

НЕОНАТОЛОГИЯ

Под редакцией
академика РАН, профессора *Н.Н. Володина*
и профессора *Д.Ю. Овсянникова*



Москва

Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы
2026

НЕОНАТОЛОГИЯ

У ч е б н и к

*Под редакцией
академика РАН, профессора **Н.Н. Володина**
и профессора **Д.Ю. Овсянникова***

Москва
Российский университет дружбы народов
им. Патриса Лумумбы
2026

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии
ФДПО Института непрерывного образования и профессионального развития
ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России *М.В. Дестарева*;
доктор медицинских наук, заведующая отделом неонатологии и клинической
неврологии детского возраста ФГБУ Ивановский НИИ материнства и детства
имени В.Н. Городкова Минздрава России *Н.В. Харламова*

Авторы:

Д.Ю. Овсянников (гл. 1–8, 11, 13–16, 18–21, 24, 27, 30, 32–34);
И.В. Кршенинская (гл. 1–4, 6, 13, 15–18, 27); *Н.И. Петрук* (гл. 1, 8, 24, 34);
М.А. Абрамян (гл. 10); *М.И. Айрапетян* (гл. 12); *Е.В. Бойцова* (гл. 5, 19, 20);
А.М. Болибок (гл. 6); *Н.А. Бондаренко* (гл. 8, 24, 34); *Е.Ю. Брыксина* (гл. 13, 33);
Н.П. Вайнштейн (гл. 37); *Д.И. Гайворонских* (гл. 33); *В.В. Горев* (гл. 20);
Т.И. Гришина (гл. 34); *М.А. Жесткова* (гл. 7, 30); *Т.Е. Заячникова* (гл. 33);
Т.Ю. Илларионова (гл. 11, 33); *М.Г. Кантемирова* (гл. 11, 14);
М.А. Карпенко (гл. 28); *А.Л. Карпова* (гл. 33); *Н.И. Колганова* (гл. 32);
А.Н. Колчина (гл. 28, 30); *Н.Н. Кораблева* (гл. 38); *Н.П. Котлукова* (гл. 31);
С.Н. Лаврентьев (гл. 33); *В.Н. Ларина* (гл. 34); *Л.В. Малютина* (гл. 3);
С.С. Межвинский (гл. 19, 20); *Д.А. Морозов* (гл. 12); *Т.И. Назарова* (гл. 9);
А.С. Петрова (гл. 33); *Н.А. Петрова* (гл. 36); *Е.Е. Петрайкина* (гл. 25, 26);
А.А. Пушков (гл. 32); *К.В. Савостьянов* (гл. 29); *Ю.А. Сизова* (гл. 37);
О.Б. Тамразова (гл. 21–23); *Е.Ю. Тимаков* (гл. 2); *И.Е. Турина* (гл. 33);
Е.В. Туш (гл. 28, 30); *С.Е. Украинцев* (гл. 34); *Л.А. Федорова* (гл. 33);
М. Халед (гл. 4); *О.В. Халецкая* (гл. 28, 30); *А.И. Чубарова* (гл. 35)

Н52 **Неонатология** : учебник / Д. Ю. Овсянников, И. В. Кршенинская, Н. И. Петрук [и др.] ; под редакцией акад. РАН, проф. Н. Н. Володина и проф. Д. Ю. Овсянникова. – Москва : РУДН, 2026. – 848 с. : ил.

ISBN 978-5-209-12733-8

Учебник содержит современные сведения об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, патоморфологии, клинической картине, диагностике, диагностических критериях, дифференциальной диагностике, терапии, профилактике и прогнозе важнейших заболеваний новорожденных детей, включая заболевания недоношенных, некоторые орфанные и хромосомные болезни. Отдельные главы посвящены пограничным состояниям, вскармливанию, анатомо-физиологическим особенностям и осмотру новорожденных, вопросам клинической генетики и диагностики генетически обусловленных болезней.

Издание предназначено для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия», ординаторов, аспирантов, слушателей системы непрерывного медицинского образования.

ISBN 978-5-209-12733-8

© Коллектив авторов, 2026
© Володин Н.Н., Овсянников Д.Ю., ред., 2026
© Оформление. Российский университет
дружбы народов, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие (<i>Володин Н.Н.</i>)	19
Список сокращений	21
Введение (<i>Овсянников Д.Ю.</i>)	29
Глава 1. Основные понятия неонатологии, недоношенные дети, задержка внутриутробного роста плода (<i>Овсянников Д.Ю., Петрук Н.И., Кршеминская И.В.</i>)	44
1.1. Неонатология и неонатальный период	44
1.2. Гестационный возраст, особенности и заболевания недоношенных детей, последствия недоношенности ...	48
1.3. Масса тела при рождении, задержка внутриутробного роста плода и ее последствия	59
1.4. Основные статистические показатели, используемые в перинатологии и неонатологии	66
Рекомендуемая литература к главе 1	68
Глава 2. Пограничные (транзиторные) состояния новорожденных (<i>Овсянников Д.Ю., Тимаков Е.Ю., Кршеминская И.В.</i>)	69
2.1. Адаптация и пограничные состояния новорожденных	69
2.2. Пограничные состояния со стороны центральной нервной системы	76
2.3. Пограничные состояния со стороны эндокринной системы	78
2.4. Пограничные состояния со стороны органов дыхания	81
2.5. Пограничные состояния со стороны сердечно-сосудистой системы	81
2.6. Пограничные состояния со стороны желудочно-кишечного тракта	84

2.7. Пограничные состояния со стороны кожных покровов	86
2.8. Пограничные состояния со стороны почек	89
2.9. Пограничные состояния со стороны обмена веществ	89
2.10. Пограничные состояния со стороны системы гемостаза	93
2.11. Пограничные состояния неонатального гемопоэза	93
2.12. Пограничные состояния со стороны иммунной системы	95
Рекомендуемая литература к главе 2	97

Глава 3. Перинатальная асфиксия и гипоксически-ишемическая энцефалопатия, первичная реанимация новорожденных (Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В.,

<i>Малютина Л.В.)</i>	98
3.1. Определения	98
3.2. Эпидемиология	99
3.3. Этиология	100
3.4. Патогенез	103
3.5. Диагностика и диагностические критерии перинатальной асфиксии	105
3.6. Дифференциальная диагностика гипоксически-ишемической энцефалопатии	114
3.7. Первичная реанимация и стабилизация состояния новорожденных	116
3.8. Терапия гипоксически-ишемической энцефалопатии	127
Рекомендуемая литература к главе 3	129

Глава 4. Транзиторное тахипноэ новорожденных

<i>(Кршеминская И.В., Халед М., Овсянников Д.Ю.)</i>	131
4.1. Определение и эпидемиология	131
4.2. Этиология и патогенез	131
4.3. Клиническая картина и диагностика	132

4.4. Лечение	133
4.5. Прогноз	134
Рекомендуемая литература к главе 4	134
Глава 5. Пневмонии у новорожденных (Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю.)	136
5.1. Определения	136
5.2. Эпидемиология	137
5.3. Этиология, патогенез и патоморфология	138
5.4. Клиническая картина	146
5.5. Диагностика, дифференциальная диагностика и диагностические критерии	148
5.6. Лечение	154
5.7. Профилактика	155
Рекомендуемая литература к главе 5	156
Глава 6. Респираторный дистресс-синдром новорожденных (Болибок А.М., Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В.)	157
6.1. Определения	157
6.2. Эпидемиология	157
6.3. Этиология, патогенез и патоморфология	157
6.4. Клиническая картина	164
6.5. Диагностика, дифференциальная диагностика и диагностические критерии	166
6.6. Профилактика и лечение	172
6.7. Прогноз	175
Рекомендуемая литература к главе 6	175
Глава 7. Бронхолегочная дисплазия (Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А.)	177
7.1. Определение	177
7.2. Эпидемиология	177
7.3. Этиология, патогенез и патоморфология	178
7.4. Клиническая картина	180

7.5. Диагностика, дифференциальная диагностика и диагностические критерии	181
7.6. Терапия и профилактика	188
7.7. Прогноз	196
Рекомендуемая литература к главе 7	198
Глава 8. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (Петрук Н.И., Овсянников Д.Ю., Бондаренко Н.А.)	
8.1. Определение и эпидемиология	199
8.2. Этиология, патогенез и патоморфология	199
8.3. Классификация	205
8.4. Клиническая картина гемолитической болезни новорожденного	206
8.5. Диагностика и диагностические критерии	211
8.6. Дифференциальная диагностика	215
8.7. Лечение и профилактика	220
8.8. Прогноз	227
Рекомендуемая литература к главе 8	229
Глава 9. Геморрагическая болезнь новорожденных (Назарова Т.И.)	
9.1. Определение	230
9.2. Этиология и патогенез	230
9.3. Клиническая картина и эпидемиология	231
9.4. Диагностика	233
9.5. Дифференциальная диагностика	235
9.6. Лечение	238
9.7. Профилактика	239
9.8. Прогноз	240
Рекомендуемая литература к главе 9	241
Глава 10. Критические врожденные пороки сердца у новорожденных (Абрамян М.А.)	
10.1. Общие вопросы	242
10.1.1. Определение и эпидемиология	242

10.1.2. Этиология и патогенез	243
10.1.3. Общие вопросы диагностики	246
10.1.4. Общие принципы терапии	252
10.2. Транспозиция магистральных артерий	254
10.3. Коарктация аорты	257
10.4. Синдром гипоплазии левых отделов сердца	261
Рекомендуемая литература к главе 10	264
Глава 11. Сепсис и септический шок новорожденных	
<i>(Илларионова Т.Ю., Кантемирова М.Г.,</i>	
<i>Овсянников Д.Ю.)</i>	265
11.1. Определения, эпидемиология и прогноз	265
11.2. Этиология, патогенез и патоморфология	265
11.3. Клиническая картина	271
11.4. Диагностика и диагностические критерии	274
11.5. Дифференциальная диагностика	283
11.6. Лечение	284
11.7. Профилактика	291
Рекомендуемая литература к главе 11	292
Глава 12. Гипертрофический пилоростеноз	
<i>(Морозов Д.А., Айрапетян М.И.)</i>	293
12.1. Определение и эпидемиология	293
12.2. Этиология, патогенез и патоморфология	293
12.3. Клиническая картина	298
12.4. Диагностика и дифференциальная диагностика ...	299
12.5. Лечение	301
12.6. Прогноз	305
Рекомендуемая литература к главе 12	305
Глава 13. Родовая травма (Брыксина Е.Ю.,	
<i>Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю.)</i>	306
13.1. Определения	306
13.2. Этиология и патогенез	306
13.3. Родовая травма черепа и внутричерепные кровоизлияния	307

13.4. Родовая травма позвоночника и спинного мозга	318
13.5. Родовая травма периферической нервной системы	321
13.6. Перелом ключицы	326
13.7. Родовая травма внутренних органов	326
13.8. Родовая травма грудино-ключично-сосцевидной мышцы	328
13.9. Профилактика	329
Рекомендуемая литература к главе 13	330

Глава 14. Открытый артериальный проток

у недоношенных новорожденных (Кантемирова М.Г., Овсянников Д.Ю.)	331
14.1. Определение и эпидемиология	331
14.2. Этиология и патогенез.....	331
14.3. Клиническая картина и диагностика	332
14.4. Профилактика и терапия	333
Рекомендуемая литература к главе 14	335

Глава 15. Перинатальные поражения головного мозга у недоношенных детей (Кришеминская И.В., Овсянников Д.Ю.)

