнокислый бифидобактерин», «Бифилин», «Бифидолакт», «Биолакт», «Балдырган», «Балбобек», «Крошечка», «Виталакт кисломолочный», «Малютка ацидофильная». Состав этих добавок и техника приготовления смесей изложены в проспектах к ним.

Подробнее о тактике при дисбиозе кишечника — см. главу XX.

Из препаратов, используемых дополнительно к антибиотикотерапии при инфекционной патологии новорожденных, наибольшее признание получили внутривенные иммуноглобулины (см. ниже).

ФОРМУЛЯР ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВЛИВАНИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ («Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей», разработанные экспертной группой Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, М., ГОУВУНМЦ, 2001)

1. Актуальность проблемы

Иммуноглобулины для внутривенного введения (ИГВВ) занимают все более заметное место в практической педиатрии, и в частности в неонатологии. Необходимо отметить, что основная сфера применения ИГВВ — тяжелая инфекция и первичные иммунодефицита не исчерпывает их терапевтических возможностей. Со времени появления сандоглобулина и интраглобина F, содержащих интактную молекулу с активной Fc-функцией и обладающих иммуномодулирующим эффектом, сфера применения ИГВВ значительно расширилась.

В настоящее время ИГВВ применяются не только при тяжелых гнойно-воспалительных заболеваниях, первичных и вторичных иммунодефицитах, но также широко используются при тяжелых, особенно генерализованных, вирусных инфекциях (герпес-вирусная, цитомегаловирусная, HBs-вирусная), в том числе и при врожденных; при иммунных гемопатиях, таких как иммунная нейтропения, тромбоцитопения, анемия, других иммунопатологических состояниях (неонатальная миастения, тяжелая экссудативная энтеропатия).

ИГВВ могут применяться как в обычных терапевтических дозах, так и в повышенных. Так, увеличение доз ИГВВ практикуется для достижения иммуномодулирующего эффекта при иммунных гемопатиях, болезни Кавасаки и др. Это, в свою очередь, сопровождается появлением новых побочных проявлений и нежелательных эффектов препаратов, что необходимо учитывать в практике их применения.

Тем не менее, наиболее частым поводом для применения данной группы препаратов на практике остаются тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания бактериальной и смешанной этиологии. Несмотря на постоянное совершенствование антибактериальной терапии, частота и уровень смертности при неонатальном сепсисе остаются высокими. Это диктует необходимость поиска новых способов лечения тяжелых бактериальных инфекций у новорожденных и детей раннего возраста.

Развитию бактериальных и вирусных инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных, особенно у недоношенных детей, способствуют:

1. Малая трансплацентарная передача материнских IgG до 35—36 нед. гестации.

2. Неспособность В-лимфоцитов плода и новорожденного к переключению синтеза иммуноглобулинов класса IgM на IgG.

3. Повышенное потребление иммуноглобулинов в раннем периоде адаптации при колонизации кожи и слизистых оболочек микрофлорой окружающей среды.

4. Апоптоз незрелых В-лимфоцитов новорожденных при микробной инвазии.

Таким образом, применение препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в комплексной терапии тяжелых неонатальных инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной этиологии является патогенетически обоснованной.

Цель формуляра — разработать четкие показания и правила применения препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения при патологии неонатального периода; повысить эффективность лечения и профилактики тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных и детей раннего возраста посредством включения в комплексную терапию данных заболеваний препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения.

Область применения методических рекомендаций: неонатология. Данный формуляр может являться частью фармакологического раздела протоколов диагностики и лечения конкретных нозологических форм инфекционно-воспалительных заболеваний бактериальной и вирусной этиологии у новорожденных и детей раннего возраста.

2. Иммуноглобулины для внутривенного введения: историческая справка и современные возможности заместительной и иммунокорригирующей терапии у новорожденных

Иммуноглобулины для внутримышечного введения (старое название — «γ-глобулины») не нашли широкого применения для лечения новорожденных детей с тяжелыми формами инфекционно-воспалительных заболеваний и септическим шоком. Это обусловлено тем, что при внутримышечном введении иммуноглобулина невозможно быстро повысить концентрацию антител в крови. Причинами этого является низкая скорость поступления иммуноглобулина в системный кровоток и протеолитическое его разрушение в месте инъекции (табл. 1). Для достижения терапевтического эффекта предпринимались попытки введения высоких доз иммуноглобулина — до 3 мд/кг массы тела на одно введение. Однако это нередко приводило к выраженным негативным реакциям и осложнениям в виде развития асептических или инфекционных абсцессов в месте инъекции.

Предпринимавшиеся попытки внутривенного введения препаратов γ-глобулина были признаны неудачными из-за серьезных осложнений и тяжелых побочных реакций. Было установлено, что развитие тяжелых побочных эффектов при внутривенном введении γ-глобулина связано с выраженной антикомплементарной активностью иммуноглобулиновых агрегатов, содержащихся в этих препаратах. Только после открытия технологии специальных методов обработки γ-глобулина (ферментативной и кислотной), позволяющих избежать образования агрегатов, появилась реальная возможность производства безопасных ИГВВ.

ИГВВ имеют существенные преимущества по сравнению с γ-глобулинами, так как их применение не только позволяет в кратчайшие сроки создавать в крови эффективные концентрации функционально активных антител, но и значительно реже приводит *к раз-*

Таблица 1

Недостатки иммуноглобулинов для внутримышечного введения (Dwyer J.M., 1987)

/. Медленное повышение концентрации IgG в крови:
- разрушение в месте инъекции 40-60% введенных антител под действием протеолитических ферментов,
- медленное всасывание из места инъекции.

2. Невозможность введения высоких доз:
- болезненность инъекции при введении большой дозы;
- высокий риск развития асептических абсцессов и инфицированных повреждений тканей в месте инъекции.

Таблица 2

Иммуноглобулины для внутривенного введения, зарегистрированные и разрешенные к применению в Российской Федерации
(Государственный регистр лекарственных средств, 2000)

Стандартные (поливалентные) иммуноглобулины для внутривенного введения:
ИНТРАГЛОБИН Ф («BIOTEST PHARMA, GMBH», Германия)
ИММУНОГЛОБУЛИН НОРМАЛЬНЫЙ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ («Имбис», Россия)
ИММУНОГЛОБУЛИН («BIOCHEMIE GMBH», Австрия)
ОКТАГАМ («ОКТАРНАRMA, AG», Швейцария)
САНДОГЛОБУЛИН («Novartis PHARMA services», Швейцария)
ЭНДОБУЛИН («IMMUNO AG», Австрия)
БИОВЕН В.И. (« PHARMA BIAJINI SPA», Италия)
ВЕНОГЛОБУЛИН («PASTER MERJIEUX CONNAUGH», Франция)
ВИГАМ-ЛИКВИД (Bio products laboratory, Великобритания)
ВИГАМ-С (Bio products laboratory, Великобритания)
Иммуноглобулины для внутривенного введения, обогащенные антителами IgM, IgA:
ПЕНТАГЛОБИН («BIOTEST PHARMA, GMBH», Германия)
Специфические (гипериммунные) иммуноглобулины для внутривенного вливания:
ЦИТОТЕКТ («BIOTEST PHARMA, GMBH», Германия)
ГЕПАТЕКТ («BIOTEST PHARMA, GMBH», Германия)
ИММУНОГЛОБУЛИН АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЙ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ («Биомед НПО», Россия)

витию нежелательных реакций и осложнений. ИГВВ лишены многих побочных эффектов, характерных для «внутримышечных» иммуноглобулинов.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован и разрешен к применению в неонатологии целый ряд препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения (табл. 2).

Для практических целей может быть использована **классификация ИГВВ,** в основу которой положена особенность антительного состава препаратов. Принято выделять следующие группы ИГВВ:

- Стандартные (поливалентные) иммуноглобулины. Эти препараты содержат преимущественно антитела класса IgG.
- Препараты, содержащие антитела класса IgG и обогащенные антителами класса IgM и IgA.
- Гипериммунные препараты, содержащие значительно более высокие концентрации специфических антител класса IgG против возбудителей определенных инфекций.

3. Стандартные (поливалентные) иммуноглобулины для внутривенного

Термином «стандартные (поливалентные) иммуноглобулины для внутривенного введения» обозначают препараты иммуноглобулинов, содержащие преимущественно антитела класса IgG. Эти препараты содержат функционально активные антитела против широкого круга наиболее часто встречающихся возбудителей инфекций.

3.1. Механизм иммунокорригирующего действия стандартных (поливалентных) иммуноглобулинов для внутривенного введения

IgG составляют до 75% от общего количества иммуноглобулинов в плазме крови. IgG представлены антителами к широкому кругу вирусных, микробных и других чужеродных антигенов.

В молекуле иммуноглобулина различают «антигенсвязывающие участки» (Fab-фрагменты) и «хвостовую область» (Fc-фрагмент). Считается, что Fab-фрагменты обладают антительной активностью, так как именно эти структуры иммуноглобулинов взаимодействуют с антигенами. Fc-фрагмент обусловливает неспецифические эффекторные функции иммуноглобулинов и присоединение данной молекулы к клеткам иммунной системы (нейтрофилам, лимфоцитам, моноцитам и т.д.). При взаимодействии Fab-фрагментов со строго специфичным для них антигеном генерируется активность Fc-фрагментов, что обеспечивает проведение сигнала от иммуноглобулинов к эффекторным клеткам. Наличие Fc-рецепторов на различных клетках организма обусловливает взаимодействие Fc-фрагментов иммуноглобулина с этими клетками с последующими эффекторными реакциями (фагоцитоз, распознавание и представление антигена, цитотоксичность).

Основной биологической функцией иммуноглобулинов является специфическое распознавание и элиминация антигена. Эта задача выполняется благодаря следующим эффектам: опсонизации, агглютинации, преципитации, нейтрализации, активизации комплементзависимого лизиса и стимуляции клеточных эффекторных механизмов.

Опсонизация — процесс прикрепления антител к антигенам и последующего прикрепления опсонизированных возбудителей к фагоцитам, сопровождающийся запуском и усилением фагоцитоза.

Преципитацией называют выпадение в осадок растворимого антигена при взаимодействии с антителом. Благодаря специфическому взаимодействию иммуноглобулина с антигеном образуется нерастворимый комплекс, выпадающий в осадок и элиминируемый организмом.

Агглютинация — склеивание под действием антител и выпадение в осадок взвешенных частиц (бактерий, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и др.).

При непосредственном участии антител осуществляется *комплементзависимый лизис* комплекса «антиген—антитело».

Кроме того, антитела обладают выраженным иммунорегулирующим действием. При иммунных цитопениях новорожденных (например, при иммунных тромбоцитопениях, иммунной гемолитической анемии, иммунной нейтропении) терапевтический эффект ИГВВ обусловлен взаимодействием Fc-фрагмента иммуноглобулина и растворимых Fcγ-рецепторов с мембранными Fc-рецепторам и на циркулирующих моноцитах и клетках ретикулоэндотелиальной системы. Быстрое купирование ИГВВ иммунной цитопении обусловлено конкуренцией вводимых с препаратом нормальных иммуноглобулинов с «иммунными» за связь с клетками-мишенями (тромбоцитами, эритроцитами или нейтрофилами). Кроме того, применение ИГВВ сопровождается и благоприятными отсроченными эффектами, связанными с иммунорегулирующим действием нормальных антител на Т- и В-лимфоциты и макрофаги, снижением интенсивности повреждения мембран клеток фрагментами системы комплемента. В результате комплексного иммунорегулирующего действия ИГВВ при иммунных цитопениях не только предотвращается дальнейшее патологическое разрушение форменных элементов крови, но и достигается нормализация ее клеточного состава.

Таким образом, IgG являются важнейшими компонентами врожденного и адаптивного механизмов иммунитета, биологические функции которых направлены на своевременное распознавание чужеродной информации в виде антигена, специфическое взаимодействие с ним и последующую его элиминацию. Важным биологическим свойством IgG является регуляция клеточных эффекторных механизмов иммунного ответа.

3.2. Показания к назначению стандартных (поливалентных) иммуноглобулинов новорожденным детям

В неонатологии препараты ИГВВ обязательны к применению в комплексной терапии:

1) первичных иммунодефицитов;

2) идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.

Среди допустимых (но не обязательных) показаний к использованию ИГВВ существует два основных направлениия:

- заместительная терапия для обеспечения иммунной защиты детей с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями бактериальной и смешанной этиологии при наличии у них сниженных уровней антител или их функциональной недостаточности;
- регуляция или модуляция иммунитета при заболеваниях, в основе которых лежат иммунопатологические механизмы (иммунные тромбоцитопении — аллоиммунные, трансплацентарные, гаптеновые; неонатальная миастения).

3.2.1. Режим дозирования стандартных ИГВВ для использования в лечебных целях:

Суточная доза: 400 **мг/кг.**

Способ введения — внутривенное введение при помощи инфузионного насоса или капельно.

Скорость введения:

- 1 мл/кг/ч в первые 15 мин введения. При отсутствии симптомов анафилаксии дальнейшее введение осуществляется со скоростью:
  - — 2—3 мл/кг/ч у недоношенных детей;
  - — 4-5 мл/кг/ч у доношенных.

Продолжительность курса и кратность введения:

- *при тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваниях* 3—5 введений ежедневно или через день (курсовая доза 2,0—2,5 мл/кг для отечественного ИГВВ и 1,5 мл/кг - для импортных препаратов);
- *при инфекционно-воспалительных заболеваниях, развивающихся у новорожденны с критически низким уровнем содержания IgG в сыворотке крови,* — до восстановл ния концентраций IgG не ниже 4—6 г/л;
- *при иммунных цитопениях (тромбоцитопения, нейтропения, гемолитическая анемия)* ежедневное введение в течение 5 дней (курсовая доза 2 г/л).

Своевременное включение препаратов стандартных ИГВВ в комплексное лечение неонатального сепсиса сопровождается выраженным терапевтическим эффектом.

3.2.2. Профилактическое назначение стандартных ИГВВ и режим дозирования:

1. Недоношенным детям с критически низким уровнем содержания IgG в сыворотке крови (3 г/л и ниже).

2. Недоношенным детям с дыхательными нарушениями неинфекционного генеза (БГМ, ателектазы, массивная аспирация околоплодных вод), составляющим группу высокого риска по развитию бактериальной пневмонии или нозокомиальной инфекции другой локализации, а также генерализации инфекционного заболевания.

Режим дозирования стандартных ИГВВ для использования в профилактических целях:

Суточная доза: 400 мг/кг.

Таблица 3

Характеристика отдельных препаратов стандартного (поливалентного) иммуноглобулина для внутривенного введения

Препарат, фирма-производитель	Форма выпуска	Способ хранения
ИНТРАГЛОБИН Ф («BIOTEST PHARMA, GMBH», Германия)	5% раствор для инъекций (флаконы); 50 мл, 100 мл	Хранить при температуре от +2 до +8°С
ИММУНОГЛОБУЛИН НОРМАЛЬНЫЙ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ («Имбис», Россия)	5% раствор для инъекций (бутыли); 10 мл, 25 мл, 50 мл	Тоже
ИММУНОГЛОБУЛИН («B1OCHEMIEGMBH», Австрия)	Лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора (флаконы); 0,5 г, 1,0 г; 3,0 г; 6,0 г в комплексе с растворителем	Тоже
БИОВЕН В.И. («PHARMA BIAJINI SPA», Италия)	Лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора (флаконы); 0,5 г /10 мл; 1,0 г/20 мл; 5,0 г/100 мл в комплексе с растворителем	Тоже
ВИГАМ-ЛИКВИД(Вю products laboratory, Великобритания)	Раствор для внутривенного введения (флаконы); 5,0 г/100 мл	Тоже
ВИГАМ-С (Bio products laboratory, Великобритания)	Лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора (флаконы); 2,5 г/50 мл, 5,0 г/100 мл в комплексе с растворителем	Тоже
ОКТАГАМ («ОКТАРНАРМА, AG», Швейцария)	*5%* раствор для инъекций (флаконы); 50 мл, 100 мл, 200 мл	Хранить в защищенном от света месте. Срок хранения — 2 года при температуре от +2° до +25°С и 3 года - при температуре от +2° до +8°С
САНДОГЛОБУЛИН («Novartis PHARMA services», Швейцария)	Лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора (флаконы); 0,5 г, 1,0г, 3,0 г, 6,0 г, 12,0 г з комплексе с растворителем	Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше +25°С. Не замораживать. Срок хранения — 4 года
ЭНДОБУЛИН («IMMUNO AG», Австрия)	Лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора (флаконы); 0,5 г/10 мл, 1,0 г/20 мл, 2,5 г/50 мл, 5,0 г/100 мл, 7,5 г/150 мл, 10 г/200 мл в комплексе с растворителем	Хранить при температуре от +2" до +8°С. Срок хранения — 2 года

Способ введения — внутривенное введение при помощи инфузионного насоса или капельно.

Скорость введения:

- 1 мл/кг/ч в первые 15 мин введения. При отсутствии симптомов анафилаксии дальнейшее введение осуществляется со скоростью:
  - — 2–3 мл/кг/ч у недоношенных детей;
  - - 4-5 мл/кг/ч у доношенных новорожденных детей.

Продолжительность курса и кратность введения:

1–3 введения ежедневно или через день.

Существуют схемы введения препаратов стандартных ИГВВ недоношенным детям с массой тела при рождении менее 1200 г 1 раз в неделю в течение первого месяца жизни. При этом первое введение осуществляется в первые 48 ч жизни ребенка, независимо от наличия или отсутствия у него клинико-лабораторных признаков инфекционного заболевания.

У новорожденных детей с критически низким уровнем содержания IgG в сыворотке крови - до достижения концентрации не ниже 4-6 г/л.

При профилактическом назначении ИГВВ детям с массой тела ниже 1500 г, поданным некоторых авторов, отмечается снижение частоты возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний на 9–9

4. *Иммуноглобулины для внутривенного введения, обогащенные антите класса IgM (пентаглобин)*

Пентаглобин — единственный представитель данной группы иммуноглобулиновых препаратов для внутривенного введения; содержит антитела всех важнейших циркулирующих классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA). Пентаглобин — поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека, обогащенный антителами класса IgM.

Установлено, что полимерная структура антител класса IgM способствует их более сильной агглютинации с бактериальными антигенами. IgM также обладает более выраженной преципитирующей и опсонической активностью. Иммунные комплексы в виде IgM+бактерии значительно легче распознаются фагоцитами и быстрее элиминируются. Установлено, что фагоцитоз при индуцировании IgM в 1000 раз активнее, чем при опсонировании IgG. Антитела класса IgM также значительно активнее запускают комплементзависимый цитолиз бактерии. Одна молекула IgM способна уничтожить одну бактерию, тогда как для достижения такого же результата требуется не менее 2000 молекул IgG. Кроме того, антитела к грамотрицательным возбудителям и эндотоксину грамотрицательных бактерий сконцентрированы в иммуноглобулиновой фракции IgM. Это особенно важно учитывать у новорожденных детей, так как в антенатальный период плоду через плаценту от матери передаются только антитела класса IgG. Антитела класса IgM через плаценту не проходят, что, наряду с низкой способностью организма новорожденного синтезировать собственные иммуноглобулины, служит причиной недостаточной его защищенности от грамотрицательных возбудителей.

4.1. Показания к назначению:

- тяжелые бактериальные инфекции;
- сепсис у новорожденных и детей раннего возраста;
- профилактика инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями и высоким риском развития гнойно-септических заболеваний;
- заместительная терапия при первичных и вторичных иммунодефицитах.

4.2. Режим дозирования и форма выпуска

Независимо от характера заболевания пентаглобин назначается из расчета:

' Новорожденные и грудные дети — 3-5 мл/кг массы тела в сутки.

Продолжительность курса терапии и режим введения:

- Пентаглобин вводят ежедневно в течение 3 дней или через день.
- Необходимость повторного введения зависит от клинического течения болезни.

Обязательным условием правильного применения пентаглобина является соблюдение рекомендуемой скорости введения препарата.

Пентаглобин вводят внутривенно со следующей скоростью:

- Новорожденные и грудные дети — не более 1,7 мл/кг/ч при помощи инфузионного насоса.

Форма выпуска:

Пентаглобин выпускают в виде *5%* раствора в ампулах по 10 мл и 20 мл, а также во флаконах по 100 мл.

Правила хранения: в защищенном от света месте при температуре 2-8°С. Не замораживать!

Срок хранения: 2 года.

5. *Специфические (гипериммунные) ИГВВ*

В данную группу входят препараты, содержащие высокие титры антител IgG против определенных антигенов. Технология приготовления этих препаратов заключается в том, что для их получения отбираются доноры с естественными высокими титрами антител против определенных возбудителей (цитомегаловирус, вирус гепатита В) либо доноры, заранее иммунизированные против определенного микроорганизма (стафилококк), а не производится искусственное обогащение препаратов необходимыми иммуноглобулинами.

Как уже указывалось выше, в России зарегистрированы и разрешены к применению следующие гипериммунные (специфические) иммуноглобулины для внутривенного введения: противоцитомегаловирусный — цитотект («BIOTEST PHARMA, GMBH», Германия), против гепатита В - гепатект («BIOTEST PHARMA, GMBH», Германия), **антистафилококковый** иммуноглобулин («Биомед НПО», Россия).

5. /. *Специфический противоцитомегалический иммуноглобулин для внутривенного введения (цитотект)*

Долгие годы терапия тяжелых форм внутриутробной цитомегаловирусной инфекции строилась только по синдромальному принципу, так как эффективные анти-ЦМВ виростатики (ганцикловир, фоскарнет, цидофовир) обладают выраженной токсичностью и официально запрещены для использования в неонатологии. Цитотект существенно отличается от виростатиков отсутствием токсичности и хорошей переносимостью, что позволяет использовать его как этиотропное лекарство в комплексной терапии острой ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста.

Показания к назначению у детей:

- острая цитомегаловирусная инфекция у недоношенных, новорожденных и грудных детей;
- профилактика и лечение ЦМВИ у детей с первичными и вторичными иммунодефицитами;
- профилактика и лечение ЦМВИ у серонегативнгх детей-реципиентов после трансплантации костного мозга или внутренних органов.

Режим дозирования и формы выпуска:

Цитотект выпускают в виде 10% раствора, готового к применению. При манифестных формах ЦМВИ препарат назначают из следующего расчета:

- по 2 мл/кг/сут. через день, на курс — 3-5 введений или
- по 4 мл/кг/сут. через каждые 3 дня — в 1-й день терапии, на 5-й и на 9-й день. В дальнейшем суточную дозу снижают до 2 мл/кг/сут. и в зависимости от клинической симптоматики и активности инфекционного процесса вводят еще 1—3 раза с тем же интервалом.

Следует также отметить, что хотя цитотект считается антицитомегаловирусным гипериммунным препаратом, в его составе содержатся в высоком титре нейтрализующие антитела к другим вирусам группы герпеса. Цитотект содержит приблизительно в 10 раз больше противовирусных антител по сравнению со стандартными иммуноглобулинами.

Цитотект выпускают в виде 10% раствора в ампулах по 10—20 мл, флаконах по 50 мл.

Хранить его следует в защищенном от света месте при температуре от +2 до +8°С. Не замораживать! Срок хранения — 2 года.

5.2. Специфический иммуноглобулин для внутривенного введения против гепатита В (гепатект)

Учитывая высокие темпы роста распространенности гепатита В, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1992 г. поставила задачу включить иммунопрофилактику данного заболевания в национальные программы иммунизации. Решением Всемирной ассамблеи по здравоохранению (1994) национальные органы охраны здоровья должны предпринять все необходимые профилактические меры для снижения числа вирусоносителей гепатита В среди детей на 80%.

При этом особое внимание должно уделяться новорожденным, родившимся от матерей-носительниц вируса гепатита В. Согласно рекомендациям ВОЗ (1994), наиболее эффективной стратегией иммунопрофилактики гепатита В является активно-пассивная иммунизация новорожденных (одновременно применение вакцины против гепатита В и введение специфического иммуноглобулина против гепатита В). При этом, если иммуноглобулин и вакцину вводят детям не позднее 12 ч после рождения, эффективность иммунопрофилактики при разных схемах вакцинации составляет 97,6—100%.

В тех случаях, когда ребенок, рожденный от матери-носительницы вируса гепатита В, из-за тяжести состояния не может быть вакцинирован против гепатита В сразу после рождения, показано как можно более раннее введение специфического иммуноглобулина против гепат ита В *(NB! Не позднее 12 ч после рождения)* с обязательным проведением активной иммунизации после стабилизации состояния.

Показания для применения гепатекта у новорожденных:

- профилактика гепатита В у новорожденных, родившихся от матерей-носительниц HbsAg, с использованием наряду с иммуноглобулином противогепатитной вакцины (активно-пассивная иммунизация);
- экстренная профилактика гепатита В при инфицировании медицинскими инструментами или непосредственном контакте слизистых оболочек с инфицированными биологическими жидкостями (слюна, моча, кровь и т.д.).

Режим дозирования:

У новорожденных для профилактики гепатита В непосредственно после рождения гепатект вводят однократно внутривенно медленно (через инфузионный насос) из расче-

та 0,4 мл/кг массы тела ребенка, но не менее 2 мл до или одновременно с вакцинацией против гепатита В.

Форма выпуска и способ хранения:

Гепатект выпускают в виде 10% раствора в ампулах по 2 мл (100 МЕ) и 10 мл (500 МЕ).

Хранить в защищенном от света месте при температуре от +2 до +8°С. Не замораживать! Срок хранения — 2 года.

6. Безопасность и переносимость иммуноглобулинов для внутривенного введения, побочные реакции при их использовании

ИГВВ являются лекарственными средствами с высоким уровнем безопасности и характеризуются хорошей переносимостью, особенно в неонатальном периоде. Побочные и нежелательные эффекты ИГВВ, суммарно представленные в таблице 4, встречаются крайне редко.

Пирогенные реакции при использовании ИГВВ встречаются, как правило, в изолированном виде. Лихорадка, рвота, головная боль и вазомоторные нарушения в подавляющем большинстве случаев связаны либо с индивидуальной непереносимостью компонентов препарата, либо с увеличением скорости введения или нарушением правил хранения препарата. Анафилактические реакции могут иметь истинный атопический генез (IgE-обусловленная анафилаксия) или быть связанными с анти-IgA антительной реакцией, развивающейся у детей с селективным дефицитом IgA.

В случаях повышения рекомендуемых доз из-за увеличения осмолярности раствора, приготовленного из лиофилизированного концентрата, возможно развитие обратимой почечной недостаточности.

Механизм развития асептического менингита (не путать с инфекционным!) до настоящего времени не уточнен, хотя высказываются предположения о возможном транзиторном влиянии на мозговые оболочки содержащихся в препаратах данной группы растворенных молекул HLA-системы, цитокинов или специфических антител.

При использовании сверхвысоких доз ИГВВ описаны гемолитическая анемия и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, в генезе которых предполагают изоиммунные реакции — влияние аНТН-RhD-антител или групповых (АВ0) гемолизинов на эритроциты реципиента.

Таблица 4

Побочные реакции при использовании иммуноглобулинов для внутривенного введения

1. *Связанные с индивидуальными реакциями реципиента на компоненты препарата:*
   - изолированные пирогенные реакции;
   - пирогенные реакции+системные проявления;
   - анафилактические реакции.
2. *Связанные с нарушением рекомендуемой скорости введения препарата или повышением концентрации препарата:*
   - вазомоторные реакции;
   - транзиторная почечная недостаточность.
3. *Связанные с превышением рекомендуемой дозы:*
   - гемолитическая анемия;
   - ДВС-синдром;
   - блокада системы мононуклеарных фагоцитов.
4. *Асептический менингит.*
5. *Связанные с риском инфицирования пациента при нарушении технологий приготовления препаратов и инактивации вирусов.*

Как следует из представленных данных, подааляющее большинство серьезных реакций возникает из-за нарушения техники введения препаратов (превышение рекомендуемой дозы, скорости введения или повышение концентрации). Поэтому препараты, выпускаемые в форме готовых к применению растворов, имеют существенное преимущество перед препаратами-лиофилизатами.

6.1. Неотложная помощь при развитии побочных и нежелательных реакций при использовании препаратов ИГВВ

Во всех случаях необходимо проанализировать соблюдение правил введения препарата, прекратить его введение.

6.1.1. Неотложная помощь при развитии пирогенных реакций

При развитии у новорожденного ребенка пирогенных реакций, связанных с применением ИГВВ, необходимо использовать:

- Физические методы охлаждения (распеленать ребенка, обтереть его спиртовым раствором — соотношение водахпирт - 1:1, снизить температуру в инкубаторе).
- Фармакологические методы охлаждения:
  — анальгин (метамизол) 25% — 0,02-0,04 мл/кг *(по мнению автора, анальгин не следует применять, лучше парацетамол в свечах или бруфен парентерально!);*
  — димедрол 1% — 0,05 мл/кг/сут.

6.1.2. Неотложная помощь при развитии аллергической сыпи

При появлении на коже новорожденного, получающего препараты **ИГВВ, элементов** аллергической сыпи необходимо использовать один из перечисленных **антигистаминных** препаратов:

- димедрол (дифенгидрамин) 1% — 0,05 мл/кг/сут. (в 3 приема);
- супрастин (хлоропирамин) 2% — 0,03 мл/кг — 3 раза в день;
- пипольфен (прометазин) 2,5% — 0,05 мл/кг — 3 раза в день.

6.1.3. Неотложная помощь при развитии вазомоторных нарушений

Развитие гемодинамических нарушений (тахикардия, повышение артериального давления и др.) связано, как правило, с нарушением скорости введения и режима дозирования ИГВВ. Для оказания неотложной помощи необходимо:

- снизить скорость инфузии до рекомендуемых значений;
- уменьшить объем инфузии.

6.1.4. Неотложная помощь при развитии анафилактического шока

Развитие анафилактического шока при использовании ИГВВ связано с острой аллергической или псевдоаллергической реакцией на компоненты препарата. Проявлениями шока у новорожденного являются:

- снижение среднего АД — менее 30 мм рт.ст.;
- одышка и/или тахипноэ;
- беспокойство, возбуждение ребенка с последующим снижением церебральной активности.

Для купирования анафилактического шока показано:

1. Прекращение введения препаратов ИГВВ.

2. Смена инфузионной системы.

