Scanned by Shtrumpel

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.

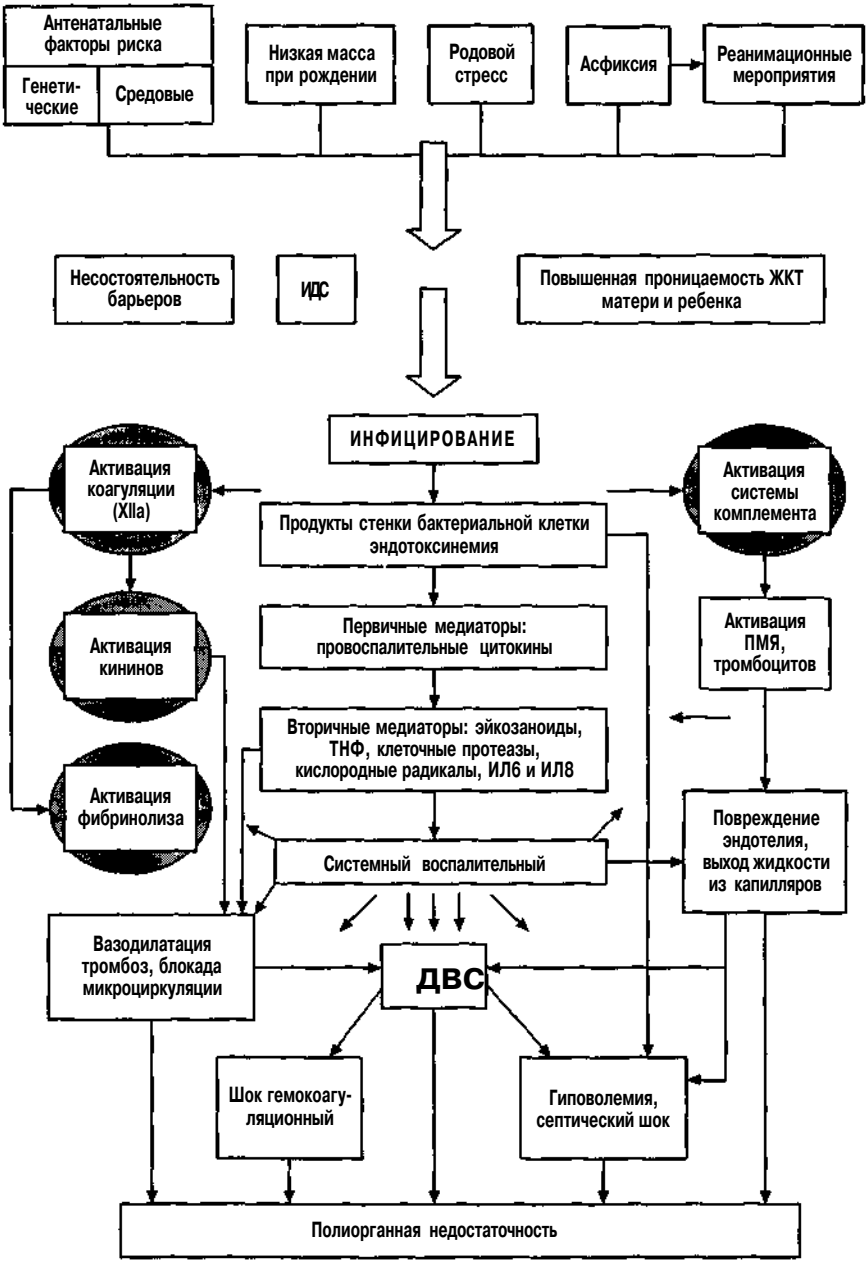


Схема 14.1. Патогенез септического процесса в неонатальном периоде

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-

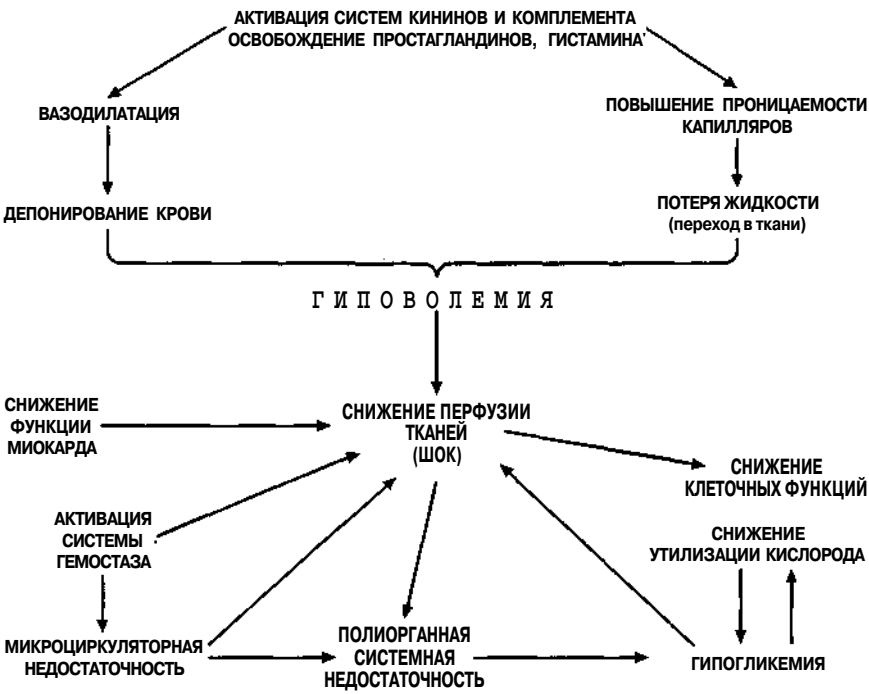


Схема 14.2. Гемодинамические изменения при сепсисе (по Ф.Берковитцу, 1989).

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, ▒▒▒. 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

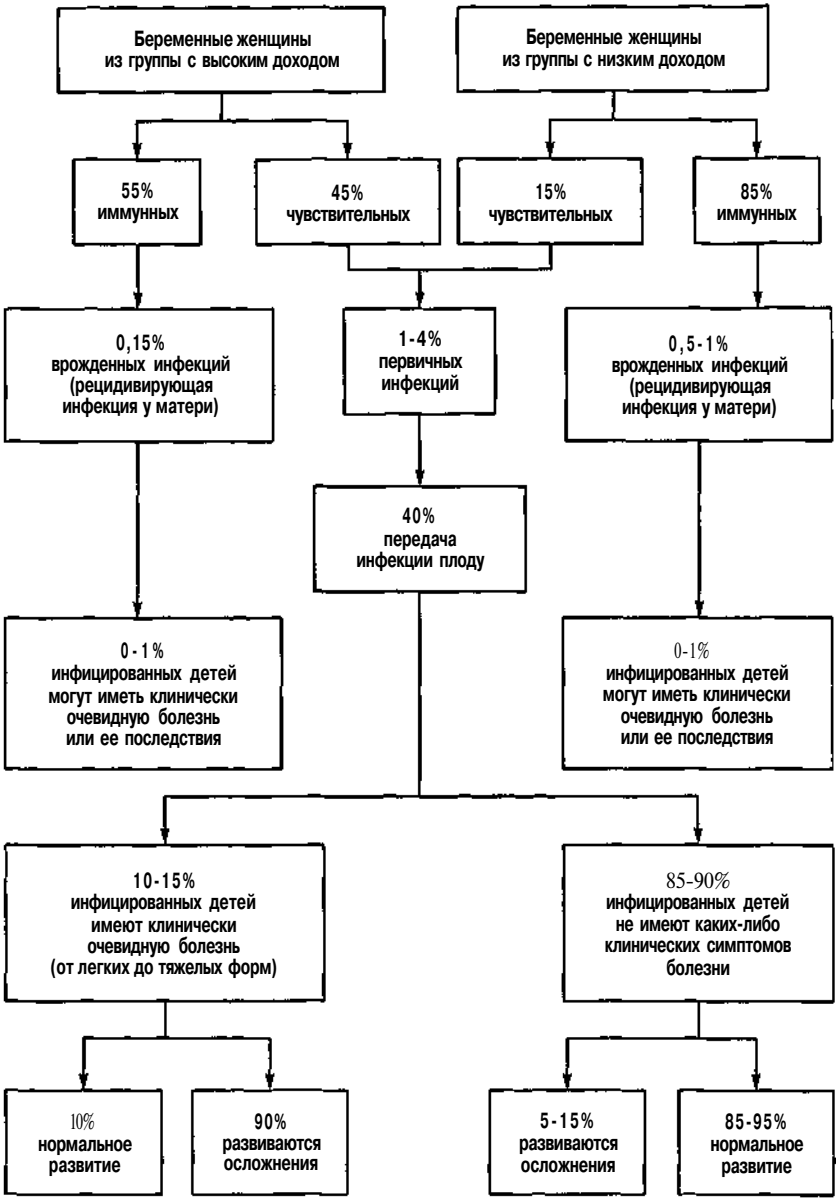


Схема 16.2. Последствия цитомегаловирусной инфекции во время беременности (Стагно С, 1985).

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.

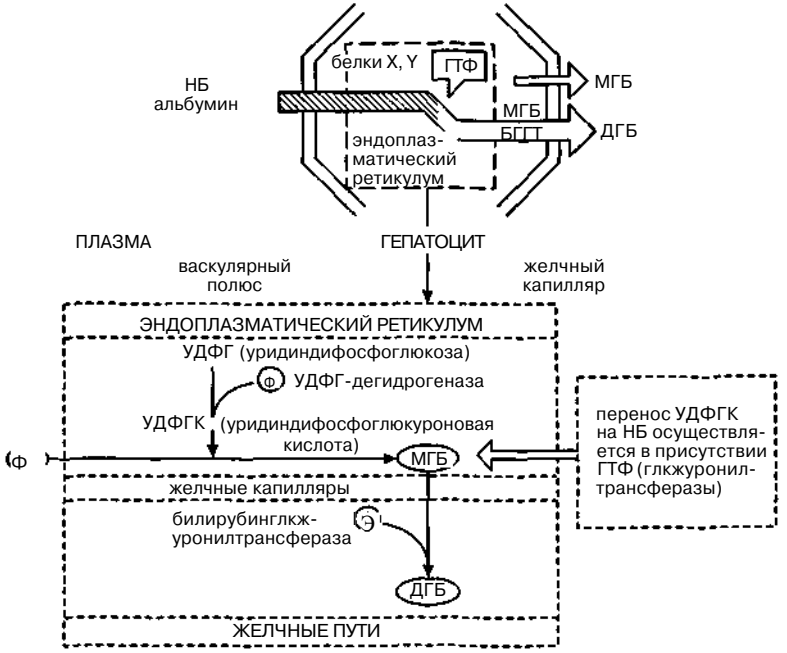
Кровоизлияния (гематомы) являются нередкой причиной гипербилирубинемий у травмированных и недоношенных детей, ибо при распаде 1 г гемоглобина образуется 34 мг НБ. Напомним, что в сутки у новорожденного в среднем образуется 8,5 мг/кг НБ.