Овсянников Д.Ю.)	336
15.1. Внутримозговые кровоизлияния	337
15.1.1. Определение и эпидемиология	337
15.1.2. Этиология и патоморфология	337
15.1.3. Клиническая картина и диагностика	338
15.1.4. Лечение и профилактика	339
15.1.5. Прогноз	340
15.2. Перивентрикулярная лейкомаляция	340
15.2.1. Определение и эпидемиология	340
15.2.2. Этиология и патоморфология	340
15.2.3. Клиническая картина и диагностика	341
15.2.4. Лечение и профилактика	341
15.2.5. Прогноз	342
Рекомендуемая литература к главе 15	342

Глава 16. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных (<i>Кришеминская И.В., Овсянников Д.Ю.</i>)	343
16.1. Эпидемиология	343
16.2. Этиология	343
16.3. Классификация	345
16.4. Клиническая картина	346
16.5. Диагностика	346
16.6. Лечение	348
16.7. Прогноз	349
Рекомендуемая литература к главе 16	349
Глава 17. Острое повреждение почек у новорожденных (<i>Кришеминская И.В.</i>)	350
17.1. Эпидемиология	350
17.2. Этиология	350
17.3. Патогенез	351
17.4. Классификация	351
17.5. Клиническая картина	354
17.6. Диагностика	355
17.7. Лечение	357
17.8. Прогноз	359
Рекомендуемая литература к главе 17	359
Глава 18. Некротизирующий энтероколит (<i>Кришеминская И.В., Овсянников Д.Ю.</i>)	360
18.1. Эпидемиология	360
18.2. Этиология	360
18.3. Патогенез и патоморфология	361
18.4. Клиническая картина	362
18.5. Диагностические критерии	363
18.6. Диагностика и дифференциальная диагностика ...	363
18.7. Лечение	366
18.8. Профилактика	368
18.9. Прогноз	368
Рекомендуемая литература к главе 18	369

Глава 19. Синдром аспирации мекония (<i>Бойцова Е.В., Межинский С.С., Овсянников Д.Ю.</i>)	370
19.1. Определение и эпидемиология	370
19.2. Этиология	370
19.3. Патогенез и патоморфология	371
19.4. Клиническая картина	373
19.5. Диагностика	375
19.6. Лечение	377
19.7. Профилактика	383
19.8. Прогноз	383
Рекомендуемая литература к главе 19	384
Глава 20. Синдромы утечки воздуха (<i>Межинский С.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Горев В.В.</i>)	385
20.1. Определение и эпидемиология	385
20.2. Этиология, патогенез и патоморфология	385
20.3. Интерстициальная легочная эмфизема	388
20.4. Пневмоторакс	392
20.5. Пневмомедиастинум	398
20.6. Пневмоперикард	399
20.7. Пневмоперитонеум	400
20.8. Системная газовая эмболия	402
20.9. Профилактика	402
Рекомендуемая литература к главе 20	403
Глава 21. Заболевания кожи, подкожной жировой клетчатки и пупочной ранки у новорожденных и грудных детей (<i>Тамразова О.Б., Овсянников Д.Ю.</i>)	404
21.1. Пеленочный дерматит	404
21.2. Заболевания пупочной ранки	409
21.3. Гемангиомы	411
21.4. Пламенеющий невус	413
21.5. Врожденная аплазия кожи	414
21.6. Адипонекроз	414
21.7. Неонатальная красная волчанка	415
Рекомендуемая литература к главе 21	417

Глава 22. Заболевания сальных желез	
у новорожденных и грудных детей (Тамразова О.Б.)	 418
22.1. Возрастные циклы активности сальных желез	 418
22.2. Неонатальные акне	 419
22.3. Акне грудных детей (младенческие акне)	 420
22.4. Гнейс	 422
22.5. Себорейный дерматит	 423
Рекомендуемая литература к главе 22	 425
Глава 23. Бактериальные инфекции кожи	
(пиодермии) (Тамразова О.Б.)	 426
23.1. Определение и эпидемиология	 426
23.2. Классификация	 426
23.3. Этиология, патогенез и патоморфология	 426
23.4. Общие принципы терапии пиодермий	 431
23.5. Стафилококковые пиодермии	 432
23.6. Стафилококковые пиодермии новорожденных	
и грудных детей	 434
23.7. Стрептококковые пиодермии	 438
Рекомендуемая литература к главе 23	 440
Глава 24. Желтухи новорожденных, обусловленные	
преимущественным повышением конъюгированного	
(прямого) билирубина (Петрук Н.И., Овсянников Д.Ю.,	
Бондаренко Н.А.)	 441
24.1. Заболевания, сопровождающиеся внепеченочным	
холестазом	 445
24.2. Заболевания с внутрипеченочным холестазом	
вследствие нарушения синтеза или экскреции	
желчных кислот	 447
24.3. Заболевания с внутрипеченочным холестазом,	
не связанным с нарушением синтеза или экскреции	
желчных кислот	 447
24.3.1. Неонатальный гепатит	 450
24.3.2. Эндокринные нарушения	 452
24.3.3. Метаболические нарушения	 453

24.3.4. Синдром Алажилия	458
24.3.5. Холестаз, связанный с полным парентеральным питанием	460
24.3.6. Холестаз вследствие токсического действия лекарственных препаратов	461
24.3.7. Идиопатический неонатальный гепатит	461
24.3.8. Транзиторный синдром холестаза	462
24.4. Лечение конъюгированной (прямой) гипербилирубинемии	464
24.4.1. Нутритивная поддержка	464
24.4.2. Фармакологическая терапия	466
24.4.3. Хирургическое лечение	467
Рекомендуемая литература к главе 24	467
Глава 25. Врожденный гипотиреоз (Петрайкина Е.Е.) ...	468
25.1. Определение, эпидемиология и патогенез	468
25.2. Этиология	468
25.3. Клиническая картина	472
25.4. Диагностика	473
25.5. Лечение	475
Рекомендуемая литература к главе 25	476
Глава 26. Врожденная дисфункция коры надпочечников (Петрайкина Е.Е.)	477
26.1. Определение, классификация и эпидемиология ...	477
26.2. Этиология и патогенез	478
26.3. Клиническая картина	478
26.4. Диагностика	482
26.5. Лечение	485
Рекомендуемая литература к главе 26	493
Глава 27. Остеопения (метаболическая болезнь костей) недоношенных (Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю.)	494
27.1. Определение и эпидемиология	494
27.2. Этиология и патогенез	494

27.3. Клиническая картина и диагностика	495
27.4. Профилактика и лечение	496
Рекомендуемая литература к главе 27	497
Глава 28. Общие вопросы клинической генетики (Халецкая О.В., Туш Е.В., Колчина А.Н., Карпенко М.А.) ...	498
28.1. Определения	498
28.2. Общие вопросы клинической диагностики генетически обусловленных болезней	499
28.3. Типы наследования	503
Рекомендуемая литература к главе 28 и полезные генетические справочные интернет-ресурсы	506
Глава 29. Современные методы диагностики наследственных болезней (Савостьянов К.В.)	507
29.1. Генетическое тестирование	508
29.2. Массовый и селективный скрининг	509
29.3. Биохимические методы	511
29.4. Молекулярно-генетические, молекулярно- цитогенетические и цитогенетические методы	514
Рекомендуемая литература к главе 29	526
Глава 30. Хромосомные синдромы (Халецкая О.В., Туш Е.В., Колчина А.Н., Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А.)	527
30.1. Определение, эпидемиология, этиопатогенез, классификация	527
30.2. Диагностика, клинические проявления и прогноз	530
30.3. Синдром Дауна	531
30.4. Синдром Патау	537
30.5. Синдром Эдвардса	538
30.6. Синдром Шерешевского – Тернера	540
30.7. Синдром Клайнфельтера	544
Рекомендуемая литература к главе 30	545

Глава 31. Синдром делеции 22q11.2 (Котлукова Н.П.) ...	546
31.1. Определение, терминология и эпидемиология	546
31.2. Этиология и патогенез	547
31.3. Клиническая картина и диагностика	547
31.4. Лечение	550
Рекомендуемая литература к главе 31	552
Глава 32. Цилиопатии и первичная цилиарная дискинезия (Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю., Пушков А.А.)	553
32.1. Цилиопатии	553
32.1.1. Терминология, патогенез и эпидемиология ...	553
32.1.2. Этиология	555
32.1.3. Клиническая картина	557
32.2. Первичная цилиарная дискинезия	559
32.2.1. Определения, этиология, эпидемиология	559
32.2.2. Клиническая картина	559
32.2.3. Диагностика, дифференциальная диагностика и диагностические критерии	561
32.2.4. Лечение	564
32.2.5. Наблюдение, профилактика и прогноз	565
Рекомендуемая литература к главе 32	565
Глава 33. Врожденные и перинатальные инфекции (Овсянников Д.Ю., Федорова Л.А., Гайворонских Д.И., Брыксина Е.Ю., Илларионова Т.Ю., Петрова А.С., Лаврентьев С.Н., Заячникова Т.Е., Турина И.Е., Карпова А.Л.)	567
33.1. Терминология, этиология и эпидемиология	567
33.2. Патогенез и патоморфология	569
33.3. Общие вопросы диагностики врожденных и перинатальных инфекций	580
33.4. Отдельные врожденные и перинатальные инфекции	582
33.4.1. Врожденная краснуха	582
33.4.2. Врожденная ВИЧ-инфекция	585

33.4.3. Врожденная цитомегаловирусная инфекция ...	588
33.4.4. Врожденная герпетическая инфекция	592
33.4.5. Врожденная ветряная оспа	594
33.4.6. Врожденная парвовирусная В19 инфекция ...	595
33.4.7. Врожденный токсоплазмоз	596
33.4.8. Врожденный сифилис	598
33.4.9. Гонорея	599
33.4.10. Хламидиоз	600
33.4.11. Врожденная инфекция, вызванная вирусом Зика	601
33.5. Профилактика	602
Рекомендуемая литература к главе 33	603

Глава 34. Вскармливание новорожденного ребенка

(*Овсянников Д.Ю., Украинцев С.Е., Бондаренко Н.А.,*

Гришина Т.И., Ларина В.Н., Петрук Н.И.)

34.1. Питание беременной и кормящей женщины	604
34.2. Терминология	609
34.3. Физиология лактации	610
34.4. Разновидности, состав, свойства грудного молока и преимущества грудного вскармливания	614
34.4.1. Разновидности грудного молока	614
34.4.2. Химический состав грудного молока в сравнении с составом коровьего молока и молочных смесей	616
34.4.3. Клеточные, иммунологические и другие биологически активные компоненты грудного молока	624
34.4.4. Свойства грудного молока и преимущества грудного вскармливания	632
34.5. Система поддержки и консультирование по грудному вскармливанию	636
34.5.1. Система поддержки грудного вскармливания	636
34.5.2. Техника грудного вскармливания	643

34.5.3. Гипогалактия и проблема малого количества молока, получаемого ребенком	647
34.6. Режим питания ребенка первого года жизни и расчет объема питания	651
34.7. Искусственное вскармливание	654
34.7.1. Смеси для здоровых детей, основные направления адаптации состава детских молочных смесей	654
34.7.2. Кисломолочные смеси	659
34.7.3. Смеси на основе белков козьего молока	660
34.7.4. Смеси на основе расщепленных (гидролизованных) белков и аминокислот	661
34.7.5. Неадаптированные молочные смеси	662
34.7.6. Правила искусственного вскармливания	663
34.8. Докорм и смешанное вскармливание	664
34.9. Вскормливание младенцев с особыми потребностями	668
34.9.1. Функциональные расстройства органов пищеварения	668
34.9.2. Аллергия на белки коровьего молока	671
34.9.3. Недоношенные дети	672
34.9.4. Острые кишечные инфекции	676
34.10. Желтухи здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании	679
Рекомендуемая литература к главе 34	682

Глава 35. Непереносимость лактозы и лактазная

недостаточность (Чубарова А.И.)	684
35.1. Определения и эпидемиология	684
35.2. Физиология расщепления лактозы в кишечнике ...	685
35.3. Развитие функции переваривания лактозы в онтогенезе	686
35.4. Клиническая картина	688
35.5. Диагностика	690
35.6. Лечение	692

Рекомендуемая литература к главе 35	695
Глава 36. Апноэ недоношенных и периодическое дыхание (Петрова Н.А.)	696
36.1. Определения и эпидемиология	696
36.2. Этиология и патогенез	697
36.3. Клиническая картина и диагностика	701
36.4. Лечение	702
36.5. Выписка домой и домашний мониторинг	704
36.6. Прогноз	704
Рекомендуемая литература к главе 36	705
Глава 37. Осмотр новорожденного ребенка (Вайнштейн Н.П., Сигова Ю.А.)	707
37.1. Общий осмотр и оценка физического развития ...	708
37.2. Нервная система и органы чувств	709
37.3. Кожа, придатки кожи, подкожная жировая клетчатка, лимфатические узлы	714
37.4. Костно-мышечная система	717
37.5. Система органов дыхания	719
37.6. Сердечно-сосудистая система	721
37.7. Слизистая оболочка полости рта и система органов пищеварения	724
37.8. Мочеполовая система	726
Рекомендуемая литература к главе 37	727
Глава 38. Потенциальные жизнеугрожающие кардиореспираторные состояния у младенцев (Кораблева Н.Н.)	728
38.1. Эволюция представлений, определения и диагностические критерии	728
38.2. Эпидемиология, факторы риска, этиология	731
38.3. Диагностика и стратификация риска	733
38.4. Тактика ведения и профилактика	737
38.5. Внезапный неожиданный постнатальный коллапс новорожденных	740