3. Одномоментное введение

антигистаминных препаратов (любого из перечисленных):

- димедрол (дифенгидрамин) 1%—0,05 мл/кг/сут. (в 3 приема);
- супрастин (хлоропирамин) 2%—0,03 мл/кг — 3 раза в день;
- пипольфен (прометазин) 2,5%—0,05 мл/кг — 3 раза вдень;

кортикостероидов (любого из перечисленных):

- гидрокортизон 5-25 мг/кг;
- дексаметазон 0,5—1,0 мг/кг;
- преднизолон 1–5 мг/кг;

адреналина 0,1%—0,1—0,2 мкг.

4. При нарушениях дыхания — санация верхних дыхательных путей, оксигенотерапия через маску. При неадекватном самостоятельном дыхании — интубация и проведение искусственной вентиляции легких (PIP — 20—25 мБ, PEEP — 2 мБ, концентрация кислорода — 40%, частота дыханий 30—40 в 1 мин) — под контролем сатурации и/или газов крови.

5. Инфузионная терапия для поддержания объема циркулирующей крови, нормализации микроциркуляции и профилактики сладжирования эритроцитов:

- инфукол ГЭК 6% раствор — 15 мл/кг/сут.;
- глюкоза 10% или физиологический раствор — 60-80 мл в сутки, если нет другого.

Струйно вводят 1/4-1/2 стартового раствора.

После стабилизации АД - переход на капельное введение с расчетом скорости и объема введения на сутки — под контролем показателей гемодинамики, прибавки массы тела, диуреза.

При сохранении артериальной гипотензии и развитии острой почечной недостаточности показано введение *допамина* — 4 мкг/кг/мин.

При стабилизации АД, но сохраняющихся микроциркуляторных нарушениях для «нейровегетативной блокады» показано введение *дроперидола* — 0,5—1,0 мг/кг в течение 6-8 ч.

При развитии гиперкоагуляции — гепарин 100—300 ЕД/кг/сут.

При явлениях гипокоагуляции доза гепарина должна быть снижена до 30-50 ЕД/кг/сут.

6. Для ингибирования эффекта эндогенных протеаз — *трасилол* 500-1000—2000 ЕД/сут.

7. Коррекция метаболического ацидоза — *4% раствором гидрокарбоната натрия* из расчета:

Количество 4% раствора гидрокарбоната натрия (мл) = BE χ массы тела (кг): 4.

7. Противопоказания для применения ИГВВ

Противопоказаниями для применения ИГВВ являются:

- Иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся отсутствием или резким снижением концентрации IgA, в связи с возможным наличием аутоантител к IgA в сыворотке крови ребенка.
- Анафилактический шок или тяжелые системные реакции на введение иммуноглобулинов в анамнезе (независимо от способа введения внутримышечно или внутривенно).

Алгоритм выбора препаратов иммуноглобулинов дан в таблице 5.

Таблица 5

Алгоритм выбора препаратов ИГВВ в педиатрии

Клинические показания	Группа ИГВВ	Торговые названия препаратов
• Врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния • Иммунопатологические заболевания (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Кавасаки и др.)	ИГВВ, содержащие антитела класса IgG	Интраглобин, Биовен, Иммуноглобулин нормальный для внутривенного введения
• Сепсис и тяжелые бактериальные инфекции у новорожденных и детей раннего возраста • Профилактика инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями и высоким риском развития гнойно-септических заболеваний	ИГВВ, содержащие антитела класса IgG и IgM	Пентаглобин
• Острая цитомегаловирусная инфекция у недоношенных новорожденных и грудных детей • Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей с первичными и вторичными иммунодефицитами • Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у серонегативных детей-реципиентов после трансплантации костного мозга или внутренних органов	Специфические ИГВВ, содержащие антицитомегаловирусные антитела класса IgG	Цитотект
• Новорожденные от матерей-носителей вируса гепатита В (для пассивно-активной иммунопрофилактики)	Специфические ИГВВ, содержащие антитела класса IgG против гепатита В	**Гепатект**

Глава XXVII. БОЛЬ И ОБЕЗБОЛИВАНИЕ В НЕОНАТОЛОГИИ

Боль — это неприятный чувственный или эмоциональный опыт, связанный с настоящим или потенциальным повреждением тканей, или описанное словами такое повреждение. Боль всегда субъективна, и каждый индивидуум использует при ее описании слова в соответствии с опытом предшествующей жизни (Международная ассоциация по изучению боли, 1979). Общие сведения о боли, о болевом синдроме у детей — см. учебник «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002). В.И.Даль различал два варианта боли — физическую и душевную (о перинатальной психологии — см. гл. III).

Вплоть до середины 1970-х годов существовало убеждение, что новорожденные не способны воспринимать физическую боль вследствие незрелости периферических болевых рецепторов, ЦНС и неполной миелинизации проводящих волокон, хотя еще Гиппократ полагал, что новорожденные чувствительнее к боли, чем более старшие дети и взрослые. Только в течение последних двух десятилетий медикам удалось получить подтверждение того, что новорожденные чувствуют боль, и необходимо, чтобы медицинское вмешательство облегчило ненужное страдание.

Основными причинами неадекватной анальгезии в неонатальном периоде являются отсутствие общепринятых простых методов оценки тяжести болевого синдрома у новорожденных, более редкое, чем у взрослых, использование наркотических анальгетиков из-за боязни побочных эффектов. Возросший интерес к этой проблеме в последние годы объясняется выявленными тяжелыми последствиями неконтролируемой боли, перенесенной в период новорожденное™. K.J.S.Anand и соавт. (1987, 1990) изменили эти представления. Они показали, что у недоношенных новорожденных, подвергающихся хирургическому вмешательству с обычной минимальной анестезией, развиваются значительно более сильные стрессовые реакции (определяемые как возрастание концентрации катехоламинов, гормона роста, глюкагона, кортикостероидов). В результате у них наблюдается больше послеоперационных осложнений, увеличиваются длительность госпитализации и смертность по сравнению с новорожденными, получившими полную анестезию (фентанил).

Развитие структур, участвующих в передаче болевого ощущения, начинается на 6-й неделе гестации, когда формируются межнейрональные связи между клетками дорсальных рогов мозгового ствола, где на 12—26-й неделе развития появляется Р-вещество, которое участвует в передаче болевого импульса. На 8—14-й неделе обнаруживается большинство нейропептидов и других веществ, являющихся нейротрансмиттерами болевого ощущения. Допплер-ультрасонографическое исследование обнаруживает изменения мозгового кровотока в ответ на инвазивное вмешательство с 18-й недели гестационного возраста.

К 20-й неделе развиты практически все чувствительные рецепторы, в том числе кожи и слизистых; в коре каждого полушария головного мозга уже содержится нормальное количество нейронов (10 млрд.). К 24-й неделе постконцептуального возраста, как правило, сформированы ноцицептивные рецепторы, развиты все синаптические связи в коре головного мозга. Завершение полного формирования ноцицептивной системы происходит к 30-й неделе. К этому же возрасту заканчивается формирование синаптических связей между чувствительными нервными окончаниями и спинным мозгом.

К особенностям болевой реакции у новорожденных относят гиперальгезию — генерализованный характер ответа на болевое раздражение, который максимально выражен у недоношенных детей. Новорожденный гораздо быстрее «привыкает» **к** повторяющемуся болевому раздражителю или **к** продолжительной боли за счет истощения функции симпатической нервной системы. Незрелая нервная система не способна **к** продолжительному сопротивлению, к стрессу (если новорожденный не проявляет реакции на стресс, это еще не значит, что ему не больно). У недоношенных детей все болевые реакции внешне проявляются гораздо слабее, чем у доношенных детей. В настоящее время полагают, что боль, перенесенная в период новорожденное™, нарушает развитие системы ноцицепции и приводит к необратимым функциональным и структурным изменениям в ЦНС, тем самым изменяя «программу» ответа на боль в будущем. Все это имеет поздние поведенческие и психологические последствия. Установлено, что после проведения без обезболивания обрезания у мальчиков в течение 6 мес. сохраняется повышенная восприимчивость к боли.

Причины боли у новорожденных

Различные заболевания:

- родовые травмы (травмы шейного отдела позвоночника, переломы ключиц и других костей, гематомы и др.);
- гнойно-воспалительные заболевания, и прежде всего менингит и менингоэнцефалит, остеомиелит;
- некротический энтероколит;
- перитонит;
- внутричерепные кровоизлияния, окклюзионная гидроцефалия;
- врожденные пороки развития (гастрошизис, грыжи и др.).

Медицинские вмешательства:

- хирургические операции;
- болезненные процедуры (инъекции, пункции и катетеризация сосудов, дренирование плевральной полости, перикарда, суставной сумки, интубация трахеи и отсасывание содержимого трахеи, забор крови из пятки, смена пластыря, повязок);
- искусственная вентиляция легких.

Болевые реакции новорожденных

Поведенческие:

- отсутствие контакта с осматривающим **(безразличие) и/или вздрагивания** от дотрагивания, тремор;
- отказ от еды, срыгивания, рвота;

- вскрикивания, стоны или более или менее продолжительный неэмоциональный, раздраженный, монотонный крик;
- плач (важно различать характер плача — эмоциональность, громкость, тональность, продолжительность, периодичность);
- болевые гримасы (сморщенный лоб, нахмуренные брови, дрожь подбородка, полузакрытые глаза, углубление носогубного треугольника);
- гипертонус конечностей и сжатые в кулак руки, спонтанный рефлекс Моро, опистотонус или гипотонус конечностей и вялость;
- отсутствие спонтанной двигательной активности или локальное обездвиживание (например, конечности при переломах или остеомиелите);
- вышеупомянутые голосовые и мимические реакции при пассивных движениях (например, при взятии на руки у ребенка с травмой шейного отдела позвоночника или при пассивных движениях поврежденной конечности).

Меньшая встречаемость элементов общей двигательной активности и некоторых показателей лицевой активности у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными, по-видимому, свидетельствуют об ограниченных энергетических ресурсах.

Физиологические:

- изменения частоты и ритма сердечных сокращений, частоты и механики дыхания (обычно тахикардия и тахипноэ, но возможны и приступы апноэ);
- повышение артериального давления;
- снижение Po_2 и повышение $Pco2$ в крови;
- снижение сатурации тканей;
- быстрая охлаждаемость;
- повышение внутричерепного давления;
- метеоризм;
- потливость ладоней;
- бледность или пятнистость кожи;
- расширение зрачков.

Нейроэндокринные и обменные:

- увеличение синтеза и высвобождения катехоламинов, эндорфинов, глюкокортикоидов, глюкагона, кортизола (изменение уровня кортизола в плазме, моче и слюне) и снижение секреции инсулина и тиреоидного гормона;
- увеличение ренииновой активности плазмы;
- гипергликемия;
- метаболический ацидоз за счет увеличения уровней лактата, пирувата, кетоновых тел;
- катаболическая направленность обмена, отрицательный азотистый обмен и отсутствие прибавок массы тела.

Способы оценки боли

«Боль является субъективным опытом, поэтому самооценка болевого синдрома заслуживает доверия», — считают специалисты Американской академии педиатрии. Однако новорожденный еще не может ничего выразить словами. Вот почему колоссальную роль в распознавании и оценке болевого синдрома у него играет способность врача правильно интерпретировать клинические дан-

ные. Причем, как правило, физиологические параметры оценки боли менее надежны, чем поведенческие реакции младенца в ответ на боль. Исходя из этого, в настоящее время разработано и широко используется несколько *шкал* оценки боли, опирающейся в основном на поведенческие реакции новорожденного.

На наш взгляд наиболее удачная шкала оценки боли у новорожденных разработана во Франции (табл. 27.1).

Лечение

Цели ведения болевого синдрома:

1. Минимизировать боль (продолжительность, интенсивность и тяжесть побочных явлений).

2. Помочь ребенку справиться с болевыми ощущениями и воспрепятствовать накоплению «болевого опыта».

Таблица 27.1

Шкала оценки острой боли у новорожденных, основанная на наблюдении за поведением ребенка *(Douleur Aigue du Nouveau-ne - DAN)*

(Carbajal R., Paupe A. et al., Arch. Pediatr. 1997; 4: 623-628)

Показатель	Оценка	Балл
Выражение лица	Спокойное	0
	Хнычет, открывает и закрывает глаза	1
	Гримаса плача:* умеренная, эпизодическая	2
	Гримаса плача: умеренная	3
	Гримаса плача: практически постоянная	4
Движения конечностей	Спокойные, плавные	0
	*Эпизодически беспокойство**,* затем успокаивается	1
	Умеренное *беспокойство*	2
	Выраженное постоянное *беспокойство*	3
Плач (неинтубированные новорожденные)	Не плачет	0
	Периодические стоны	1
	Периодический плач	2
	Длительный плач, «завывания»	3
Эквиваленты плача (интубированные новорожденные)	Не плачет	0
	Беспокойные взгляды	1
	Жестикуляция, характерная для периодического плача	2
	Жестикуляция, характерная для постоянного плача	3

* *Гримаса плача* — зажмуривание глаз, насупливание бровей, носогубная складка

** *Беспокойство* — педалирование, вытягивание и напряжение ног, растопыривание пальцев, хаотичные движения рук.

Интерпретация: минимум — 0 (нет боли); максимум — 10 (самая сильная боль).

Таблица 27.2

Лист контроля эффективности обезболивания

Пациент/часы													
Сон во время данного часа	Не спит	2											
	Дремлет по 5-10 мин	1											
	Дремлет по 10 минут и более	0											
Гримаса	Выражена	2											
	Слабо выражена	1											
	Спокойное выражение лица	0											
Плач	Болезненный крик	2											
	Громкий, высокая тональность	1											
	Периодический, может прерываться	0											
Спонтанная двигательная активность	Постоянное возбуждение	2											
	Периодическое беспокойство	1											
	Нормальная моторная активность	0											
Ответ на стимуляцию	Тремор, клонические движения, спонтанный рефлекс Моро	2											
	Бурная реакция на любую стимуляцию	1											
	Адекватная реакция, лежит спокойно	0											
Сгибание пальцев	Постоянно сжаты в кулаки	2											
	Периодически сжимает в кулаки, можно разжать	1											
	Отсутствует	0											
Сосание	Рефлекс отсутствует или нарушен	2											
	Периодически (3—4 раза) бросает сосать и плачет	1											
	Сильное, ритмичное, спокойное	0											
Мышечный тонус	Выраженный гипертонус	2											
	Умеренный гипертонус	1											
	Нормальный	0											
Продолжительность плача	Более 2 мин	2											
	Успокаивается после 1 мин	1											
	Успокаивается менее чем за 1 мин	0											

Таблица 27.2 (продолжение)

Пациент/часы													
Сердечный ритм	На 20 уд./мин выше возрастной нормы	2											
	На 10 уд./мин выше возрастной нормы	1											
	В пределах возрастной нормы	0											
Среднее артериальное давление	На 10 мм рт.ст. выше возрастной нормы	2											
	На 5 мм рт.ст. выше возрастной нормы	1											
	В пределах возрастной нормы	0											

ИТОГО

0-5 баллов - хорошее обезболивание.

Нефармакологические методы ведения боли:

- Избегать чрезмерного освещения ребенка (закрыть пеленкой инкубатор, при фототерапии и нахождении на обогреваемом столике прикрыть глаза ребенка, использовать концентрированные источники света).
- Предохранять от избыточного шума — звуков (радио, голос, монитор), превышающих 70 децибелл.
- Избегать чрезмерных рутинных осмотров и процедур (например, резких пассивных движений ребенка после сна).
- Своевременный туалет и смена мокрых и загрязненных пеленок.
- Поддерживать у ребенка чувство «безопасности», «нужности» его и «сочувствия» со стороны окружающих взрослых, привлекая мать, и постоянно находящегося вокруг него медицинского персонала с «доминантой на ребенка» (см. гл. II):
  - — взятие на руки, поглаживание, ласковый разговор и взгляд;
  - — осуществление инвазивных процедур только подготовленным персоналом;
  - — увеличение периодов отдыха между болезненными процедурами;
  - — нежное пеленание, поддержка удобного ребенку положения тела валиками; иммобилизация шейного отдела позвоночника при родовой травме, иммобилизация конечностей при переломах;
  - — анальгезия сахарозой.

С 1991 г. опубликованы результаты 14 проспективных рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований; все они подтвердили, что сахароза эффективно уменьшает боль во время различных болезненных процедур (использовались разные шкалы оценки болевого синдрома); сахароза дает анальгетический эффект у новорожденных (при назначении до болезненной процедуры) (Acharya A.B. et al., 2003). Практические рекомендации по применению сахарозы для анальгезии болезненных процедур:

Оптимальный раствор — 25 г сахарозы на 100 мл стерильной воды или 25% раствор глюкозы.

Техника. За 2 мин до процедуры дайте ребенку высосать небольшое количество раствора сахарозы (2 мл), затем повторите это несколько раз во время процедуры либо за 2 мин до процедуры медленно введите 5—10 мл раствора сахарозы на язык, а в течение самой процедуры дайте ребенку сосать соску (пустышку).

Медикаментозное лечение боли осуществляют при помощи как наркотических, так и ненаркотических анальгетиков.

Наркотические анальгетики

ФЕНТАНИЛ

Седатация и анальгезия: 1—2 мкг/кг внутривенно медленно струйно каждые 2—4 ч. Микроструйная (постоянная) инфузия 1—5 мкг/кг/ч.

Анестезия: 20—50 мкг/кг.

МОРФИН

Анальгезия: 100 мкг/кг внутривенно медленно или внутримышечно каждые 10—12 ч. Инфузия при выраженной боли: внутривенно болюсно 100 мкг/кг за 1 ч, затем 10—15 мкг/кг/ч (у детей, находящихся на ИВЛ, — болюсно 240 мкг/кг и через 1 ч — 20 мкг/кг/ч).

Назначая наркотические анальгетики, нужно хорошо представлять как положительные, так и отрицательные моменты их применения.

Положительные стороны:

- огромный опыт применения;
- хороший обезболивающий и седативный эффекты;
- отсутствие существенного влияния на гемодинамику;
- умеренное дилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения.

Отрицательные стороны:

- возможность респираторной депрессии вплоть до апноэ;
- быстрое введение фентанила или его передозировка могут вызывать ригидность грудной клетки;
- угнетение перистальтики кишечника;
- большие дозы морфина вызывают артериальную гипотензию;
- у детей с БЛД возможно затруднение дыхания за счет усиления спазма дыхательных путей;
- толерантность, привыкание и синдром отмены при длительных инфузиях.

В случае развития побочных эффектов необходимо иметь под рукой препараты-антагонисты наркотических анальгетиков:

Налоксон — препарат выбора как опиатный антагонист, используется с 1960 г., доказана безопасность у детей. *Флумазенил* — используется с 1987 г., доказана безопасность у детей. *Налмефен* — новый опиатный антагонист длительного действия, используется с 1995 г., доказана безопасность у взрослых и в одном исследовании — у детей.

В английском фармакологическом справочнике «Neonatal Formulary» (в русском переводе «Современная терапия в неонатологии», М., МЕДпресс, 2000) написано: «В настоящее время известно, что физическая зависимость редко развивается при назначении опиатов с обезболивающей ли успокаивающей целью, а физиологическая зависимость никогда не развивается у ново-

рожденных (хотя длительное применение опиатов может привести к развитию устойчивости, требующей для достижения того же эффекта введения больших доз препарата). Медленное прекращение применения опиатов может свести к минимуму физиологические изменения, вызываемые физической зависимостью; развитие синдромов отмены наблюдается только при внезапном прекращении длящегося более 1–2 нед. лечения». При применении опиатов более 1 нед. дозу уменьшают на 20% в первые 24 ч и далее — на 10% каждые 8—12 ч.

Ненаркотические анальгетики

ПАРАЦЕТАМОЛ

10—15 мг/кг каждые 4–6 ч внутрь; 20—25 мг/кг каждые 4–6 ч ректально.

ИБУПРОФЕН

5—10 мг/кг каждые 6–8 ч внутрь; 10 мг/кг внутривенно с повторными введениями в дозе 5 мг/кг через 24 и 48 ч (для закрытия артериального протока).

СЕДАТИВНЫЕ ГИПНОТИКИ

- Бензодиазепины:

— Диазепам — 0,1—0,3 мг/кг внутривенно, внутримышечно каждые 12—24 ч.

— Лоразепам — 0,1 мг/кг внутривенно медленно каждые 24 ч.

— Мидазолам — 0,2 мг/кг внутривенно медленно для премедикации и для седатации перед исследовательскими процедурами; внутривенная инфузия — 60 мкг/кг/ч.

— Пропофол — 3 мг/кг внутривенно; внутривенная инфузия — 50—200 мкг/кг/мин.

- Барбитураты:

— Фенобарбитал — 5—10 мг/кг, поддерживающая доза — 2,5 мг/кг каждые 12 ч.

— Кетамин — начальная доза — 1,0 мг/кг и далее инфузия со скоростью 500 мкг/кг/ч.

Для местной анестезии у новорожденных применяют:

- *ЭМЛА* (EMLA — англ. Eutectic Mixture of Local Anesthetics) — смесь 2,5% лидокаина и 2,5% прилокаина на основе крема. Используют за 30—60 мин для обезболивания люмбальной пункции и постановки внутривенного катетера.
- *Тетракаиновый крем* 4% (аметокаин); быстрое начало действия (30-40 мин).
- *Лидокаин.* Подкожное введение 1% лидокаина тонкой иглой (30G) перед люмбальной пункцией у новорожденных. Буферизация раствора лидокаина (в соотношении 1/10 разводят раствором бикарбоната 1 мэкв/мл) позволяет уменьшить время начала действия без влияния на эффективность и продолжительность анестезии. Избегайте внутрикожного введения!
- *Инстиллагель.* Гель на основе 2,5% лидокаина с противомикробным эффектом. Применяется для обезболивания при всех видах эндоскопии, при интубации трахеи.

На Западе ведутся активные разработки и клинические исследования оральных и интраназальных форм обезболивающих, таких, как оральный фентанил (лозенгенс) и интраназальный суфентанил.

Стратегия профилактики боли

1. Предвидьте боль. *Что больно для вас, больно **и** для новорожденного ребенка!* Труднее обезболить ребенка при выраженных болевых ощущениях, чем предотвратить их развитие.

2. Ограничение количества пункций, уколов и т.п. (за одну пункцию — забор большего числа анализов для микроаналитических методик).

3. Использование центральных катетеров (катетер-линия, пупочные венозный и артериальный катетеры, Broviac).

4. Отказ от инвазивного мониторинга, как только позволит состояние ребенка с переходом на транскутанный мониторинг.

5. Необходимо снизить частоту осмотров увеличенного «хирургического» живота ребенка, ибо хотя это медицински может быть и оправданно, но для ребенка болезненно.

6. Болезненные процедуры должен осуществлять наиболее подготовленный персонал.

7. Бережное удаление пластыря.

8. Обеспечение адекватной премедикации перед инвазивными процедурами.

9. Применение соответствующего атравматичного/малотравматичного оборудования и инструментария (маленькие иглы и т.п.).

10. Участие матери в выхаживании новорожденного с контактом «кожа к коже».

В заключение следует сказать:

- Боль может иметь неблагоприятные последствия (ранние и поздние).
- Боль является субъективным переживанием, и лечение ее очень индивидуально!
- Квалифицированная оценка тяжести болевого синдрома — залог эффективного лечения.
- Реализация стратегии профилактики боли обязательна в каждом неонатальном стационаре.
- Необходимо широкое использование местной анестезии при болезненных процедурах у новорожденных.
- Возможно применение анальгезии сахарозой при небольших болезненных процедурах. Например, 2 мл 25% сахарозы внутрь снижает длительность плача ребенка после пункции пятки.

Раздел «Обезболивание» в «Neonatal Formulary» заканчивается так: «При каких-либо сомнениях руководствуйтесь следующим правилом: *Поступайте с ребенком так, **как** вы **хотели, чтобы** поступали с **вами».***

Глава XXVIII. ИАТРОГЕНИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ

Иатрогения (от греч. ιατρος/йатрос — врач и γεννω/генно — порождать) — любая патология, возникшая в связи с профилактическими, диагностическими, лечебными мероприятиями или медицинским бездействием в момент необходимости активных действий. Сущность понятий «иатрогения» и иатрогении в педиатрии раскрыта в нашем учебнике «Детские болезни» (СПб: Питер, 2003, т. 1, с. 119—124), а здесь даны лишь представления об иатрогении в неонатологии.

В данной главе рассматриваются не профессиональные, профессионально-должностные правонарушения врачей и врачебные ошибки, юридически так трактуемые, а неумышленные и зачастую неизбежные повреждения функций и структур организма, вызванные медицинскими действиями. Примерами таких иатрогенных заболеваний в неонатальном периоде могут быть: ретинопатия недоношенных, бронхолегочная дисплазия, язвенно-некротический энтероколит (этих болезней практически не было еще в первой половине XX века!), сепсис у глубоко недоношенных детей, хотя, безусловно, у каких-то новорожденных в возникновении перечисленной патологии могут существенную роль играть и недочеты в тактике лечения. Ежегодно в мировой литературе публикуются 150—200 статей, в названии которых есть указания на неонатальную иатрогению.

Иатрогенные осложнения в неонатологии можно условно разделить на следующие группы:

- организационно-штатные;
- связанные с неоптимальной организацией окружающей среды для новорожденного;
- диагностические;
- терапевтические;
- этические и деонтологические.

Успех лечения новорожденных во многом зависит от того, насколько четко выполняются следующие условия (табл. 28.1).

Организационно-штатная иатрогения. Трехэтапная организация медицинской помощи новорожденным, принятая в нашей стране (родильный дом — отделение патологии новорожденных детской больницы — детская поликлиника), требует тщательной организации работы на каждом этапе. Приказами и указаниями Министерства здравоохранения РФ утверждены организационно-штатные нормативы этих трех этапов (правда, они рассчитаны на раздельное, а не совместное пребывание ребенка и матери в роддоме), но не меньшее значение имеет взаимодействие медиков, работающих на этих этапах, обеспечивающее непрерывность и преемственность медицинской помощи. *Врачи всех трех этапов должны работать «в одной упряжке, везущей» больного новорожденного.*

Таблица 28.1

Условия успешной терапии в неонатологии

1. Наличие хорошо организованной и четко функционирующей системы оказания медицинской помощи новорожденным и перинатологической службы в регионе.
2. Оптимальная организация окружающей среды (температурная защита — профилактика охлаждения и перегревания; охранительный режим; сведение к минимуму госпитальной перекрестной инфекции; участие матери на всех этапах медицинской помощи новорожденному).
3. Современное оборудование, позволяющее осуществлять адекватный контроль (клинический, лабораторный, аппаратный, бактериологический мониторинг), диагностику и лечение.
4. Соответствующие навыки персонала.
5. Охрана внутренней среды новорожденного (опасны ксенобиотики, полипрагмазия, массивные дозы медикаментов, гиперосмолярность, неадекватный темп внутривенных инфузий, инвазивные методы диагностики и лечения, в том числе длительно стоящие катетеры, гипероксия).
6. Учет наследственных, анте- и интранатальных особенностей, течения беременности, фармакотерапии матери.
7. Учет возраста, массы тела ребенка при рождении и пограничных состояний.
8. Превентивность терапии.
9. Неврологическая направленность.
10. Централизованное приготовление всех растворов и доставка в палату с пометкой, для какого больного предназначены.
11. Доверие матери медицинскому персоналу.
12. Использование методов лечения и лекарственных препаратов, полезность которых подтверждена методами доказательной медицины - EBM (Evidenced based medicine).
13. Перед назначением лекарственного препарата, особенно при сочетанной фармакотерапии, освежить свои знания либо по компьютерной программе, либо по книге (например, Neonatal Formulary, BMG, 1998 — в русском переводе: «Современная терапия в неонатологии». М., МЕДпресс, 2000).
14. Честная констатация иатрогении и врачебных ошибок, позволяющая постоянно совершенствовать акушерско-гинекологическую, неонатологическую службу региона и работу конкретных отделений и врачей.

В этом плане большое значение имеет создание ***автоматизированной системы консультативной помощи новорожденным,*** организация и современное оснащение машин «неонатальной скорой помощи», бригады которых работают в тесном контакте с неонатологами родильного дома, и отделения патологии новорожденных детской больницы.

Транспортировка новорожденных как из одного стационара в другой, так и внутри одной больницы — одно из важнейших организационных звеньев в системе оказания помощи больному новорожденному. Охлаждение, неадекватные ВВЛ или ИВЛ, инфузионная и прочая терапия, проводимая новорожденному на этапах транспортировки, могут свести на нет усилия врачей роддома и отделения патологии новорожденных. В каждом регионе, городе трехэтапная система оказания специализированной неонатологической помощи может и должна (!) иметь свои особенности, и они должны быть четко зафиксированы письменно. Только это позволяет делать анализ **и** совершенствовать со временем систему.

Вместе с тем оснащение родильных домов, бригад скорой помощи, детских больниц всецело находится в руках руководителей местных органов здравоохранения и государственной власти, а современное выхаживание новорожденных, особенно недоношенных, — это высокотехнологичный и дорогостоящий процесс. Самый высокообразованный неонатолог без современной техники нередко мало что может сделать. Поэтому *неонатологи должны все время «беспокоить власть имущих»,* разъясняя им, что достигнуть более низких показателей неонатальной смертности, заболеваемости, инвалидизации в регионе можно только путем организации перинатальных центров, закупки современного оборудования, аппаратуры, медикаментов для беременных женщин и новорожденных.

Современная медицинская техника требует не только умения врача пользоваться ею, но и технического (инженерного) ухода. Аппараты искусственной вентиляции, инфузионные насосы и прочая аппаратура — технические устройства, требующие подготовки к работе, постоянного контроля за ними, которые должны осуществляться не медиками, а лицами, имеющими техническое образование. При современной оплате труда в медицинских учреждениях найти людей на такую работу трудно, и все пытаются делать сами медики, а это неправильно, ибо ведет к иатрогенным осложнениям, хотя сами медицинские работники здесь ни при чем (?). О важности специализации медицинского персонала внутри отделения — смотри во второй главе.