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.

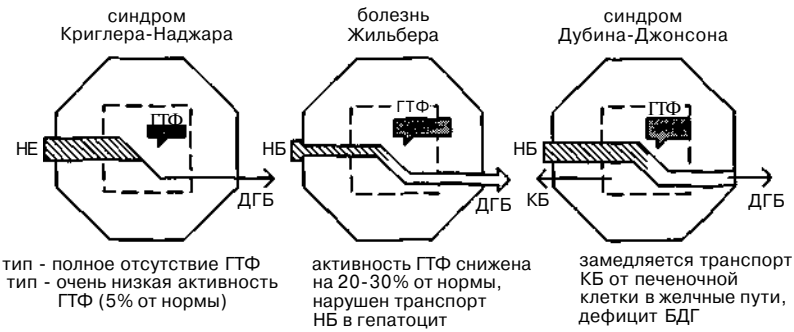
Синдром Жильбера (частота в популяции — 2—5%) — наиболее распространенная из наследственных конъюгационных желтух форма. Обычно диагноз устанавливают в школьном или даже в юношеском возрасте. Анализ анамнеза у больных показывает, что примерно половина из них имела выраженную желтуху в неонатальном периоде. 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-

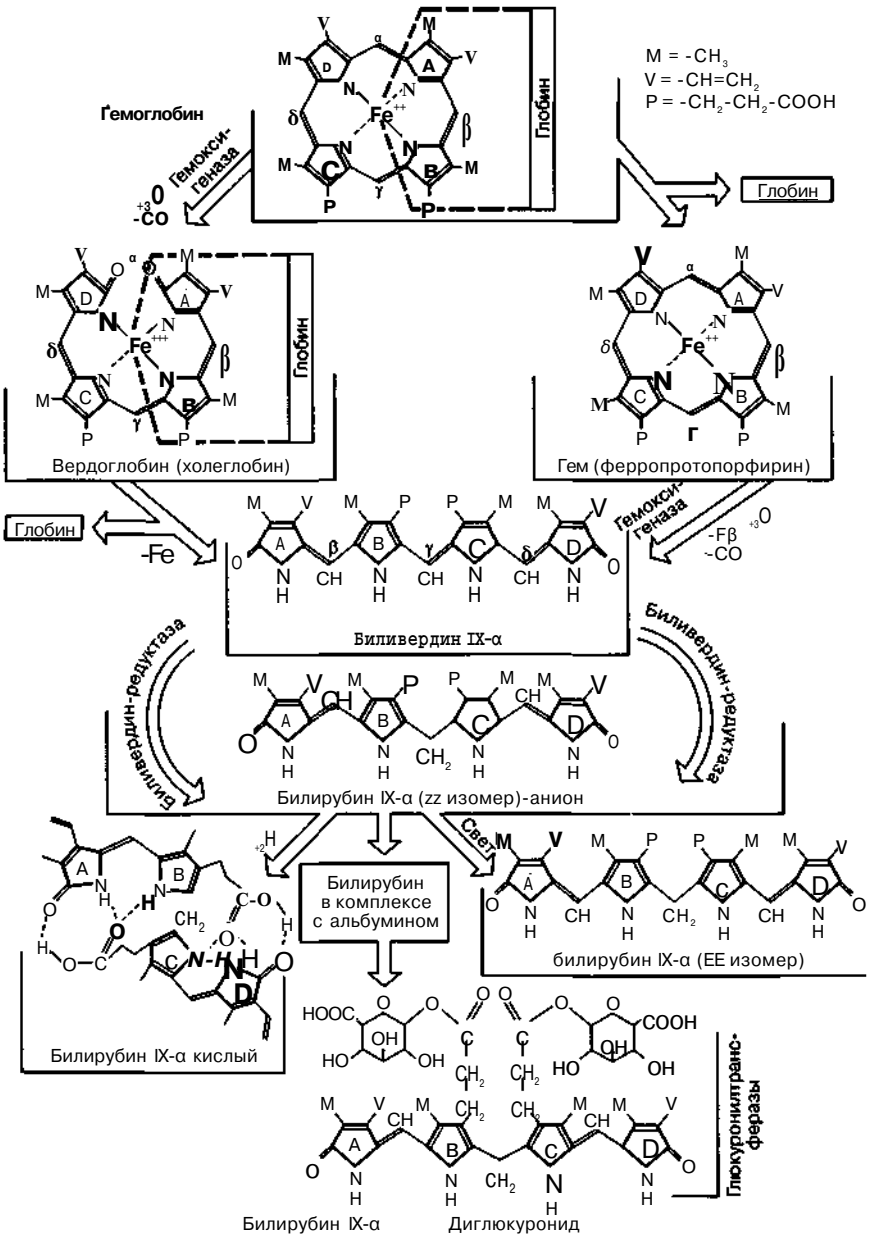


Рис. 17.2. Образование билирубина (схема).

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.

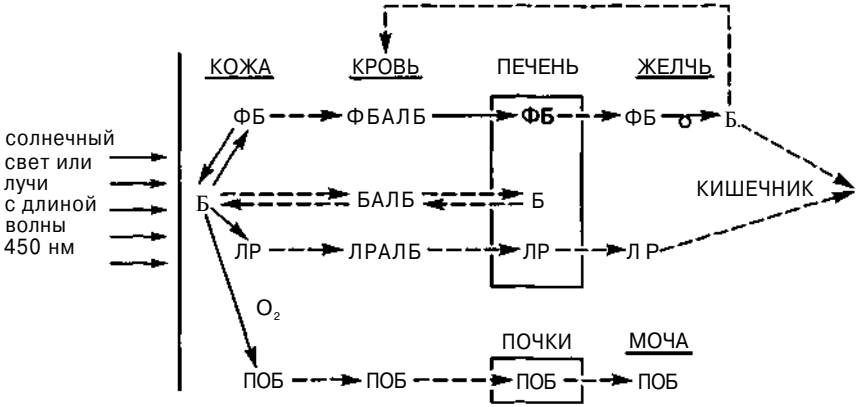


Рис. 17.3. Механизм действия фототерапии при неонатальных желтухах (по Мак Донаху, 1985):
ФБ — фотобилирубин; ЛР — люмибилирубин; ПОБ — продукты окисления билирубина.!

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

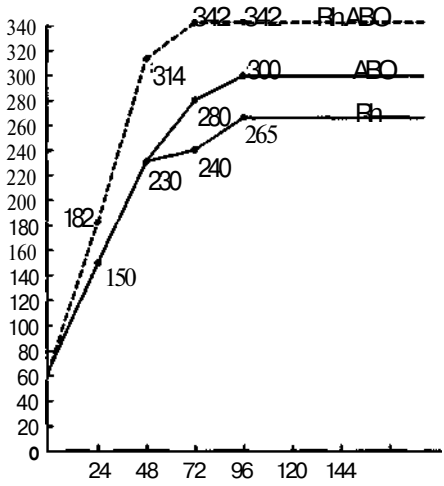


Рис. 17.4. Шкала показаний к заменному переливанию крови (Н.П.Шабалов, И.А.Лешкевич).

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

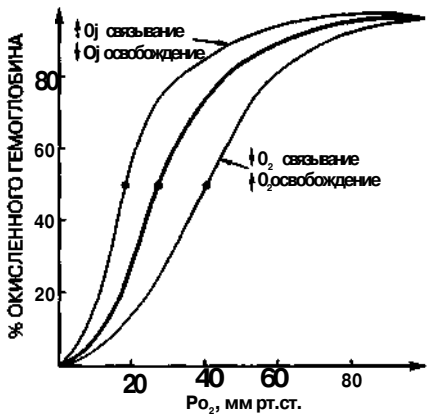


Рис. 18.1. Кривая диссоциации нормального гемоглобина взрослого типа (по Ф.Оски и М.Деливориа-Пападопоулос, 1970).

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-

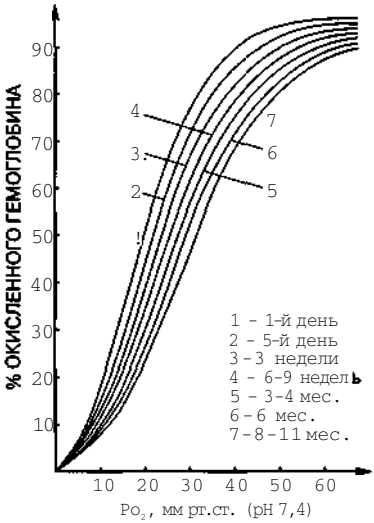


Рис. **18.2.** Сродство крови к кислороду (способность гемоглобина связывать кислород) у доношенных новорожденных в родах и у детей разного постнатального возраста (по Ф.Оски и МДеливориа-Пападопоулос, 1970).

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).

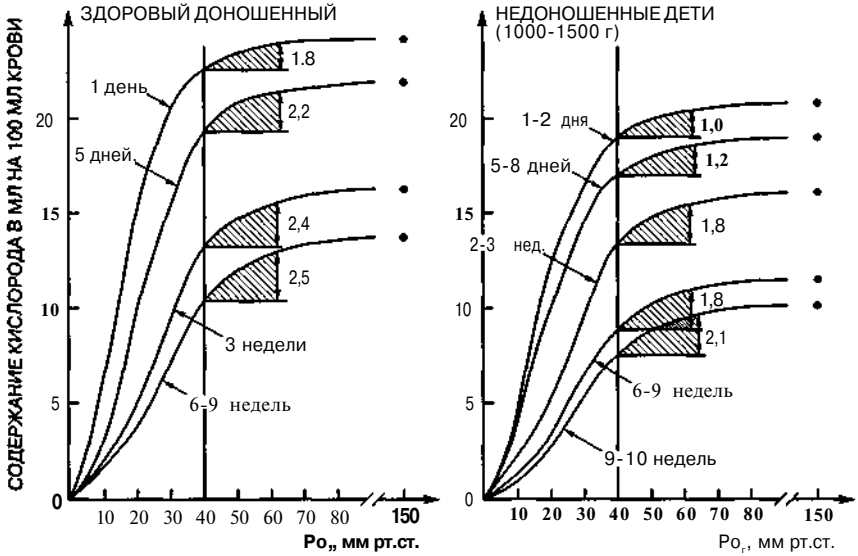


Рис. 18.3. Освобождение кислорода в тканях у доношенных и недоношенных детей разного возраста (по М.Деливориа-Пападопоулос и соавт., 1971).