Рекомендуемая литература к главе 38	742
Приложения	
<i>Приложение 1. Методика исследования и сроки выявления безусловных рефлексов у доношенных новорожденных и детей грудного возраста</i>	<i>743</i>
<i>Приложение 2. Классификация неонатальных судорог Международной противозептической лиги (ILAE)</i>	<i>746</i>
<i>Приложение 3. Некоторые аутоантитела матери, передающиеся трансплацентарно и способные вызвать заболевания у плода/ребенка</i>	<i>751</i>
<i>Приложение 4. Показатели клеток крови в зависимости от возраста</i>	<i>753</i>
<i>Приложение 5. Абсолютное и процентное содержание лейкоцитов в периферической крови в зависимости от возраста</i>	<i>755</i>
<i>Приложение 6. Критерии диагностики анемии в зависимости от возраста</i>	<i>756</i>
<i>Приложение 7. Нормальное абсолютное количество лимфоцитов, абсолютное и относительное количество субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у детей разного возраста, медиана (10–90 перцентиль) ...</i>	<i>757</i>
<i>Приложение 8. Нормы биохимических показателей крови у новорожденных</i>	<i>758</i>
<i>Приложение 9. Нормы анализов мочи у новорожденных</i>	<i>763</i>
<i>Приложение 10. Нормы анализа цереброспинальной жидкости у новорожденных</i>	<i>763</i>
Список основной использованной литературы	764
Сведения об авторах	804

*К 65-летию
Российского университета
дружбы народов
им. Патриса Лумумбы
и 60-летию кафедры педиатрии*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Уважаемый коллега!

Если Вы начали читать эту книгу, значит Вам предстоит получить новые знания о том, как живет и чем может болеть человек в первые 28 дней после рождения, и как это может сказаться на его последующей жизни. Это не просто знания – это основа основ понимания того, из чего же складывается здоровье.

Основатель советской и российской школы неонатологии, академик РАМН Вячеслав Александрович Таболин, 100-летие со дня рождения которого мы будем отмечать в 2026 году, как-то сказал, что неонатология – это вся педиатрия, сосредоточенная в период от 0 до 28 дня жизни ребенка. Ни много ни мало – вся!

Современная неонатология, как и современная педиатрия, уже давно вышли за формальные возрастные рамки, поскольку ребенок на 29 день жизни не сильно отличается от того, каким он был день назад, а молодой человек, отпраздновав свое 18-летие, «вдруг» не становится взрослым, хотя и переходит под наблюдение «взрослых» специалистов.

Поэтому этот учебник, подготовленный командой высококлассных неонатологов и педиатров, является примером того, как реализуется на практике принцип преемственности в оказании медицинской помощи детям.

Каждая из 38 глав имеет классическую для учебника структуру и написана понятным профессиональным языком, без лишней «воды». Поверьте, это важно!

Я уверен, начав изучать неонатологию по этому учебнику, Вы поймете, что сделали правильный выбор.

*Академик РАН,
профессор,
президент Ассоциации специалистов
в области перинатальной медицины,
оказания помощи беременной женщине и плоду,
новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет
(АСПМ+)
Н.Н. Володин*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБКМ – аллергия на белки коровьего молока
АВЖП – атрезия внепеченочных желчных протоков
АД – артериальное давление
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АН – апноэ недоношенных
АРТ – антиретровирусная терапия
АсАТ – аспаратаминотрансфераза
АСД – антисептик-стимулятор А.С. Дорогова
АтД – атопический дерматит
АТФ – аденозинтрифосфат
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БЛД – бронхолегочная дисплазия
БРНС – быстро разрешившееся необъяснимое событие
БЭ – бронхоэктазы
ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония
ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников
ВДП – верхние дыхательные пути
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВКАМ – врожденная кистозная аденоматозная мальформация
ВНПК – внезапный неожиданный постнатальный коллапс
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПр – врожденный порок развития
ВПРНДП – врожденный порок развития нижних дыхательных путей
ВПГ – вирус простого герпеса
ВПС – врожденный порок сердца
ВУИ – внутриутробные инфекции

ВЧ ИВЛ – высокочастотная искусственная вентиляция легких

ВЧОИВЛ – высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция легких

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГАМТ – гуанидиноацетатметилтрансфераза

ГБН – гемолитическая болезнь новорожденного

ГБП – гемолитическая болезнь плода

ГБПиН – гемолитическая болезнь плода и новорожденного

ГВ – гестационный возраст

ГГТ – γ -глутамилтрансфераза

ГЗ ОАП – гемодинамически значимый открытый артериальный проток

ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия

ГКС – глюкокортикостероиды

ГПС – гипертрофический пилоростеноз

ГТФ – гуанозинтрифосфат

ГХ-МС – газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДИ – доверительный интервал

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДПП – давление в правом предсердии

ДЦП – детский церебральный паралич

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗВУР – задержка внутриутробного роста

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГВВ – иммуноглобулин для внутривенного введения

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких
ИЛ – интерлейкины
ИМТ – индекс массы тела
ИЛЭ – интерстициальная легочная эмфизема
КОЕ – колониеобразующая единица
КОС – кислотно-основное состояние
КТ – компьютерная томография
ЛБН – лизосомные болезни накопления
ЛГ – легочная гипертензия
ЛН – лактазная недостаточность
МКН – меконияльная кишечная непроходимость
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
НБ – непрямой билирубин
НБО – наследственные болезни обмена
НСГ – нейросонография
НЭК – некротизирующий энтероколит
ОАП – открытый артериальный проток
ОБ – общий билирубин
ОЖС – очевидное жизнеугрожающее событие
ОЗПК – операция заменного переливания крови
ОКИ – острая кишечная инфекция
ОНМТ – очень низкая масса тела
17ОНР – 17-гидроксипрогестерон
ООО – открытое овальное окно
ОПП – острое повреждение почек
ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии
новорожденных
ОЦК – объем циркулирующей крови
ОШ – отношение шансов
ПБ – прямой билирубин
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
ПД – периодическое дыхание
ПЖК – подкожная жировая клетчатка
ПЖС – потенциальное жизнеугрожающее состояние

ПИТ – палата интенсивной терапии
 ПКВ – постконцептуальный возраст
 ПКТ – прокальцитонин
 ПЛГН – персистирующая легочная гипертензия новорож-
 денных
 ПОН – полиорганная недостаточность
 ППП – полное парентеральное питание
 ПСВХ – прогрессирующий семейный внутрипеченочный
 холестаз
 ПТВ – протромбиновое время
 ПТГ – паратиреоидный гормон
 ПТИ – протромбиновый индекс
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РДС – респираторный дистресс-синдром
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 РСВ – респираторно-синцитиальный вирус
 САМ – синдром аспирации мекония
 СВСМ – синдром внезапной смерти младенцев
 СГКС – системные глюкокортикостероиды
 СГЛС – синдром гипоплазии левых отделов сердца
 СД 22q11.2 – синдром делеции 22q11.2
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
 СКВ – системная красная волчанка
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СМА – спинальная мышечная атрофия
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
 СПК – спонтанная перфорация кишечника
 СРБ – С-реактивный белок
 срДЛА – среднее давление в легочной артерии
 ССВР – синдром системной воспалительной реакции
 ССОК – стафилококковый синдром обожженной кожи
 СТГ – соматотропный гормон
 СУВ – синдромы утечки воздуха
 СФВР – синдром фетальной воспалительной реакции

ССТ – среднепочечные триглицериды
 ТМА – транспозиция магистральных артерий
 ТМС – тандемная масс-спектрометрия
 ТТГ – тиреотропный гормон
 ТТН – транзиторное тахипноэ новорожденных
 ТФРβ – трансформирующий фактор роста β
 ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия
 УДФ-ГТ – уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 УФО – ультрафиолетовое облучение
 ФВД – функция внешнего дыхания
 ФЛЖ – фетальная легочная жидкость
 ФНОα – фактор некроза опухолей α
 ФОЕ – функциональная остаточная емкость
 ФОЕЛ – функциональная остаточная емкость легких
 ФРОП – функциональные расстройства органов пищева-
 рения
 ХМА – хромосомный микроматричный анализ
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
 ЦМВ – цитомегаловирус
 ЦНС – центральная нервная система
 ЧДД – частота дыхательных движений
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
 ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении
 ЭхоКГ – эхокардиография
 ЭЭГ – электроэнцефалография
 ААР – American Academy of Pediatrics – Американская
 академия педиатрии
 ACMG – American College of Medical Genetics and
 Genomics – Американская коллегия медицинской генетики и
 геномики

AT – acceleration time – время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка

ATS – American Thoracic Society – Американское торакальное общество

BE – base excess – дефицит или избыток оснований

BNP – brain natriuretic peptide – мозговой натрийуретический пептид

CD – cluster of differentiation – кластер дифференцировки

CO₂ – двуокись углерода

CPAP – continuous positive airway pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях

ESPGHAN – European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

ET – ejection time – время выброса

FiO₂ – fraction of inspired oxygen – фракционное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе

FISH – fluorescence in situ hybridization – флуоресцентная гибридизация in situ

HAMLET – Human Alpha-lactalbumin Made Lethal to Tumor cells – человеческий α -лактальбумин, смертельный для опухолевых клеток

Hb – гемоглобин

HBcAg – ядерный (сердцевинный) антиген вируса гепатита В

HBeAg – антиген е вируса гепатита В

HbF – фетальный гемоглобин

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HPO – Human Phenotype Ontology – Онтология человеческого фенотипа

Ig – immunoglobulin – иммуноглобулин

IGF-1 – insulin-like growth factor 1 – инсулиноподобный фактор роста 1

IQ – коэффициент интеллектуальности

KIM-1 – kidney injury molekula-1 – молекула повреждения почки-1

KREC – Kappa-deleting Recombination Excision Circle – к-делеционный элемент

MAP – mean airway pressure – среднее давление в дыхательных путях

MCV – mean corpuscular volume – средний объем эритроцита

MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification – мультиплексная лигазозависимая амплификация проб

MRSA – метициллин резистентные штаммы *S. aureus*

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

NCPAP – nose continuous positive airway pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

NGS – next generation sequencing – технология секвенирования следующего поколения

NK – natural killer – естественные киллеры

NO – монооксид азота

NOS – нейрональная синтаза оксида азота

NT – proBNP – N-terminal fragment – N-терминальная часть прогормона мозгового натрийуретического пептида (BNP)

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man – Онлайн Менделевское наследование у человека

P_{aCO_2} – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

P_{aO_2} – парциальное давление кислорода в артериальной крови

РЕЕР – положительное давление конца выдоха

pH – pondus Hydrogenii – водородный показатель

PIP – peak inspiratory pressure – пиковое давление выдоха
PIVKA – protein induced by vitamin K absence or antagonism – белок, индуцируемый в отсутствие или при антагонизме витамина К

PPV – positive pressure ventilation – вентиляция под положительным давлением

REM – rapid eye movement – быстрые движения глаз

Rh – rhesus-резус

SB – standart bicarbonate – стандартный бикарбонат

SD – стандартное отклонение

SP – surfactant protein – сурфактантный протеин

SpO₂ – peripheral saturation O₂ – периферическая сатурация (насыщение гемоглобина кислородом в периферической крови)

Th – T-helper – Т-хелпер

TORCH-инфекции – toxoplasma, others, rubella, cytomegalovirus, herpes – инфекции – инфекции, вызванные токсоплазмой, другими инфекционными агентами, вирусом краснухи, цитомегаловирусом, герпесвирусом

Treg – T-регуляторные клетки

TREC T-cell Receptor Excision Circle – эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора

ВВЕДЕНИЕ

Педиатрия – раздел клинической медицины, изучающий жизнь и развитие детей, от рождения до 18 лет, включая здоровье, рост, физическое и нервно-психическое развитие, пограничные (между здоровьем и болезнью) состояния и заболевания (детские болезни). Внутриутробное развитие и детский возраст подразделяются на ряд периодов, что имеет важное научно-практическое значение. Под понятием «**период**» подразумевается очерченный отрезок времени онтогенеза, в пределах которого особенности морфологии и физиологии являются более или менее однозначными. В течение жизни у ребенка могут быть диагностированы различные острые, рецидивирующие, хронические заболевания, сопровождающиеся острыми неотложными состояниями. Значительное место в патологии детского возраста занимают врожденные и наследственные заболевания, а также последствия перинатальной патологии, возникающей в **перинатальном периоде**, который длится с 22 недели гестации до 7 дней после рождения. Для каждого периода онтогенеза характерны те или иные особенности и заболевания (табл. В.1).