Характернейшей чертой медицины нашего времени является широкое распространение и внедрение в клиническую практику не только современной техники, но и всевозможных диагностических и лечебных алгоритмов, протоколов, стандартов, разработанных и утвержденных национальными консенсусами, съездами, приказами министерства здравоохранения и т.д. Положительные стороны этого очевидны: ускорилось и стало более точным выявление патологии, появился непрерывный контроль ее динамики — мониторинг, увеличилась безопасность медицинских вмешательств, средний уровень медицинской помощи возрос и стал доступнее для большего количества пациентов, уменьшилась частота явной иатрогении и т.д. Однако при этом увеличивалось и отчуждение врача от больного, он меньше размышляет у постели больного, часто отсутствует индивидуальный подход к лечению конкретного человека, т.е. врач все больше лечит не больного, а болезнь, что повышает частоту неочевидной иатрогении. Все это отрицательные стороны. И все же *несовершенный порядок гораздо лучше любого беспорядка.* Крайне важно, чтобы каждый работающий неонатолог все эти алгоритмы, протоколы, стандарты и консенсусы в виде кратких мануалов (руководств, справочников), написанных с учетом местных условий и возможностей, имел на своем рабочем месте.

Один из видных американских неонатологов Ричард Вайнберг говорил (2002): «История неонатологии на Западе — учебник триумфов и трагедий, иллюстрирующих как успехи, так и слабость (недостаточность) применения хороших научных знаний, основанных на принципах доказательной медицины в выхаживании новорожденных. Если мы внимательно слушаем голос истории, то можем научиться многому, показывающему важность и западни (ловушки) доказательной медицины в лечении новорожденных, ибо она, с одной стороны, — путь к хорошей лечебной практике, с другой — может быть повреж-

дающей для конкретного больного». В качестве примера первых неонатальных иатрогений он приводил установленную Виллиамом Сильверманом при катам - нестическом исследовании, проведенном в начале 50-х годов, связь между применением в неонатальном периоде высоких концентраций кислорода и развитием ретинопатии недоношенных, назначением сульфаниламидов и возможным развитием в результате этого билирубиновой энцефалопатии.

Оптимальная организация окружающей среды — необходимое условие успешной терапии в неонатальном периоде. Речь идет о необходимости охранительного режима, профилактике охлаждения и перегревания, госпитального инфицирования. О температурной защите, в которой особенно нуждаются недоношенные, и рациональных методах ее проведения, тактике согревания охлажденного ребенка сказано в главе VIII. Важно помнить, что окна в отделениях новорожденных должны иметь тройное застекление и жалюзи; осматривать ребенка надо под лучистым источником тепла; кувез с глубоко недоношенным новорожденным надо открывать крайне осторожно, а в первые дни жизни такого недоношенного и в кувезе желательно иметь дополнительное пластиковое покрытие (щит).

Очень важно *участие матери в выхаживании больного новорожденного,* даже находящегося в отделении реанимации. Сейчас принято, чтобы около новорожденного были какие-либо вещи, принесенные матерью из дома, — иконки, фотографии, игрушки и т.д., но все должно быть в разумных пределах. Не следует препятствовать матери произвести обряд крещения больного новорожденного, но, ясное дело, соблюдение асептики при этом обязательно. В отделении патологии новорожденных обязательно должно быть материнское отделение, где, кстати, должен работать и терапевт, ибо сейчас среди родильниц здоровых лишь 20-30%.

Неонатолог всеми силами должен поддерживать лактацию у матери, даже если на короткое время ребенок отлучен от материнской груди. Сейчас не приветствуется сбор грудного молока от нескольких женщин, ибо довольно высока частота обнаружения в женском молоке разных вирусов (для глубоко недоношенных и тяжело больных новорожденных особенно опасен цитомегаловирус).

Профилактика перекрестного инфицирования новорожденных — предмет постоянной заботы неонатолога. Об этом сказано в главах XIV, XXIV, к которым мы и отсылаем читателя.

Диагностическая иатрогения. Прежде всего вероятность диагностической иатрогений резко возрастает при недостаточности или несвоевременности обследования. Существует стандартизированный уровень обследования больных новорожденных при той или иной патологии, указанный в разделе «Диагноз». В настоящее время очевидно, что для уменьшения вероятности не распознавания тех или иных осложнений неонатальных заболеваний должно проводиться постоянное наблюдение за состоянием основных функциональных систем и процессов обмена — мониторинг. Характер и объем мониторинга при первичной помощи новорожденному описаны в главе VII. Напомним, что мониторинг бывает:

- клинический;
- лабораторный;

- аппаратный;
- микробиологический.

Недооценка важности одного из параметров мониторинга и гиперболизация другого приводит к позднему выявлению различной патологии, а значит, к промедлению с лечением, иатрогении. *Ни один вид мониторинга не может заменить другой!* Только тщательное выполнение всех видов мониторинга обеспечивает безопасное лечение. В каждом стационаре в зависимости от местных условий намечается конкретный объем каждого вида мониторинга при конкретной патологии, и соблюдать порядок его надо, что называется, свято.

Особенно неблагополучно в наших стационарах обстоит дело с бактериологическим мониторингом. В настоящее время при наличии мощных современных антибиотиков интерес к результатам бактериологического обследования снизился, и это очень плохо, ибо не всегда своевременно выявляется эпидемиологическое неблагополучие, и нередко запаздывают микробиологические обоснования при смене антибиотика. Конечно, объем и характер бактериологического мониторинга зависят от вида стационара и его возможностей. В зарубежных роддомах при неблагополучии ребенка в родильной комнате принято в первый час жизни делать посевы содержимого желудка и наружного слухового прохода (практически посев околоплодной жидкости), с кожи около пупка, изо рта, фекалий и крови. Кроме того, за рубежом принято делать бактериоскопию всего материала, который получен от новорожденного (содержимое дыхательных путей, желудка, ликвора, гноя и т.п.), так как на фоне антибиотикотерапии микроба в посеве может и не быть, но при бактериоскопии его обнаружить можно, а также исследовать материал с латекс-тестами на обнаружение стрептококка В или антител к нему. Интерпретировать результаты бактериологического обследования необходимо с учетом клинических и лабораторных данных (клинические анализы крови, уровень в сыворотке крови «острофазовых» белков и др.). Лишь совокупность данных позволяет говорить о наличии у новорожденного инфекционного процесса.

R.E.McClead и J.A.Menke (1987) приводят следующие данные (табл. 28.2).

Современная ультразвуковая техника позволяет иногда поставить диагноз врожденного порока развития внутриутробно. Врач, проводящий УЗИ, всегда должен обсудить результаты и посоветоваться с детским хирургом, ибо то, что вчера еще было несовместимо с длительной жизнью, сегодня успешно можно оперировать. Прекрасный детский хирург проф. Т.К.Немилова даже предложила новое название «узидависты», относящееся к врачам, делающим при УЗИ-диагностике поспешные заключения, пугающие матерей, не советуясь с детским хирургом. Неопытные врачи трактуют любые перивентрикулярные, якобы, уплотнения и кисты как тяжелую патологию мозга, запугивая семью ребенка, назначая совершенно не нужную массивную «нейротрофическую» и «сосудистую» терапию. Выше уже говорилось, что гипердиагностика неврологической патологии — основной бич отечественной неонатологии и педиатрии, который, возможно, и не столь уж безобиден, ибо отдаленные последствия массивной и «комплексной неиротрофической и другой неврологической» терапии в неонатальном периоде неизвестны. За рубежом ее практически не назначают, а в отечественной литературе рандомизированных, выполненных по принципам доказательной медицины («evidence based medicine»), работ пока не

Таблица 28.2

Классификация неонатальных «неболезней»

Класс	Пример «неболезни»	Находки
Мимикрирующие синдромы	Нехромосомные аномалии	Дисморфичные дети с нормальными хромосомами
«Верхних-нижних границ» синдром	Не полицитемия	Кап. гематокрит >0,65. Центр, гематокрит <0,65
Синдром «нормальных вариаций»	Не гипотиреоидизм	Недоношенные дети с низким уровнем T_4 и нормальным — ТТГ
Синдром «лабораторных ошибок»	Не «гипо-, гипер-» любых лабораторных тестов	Дюбые ложноположительные лабораторные тесты
Синдром «рентгенологических гиперинтерпретаций»	Не пневмоторакс	Кожная складка на рентгенограмме грудной клетки
Синдром «гиперинтерпретации физикальных данных»	«Нецианотичные» врожденные болезни сердца	Сердечные шумы Акроцианоз Гепатомегалия у нормального новорожденного

публиковалось, тем более нет мета-анализа эффективности такой терапии, ее последствий. Сотрудники нашей кафедры в одной из детских поликлиник города обнаружили частоту диагностики перинатальных энцефалопатии 760 на 1000 новорожденных! Всем этим детям назначали совершенно им не нужную (по крайней мере, большинству) «комплексную» нейротрофическую и сосудистую, мочегонную терапию. Понятное дело, подавляющее большинство таких детей в конце концов оказались здоровыми, но не благодаря терапии, а за счет того, что они и не были больны.

Достаточно не прост *вопрос и о необходимом уровне обследования* многих больных новорожденных. Ведь практически любому больному новорожденному со стойкой неврологической симптоматикой может быть показано и компьютерная томография и ядерно-магнитнорезонансное исследование мозга (особенно в сосудистом режиме), обстоятельное обследование на внутриутробные инфекции, наследственные аномалии обмена веществ. Однако в конкретном стационаре проведение всех этих обследований может быть и недоступно. Надо ли настаивать на их проведении и стимулировать родителей за плату делать их в другом месте, где они возможны? А если родители малообеспеченные, или проведение обследования возможно лишь в другом городе? Ответ на эти вопросы не прост и зависит не только от квалификации врача, но и его нравственных, этических установок.

Терапевтическая **иатрогения.** Уже цитировавшиеся выше R.E.McClead и J.A.Menke (1987), анализируя работу отделения патологии новорожденных, нашли следующую частоту «медицинских инцидентов»: в момент проведения ИВЛ — 50, во время проведения интенсивной терапии (без ИВЛ) — 17, в отделении реабилитации — 2–5 на 1000 койко-дней, проведенных новорожденными в стационаре. Большая часть инцидентов происходила днем (с 7 до 19 ч) и состояла (в порядке убывания частоты) в нарушениях: поступления лекарств,

выполнения процедур, во врачебных назначениях, приготовления медикаментов, прописи лекарств, установки внутривенных линий, работы оборудования, дефектах записей врача в истории болезни. Анализ нарушений поступления лекарств выявил следующие дефекты (опять-таки в порядке убывания частоты): неправильное время назначения или введения медикаментов, избыточные дозы, недостаточные дозы, «неправильное» или «устаревшее» лекарство, описки, неправильная установка внутривенных линий и неправильное разведение лекарств или их смешивание при внутривенном введении.

Полипрагмазия — второй, на наш взгляд, по частоте и значимости бич отечественной неонатологии, ибо нередко одному больному новорожденному в момент проведения интенсивной терапии назначают более 10 медикаментов (иногда до 20—25!). В подавляющем большинстве случаев больной поправляется, но клинический эффект зависит от одного или двух-трех препаратов, а остальные в лучшем случае бесполезны. Практически все лекарства имеют побочные эффекты, и чем больше назначается лекарств, тем более вероятно возникновение нежелательных эффектов, в том числе и опасных для жизни ребенка. В качестве эпиграфа к статье R.E.McClead и JA.Menke (1987) о неонатальной иатрогении взяты слова терапевта Артура Блюменфельда: *«Встречаются больные, которым мы можем помочь, но нет таких, которым мы не можем навредить»*. Сказанное имеет прямое отношение к выхаживанию новорожденных. Одним из ложных оснований для полипрагмазии является полиорганность поражений при критических состояниях у новорожденных. Согласно А.Г.Антонову и соавт. (2001), в их клинике при критических состояниях у новорожденных зарегистрированы: у 92% — ДВС-синдром; у 83% — поражения ЦНС (геморрагические, ишемические, токсические); у 100% — парез желудочно-кишечного тракта; у 75% — инфекционная патология; у 58% — сердечно-сосудистую недостаточность; у 67% — почечно-печеночную недостаточность, гипербилирубинемия; у 25% — эндокринные дисфункции (транзиторные гипотиреоидизм, недостаточность надпочечников, синдром неадекватной секреции АДГ).

Полиорганность поражения, на наш взгляд, — не аргумент для полифармакотерапии, сочетанного назначения медикаментов для лечения поражения каждого органа.

Никогда не следует забывать основную заповедь врача «Noli nocere!» (Не навреди!).

Напомним принципы рационального подхода к интенсивной терапии (Э.К.Цыбулькин):

1) синдромность;
2) приоритетность;
3) этапность;
4) использование препаратов и методов с очевидным (оцениваемым) эффектом;
5) от простого к сложному;
6) принцип обратной связи (проб и ошибок).

Важно обратить внимание еще на два аспекта вреда полипрагмазии:

• Взаимодействие лекарств бывает фармакологическим, фармакокинетическим, физико-химическим. Необходимость учитывать фармакокинетику

и фармакодинамику лекарств и их взаимодействия заставила в зарубежных неонатальных клиниках установить прямо в палате новорожденных или рядом компьютеры, в которых содержится полный справочник по клинической фармакологии, и неонатолог перед назначением сочетанной фармакотерапии обязательно на компьютере «проигрывает» такую возможность и выбирает рациональное время введения каждого препарата. У нас этого нет, но тем не менее и нам нужно учитывать, что интерференция лекарств может взаимно усилить клинический эффект или снизить его и даже нивелировать. На всякий случай *все лекарства надо вводить так, чтобы пиковые их концентрации не совпадали.* Вероятность синергизма действия при одновременном назначении двух препаратов - 75%, 3-4 препаратов - 50%, более 5 препаратов - 25%. Частота извращенной реакции на лекарственное средство у взрослых — 6—17%, у новорожденных — 24,5% (Ю.Б.Белоусов).

• Геморрагии разной выраженности отмечаются у 10—15% новорожденных, а на секции у большинства умерших новорожденных обнаруживается геморрагический синдром. В исследовании Г.Н.Чумаковой на основании обобщения результатов клинико-лабораторных обследований более 700 новорожденных установлено, что *в генезе повышенной кровоточивости у новорожденных ведущее значение имеют тромбоцитарные дисфункции.* Они зарегистрированы у 90% новорожденных с кровоточивостью (у 34,4% — наследственные тромбоцитопатии и у 55,6% — вторичные тромбоцитопатии, у 13% в сочетании с вторичными коагулопатиями). Особо важно подчеркнуть, что при любых формах внутричерепных кровоизлияний у ребенка практически всегда выявляют тромбоцитопатию. Однако тромбоцитопатия как вторичная, так и наследственная (напомним, что наследственные тромбоцитарные дисфункции имеются приблизительно у 5% людей) — условие необходимое, но недостаточное для возникновения внутричерепного кровоизлияния, и важнейшую роль в генезе последних играют гемодинамические (резкие колебания артериального давления и ОЦК, повреждения сосудистой стенки), метаболические (декомпенсированные ацидоз, гипогликемия, гиперосмолярность, гипокальциемия, гипомагниемия и др.), дыхательные (гиперкапния, гипоксимия) нарушения, травмирующие факторы, гипотермия, инфекции. Наследственные тромбоцитопатии манифестируют в неонатальном периоде, как правило, под влиянием таких факторов, как гипоксия, инфекции, гипербилирубинемии, неоптимальная медикаментозная терапия, гиповитаминоз С у матери. Вторичные тромбоцитопатии у новорожденных в подавляющем большинстве случаев — лекарственные. При этом, *если мы назначаем одновременно три препарата, обладающих ингибирующим эффектом на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, то в момент совпадения их пиковых концентраций в крови нарушение функции тромбоцитов возникает неизбежно, а отсюда и разной выраженности кровоточивость.* Отсюда вывод — если по клинической ситуации действительно необходима сочетанная медикаментозная терапия тремя тромбоцитарными ингибиторами (см. гл. XVIII), то назначать их надо так, чтобы пиковые концентрации в крови не совпадали.

Пути преодоления полипрагмазии (Антонов А.Г. и др., 2001):

• Проводить тщательное контролируемое изучение реальной эффективности традиционно применяющихся препаратов, учитывая весь спектр их

воздействия на организм новорожденного ребенка. В частности, исключить фуросемид из терапии новорожденных при олигурии в первые дни жизни, ибо причина ее, как правило, гиповолемия; назначение для улучшения микроциркуляции трентала, инстенона и курантила; применять аминогликозиды 1 раз в сутки (эффективность не снижается, но уменьшается токсичность для почек).

- Использовать современные диагностические технологии, например, допплеровский мониторинг для оценки гемодинамического статуса, позволяющий конкретно оценить эффект вазоактивных препаратов. Это позволило авторам увидеть кардиотонический и α-эффект малых доз допамина у детей с чрезвычайно низкой массой тела, отказаться от актовегина, кавинтона, сермиона как неэффективных препаратов.
- Более широкое использование немедикаментозных методов лечения.
- Создание формуляров неонатальной терапии с учетом принципов доказательной медицины.

Наиболее дискуссионными ***и*** *требующими размышления каждого неонатолога* ***при*** *лечении конкретного новорожденного являются следующие вопросы* (Ричард Вайнберг, 2002):

- *Использование кислорода* (высокого F102) при реанимации.
- *Струйное введение NaCI* для контроля гипотензии, ибо это может уменьшить концентрацию гемоглобина в единице объема крови и увеличивать гипоксию тканей (в частности, мозга).
- *Возможные границы Pco2 крови.*
- *Постгипоксическая энцефалопатия* и применение глюкозы, нейротрофиков, блокаторов кальциевых каналов, стероидов, антиконвульсантов, гипервентиляции при отеке мозга. Все они в неонатологии должны рассматриваться как экспериментальные.
- *Краниоцеребральная гипотермия.*
- *Фенобарбитал и внутрижелудочковые кровоизлияния.*
- *Диуретики и постгеморрагические гидроцефалии,* так как в двух контролируемых исследованиях показано отсутствие уменьшения частоты постановки шунтов, увеличение риска нефрокальциноза и электролитных нарушений, плохого неврологического исхода в возрасте одного года.
- *Проведение повторных люмбальных и вентрикулярных пункций.* Они не уменьшают риска гидроцефалии и частоты постановки шунтов, но увеличивают риск инфекций ЦНС.
- *Назначение дексаметазона* (например, для профилактики и лечения бронхолегочной дисплазии), ибо раннее высокодозовое применение дексазона увеличивает количество неонатальных смертей, ухудшает неврологический прогноз.

Неварьируемые, «застывшие» параметры ИВЛи *$Но_2$,* на наш взгляд, — третий бич отечественной неонатологии. О токсичности избыточной кислородотерапии сказано в ряде глав (VII, VIII, XII), и понятно, что неонатолог все время должен стремиться снизить FiO2 до 0,25—0,3 (хотя, конечно, лучше, чтобы Fk>2 было равно 0,2, т.е. на уровне обычного вдыхаемого воздуха) и варьировать параметры ИВЛ в зависимости от комплайнса легких. Это происходит, к сожа-

лению, не всегда, а отсюда и увеличение вероятности бронхолегочной дисплазии и ретинопатии недоношенных.

Дефицитная питательная поддержка — еще один нередкий дефект отечественных неонатологических стационаров. Если ребенок находится на полном парентеральном питании, то всегда надо заботиться не только о калорийной нагрузке — обеспечении потребностей ребенка в основных пищевых ингредиентах (белки, углеводы, жиры), но и в минералах (обычно имеются в виду натрий, калий, кальций, магний), витаминах, микроэлементах. Опять-таки, к сожалению, отечественная фармакоиндустрия не выпускает витаминно-микроэлементных добавок для парентерального применения у новорожденных, жировых гидролизатов. Возможные отдаленные последствия некоторых методов лечения новорожденных представлены в таблице 28.3.

Постреанимационная болезнь — понятие, сформулированное первым в мире реаниматологом — академиком РАМН В.А.Неговским (он ввел в клиническую практику и сам термин «реанимация»): «Реанимационное вмешательство, прервав умирание, не только обеспечивает восстановление функций организма, но и развязывает ряд новых патологических процессов. Эти процессы приводят к развитию новых патологических изменений, которые и могут оказаться причиной гибели оживляемого организма» (Неговский В.А. и др., 1987). Постреанимационная болезнь, иатрогенная по своей формальной природе, не

Таблица 28.3

Возможные отдаленные последствия некоторых методов лечения новорожденных

Метод	Последствия
Кислородотерапия	Гипероксиемия -» поражения легких, глаз, мозга
Кувез	Шум -» дефект слуха
Инфузионная терапия	Кровоизлияния в мозг Кишечная непроходимость Некротический энтероколит
Глюкоза	Гипергликемия -» поражение ЦНС
Катетеризация сосудов	Тромбоэмболия Инфекции
ИВЛ	Бронхолегочная дисплазия Инфаркты мозжечка
Интубация	Повреждение трахеи —> стеноз Нарушение роста молочных зубов Эндобронхит
Дыхание с положительным давлением на конце выдоха	Пневмоторакс Внутричерепная гипертензия
Парентеральное питание	Гипераминоацидемия -> поражение ЦНС
Интралипиды	Обструктивная желтуха
Гемотрансфузии	Вирусные инфекции —> поражение ЦНС, печени

является следствием врачебной ошибки (хотя и этот фактор может иметь место в ее этиологии и патогенезе), а является следствием особого состояния организма, пережившего терминальное состояние. В.А.Неговский пишет: «Человек — единственное существо в мире, которое создает новые болезни, и не только потому, что не умеет управлять окружающей средой и социальными процессами, но, как можно видеть, и потому, что проникает в существо живых процессов так глубоко, как это не было предусмотрено эволюцией».

Наиболее типичным проявлением и последствием постреанимационной болезни являются поражения мозга, развивающиеся, по В.А.Неговскому, примерно у половины взрослых, перенесших терминальное состояние и реанимацию. Необходимо упомянуть, что основные поражения мозга возникают не только и даже не столько в период гипоксии, но и в следующий за ней период, т.е. постреанимационный. Обсуждаются следующие звенья патогенеза постреанимационной болезни и постреанимационной энцефалопатии:

- эффект реоксигенации («кислородный парадокс» — повреждающее воздействие на нейрон и глию высоких концентраций кислорода) и формирование избытка свободных радикалов с чрезмерным перекисным окислением липидов («свободнорадикальная болезнь»);
- интрацеллюлярное накопление Ca^{2+};
- длительная гипоперфузия мозга и артериальная гипотензия с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока;
- токсемия и высокая активность протеолитических ферментов;
- «цитокиновый шторм»;
- у глубоко недоношенных детей — билирубиновая интоксикация (БИ).

Исследования, проведенные в Москве, по расчету соотношения уровней билирубина и «эффективной концентрации альбумина» показали, что риск билирубиновой энцефалопатии прямо пропорционален тяжести перинатальной гипоксии и, несмотря на проводимую фототерапию, у части недоношенных детей, родившихся после 31-й недели гестации, на 4—5-й день жизни отмечается кратковременное повышение риска БИ, а у большинства глубоконедоношенных детей, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию, повышенный риск БИ сохраняется с конца первой до конца второй недели жизни (Дегтярев Д.Н., 1999).

Нами (Цыбулькин Э.К., Шабалов Н.П. и Любименко В.А., 1983) разработана рабочая периодизация постреанимационной болезни у новорожденных:

Первый этап: централизация кровообращения, гипервентиляция с гипоксемией, метаболическим ацидозом, дисфункцией миокарда и олигурией, неглубоким угнетением ЦНС.

Второй этап: глубокое угнетение ЦНС в сочетании с сердечной недостаточностью, отечно-геморрагическим синдромом, гиповолемией, склеремой.

Третий этап: прогрессирование вялой комы из-за развившегося приобретенного иммунодефицита, возникновение очагов вторичной инфекции, прежде всего в легких.

Четвертый этап: восстановительный.

Продолжительность каждого этапа, их смена — чрезвычайно вариабельны. Они зависят от особенностей течения беременности и родов у матери, причин, вызвавших развитие терминального состояния.

Этическая и деонтологичсекая иатрогения — достаточно нередкое явление, но обычно не столь очевидное.

На совещании ВОЗ, посвященном этическим исследованиям в медицинской генетике (15—16 декабря 1997 г., Женева), разработаны основные *этические принципы пренатальной генетической службы* (цит. по В.И.Иванову и В.Л.Ижевской):

- *Равные возможности* для всех членов общества на получение этого вида помощи в первую очередь для тех, у кого имеются медицинские показания, вне зависимости от возможности оплатить проведение пренатальной диагностики.
- *Добровольность* пренатальной диагностики. Только родители вправе решать, оправдывает ли генетическое заболевание проведение пренатальной диагностики или прерывание беременности пораженным плодом.
- Если есть медицинские показания для проведения пренатальной диагностики, то она должна быть *доступна* супругам независимо от их взглядов на возможность прерывания беременности.
- Пренатальную диагностику проводят только для того, чтобы дать родителям и врачам информацию о здоровье плода. *Использование пренатальной диагностики для определения отцовства* (за исключением случаев изнасилования или инцеста) *или отборов плодов предпочтительного пола* (кроме случаев сцепленных с полом болезней) этически неприемлемо.
- При недостатке средств и отсутствии медицинских показаний пренатальная диагностика только из-за беспокойства матери по поводу состояния плода должна иметь меньший приоритет, чем пренатальная диагностика *по медицинским показаниям*.
- *Пренатальной диагностике должно обязательно предшествовать генетическое консультирование,* при котором семья/женщина должна получить исчерпывающую информацию о возможностях применяемых методов, возможностях и доступности лечения заболевания, риске заболевания у плода, вероятности неблагоприятных результатов теста, возможных альтернативах для беременной пораженным плодом, о медицинском риске для матери и плода при проведении процедуры и др.
- *Врач обязан информировать* женщину или супругов обо всех клинически значимых результатах пренатальной диагностики.
- Выбор женщиной и (или) супругами относительно возможного исхода беременности пораженным плодом должен быть уважен и защищен в рамках законов и культуры страны. *Только супруги, а не профессионалы, должны сделать такой выбор*.

Для того, чтобы проиллюстрировать сложность проблем перинатальной биоэтики, приведем *софизм «Бетховен»,* сформулированный Морисом Барингом: «Один врач спрашивает другого: Я бы хотел знать Ваше мнение, стоило ли прервать беременность. Отец — сифилитик, мать болела туберкулезом. Из четырех детей один родился слепым, другой умер в младенчестве, третий оказался глухонемым, а четвертый заболел туберкулезом. Как бы Вы поступили? — Я бы прервал беременность, — ответил коллега. — И убили бы Бетховена, — сказал первый врач». Лауреат Нобелевской премии выдающийся биолог Питер

Медавар так комментирует этот софизм: «Рассуждение, содержащееся в этом аргументе, на редкость неверно: если только не будет доказано, что существует причинная связь между туберкулезом матери, сифилисом отца и рождением музыкального гения, такой аборт может лишить мир очередного Бетховена не более, чем любое целомудренное воздержание от полового акта или даже обычная менструация у женщины — ведь по обеим этим причинам мир может лишиться того набора генов, который определяет развитие музыкального гения» (П.Медавар, Дж.Медавар, «Наука о живом». М., Мир, 1983, с. *76—П).*

Отсутствие полного доверия матери неонатологу приводит к тому, что и рекомендации, даваемые матери врачом при выписке, ею не будут выполняться. Причины недоверия матери могут быть разные, но нередко они обусловлены и недоучетом неонатологом в беседах с нею нравственного, образовательного и социального ее уровня и единым патерналистским подходом в беседах со всеми матерями.

Патерналистский подход (от лат. paternus — отцовский, зависимый от отца) подразумевает покровительство, заботу, опеку без активного участия того, о ком заботятся. В соответствии с такой моделью взаимоотношения врач дает указание больному поступать именно так, а не иначе. В этом случае у многих больных (особенно медиков и людей с высшим образованием), а применительно к неонатологии у матерей или отцов возникает неудовлетворенность тем, что их мнение о ребенке и путях его лечения не принимается в расчет. Как сказано выше, настоящее время — время антропоцентристского мышления, и в 32-й статье «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан» содержится требование получения согласия матери на лечение до его начала, за исключением особых случаев. Однако любая ли мать, особенно молодая, может осознать всю полноту информации о здоровье ребенка и принять правильное решение? Ответ очевиден — конечно, нет.

Интерпретационная модель взаимоотношений ***врача и пациента*** (в данном случае матери), подразумевающая разъяснение, толкование, посредничество в процессе беседы и принятие взаимно устраивающего решения, — путь преодоления указанного выше недостатка. Нет сомнения, что такая модель оптимальна, но у неонатолога родильного дома на попечении находится ежедневно около 25 новорожденных, у ординатора в отделении интенсивной терапии — 8—10, у реаниматолога — 3–6 больных. Как найти достаточное время для объяснения всего, учитывая нравственный, образовательный уровень женщины, особенности ее психики (ведь есть женщины, способные часами говорить, особенно о ребенке)? Что делать если мать принимает неправильное, с точки зрения врача, решение? Стандартный ответ — разъяснять, доказывать. Это правильно, но если мать психически не вполне здорова (есть точка зрения, что не менее 5% населения страдает шизофренией или имеет шизофренические черты мышления), некомпетентна в силу малого жизненного опыта, низкого образовательного уровня или если данная беременность нежелательная, незапланированная, и интересы матери не вполне совпадают с правом ребенка на жизнь? Ответ в таких случаях — разъяснять родственникам, обращаться в суд или принимать решение коллегиально с участием этического комитета роддома или стационара. Нельзя не сказать о том, что затрудняет интерпретационный подход и низкий социальный статус врача в современной России, когда

зарплата молодого неонатолога вдвое ниже официального прожиточного минимума, и врач не может на работе «отключиться» от своих жизненных нужд.

Недостаточное общение с акушером и недостаточно детальное знакомство с его трактовкой состояния здоровья матери, течения беременности и родов, с медицинской документацией, лекарственной терапией в родах матери — может привести к недопониманию особенностей состояния новорожденного и его патологии, иным, чем у акушера, объяснением неонатологом матери причин тех или иных особенностей ребенка и его патологии. Все это ведет опять-таки к недоверию матери как к акушеру, так и к неонатологу.

Никогда неонатолог не должен обвинять перед матерью акушера (так же как и неонатолог стационара — неонатолога роддома) в патологии ребенка! Если действительно акушер сделал ошибку, то это надо обсуждать во врачебном коллективе на лечебно-контрольной комиссии, ребенку ведь не поможешь. По всей видимости, в этом случае решение о том, в каком объеме и как информировать мать, должен принять этический комитет и руководство учреждения.

Чрезмерно подробная информация о состоянии ребенка, сомнениях врача в агнозе, предоставленная матери без учета ее образовательного уровня и особенностей психики, может привести к ее невротизации и даже психическим расстройствам.