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-

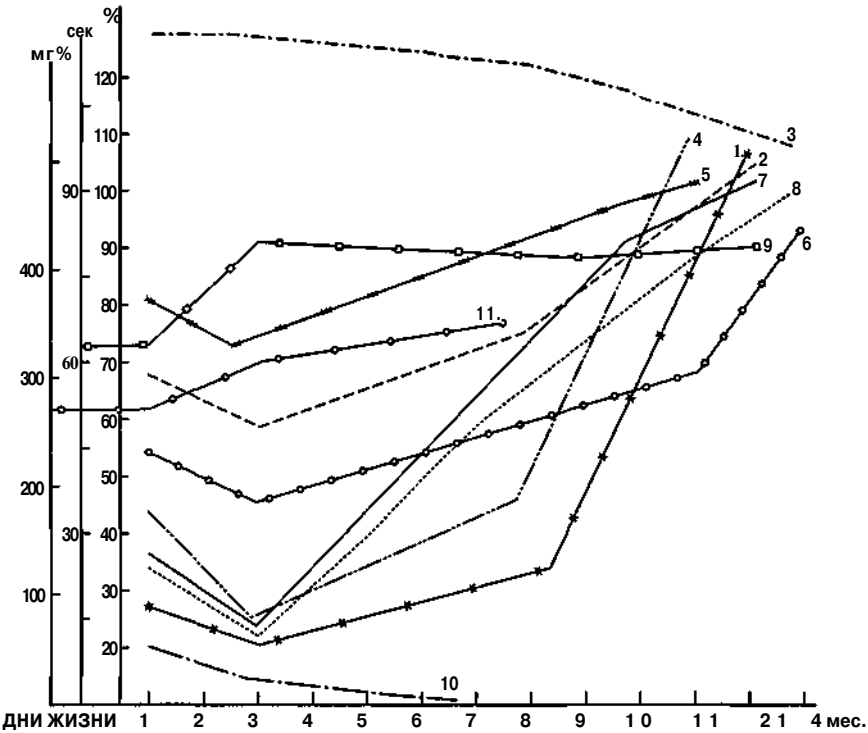


Рис. **18.4.** Динамика основных плазменных факторов свертывания крови в период новорожденности (Тур А.Ф., Шабалов Н.П., 1970):

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-

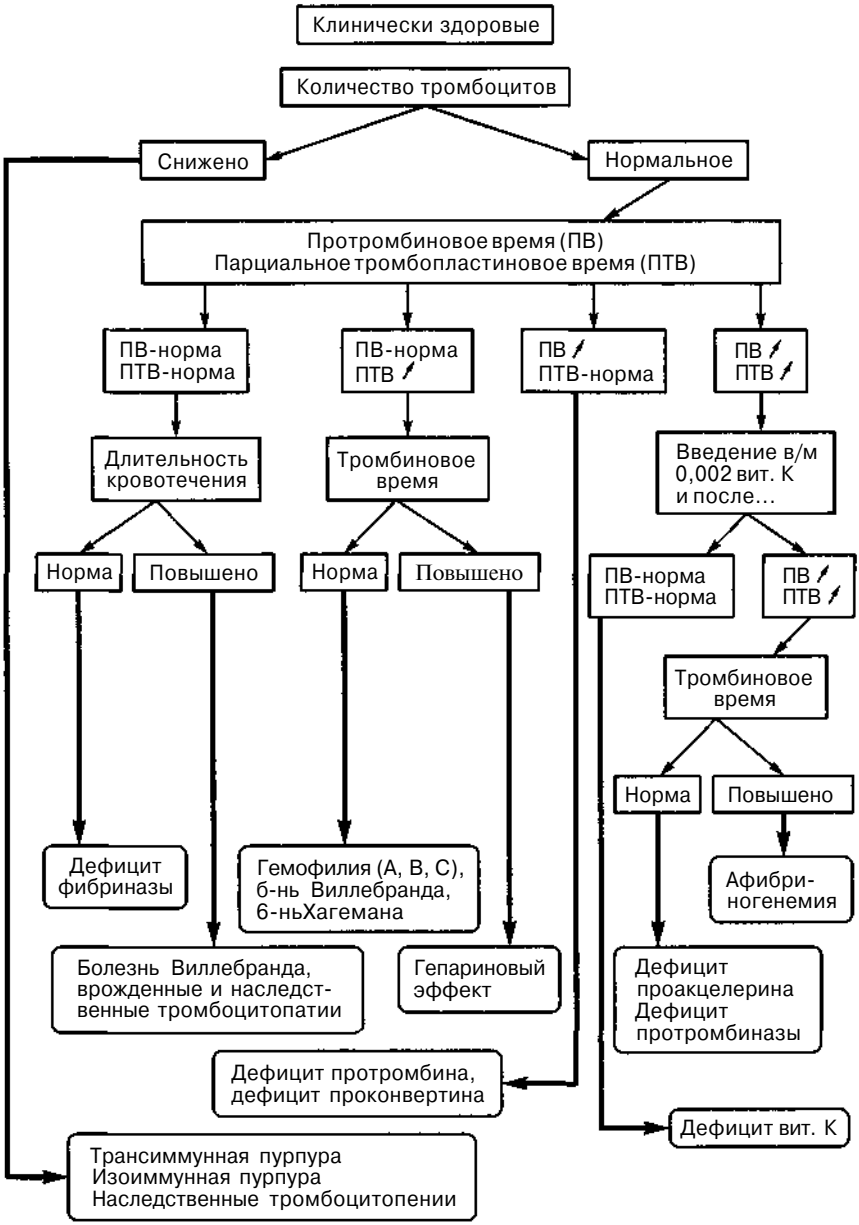


Схема 18.1. Диагностический алгоритм при кровоточивости у новорожденных (С.Гросс, М.Стюарт).

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-

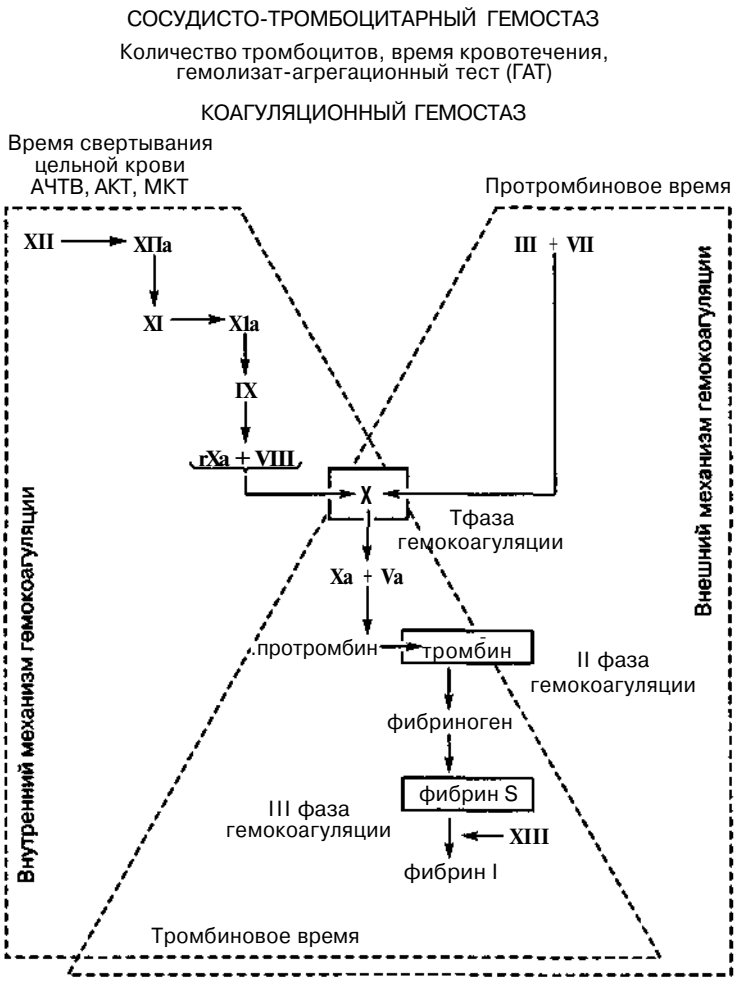


Рис. 18.5. Методы диагностики нарушений гемостаза.

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

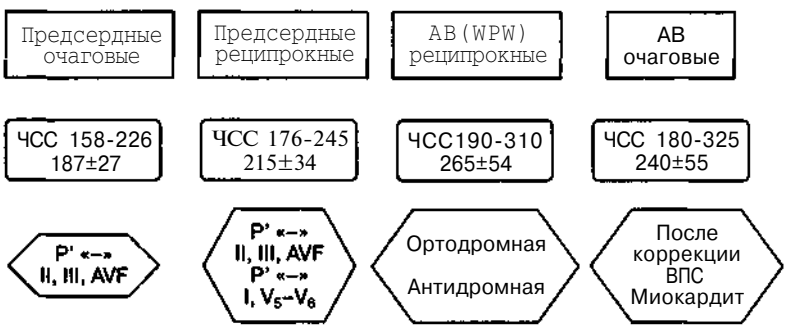


Рис. 19.1. Электрофизиологические особенности суправентрикулярных пароксизмальных тахикардии у детей первого года жизни.

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.