Особое место в нормальном развитии и патологии ребенка занимает неонатальный период, составляющий предмет **неонатологии**. Слово «неонатология» происходит от греч. *neos* – новый, лат. *natus* – рожденный и греч. *logos* – учение. Данный термин впервые в медицинской литературе использовал американский педиатр А. Шеффер в 1960 г. Он же первым предложил называть специалистов, занимающихся выхаживанием новорожденных, неонатологами. Неонатология относится к одной из наиболее бурно развивающихся специальностей. Это обусловлено четким осознанием факта ведущей роли перинатальных факторов в этиологии и патогенезе большей части хронических болезней человека, в соответствии с пословицей «Каков в колыбели, таков и в могиле».

Таблица В.1

Периоды развития человека и характерная для них патология
[по Воронцову И.М., Мазурину А.В., 2009; Кильдияровой Р.Р., 2018; Педиатрия, 2015]

Период	Длительность	Характеристика	Характерная патология
Внутриутробный (антенатальный) период			
Терминальный (собственно зародышевый)	1 неделя	От момента оплодотворения яйцеклетки до имплантации в матку	<i>Гамеопатии</i> – патологические изменения в половых клетках, произошедшие до оплодотворения, приводящие к прерыванию беременности, ВПР, наследственным заболеваниям
Период имплантации	40 часов (около 2 суток)	Имплантация бластоциста в слизистую оболочку матки	<i>Бластопатии</i> – повреждение зиготы, приводящие к гибели зародыша, внематочной беременности, тяжелым ВПР с нарушением формирования оси зародыша
Эмбриональный	5–6 недель	Закладка и органогенез внутренних органов	<i>Эмбриопатии</i> – повреждения зародыша от 15 суток после оплодотворения до формирования плаценты (75-е сутки); ВПР отдельных органов и систем, прерывание беременности, тератомы (эмбриоцитомы)
Эмбриофетальный	7–8-я неделя	Формирование плаценты, внутренних органов	<i>Фетоопатии</i> : ЗВУР плода, ВПР вследствие персистенции эмбриональных структур, врожденные болезни, преждевременные роды, внутриутробная гибель плода.
Ранний фетальный	От начала 9-й недели до конца 28-й недели	Плацентарное кровообращение, гемотрофное и амниотрофное питание, рост и тканевая дифференцировка органов плода	<i>Ранние фетоопатии</i> : задержка роста и дифференцировки органов (гипоплазия) или нарушение дифференцировки тканей (дисплазия), симметричная форма ЗВУР плода

Период	Длительность	Характеристика	Характерная патология
Поздний фетальный	С 28-й недели до начала родов	Плацентарное кровообращение, гемотрофное и амниотрофное питание; рост и тканевая дифференцировка органов плода, утробная гипоксия плода, депонирование компонентов питания, созревание сурфактанта	Неинфекционные и инфекционные <i>поздние фетопатии</i> : при инфицировании – заболевания, характерные для данного возбудителя, асимметричная форма ЗВУР плода, хроническая внутриутробная гипоксия плода
Роды (интранатальный период)			
Роды (интранатальный период)	2–20 часов	От появления регулярных родовых схваток до пережатия пуповины	Интранатальное инфицирование, перинатальная асфиксия, родовая травма
Внеутробный (постнатальный период)			
Ранний неонатальный	0–7 суток	Начало легочного дыхания и функционирования малого круга кровообращения, энтерального питания, лактоотрофного питания, адаптация и пограничное состояние новорожденного, трансплацентарный материнский иммунитет	Манifestация тяжелых ВГР, врожденных и наследственных заболеваний, в том числе нарушений обмена веществ, заболеваний вследствие недоношенности; перинатальные инфекции, сепсис, гемолитическая болезнь новорожденного, геморрагическая болезнь новорожденного, респираторные заболевания новорожденных
Поздний неонатальный	8–28 суток		

Период	Длительность	Характеристика	Характерная патология
Грудной возраст	С 29 суток до конца I года	Грудное вскармливание, максимально интенсивный рост и развитие органов и систем, особенно ЦНС, высокие пищевые потребности, исчезновение трансплацентарного иммунитета, нервно-психическое развитие, наиболее интенсивная вакцинация	Дефицитные состояния (белково-энергетическая недостаточность, дефицит железа, витамин-D-дефицитный рахит), функциональные нарушения ЖКТ, инфекционные заболевания с генерализованными реакциями (инфекционный токсикоз), задержка нервно-психического развития, синдром внезапной смерти младенцев
Ранний возраст (преддошкольный период)	1-3 года	Развитие моторики, интеллекта, речи, высокий темп роста и развития, фаза округления тела, самостоятельная еда, упрямство	Инфекционные заболевания, травмы, инородные тела, случайные отравления, дебют atopических заболеваний, гиперплазия лимфоидной ткани
Дошкольный возраст	4-6 лет	Интенсивный линейный рост, появление половых различий, усложнение движений, совершенствование речи, игровой деятельности	Инфекционные заболевания, травмы, возможность развития аутоиммунных, иммунокомплексных заболеваний

Окончание табл. В.1

Период	Длительность	Характеристика	Характерная патология
Младший школьный возраст	Девочки: 7–11 лет, мальчики: 7–12 лет	Замена молочных зубов на постоянные, четкие половые различия, развитие мелкой моторики, начало посещения школы	Нарушения осанки, зрения, кариес, ожирение, травмы, хронические заболевания
Старший школьный возраст	Девочки: 12–18 лет, мальчики: 13–18 лет	Завершение созревания органов и систем, особенно эндокринной системы, половое созревание, скачок роста, психическое развитие, бунтарство, социализация, возможны вредные привычки	Нарушения физического и полового развития, репродуктивного здоровья, вегетативная дисфункция, заболевания ЖКТ, ожирение, заболевания эндокринной системы, хронические заболевания, наркомания

Примечания: ВПР – врожденные пороки развития, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЗВУР – задержка внутриутробного роста, ЦНС – центральная нервная система.

Снижение смертности новорожденных является актуальной задачей современной медицины и демографической безопасности.

С формальной точки зрения **период новорожденности** начинается с момента рождения и заканчивается 28-м днем жизни, что соответствует 44 неделям постконцептуального возраста (ПКВ), который предлагается рассматривать как границу неонатального периода у детей, родившихся преждевременно. Под термином **«постконцептуальный возраст»** подразумевают возраст ребенка от момента зачатия. На практике его вычисляют с начала последнего до наступления беременности менструального цикла матери путем сложения гестационного и постнатального возраста. Например, у ребенка, родившегося на 28-й неделе беременности, ПКВ 44 недели наступит через 16 недель, или в 4 месяца. Период новорожденности имеет много специфических особенностей, поэтому на врача-неонатолога, с которым каждый ребенок встречается сразу после рождения, ложится большая ответственность по ведению детей с первых минут жизни и, при необходимости, их лечению. Неонатологи могут консультировать детей в возрасте старше 1 месяца при обращении с вопросами о состоянии здоровья детей родителями или при катанестическом наблюдении. Необходимо помнить о тесной связи ряда болезней новорожденных как в неонатальном, так и постнеонатальном периоде. Например, персистирующая легочная гипертензия новорожденных – один из предикторов легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД), а операция по поводу некротизирующего энтероколита – причина синдрома короткой кишки. Читая выписки новорожденного, выписанного из стационара, педиатру необходимо хотя бы в общих чертах понимать, что имеется в виду за иногда многочисленными приведенными в ней диагнозами и какие последствия для ребенка могут иметь перенесенные заболевания.

Обозревая *историю возникновения и становления неонатологии*, определившей существенное снижение младенческой смертности, следует отметить, что примерно до 1880 г. выживание новорожденных было уделом сильнейших, а перинатальные проблемы были сосредоточены на проблемах материнской смертности. Долгое время неонатология развивалась как неотъемлемая составляющая акушерства и педиатрии. Вклад акушеров XIX в. в выхаживание новорожденных очень велик, именно акушерами были созданы предпосылки для формирования неонатологии. Так, французский акушер П. Буден (1846–1907) сформулировал «вечные» принципы основного ухода за новорожденными (табл. В.2), доказав роль переохлаждения новорожденных, особенно недоношенных, в повышении смертности, а также ее снижение при грудном вскармливании, использовании инкубаторов.

Таблица В.2

**«Вечные» принципы основного ухода
за новорожденными Пьера Будена
[Шабалов Н.П., 2020]**

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

В начале XX в. система ухода за больными новорожденными была неструктурированной и впервые получила признание благодаря опыту А. Лиона, который создал «Благотворительную организацию для младенцев» в Ницце (Франция). В этот период в России вопросы социальной педиатрии

разрабатываются под руководством Н.П. Гундобина (1860–1908). Он, совместно с Д.А. Соколовым, в Санкт-Петербурге разработал проект отделения (приюта) для выхаживания недоношенных детей. Н.П. Гундобин внес также существенный вклад в организацию и деятельность Союза борьбы с детской смертностью (1904–1917), в своем докладе в 1903 г. на петербургской выставке «Детский мир» Н.П. Гундобин привел впечатляющую статистику детской смертности в России, явившись идеологом данной частной общероссийской благотворительной организации. Целью Союза была провозглашена организация борьбы с детской смертностью и содействие общественным учреждениям и частным лицам в этой борьбе. По инициативе Н.П. Гундобина в Санкт-Петербургском отделе Союза были организованы бесплатная амбулатория для детей и молочная кухня. В эти же годы в Москве молодой врач Г.Н. Сперанский (в недалеком будущем – академик АМН СССР, председатель Всесоюзного общества детских врачей) становится первым штатным врачом-педиатром Городского родильного дома им. А.А. Абрикосовой, по сути первым неонатологом.

В 1948–1952 г. В. Апгар (1909–1974), анестезиолог из Нью-Йорка, разработала и протестировала систему оценки новорожденных — шкалу Апгар, в которой отразила важнейшие показатели перехода от внутриутробной к постнатальной жизни, что позволяло персоналу родильного отделения кратко регистрировать состояние ребенка в течение нескольких минут после рождения. Первопроходцем-исследователем того времени был Б. Сильверман (1917–2004). Именно его работа определила кислород как причину ретролентальной фиброплазии (теперь называемой ретинопатией недоношенных), а его исследования пагубных последствий ятрогенной гипотермии привели к спасению многих жизней путем простого поддержания термонейтральной среды. Шкала клинической оценки детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС), разработанная в 1956 г. Б. Сильверманом и Д. Андерсен, как и

шкала В. Апгар, используется до настоящего времени. Вклад Сильвермана вышел далеко за рамки неонатологии, поскольку он сыграл важную роль в развитии рандомизированных контролируемых исследований, а его размышления относительно этики неонатального ухода актуальны и по сей день.

В 1963 г. помощь новорожденным оказалась в центре внимания общественности США после рождения и смерти от РДС Патрика Кеннеди, недоношенного сына президента Д. Кеннеди. Патрик родился на 34-й неделе беременности – в возрасте почти гарантированного выживания в настоящее время, слишком раннем в то время. Эта трагедия привела к взрыву исследований в неонатологии, что привело к более глубокому пониманию физиологии и патофизиологии дыхания и в итоге к успехам в респираторной терапии новорожденных, включая постоянное положительное давление в дыхательных путях, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), регуляцию уровня кислорода и заместительную сурфактантную терапию. Новаторские исследования М.Э. Эйвери (1927–2011) помогли открыть главную причину РДС у недоношенных детей – дефицит сурфактанта. М.Э. Эйвери – первый автор и редактор выдержавшего к 2023 г. 11 изданий энциклопедического руководства по болезням новорожденных.