Имеет ли право неонатолог советовать матери отказаться от ребенка при наличии у него, скажем, болезни Дауна или состояний, несовместимых с дальнейшей полноценной жизнью? На наш взгляд, нет. Врач должен честно и достаточно подробно информировать мать и семью о прогнозе, но принимать решение должны только они.

Имеет ли право неонатолог просить мать (семью) купить медикамент, отсутствующий в больнице, но необходимый ребенку? Наш ответ — да. Сегодня в России имеется известное противоречие между закрепленной в Конституции РФ правом на бесплатную медицинскую помощь и современным скудным финансированием медицины, особенно детской. Врач стоит на страже интересов ребенка. Правда, это нередко вызывает негативную реакцию у родителей, а иногда и у руководителей здравоохранения, ибо когда к ним поступает жалоба родителей, то указанные руководители говорят, что они нашли бы деньги. Но это уже после жалобы. Однако, конечно, предлагая купить лекарство, надо учитывать психические особенности родственников ребенка, финансовые возможности семьи и ее социальный уклад.

Профилактика иатрогении состоит в постоянном повышении квалификации врачей и укреплении коллегиальности, совершенствовании работы лечебно-контрольных комиссий и организации акушерско-гинекологической, неонатологической помощи, издании в России общепризнанных руководств по неонатологии, являющихся как бы «золотым стандартом», повышении социального статуса врачей и понимании в обществе значения медицины, в частности неонатологии.

Десять золотых правил, снижающих опасность терапии в неонатологии (Neonatal Formulary, BMG, 1998 - в русском переводе: «Современная терапия в неонатологии». — М.: МЕДпресс, 2000):

1. Сведите к минимуму назначение лекарственных препаратов, при возможности вводите их один-два раза в день.

2. При отсутствии абсолютной необходимости никогда не проводите инфузию ребенку более чем через две внутривенные линии в одно и то же время.

3. Не набирайте более 30 мл любой жидкости в любой шприц, который используется для продолжительной инфузии препаратов или кормления новорожденного с массой тела менее 1 кг.

4. Каждый час записывайте количество введенной жидкости через каждый инфузатор, наблюдая за его работой и проверяя место инфузии.

5. При проведении инфузии с использованием большого резервуара (500 мл) и применением перистальтического насоса (или капельницы с пережимающим клапаном и счетчиком капель) благоразумно поместить бюретку между основным раствором и контролирующей частью. Ограничение количества жидкости в бюретке приведет к снижению опасности внезапной перегрузки жидкостью, подсчет количества жидкости, остающейся каждый час в бюретке, ускорит выявление любых ошибок введения.

6. За редкими исключениями, не меняйте режим кормления или инфузионной терапии более чем один-два раза в день. Попытайтесь приурочить эти изменения к утреннему и вечернему обходам.

7. Не «прогоняйте» введенный во внутривенную линию препарат или жидкость путем временного изменения скорости работы шприцевого насоса. Существует опасность не только того, что шприцевой насос не будет возвращен к прежнему режиму работы, но небезопасно и болюсное введение ребенку с нормальным уровнем сахара в крови неожиданно большого объема глюкозы. Небольшое число детей нуждается во введении какого-либо препарата в виде быстрой болюсной инфузии (кроме случаев острого коллапса).

8. Препараты, требующие введения в течение 30 мин и более, надо вводить отдельным шприцевым насосом через инфузионную систему, подключенную к существующей внутривенной линии. Шприц никогда не должен содержать более чем две дозы препарата. При проведении такой инфузии скорость основной инфузии не должна изменяться.

9. Избегайте случайного введения маловесным новорожденным избыточного количества натрия. Применение для промывания катетера раствора Геплок, Гепсал или 0,9% раствора натрия хлорида (физиологического раствора) иногда достаточно для того, чтобы обеспечить суточное поступление натрия такому новорожденному.

10. Назначение потенциально токсичных или летальных препаратов (таких, как хлорамфеникол, дигоксин и т.д.) требует специальной настороженности. Существует только относительно небольшое количество ситуаций, в которых показано применение таких потенциально опасных препаратов.

Проверьте и перепроверьте (Neonatal Formulary, BMG, 1998 — в русском переводе: «Современная терапия в неонатологии». — М.: МЕДпресс, 2000):

1. *Тот ли препарат вы взяли?* Проверьте название и содержание препарата на ампуле (флаконе) и коробке.

2. *Не истек ли срок годности?* Проверьте маркировку препарата.

3. *Правильно ли препарат разведен?* Проверьте рекомендации в индивидуальной статье в указанном руководстве.

4. *Тому ли пациенту вы вводите препарат?* Проверьте имя пациента.

5. *Правильную ли дозу препарата вы вводите ?* Два человека независимо друг от друга должны соотнести шаги 1–4 с формой назначения препарата.

6. *Подсоединили ли вы именно тот самый шприц, который необходим!* Работайте в один момент времени только с одним пациентом.

7. *Проходима ли внутривенная линия ? Правильную ли линию вы выбрали ?*

8. *Необходимо ли введение разделяющего и промывающего раствора?* Два человека должны проверять содержимое шприца для промывания катетера.

9. *Избавились ли вы от всех острых частей (например, кончиков стеклянных ампул) ?*

10. *Правильно ли вы записали свои действия ?*

В заключение приведем шуточную классификацию лекарств, разработанную группой детских реаниматологов Санкт-Петербурга (табл. 28.4) и законы Шпитцера (см. табл. 28.5). Ведь в каждой шутке есть доля правды.

Таблица 28.4

Классификация лекарств с точки зрения реаниматолога после суточного дежурства

№	Группа	Препараты
1	Волшебные	Фентанил (читай предыдущую главу!)
2	Прекрасные	Перлингонит, парацетамол в свечах
3	Замечательные	Парацетамол сироп
4	Отличные	Капотен, допамин в дозе 3-5 мкг/кг/мин, фортум, максипим
5	Хорошие	Допамин в дозе 6-10 мкг/кг/мин, лазикс, дифлюкан
6	Неплохие	Биовестин
7	Сомнительные	Пентамин
8	Сезонные	Гепарин, ацетилсалициловая кислота
9	Интуитивные	Гутасепт загрудинно
10	Плохие	Адреналин, сульфат магния
11	Противные	Нистатин, калия перманганат, бриллиантовый зеленый
12	Ужасные	Дигоксин в остром периоде
13	Яды отечественного производства	Анальгин
14	Бинарные яды	Эритроцитная масса + лазикс

Примечание. Компетентные реаниматологи используют лишь препараты первых пяти групп. Допуск к препаратам групп с 6-й по 10-ю дает Бригадир. Препараты групп с 11-й по 14-ю используют саботажники — камикадзе.

Таблица 28.5

Законы Шпитцера (Shitzer) для неонатологии*

1. Чем здоровее выглядит ребенок, тем скорее с ним случится что-то серьезное в этот день.
2. Чем здоровее родители, тем больнее ребенок.
3. Вероятность бронхолегочной дисплазии прямо пропорциональна количеству врачей, наблюдающих этого ребенка.
4. Чем дольше больного обсуждают на консилиумах, тем больше вероятность того, что никто не понимает, что с ним происходит и что делать.
5. Самого «тяжелого» новорожденного всегда опекает самая «новенькая» и неопытная медицинская сестра.
6. Наилучший способ затянуть болезнь до бесконечности — сообщить родителям о неизбежной смерти.
7. Чем чудеснее «спасение», тем большая вероятность, что вас будут преследовать судебным порядком за что-то, не относящееся к делу.
8. Если ребенок не дышит, то, может быть, у него припадок (судороги).
9. Антибиотики всегда должны применяться в течение____дней (заполните пропуск любой цифрой от 1 до 21).
10. Если вы не можете определить, что происходит с ребенком, то позвоните хирургам. Они тоже ничего не выявят, но точно что-нибудь сделают.

* Цитируется по Р.А.Полин, М.Ф.Дитмар «Секреты педиатрии» (СПб: БИНОМ, 1999, с. 492-493).

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ I
Приложение 1
к Приказу министра здравоохранения
и медицинской промышленности РФ
№372 от 28декабря 1995г.

ПЕРВИЧНАЯ И РЕАНИМАЦИОННАЯ ПОМОЩЬ НОВОРОЖДЕННОМУ В РОДИЛЬНОМ ЗАЛЕ
Методические указания

На протяжении последних десяти лет первичная помощь новорожденным и реанимация в родильном зале у нас в стране проводились по схеме, регламентированной приказом МЗ СССР №55 от 9 января 1986 г. «Об организации работы родильных домов (отделений)», который на этапе становления отечественной перинатологии оказал существенную практическую помощь персоналу родовспомогательных учреждений. Однако по мере накопления новых клинических и научных данных в этой области медицины, по понятным причинам, приказ №55 перестал соответствовать современным требованиям, в связи с чем появилась настоятельная необходимость в разработке и внедрении в клиническую практику новых методических указаний, учитывающих мировой и отечественный опыт в оказании первичной и реанимационной помощи новорожденным в родильном зале.

Данные методические указания были подготовлены на основе рекомендаций наиболее авторитетных отечественных и зарубежных специалистов — неонатологов, реаниматологов и акушеров-гинекологов.

I. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ОКАЗАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ И РЕАНИМАЦИОННОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННОМУ В РОДИЛЬНОМ ЗАЛЕ

А. При оказании реанимационной помощи новорожденному в родильном зале следует строго соблюдать следующую последовательность действий:

1. Прогнозирование необходимости реанимационных мероприятий и подготовка к их выполнению.
2. Оценка состояния ребенка сразу после рождения.
3. Восстановление свободной проходимости дыхательных путей.
4. Восстановление адекватного дыхания.
5. Восстановление адекватной сердечной деятельности.
6. Введение медикаментов.

Б. В процессе выполнения всех перечисленных мероприятий необходимо неукоснительно придерживаться важнейшего правила — при любых обстоятельствах новорожденному должен быть обеспечен оптимальный температурный режим.

В. Основными факторами быстрой и эффективной реанимации новорожденных в родильном зале являются:

1. Прогнозирование необходимости реанимации.
2. Готовность персонала и оборудования к проведению реанимации.

II. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ РЕАНИМАЦИИ

А. Персонал родильного зала должен быть готов к оказанию реанимационной помощи новорожденному значительно чаще, чем ему это в действительности приходится делать.

Б. В большинстве случаев рождение ребенка в асфиксии или медикаментозной депрессии может быть спрогнозировано заранее на основании антенатального и интранатального анамнеза.

Антенатальные факторы риска:

- поздний гестоз;
- сахарный диабет;
- гипертензивные синдромы;
- резус-сенсибилизация;
- мертворожденные в анамнезе;
- материнская инфекция;
- кровотечение во II или III триместрах беременности;
- многоводие;
- маловодие;
- перенашивание;
- многоплодная беременность;
- задержка внутриутробного развития плода;
- употребление матерью наркотиков и алкоголя;
- применение у матери некоторых лекарств (магния сульфата, адреноблокаторов, резерпина) и др.

Интранатальные факторы риска:

- преждевременные роды;
- запоздалые роды;
- кесарево сечение;
- патологические предлежание и положение плода;
- отслойка плаценты;
- предлежание плаценты;
- выпадение петель пуповины;
- нарушение сердечного ритма у плода;
- применение общего обезболивания;
- аномалии родовой деятельности (дискоординация, затянувшиеся, быстрые и стремительные роды);
- наличие мекония в околоплодных водах;
- инфекция в родах и др.

III. ГОТОВНОСТЬ ПЕРСОНАЛА И ОБОРУДОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ РЕАНИМАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

А. Иногда, несмотря на внимательное изучение анамнеза и наблюдение за родами, ребенок все-таки рождается в асфиксии. В связи с этим процесс подготовки к каждым родам должен включать в себя:

1. Создание оптимальной температурной среды для новорожденного ребенка (поддержание температуры воздуха в родильном зале не ниже 24°С + установка источника лучистого тепла, заранее нагретого).

2. Подготовку всего реанимационного оборудования, размещенного в родильном зале и операционной, доступного по первому требованию к использованию.

3. Обеспечение присутствия на родах хотя бы одного человека, владеющего приемами реанимации новорожденного в полном объеме; один или два других подготовленных члена дежурной бригады должны быть наготове на случай экстренной ситуации.

Б. Когда прогнозируется рождение ребенка в асфиксии, в родильном зале должна присутствовать реанимационная бригада, состоящая из двух человек, обученных всем приемам реанимации новорожденных (желательно, чтобы это были неонатолог и подготовленная детская сестра). Оказание помощи новорожденному должно быть единственной обязанностью членов этой бригады.

При многоплодной беременности надо иметь в виду необходимость присутствия на родах бригады в расширенном составе.

IV. ЦИКЛ «ОЦЕНКА - РЕШЕНИЕ - ДЕЙСТВИЕ»

А. Чрезвычайно важным аспектом реанимации является оценка состояния ребенка сразу после рождения, на основании которой принимается решение о необходимых действиях и затем выполняются сами действия. Дальнейшая оценка состояния ребенка будет являться основой для принятия последующих решений и последующих действий. Эффективная реанимационная помощь новорожденному в родзале может оказываться только тогда, когда осуществляется серия циклов «оценка — решение — действие».

Б. При решении вопроса о начале реанимационных мероприятий следует опираться на выраженность признаков жизнедеятельности: самостоятельное дыхание, сердцебиение (частоту сердечных сокращений), пульсацию пуповины, произвольные движения мышц. При отсутствии всех 4 признаков живорожденности ребенок считается мертворожденным и реанимации не подлежит. Если у ребенка отмечается хотя бы один из признаков живорожденное™, ребенку необходимо оказать первичную и реанимационную помощь. Объем и последовательность реанимационных мероприятий зависят от выраженности 3 основных признаков, характеризующих состояние жизненно важных функций новорожденного ребенка: самостоятельного дыхания, частоты сердечных сокращений и цвета кожных покровов.

Иными словами, если ребенок требует вмешательства по показателям дыхания и сердечной деятельности, такое вмешательство должно быть осуществлено незамедлительно. Оно не должно откладываться до окончания 1-й минуты жизни, когда будет произведена первая оценка по шкале Апгар. Такая отсроч-

ка может слишком дорого стоить, особенно если у ребенка тяжелая форма асфиксии.

В. Оценку по шкале Апгар следует проводить в конце 1-й и 5-й минут жизни для определения степени тяжести асфиксии **и** эффективности реанимационных мероприятий, включая случаи, когда ребенку на момент оценки проводится искусственная вентиляция легких. В дальнейшем, если требуется продолжение реанимационных мероприятий, следует повторять эту оценку каждые 5 минут до 20-й минуты жизни.

V. ЭТАПЫ ОКАЗАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ И РЕАНИМАЦИОННОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННОМУ В РОДИЛЬНОМ ЗАЛЕ

Основные этапы первичной помощи и реанимации новорожденного, родившегося в асфиксии или медикаментозной депрессии:

1. Начальные мероприятия

Проведение начальных мероприятий показано всем детям, которые при рождении имеют хотя бы один из признаков живорождения.

А. Начальные мероприятия при отсутствии факторов риска развития асфиксии и светлых околоплодных водах:

1. При рождении ребенка зафиксировать время (включить часы на столике или посмотреть на настенные часы).

2. Сразу после пересечения пуповины поместить ребенка под источник лучистого тепла.

3. Насухо его вытереть теплой пеленкой.

4. Убрать влажную пеленку со столика.

5. Придать ребенку положение со слегка запрокинутой головой на спине с валиком под плечами или на правом боку.

6. При отделении большого количества слизи из верхних дыхательных путей (ВДП) отсосать сначала содержимое ротовой полости, затем носовых ходов с помощью баллончика, катетера De Lee или специального катетера для санации ВДП, подключенного через тройник к электроотсосу, при разряжении не более 100 мм рт.ст. (0,1 атм). При санации ВДП катетером нельзя касаться задней стенки глотки.

7. Если после санации ВДП ребенок не дышит, произвести легкую тактильную стимуляцию путем 1—2-кратного (но не более!) похлопывания по стопам.

NB! Весь процесс проведения начальных мероприятий должен занимать не более 20 с.

Б. Начальные мероприятия при наличии факторов риска асфиксии и патологических примесей в околоплодных водах (меконий, кровь, мутные):

1. При рождении головы (до рождения плечиков!) отсосать содержимое ротовой полости и носовых ходов катетером размером не менее 10 Fr (№10).

2. Сразу после рождения ребенка зафиксировать время (включить часы на столике или посмотреть на настенные часы).

3. В первые секунды после рождения наложить зажимы на пуповину и пересечь ее, не дожидаясь прекращения пульсации.

4. Поместить ребенка под источник лучистого тепла.

5. Придать ребенку положение на спине с валиком под плечами со слегка запрокинутой головой и опущенным на 15—30° головным концом.

6. Отсосать содержимое ротовой полости и носовых ходов с помощью катетера De Lee или специального катетера для санации ВДП. Отсасывание содержимого желудка следует выполнить не ранее, чем через 5 мин после рождения с целью уменьшения вероятности апноэ и брадикардии.

7. Под контролем прямой ларингоскопии выполнить санацию трахеи интубационной трубкой (не катетером!) соответствующего диаметра (см. таблицу № 1 в приложении III), подключенной через тройник к электроотсосу, при разряжении не более 100 мм рт.ст. (0,1 атм).

8. Насухо вытереть ребенка теплой пеленкой.

9. Убрать влажную пеленку со столика.

NB! Весь процесс проведения начальных мероприятий в этом случае не должен занимать более 40 с.

2. Первая оценка состояния ребенка после рождения

А. Оценка дыхания.

Возможные варианты оценки и дальнейшие действия:

Отсутствует (первичное или вторичное апноэ) — начать искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

1) Самостоятельное, но неадекватное (судорожное, типа «gasping», или нерегулярное, поверхностное) — начать ИВЛ.

2) Самостоятельное регулярное — оценить частоту сердечных сокращений.

Б. Оценка частоты сердечных сокращений.

Определите частоту сердечных сокращений за 6 секунд, используя один из трех методов:

- аускультация сердечных тонов,
- пальпация верхушечного толчка,
- пальпация пульса на сонных, бедренных или пупочных артериях (по пульсации пуповины).

Умножив значение ЧСС за 6 с на 10, получите частоту сердечных сокращений в 1 мин.

Возможные варианты оценки и дальнейшие действия:

1) ЧСС менее 100 ударов в 1 минуту — проводите масочную ИВЛ 100% кислородом до восстановления нормальной ЧСС.

2) ЧСС более 100 ударов в 1 минуту — оцените цвет кожных покровов.

В. Оценка цвета кожных покровов.

Возможные варианты оценки и дальнейшие действия:

1. Полностью розовые или розовые с цианозом кистей и стоп — наблюдать. Если все нормально — приложить к груди матери.

2. Цианотичные кожа и видимые слизистые — проводить ингаляцию кислорода через лицевую маску до исчезновения цианоза.

3. Искусственная вентиляция легких

А. Показания к ИВЛ.

ИВЛ необходимо начать в том случае, если после проведения начальных мероприятий у ребенка:

- самостоятельное дыхание отсутствует (апноэ),
- самостоятельное дыхание неадекватное (типа «gasping», нерегулярное, поверхностное).

Б. Техника ИВЛ.

ИВЛ проводят самораспрaвляющимся мешком («Ambu», «Penlon», «Laerdal», «Blue Cross» и т.п.), либо через лицевую маску, либо через эндотрахеальную трубку. Хотя ИВЛ через эндотрахеальную трубку обычно более эффективна, для ее проведения необходима интубация трахеи, на которую можно потратить драгоценное время. А если интубация выполняется неумело и не с первой попытки, велик риск осложнений.

В большинстве случаев своевременный и эффективный результат дает масочная вентиляция. Единственным противопоказанием к масочной ИВЛ является подозрение на диафрагмальную грыжу.

1) ИВЛ через лицевую маску.

а) Перед началом ИВЛ:

- проверьте исправность дыхательного мешка,
- подключите его к источнику кислорода, оптимально — через увлажнитель/подогреватель воздушно-кислородной смеси,
- выберите лицевую маску необходимого размера в зависимости от предполагаемой массы тела плода (лучше использовать маску с мягким обтуратором),
- уложите ребенка на спину с валиком под плечами со слегка запрокинутой головой.

б) Наложите маску на лицо ребенка так, чтобы она верхней частью обтуратора легла на переносицу, а нижней — на подбородок. Проверьте герметичность накладывания маски, сжав мешок 2–3 раза всей кистью и наблюдая при этом за экскурсией грудной клетки. Зонд в желудок вводить не следует, так как герметичности дыхательного контура при этом добиться не удастся.

в) Убедившись в том, что экскурсия грудной клетки удовлетворительная, проведите начальный этап вентиляции, соблюдая при этом следующие требования:

- частота дыхания — 40 в 1 минуту (10 вдохов за 15 секунд),
- концентрация кислорода в газовой смеси — 90—100%,
- количество пальцев, участвующих в сжатии мешка — минимальное для обеспечения адекватной экскурсии грудной клетки,
- длительность начального этапа вентиляции — 15–30 с.

2) Желудочный зонд.

а) Введение зонда в желудок показано только в том случае, если проведение масочной ИВЛ затягивается более 2 минут.

б) Используйте стерильный желудочный зонд №8; зонд большего диаметра нарушит герметичность дыхательного контура. Введите зонд через рот на глубину, равную расстоянию от переносицы до мочки уха и далее — до мечевидного отростка (длину катетера измеряют приблизительно, не снимая лицевой маски и не прекращая ИВЛ).

в) Присоедините к зонду шприц объемом 20 мл. Быстро, но плавно отсосите содержимое желудка, после чего зафиксируйте зонд на щеке ребенка лейкопластырем, оставив его открытым на весь период масочной ИВЛ. При сохранении вздутия живота после окончания ИВЛ оставьте зонд в желудке на более длительное время (до ликвидации признаков метеоризма).

3) Ротовой воздуховод.

а) В ходе масочной ИВЛ ротовой воздуховод может потребоваться в трех случаях:

- двусторонняя атрезия хоан,
- синдром Пьера—Робена,
- невозможность обеспечения свободной проходимости верхних дыхательных путей при правильной укладке ребенка.

б) В реанимационном наборе должно быть два воздуховода: один для доношенных, другой — для недоношенных детей. При введении воздуховода он должен свободно помещаться над языком и доставать до задней стенки глотки: манжета при этом должна остаться на губах ребенка.

4) ИВЛ через эндотрахеальную трубку.

а) Показания к интубации трахеи:

- подозрение на диафрагмальную грыжу,
- аспирация околоплодных вод, потребовавшая санации трахеи,
- неэффективность масочной ИВЛ в течение 1 мин,
- апноэ или неадекватное самостоятельное дыхание у ребенка **с** гестационным возрастом менее 28 нед.

б) Перед интубацией трахеи:

- проверьте исправность дыхательного мешка,
- подключите его к источнику кислорода,
- приготовьте ларингоскоп и эндотрахеальную трубку,
- уложите ребенка на спину с валиком под плечами со слегка запрокинутой головой.

в) Выполните интубацию трахеи.

г) Убедившись в том, что экскурсия грудной клетки удовлетворительная, проведите начальный этап вентиляции, соблюдая при этом следующие требования:

- частота дыхания — 40 в 1 мин (10 вдохов за 15 с) при соотношении времени вдоха и выдоха 1:1 (время вдоха — 0,7 с),
- концентрация кислорода в газовой смеси — 90—100%,
- количество пальцев, участвующих в сжатии мешка — минимальное для обеспечения адекватной экскурсии грудной клетки,
- если в процессе ИВЛ есть возможность контролировать давление в дыхательных путях с помощью манометра, следует первые 2—3 вдоха выполнить с максимальным давлением в конце вдоха (PIP) 30—40 см вод.ст., а при последующих — поддерживать его в пределах 15—20 см вод.ст. при здоровых легких и 20-40 см вод.ст. - при аспирации мекония или РДС; положительное давление в конце выдоха (PEEP) следует поддерживать на уровне 2 см вод.ст.,
- при применении объемного респиратора дыхательный объем необходимо задать из расчета 6 мл/кг,
- длительность начального этапа вентиляции — 15—30 с.

В. Дальнейшие действия.

После начального этапа ИВЛ в течение 15—30 с (!) произведите оценку ЧСС, как это указано в п. 2, Б.

1) При ЧСС выше 80 ударов в минуту — продолжите ИВЛ до восстановления адекватного самостоятельного дыхания, после чего оцените цвет кожных покровов (см. п. 2, В.).

2) При ЧСС менее 80 ударов в минуту — продолжая ИВЛ, проверьте ее адекватность и начните непрямой массаж сердца.

4. Непрямой массаж сердца

А. Показания к непрямому массажу сердца.

ЧСС ниже 80 ударов в минуту после **начального этапа ИВЛ в течение** 15—30 секунд.

Б. Техника непрямого массажа сердца.

Непрямой массаж сердца можно проводить одним из двух способов:

1. С помощью двух пальцев (указательного и среднего или среднего и безымянного) одной кисти.

2. С помощью больших пальцев обеих кистей, охватывая ими грудную клетку.

В обоих случаях ребенок должен находиться на твердой поверхности, и надавливания на грудину должны осуществляться на границе средней и нижней 1/3 (избегать давления на мечевидный отросток из-за опасности травмы левой доли печени!) с амплитудой 1,5-2,0 см и частотой 120 в минуту (2 сжатия в секунду).

В. Частота ИВЛ во время проведения массажа сердца сохраняется 40 в минуту. При этом сжатия грудины осуществляются только в фазу выдоха при соотношении вдоххжатия грудины = 1:3. В случае непрямого массажа сердца на фоне масочной ИВЛ обязательно введение желудочного зонда для декомпрессии.

Г. Дальнейшие действия:

1) Проведите оценку частоты сердечных сокращений (ЧСС). Первая оценка ЧСС проводится через 30 с от начала непрямого массажа сердца. При этом его прекращают на 6 секунд и оценивают ЧСС как это указано в п. 2, Б. В дальнейшем ребенку, который хорошо откликается на реанимационные мероприятия, определять ЧСС необходимо каждые 30 секунд, чтобы прекратить непрямой массаж сердца, как только она установится на уровне выше 80 ударов в минуту. При необходимости длительной реанимации ЧСС можно определять и реже.

2) При ЧСС выше 80 ударов в минуту — прекратите непрямой массаж сердца и продолжите ИВЛ до восстановления адекватного дыхания.

3) При ЧСС ниже 80 ударов в минуту — продолжите непрямой массаж сердца на фоне ИВЛ (если ИВЛ проводилась через лицевую маску — выполните интубацию трахеи) и начните лекарственную терапию.

5. ***Лекарственная терапия***

А. Показания к лекарственной терапии:

1. ЧСС ниже 80 ударов в минуту после 30 с непрямого массажа сердца на фоне ИВЛ.

2. Сердцебиения отсутствуют.

Б. Препараты, используемые при реанимации новорожденного в родильном зале:

1. Раствор адреналина в разведении 1:10 000.

2. Растворы для восполнения дефицита объема циркулирующей крови: альбумин 5% — изотонический раствор натрия хлорида — раствор «Рингер-лактат».

3. 4% раствор натрия гидрокарбоната.

В. Способы введения лекарств.

1. Через катетер в пупочной вене.

а) Для катетеризации пупочной вены необходимо использовать пупочные катетеры размером 3,5—4 Fr или 5—6 FГ (отечественные №6 или №8) с одним отверстием на конце.

б) Катетер в пупочную вену следует вводить всего на 1—2 см ниже уровня кожи до появления свободного тока крови. При глубоком введении катетера повышается риск повреждения печени гиперосмолярными растворами.

в) Сразу после проведения реанимационных мероприятий катетер из пупочной вены целесообразно удалить. Лишь при невозможности проведения инфузионной терапии через периферические вены катетер в пупочной вене можно оставить, продвинув его на глубину, равную расстоянию от пупочного кольца до мечевидного отростка плюс 1 см.

2. Через эндотрахеальную трубку.

а) Через эндотрахеальную трубку можно вводить только адреналин. Его вводят либо непосредственно в коннектор эндотрахеальной трубки, либо через катетер 5 Fr (№6), введенный в трубку, который затем промывают изотоническим раствором натрия хлорида (0,5 мл на 40 см длины катетера).

б) После эндотрахеального введения адреналина необходимо продолжить ИВЛ для более равномерного распределения и всасывания препарата в легких.

Г. Характеристика лекарственных препаратов, используемых при первичной реанимации новорожденных в родильном зале.

1) Адреналин.

а) Показания:

- ЧСС ниже 80 ударов в минуту после 30 секунд непрямого массажа сердца на фоне ИВЛ.
- Сердцебиения отсутствуют. В этом случае адреналин вводится безотлагательно, одновременно с началом ИВЛ и непрямого массажа сердца.

б) Концентрация вводимого раствора — 1:10 000.

в) Подготовка шприца: 1 мл из ампулы с адреналином разведите в 10 мл физиологического раствора. Наберите в отдельный шприц 1 мл приготовленного раствора.

г) Доза — 0,1—0,3 мл приготовленного раствора на 1 кг массы тела.

д) Способ введения — в вену пуповины или эндотрахеально.

е) Скорость введения — струйно.

ж) Действие:

- увеличивает частоту и силу сердечных сокращений,
- вызывает периферическую вазоконстрикцию, ведущую к увеличению артериального давления.

з) Ожидаемый эффект: через 30 с от момента введения ЧСС должна достигнуть 100 ударов в минуту.

и) Дальнейшие действия:

- Если через 30 с ЧСС восстанавливается и превышает 80 ударов в минуту, другие медикаменты не вводите, непрямой массаж сердца прекратите, ИВЛ продолжайте до восстановления адекватного самостоятельного дыхания.
- Если через 30 с ЧСС остается ниже 80 ударов в минуту, продолжайте непрямой массаж сердца и ИВЛ, на фоне которых выполните одно из перечисленных ниже мероприятий:

— повторите введение адреналина (при необходимости это можно делать каждые 5 мин),

— если есть признаки острой кровопотери или гиповолемии (см. пункт 2, а) введите один из растворов для восполнения ОЦК,

— при подтвержденном или предполагаемом декомпенсированном метаболическом ацидозе введите бикарбонат натрия.

2) *Растворы для восполнения ОЦК.*

а) Показания.

Симптомы острой кровопотери или гиповолемии:

- сохраняющаяся бледность, несмотря на адекватную оксигенацию,
- слабый нитевидный пульс,
- симптом «бледного пятна» 3 с и более,
- низкое артериальное давление (если применяется монитор АД),
- отсутствие эффекта (или слабый эффект) от проводимых реанимационных мероприятий.