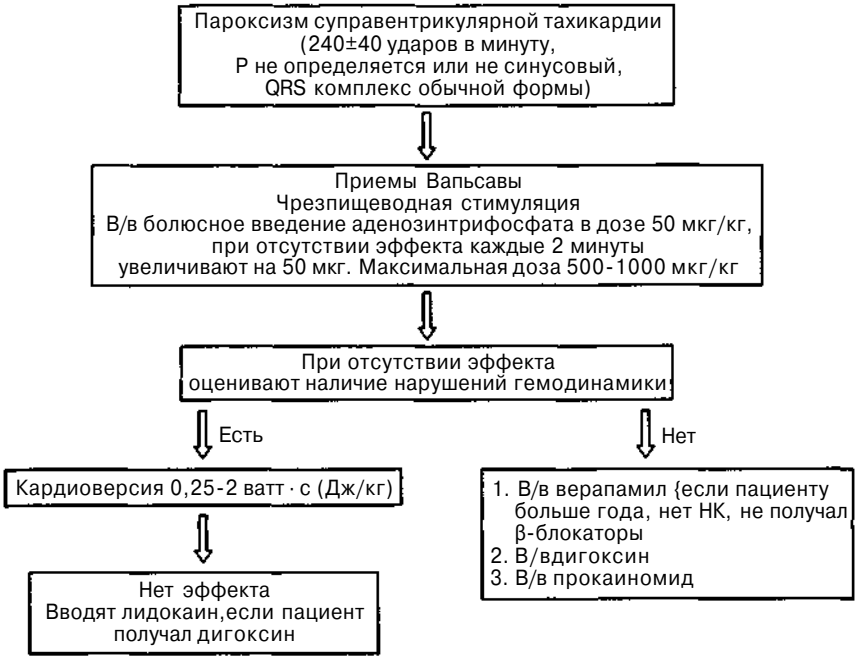


Схема 19.1. Алгоритм купирования суправентрикулярных пароксизмальных тахикардии у детей

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.

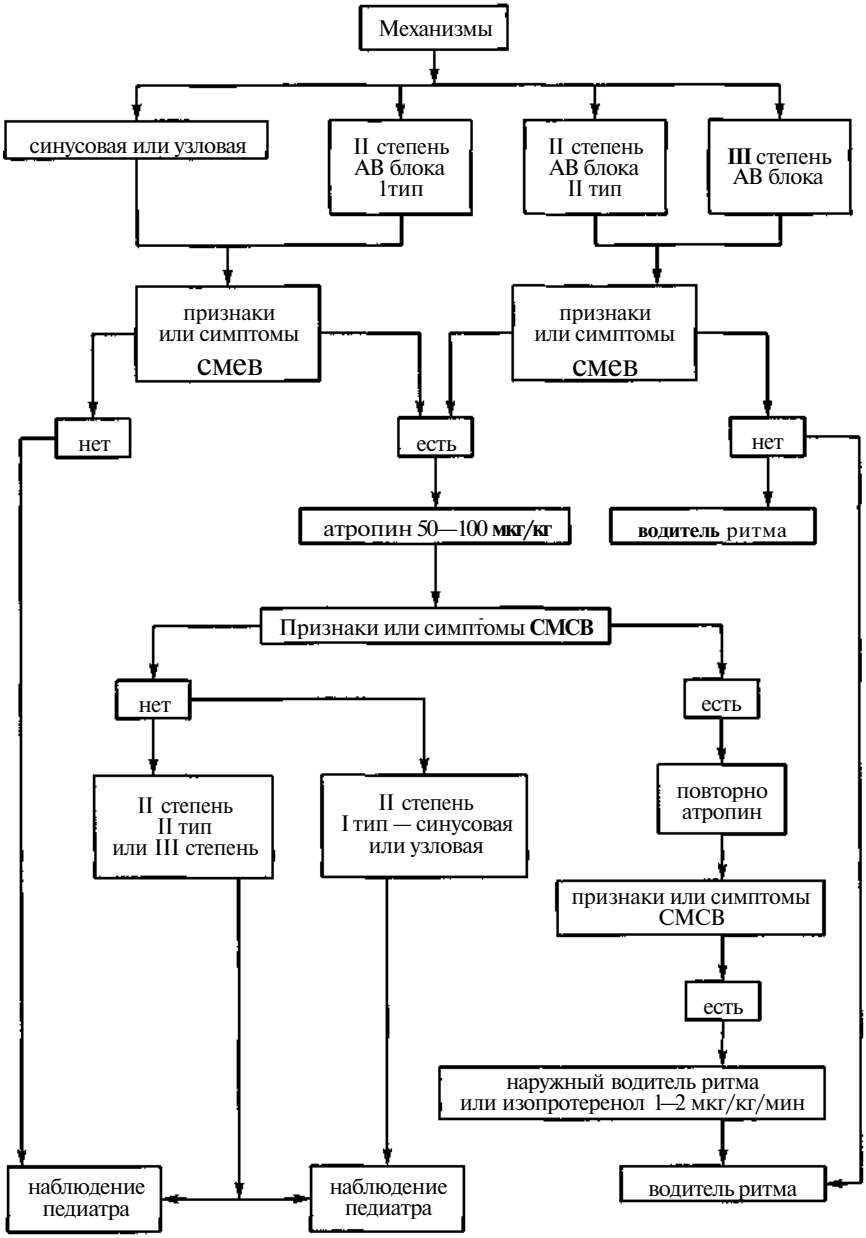


Схема **19.2.** Брадикардия (ритм менее 60 ударов в 1 мин).

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.

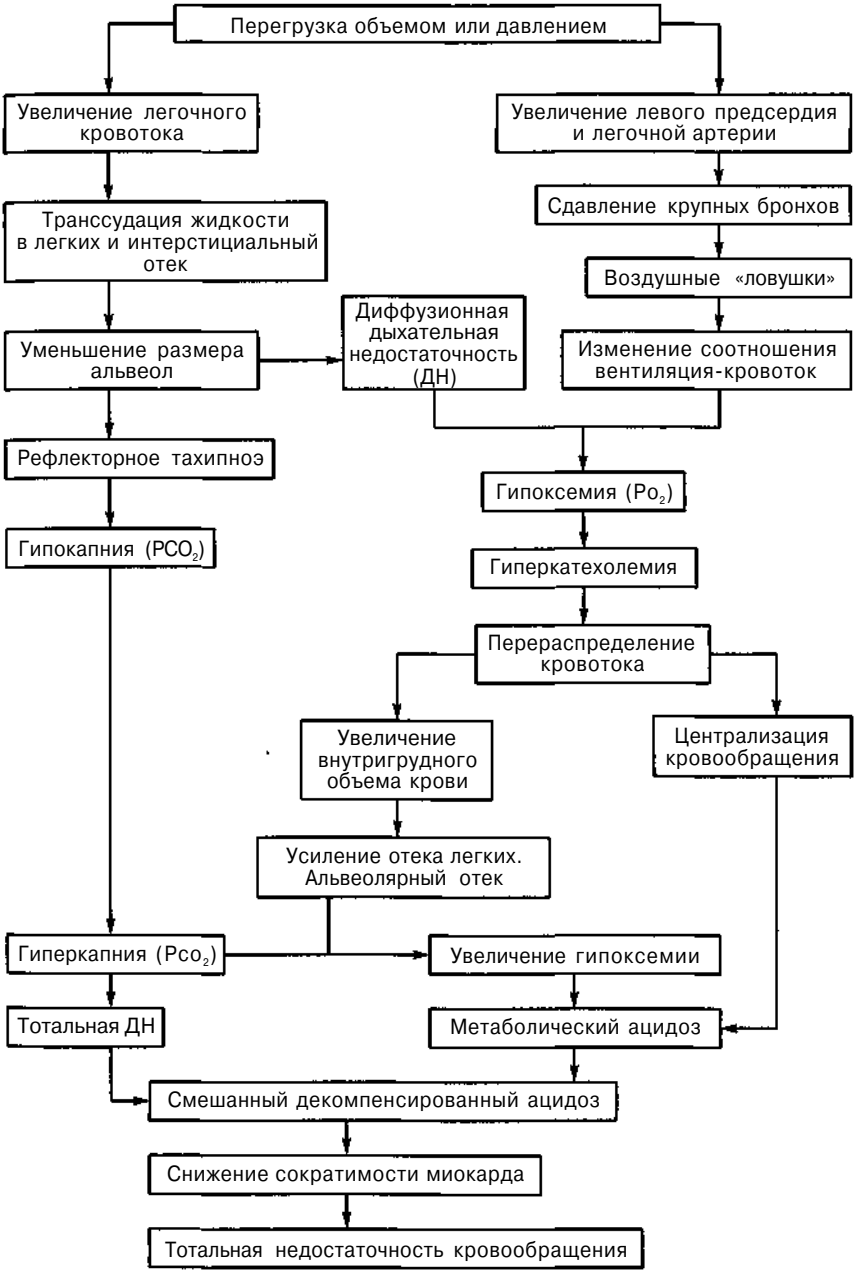


Схема 19.3. Патогенез сердечной недостаточности у новорожденных.

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

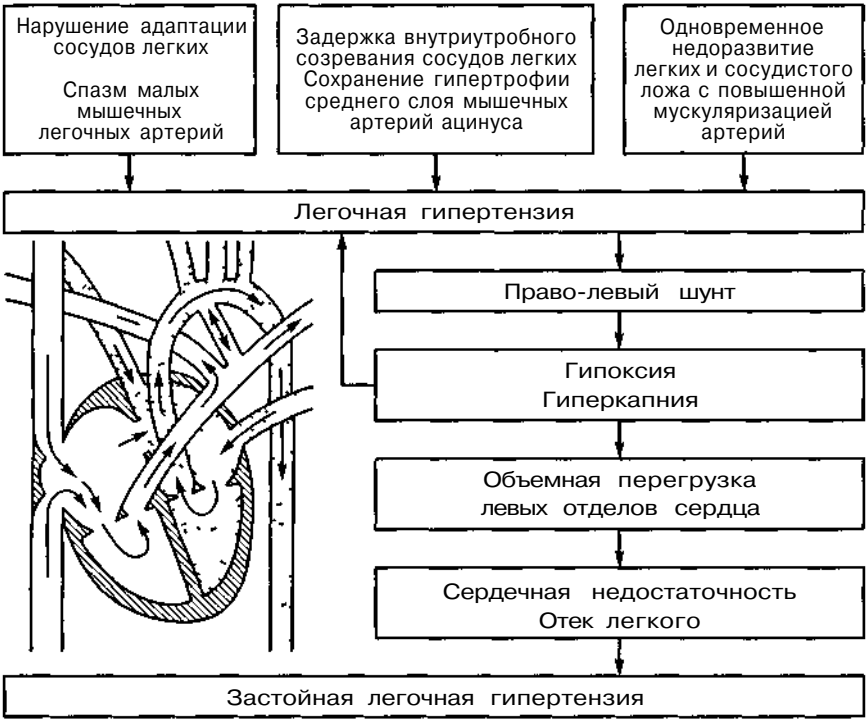


Рис 19 2 Патогенез синдрома персистирующего фетального кровообращения

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.