Летальность недоношенных детей, находившихся на ИВЛ, в то время была очень высока. Детальный анализ морфологических данных в сопоставлении с рентгенограммами органов грудной клетки позволил вдумчивому ординатору-рентгенологу Стэнфордского университета У. Норсвею (1933–2022) в 1967 г. описать еще одну новую болезнь недоношенных – бронхолегочную дисплазию, ставшую в настоящее время в развитых странах самым частым хроническим заболеванием легких у детей после бронхиальной астмы. Тогда же, в середине 1960-х гг., С. Грейвен установил, что треть неонатальной смертности можно предотвратить, если оказывать помощь в специализированных отделениях. Его исследования также показали, что эффективные меры по уходу за

новорожденным в родильном зале, контролю температуры тела и уровня глюкозы, а также раннему распознаванию респираторного дистресса и инфекции, может предотвратить еще 1/3 неонатальной смертности. Эта модель предопределила регионализацию перинатальной помощи, под которой в настоящее время понимают процесс перераспределения компетенций, передачи функций на разные уровни медицинских учреждений внутри географической единицы (региона).

В 1970-х гг. неонатология вышла на передний план дебатов в медицинской этике в связи с двумя знаковыми случаями: отказом в уходе за младенцем с синдромом Дауна в университете Джонса Хопкинса (США) и статьей Р.С. Даффа и А.Г. Кэмпбелла, которые описали отсрочку терминальной реанимации у некоторых умирающих младенцев, когда дальнейшее вмешательство считалось бесполезным. Неонатология остается на переднем крае медицинской этики, поскольку такие темы, как пределы жизнеспособности, участие родителей в принятии решений и исследования на детях являются обычными видами деятельности повседневной клинической практики.

Основоположниками неонатологии в нашей стране можно считать академиков АМН СССР Г.Н. Сперанского (1873–1969) и А.Ф. Тура (1894–1974). Руководство последнего «Физиология и патология новорожденных детей», издававшееся четырежды с 1936 по 1967 г., являлось настольной книгой педиатров страны. В 1970-х гг. в СССР стали создаваться отделения патологии новорожденных и недоношенных детей в детских больницах. Одним из первых таких отделений стали отделения на базе Детской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова и Городской клинической больницы № 13 города Москвы. Отделения в данных учреждениях здравоохранения явились клиническими базами кафедры госпитальной педиатрии 2-го МОЛГМИ (ныне – РНИМУ) им. Н.И. Пирогова и Московского НИИ педиатрии и детской хирургии (ныне – Научно-исследовательский клинический институт

педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова) соответственно. Отделом физиологии и патологии новорожденных Московского НИИ педиатрии и детской хирургии руководили проф. К.А. Сотникова (1918–2015) и Г.М. Дементьева (1934–2024) – основоположники неонатальной пульмонологии в нашей стране. В начале 1970-х гг. при непосредственном участии ученика академика Г.Н. Сперанского академика РАМН В.А. Таболина (1926–2007) в Москве был организован уникальный центр по оказанию медицинской помощи женщинам с невынашиванием беременности и недоношенным детям на базе Детской объединенной больницы № 10 (в последующем – Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы). В Ленинграде специализированное отделение для выхаживания недоношенных детей впервые было создано на базе Детской объединенной больницы Смольнинского района, им руководил А.И. Хазанов – автор первых книг для медсестер и врачей, посвященных недоношенным детям.

В 1974 г. в Центральном институте усовершенствования врачей (в настоящее время – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования) была открыта первая в СССР кафедра неонатологии под руководством проф. В.В. Гаврюшова (1931–1994), носящая ныне его имя. По инициативе В.В. Гаврюшова в 1987 г. в СССР появилась врачебная специальность «педиатр-неонатолог», а в 1994 г. была создана Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), с 1995 г. возглавляемая академиком Н.Н. Володиным. Начиная с 1995 г. ежегодно проводятся конгрессы РАСПМ. Преемником РАСПМ является Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3 лет (АСПМ+).

Первый в нашей стране учебник «Неонатология» Н.П. Шабалова (1939–2023), выдержавший 7 изданий, вышел в свет в 1995 г. Н.П. Шабалов девизом своего учебника выбрал

приведенные в его предисловии слова А.П. Чехова: «Национальной науки нет, так же как и нет национальной таблицы умножения». В данном учебнике была предпринята успешная попытка соединить опыт школы А.Ф. Тура и отечественной школы педиатров-неонатологов со знаниями, полученными в ходе совместной работы с неонатологами США, где Н.П. Шабалов находился в командировке. В учебнике огромное множество ссылок на публикации зарубежных исследователей, международные рекомендации и консенсусы, что важно, в органическом сопоставлении с отечественным опытом. Не лишено изложение и здорового чувства юмора. Так приведен один из законов Шпицера для неонатологии: «Если вы не можете определить, что происходит с ребенком, то позвоните хирургам. Они тоже ничего не выявят, но точно что-нибудь сделают».

В 2007 г. было издано национальное руководство «Неонатология». Второе издание данного руководства в 2 т., подготовленное главным образом коллективом Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, вышло в 2023 г. В 2019 г., также в 2 т., под ред. главного внештатного неонатолога Министерства здравоохранения Российской Федерации проф. Д.О. Иванова вышло «Руководство по перинатологии», подготовленное в основном коллективом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. С 2013 г. в нашей стране издается входящий в международную базу Scopus журнал «Неонатология: новости, мнение, обучение» (главный редактор – проф. Д.Н. Дегтярев). Статьи, посвященные вопросам неонатологии, регулярно печатаются и в старейшем отечественном педиатрическом журнале «Педиатрия», который носит имя Г.Н. Сперанского (первоначальное название «Журнал по изучению раннего детского возраста»). Его главным редактором в 2008–2018 г. являлась проф. Г.А. Самсыгина. Более 30 лет Г.А. Самсыгина посвятила проблемам

физиологии и патологии новорожденных детей, изучению неонатального сепсиса, иммунологии недоношенных детей.

В настоящее время на территории Российской Федерации функционирует трехуровневая система оказания перинатальной помощи, включающая на первом уровне родильные отделения или родильные дома районных больниц, на втором – родильные отделения или родильные дома межрайонных центров и на третьем – перинатальные центры. В 2020 г. в нашей стране функционировали более 120 перинатальных центров.

Круг тех знаний, которые составляют предмет неонатологии, стремительно увеличивается. Основными причинами этого является более глубокое понимание причин и механизмов развития болезней новорожденных, включая генетические факторы, специализацию, распознавание и описание редких (орфанных) заболеваний. За последнее десятилетие как в фундаментальных областях медицины, так и в разработке диагностических и терапевтических методов, с неимоверной быстротой произошел прогресс, отразившийся и на многих разделах неонатологии. Появились новые лабораторно-инструментальные методы исследования, средства лечения и профилактики, изменились течение и прогноз ряда заболеваний. Это требует постоянного обновления и дополнения учебников по педиатрии и неонатологии с целью более полного отражения изменений в диагностике и терапии детских болезней.

Мы, конечно, далеки от мысли создать учебник, равный по масштабу энциклопедическому учебнику Н.П. Шабалова, но хотели обобщить опыт преподавания неонатологии, накопленный за последние годы. Данный учебник подготовлен сотрудниками, аспирантами и выпускниками кафедры педиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы в год ее 60-летия в сотрудничестве с коллегами из других вузов, научных организаций, учреждений здравоохранения Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Ростова-на-Дону,

Волгограда, Сыктывкара, а также из Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения города Москвы, много лет являющейся клинической базой кафедры. В учебнике нашел отражение опыт работы авторов и на базе Детской инфекционной клинической больницы № 6 Департамента здравоохранения города Москвы, где функционировал Центр внутриутробных и постнатальных инфекций новорожденных детей. Описание подробно охарактеризованных нозологических форм проведено с учетом отечественных и международных рекомендаций. Главы, посвященные отдельным заболеваниям и синдромам, построены по традиционному плану и включают определения, сведения об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, патоморфологии, клинической картине, диагностике, диагностических критериях, дифференциальной диагностике, терапии, профилактике и прогнозе. Приведены принципы ведения детей после выписки из стационара, последствия патологии неонатального периода.

Особое внимание читателя хотелось бы обратить на диагностические критерии, которые для большинства заболеваний приведены на основании актуальных согласительных документов (руководств или консенсусов). Под диагностическими критериями понимают набор симптомов и тестов, применяемых для диагностики в рутинной клинической практике. Диагностические критерии, предназначенные для определения диагноза, с одной стороны, охватывают все возможные различия в течении и проявлениях болезни, с другой – обладают высокими чувствительностью и специфичностью, приближающимися к 100 %, позволяют своевременно поставить диагноз, избежать диагностических ошибок, необоснованных, излишних обследований.

Тщательным отбором материала мы пытались избежать перегрузки информацией учебника. Эта задача, однако, была затруднена тем, что учебник рассчитан не только на студентов-медиков, но и на клинических ординаторов, аспирантов,

практических врачей, слушателей системы непрерывного медицинского образования. Именно с учетом данного обстоятельства в ряде глав подробно охарактеризованы вопросы терапии. Приведены терапевтические и профилактические вмешательства, в отношении которых получены доказательства их эффективности и безопасности с позиций доказательной медицины. Для облегчения запоминания материала в учебнике приведены мнемонические правила. В конце каждой главы приведен список дополнительной рекомендуемой литературы, ознакомление с которой позволит заинтересованному читателю расширить свои познания по той или иной теме. Необходимо помнить о постоянном прогрессе в медицине и, конечно, следить за постоянно обновляемыми рекомендациями, как отечественными (клинические рекомендации по отдельным заболеваниям на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессиональных медицинских ассоциаций), так и зарубежными.

Рекомендуемая литература

1. Лазарев М.Л., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Феномен пренатального детства (методология построения программы медико-психолого-педагогического сопровождения развития ребенка в диаде «мать-пренатальный ребенок») // Педиатрическая фармакология. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 355–364.
2. Руководство по перинатологии: в 2 т. / под ред. Д.О. Иванова. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 18–92.
3. Шабалов Н.П. Этические проблемы в неонатологии // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 57–62.

ГЛАВА 1

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ НЕОНАТОЛОГИИ, НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ, ЗАДЕРЖКА ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА ПЛОДА

1.1. Неонатология и неонатальный период

Неонатология – раздел педиатрии, изучающий физиологические особенности и болезни новорожденных детей.

Перинатология – раздел акушерства и педиатрии, изучающий развитие и сохранение здоровья плода и новорожденного в перинатальном периоде (с 23-й недели внутриутробной жизни человека по 7-е сутки жизни после рождения).

Неонатальный период начинается от момента рождения, перевязки пуповины, первого вдоха и продолжается 28 дней (4 недели). В этот период происходит адаптация организма ребенка к внеутробной жизни, приспособление к новым условиям существования. Адаптация функциональных систем новорожденного зависит от состояния организма матери, течения беременности и родов. В неонатальном периоде выделяют **ранний период** – от момента перевязки пуповины до 7-го дня жизни и **поздний период** с 8-го дня по 28-й день. Ранний неонатальный период самый ответственный для адаптации новорожденного к внеутробному существованию. В этот период происходят наиболее важные изменения в организме ребенка – начало внешнего (легочного) дыхания, перестройка кровообращения с функционированием малого круга, переход на энтеральное питание, изменение терморегуляции и энергообмена. Функции организма, активно преобразуясь, находятся в состоянии неустойчивого равновесия. Поэтому очень важно в этот период создать специальные условия для успешной адаптации и выхаживания ребенка и обеспечить постоянное наблюдение медицинского персонала.

С 1974 г. ВОЗ предложила считать **жизнеспособными** детей:

- родившихся на сроке беременности 22 недели и более;
- с массой тела при рождении 500 грамм и более либо с массой менее 500 грамм при многоплодных родах (если масса неизвестна с длиной тела 25 см и более);
- с признаками живорождения (дыхание, сердцебиение, пульсация пуповины или произвольные движения мускулатуры, независимо от того, перерезана пуповина и отделилась ли плацента).

После оценки по шкале Апгар и пересечения пуповины новорожденному проводят **первичный туалет**. Первичный туалет новорожденного проводится в родовом зале, в стерильных условиях, на пеленальном столе, оснащенном источником лучистого тепла, в течение первых 15 секунд после рождения. Удаляют избыточную первородную смазку, слизь и кровь с кожи ребенка. Профилактику гонобленореи проводят путем закапывания 20 % раствора сульфацила натрия в конъюнктивальные мешки и половые органы. По окончании первичного туалета проводят антропометрию новорожденного – измерение массы, длины тела, окружностей головы и груди для оценки физического развития младенца. При рождении у каждого ребенка оцениваются гестационный возраст и зрелость.