б) Растворы:

- 5% альбумин,
- изотонический раствор натрия хлорида,
- раствор Рингера.

в) Подготовка шприца: наберите в шприц объемом 50 мл (или в 2 шприца объемом 20 мл) 40 мл одного из растворов для восполнения ОЦК.

г) Доза — 10 мл/кг.

д) Способ введения — в вену пуповины.

е) Скорость введения - в течение 5-10 мин.

ж) Действие:

- восполнение дефицита ОЦК,
- уменьшение метаболического ацидоза за счет улучшения тканевой перфузии.

3) Ожидаемый эффект: исчезновение бледности, нормализация пульса, повышение артериального давления.

и) Дальнейшие действия.

- При получении ожидаемого эффекта и повышении ЧСС более 80 в минуту другие медикаменты не вводите, прекратите непрямой массаж сердца и продолжайте ИВЛ до восстановления адекватного самостоятельного дыхания.
- При сохраняющихся признаках гиповолемии повторите введение раствора для восполнения ОЦК в той же дозе.
- Если сохраняется брадикардия ниже 80 ударов в минуту, продолжите ИВЛ, непрямой массаж сердца и введите бикарбонат натрия.

з) Гидрокарбонат натрия.

а) Показания.

- Подтвержденный декомпенсированный метаболический ацидоз (pH<7,0, BE>-12).
- Отсутствие эффекта от ИВЛ, непрямого массажа сердца, адреналина и восполнения ОЦК (предполагаемый тяжелый ацидоз, угнетающий сердечную деятельность и дыхание).

б) Концентрация вводимого раствора — 4% (0,5 мэкв/мл).

в) Подготовка шприца: наберите в шприц 20 мл 4% раствора.

г) Доза — 2 мэкв/кг 4% раствора.

д) Способ введения — в вену пуповины.

е) Скорость введения — 1 мэкв/кг/мин (не быстрее, чем за 2 мин).

ж) Действие:

- устранение метаболического ацидоза,
- в определенной степени восполнение дефицита ОЦК.

з) Ожидаемый эффект: сразу после введения препарата на фоне уменьшения метаболического ацидоза ЧСС должна достигнуть 100 ударов в минуту и более.

и) Дальнейшие действия:

- При повышении ЧСС более 80 в минуту другие медикаменты не вводите, прекратите непрямой массаж сердца и продолжайте ИВЛ до восстановления адекватного самостоятельного дыхания.
- Если ЧСС остается ниже 80 ударов в минуту, продолжайте непрямой массаж сердца и ИВЛ, на фоне которых выполните одно из перечисленных ниже мероприятий:

- Повторите введение адреналина (при необходимости это можно делать каждые 5 минут),

— При сохранении признаков гиповолемии введите один из растворов для восполнения ОЦК.

NB!

- Применение гидрокарбоната натрия целесообразно при реанимации детей, пострадавших от длительной гипоксии. Его введение не оправдано при острой интранатальной гипоксии.
- Вводить гидрокарбонат натрия можно только на фоне адекватной ИВЛ!
- Для уменьшения риска внутрижелудочкового кровоизлияния вводите гидрокарбонат натрия только в рекомендуемой концентрации и с указанной скоростью.

6. Окончание реанимационных мероприятий

А. Реанимационные мероприятия в родильном зале прекращают, если в течение первых 20 минут после рождения на фоне проведения адекватных реанимационных мероприятий у ребенка не восстанавливается сердечная деятельность (сердцебиения отсутствуют).

Б. Положительный эффект от реанимационных мероприятий (в течение первых 20 минут после рождения восстанавливается адекватное дыхание, нормальные частота сердечных сокращений и цвет кожных покровов) служит основанием к прекращению ИВЛ и массажа сердца. Необходимо помнить, что реанимация в родильном зале является лишь первым этапом оказания помощи детям, родившимся в асфиксии. Дальнейшее наблюдение и лечение проводят, по возможности, в отделении (палате) интенсивной терапии, куда ребенка переводят с соблюдением необходимых правил транспортировки сразу по окончании реанимационных мероприятий. (При неадекватном самостоятельном дыхании, шоке, судорогах и центральном цианозе транспортировку новорожденного в отделение (палату) интенсивной терапии осуществляют, не прекращая ИВЛ, начатую в родильном зале.)

В дальнейшем комплексное лечение проводится по общим принципам интенсивной посиндромной терапии.

В. По окончании реанимационных мероприятий необходимо заполнить «Карту реанимации новорожденного в родильном зале».

Приложение 2

ИНСТРУМЕНТЫ, ОБОРУДОВАНИЕ И МЕДИКАМЕНТЫ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ И РЕАНИМАЦИОННОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ В РОДИЛЬНОМ ЗАЛЕ

Оборудование для согревания ребенка.

- Источник лучистого тепла (отдельный или в составе реанимационного стола).
- Оборудование для отсасывания.
- Баллончик (или катетер De Lee).
- Катетеры для отсасывания 5Fr (или 6Fr), 8Fr и lOFr (отечественные №6, 8, 10).
- Желудочные зонды №8.
- Тройники.
- Электроотсос (или механический отсос).

Оборудование для ИВЛ.

- Источник кислорода (центральная разводка или концентратор кислорода типа «Staxel»).
- Ротаметр.
- Увлажнитель типа «Fisher & Paykel».
- Соединительные кислородные трубки.
- Самораспрaвляющийся мешок («Ambu», «Penlon», «Laerdal», «Blue Cross» и т.п.).
- Лицевые маски двух размеров (лучше с мягким обтуратором).
- Оральные воздуховоды.
- Аппарат для механической ИВЛ (не обязательно).

Оборудование для интубации трахеи.

- Ларингоскоп с прямыми клинками №0 (для недоношенных) и №1 (для доношенных).
- Запасные лампочки и элементы питания для ларингоскопа.
- Эндотрахеальные трубки размером 2,5; 3,0; 3,5; 4,0.
- Проводник (стилет) для эндотрахеальной трубки (не обязательно).

Медикаменты.

- Адреналина гидрохлорид 1:10 000.
- Альбумин 5%.
- Изотонический раствор натрия хлорида.
- Раствор «Рингер-лактат».
- Гидрокарбонат натрия 4%.
- Стерильная вода для инъекций.

Инструментарий для введения медикаментов.

- Шприцы объемом 1, 2, 5, 10, 20 и 50 мл.
- Иглы диаметром 25G, 21G, 18G.
- Пупочные катетеры:

— импортные №3,5—4Fr, 5—6Fr;
— отечественные №6, 8.

- Спиртовые тампоны.
- Шприцевой насос с соединительными трубками (не обязательно).

Прочее

- Часы с секундной стрелкой (лучше «Apgar-time»).
- Стерильные перчатки.
- Сухие стерильные пеленки.
- Ножницы.
- Лейкопластырь шириной 1,0—1,5 см.
- Фонендоскоп.
- Пульсоксиметр (не обязательно).
- Монитор артериального давления (не обязательно).

ИНСТРУКЦИЯ ПО ЗАПОЛНЕНИЮ КАРТЫ ПЕРВИЧНОЙ И РЕАНИМАЦИОННОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННОМУ В РОДИЛЬНОМ ЗАЛЕ

«Карта первичной и реанимационной помощи новорожденному в родильном зале» — учетная форма 097— 1/у-95 заполняется на каждого новорожденного во всех лечебно-профилактических учреждениях, в которых оказывается родовспомогательная помощь, врачом (неонатологом или акушером-гинекологом) или, при отсутствии врача, акушеркой после завершения комплекса реанимационных мероприятий. Является вкладным листом к форме 097/у «История развития новорожденного».

«Карта первичной и реанимационной помощи новорожденному в родильном зале» содержит сведения:

- о степени перинатального риска, обусловленного факторами, предрасполагающими к острой гипоксии плода и новорожденного;
- о характере амниотических вод;
- о состоянии новорожденного по признакам живорождения (самостоятельное дыхание, сердцебиение, пульсация пуповины, произвольные движения мускулатуры), а также по цвету кожных покровов, в динамике;
- о проводимых первичных и реанимационных мероприятиях;
- об исходе первичной и реанимационной помощи.

Порядок заполнения:

В пункте 1 «Факторы перинатального риска» — в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска (см. Антенатальные факторы риска и Интранатальные факторы риска в методических указаниях «Первичная и реанимационная помощь новорожденному в родильном зале»), подчеркнуть необходимое: «антенатальные», «интранатальные», «отсутствуют».

В пункте 2 «Характер амниотических вод» — соответствующий признак необходимо подчеркнуть.

В пункте 3 «Состояние новорожденного»:

- в строке 3.1 «Самостоятельное дыхание» — знаком «Х» указывается «отсутствие» или наличие («нерегулярное», «регулярное») внешнего дыхания по всем графам карты на протяжении 20 минут, с учетом изменения признака;
- в строке 3.2 «Сердцебиение» знаком «Х» отмечается один из перечисленных признаков частоты сердечных сокращений («0», «менее 100», «100 и более») по всем графам карты на протяжении 20 минут, с учетом изменения признака;

- в строках 3.3 и 3.4 «Пульсация пуповины» и «Произвольные движения мускулатуры» данные признаки отмечаются знаком «Х» при рождении в графах, соответствующих первой минуте, независимо от наличия или отсутствия основных признаков живорождения — самостоятельного дыхания и сердцебиения;
- в строке 3.5 «Цвет кожных покровов» знаком «Х» отмечается наличие одного из перечисленных признаков «очень бледные», «разлитой цианоз», «акроцианоз», «розовые» по всем графам карты на протяжении 20 минут с учетом изменения признака.

В разделе 4 «Проводимые мероприятия»:

- в строках 4.1 —4.7 в графах, соответствующих времени проведения данных мероприятий, проставляется знак «Х»;
- в строке 4.8 «Аппаратная ИВЛ» время начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ) отмечается знаком «Х» в соответствующей графе. В последующих строках, обозначающих параметры ИВЛ (давление на вдохе — PIP, давление на выдохе — PEEP, время вдоха — Tin, частота вентиляции — R) указываются стартовые величины каждого из параметров. В случае изменения любого параметра ИВЛ его новое значение указывается в графе, соответствующей времени изменения;
- в строках 4.9 «Закрытый массаж сердца» и 4.10 «Пункция/катетеризация пупочной вены» ставится знак «Х» в графах, обозначающих время проведения мероприятий;
- в строке 4.11 «Лекарственная терапия» разовая доза вводимых препаратов, рассчитываемая согласно методическим указаниям (Приложение 1), вписывается в пробел. В графах, соответствующих времени их введения ставится знак «Х»;
- строка 4.12 «Другие мероприятия» заполняется только в том случае, если проводились реанимационные мероприятия, не перечисленные в строках 4.1 — 4.11, с последующей их расшифровкой: под наименованием строки «Другие мероприятия» указывается название мероприятия, а в графах, обозначающих время их проведения, проставляется знак «Х».

В разделе «Исход» необходимо записать результат необходимых мероприятий — состояние ребенка на момент их завершения и предполагаемую тактику дальнейшего ведения.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

«ПРОФИЛЬ УГНЕТЕНИЯ - РАЗДРАЖЕНИЯ» (Пальчик А.Б., 1993)

Настоящая скрининг-схема предложена А.Б.Пальчиком в 1993 г. При ее разработке автор использовал ряд общих нейрофизиологических, нейроэволюционных и логических теорий и принципов (взаимодействие антагонистических и синергических систем и процессов, принцип оптимизации B.C.L.Touwen (1978), теорему K.Godel (1931) и др.).

При создании *«Профиля угнетения — раздражения»* учитывались известные неврологические и поведенческие шкалы: Шкала оценки поведения новорожденного (Brazelton T.B., 1973), Неврологическая оценка доношенного новорожденного ребенка (Prechtl H.F.R., 1977), Схема неврологического осмотра новорожденного (Amiel-Tison C. et al., 1980), Неврологическая оценка новорожденного (Dubowitz L.M.S. et al., 1981).

Характерая особенность *Профиля* — простота оценки как отдельных симптомов, так и схемы в целом. Предлагается оценка наиболее распространенных показателей и рефлексов, определение которых возможно в условиях родового блока и отделения новорожденных. Даны также дополнительные шкалы, по которым можно определить часто встречающиеся метаболические и нейрофизиологические механизмы возникновения угнетения и раздражения нервной системы. Удобство данного *Профиля* состоит в том, что при определенных обстоятельствах (например, амелия, необходимость иммобилизации новорожденного при реанимационных мероприятиях и т.д.) ряд субшкал может быть исключен из него, а ряд — добавлен, что существенно не влияет на конечный результат. Это обусловлено тем, что все шкалы и субшкалы построены по универсальному принципу (отсутствие или резкое снижение показателя (—2), снижение показателя (—1), оптимальное значение показателя (0), увеличение показателя (+1), экзальтация или резкое повышение показателя (+2).

Идеальным условием для проведения исследования являются состояния 4 и 5, по H.F.R.Prechtl et al. (1964), однако *Профиль* предназначен для оценки неврологического статуса в любом состоянии ребенка — от полного здоровья до терминального состояния. *Профиль* применим для детей периода новорожденное™ любого срока гестации и на любые сутки жизни. Кратность использования не ограничена и зависит от целей исследования. Целесообразно, между тем, заметить, что оценка недоношенных детей менее 32 недель гестации требует специального изучения для определения границ их физиологического неврологического статуса, если понятие «физиологический» вообще для них применимо. В обычных случаях ребенок осматривается в развернутом виде после 1—2-минутной адаптации. Описание используемых в *Профиле* показателей и приемов можно найти в известных отечественных и зарубежных руководствах. Оценка рефлекторной деятельности осуществляется на основании как минимум трехкратной проверки данного рефлекса. При сохранении амплитуды рефлекса во всех трех пробах или незначительном ее снижении — в третьей рефлекс считается нормальным; при низком исходном значении амплитуды, сохраняющемся в трех пробах или профессивно снижающемся при повторном

тестировании, а также при необходимости повторной стимуляции для получения рефлекса, он считается сниженным. Нормальная амплитуда рефлекса при первом тестировании и последующее ее снижение или исчезновение рефлекса говорят об его истощаемости. Высокая амплитуда рефлекса или ее возрастание по мере тестирования свидетельствует о повышенном рефлексе. Под экзальтацией рефлекса понимается его спонтанное возникновение или на неадекватную стимуляцию, отсутствие угасания и включение защитных механизмов. Исследование можно сокращать по времени за счет проверки в одном приеме (маневре) нескольких рефлексов (Моро и верхнего хватательного; опоры и шагового). На основании оценки *Профиля* и отдельных его субшкал может быть установлен топический диагноз, хотя это не является задачей методики.

Профиль состоит (табл. и рис.) из 7 основных шкал: общей активности (ОА), мышечного тонуса (Т), периостальных рефлексов (Р), рефлексов новорожденных (РН), вегетативной (В), дополнительной биохимической (БХ), дополнительной нейрофизиологической (Ф) активности. ОА включает 5 биполярных и 2 униполярных позитивных субшкал особых феноменов (судорог и тремора). Р содержит 2 биполярные субшкалы двух наиболее выявляемых в период новорожденное™ периостальных рефлексов и может быть расширена на основании определения других периостальных рефлексов соответствующим количеством субшкал. В РН входит 7 субшкал в соответствии с выбранными рефлексами новорожденных. Субшкалы РН4,6,7 не проверяются при иммобилизации ребенка. В состоит из 3 биполярных и 2 униполярных субшкал. В шкалах В и БХ степень девиации функционального показателя от нормы оценивается по среднеквадратичным отклонениям. Для построения *Профиля* суммируются баллы субшкал и вычисляется средняя арифметическая для данной шкалы. Кроме того, оценивается суммарный показатель по всем субшкалам (Y). Дается суммарная оценка по шкалам (S):

Также вычисляется усредненная оценка *Профиля* (X) по формуле:

X = Y/η, где X - средняя оценка показателей в баллах,

Y — суммарная оценка *Профиля,*

η — количество использованных субшкал.

При X = +1.....+2 диагностируется выраженное раздражение;

X = +0,5....+1 — умеренное раздражение;

X = +0,2...+0,5 — легкое раздражение;

X = —0,2...+0,2 — баланс угнетения и раздражения.

Аналогичным способом оценивается угнетение нервной системы.

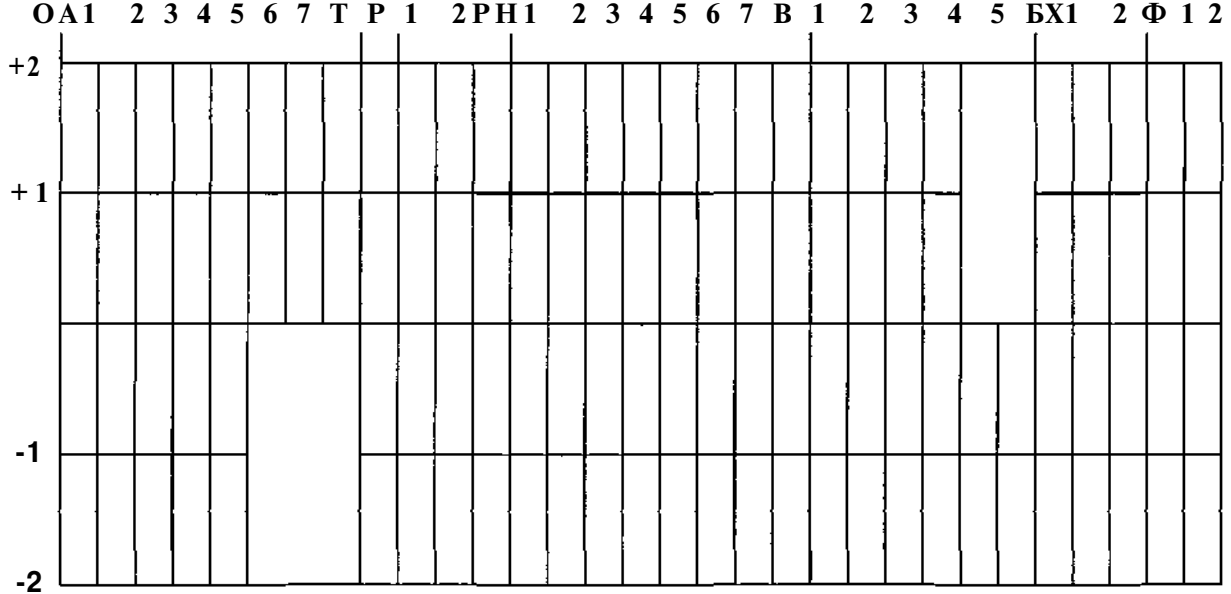
Необходимо учитывать качественный анализ имеющихся симптомов. Так, положительная оценка по шкалам Т и Р может свидетельствовать не о раздражении ЦНС, а о синдроме двигательных расстройств; снижение оценки по этим же шкалам может быть обусловлено не угнетением нервной системы, а синдромом мышечной гипотонии. Очаговая неврологическая симптоматика и асимметрии описываются отдельно на бланке *Профиля.* На основании результатов, полученных при применении *Профиля,* формулируется синдромологический диагноз; этиология заболевания устанавливается путем изучения анамнеза и использования дополнительных методов обследования.

Профиль раздражения-угнетения

Показатель	-2	-1	0	+ 1	+2
Общая активность (ОА)					
Двигательная активность (1)	Обездвиженность	Сниженная двигательная активность	Физиологическая двигательная активность	Двигательное беспокойство	Ажитация
Движения глаз (2)	Неподвижность взора	Ограничения движения глаз, плавающий взор	Полный объем движения глаз	Стойкий нистагм	Судорога взора
Крик-1 (3)	Отсутствует	Ослаблен	Громкий	Раздраженный	Пронзительный
Крик-2 (4)	Отсутствует	Монотонный	Эмоциональный	Болезненный	Стонущий
Реакция на раздражение (5)	Отсутствует реакция на раздражение	Непостоянное оживление, быстрая истощаемость	Стабильная реакция оживления	Реакция раздражения	Неадекватное длительное возбуждение
Судороги (6)	Судорог нет			Миоклонии	Судороги
Тремор (7)			Нет или редкий тремор подбородка	Стойкий тремор подбородка и рук	Тремор рук и ног
Мышечный тонус (Т)					
Мышечный тонус (Т)	Амиотония	Гипотония	Физиологический гипертонус	Выраженный гипертонус	Опистотонус
Периостальные рефлексы					
Бицепитальный (1)	Арефлексия	Гипорефлексия	Норморефлексия	Гиперрефлексия	Гиперрефлексия с клонусом
Коленный (2)	Тоже	Тоже	Тоже	Тоже	Тоже
Рефлексы новорожденного (РН)					
Моро(1)	Отсутствует	1 фаза или истощаем	2 фазы	Повышен	Спонтанный
Сосательный (2)	Отсутствует	Снижен или истощаем	Нормальный	Повышен	Экзальтирован
Верхний хватательный (3)	Отсутствует	Снижен или истощаем	Нормальный	Повышен	Экзальтирован

Показатель	-2	-1	0	+1	+2
Талант (4)	Отсутствует	Снижен или истощаем	Нормальный	Повышен	Экзальтирован
Бабинского(5)	Отсутствует	Снижен или истощаем	Нормальный	Повышен	Экзальтирован
Опоры (6)	Отсутствует	Снижен или истощаем	Нормальный	Повышен	Экзальтирован
Шаговый (7)	Отсутствует	Снижен или истощаем	Нормальный	Повышен	Экзальтирован
Вегетативная шкала (В)					
Зрачки (1)	Миоз без реакции на свет, с анизокорией	Миоз с реакцией на свет	Норма (3 мм)	Мидриаз с реакцией на свет	Мидриаз без реакции на свет, с анизокорией
Артериальное давление (2)	Выраженная гипотензия	Гипотензия	Нормотензия	Гипертензия	Выраженная гипертензия
Сердцебиения, уд./мин (3)	Выраженная брадикардия (меньше 80)	Брадикардия (80-100)	Норма (101-160)	Тахикардия (161-180)	Выраженная тахикардия (больше 180)
Дыхание-1 (4)	Апноэ (15 с и более)	Брадипноэ	Нормопноэ	Тахипноэ	Парадоксальное дыхание
Дыхание-2 (5)	Аппаратное дыхание	Спонтанное неадекватное	Самостоятельное		
Биохимическая шкала (БХ)					
Кальций, ммоль/л (1)	Выраженная гиперкальциемия (>2,96)	Гиперкальциемия (2,71-2,96)	Нормокальциемия (1,91-2,96)	Гипокальциемия (1,64-1,90)	Выраженная гипокальциемия (<1,64)
Глюкоза, ммоль/л (2)	Выраженная гипергликемия (>5,73)	Гипергликемия (4,45-5,73)	Нормогликемия (2,2-4,4)	Гипогликемия (0,67-2,0)	Выраженная гипогликемия (<0,67)
Физиологическая шкала (Ф)					
ЭЭГ(1)	Отсутствие активности	Низкоамплитудная активность с отсутствием фаз сон/бодрствование	Низкоамплитудная активность с фазами сон/бодрствование	Пароксизмальная активность	Гипоаритмия
Н-рефлекс М-ответ *(2)	Отсутствие Н-рефлекса	Н/М<17%	17%<Н/М<50%	Н/М>50%	Н/М>50% с клонусом

Отношение амплитуды Н-рефлекса (рефлекса Hofmann) к амплитуде М-ответа при электрическом раздражении большеберцового нерва.


ОА1 2 3 4 5 6 7 Т Р 1 2РН1 2 3 4 5 6 7 В 1 2 3 4 5 БХ1 2 Ф 1 2
+2
+1
-1
-2

ПРИЛОЖЕНИЕ III
Международная
статистическая классификация
болезней и проблем, связанных со здоровьем
X пересмотра, принятая 43-й
Всемирной ассамблеей здравоохранения

ПОРАЖЕНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ СОСТОЯНИЯМИ МАТЕРИ, ОСЛОЖНЕНИЯМИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ И РОДОРАЗРЕШЕНИЯ (P00-P04)

Включено: перечисленные ниже состояния матери, когда они уточнены как причина смерти или болезни плода либо новорожденного

P00 Поражения плода и новорожденного, обусловленные состояниями матери, которые могут быть не связаны с настоящей беременностью
Исключено: влияние на плод и новорожденного:
- вредных веществ, проникающих через плаценту или грудное молоко (P04.-)
- осложнений беременности у матери (P0L-)
- эндокринных и обменных нарушений у матери (P70-P74)

P00.0 Поражения плода и новорожденного, обусловленные гипертензивными расстройствами у матери

P00.1 Поражения плода и новорожденного, обусловленные болезнью почек и мочевых путей у матери

P00.2 Поражения плода и новорожденного, обусловленные инфекционными и паразитарными болезнями у матери
Исключено:
инфекции половых путей и другие локализованные инфекции у матери (P00.8)
инфекции, специфичные для перинатального периода (P35-P39)

P00.3 Поражения плода и новорожденного, обусловленные хроническими болезнями системы кровообращения и дыхания у матери

P00.4 Поражения плода и новорожденного, обусловленные расстройствами питания у матери

P00.5 Поражения плода и новорожденного, обусловленные травмой у матери

P00.6 Поражения плода и новорожденного, обусловленные проведением хирургического вмешательства у матери
Исключено:
повреждение плаценты при амниоцентезе, кесаревом сечении или хирургическом вмешательстве (P02.1)
поражения при родоразрешении при помощи кесарева сечения (P03.4)
предшествующее хирургическое вмешательство на матке и тазовых органах (P03.8)
прерывание беременности (влияние на плод) (P96.4)

P00.7 Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими медицинскими процедурами у матери, не классифицированными в других рубриках
Исключено:

повреждения плаценты при амниоцентезе, кесаревом сечении или хирургическом вмешательстве (P02.1)
поражения плода и новорожденного, вызванные другими осложнениями родов и родоразрешения (РОЗ.-)

P00.8 Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими состояниями матери
Исключено: преходящие неонатальные эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ (P70-P74)

P00.9 Поражения· плода и новорожденного, обусловленные неуточненными состояниями матери

P01 Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями беременности у матери

P01.0 Поражения плода и новорожденного, обусловленные истмико-цервикальной недостаточностью

P01.1 Поражения плода и новорожденного, обусловленные преждевременным разрывом плодных оболочек

P01.2 Поражения плода и новорожденного, обусловленные олигогидрамнионом
Исключено: обусловленные преждевременным разрывом оболочек (P01.1)

РО1.3 Поражения плода и новорожденного, обусловленные полигидрамнионом

P01.4 Поражения плода и новорожденного, обусловленные внематочной беременностью

P01.5 Поражения плода и новорожденного, обусловленные многоплодной беременностью

P01.6 Поражения плода и новорожденного, обусловленные смертью матери

P01.7 Поражения плода и новорожденного, обусловленные неправильным предлежанием плода перед родами

P01.8 Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими болезнями матери, осложняющими беременность

P01.9 Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными состояниями, осложняющими беременность

P02 Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек

P02.0 Поражения плода и новорожденного, обусловленные предлежанием плаценты

P02.1 Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими осложнениями, связанными с отделением плаценты и кровотечением

P02.2 Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными и другими морфологическими и функциональными аномалиями плаценты

P02.3 Поражения плода и новорожденного, обусловленные синдромом плацентарной трансфузии

P02.4 Поражения плода и новорожденного, обусловленные выпадением пуповины

P02.5 Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими видами сдавления пуповины

P02.6 Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими и неуточненными состояниями пуповины
Исключено: одиночная пупочная артерия (Q27.0)
P02.7 Поражения плода и новорожденного, обусловленные хориоамнионитом
P02.8 Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими аномалиями хориона и амниона
P02.9 Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными аномалиями хориона и амниона
P03 Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими осложнениями родов и родоразрешения
P03.0 Поражения плода и новорожденного, обусловленные родоразрешением в тазовом предлежании и с экстракцией плода
P03.1 Поражения плода и новорожденного, обусловленные другим видом неправильного предлежания, положения и диспропорции во время родов и родоразрешения
P03.2 Поражения плода и новорожденного, обусловленные родоразрешением с наложением щипцов
P03.3 Поражения плода и новорожденного, обусловленные применением вакуум-экстрактора
P03.4 Поражения плода и новорожденного, обусловленные родоразрешением при помощи кесарева сечения
P03.5 Поражения плода и новорожденного, обусловленные стремительными родами
P03.6 Поражения плода и новорожденного, обусловленные нарушениями сократительной деятельности матки
P03.8 Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими осложнениями родов и родоразрешения
P03.9 Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями родов и родоразрешения, неуточненные
P04 Поражения плода и новорожденного, обусловленные воздействием вредных веществ, проникающих через плаценту или грудное молоко
Включено: нетератогенное влияние веществ, проникающих через плаценту
Исключено:
врожденные аномалии (Q00-Q99)
желтуха новорожденных, обусловленная гемолизом, вызванным лекарственными или токсичными средствами, введенными матери (P58.4)
P04.0 Поражения плода и новорожденного, обусловленные применением анестезии и аналгезирующих средств у матери во время беременности, родов и родоразрешения
P04.1 Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими терапевтическими воздействиями на мать
Исключено:
дизморфия, обусловленная варфарином (Q86.2)
употребление матерью наркотических средств (P04.4)
фетогидантоиновый синдром (Q86.1)

P04.2 Поражения плода и новорожденного, обусловленные употреблением табака матерью

P04.3 Поражения плода и новорожденного, обусловленные употреблением алкоголя матерью

Исключено: алкогольный синдром у плода (Q86.0)

P04.4 Поражения плода и новорожденного, обусловленные употреблением матерью наркотических средств

Исключено:

обусловленные применением анестезии и аналгезирующих средств у матери (P04.0)

симптомы абстиненции у новорожденного, обусловленные наркоманией матери (P96.1)

P04.5 Поражения плода и новорожденного, обусловленные использованием матерью пищевых химических веществ

P04.6 Поражения плода и новорожденного, обусловленные воздействием на мать химических веществ, содержащихся в окружающей среде

P04.8 Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими вредными воздействиями на мать

P04.9 Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными вредными воздействиями на мать

РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННЫЕ С ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ БЕРЕМЕННОСТИ И РОСТОМ ПЛОДА (P05-P08)

P05 Замедленный рост и недостаточность питания плода

P05.0 «Маловесный» для гестационного возраста плод

P05.1 Малый размер плода для гестационного возраста

P05.2 Недостаточность питания плода без упоминания о «маловесности» или «малом размере» для гестационного возраста

Исключено: недостаточность питания плода с упоминанием о:

- «маловесности» для гестационного возраста (P05.0)
- «малом размере» для гестационного возраста (P05.1)

P05.9 Замедленный рост плода неуточненный

P07 Расстройства, связанные с укорочением срока беременности и малой массой тела при рождении, не классифицированные в других рубриках

Примечание: при наличии данных о массе тела при рождении и гестационном возрасте предпочтение следует отдавать показателю массы тела при рождении.