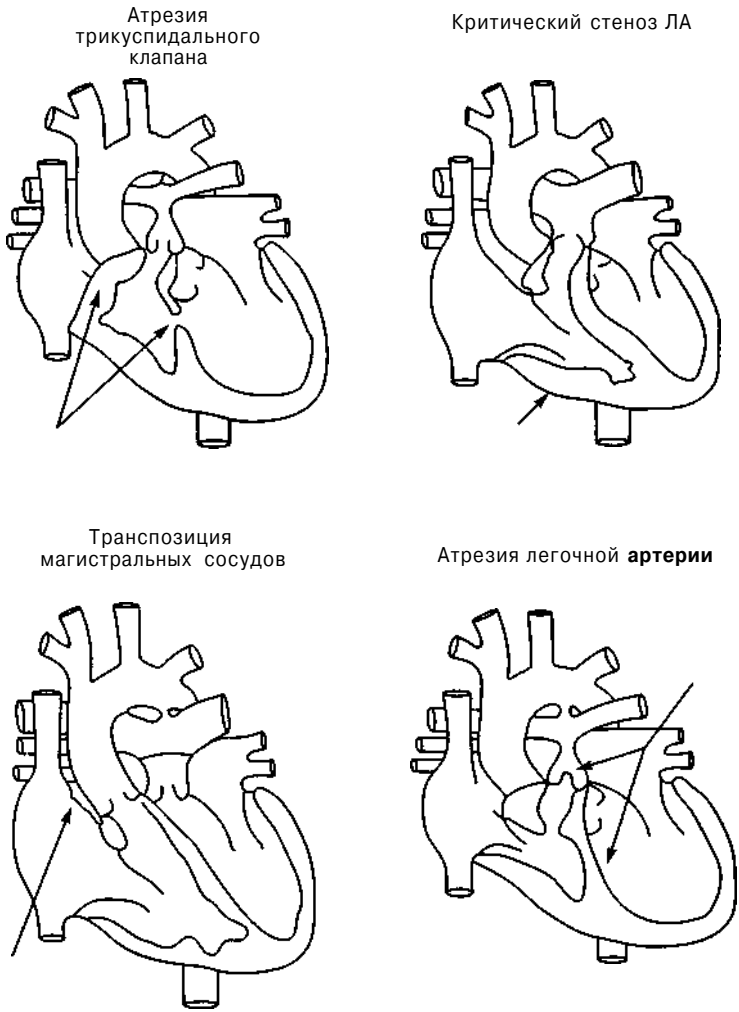


Рис. 19.5. Дуктус-зависимая легочная циркуляция.

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-

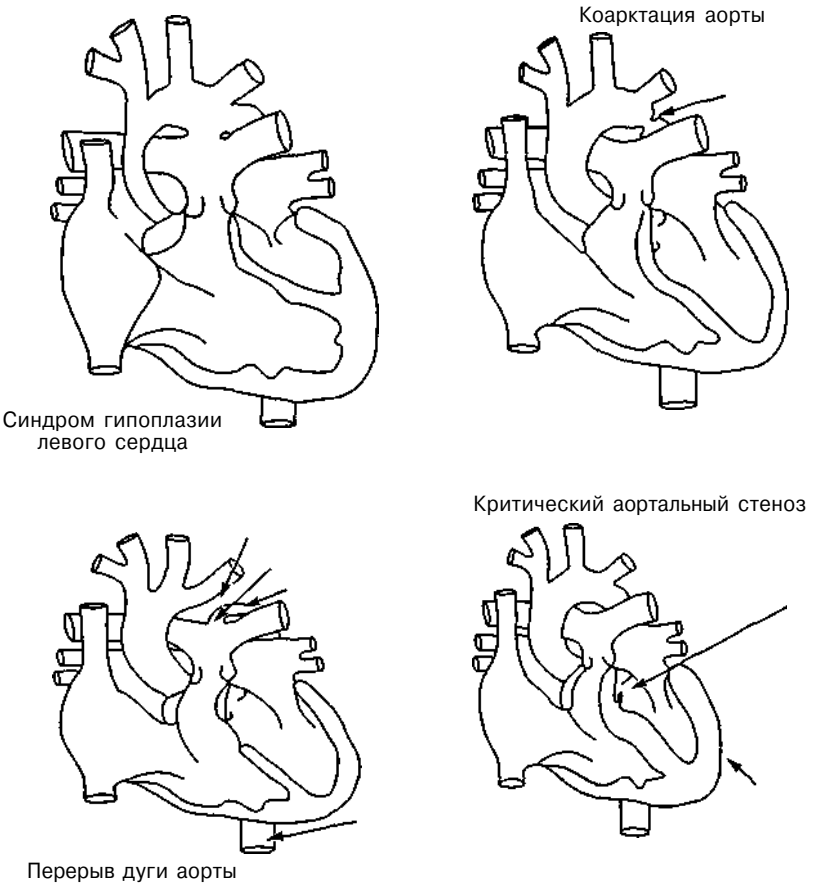


Рис. 19.6. Дуктус-зависимая системная циркуляция.

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-

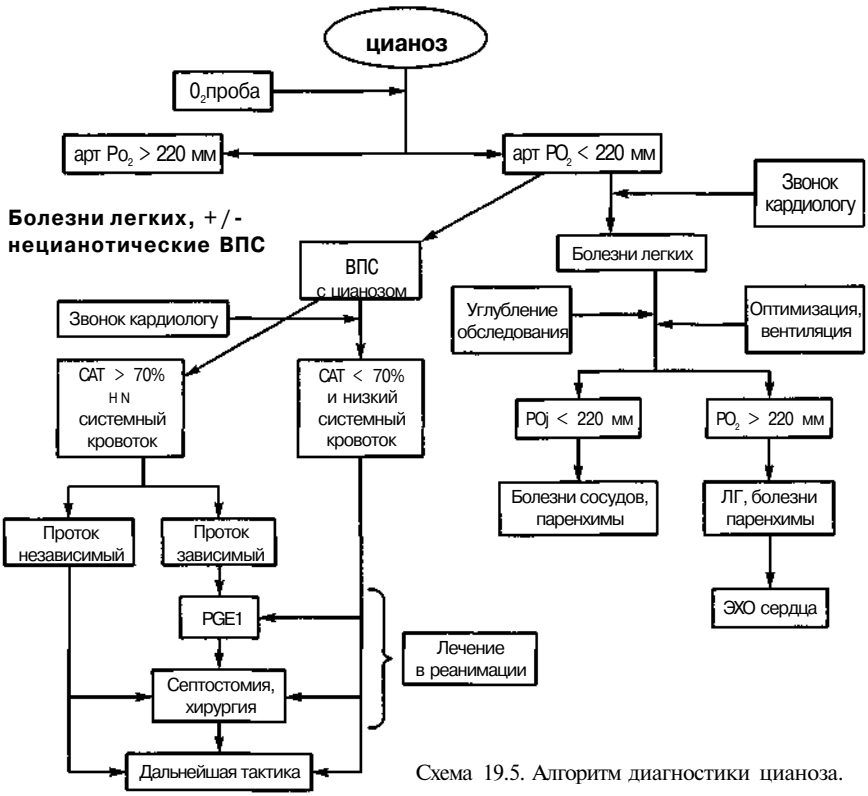


Схема 19.5. Алгоритм диагностики цианоза.

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

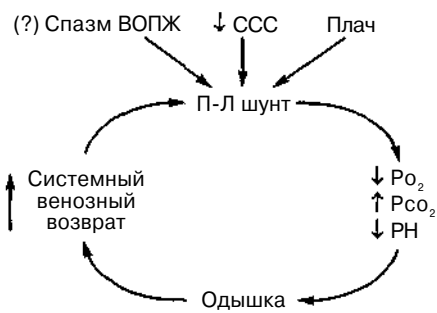


Рис. 19.7. Механизм гипоксического приступа.

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-

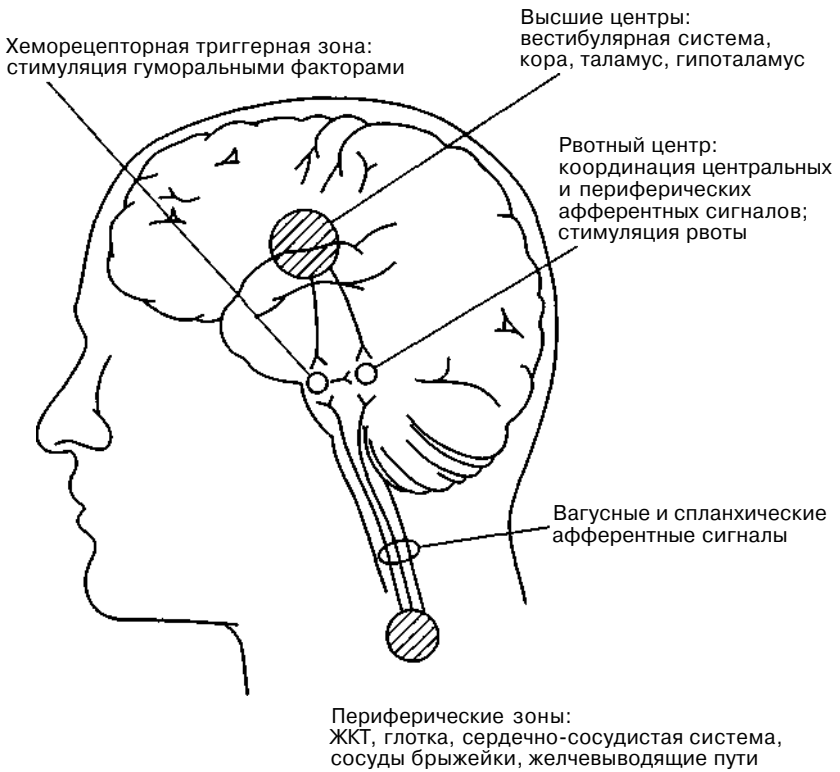


Рис. 20.1. Рвотный центр и его связи.