Здоровый новорожденный – ребенок, родившийся от практически здоровой женщины, не имевшей осложнений во время беременности и родов, получивший оценку по шкале Апгар 8–10 баллов (табл. 3.2), имеющий массу тела в среднем 3200–3600 грамм, массо-ростовой индекс (индекс Кетле I, отношение массы в граммах к длине тела в см) – 60–80 единиц, при условии нормального течения периода адаптации и максимальной убыли массы тела не более 6–8 %, находящийся на естественном вскармливании. Здоровый новорожденный лучше переносит перестройку организма к

внеутробному существованию, и период новорожденности у него протекает гладко, характеризуется зрелостью.

Зрелость новорожденного – морфологическое и функциональное состояние органов и систем, прежде всего ЦНС, соответствующие гестационному возрасту ребенка и обеспечивающие его внешнее существование. Определяют по совокупности клинических, функциональных и биохимических параметров.

Уход и стабилизация состояния новорожденных включает контроль и поддержание температуры тела, мониторинг уровня глюкозы крови, мониторинг дыхания, артериального давления и перфузии тканей и мероприятия по коррекции их нарушений, контроль лабораторных показателей, а также общение с родственниками пациентов и поддержание их эмоционального состояния, что можно выразить мнемоническим правилом «STABLE» (англ.). Аббревиатура «STABLE» обозначает основные этапы стабилизации состояния больного новорожденного и предусматривает следующие мероприятия:

- S – Sugar and Safe Care (сахар и безопасный уход) – контроль уровня глюкозы крови у больных новорожденных и детей группы риска по развитию гипогликемии;
- T – Temperature (температура) – контроль температуры тела, достижение нормальных показателей, предупреждение гипотермии, поддержание нормальной температуры тела с использованием инкубаторов и источников лучистого тепла, а также с нейропротективной целью применение терапевтической гипотермии с учетом показаний (перинатальная асфиксия) и противопоказаний;
- A – Airway (дыхательные пути) – мониторинг дыхания, учет причин дыхательной недостаточности (респираторного дистресса) в зависимости от гестационного возраста, выявление признаков респираторных нарушений, определение показаний для проведения респираторной поддержки,

оценка основных показателей газового состава крови и кислотно-основного состояния, диагностика и неотложная помощь при пневмотораксе, при котором может быть проведена плевральная пункция;

- В – Blood Pressure (кровенное давление) – мониторинг артериального давления и перфузии тканей, оценка основных проявлений шока, проведение неотложной терапии;

- L – Lab Work (лабораторные анализы) – обследование детей групп риска по развитию неонатальных инфекций или при появлении начальных признаков инфекционного заболевания, интерпретация лабораторных показателей, стартовая антибактериальную терапию и ее коррекция в зависимости от полученных результатов;

- E – Emotional Support (эмоциональная поддержка) – установление эмоционального контакта и поддержка родителей больного, недоношенного новорожденного, эмпатию медицинских работников при общении с новорожденным ребенком, беседе с родителями, поощрение контактов родителей с ребенком и грудного вскармливания, адекватные способы предоставления медицинской информации в зависимости от клинической ситуации и особенностей, образовательного уровня родителей.

В раннем неонатальном периоде проводится массовый **неонатальный скрининг**, позволяющий на доклинической стадии диагностировать наиболее распространенные наследственные и врожденные заболевания и назначить с рождения соответствующую терапию. В Российской Федерации в настоящее время проводится обязательный скрининг новорожденных на 36 нозологических единиц (см. параграф 29.2). Проводится забор крови из пятки новорожденного у доношенных в течение 24-48 часов жизни, у недоношенных – в возрасте 144 ч. Помимо скрининга на наследственные заболевания проводится и аудиологический скрининг новорожденных путем регистрации отоакустической эмиссии.

Очень важным для развития перинатальной помощи является создание *перинатальных центров*. В Российской Федерации перинатальные центры организуются на территории с населением 500 тыс. человек и более для оказания консультативно-диагностической и лечебной помощи беременным, имеющим патологическое течение беременности; родоразрешения беременных из групп высокого риска и организации многопрофильной специализированной высокотехнологической медицинской помощи новорожденным с последующей реабилитацией. Такая помощь особенно необходима в случаях преждевременных родов и рождения тяжело больного, недоношенного ребенка.

1.2. Гестационный возраст, особенности и заболевания недоношенных детей, последствия недоношенности

В неонатологии используется понятие – «*гестационный возраст*», согласно которому всех новорожденных разделяют на доношенных, недоношенных и переношенных (табл. 1.1). Гестационный возраст – это продолжительность срока беременности, которую вычисляют от первого дня последней нормальной менструации и выражают в полных днях или полных неделях. При отсутствии сведений о последней менструации оценку гестационного срока проводят по доступным клиническим исследованиям. Для определения гестационного возраста используется шкала J. Ballard с соавт. (1991), по которой оценивается морфологическая и нервно-мышечная зрелость. Термин «гестационный возраст» применяется по отношению к плоду и новорожденному, в то время как термин «срок гестации» – по отношению к беременной.

**Современные подходы экспертов ВОЗ
к классификации новорожденных
в зависимости от гестационного возраста**

Терминология	Гестационный возраст при рождении, недель
Крайне недоношенные	23-27
Очень недоношенные	28-31
Умеренно недоношенные	32-33
Поздние недоношенные	34-36
Ранние доношенные	37-38
Полностью доношенные	39-41
Переношенные	≥42

Доношенный новорожденный – это ребенок, родившийся на сроке гестации от 37 полных недель до менее чем 42 полных недель, т.е. между 260 и 294 днями беременности. Более 90 % новорожденных имеют массу тела 2500–4000 грамм и длину 46–53 см. У 10 % доношенных новорожденных встречаются как более низкие, так и более высокие показатели массы и длины тела.

Недоношенным считают ребенка, родившегося при сроке гестации менее 37 полных недель, т.е. до 260-го дня беременности. 70–80 % недоношенных имеют массу менее 2500 грамм и длину менее 46 см, 20–30 % недоношенных детей имеют параметры такие же, как у доношенных.

Каждый год в мире 15 миллионов детей рождаются раньше срока, при этом 1,1 млн недоношенных детей умирают от осложнений, связанных с преждевременными родами, а многие выжившие дети остаются инвалидами на всю жизнь вследствие детского церебрального паралича, трудностей в обучении и проблем со зрением и слухом. Частота преждевременных родов по данным, полученным из 184 стран мира, колеблется от 5 до 18 %. В развитых странах частота преждевременных родов не превышает 5–9,5 %. Более 80 % преждевременных родов происходят на 32–37-й неделях гестации, и

большинство этих детей могут выжить при наличии основного неонатального ухода, 75 % случаев смерти можно предотвратить без использования интенсивной терапии, 70 % из всех недоношенных – поздние недоношенные, родившихся с гестационным возрастом 34–36 недель. Недоношенными родились такие знаменитости, как Исаак Ньютон (1642–1727), Иоганн Вольфганг Гете (1749–1832), Марк Твен (1835–1910), Уинстон Черчилль (1874–1965), Альберт Эйнштейн (1879–1955), Анна Павлова (1881–1931), Наполеон Бонапарт (1769–1821).

Причины недоношенности можно разделить на три группы факторов:

- *социально-экономические факторы*: профессиональные вредности, образование родителей, отношение к беременности, курение, наркомания;

- *социально-биологические факторы*: возраст матери, инфекции (инфекции мочевыводящих путей, бактериальный вагиноз, хориоамнионит), предшествующие аборт, недоедание беременной;

- *клинические факторы*: хронические болезни (сердца, почек), антифосфолипидный синдром, гестоз, травма, операции во время беременности, экстракорпоральное оплодотворение, многоплодие, порок развития матки (двурогая), истмико-цервикальная недостаточность, многоводие, преждевременный разрыв околоплодных оболочек.

К **переношенным новорожденным** относят детей, родившихся после 42 полных недель гестации или на 295-й день беременности и позже. Частота рождения таких детей от 8 до 12 %. Морфологические признаки переношенности – сухость, шелушение, мацерация кожных покровов, прокрашивание меконием пуповины, оболочек последа, наличие ядер окостенения проксимального эпифиза большеберцовой и плечевой кости.

Каждому гестационному возрасту соответствуют свои параметры морфологического и функционального созревания

плода и новорожденного (табл. 1.2 и 1.3, гл. 37), а также предрасположенность к патологии. Так, у недоношенных детей возникают характерные, особые заболевания, патогенез которых определяется морфофункциональными и метаболическими особенностями данных детей (табл. 1.4), у переношенных детей часто регистрируется синдром аспирации мекония. У недоношенных детей частота и тяжесть большинства заболеваний и патологических состояний, представленных в табл. 1.4, в первые месяцы жизни тем выше, чем меньше гестационный возраст при рождении. Вместе с тем и так называемые поздние недоношенные с гестационным возрастом при рождении 34–36 недель, по сравнению с доношенными детьми, имеют целый ряд патологических состояний, регистрируемых чаще, например:

- гипогликемия – в 16–26 раз;
- нарушения терморегуляции – в 8,5–25 раз;
- трудности со вскармливанием – в 6–21 раз;
- транзиторное тахипноэ новорожденных – в 2,6–7,7 раза;
- неонатальную желтуху, потребовавшую проведения фототерапии – в 3–8 раз.

Летальность у поздних недоношенных в периоде новорожденности в 3–9 раз выше по сравнению с доношенными новорожденными, сохраняясь более высокой (в 2–3,7 раза) и в грудном возрасте.

Кроме гестационного возраста при оценке недоношенных детей используют и другие характеристики:

- **хронологический (постнатальный) возраст** — время жизни начиная с момента рождения;
- **постконцептуальный (постменструальный) возраст** — сумма гестационного и хронологического возраста; например, для ребенка, рожденного на 26-й неделе беременности и прожившего 10 недель, он составляет 36 недель;

Таблица 1.2

**Анатомо-физиологические особенности новорожденных детей
в зависимости от гестационного возраста, определяемые при осмотре**

Доношенные дети	Недоношенные дети	Переношенные дети
• Голова составляет 1/4 длины тела • Мозговой череп преобладает над лицевым, форма черепа может быть долихоцефалической, брахицефалической, асимметричной • Окружности головы на 2 см больше окружности грудной клетки • Кончики пальцев доходят до середины бедер, поза – ручки и ножки полусогнуты, кисти сжаты в кулачки • Движения хаотичны • Крик громкий • Кожа розовая, тонкая, нежная, бархатистая, со слегка просвечивающимися сосудами, остатки пушковых волос на спине и плечевом поясе, покрыта первородной сыровидной смазкой • Кости черепа не сращены, открыт большой родничок, 1–3 см, швы черепа могут быть сомкнуты, или находиться друг на друга или расходиться	• Голова составляет 1/3 длины тела • Мозговой череп преобладает над лицевым • Окружность головы на 3–4 см больше окружности грудной клетки • Руки длинные, ноги короткие, шея короткая • Пулочное кольцо расположено низко • Поза – ножки и ручки могут быть разогнуты, кисти не сжаты в кулачки • Двигательная активность снижена, хаотична, тремор рук, вздрагивания, клонусы стоп • Крик слабый • Кожа морщинистая, темно-красного цвета, обильно покрыта густыми пушковыми волосами, особенно на спине, лице и конечностях, первородной смазкой, выражена сосудистая сеть • Волосы на голове короткие, редкие, подкожно-жировой слой почти отсутствует, складки на подопхвах отсутствуют или слабо выражены	• Пропорции, как у доношенного ребенка • Кожа сухая, морщинистая, дряблая, первородная смазка и пушковые волосы отсутствуют • Мацерация кожи, особенно на стопах и ладонях («банные» стопы и ладони) • Тургор мягких тканей снижен • Волосы и ногти длинные • Конфигурация головы плохо выражена, кости черепа плотные, швы узкие, большой родничок небольших размеров • Размеры головы приближаются к верхней границе нормы