Включено: перечисленные состояния без дальнейшего уточнения, являющиеся причиной смерти, заболевания или оказания дополнительной помощи новорожденному

Исключено: состояние малой массы тела при рождении в связи с замедленным ростом и недостаточностью питания плода (P05.-)

P07.0 Крайне малая масса тела при рождении

P07.1 Другие случаи малой массы тела при рождении

P07.2 Крайняя незрелость

P07.3 Другие случаи недоношенности

P08 Расстройства, связанные с удлинением срока беременности и большой массой тела при рождении
Примечание: см. рубрику P07.
Включено: перечисленные состояния без дальнейшего уточнения, являющиеся причиной смерти, болезни или оказания дополнительной помощи плоду или новорожденному
P08.0 Чрезмерно крупный ребенок
Исключено: синдром: новорожденного от матери, страдающей гестационным диабетом (P70.0)
новорожденного от матери, страдающей диабетом (P70.1)
P08.1 Другие «крупновесные» для срока дети
P08.2 Переношенный ребенок, но не «крупновесный» для срока

РОДОВАЯ ТРАВМА (P10-P15)

P10 Разрыв внутричерепных тканей и кровотечение вследствие родовой травмы
Исключено: внутричерепное кровоизлияние у плода или новорожденного:
- БДУ (P52.9)
- обусловленное аноксией или гипоксией (P52)

P10.0 Субдуральное кровоизлияние при родовой травме
Исключено: субдуральное кровоизлияние, сопровождающее разрыв мозжечкового намета (P10.4)
P10.1 Кровоизлияние в мозг при родовой травме
P10.2 Кровоизлияние в желудочек мозга при родовой травме
P10.3 Субарахноидальное кровоизлияние при родовой травме
P 10.4 Разрыв мозжечкового намета при родовой травме
P10.8 Другие внутричерепные разрывы и кровоизлияния при родовой травме
P 10.9 Внутричерепные разрывы и кровоизлияния при родовой травме неуточненные
P11 Другие родовые травмы центральной нервной системы
P11.0 Отек мозга при родовой травме
P11.1 Другие уточненные поражения мозга при родовой травме
P11.2 Неуточненные поражения мозга при родовой травме
P11.3 Поражение лицевого нерва при родовой травме
P11.4 Поражение других черепных нервов при родовой травме
P 11.5 Повреждение позвоночника и спинного мозга при родовой травме
P 11.9 Поражение центральной нервной системы при родовой травме неуточненное
P12 Родовая травма волосистой части головы
P12.0 Кефалгематома при родовой травме
P12.1 Повреждение волос при родовой травме
P12.2 Субапоневротическое кровоизлияние при родовой травме
P12.3 Гематома волосистой части головы вследствие родовой травмы
P 12.4 Повреждение волосистой части головы вследствие процедур мониторинга
P12.8 Другие поражения волосистой части головы при родах
P 12.9 Поражение волосистой части головы при родах неуточненное

P13 Родовая травма скелета
Исключено: родовая травма позвоночника (P11.5)
P13.0 Перелом костей черепа при родовой травме
P13.1 Другие повреждения черепа при родовой травме
Исключено: кефалгематома (P12.0)
P 13.2 Перелом бедренной кости при родовой травме
P13.3 Перелом других длинных костей при родовой травме
P13.4 Перелом ключицы при родовой травме
P13.8 Повреждения других частей скелета при родовой травме
P13.9 Повреждения скелета при родовой травме неуточненные
P14 Родовая травма периферической нервной системы
P14.0 Паралич Эрба при родовой травме
РЫЛ Паралич Клюмпке при родовой травме
P14.2 Паралич диафрагмального нерва при родовой травме
P14.3 Другие родовые травмы плечевого сплетения
P14.8 Родовые травмы других отделов периферической нервной **системы**
P 14.9 Родовая травма периферических нервов неуточненная
P15 Другие родовые травмы
P15.0 Повреждение печени при родовой травме
P15.1 Повреждение селезенки при родовой травме
P15.2 Повреждение грудиноключично-сосцевидной мышцы **при родовой** травме
P15.3 Родовая травма глаза
P 15.4 Родовая травма лица
P15.5 Повреждение наружных половых органов при родовой травме
P 15.6 Некроз подкожной жировой ткани, обусловленный родовой травмой
P15.8 Другие уточненные родовые травмы
P15.9 Родовая травма неуточненная

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА (P20-P29)

P20 Внутриутробная гипоксия
Включено:
меконий в околоплодных водах
нарушение частоты сердцебиений у плода
отхождение мекония
плодный (ая) или внутриматочный (ая):
- аноксия
- асфиксия
- ацидоз
- гипоксия
- дистресс

Исключено: внутричерепное кровоизлияние, обусловленное аноксией или гипоксией (P52.)
P20.0 Внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная до начала родов
P20.1 Внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная во время родов и родоразрешения

P20.9 Внутриутробная гипоксия неуточненная
P21 Асфиксия при родах
Примечание: эту рубрику не следует использовать при низких показателях по шкале Апгар без упоминания об асфиксии или других дыхательных расстройствах.
Исключено: внутриутробная гипоксия или асфиксия (P20.-)
P21.0 Тяжелая асфиксия при рождении
P21.1 Средняя и умеренная асфиксия при рождении
P21.9 Неуточненная асфиксия при рождении
P22 Дыхательное расстройство (дистресс) у новорожденного
Исключено: дыхательная недостаточность у новорожденного (P28.5)
P22.0 Синдром дыхательного расстройства у новорожденного
P22.1 Преходящее тахипноэ новорожденного
P22.8 Другие дыхательные расстройства у новорожденного
P22.9 Дыхательное расстройство у новорожденного неуточненное
P23 Врожденная пневмония
Включено: инфекционная пневмония, развившаяся внутриутробно или при рождении
Исключено: неонатальная пневмония, обусловленная аспирацией (P24.-)
P23.0 Вирусная врожденная пневмония
Исключено: врожденный пневмонит, вызванный вирусом краснухи (P35.O)
P23.1 Врожденная пневмония, вызванная хламидиями
P23.2 Врожденная пневмония, вызванная стафилококком
P23.3 Врожденная пневмония, вызванная стрептококком группы B
P23.4 Врожденная пневмония, вызванная кишечной палочкой *{Escherichia coli)*
P23.5 Врожденная пневмония, вызванная *Pseudomonas*
P23.6 Врожденная пневмония, вызванная другими бактериальными агентами
P23.8 Врожденная пневмония, вызванная другими возбудителями
P23.9 Врожденная пневмония неуточненная
P24 Неонатальные аспирационные синдромы
Включено: неонатальная пневмония, обусловленная аспирацией
P24.0 Неонатальная аспирация мекония
P24.1 Неонатальная аспирация амниотической жидкости и слизи
P24.2 Неонатальная аспирация крови
P24.3 Неонатальная аспирация молока и срыгиваемой пищи
P24.8 Другие неонатальные аспирационные синдромы
P24.9 Неонатальный аспирационный синдром неуточненный
P25 Интерстициальная эмфизема и родственные состояния, возникшие в перинатальном периоде
P25.0 Интерстициальная эмфизема, возникшая в перинатальном периоде
P25.1 Пневмоторакс, возникший в перинатальном периоде
P25.2 Пневмомедиастинум, возникший в перинатальном периоде
P25.3 Пневмоперикард, возникший в перинатальном периоде
P25.8 Другие состояния, связанные с интерстициальной эмфиземой, возникшие в перинатальном периоде

P26 Легочное кровотечение, возникшее в перинатальном периоде
P26.0 Трахеобронхиальное кровотечение, возникшее в перинатальном периоде
P26.1 Массивное легочное кровотечение, возникшее в перинатальном периоде
P26.8 Другие легочные кровотечения, возникшие в перинатальном периоде
P26.9 Легочные кровотечения, возникшие в перинатальном периоде, неуточненные
P27 Хронические болезни органов дыхания, развившиеся в перинатальном периоде
P27.0 Синдром Вильсона—Микити
P27.1 Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде
P27.8 Другие хронические болезни органов дыхания, возникшие в перинатальном периоде
P27.9 Неуточненные хронические болезни органов дыхания, возникшие в перинатальном периоде
P28 Другие респираторные нарушения, возникшие в перинатальном периоде
Исключено: врожденные аномалии органов дыхания (Q30-Q34)
P28.0 Первичный ателектаз у новорожденного
P28.1 Другой и неуточненный ателектаз у новорожденного
P28.2 Приступы цианоза у новорожденного
Исключено: апноэ новорожденного (P28.3-P28.4)
P28.3 Первичное апноэ во время сна у новорожденного
P28.4 Другие типы апноэ у новорожденного
P28.5 Дыхательная недостаточность у новорожденного
P28.8 Другие уточненные респираторные состояния у новорожденного
Исключено: ранний врожденный сифилитический ринит (A50.0)
P28.9 Респираторное нарушение у новорожденного неуточненное
P29 Сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде
Исключено: врожденные аномалии системы кровообращения (Q20-Q28)
P29.0 Сердечная недостаточность у новорожденных
P29.1 Нарушения ритма сердца у новорожденного
P29.2 Гипертензия у новорожденного
P29.3 Стойкое фетальное кровообращение у новорожденного
P29.4 Преходящая ишемия миокарда у новорожденного
P29.8 Другие сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде
P29.9 Сердечно-сосудистое нарушение, возникшее в перинатальном периоде, неуточненное

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ, СПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА (P35-P39)

Включено: инфекции, приобретенные внутриутробно или во время родов
Исключено:
бессимптомная инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] (Z21)

врожденная(ый):
- гонококковая инфекция (A54.-)
- пневмония (P23.-)
- сифилис (A50.-)

болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] (B20-B24)
инфекционные болезни, приобретенные после рождения (A00-B99, J10-J11)
кишечные инфекционные болезни (A00-A09)
лабораторное подтверждение носительства вируса иммунодефицита человека [ВИЧ] (R75)
инфекционные болезни матери как причина смерти или болезни плода или новорожденного, но без проявлений этих болезней у плода или новорожденного (P00.2)
столбняк новорожденного (A33)

P35 Врожденные вирусные инфекции
P35.0 Синдром врожденной краснухи
P35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция
P35.2 Врожденная инфекция, вызванная вирусом **простого герпеса [herpes** simplex]
P35.3 Врожденный вирусный гепатит
P35.8 Другие врожденные вирусные инфекции
P35.9 Врожденная вирусная болезнь неуточненная
P36 Бактериальный сепсис новорожденного
Включено: врожденная септицемия
P36.0 Сепсис новорожденного, обусловленный стрептококком группы B
P36.1 Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стрептококками
P36.2 Сепсис новорожденного, обусловленный золотистым стафилококком *[Staphylococcus aureus]*
P36.3 Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стафилококками
P36.4 Сепсис новорожденного, обусловленный кишечной палочкой *[Escherichia coli]*
P36.5 Сепсис новорожденного, обусловленный анаэробными микроорганизмами
P36.8 Сепсис новорожденного, обусловленный другими бактериальными агентами
P36.9 Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный
P37 Другие врожденные инфекционные и паразитарные болезни
Исключено:
врожденный сифилис (A50.-)
диарея новорожденного:
- инфекционная (A00-A09)
- неинфекционная (P78.3)

некротический энтероколит у плода и новорожденного (P77)
офтальмия новорожденного, обусловленная гонококком (A54.3)
столбняк новорожденного (A33)

P37.0 Врожденный туберкулез

P37.1 Врожденный токсоплазмоз
P37.2 Неонатальный (диссеминированный) листериоз
P37.3 Врожденная малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*
P37.4 Другая врожденная малярия
P37.5 Кандидоз новорожденного
P37.8 Другие уточненные врожденные инфекционные и паразитарные болезни
P37.9 Врожденная инфекционная и паразитарная болезнь неуточненная
P38 Омфалит новорожденного с небольшим кровотечением или без него
P39 Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода
P39.0 Неонатальный инфекционный мастит
Исключено:
набухание молочных желез у новорожденного (P83.4)
неинфекционный мастит у новорожденного (P83.4)
P39.1 Конъюнктивит и дакриоцистит у новорожденного
Исключено: гонококковый конъюнктивит (A54.3)
P39.2 Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках
P39.3 Неонатальная инфекция мочевых путей
P39.4 Неонатальная инфекция кожных покровов
Исключено:
пузырчатка новорожденного (L00)
синдром стафилококкового ожога кожи в виде ожогоподобных пузырей (L00)
P39.8 Другая уточненная инфекция, специфичная для перинатального периода
P39.9 Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО (P50-P61)

Исключено:
врожденный стеноз и стриктура желчевыводящих протоков (Q44.3)
наследственные гемолитические анемии (D55-D58)
синдром Дубина—Джонсона (E80.6)
синдром Жильберта (E80.4)
синдром Криглера—Найяра (E80.5)
P50 Кровопотеря у плода
Исключено: врожденная анемия от кровопотери плода (P61.3)
P50.0 Потеря крови плодом из предлежащего сосуда
P50.1 Потеря крови плодом из разорванной пуповины
P50.2 Потеря крови плодом из плаценты
P50.3 Кровотечение у плода другого однояйцевого близнеца
P50.4 Кровотечение у плода в кровеносное русло матери
P50.5 Потеря крови у плода из перерезанного конца пуповины при однояйцевой двойне
P50.8 Другая форма кровопотери у плода
P50.9 Кровопотеря у плода неуточненная

P51 Кровотечение из пуповины у новорожденного
Исключено: омфалит с небольшим кровотечением (P38)
P51.0 Массивное кровотечение из пуповины у новорожденного
P51.8 Другое кровотечение из пуповины у новорожденного
P51.9 Кровотечение из пуповины у новорожденного неуточненное
P52 Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного
Включено: внутричерепное кровоизлияние вследствие аноксии или гипоксии
Исключено: внутричерепное кровоизлияние, обусловленное:
- родовой травмой (P10.-)
- травмой матери (P00.5)
- другой травмой (S06.-)

P52.0 Внутрижелудочковое (нетравматическое) кровоизлияние 1-й степени у плода и новорожденного
P52.1 Внутрижелудочковое (нетравматическое) кровоизлияние 2-й степени у плода и новорожденного
P52.2 Внутрижелудочковое (нетравматическое) кровоизлияние 3-й степени у плода и новорожденного
P52.3 Неуточненное внутрижелудочковое (нетравматическое) кровоизлияние у плода и новорожденного
P52.4 Кровоизлияние в мозг (нетравматическое) у плода и новорож денного
P52.5 Субарахноидальное (нетравматическое) кровоизлияние у плода и новорожденного
P52.6 Кровоизлияние в мозжечок и заднюю черепную ямку (нетравматическое) у плода и новорожденного
P52.8 Другие внутричерепные (нетравматические) кровоизлияния у плода и новорожденного
P52.9 Внутричерепное (нетравматическое) кровоизлияние у плода и новорожденного неуточненное
P53 Геморрагическая болезнь плода и новорожденного
P54 Другие неонатальные кровотечения
Исключено:
кровопотеря у плода (P50.-)
легочное кровотечение, возникающее в перинатальном периоде (P26.-)
P54.0 Гематемезис новорожденного
Исключено: обусловленный заглатыванием материнской крови (P78.2)
P54.1 Мелена новорожденного
Исключено: обусловленная заглатыванием материнской крови (P78.2)
P54.2 Кровотечение из прямой кишки у новорожденного
P54.3 Желудочно-кишечное кровотечение у новорожденного
P54.4 Кровоизлияние в надпочечник у новорожденного
P54.5 Кровоизлияние в кожу у новорожденного
Исключено:
гематома волосистой части головы вследствие родовой травмы (P12.3)
кефалгематома вследствие родовой травмы (P12.0)
P54.6 Кровотечение из влагалища у новорожденного

P54.8 Другие уточненные кровотечения у новорожденного
P54.9 Неонатальное кровотечение неуточненное
P55 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного
P55.0 Резус-изоиммунизация плода и новорожденного
P55.1 АВО-изоиммунизация плода и новорожденного
P55.8 Другие формы гемолитической болезни плода и новорожденного
P55.9 Гемолитическая болезнь плода и новорожденного неуточненная
P56 Водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью
Исключено:
водянка плода БДУ (P83.2)
• не обусловленная гемолитической болезнью (P83.2)
P56.0 Водянка плода, обусловленная изоиммунизацией
P56.9 Водянка плода, обусловленная другой и неуточненной гемолитической болезнью
P57 Ядерная желтуха
P57.0 Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией
P57.8 Другие уточненные формы ядерной желтухи
Исключено: синдром Криглера—Найяра (E80.5)
P57.9 Ядерная желтуха неуточненная
P58 Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом
Исключено: желтуха, обусловленная изоиммунизацией (P55-P57)
P58.0 Неонатальная желтуха, обусловленная кровоподтеками
P58.1 Неонатальная желтуха, обусловленная кровотечением
P58.2 Неонатальная желтуха, обусловленная инфекцией
P58.3 Неонатальная желтуха, обусловленная полицитемией
P58.4 Неонатальная желтуха, обусловленная лекарственными средствами или токсинами, поступившими из организма матери или введенными новорожденному
P58.5 Неонатальная желтуха, обусловленная заглатыванием материнской крови
P58.8 Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными формами чрезмерного гемолиза
P58.9 Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом, неуточненная
P59 Неонатальная желтуха, обусловленная другими и неуточненными причинами
Исключено: обусловленная врожденными нарушениями обмена веществ (E70-E90)
ядерная желтуха (P57.-)
P59.0 Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением
P59.1 Синдром сгущения желчи
P59.2 Неонатальная желтуха вследствие других и неуточненных повреждений клеток печени
Исключено: врожденный вирусный гепатит (P35.3)
P59.3 Неонатальная желтуха, обусловленная средствами, ингибирующими лактацию

P59.8 Неонатальная желтуха, обусловленная другими уточненными причинами
P59.9 Неонатальная желтуха неуточненная
P60 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у плода и новорожденного
P61 Другие перинатальные гематологические нарушения
Исключено: преходящая гипогаммаглобулинемия у детей (D80.7)
P61.0 Преходящая неонатальная тромбоцитопения
P61.1 Полицитемия новорожденного
P61.2 Анемия недоношенных
P61.3 Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода
P61.4 Другие врожденные анемии, не классифицированные в других рубриках
P61.5 Преходящая неонатальная нейтропения
P61.6 Другие преходящие неонатальные расстройства коагуляции
P61.8 Другие уточненные перинатальные гематологические нарушения
P61.9 Перинатальное гематологическое нарушение неуточненное

ПРЕХОДЯЩИЕ ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, СПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО (P70-P74)

Включено: преходящие эндокринные и метаболические нарушения, как ответ на эндокринные и метаболические нарушения у матери или на приспособление к внеутробному существованию
P70 Преходящие нарушения углеводного обмена, специфичные для плода и новорожденного
P70.0 Синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом
P70.1 Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом
P70.2 Сахарный диабет новорожденных
P70.3 Иатрогенная неонатальная гипогликемия
P70.4 Другие неонатальные гипогликемии
P70.8 Другие преходящие нарушения углеводного обмена у плода и новорожденного
P70.9 Преходящее нарушение углеводного обмена у плода и новорожденного неуточненное
P71 Преходящие неонатальные нарушения обмена кальция и магния
P71.0 Гипокальциемия от коровьего молока
P71.1 Другие формы неонатальной гипокальциемии
Исключено: неонатальный гипопаратиреоз (P71.4)
P71.2 Неонатальная гипомагниемия
P71.3 Неонатальная тетания без дефицита кальция и магния
P71.4 Преходящий неонатальный гипопаратиреоз
P71.8 Другие преходящие неонатальные нарушения обмена кальция и магния
P71.9 Преходящее неонатальное нарушение обмена кальция и магния, неуточненное
P72 Другие преходящие неонатальные эндокринные нарушения
Исключено:
врожденный гипотиреоз с зобом или без него (E03.0-E03.1)

дисгормональный зоб (E07.1)
синдром Пендреда (E07.1)

P72.0 Неонатальный зоб, не классифицированный в других рубриках
P72.1 Преходящий неонатальный гипертиреоз
P72.2 Другие преходящие неонатальнис нарушения функции щитовидной железы, не классифицированные в других рубриках
P72.8 Другие уточненные преходящие неонатальные эндокринные нарушения
P72.9 Преходящее неонатальное эндокринное нарушение неуточненное
P74 Другие преходящие неонатальные нарушения водно-солевого обмена веществ
P74.0 Поздний метаболический ацидоз у новорожденного
P74.1 Дегидратация у новорожденного
P74.2 Дисбаланс натрия у новорожденного
P74.3 Дисбаланс калия у новорожденного
P74.4 Другие преходящие нарушения водно-солевого обмена у новорожденного
P74.5 Преходящая тирозинемия у новорожденного
P74.8 Другие преходящие нарушения обмена веществ у новорожденного
P74.9 Преходящее нарушение обмена веществ у новорожденного неуточненное

РАССТРОЙСТВА СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО (P75-P78)

P75* Мекониевыйилеус(E84.1+)
P76 Другие виды непроходимости кишечника у новорожденного
Исключено: непроходимость кишечника, классифицированная в рубрике K56--
P76.0 Синдром мекониевой пробки
P76.1 Преходящий илеус у новорожденного
Исключено- болезнь Гиршпрунга (Q43.1)
P76.2 Кишечная непроходимость вследствие сгущения молока
P76.8 Другая уточненная непроходимость кишечника у новорожденного
P76.9 Непроходимость кишечника у новорожденного неуточненная
P77 Некротизирующий энтероколит у плода и новорожденного
P78 Другие расстройства системы пищеварения в перинатальном периоде
Исключено: неонатальное желудочно-кишечное кровотечение (P54.0-P54.3)
P78.0 Перфорация кишечника в перинатальном периоде
P78.1 Другие формы неонатального перитонита
P78.2 Гематемезис и мелена вследствие заглатывания материнской крови
P78.3 Неинфекционная диарея у новорожденного
Исключено: неонатальная диарея БДУ в странах, где можно предположить инфекционное происхождение этого состояния (A09)
P78.8 Другие уточненные расстройства системы пищеварения в перинатальном периоде
P78.9 Расстройство системы пищеварения в перинатальном периоде неуточненное

СОСТОЯНИЯ, ВОВЛЕКАЮЩИЕ НАРУЖНЫЕ ПОКРОВЫ И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЮ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО (P80-P83)

P80 Гипотермия новорожденного
P80.0 Синдром холодовой травмы
Исключено: легкая гипотермия у новорожденного (P80.8)
P80.8 Другая гипотермия у новорожденного
P80.9 Гипотермия у новорожденного неуточненная
P81 Другие нарушения терморегуляции у новорожденного
P81.0 Гипертермия новорожденного, вызванная факторами внешней среды
P81.8 Другие уточненные нарушения терморегуляции у новорожденного
P81.9 Нарушение терморегуляции у новорожденного неуточненное
P83 Другие изменения наружных покровов, специфичные для плода и новорожденного
Исключено:
водянка плода вследствие гемолитической болезни (P56.-)
врожденные аномалии кожи и других наружных покровов (Q80-Q84)
кожные инфекции новорожденного (P39.4)
пеленочный дерматит (L22)
себорея головы [чепчик] младенца (L21.0)
синдром стафилококкового поражения кожи в виде ожогоподобных пузырей (L00)
P83.O Склерема новорожденного
P83.1 Неонатальная токсическая эритема
P83.2 Водянка плода, не связанная с гемолитической болезнью
P83.3 Другие и неуточненные отеки, специфичные для плода и новорожденного
P83.4 Набухание молочных желез у новорожденного
P83.5 Врожденное гидроцеле
P83.6 Полип культи пуповины
P83.8 Другие уточненные изменения наружных покровов, специфичные для плода и новорожденного
P83.9 Изменение наружных покровов, специфичное для плода и новорожденного неуточненное

ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (P90-P96)

P90 Судороги новорожденного
Исключено: легкие судороги новорожденного (семейные) (G40.3)
P91 Другие нарушения церебрального статуса у новорожденного
P91.0 Ишемия мозга
P91.1 Перивентрикулярные кисты (приобретенные) у новорожденного
P91.2 Церебральная лейкомаляция у новорожденного
P91.3 Церебральная возбудимость у новорожденного
P91.4 Церебральная депрессия у новорожденного
P91.5 Неонатальная кома
P91.8 Другие уточненные нарушения со стороны мозга у новорожденного
P91.9 Нарушение со стороны мозга у новорожденного неуточненное

P92 Проблемы вскармливания новорожденного
P92.0 Рвота новорожденного
P92.1 Срыгивание и руминация новорожденного
P92.2 Вялое сосание новорожденного
P92.3 Недокармливание новорожденного
P92.4 Перекармливание новорожденного
P92.5 Трудности грудного вскармливания новорожденного
P92.8 Другие проблемы вскармливания новорожденного
P92.9 Проблема вскармливания новорожденного неуточненная
P93 Реакции и интоксикации, вызванные лекарственными средствами, введенными плоду и новорожденному
Исключено:
желтуха, вызванная лекарственными средствами или токсинами, поступившими из организма матери или введенными новорожденному (P58.4)
реакции и интоксикации, вызванные применением матерью опиатов, транквилизаторов и других лекарственных средств (P04.0-P04.1, P04.4)
симптомы лекарственной абстиненции, обусловленные:
- введением лекарственных средств новорожденному (P96.2)
- наркоманией матери (P96.1)

P94 Нарушения мышечного тонуса у новорожденного
P94.0 Преходящая тяжелая миастения новорожденного
Исключено: тяжелая миастения (G70.0)
P94.1 Врожденный гипертонус
P94.2 Врожденный гипотонус
P94.8 Другие нарушения мышечного тонуса новорожденного
P94.9 Нарушение мышечного тонуса новорожденного неуточненное
P95 Смерть плода по неуточненной причине
P96 Другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде
P96.0 Врожденная почечная недостаточность
P96.1 Симптомы лекарственной абстиненции у новорожденного, обусловленные наркоманией матери
Исключено: лекарственные реакции и интоксикации, обусловленные введением матери опиатов и транквилизаторов (P04.0)
P96.2 Симптомы абстиненции после введения лекарственных средств новорожденному
P96.3 Широкое расхождение черепных швов
P96.4 Прерывание беременности, влияние на плод и новорожденного
Исключено: прерывание беременности (влияние на мать) (O04.-)
P96.5 Осложнения, вызванные внутриутробными вмешательствами, не классифицированные в других рубриках
P96.8 Другие уточненные нарушения, возникающие в перинатальном периоде
P96.9 Нарушения, возникающие в перинатальном периоде, неуточненные

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ОСЦИЛЛЯТОРНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

Учитывая тот факт, что высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция легких (ВЧО ИВЛ) заняла прочное место в структуре респираторной терапии в нашей стране, приводим краткую схему побора и регуляции ее параметров на примере аппарата Sensor Medics 3100A.

Клинический диагноз

- Респираторный дистресс-синдром.
- Персистирующая легочная гипертензия новорожденных.
- Синдром аспирации мекония.
- Пневмонии.
- Сепсис.
- Врожденная диафрагмальная грыжа.

Параметры традиционной ИВЛ

- MAP >8—10 см вод.ст. для новорожденных с массой тела <1500 г.
- MAP >10—12 см вод.ст. для новорожденных с массой тела >1500 г.
- PIP > 18—22 см вод.ст. для новорожденных с массой тела <1500 г.
- PIP >22—26 см вод.ст. для новорожденных с массой тела >1500 г.
- Fio_2 >0,6-0,8.

Индекс оксигенации >12

Рассчитывается по формуле: 10 = (MAP χ FiO2 χ 100%) / Po_2, где MAP — среднее давление в дыхательных путях, см вод.ст.; Fio_2 — фракция вдыхаемого кислорода, 0,21—1,0; Po_2 — напряжение кислорода в артериальной крови, мм рт.ст.

Определяется по двум анализам артериальной крови с промежутком в 3 часа.

Цели и эффекты ВЧО ИВЛ

Цель:

- Терапия недостаточной оксигенации на традиционной ИВЛ.
- Терапия недостаточной вентиляции на традиционной ИВЛ.
- Предотвращение баротравмы и оксигенотравмы.
- Лечение синдрома утечки воздуха.

Эффекты:

- Снижение регионарных ателектазов.
- Увеличение альвеолярной поверхности для газообмена.
- Улучшение соотношения вентиляция/перфузия.
- Уменьшение внутрилегочного шунтирования.
- Уменьшение экспозиции действия высоких концентраций кислорода.
- Снижение регионального перераздувания и перерастяжения **легких.**
- Уменьшение внутриальвеолярного давления.

Стратегии высокочастотной осцилляторной вентиляции:

1. Раннее применение — использование ВЧО ИВЛ у новорожденных как инициальной респираторной терапии в течение первых 3 часов жизни или до применения методов традиционной ИВЛ. Наиболее актуально для перинатальных центров.

2. Терапевтическое применение — у всех нуждающихся пациентов, находящихся на традиционной ИВЛ для снижения баротравмирующего действия жестких параметров ИВЛ и для предотвращения развития осложнений.

3. «Спасение» — использование ВЧО ИВЛ у новорожденных, находящихся на традиционной ИВЛ, газообмен у которых прогрессивно ухудшается, где обычная ИВЛ недостаточна или уже развился синдром утечки воздуха.

Начальные параметры ВЧО ИВЛ

Paw — среднее давление в дыхательных путях (MAP или CDP — среднее расправляющее давление) — традиционно выставляется на 2 см вод.ст. выше, чем требовалось пациенту, находившемуся на традиционной ИВЛ. Такое повышение необходимо из-за разницы между давлением на проксимальном конце интубационной трубки (место измерения) и давлением в дистальном, где оно ниже на 2 см вод.ст. Paw — основной изменяемый параметр при ВЧО ИВЛ, который отвечает за оксигенацию, обеспечение достаточного раздувания легких и легочного объема.