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-

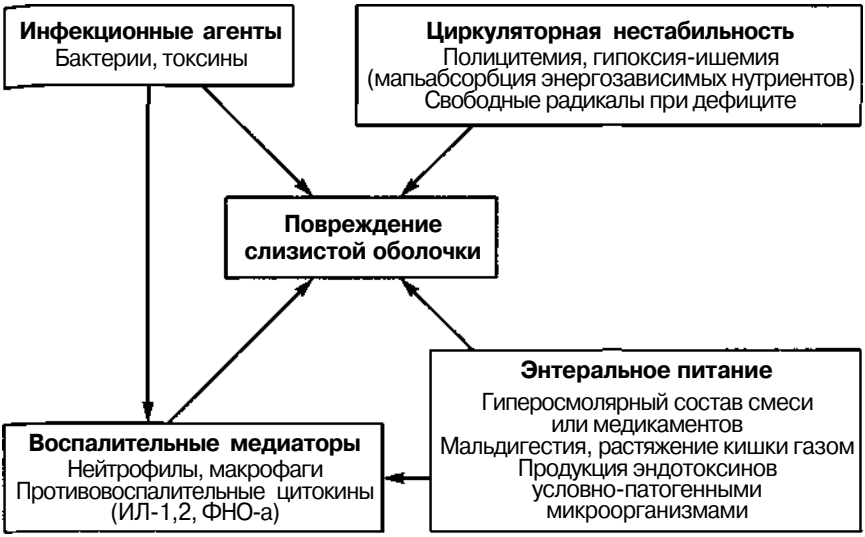


Рис. 20.2. Взаимодействие факторов патогенеза НЭК.

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).

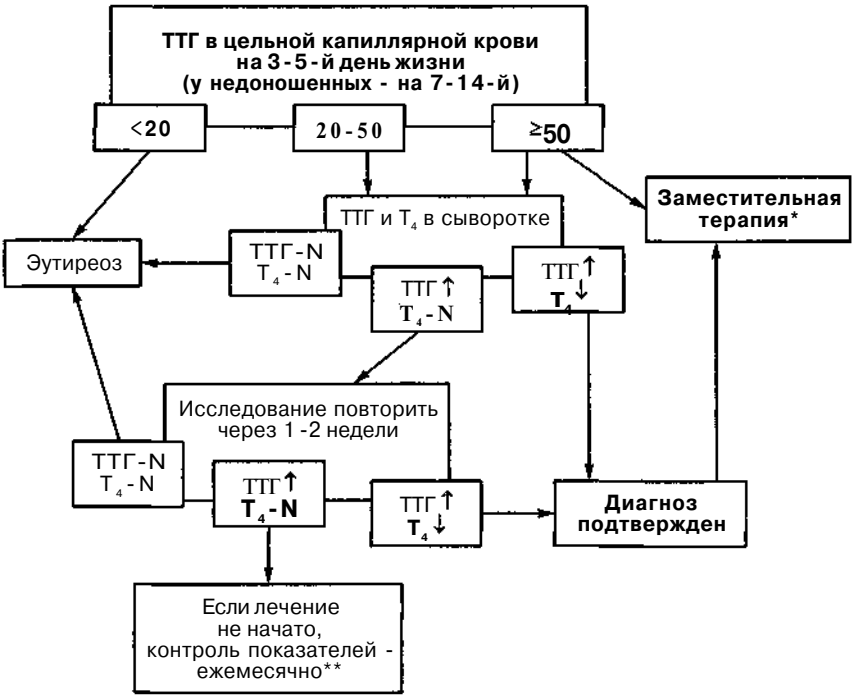
Повышенные уровни ТТГ и T_4 характерны для вариантов ВГ с высокой резистентностью клеток-мишеней к тиреоидным гормонам.

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).

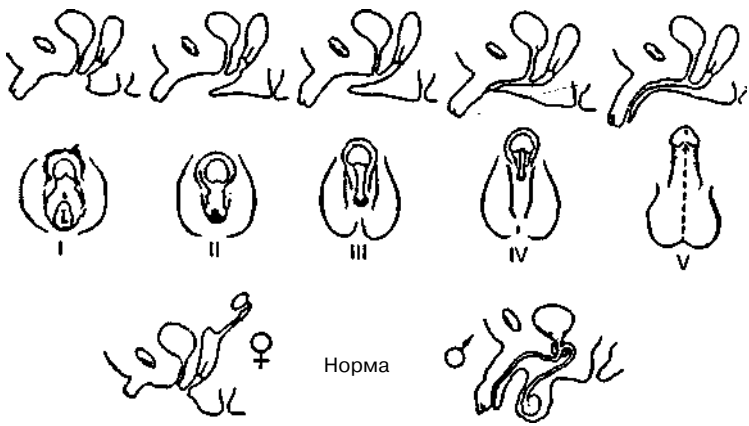


Рис. 21.1. Степени вирилизации наружных половых органов (Prader A., 1971).

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».

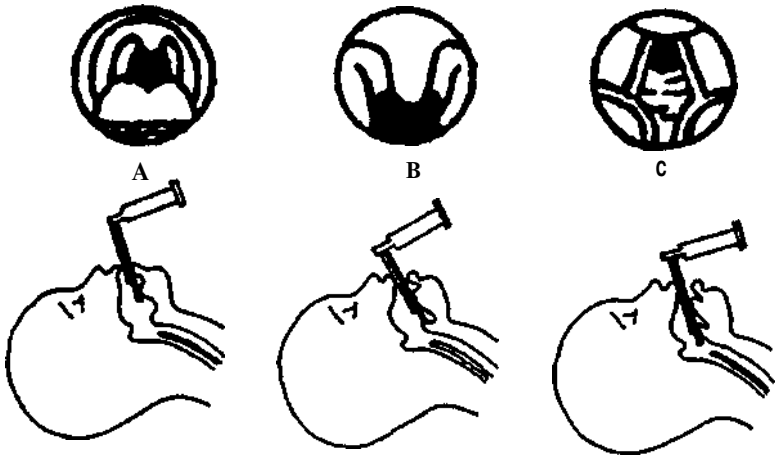


Рис. 25.2. Интубация трахеи:
А — первый ориентир — язычок мягкого неба.
В - второй ориентир — надгортанник.
С - цель прямой ларингоскопии — голосовая щель.

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-

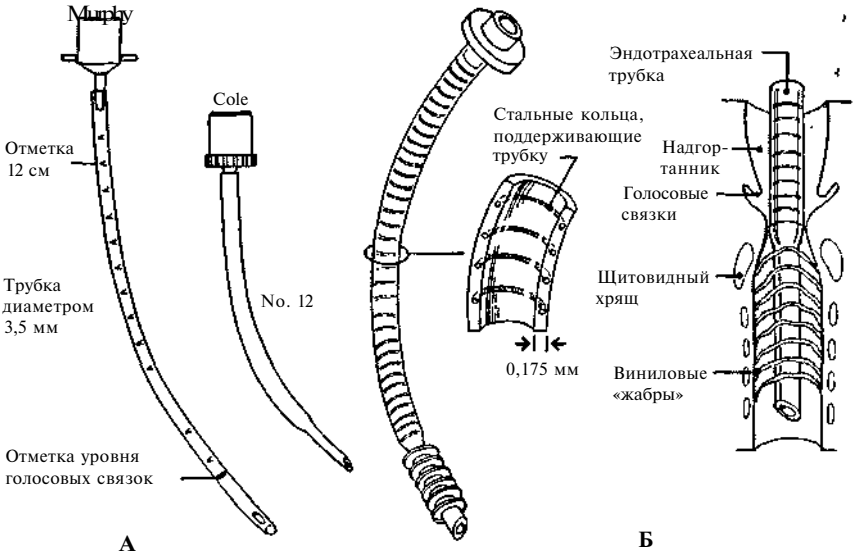


Рис. 25.3. Различные варианты интубационных трубок, применяемых в неонатальной практике.

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

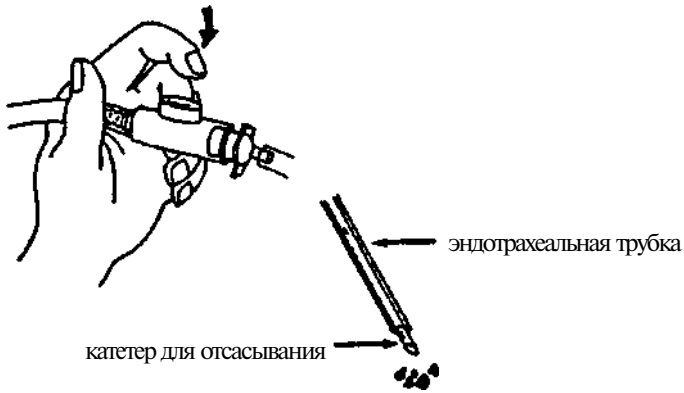


Рис. 25.4. Приспособление для отсасывания мекония из трахеи.

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,

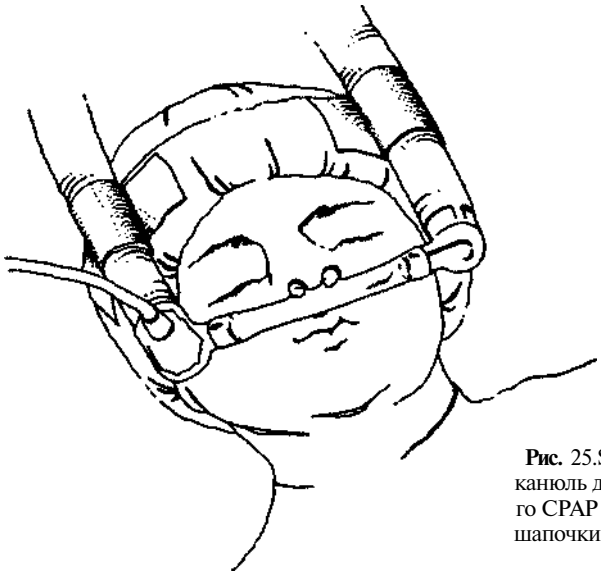


Рис. 25.S. Крепление назальных канюль для проведения назального CPAP с помощью специальной шапочки (Courtesy of Hudson RCI, Temecula, CA.).

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.