Доношенные дети	Недоношенные дети	Переносимые дети
• Повышен тонус мышц сгибателей, хорошая рефлекторная активность • Глаза закрыты, ребенок открывает их при перемене положения тела, веки опечены, зрачки симметричны, реагируют на свет, в первые дни может быть горизонтальный нистагм, на склерах могут быть послеродовые кровоизлияния • Грудная клетка бочкообразной формы, ребра расположены горизонтально, частота дыханий 40–50 в минуту, дыхание поверхностное, регулярное • Тоны сердца громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений 140–160 ударов в минуту • Живот округлый, участвует в акте дыхания, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см • У девочек большие половые губы прикрывают малые, у мальчиков яички опущены в мошонку	• Ушные раковины мягкие, прижаты к голове, хрящи не развиты • Ногти мягкие, не доходят до краев ногтевого ложа • Круглая соска плоский, еле заметен • Открыты черепные швы, малый и большой роднички, могут быть боковые роднички, кости черепа мягкие, податливые, подвижные, могут заходить друг на друга • Мышечная гипотония • Рефлексы новорожденных слабо вызываются или отсутствуют, вплоть до сосательного и глотательного • Дыхание частое, ЧДД 60–80 в минуту, нерегулярное, с периодическими паузами, поверхностное • Терморегуляция нарушена, легко перегревается и переохлаждается • Живот большой, распластан • У девочек большие половые губы не прикрывают малые, у мальчиков яички не опущены в мошонку	• Длина ребенка превышает нормальные показатели, составляет 54–56 см и более, масса может быть, как у доношенного ребенка • При осмотре последа и оболочек видны изменения, характерные для перенашивания: жировое перерождения, кальцификаты, желто-зеленое окрашивание оболочек

**Основные анатомо-физиологические особенности
недоношенных детей и их клиническое значение**

Особенности	Значение
<i>Система терморегуляции</i>	
Незрелость гипоталамуса Относительно большая поверхность тела Отсутствие подкожно-жирового слоя и «изолирующего жирового слоя» сосудистой стенки Малые запасы бурого жира Недоразвитие потовых желез Повышенные потери тепла, сниженная теплопродукция; склонность к переохлаждению и перегреванию	Резкое ограничение колебаний температуры и влажности окружающей среды при выхаживании недоношенных Температурный режим при выхаживании: масса при рождении менее 1000 грамм – 34,5–35 °С, 1500–1700 грамм – 33–34 °С Влажность воздуха: 1–3-й день жизни – 80–90 %; 4–7-й день жизни – 70–80 %; 2-я неделя жизни – 60 %, 3–4-я недели жизни – 50 % При выхаживании используют метод «кенгуру» (ранний контакт «кожа к коже»)
<i>Нервная система</i>	
Характерны слабость, вялость, слабый крик (писк) Низкая двигательная активность Дифференцируются лишь основные борозды коры больших полушарий Боковые желудочки широкие, мозолистое тело тонкое и короткое Сосудистое ложе имеет вид беспорядочно разбросанной системы Отсутствует ауторегуляция мозгового кровотока Мозжечок развит слабо, имеет неглубокие борозды Нервы недостаточно миелинизированы, пучки нервных волокон редкие, распределены неравномерно	Ограничение воздействия болевых, тактильных, звуковых, световых и прочих раздражителей Темпы нервно-психического развития у здоровых недоношенных детей на протяжении первых 1,5 лет снижены, становление основных нервно-психических реакций как бы сдвинуто во времени на более поздний этап (оценка на постконцептуальный или скорректированный возраст) Характерная патология: внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, повышен риск детского церебрального паралича, задержки (нарушений) нервно-психического развития

Особенности	Значение
<i>Система органов дыхания</i>	
Узкие верхние и нижние дыхательные пути Податливая грудная клетка, горизонтальное расположение ребер Сниженные показатели функции внешнего дыхания, тахипноэ (ЧДД 60–80 в минуту) Недоразвитие альвеол, сети легочных капилляров, низкое содержание сурфактанта Недоразвитие дыхательного центра	Частые апноэ и периодическое дыхание Легкое возникновение затруднения носового дыхания в ответ на сухость воздуха в помещении (необходимо увлажнение воздуха) Характерная патология: респираторный дистресс-синдром новорожденных, бронхолегочная дисплазия, легочная гипертензия, бронхиальная астма
<i>Сердечно-сосудистая система</i>	
ЧСС 160–180 ударов в минуту, пульс лабильный, эмбриокардия Артериальное давление более низкое: систолическое 50–75 мм рт. ст., диастолическое 20–30 мм рт. ст. Гипертрофия правых отделов сердца	ЭКГ: правограмма, низкий вольтаж QRS, сглаженный интервал ST, Персистенция фетальных коммуникаций – открытый артериальный проток, открытое овальное окно
<i>Желудочно-кишечный тракт и пищеварение</i>	
Отсутствие или слабая выраженность глотательного и сосательного рефлексов Отсутствие комочков Биша Дефицит лизоцима, иммуноглобулинов Короткий, широкий пищевод Хорошо развит пилорический сфинктер Отсутствие соляной кислоты в желудке до 32-й недели гестации Низкая активность лактазы, липазы, амилазы Пониженная секреция желчных кислот	Основной принцип питания – осторожность и последовательность (парентеральное – энтеральное, сначала через зонд) Грудное молоко – самое оптимальное питание Обязательное проведение минимального энтерального (трофического) питания при полном парентеральном питании Использование энтерального кормления в максимально возможном объеме Обогащение рациона питания при естественном вскармливании с помощью обогатителя (фортификатора)

Особенности	Значение
	Использование при искусственном вскармливании только специализированных молочных смесей для недоношенных детей Характерная патология: срыгивания, лактазная недостаточность, некротизирующий энтероколит
<i>Эндокринная система</i>	
Снижены резервные возможности щитовидной железы, половых желез Процесс обратного развития фетальной зоны коры надпочечников заторможен	Характерная патология: транзиторный гипотиреоз Редкость полового криза после рождения Возможность развития надпочечниковой недостаточности
<i>Система эритронов</i>	
Низкая продукция эритропоэтина, низкие запасы железа Быстрое увеличение объема циркулирующей крови на фоне большого прироста массы тела по сравнению с доношенными Укороченный период жизни эритроцитов (35–50 дней) по сравнению с доношенными (60–70 дней) Замедленное переключение синтеза с фетального гемоглобина на гемоглобин взрослого типа	Характерная патология: ранняя и поздняя анемия недоношенных
<i>Противоинфекционная защита и иммунитет</i>	
Низкий уровень иммуноглобулинов, компонентов системы комплемента, фагоцитоза Легкая ранимость кожи	Высокая частота бактериальных, вирусных, грибковых инфекций, неонатального сепсиса
<i>Обмен веществ</i>	
Анаэробный гликолиз Метаболический ацидоз Гипогликемия Транзиторная гипераммониемия Гипофосфатемия Гипокальциемия	Необходимо учитывать при обследовании и своевременно корректировать Риск билирубиновой энцефалопатии при более низких показателях билирубина

**Основные заболевания и патологические состояния
у недоношенных детей и детей с экстремально низкой
и очень низкой массой тела при рождении
[по Антонову А.Г. с колл., 2007, с дополнениями]**

Системы органов	Заболевание, патологическое состояние	Последствия
Органы дыхания	• Респираторный дистресс-синдром • Синдромы утечки воздуха (пневмоторакс, интерстициальная эмфизема легких, пневмомедиастинум) • Бронхолегочная дисплазия • Апноэ и периодическое дыхание недоношенных	• Потребность в домашней кислородотерапии • Тяжелые инфекции нижних дыхательных путей • Персистирующая интерстициальная эмфизема легких • Повторные обструктивные бронхиты • Бронхиальная астма • Облитерирующий бронхолит • Хроническая обструктивная болезнь легких (у взрослых)
Органы пищеварения	• Плохая переносимость энтерального питания • Некротизирующий энтероколит • Недостаточная прибавка массы тела • Неонатальный холестаз	• Низкие массо-ростовые показатели • Синдром короткой кишки (после резекции в связи с некротизирующим энтероколитом) • Паховая грыжа
Иммунитет	• Врожденные инфекционные заболевания • Нозокомиальные инфекции • Неонатальный сепсис	• Частые рецидивирующие инфекционные заболевания
ЦНС	• Внутримозговые кровоизлияния • Перивентрикулярная лейкомаляция • Неонатальные судороги	• Детский церебральный паралич • Задержка (нарушения) нервно-психического развития, шизофрения • Гидроцефалия • Нарушения слуха

Системы органов	Заболевание, патологическое состояние	Последствия
	• Постгеморрагическая гидроцефалия	• Синдром внезапной смерти младенцев • Синдром дефицита внимания и гиперактивности
Орган зрения	• Ретинопатия недоношенных	• Слепота • Отслойка сетчатки • Миопия • Страбизм
Сердечно-сосудистая система	• Артериальная гипотензия, шок • Открытый артериальный проток • Легочная гипертензия	• Артериальная гипертензия
Почки	• Низкий объем клубочковой фильтрации, снижение канальцевой реабсорбции воды	• Артериальная гипертензия • Хроническая болезнь почек (у взрослых)
Кровь	• Постгеморрагическая анемия • Ранняя анемия недоношенных	• Поздняя анемия недоношенных
Эндокринная система	• Гипогликемия • Транзиторная гипотироксинемия • Дефицит кортизола	• Снижение резистентности к инсулину, ожирение, метаболический синдром • Остеопороз • У женщин, родившихся преждевременно, – угроза прерывания беременности и преждевременных родов
Опорно-двигательный аппарат	• Остеопения недоношенных • Уплотнение черепа (скафоцефалия) • Деформации позвоночника, голеностопных суставов	• Остеопороз • Нарушения осанки и походки

– **скорректированный возраст** — разница между хронологическим возрастом и числом недель от преждевременного рождения ребенка до ожидаемого срока родов (40 недель); например, у 12-месячного ребенка, родившегося на 28-й недели беременности, скорректированный возраст составляет 9 месяцев.

Для оценки физического развития недоношенных детей используют таблицы Intergrowth-21.

1.3. Масса тела при рождении, задержка внутриутробного роста плода и ее последствия

Масса тела при рождении – результат первого взвешивания новорожденного, зарегистрированный в течение первого часа жизни, служит одним из основных критериев определения срока гестации. Вместе с тем необходимо помнить, что причиной малой массы тела при рождении может быть не только недоношенность, но и задержка внутриутробного роста плода. Нормальная масса тела ребенка при рождении составляет 2500–4000 грамм. Распределение новорожденных в зависимости от массы тела при рождении и ее соответствия гестационному возрасту представлено в табл. 1.5.

Задержка внутриутробного роста (ЗВУР) плода встречается в разных странах с частотой 3,5–17 %, у недоношенных ЗВУР встречается в 3 раза чаще (18–24 %) по сравнению с доношенными и переносными детьми, у которых ее частота составляет 5–12 %, что связано с наличием общих этиологических факторов и патогенетических механизмов ЗВУР плода и невынашивания беременности. Перинатальная смертность в группе детей с ЗВУР плода в 3–5 раз превышает среднюю по региону.

**Распределение новорожденных в зависимости от массы тела
при рождении и ее соответствия гестационному возрасту**

Терминология	Определение
В зависимости от массы тела при рождении	
Малая масса при рождении	Ребенок любого срока гестации, имеющий при рождении массу тела менее 2500 грамм
Низкая масса при рождении	Ребенок любого срока гестации, имеющий при рождении массу тела менее 1500–2499 грамм
Очень низкая масса при рождении	Ребенок любого срока гестации, имеющий массу тела при рождении менее 1000–1499 грамм
Экстремально низкая масса при рождении	Ребенок любого срока гестации, имеющий массу тела при рождении 500–999 грамм
По соотношению массы/длины тела и гестационного возраста	
Задержка внутриутробного роста плода	Плод не достигает размеров нормального роста и характеризуется снижением массы и длины тела ниже нормативных показателей для соответствующего гестационного возраста ниже 10 перценталя
Новорожденный, малый или маловесный к гестационному возрасту	Масса тела и/или длина тела новорожденного ниже 2 стандартных отклонений или ниже 10 перценталя от показателей, нормативных в данной популяции для данного гестационного возраста
Новорожденный, крупный к сроку гестации	Ребенок, имеющий массу тела выше 90 перценталя для его гестационного возраста

ЗВУР одна из универсальных реакций плода на неблагополучие в период внутриутробного развития. Причинами ее могут быть материнские факторы, патология плаценты и плода (табл. 1.6).