AP — амплитуда колебательного давления, второй значимый параметр, отвечающий за выведение CO_2 из организма в течение ВЧО ИВЛ. Выставляется на аппарате при помощи ручки «Power» 2,0 — 2,5. После подключения пациента к контуру регулируется в зависимости от визуальной оценки колебаний грудной клетки и брюшной полости, а в дальнейшем — по изменению показателей Po_2. Необходимо учесть, что размер используемой ЭТТ влияет на амплитуду колебательного давления в трахее и легких. Чем меньше размер интубационной трубки, тем больше гасятся волны колебательного давления:

ι 2.5 мм ЭТТ
3,5 мм ЭТТ
60% 4,5 мм ЭТТ
47% 5,5 мм ЭТТ
34% 6,5 мм ЭТТ

Частота в большинстве **терапевтических ситуаций варьирует в пределах** от 10 до 15 Гц и зависит от массы **тела** пациента:

500-1000 г- 15 Гц;
1000-2000 г- 15-12 Гц;
2000-3500 г-12-10 Гц;
3500-5000 г-10-8 Гц.

Желательно не менять частоту вентиляции в ходе терапии без острой необходимости, так как данный параметр соответствует собственной резонансной частоте легких, и его изменение может потребовать длительной адаптации со стороны ребенка. Имеется зависимость между частотой ВЧО ИВЛ и возрастом пациента: чем старше больной, тем частота должна устанавливаться меньше. *Снижение частоты вентиляции приводит к увеличению дыхательного объема* и увеличению элиминации углекислого газа из легких. Помните! Частота менее 6 Гц считается агрессивной для любого новорожденного ребенка.

Процент времени вдоха. Tin 33% в абсолютном большинстве случаев является наиболее эффективным и не меняется в течение всего курса лечения. Увеличение времени вдоха повышает риск образования воздушных ловушек. Подобная практика может применяться лишь у старших пациентов (более 3-5 лет).

Базовый поток устанавливается в зависимости от массы тела и возраста пациента:

недоношенные — 10—15 л/мин; дети от 1 до 5 лет — 15—25 л/мин;
доношенные — 10—20 л/мин; дети старше 5 лет — 20—30 л/мин.

Вентиляцию следует начинать с малых значений потока. Увеличение потока приводит к усилению элиминации углекислого газа, а также к увеличению среднего давления в дыхательных путях. Основной поток редко меняется в процессе лечения.

Центровка положения поршня. На мониторе контрольной панели положение поршня всегда поддерживается в центре. Смещение поршня в инспираторную сторону приводит к увеличению пикового давления, а в экспираторную — к увеличению образования ателектазов.

Фракция вдыхаемого кислорода (Fio_2) — одна из принципиальных задач применения ВЧО ИВЛ — снижение концентрации кислорода в дыхательной смеси до безопасных значений (0,4—0,5).

Средние значения и пределы значений на аппарате Sensor Medics 3100A

Параметры	Fio_2	Частота	Paw	ΔP	%Tin
Стартовые	0,85(0,53-1,0)	15(10-15)	17(11-35)	45 (26-75)	33 (33-33)
В течение лечения	0,81 (0,3-1,0)	15 (6-15)	15(5-35)	41(11-80)	33 (33-50)
Уход от ВЧО ИВЛ	0,3 (0,21-0,40)	15(15-15)	10(6-18)	31 (10-43)	33 (33-33)

Мониторинг при ВЧО ИВЛ

Контроль витальных функций

Электрокардиография — мониторный контроль. ЭКГ снимается в стандартных измерениях, необходимо правильно установить границы тревоги (верхняя — 180 сокращений в 1 мин, нижняя — 90 сокращений в 1 мин).

Измерение артериального давления прямым методом. Для .этого катетеризируются пупочная или лучевая артерии. С целью профилактики тромбирования артериальной линии применяется раствор гепарина (1 ЕД в 1 мл физиологического раствора), скорость инфузии 1 мл в час. При отсутствии возможности проводить мониторинг инвазивного артериального давления допускается измерение АД непрямым методом, не реже 1 раза в 10—20 мин. Необходимо правильно подобрать манжетку, соответствующую массе тела ребенка:

500-1000 г - № 1 ;
1000-2000 г - № 2 ;
2000-3000 г - №3;
3000-4500 г - №4;
4500-6000 г - №5.

Пульсоксиметрия осуществляется транскутанным методом и определяет насыщение гемоглобина кислородом в капиллярной крови. Показатели S02 напрямую коррелируют с артериальным Po_2.

Контроль pH и газов артериальной крови

Частота забора анализов крови для определения pH и газов:

- Через 30-60 мин после старта ВЧО ИВЛ.
- Через каждые 2 часа в течение 8 ч.
- Через каждые 4 часа в течение 16 ч.
- Далее через 8—12 ч в зависимости от состояния пациента.
- После значительных изменений параметров вентиляции — через 30 мин или по клиническим показаниям.

Приемлемые значения газов артериальной крови:

- pH 7,25—7,45 для всех новорожденных и pH 7,50—7,60 для больных с синдромом ПФК.
- Pco2 35—55 мм рт.ст. у пациентов без интерстициальной эмфиземы, массивных утечек воздуха, перераздутых легких или изменений на рентгенограмме, характерных для хронических заболеваний легких.
- Pco2 45—65 мм рт.ст. у пациентов с интерстициальной эмфиземой, перераздутыми легкими, пневмотораксом или ХЗЛ на рентгенограмме.
- Po_2 50—80 мм рт.ст. для всех новорожденных. Необходимо помнить, что Po_2>100 мм рт.ст. отрицательно влияет на сетчатку недоношенных детей, вызывая ретинопатию.
- Po_2 70-100 мм рт.ст. для доношенных пациентов с признаками легочной гипертензии.

Транскутанное определение газов крови и сатурации кислорода

Проводится постоянно. Приемлемые показатели сатурации — 88—96%.

Рентгенологический контроль

Частота проведения рентгенографических исследований:

1. Через 4 часа после начала ВЧО ИВЛ.
2. Каждые 12 часов в течение 24 часов.
3. Каждые 24 часа в течение 5 дней.
4. Каждые 48 часов в течение 8 дней.
5. Каждую неделю в последующем.
6. Или проводятся по клиническим показаниям.

Идеальное легочное раздувание определяется по верхнему краю правого купола диафрагмы, расположенному между VIII и IX ребрами, но не более чем 9,5 ребро. К пациентам с интерстициальной эмфиземой и/или массивными синдромами утечки воздуха должна применяться стратегия низкого легочного объема. Она подразумевает расположение правого купола диафрагмы между VII и VIII ребрами.

Нейросонография

В первые сутки УЗИ головного мозга, особенно у недоношенных, мало информативно, поэтому исследование проводится начиная со вторых суток жизни каждый день в течение всего острого периода заболевания, в последующем — по усмотрению невропатолога.

Контроль показателей красной крови

Анализ на гемоглобин, эритроциты, гематокрит, цветной показатель проводится каждые 12 часов. Очень важно поддерживать значения красной крови на уровне требуемых значений:

Ht - 40-60%;

H b - 120-190 г/л;
RBC - 3,0-5,5.

Контроль за электролитным составом плазмы, общим белком, глюкозой, билирубином и другими Б/Х показателями проводится по мере необходимости, но не реже 1 раза в сутки.

Пневмомониторинг

Для проведения пневмомониторинга при ВЧО ИВЛ используют специальный монитор «Florian». Данный монитор позволяет отслеживать волны и дыхательные петли в режиме ВЧО ИВЛ, определять дыхательный объем, минутную вентиляцию, оценивать эффективность ВЧО ИВЛ по коэффициенту элиминации CO_2.

Управление параметрами высокочастотной осцилляторной вентиляции

Допустим приемлемое легочное раздувание, тогда если:

- FiO2 >0,4, следует увеличить Paw на 1—2 см вод.ст.
- FiO2 >0,3—0,39 — можно увеличить Paw или не изменять, в зависимости от рентгеновского снимка (раздутие, степень ателектазирования).
- FiO2 <0,3 — *-I* Paw на 1—2 см вод.ст.
- Если FiO2 изменяется на 0,2 (20% *O^),* например, увеличивается с 0,3 до 0,5 в течение 6 часов, повторите рентгенограмму для оценки легочного раздувания.

Регуляция параметров, основанная на Paco$_2$

Предположим постоянную частоту HFOV, тогда Paco2 главным образом зависит от амплитуды HFOV. ΔP должна регулироваться в рамках приемлемых значений, если:

- Paco$_2$ <30,1 ΔP на :
- Paco$_2$ 30-39, *1* ΔP на
- Pacoj 40—55, не изменять, если нет необходимости, в течение 12 часов;
- Если Paco$_2$ 56-65, t ΔP на 10%;
- Paco$_2$ >65, T ΔP на 20%;
- Повторять определение КОС артериальной крови каждые 30 мин до тех пор, пока Paco$_2$ не нормализуется (40-55).

Ведение больных с *интерстициальной эмфиземой* или *синдромом массивной утечки воздуха на HFOV* (стратегия низкого легочного объема).

Если ребенок имеет синдром утечки (интерстициальная эмфизема, пневмоторакс, пневмомедиастинум), изменить стратегию низкого легочного объема, (диафрагма между VII—VIII ребром). Добавить Fio$_2$ по необходимости (опираясь на КОС) до тех пор, пока утечка воздуха прекратиться на 24 часа и более.

Если у ребенка интерстициальная эмфизема с одной стороны, он должен быть уложен на больную сторону, строго под углом 90°; старайтесь сохранять такую позицию до разрешения интерстициальной эмфиземы.

Когда интерстициальная эмфизема или пневмоторакс разрешились, возвращайтесь к стратегии оптимального легочного объема.

У пациентов с интерстициальной эмфиземой и синдромом утечки воздуха уровень Pacor должен быть на верхнем уровне приемлемых значений (45—65).

Регуляция параметров в зависимости от степени раздувания легких на рентгенограмме

Если правый купол диафрагмы:

- ниже XI ребра, снизить CDP на 2 см вод.ст.;
- между X и XI ребрами, снизить CDP на 1 см вод.ст.;
- между VIII—IX ребрами — оптимальный показатель;
- выше VIII ребра, увеличить CDP на 1 см вод.ст.;
- выше VII ребра, увеличить CDP на 2 см вод.ст.;
- выше VIII ребра, но пациент вентилируется воздухом, увеличить CDP до оптимального уровня.

Повторяют рентгеновские снимки в соответствии с расписанием или по клиническим показаниям.

Ведение больных на ВЧО ИВЛ с перераздутыми легкими и/или хроническими легочными заболеваниями

У некоторых пациентов с ранними проявлениями ХЗЛ — относительно перераздутые легкие. В этих случаях необходимо, по возможности, уйти от агрессивных параметров PAW и ΔР настолько, чтобы достичь верхнего уровня $Paco_2$ (45—65).

Перераздутие легких у новорожденных может снижаться на низкой частоте вентиляции и низком среднем давлении!

У пациентов с очевидным ХЗЛ, с изменяющейся рентгенологической картиной также возможна вентиляция с высокими уровнями $Paco_2$ (45—65).

Уход от ВЧО ИВЛ

Если значение $Paco_2$ достигло оптимальных пределов, и у пациента стабильное состояние более 12 часов, снизьте PAW на 0,5—1,0 см вод.ст., но не ниже результатов, при которых придется увеличить Fio_2 на 0,05.

Избегайте быстрого снижения CDP, потому что iPAW может привести к увеличению Fio_2.

Параметры высокочастотной осцилляторной вентиляции при различных заболеваниях

Респираторный дистресс-синдром

Недоношенные дети

- CDP на 1—2 см вод.ст. выше MAP при традиционной ИВЛ.
- Частота 12—15 Гц.
- Power 2,0 и изменяется до появления минимального видимого колебания грудной клетки.
- Основной поток — 10—15 л/мин.
- Время вдоха - 33%.

Доношенные или почти доношенные дети

- CDP на 2-4 см вод.ст. выше MAP при традиционной ИВЛ.
- Частота 10-12 Гц.
- Power 2,0 и изменяется до появления адекватных колебаний грудной клетки.
- Основной поток — 10—20 л/мин.
- Время вдоха — 33%.

Синдром аспирации мекония

Диффузное поражение легких

- CDP на 2—4 см вод.ст. выше MAP при ИВЛ.
- Частота 10 Гц (может быть снижена до 8 Гц).
- Power 2,5 и регулируется до появления хороших видимых колебаний грудной клетки.

- Основной поток—15—20 л/мин.
- Время вдоха — 33%.

При этом типе аспирации мекония ВЧ ИВЛ эффективнее других методов, так как легкие поражаются жидкостью с меконием и развивается химический пневмонит (картина СДР).

Воздушные ловушки, очаговое поражение легочной ткани

- CDP равен MAP при традиционной ИВЛ.
- Частота 8—10 Гц (может быть снижена до 6 Гц).
- Power 2,5 и регулируется до появления хороших колебаний грудной клетки.
- Основной поток—15—20 л/мин.
- Время вдоха — 33%.

В случае аспирации мекония воздушные ловушки при агрессивном повышении CDP могут затем стать причиной развития интерстициальной эмфиземы и/или пневмоторакса. Синдром **ПФК** также может осложнять клиническую картину, поэтому оптимально применение оксида азота.

*Персистирующая легочная гипертензия новорожденных и синдром **ПФК***

- CDP больше на 1—2 см вод.ст., чем MAP при традиционной ИВЛ.
- Частота 10 Гц.
- Power 2,5 и регулируется до появления хороших видимых колебаний грудной клетки.
- Основной поток — 15—20 л/мин.
- Время вдоха — 33%.

Пневмония/сепсис

Диффузная пневмония

- CDP равен или на 2—4 см вод.ст. больше MAP при традиционной ИВЛ.
- Частота 10—15 Гц (зависит от срока гестации и массы тела пациента).
- Power 2,0—2,5 и регулируется до появления хороших видимых колебаний грудной клетки.
- Основной поток — 10—20 л/мин.
- Время вдоха - 33%.

Рентгенологическая картина при диффузной пневмонии практически не отличается от респираторного дистресс-синдрома, поэтому тактика ведения больного на ВЧО ИВЛ будет подобная.

Очаговая пневмония

- CDP равен или на 1 см вод.ст. больше MAP при традиционной ИВЛ.
- Частота 10 Гц (может быть снижена до 7—8 Гц).
- Power 2,5 и регулируется до появления хороших видимых колебаний грудной клетки.
- Основной поток — 10—20 л/мин.
- Время вдоха —33%.

Важно! Новорожденные с частичной или долевой пневмонией на рентгенограмме могут отвечать на ВЧ ИВЛ не так хорошо, как больные с диффузными поражениями. Если это сопровождается перераздуванием участков легких, может возникнуть риск развития пневмоторакса.

Синдром утечки воздуха

Недоношенные дети с массой тела менее 1000 г

Интерстициальная легочная эмфизема

- CDP равен или на 1 см вод.ст. меньше МАР при ИВЛ.
- Частота 15 Гц.
- Power 2,0 и изменяется до появления минимальных колебаний грудной клетки.
- Основной поток — 10—15 л/мин.
- Время вдоха — 33%.

Пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперикард и др.

- CDP на 1 см больше МАР при ИВЛ.
- Частота 15 Гц.
- Power 2,0 и изменяется до появления адекватных колебаний грудной клетки.
- Основной поток — 10—15 л/мин.
- Время вдоха — 33%.

Доношенные или почти доношенные дети

Синдром утечки воздуха со сниженным раздуванием легких

- CDP на 1—2 см вод.ст. больше МАР при ИВЛ.
- Частота 10 Гц.
- Power 2,5 и регулируется до появления адекватных колебаний грудной клетки.
- Основной поток — 10—15 л/мин.
- Время вдоха — 33%.

Синдром утечки воздуха с адекватным раздуванием легких

- CDP равен или на 1 см вод.ст. больше МАР при ИВЛ.
- Частота 10 Гц.
- Power 2,5 и изменяется до появления адекватных колебаний грудной клетки.
- Основной поток — 15—20 л/мин.
- Время вдоха — 33%.

Врожденная диафрагмальная грыжа

- CDP равен или на 1—2 см вод.ст. больше МАР при ИВЛ (зависит от преобладающего раздувания не гипоплазированого легкого).
- Частота 10 Гц.
- Power 2,5 и регулируется до появления адекватных колебаний грудной клетки.
- Основной поток— 15—20 л/мин.
- Время вдоха — 33%.

ПОМНИТЕ!

Применение ВЧО ИВЛ должно проводиться в соответствии с разработанной стратегией для каждой нозологической формы — это залог достижения положительного результата (см. выше).

«Колебания грудной клетки» — видимая вибрация грудной стенки, распространяющаяся до пупочного кольца у доношенных новорожденных и ниже пупочного кольца — у недоношенных (зависит от массы тела больного).

Время вдоха всегда устанавливается 33% от дыхательного цикла при всех заболеваниях. Увеличение времени вдоха у новорожденных и грудных детей провоцирует появление воздушных ловушек.

Потенциальные осложнения высокочастотной осцилляторной вентиляции легких

Все осложнения, которые встречаются при традиционной ИВЛ, могут быть и при ВЧО ИВЛ. Недостаточное наблюдение и неправильный уход за больным могут привести к:

- Перерастяжению легких.
- Развитию синдрома утечки воздуха из легких.
- Закупорке эндотрахеальной трубки слизистой пробкой.
- Смещению эндотрахеальной трубки.

Риск возникновения осложнений ВЧО ИВЛ значительно **увеличивается** при:

- Незнании устройства используемого вентилятора.
- Неправильно подобранной стратегии для определенного заболевания.
- Отсутствии должного мониторинга.
- Перерастяжении легких.
- Ателектазах.
- Гипервентиляции (гипокапнии).

ПРИЛОЖЕНИЕ V

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Таблица 1

Содержание воды, белков, жиров и минеральных веществ в организме плода
(Pereira G.R., Georgieff M.K., 1992)

Масса тела,г	Гестационный возраст, нед.	Вода, г	Жиры, г	Белок,г	Са, г	Р, г	Mg, г
500	22	433	6	43	2,4	1,5	0,09
1000	26	850	23	*S6*	5,7	3,4	0,21
1500	29	1240	60	135	9,8	5,6	0,33
2000	32	1598	120	188	14,7	8,3	0,45
2500	35	1925	208	244	19,9	11,0	0,57
3000	38	2217	330	334	25,1	13,9	0,69
3500	42	2380	525	446	30,3	17,3	0,80

Таблица 1 (продолжение)

Масса тела, г	Гестационный возраст, нед.	Na, г	K, г	Cl, г	Fe, г	Ca, г	Zn, г
500	22	1,1	0,8	1,2	30	1,7	8,9
1000	26	2,1	1,7	2,3	64	3,8	17,6
1500	29	2,9	2,5	3,3	101	6,0	25,9
2000	32	3,7	3,4	4,2	141	8,1	33,8
2500	35	4,5	4,2	4,7	183	10,1	41,2
3000	38	5,5	5,0	5,3	227	12,0	48,1
3500	42	6,5	5,8	5,7	283	14,3	53,6

Таблица 2

Соотношение между массой тела и площадью поверхности ($м^2$)

Кг	0,0	0,1	0.2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
0	—	-	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,07	0,08	0,09
1	0,10	0,10	0,11	0,12	0,12	0,13	0,13	0,14	0,15	0,15
2	0,16	0,16	0,17	0,18	0,18	0,19	0,19	0,20	0,20	0,21
3	0,21	0,22	0,22	0,23	0,23	0,24	0,24	0,25	0,25	0,25
4	0,26	0,26	0,27	0,27	0,28	0,28	0,29	0,29	0,29	0,30
5	0,30	0,31	0,31	0,32	0,32	0,32	0,33	0,33	0,34	0,34

Таблица 3

Время первого мочеиспускания
(Clark D., 1977)

Время после рождения	Доношенные дети		Недоношенные дети	
	число детей	общий %	число детей	общий %
Родовая комната	51	12,9	17	21,2
1-8 ч	151	51,1	50	83,7
9-16 ч	158	91,1	12	98,7
17-24ч	35	100	1	100

Таблица 4

Время первой дефекации
(Clark D., 1977)

Время после рождения	Доношенные дети		Недоношенные дети	
	число детей	общий %	число детей	общий %
Родовая комната	66	16,7	4	5,0
1-8 ч	169	59,5	22	32,5
9-16 ч	125	91,1	25	63,8
17-24 ч	29	98,5	10	76,3
24-48 ч	6	100	18	98,8
Позже 48 ч	0	-	1	100

Таблица 5

Содержание основных классов иммуноглобулинов
у новорожденных и их матерей
(Афонина Л. Г., 1985)

Группы	Иммуноглобулины, г/л		
	G	M	A
Матери:			
родившие в срок	11,23+0,544	1,145+0,94	1,866+0,152
родившие преждевременно	9,76+0,473	0,907+0,073	1,77+0,217
Дети при рождении:			
доношенные	11,7+0,422	0,175±0,02	0
недоношенные	9,79±0,822	0,076±0,025	0,106+0,03
Дети в возрасте 10 дней:			
доношенные	11,47±0,65	0,233+0,025	0
недоношенные	6,4+0,432	0,377+0,028	0
Недоношенные дети в возрасте:			
5 дней	9,15+0,777	0,16+0,03	0
20 дней	5,635±0,236	0,541±0,025	0,193+0,02
1 мес.	5,376+0,195	0,529+0,02	0,264±0,019
1 мес. 10 дней	4,75+0,295	0,55+0,03	0,263+0,012
1 мес. 20 дней	4,74+0,325	0,512+0,043	0,342±0,016

Таблица 6

Количественные соотношения лимфоцитов крови
у новорожденных первых 10 дней жизни (M±т)
(по Л.Г.Афониной и З.М.Михайловой, 1976)

Возраст, сутки	Т-лимфоциты			
	Е-РОК, %	Абс. число	Властные клетки, %	Абс. число
1-е	50,5+1,9	2763±220	55,07+1,58	3007±260
3-5-е	51,25+2,8	2450+250	67,5+2,29	32271440
7-10-е	53,9+3,26	3040±320		

Таблица 6 (продолжение)

Возраст, сутки	В-лимфоциты		О-лимфоциты	
	%	Абс число	%	Абс. число
1-е	35,2+2,3	1922±280	14,3+2,9	781+22,0
3-5-е	27,8±2,2	1325+210	21,0+4,1	1004+29,0
7-10-е	29,2+2,4	1650+310	16,9±3,4	914±30,0

Таблица 7

Некоторые биохимические показатели капиллярной крови (К), сыворотки (С), плазмы (П), эритроцитов (Э) у доношенных новорожденных (сводные литературные данные)

	Пуповинная кровь	День жизни							
		1	2	3	4	5	6	7	8-14
Белок общий, г/л (С)		58,6+6,0	59,5+5,1	61,2+5,8	54,8+8,0	56,5+4,7	59,4+7,5	60,0+5,2	–
Альбумин, %	–	55,7		55,5		54,1		54,8	–
α,-глобулин, %	-	5,2	—	5,3	-	5,5	—	5,5	—
a_2-глобулин, %	—	8,9	—	9,0	—	9,7	—	10,0	–
β-глобулин, %	—	9,9	—	10,0	—	10,5	—	9,9	—
γ-глобулин, %	-	20,2	—	19,9	—	20,2	-	19,5	-
Билирубин общий, мкмоль/л (С)	31	50	85	—	115	108	—	67	55
Неконъюгированный билирубин, мкмоль/л	14	29	56	—	74	63	—	41	31
	14	17	24	—	39	41	-	22	19
Билирубин-моноглюкуронид, мкмоль/л	4,1+0,5	2,9+0,5	3,0+0,5	3,1+0,4	2,8+0,4	3,3+0,5	3,7+0,5	3,8+0,5	4,1+0,3
Глюкоза, ммоль/л (К)	7,27+0,02	7,31+0,02	7,35+0,01	7,38+0,01	7,39+0,01	7,39+0,01	7,40+0,15	7,41+0,01	7,41+0,01
Кислотно-основное состояние (К):	4,68+0,2	4,34+0,3	4,18+0,3	4,64+0,3	4,30+0,3	4,60+0,2	4,80+0,2	4,80+0,2	4,9+0,2
РН	16,2+0,9	17,1+0,6	18,3+0,9	20,2+1,1	20,6+1,0	22,1±0,9	22,7±0,6	23,2+0,7	23,5+0,8
Pco_2, кПа	37,1 + 1,4	38,3+1,0	40,0+2,0	42,4+1,4	43,7+1,5	45,5+1,3	46,8+0,8	47,1 + 1,3	47,6+1,5
SB, ммоль/л	-10,4+1,2	-9,2+0,8	-7,5+1,2	-4,9+1,5	-4,6+1,5	-2,9+1,4	-2,1+0,6	-1,6+0,8	-1,2+0,8
ВВ, ммоль/л	15,5+0,9	16,1+0,8	17,2+1,3	18,9+2,0	18,3+1,4	20,7+1,5	21,8+1,0	22,3+1,4	23,0+1,0
ВЕ, ммоль/л	**16,6+1,0**	17,1+0,8	10,8+0,3	**19,9+2,2**	**19,4+1,4**	**21,7+1,5**	22,9+1,0	23,4+1,4	24,1 ±0,9
CO_2, ммоль/л	5,1+0,4	10,5+0,4	1,7+0,19	10,5+0,3	10,6+0,3	10,9+0,3	11,0+0,2	11,0+0,3	11,1+0,4
$Po_{2>}$ кПа	3,7+0,7	1,8+0,12		1,7+0,16	1,6+0,16	1,2+0,18	1,2+0,17	1,2+0,16	1,1+0,16
Молочная кислота, ммоль/л (К)		24,3	–	27,8		22,8		19,3	
Остаточный азот, ммоль/л (С)	-	357	4,9+1,3	387	—	286	—	274	-
Мочевая кислота, мкмоль/л	4,1 + 1,7	4,1 + 1,6		5,3+1,2	6,4+1,1	5,2+0,8	6,2+1,3	5,8+1,0	5,5+0,8
Общие липиды, г/л (К)		2,3	**0,89+0,15**	3,4		3,6		3,4	
Свободный холестерин, ммоль/л (С)	0,66+2,8	0,72±0,26	1,92±0,4	0,86±0,3	0,82+0,3	0,50+0,2	0,6±0,1	0,59±0,06	0,69±0,08
Неэстерифицированные жирные кислоты, ммоль/л (К)	**0,46±0,18**	1,2+0,26	-	2,4±0,9	1,8+0,48	**1,14+0,8**	0,55±0,3	0,4±0,22	0,14+0,07
								—	–
Кетоновые тела, ммоль/л (К)	—	1,2	**5,4+1,3**	–	—		1,4	4,8+1,2	–
Общие фосфолипиды, ммоль/л (П)	**4,9+1,3**	5,1 + 1,3	81,4+12,1	4,7+1,2	4,1 + 1,0	**4,9+1,2**	4,2+1,5	-	

Таблица 7 (продолжение)

	Пуповинная кровь	День жизни							
		1	2	3	4	5	6	7	8-14
Калий, ммоль/л (П)	73,9+13	78 2+13,9	143+11,0	85,0+16,0	82 5+14,0	82,5+15 0	84,0+14,0	82,0+12,0	
Калий (Э)	153+11	138±11,2	24,2±5,0	140+13,0	138+8,0	138+9,0	137+11,0	135+9,0	
Натрий, ммоль/л (П)	—	27,8+7,1	2,О5±0,3	25,7+6,4	24,8±5,0	24,1 ±4,1	23,6±5,4	24,4+4,3	-
Натрий (Э)	2,6±2,74	2,0+2,25		2,1 ±0,4	2,05+0,4	2,2±0,5	2,2±0,3	2,4±0,4	_
Кальций, ммоль/л (С)	1,84	1,94+2,1	103̄+6	—	_	—	-	1,6+2,6	_
Фосфор, ммоль/л (С)	—	107+7	—	106+7	105̄+8	99±7	106+7	106+7	—
Хлор, ммоль/л (П)	0,239	—	—	—	0,52	—	—	—	—
Гаптоглобин, г/л (С)	(0,1-0,5)	-	-	—	(0,15-1,0)	-	—	—	-

Таблица 8

Некоторые биохимические показатели капиллярной крови (К), сыворотки (С), плазмы (П) и эритроцитов (Э) у недоношенных новорожденных (сводные данные литературы)

[illegible]	Пуповинная кровь	День жизни							
		1	2	3	4	5	6	7	8-14
Белок общий, г/л (С)	_	44,4	_		_	_	_	—	-
Альбумин, %	-	36,5-47,2	_	—	—	—	—	-	-
α-глобулин, %	-	29,2	—	—	—	—	—	-	-
β-глобулин, %	-	25,8-30,4	—	—	-	—	-	-	-
γ-глобулин, %	—	4,3	_	—	—	—	—	—	-
Билирубин общий, мкмоль/л (С)	31-43	3,8-4,4	103̄-154	151-214	205	243	260	227	257
Глюкоза, ммоль/л (К)	3,61	4,9	2,33	2,33	2,66	3,00	2,89	3,11	3,22
Кислотно-основное состояние:	—	4,1-5,1	_	_	_	_	7,37	—	7,36
pH (П)	—	6,0	_	_	—	_	7,20	—	7,19
pH (Э)	_	2,7-7,3	—	_	—	—	-4,3	—	-3,9
BE, ммоль/л (П)	-	46-68	-	—	-	-	-15,1	-	-14,4
BE, ммоль/л (Э)	—	2,44	—	—	—	—	20,8	—	21,0
SB, ммоль/л (П)	-	7,31	—		—	—	14,0	-	14,5
SB, ммоль/л (Э)	—	7,15	-	—	—	—	4,6	—	5,0

Таблица 8 (продолжение)