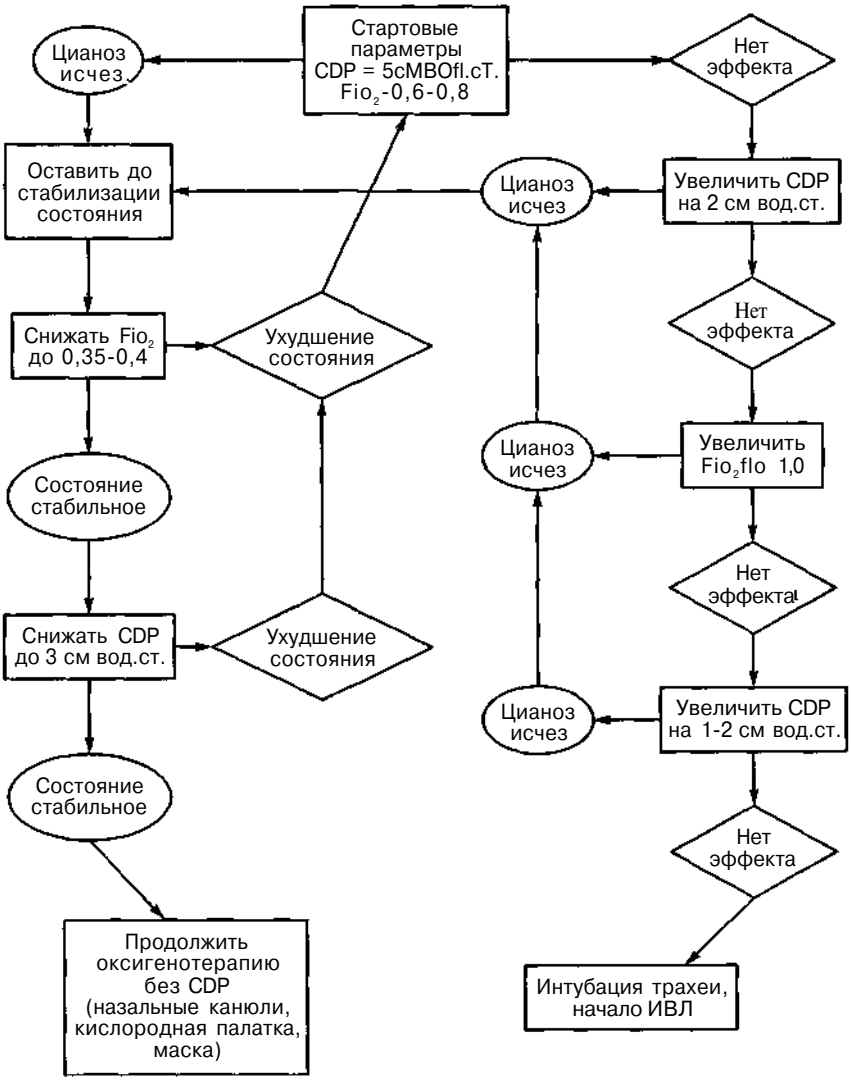


Схема 25.1. Алгоритм выбора параметров при спонтанном дыхании с постоянным положительным давлением (СДППД) в дыхательных путях у новорожденных.

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!

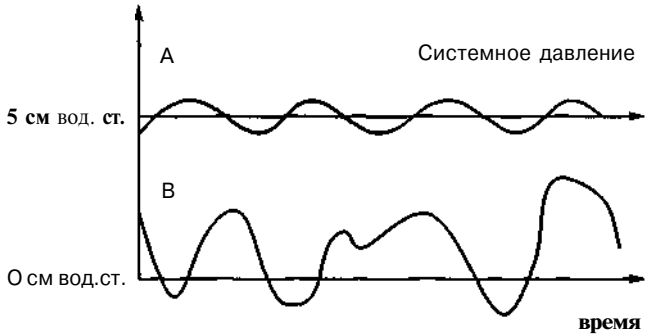


Рис. 25.6. Кривые изменения давления при назальном CPAP, проводимом с помощью разных систем.

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).

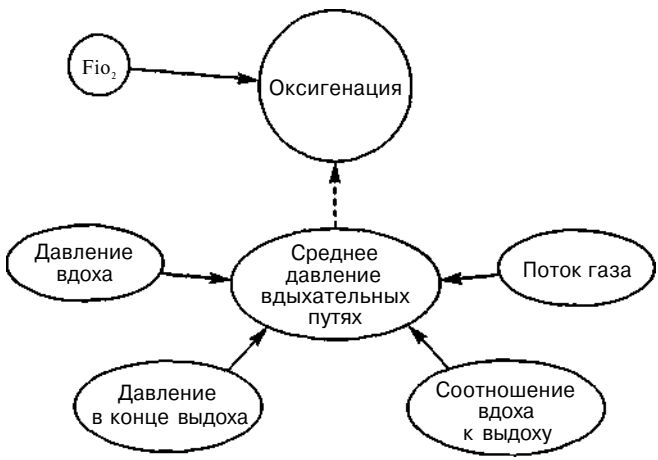


Рис. 25.7. Параметры искусственной вентиляции легких, влияющие на оксигенацию.

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:

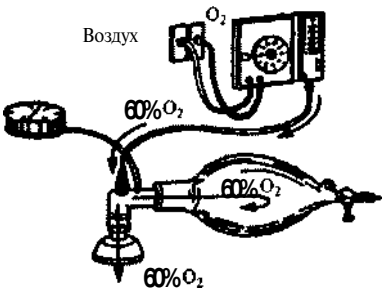
- очистить рот и глотку больного от слизи;
- запрокинуть голову и выдвинуть нижнюю челюсть ребенка;
- плотно фиксировать левой рукой маску к лицу больного (см. рис. 25.10) и быстро сжать мешок (см. рис. 25.9);
- разжать мешок для заполнения его новой порцией воздуха или кислорода;
- контролировать визуально 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



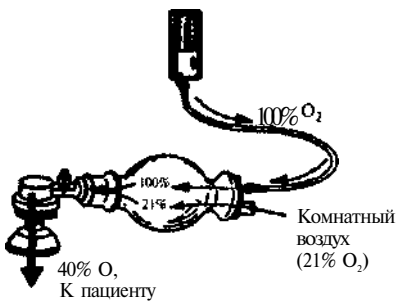
ПРЕИМУЩЕСТВА

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.

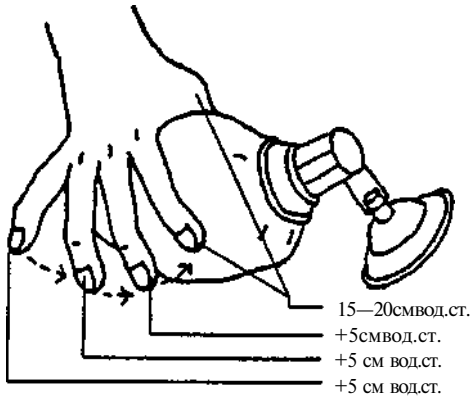


Рис. 25.9. Дозировка воздушно-кислородной, воздушной смеси в зависимости от силы сжатия баллона.

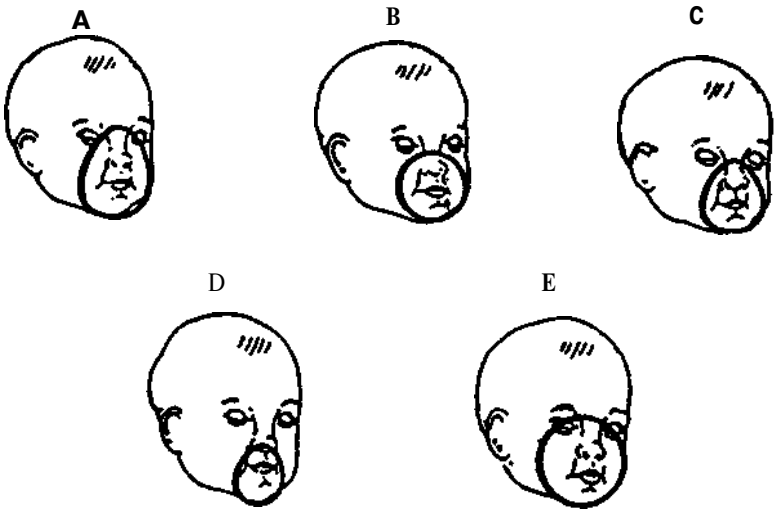


Рис. 25.10. Размеры масок для вентиляции новорожденных.
A, D, E — неправильно. B, C — правильно.

• 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-

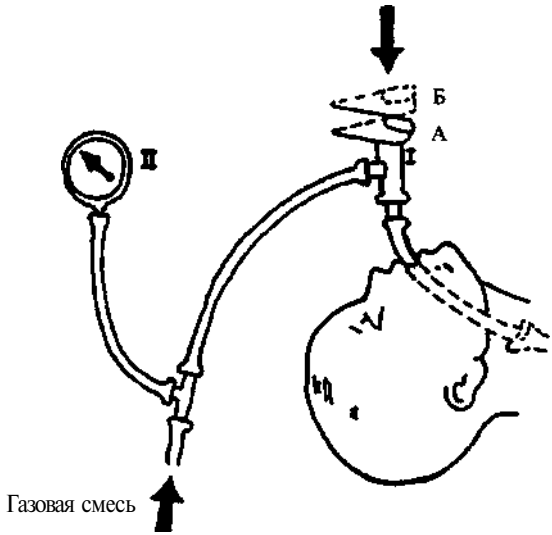


Рис. 25.11. Способ искусственной вентиляции легких модифицированным способом Аира.
А — фаза вдоха. Свободное отверстие тройника (1) закрывает палец врача. Газовая смесь поступает в легкие, на манометре отображается давление вдоха. Б — фаза выдоха. Отверстие тройника открыто, происходит свободный выдох.

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

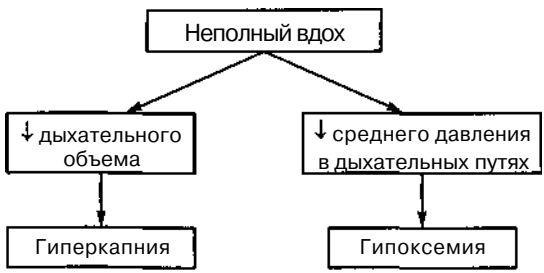


Рис. 25.12. Потенциальные осложнения недостаточного вдоха при управляемой искусственной вентиляции легких.