1 I\JrvaJa I Win	Пупо- RL4HU3 α *Dwlttnan* кровь	День жизни							
		1	2	3	4	5	6	7	8-14
Pco_2, кПа	_	-7,6	_	_	_	_	9,0	_	8,9
Pco_2, кПа	-	-17,5	22,1	33,6	—	26,4	—	18,6	-
Остаточный азот, ммоль/л (С):	3,63	18,2	25,7	23,6	_	18,3	—	17,8	_
недоношенные 31-34 нед.	0,48	12,9	542	589		529	—	398	_
недоношенные 35-37 нед.	—	4,7	535	387	—	291	—	291	-
Мочевая кислота, мкмоль/л (С):	—	8,2	5,03	4,92	6,33	5,34	5,01	5,58	5,16
недоношенные 31-34 нед.		27,8	0,76	0,84	0,89	0,61	0,61	0,63	0,77
недоношенные 35—37 нед.	_	27,8	—	_	8,37,7	_	_	562,2	382,1
Общие липиды, г/л (К)	-	607	—	—	(П,95)	—	—	(7,29)	(4,85)
Неэстерифицированные жирные кислоты, ммоль/л (С)	-	500	-	—	—	—	70,9-79,3	-	—
		4,25	—	—	_	—	—	—	99-102
Связанный с белками йод, нмоль/л	—	0,70	—	—	—	—	—	—	—
(мкг/100мл)(С)		516,1	1,74	—	_	—	1,99	-	-
Калий, ммоль/л (С)	—	(6,55)	_	—	—	_	—	—	_
Калий, ммоль/л (Э)	—	3,4-6,5	_	—	—	—	—	-	—
Натрий, ммоль/л (С)	-	140,5-154,7	—	—	—	—	—	—	—
Натрий, ммоль/л (Э)	-	25,5-26,2	—	—					
Кальций, ммоль/л (С)	_	1,99	_	—					
Хлор, ммоль/л (С)	—	94,6-107,3	—	—					
Магний, ммоль/л (С)	—	0,8-0,96	—	—					

Таблица 9

Биохимические показатели капиллярной крови у условно здоровых недоношенных детей первых суток жизни (AveryG.B., 1987)

Параметры	Масса тела			
	<1000	1001-1500	1501-2000	2001-2500
Натрий, ммоль/л	138	133	135	134
Калий, ммоль/л	6,4	6,0	5,4	5,6
Хлориды, ммоль/л	100	101	105	104
Общий СОj, ммоль/л	19	20	20	20
Мочевина, мг/дл	22	21	16	16
Общий белок, г/дл	4,8	4,8	5,2	5,3

Таблица 10

Содержание гемоглобина (г/л) у недоношенных детей (Stockman J.A., De Alarcon P.A., 1992)

Масса при рождении, в г	Возраст, недель				
	2	4	6	8	10
800-1000	160 (148-172)	100 (68-132)	87 (70-102)	80 (71-98)	80 (69-102)
1001-1200	164 (141-187)	128 (78-153)	105 (72-123)	91 (78-104)	85 (70-100)
1201-1400	162 (136-188)	134 (88-162)	109 (85-133)	99 (80-118)	98 (84-113)
1401-1500	156 (134-178)	117 (97-137)	105 (91-119)	98 (84-120)	99 (84-114)
1501-2000	156 (135-177)	НО (96-140)	96 (88-115)	98 (84-121)	101 (86-118)

Таблица 11

Скрининг-тест кровоточивости (AveryG.B., 1987)

Показатель	Взрослые	Доношенные новорожденные	Условно здоровые недоношенные (< 1500 г)
Протромбиновое время, с	12+1	14±1,3	**14,3+1,3**
Парциальное тромбопластиновое время, с	42±4	51±10	57+10,5
Время свертывания тромбином,с	25±2	23±2,9	23±2,4
Фактор II, %	81±17	50+14,5	31+8,6
Фактор V, %	90+19	79+17	70+22
Фактор VII-X, %	93±20	54+12,2	37±11
Фактор VIII, %	87+27	126+56	**116+73**
Фактор IX, %	99±23	35+12,6	**28+11**
Фактор X, %	89+23	45+12	31+9,0
Антитромбин III, %	99+10	58+9,6	33+9,0
Фибриноген, г/л	3,15+0,6	**2,15+0,35**	2,56±0,2

Таблица 12 ı

Показатели неспецифических факторов защиты у новорожденных ;, и детей раннего возраста (М+гл)

(по З.М.Михайловой и Г.А.Михеевой, 1974)

Группы детей	Содержание неспецифических факторов зашиты			
	пропердин, ед./мл	комплемент, ед./мл	лизоцим, ед./мл	фагоцитоз, %
При рождении (доношенные)	1,52+0,14	41,8+1,8	3,24+0,08	
При рождении (недоношенные)	0,9+0,2	32,0+0,08	2,5±0,2	
1 нед. — 6 мес.	3,18+0,13	53,2±2,52	**3,24+0,11**	40,1±1,27

Таблица 13

Показатели артериального давления у недоношенных детей

(Гаврюшов В.В. и др., 1982)

Масса тела, г	Давление, кПа (мм рт.ст.)	Возраст			
		0-3 ч	6ч	12 ч	1 сут.
2500-2000	Систолическое	6,2 (47)	6,6 (50)	7,7 (58)	7,9 (60)
	Среднее	4,6 (35)	4,2 (32)	5,9 (45)	5,5 (42)
	Диастолическое	2,2(17)	2,3(18)	4,6 (35)	3,7 (28)
2000-1500	Систолическое	6,6(50)	6,6 (50)	6,7(51)	7,7 (58)
	Среднее	4,6(35)	4,5 (34)	5,3 (40)	5,9 (45)
	Диастолическое	2,6 (20)	2,6 (20)	3,3 (25)	2,6 (20)
1500-1000	Систолическое	5,3 (40)	6,9(52)	6,2 (47)	7,7 (58)
	Среднее	4,1(31)	5,1 (39)	4,3 (33)	5,3 (40)
	Диастолическое	2,6(20)	3,3 (25)	3,1(24)	3,3 (25)

Таблица 13 (продолжение)

Масса тела, г	Давление, кПа (мм рт.ст.)	Возраст				
		2 сут.	3 сут.	4 сут.	5 сут.	6 сут.
2500-2000	Систолическое	7,3 (55)	8,2 (62)	8,7 (66)	9,8(74)	9,5 (72)
	Среднее	5,5 (42)	5,9 (45)	6,6 (49,5)	6,9(52)	7,3 (55)
	Диастолическое	3,1 (24)	3,4 (26)	4,1 (31)	4,5(34)	4,2 (32)
2000-1500	Систолическое	7,3 (55)	7,7 (58)	8,5 (64)	8,9(67)	8,7 (66)
	Среднее	5,3 (40)	5,3 (40)	5,5 (42)	6,2 (47)	5,9 (45)
	Диастолическое	3,4(26)	3,3 (25)	3,7 (28)	3,5(27)	3,7 (28)
1500-1000	Систолическое	6,7(51)	6,2 (47)	10,1 (76)	7,9(60)	8,3 (63)
	Среднее	5,3 (40)	5,0 (38)	7,7 (58)	5,9 (45)	5,5 (42)
	Диастолическое	3,7 (28)	3,3 (25)	5,3 (40)	3,7 (28)	3,3 (25)

Таблица 14

Показатели центральной гемодинамики (M±т) у доношенных детей в первые дни жизни (Гаврюшов В.В. и др., 1985)

Показатель	День жизни				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
МОК, мл/мин	698,3±30,0	736,5±25,0	885,3+28,0	868,3+28,0	1115,0+32,0
УО, мл	5,7+0,3	6,2+0,2	6,8±0,5	6,8±0,4	10,1+0,5
ЧСС	122,7+2,8	118,8+4,3	135,7±5,0	127,7+3,5	110,4+4,3

Примечание: МОК — минутный объем крови; УО — ударный объем; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 15

Показатели центральной гемодинамики (M±т) у недоношенных детей в первые дни жизни (Гаврюшов В.В. и др., 1985)

Показатель	День жизни				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
МОК, мл/мин	657,9±24,0	732,9±19,0	825,1 + 18,0	815,9+21,0	796,2±25,0
УО.мл	5,5+0,7	6,1+0,5	6,4±0,4	6,4±0,5	6,8+0,8
ЧСС	117,7+3,3	118,8+2,9	127,5±6,9	128,5+5,7	117,1±1,7

Примечание: см. табл. 14.

Таблица 16

Параметры дыхания у доношенных новорожденных в первые часы жизни и у взрослых, по данным литературы (Костин Э.Д., Ходов Д.А., 1989)

Параметры внешнего дыхания	Новорожденные	Взрослые
Частота дыхания, мин	31-44	12-18
Время вдоха, с	0,1-0,2	1,1-1,2
Время выдоха, с	0,5-0,6	0,7-0,8
Дыхательный объем, мл	15-16 (11-13% ЖЕЛ)	400-600 (10-12% ЖЕЛ)
Минутный объем дыхания, л/мин	0,49-0,85	6-10
Функциональное мертвое пространство, мл	35	150
Отношение функционального мертвого пространства к дыхательному объему	2,25	0,3
Жизненная емкость легких, мл	120-140	3800-5000
Емкость вдоха, мл	95-105	2400-3100
Резервный объем:		
вдоха, мл	80-90	2000-2500
выдоха, мл	25-35	1460-1900
Функциональная остаточная емкость легких, мл	55-70	2300-3200
Остаточный объем легких, мл	30-55	900-1300
Общая емкость легких, мл	150-175	4700-6300
Отношение остаточного объема к общей емкости легких, %	20	18-20

Таблица 16 (продолжение)

Параметры внешнего дыхания	Новорожденные	Взрослые
Альвеолярная вентиляция, л/мин	360	4000-4200
Альвеолярная вентиляция, мл/кг · мин	120	60
Альвеолярная поверхность, $м^2$	4	8
Масса легких, г	50	750
Растяжимость легких, мл/см вод.ст.		
на 1 г легкого	3,5±5,4	170-200
функциональной остаточной емкости легких на 1 мл	0,08	15
Сопротивление дыханию на вдохе и выдохе, см вод.ст./с	0,065	0,063
воздушному потоку, см водн. ст./л · с	22-37	1-3
Внутрипищеводное давление, см вод.ст. (соответствует внутриплевральному давлению)	7-45	1,6-3,7
Внутригрудное давление, см вод.ст.	±5	±4-6
Работа дыхания по преодолению		
эластического сопротивления на вдохе, г/см · л	-30* -70	-3-5--4
неэластического сопротивления, г/см · л	4,42	-
среднее «легочно-капиллярное» давление, мм рт.ст.	3,10	-
Легочный кровоток, мл/кг · мин	7-8	9-9,4
Скорость кровотока, с	10-20	60-100
Потребление O_2	12	24
на 1 $м^2$ поверхности тела, мл O_2 (мин · $м^2$)	150-160	200-250
при температуре среды 20°, мл/кг · мин	7-15	3-4
при температуре среды 30°, мл/кг· мин	5-12	-
Разница в насыщении крови кислородом между верхней и нижней полыми венами, %	2,1	0,5

Таблица 17

Параметры респираторной системы новорожденного и взрослого
(ПолачекК., 1986)

Параметры	Новорожденные	Взрослые
Масса тела, кг	3,5	70
Поверхность тела, $м^3$	0,21	1,90
Масса легких, г	50	800
Диаметр трахеи, мм	8	18
Диаметр бронхиол, мм	0,1	0,2
Число дыхательных путей	$1,5 \cdot 10^6$	$14,0 \cdot 10^6$
Диаметр альвеол, мкм	50-100	200-300
Площадь альвеол, $м^2$	4	80
Число альвеол	24-Ю^6	$296 \cdot 10^6$
Жизненная емкость легких, мл/кг	33	52
Функциональная остаточная емкость, мл/кг	30	34
Мертвое пространство, мл/кг	2,2	2,2
Дыхательный объем, мл/кг	6	7
Частота дыханий в состоянии покоя	40	20
Альвеолярная вентиляция, мл/кг· мин	100-150	60
Потребление кислорода в состоянии покоя, мл/кг · мин	6	3

Таблица 18

Величины суточного диуреза, выведения электролитов и азота с мочой у новорожденных

(ЦыбулькинЭ.К., 1969)

Возраст, сутки	Показатели	Диурез, мл	Натрий, ммоль	Калий, ммоль
1	Колебания	0-98	0-3,2	0-2,9
	Среднее (М±т)	31,5±6	0,84-0,16	0,99+0,18
	На 1 кг массы	8,8	0,23	0,28
2	Колебания	0<91	0-1,6	0-2,64
	Среднее (М±т)	31+3,5	0,66±0,1	0,84±0,1
	На 1кг массы	9	0,19	0,24
3	Колебания	17-260	0,15-3,21	0,16-3,83
	Среднее (М+т)	64±10	**0,94+0,13**	1,1±0,13
	На 1кг массы	19	0,28	0,33
4	Колебания	7-215	0,02-3,94	0,19-2,11
	Среднее (М±т)	96+9	1,22±0,16	**1,06+0,1**
	На 1кг массы	29	0,37	0,32
5	Колебания	25-301	0,12+5,85	0,18-3,69
	Среднее (М±т)	151 + 13	1,57+0,31	**1,1+0,16**
	На 1кг массы	49	0,48	0,33
6	Колебания	51-401	0-6,54	0,27-5,25
	Среднее (М+т)	218-19	2,26±0,38	1,66+0,26
	На 1кг массы	64	0,66	0,49
7	Колебания	134-390	0,67-7,2	0,55-2,36
	Среднее (М±т)	209±26	3,1+1,0	1,40-0,27
	На 1кг массы	61	0,9	0,42

Таблица 18 (продолжение)

Возраст, сутки	Показатели	Диурез, мл	Хлор, ммоль	Азог, мг
1	Колебания	0-98	0-3,31	0-183
	Среднее (М±т)	**31,5+6**	**1,28+0,24**	**63+18**
	На 1 кг массы	8,8	0,36	17,5
2	Колебания	0-91	0-1,63	0-133
	Среднее (М±т)	**31+3,5**	0,66+0,08	51 + 11
	На 1кг массы	9	0,24	15
3	Колебания	17-260	0-2,29	33-255
	Среднее (М±т)	**64+10**	1,17+0,27	137+6
	На 1кг массы	19	0,35	44
4	Колебания	7-215	0-2,8	14-310
	Среднее (М+т)	96±9	**1,32+0,16**	**149+19**
	На 1кг массы	29	0,4	45
5	Колебания	25-301	0,3-2,76	100-370
	Среднее (М±т)	151±13	**1,48+0,23**	226+21
	На 1кг массы	49	0,45	66
6	Колебания	51-401	0,18-6,5	88-446
	Среднее (М+т)	**218+19**	2,76+0,36	244+29
	На 1кг массы	64	0,81	72
7	Колебания	134-390	0,42-6,1	145-570
	Среднее (М+т)	209±26	4,33+0,87	**314+21**
	На 1кг массы	61	1,26	91

Таблица 19

Величины клиренса у новорожденных детей и взрослых
(AveryG.B., 1987)

Клиренс (мл/мин/1,73м^2)	Недоно-шенные	Доно-шенные	Грудные дети				Взрослые
			Змее.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	
Мочевина	25	30	45	50	60	70	70
Эндогенный	45	40-65	70	75	100	125	100
креатинин	45	50	70	105	120	650	125
Маннитол	150	40	300	500	550	15	125
Инулин	13	70	40	13	70	75	650
Диодраст		200	170	65			650
РАН		7					17
Фосфаты Тт		25					75
(мг/мин/1,73м^2)		60					350
РАН							
Глюкоза							

РАН — парааминогиппурат; Тт — максимальная канальцевая секреция.

Таблица 20

Показатели цереброспинальной жидкости у новорожденных, по Д.Хобуш
(Лебедев Б.В. и др., 1985)

Число клеток (у преждевременно рожденных)	(5-15)-10^6/л
Сахар в спинномозговой жидкости	(до25-10^6/л
pH	2,2-4,7 ммоль/л
Pco_2	7,345+0,003
Стандартные гидрокарбонаты	60,3±0,1кПа
Натрий	(45,2+0,73 мм рт.ст.)
Калий	23,6±0,33 ммоль/л
Кальций	138±4,2 ммоль/л
Фосфаты	3,2±0,2 ммоль/л
Хлориды	1,6+0,3 ммоль/л
Общий белок в спинномозговой **жидкости**	0,54±0,1 ммоль/л
Электрофорез спинномозговой **жидкости (бумага)**	177±5,9 ммоль/л
(% от общего количества белка)	0,2-1,0 г/л
β-фракция	2,5±0,33
Альбумины	47,4+1,24
α-глобулины	6,8±0,42
сц-глобулины	8,8±1,30
a_2-глобулины	14,511,10
γ-глобулины	20,0+1,14
IgG	0,025 г/л

Таблица 21

Потребности и рекомендуемые величины потребления белка и минеральных веществ у недоношенных детей (Turner J., 1990)

Компоненты	Рост тканей, вдень	Потери с кожей	Потери с мочой	Абсорбция в кишечнике, % всасывания
Масса тела 800-1200 г (гестационный возраст 26-28 нед.)				
Белок, г	2,32	0,17	0,68	87
Натрий, мэкв	1,63	0,06	1,21	90
Хлориды, мэкв	1,23	0,10	1,18	90
Калий, мэкв	0,87	0,12	1,11	83
Кальций, мг	116,00	2,00	4,00	65
Фосфор, мг	75,0	1,00	25,00	80
Магний, мг	3,2	_	2,00	60
Масса тела 1200-1800 г (гестационный возраст 29-31 нед.)				
Белок, г	3,01	0,25	0,90	87
Натрий, мэкв	1,77	0,09	1,81	90
Хлориды, мэкв	1,30	0,15	1,77	90
Калий, мэкв	1,03	0,18	1,66	83
Кальций, мг	154,00	3,00	6,00	65
Фосфор, мг	98,00	2,00	37,00	80
Магний, мг	4,0	-	3,0	60

Таблица 21 (продолжение)

Компоненты	Потребность,	Рекомендуемые величины		
		вдень	на 1 кг	на 100 ккал
Масса тела 800-1200 г (гестационный возраст 26-28 нед.)				
Белок, г	3,64	4,0	4,0	3,1
Натрий, мэкв	3,22	3,5	3,5	2,7
Хлориды, мэкв	2,79	3,1	3,1	2,4
Калий, мэкв	2,52	2,5	2,5	1,9
Кальций, мг	188,00	210,0	210,0	160,0
Фосфор, мг	126,00	140,0	140,0	108,0
Магний, мг	8,7	10,0	10,0	7,3
Масса тела 1200-1800 г (гестационный возраст 29-31 нед.)				
Белок, г	4,78	5,2	3,5	2,7
Натрий, мэкв	4,08	4,5	3,0	2,3
Хлориды, мэкв	3,47	3,8	2,5	2,0
Калий, мэкв	3,45	3,4	2,3	1,8
Кальций, мг	251,00	280,0	185,0	140,0
Фосфор, мг	171,00	185,0	123,0	95,0
Магний, мг	11,7	13,0	7,5	6,5

Таблица 22

Потребность в минеральных веществах и микроэлементах у новорожденных

(AveryG.B., Fletcher A.B., 1987)

Вещество	Рекомендуемая суточная доза	Содержание в 1 л молока	
		коровьего	женского
Кальций, мг	360	1250	340
Фосфор, мг	240	960	140
Натрий, ммоль (мг)	8 (184)	25	7
Калий, ммоль (мг)	8 (320)	35	13
Хлориды, ммоль (мг)	8(280)	29	11
Железо, мг	10	1	0,3
Йод, мкг	35	47	30
Магний, мг	60	120	40
Цинк, мг	3	3,8	1,2
Медь, мг	0,3	0,03	0,03
Марганец, мг	0,8		
Фтор, мг	0,5		

Таблица 23

Потребность в витаминах у новорожденных детей

(AveryG.B., Fletcher A. B., 1987)

DH laMИH	Рекомендуемая суточная доза	Содержание в 1 л молока	
		коровьего	женского
Витамин D, МЕ	400	14	22
Витамин А, мкг	420	341	640
Витамин К, мкг	12	60	15
Витамин Е, мг	3	0,4	1,8
Витамин С, мг	35	11	43
Тиамин, мг	0,3	0,440	0,160
Рибофлавин, мкг	400	1750	360
Ниацин, мг	6	9,2	18
Пиридоксин, мкг	300	640	100
Пантотеновая кислота, мг	2	3,46	1,84
Фолиевая кислота, мкг	30	55	52
Витамин Bj2, мкг	0,5	4	0,3
Биотин, мкг	35	31	8

Таблица 24

Потребность в энергии у новорожденных с низкой массой тела

(Turner J., 1990)

Показатели	Ккал/кг в день
Основной обмен	50
Активность	15
Холодовой стресс	10
Итого	75
Специфическое динамическое действие пищи	8
Потери с фекалиями	12
Рост	25
Общие дополнительные потребности	45
Общая энергия, необходимая для роста	120

Таблица 25

Средняя масса органов плодов и новорожденных
(ЦинзерлингА.В., 1984)

Орган	Длительность внутриутробной жизни, сутки								
	180	208	230	250	270	276	281	281	283
	Длина тела, см								
	33	39	43	47	50	52	53	54	56 и более
	Масса тела, г								
	500-999	1000-1499	1500-1999	2000-2499	2500-2999	3000-3499	350-3999	4000-4499	4500 и более
Головной мозг	109	180	250	308	359	403	421	424	406
Сердце	6	9	13	15	19	21	23	28	36
Легкое	18	27	38	44	49	55	58	66	74
Печень	39	60	76	98	127	155	178	215	275
Поджелудочная железа	1,0	1,4	2,0	2,3	3,0	3,5	4,0	4,6	6,0
Почки	7	12	16	20	23	25	28	31	33
Вилочковая железа	2	4	7	8	9	11	13	14	17
Селезенка	2	3	5	7	9	10	12	14	17
Надпочечники	3	4	5	6	8	10	П	12	15
Щитовидная железа	0,8	0,8	0,9	1,0	1,3	1,6	1,7	1,9	2,3

Примечание. Средняя масса плаценты соответствует 1/6 массы плода.

Таблица 26

Физико-химическая несовместимость антибиотиков с другими лекарственными препаратами

(по Ф Падуа, 1975)

	[Ampicillin (sodium)	Carbenicillin (sodium)	Cephalothin (sodium)	Cephalondine	Chloramphenicol (dodium succinate)	[Cloxacillin (sodium)	j Erythromycin (lactobionate)	Gentamicin (sulphate)	Kanamycin (sulphate)	Lincomycin (hydrochloride)	| Methicillin (sodium)	[Novobiocin (sodium)	I Penicillin G	Polymyxin B (sulphate)	Tetracycline (hydrochloride)	Vancomycin (hydrochloride)	[Heparin (sodium)	^Hydrocortisone (sodium succinate)
Ampicillin (sodium)																		
Carbenicillin (sodium)																		
Cephalothin (sodium)																		
Cephalondine	C	C																
Chloramphenicol (sodium succinate)	C	I	C	C														
Cloxacillin (sodium)	I	I	I	C	C													
Erythromycin (lactobionate)	I	I	I		I	**I**												
Gentamicin (sulphate)	I	I	I			**I**												
Kanamycin (sulphate)	I	I	I	**c**	**c**	**c**												
Lincomycin (hydrochloride)	I	I	I	**I**	**c**	**c**			**I**									
Methicillin (sodium)			**c**	**c**	**c**		**I**	C	**I**	C								
Novobiocin (sodium)	**c**	**c**			**I**	**c**	**I**		**I**	I	C							
Penicillin G			**I**		**c**		**I**		**c**	I								
Polymyxin B (sulphate)	**I**	**c**	**I**		**I**	**I**	**c**		**c**	**c**	C		C					
Tetracycline (hydrochloride)	**I**	**I**	**I**	**c**	**I**	**I**	**I**		**c**	**c**	I	**I**	I	**I**				
Vancomycin (hydrochloride)					**I**						I	**I**	I					
Heparin (sodium)			**c**	**c**	**c**		**I**	I	**I**		**c**	**I**		**I**	**I**	**I**		
Hydrocortisone (sodium succinate)			**c**	**c**	**I**		**c**		**I**	**c**	**I**	**I**		**c**	**I**	**I**		
Serum	**c***	**c***	**c**	**c**	**c**	**c**	**c**	**c**	**c**	**c**	**c***		**c**	**I**	**c**	C	C	C
Dextrose solution (5%)	**I**	**c***	**c**	**c**	**c**	**c**	**c**		**I**	**c**	**c***	**I**	**c**	**c**	**c***	**c**	I	I
Amino acid solution		**I**	**I**				**I**	**I**		**I**	**I**		**I**	**I**	**I**			I
Ringer lactate		**c**	**c**	**c**	**c**	**c**	**c**				**c**		**c**		**c**			

I - несовместимы, C - совместимы, * - стабилен вплоть до 8 часов

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Барашнев Ю И Перинатальная неврология — М Триада Х, 2001 —638 с
Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред АГриноу, Дж Осборна, Ш Сазерленд Пер с англ - М Медицина, 2000 - 287 с
Дементьева ГМ , Колонтаев А С , Малышев В С , Рюмина И И Первичная и реанимационная помощь новорожденным -М ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999 -78 с
Евскжова И И , Кошелева Н Г Сахарный диабет беременные и новорожденные — СПб Специальная литература, 1996 — 232 с
Кельмансон И А Низковесный новорожденный и отсроченный риск кардиореспираторной патологии - СПб СпецЛит, 1999 - 155 с
Лисе В Л и др Диагностика и лечение эндокринных заболевании у детей и подростков — М МЕДпресс-информ, 2003 - 538 с
Любименко В А , Мостовой А В , Иванов С Л Высокочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии — М , 2002 — 125 с
Маркова И В , Шабалов Н П Клиническая фармакология новорожденных — СПб Сотис, 1993 — 375 с
Немилова ТК и соавт Антенатальная диагностика и тактика при пороках плода и новорожденного Метод пособие - СПб СПбМАПО - 2002 - 90 с
Неонатология / Под ред ТЛ Гомеллы, М Д Каннигам Пер с англ — М Медицина, 1995 —636 с
Основы перинатологии / Под ред Н П Шабалова и Ю В Цвелева — М МЕДпресс-информ, 2002 — 572 с
Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание // Учебный семинар Европейского бюро ВОЗ - Женева, 2002 - 173 с
Основная дородовая, перинатальная и постнатальная помощь // Учебный семинар Европейского бюро ВОЗ - Женева, 2002
Пальчик А Б , Шабалов Н П Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных — СПб Питер, 2000 -219с
Пальчик А Б Эволюционная неврология — СПб Питер, 2002 — 383 с
Папаян А В , Стяжкина И С Неонатальная нефрология — СПб Питер, 2002 — 432 с
Последовательность выполнения основных манипуляций в неонатологической практике / Под ред А Д Царегородцева — М , НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, 2002 — 28 с
Прахов А В , Гапоненко В А , Игнашина Е Г Болезни сердца плода и новорожденного — Нижний Новгород Издатечьство НГИА, 2001 - 187 с
Протокол диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей//Росс ассоц специалистов перинатальной медицины — М ГОУ ВУНМЦ, 2001 —94 с
Ратнер А Ю Неврология новорожденных — Казань, 1995 — 367 с
Рахманова А Г Противовирусная терапия ВИЧ-инфекции Химиопрофилактика и лечение ВИЧ инфекции у беременных и новорожденных - СПб НИИХ СПбГУ, 2001 - 159 с
Рахманова А Г, Воронин Е Е , Фомин Ю А ВИЧ-инфекция у детей —СПб Питер, 2003 —440 с
Реанимация новорожденных // Учебник реанимации новорожденных 4-е издание / Под ред J Kattwinkel Американская академия педиатрии, Американская кардиологическая ассоциация Пер с англ -2001
РобертонНРК Практическое руководство по неонатологии — М Медицина, 1998 —514 с
Руководство по интенсивной терапии в неонатологии / Под ред Б В Гойтсмана, РВейнберга Пер с англ — Екатеринбург 1997 — 276 с
Рюмина И И Кешишян Е С , Дементьева Г М и др Последовательность выполнения основных манипуляций в неонатологической практике — М МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, 2003 -28 с
Современная терапия в неонатологии/Под ред Н П Шабалова Пер с англ — М МЕДпресс, 2000 — 259 с
Темин П А , Никанорова М Ю , Белоусова Е Д Судорожные состояния у детей (факторы риска, диагностика и профилактика) — М МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, 2001 —93 с
Улезко Е А , Богданович Б Б , Глецевич О Е Ультразвуковая диагностика болезней новорожденных — М -Минск АСТ-ХАРВЕСТ, 2001 - 77 с
Фомичев М В Респираторная поддержка в неонатологии — Екатеринбург Уральское книжное издательство, 2002 - 150 с
Фризе К , Кахель В Инфекционные заболевания беременных и новорожденных — Пер с нем — М Медицина, 2003 - 422 с
Цинзерлинг В А , Мельникова В Ф Перинатальные инфекции —СПб Элби СПб , 2002 —351с
Цыбулькин Э К Неотложная педиатрия в алгоритмах —СПб Питер, 1998 —217 с
Шабалов Н Л Детские болезни -СПб Питер, 2002 -Т 1 -829 с, Т2 -731с

Шабалов Н П , Маркова И В Антибиотики и витамины в лечении новорожденных — СПб Сотис, 1993 -254 с
Шабалов Н П , Скоромец А А , Шумилина А П и др Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической клинике // Вест Росс. Военно-Мед Акад — 2001 — №1 (5) — С 24-29
Шабалов Н П , Любименко В А, Пальчик А Б , Ярославский В К Асфиксия новорожденных — М МЕДпресс-информ 2003 -364 с
Яцык Г В , Захарова Н И Диареи новорожденных — М Медицина, 1977 — 143 с
Энкин М , Кейрс М , Рэнфрью М , Нейлсон Д Руководство по эффективной помощи при беременности и родах — СПб Нордмед-Издат, 1999 —544 с
Avery Diseases of the Newborn / Ed H WTaeusch, R A Ballard - Phil - Lond WB Saunders Company, 1998 - 1428 p
Neonatal-Pennatal Medicine (Diseases of the Fetus and Infant) / Ed A A Fanaroff, R J Martin — Mosby, 2002 - 1732 p

Николай Павлович Шабалов
НЕОНАТОЛОГИЯ
Том II
Учебное пособие
Ответственный редактор *Е Г Чернышева*
Редактор *К В Проказова*
Корректор *Н ГМл к азан*
Компьютерный набор и верстка С *В Шацкая, ДА Демагин*

ISBN 5-98322-031-4
ISBN 5-98322-033-О (т 2)

ISBN 5-4fl3EE-D33-D
9 785983 220331

Лицензия ИД №04317 от 20 04 01 г
Подписано в печать 05 04 04 Формат 60x90/16
Бумага газетная Печать офсетная Объем 40 п л
Гарнитура Тайме Тираж 1000О экз Заказ №1020

Издательство «МЕДпресс-информ»
107140, Москва, ул Краснопрудная, д 1, стр 1
Для корреспонденции 105062, Москва, а/я 63
E-mail medpress@mtu-net ru
www med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ОАО «Типография « Новости»
105005, Москва, ул Фр Энгельса, 46