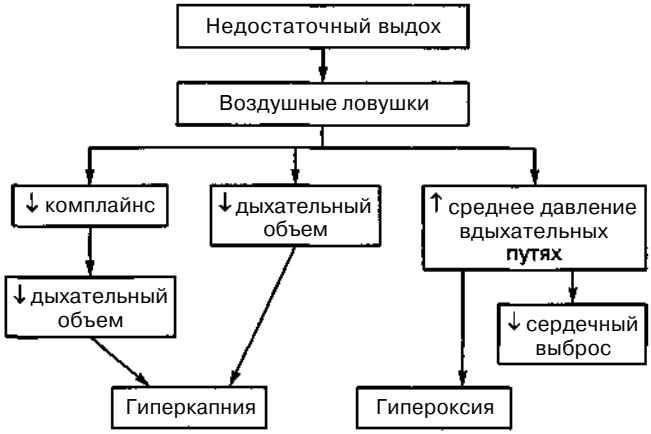


Рис 25.13. Потенциальные осложнения при недостаточном выдохе при ИВЛ.

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.

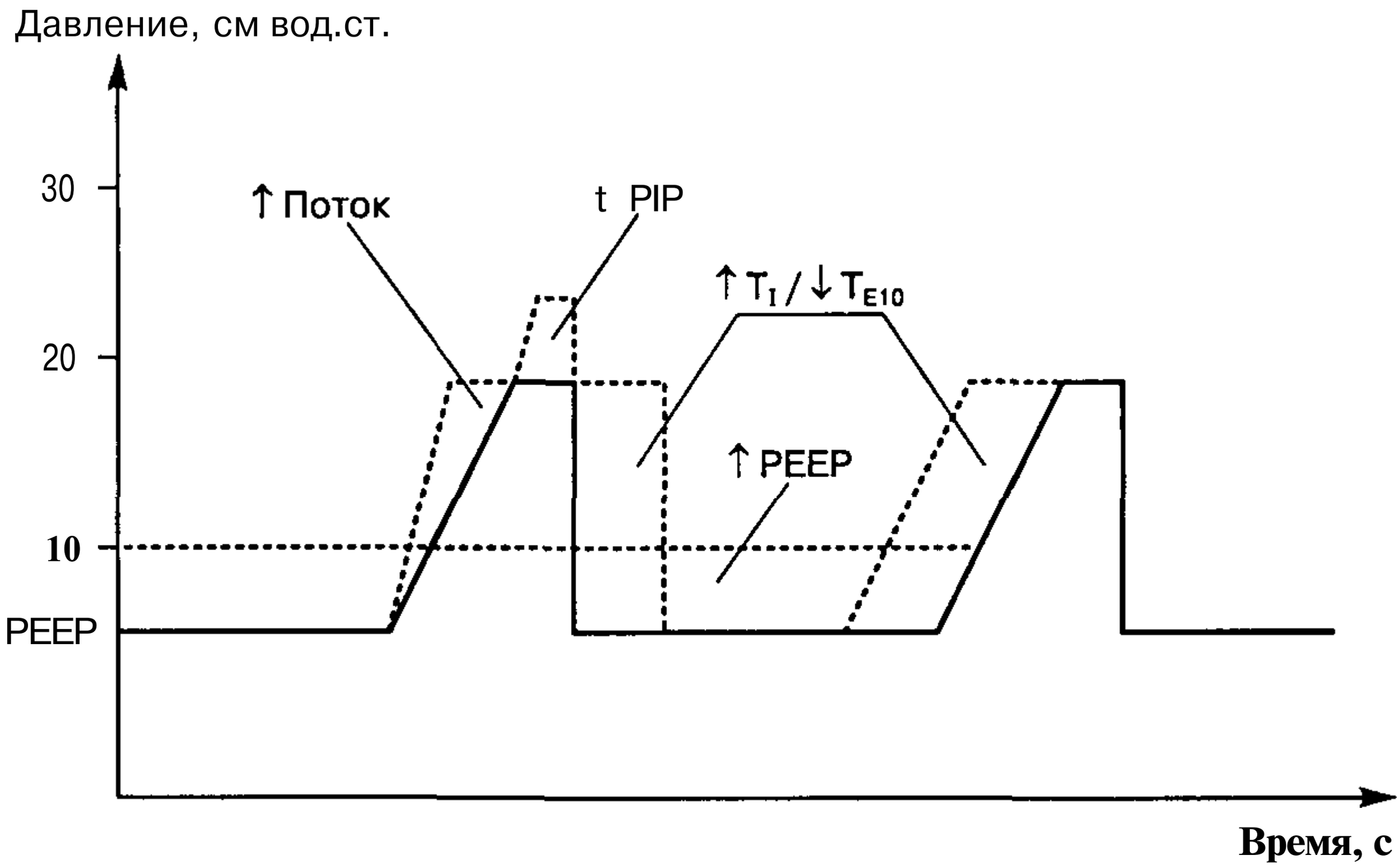
Лоток. Эффекты изменения потока недостаточно изучены у новорожденных. Известно, что увеличение потока ведет к незначительному изменению га-

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.

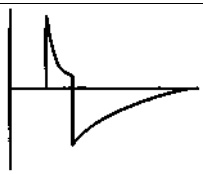
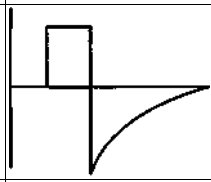
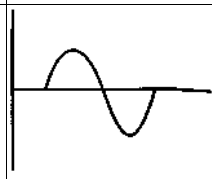
Трахеальная инсуффляция газа. Эндотрахеальная трубка и адаптеры контура вентилятора, увеличивая мертвое анатомическое пространство, снижают минутную альвеолярную вентиляцию и приводят к задержке элиминации углекислого газа. У маловесных детей или у детей с тяжелыми поражениями легочной паренхимы мертвое 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

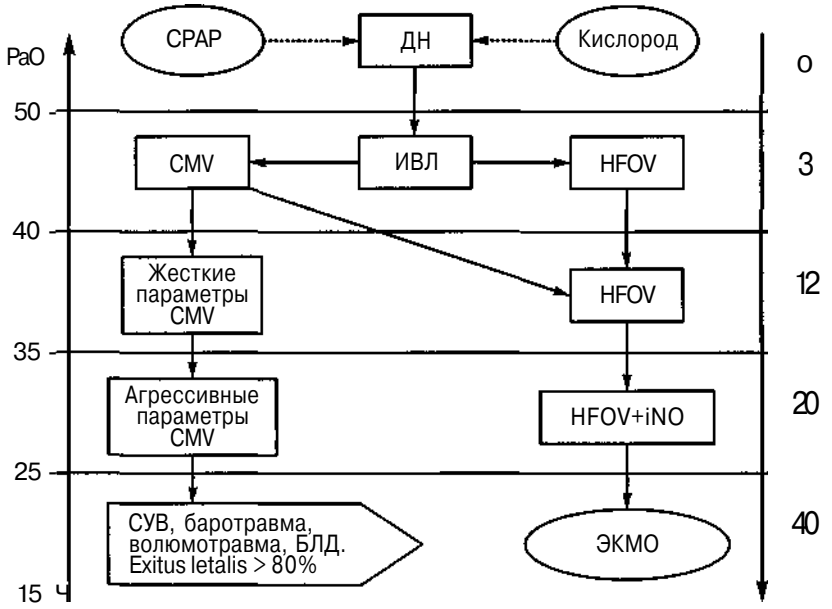


Рис. 25.15. Выбор метода респираторной поддержки при тяжелой дыхательной недостаточности в зависимости от индекса оксигенации и уровня парциального напряжения кислорода в артериальной крови:

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.

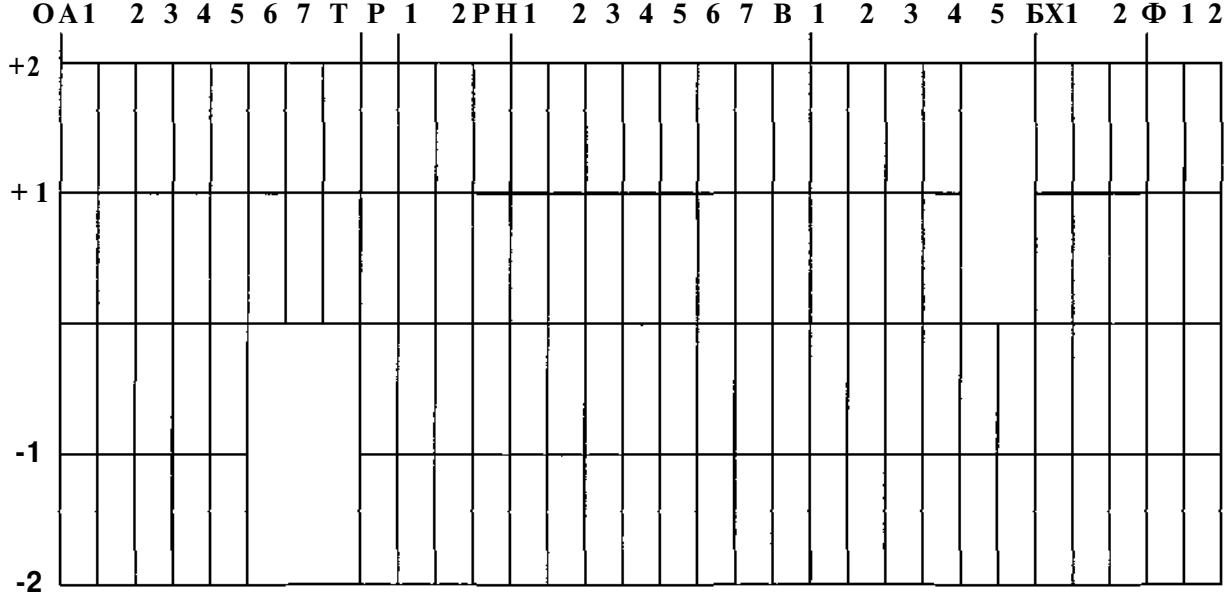
Необходимо учитывать качественный анализ имеющихся симптомов. Так, положительная оценка по шкалам Т и Р может свидетельствовать не о раздражении ЦНС, а о синдроме двигательных расстройств; снижение оценки по этим же шкалам может быть обусловлено не угнетением нервной системы, а синдромом мышечной гипотонии. 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