При патологии со стороны матери и плаценты к ЗВУР плода приводит хроническая плацентарная недостаточность, проявляющаяся нарушением маточно-плацентарного и фетального кровотока, в результате чего нарушается диффузия кислорода, углекислого газа, мочевины, питательных веществ. ЗВУР сопровождается алкогольной эмбриофетопатией, а также табачным синдромом плода, возможным

Таблица 1.6

Этиологические факторы ЗВУР плода
[Шолин Р.А., Слитцер А.Р., 2011]

Со стороны матери	Со стороны плаценты	Со стороны плода
• Недостаточное или неполноценное питание • Экстрагенитальные заболевания (пре-eklampsия, гипертоническая болезнь, системные заболевания соединительной ткани, диабетическая вазопатия, врожденная или приобретенная тромбофилия, бронхиальная астма, цианотические пороки сердца, наследственные заболевания) • Средовые факторы (пребывание в высокой температуре, эмоциональное или физическое перенапряжение) • Лекарственные препараты или наркотики (варфарин, противосудорожные препараты, изотретиноин, курение, алкоголь, кокаин, героин) • Неблагоприятный исход предыдущей беременности/беременностей (самопроизвольный аборт, антенатальная гибель плода, ЗВУР плода, недонашивание, малая масса тела при рождении)	• Мозаицизм • Аномалии плацентации (предлежание, приращение) • Морфологические аномалии (малые размеры, двудольчатая или окруженная валиком плацента, краевое прикрепление пуповины, оболочечное прикрепление пуповины) • Приобретенные изменения (хориангиомы) • Отслойка (частичная) • Инфаркт (поражения, обусловленные заболеваниями матери: хроническая отслойка) • Инфекции (хорионит, хориоамнионит, фунгизит)	• Хромосомные аномалии (трисомия 13-й хромосомы – синдром Патау, трисомия 18-й хромосомы – синдром Эдвардса, трисомия 21-й хромосомы – синдром Дауна, моносомия по X хромосоме синдром Шерешевского–Тернера) • Наследственные синдромы (Рас-села–Сильвера, Корнелии де Ланге) • Врожденные пороки развития (анэнцефалия, врожденные пороки сердца, врожденная диафрагмальная грыжа, незаращение брюшной стенки, эмбриональная грыжа, пороки развития почек, множественные пороки развития) • Многоплодие (фето-фетальная трансфузия) • Инфекция (инфекции группы TORCH: токсоплазмоз, сифилис и некоторые вирусные, краснуха, цитомегаловирусная, герпетическая)

не только у активных, но и пассивных курильщиков. Одна выкуренная сигарета уменьшает кровоток в плаценте на 30 минут. Уменьшение массы тела ребенка при рождении зависит от числа выкуриваемых беременной сигарет и может составлять от 150 грамм (1–9 сигарет в день) до 250 грамм (20 сигарет в день).

В основе ЗВУР плода лежит универсальный типовой общий патологический процесс (хронический стресс), который часто сопровождается хронической внутриутробной гипоксией плода и следующими метаболическими и патофизиологическими изменениями:

- повышенной секрецией гормонов стресса, в том числе плацентой (АКТГ, глюкокортикостероиды, катехоламины);
- снижением секреции инсулина, инсулиноподобного фактора роста;
- активацией гликогенолиза и глюконеогенеза, в том числе из липидов (используется нейтральный жир подкожно-жировой клетчатки);
- гипогликемией, гипокальциемией, гипوماгнемией, гиперлипидемией, метаболическим ацидозом;
- централизацией кровообращения, полицитемией, гиперкоагуляцией.

Фенотипические проявления ЗВУР плода зависят от этиологии, длительности и времени воздействия повреждающего фактора. Нормальное развитие эмбриона и плода условно подразделяют на три фазы: 1) в первые 16 недель беременности рост плода в основном связан с клеточной гиперплазией; 2) с 16-й по 32-ю неделю – с гиперплазией и гипертрофией; 3) с 32-й недели – главным образом с гипертрофией клеток. В связи с этим выделяют две формы ЗВУР плода – симметричную (гипопластическую) и асимметричную (гипотрофическую), различия между ними представлены в табл. 1.7. ЗВУР также подразделяют по тяжести. Например, тяжесть асимметричной формы ЗВУР у доношенных детей позволяет оценить значение массо-ростового индекса (Кетле I): при I степени он

составляет 55–59 единиц, при II степени – 51–54, при III степени – ≤ 50 (у недоношенных детей тяжесть ЗВУР определяют по центильным шкалам). При наличии врожденных пороков развития говорят о диспластическом варианте ЗВУР плода.

Таблица 1.7

Характеристика симметричной и асимметричной ЗВУР плода

Характеристики	Симметричная	Асимметричная
Частота среди всех плодов с ЗВУР	20–30 %	70–80 %
Ведущие этиологические факторы	Генетические заболевания, инфекция плода	Фетоплацентарная недостаточность
Время возникновения	Ранние сроки гестации	Поздние сроки гестации
Патогенез	Клеточная гипоплазия	Клеточная гипотрофия
Данные УЗИ плода (окружность живота, бипариетальный размер головы, длина бедренной кости)	Пропорционально снижены	Снижение размера окружности живота при нормальных значениях остальных показателей
Масса тела, длина тела и окружность головы у новорожденного	Снижены все параметры	Снижена преимущественно масса тела при нормальных размерах роста и окружности головы
Разница окружности головы и груди (при ЗВУР у доношенных)	Менее 3 см	Более 3 см
Признаки недостатка питания	Слабо выражены	Сильно выражены
Врожденные пороки развития	Часто	Редко
Прогноз	Неблагоприятный	Благоприятный

Клинические характеристики ЗВУР плода при рождении:
 – большая голова, увеличение размеров большого родничка, раздражительность, возбудимость;

– отсутствие жировых комочков в области щек, тонкая, дряблая, сухая кожа, дряблые складки кожи (вид старого человека), слабая выраженность грудных желез, длинные ногти на руках, тонкая пуповина;

– руки и ноги крупные относительно туловища и тонкие, плоский ладьевидный живот, снижение количества мышечной и жировой массы.

Различные варианты ЗВУР плода встречаются у доношенных, недоношенных и переносимых новорожденных. Дети с ЗВУР имеют повышенный риск развития в периоде новорожденности различных патологических состояний и заболеваний, таких как нарушения терморегуляции, метаболические нарушения (нарушения обмена глюкозы и электролитов), перинатальная асфиксия и ее последствия (гипоксическо-ишемическая энцефлопатия, постгипоксическая кардиомиопатия, меконияльная аспирация, персистирующая легочная гипертензия, ишемия кишечника и некротизирующий энтероколит, острый тубулярный некроз и острое повреждение почек, бронхолегочная дисплазия, ранние и поздние неонатальные инфекции.

Однако последствия ЗВУР плода не ограничиваются периодом новорожденности или первым годом жизни. Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования показывают, что нарушение внутриутробного роста, связанное с недостаточным питанием, увеличивает частоту ожирения, ишемической болезни сердца (ИБС), инсулинорезистентности и ряда других заболеваний (артериальная гипертензия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, психические нарушения, остеопороз) во взрослой жизни. Первые доказательства важности внутриутробного питания для здоровья и продолжительности жизни человека были получены Дэвидом Баркером (D. Barker) в 1994 г., который сопоставил массу тела при рождении более 15000 жителей графства Хертфордшир (Великобритания), родившихся в

1928–1935 гг., с летальностью от ИБС и нарушением толерантности к глюкозе, распространенностью сахарного диабета 2-го типа. Согласно данной концепции, дефицит питания плода приводит к нарушению выработки инсулина в ответ на изменение концентрации глюкозы, а также способствует формированию программы регуляции артериального давления, липидного и углеводного обмена, определяющей в среднем возрасте развитие артериальной гипертензии, коронарной недостаточности, инсульта и инсулиннезависимого сахарного диабета, метаболического синдрома. Процесс влияния неблагоприятных факторов на ранних этапах развития плода и младенца на состояние структуры ткани, органов и их функционирование получил название **метаболического программирования**. Таким образом, здоровье взрослого программируется в течение первых 1000 дней жизни (внутриутробный период и первые два года). Механизмы метаболического программирования включают в себя следующие:

- снижение пролиферации некоторых клеток, например, β -клеток поджелудочной железы, уменьшение числа нефронов, что в последующем и ведет к развитию диабета или артериальной гипертензии;
- изменение экспрессии генов под действием модификации белков гистонов (эпигенетический механизм метилирования ДНК);
- нарушение структуры органов (например, ремоделирование миокарда, стенки бронхов, узость бронхов, легочная гипоплазия);
- нарушение гормональных соотношений.

1.4. Основные статистические показатели, используемые в перинатологии и неонатологии

Перинатальная смертность – число детей, родившихся мертвыми при сроке беременности более 22 недель (мертворожденные) плюс число умерших в первую неделю жизни (6 суток 23 часов 59 минут) на 1000 родившихся живыми и мертвыми. По данным Росстата коэффициент перинатальной смертности в 2023 г. составил в нашей стране 6,48 на 1000 родившихся живыми и мертвыми, мертворожденными были 5,25 на 1000 родившихся живыми и мертвыми, умершие в возрасте до 7 дней составили 1,23 на 1000 родившихся живыми.

Неонатальная смертность – число детей, умерших в течение первых полных 28 суток жизни из 1000 живорожденных.

Ранняя неонатальная смертность – число детей, умерших в течение первых полных 7 суток жизни (168 часов) из 1000 живорожденных.

Поздняя неонатальная смертность – число детей, умерших в период с 8 суток жизни до 28 суток жизни из 1000 живорожденных.

При анализе причин смерти 2 031 474 детей в 187 странах мира в период с 1980 по 2010 гг., проведенном R. Lozano с соавт. (2012), оказалось, что в структуре причин смерти новорожденных лидировали осложнения преждевременных родов (табл. 1.8).

Младенческая смертность – число детей, умерших в возрасте до 1 года на 1000 новорожденных за один год, складывается из показателей неонатальной и постнеонатальной (до 1 года) смертности. Младенческая смертность в России в 2023 г. по данным Росстата составила 4,2 на 1000 родившихся живыми.

Таблица 1.8

Структура причин смертности детей в возрасте 0–27 дней жизни
[Lozano R. с соавт., 2012]

Причина смерти	%
Осложнения, связанные с преждевременными родами	28,6
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ)	17,2
Сепсис и другие инфекционные заболевания новорожденных	17,0
Другие заболевания неонатального периода	11,1
Инфекции нижних дыхательных путей, в том числе	6,8
грипп	0,9
другие инфекции нижних дыхательных путей	1,0
пневмония	1,1
гемофильная инфекция	1,5
респираторно-синцитиальная вирусная инфекция	2,3
Врожденные аномалии, в том числе	6,4
синдром Дауна	0,1
другие хромосомные аномалии	0,3
дефекты нервной трубки	1,5
другие врожденные аномалии	2,0
врожденные пороки сердца	2,4
Диарейные заболевания, в том числе	2,7
амебиаз	0,03
другие сальмонеллезные инфекции	0,1
энтеротоксигенный эшерихиоз	0,2
шигеллез	0,2
холера	0,2
кампилобактериоз	0,3
энтеропатогенный эшерихиоз	0,3
криптоспоридиоз	0,4
другие диарейные заболевания	0,4
ротавирусная инфекция	0,7
Сифилис	2,1
Менингит и энцефалит	2,0
Другие инфекционные заболевания матери и новорожденного, нарушения питания	2,0
Столбняк	1,4
Другие неинфекционные заболевания	1,6
Травмы	1,0

Рекомендуемая литература к главе 1

1. Наглядная неонатология / под ред. Т. Лиссауэра, А.А. ФанарOFFа, Л. Майалла, Дж. ФанарOFFа; пер. с англ. под ред. И.И. Рюминой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 364 с.
2. Недоношенный ребенок: справочник / сост. Л.Н. Софронова, Л.А. Федорова. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. – 312 с.
3. Круг-Йенсен О.А., Макиева М.И., Тимофеева Л.А. Поздние недоношенные дети // Неонатология: национальное руководство: в 2 т. – Т. 1 / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 120–127.
4. Шабалов Н.П. Неонатология: учебник: в 2 т. – Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 720 с.
5. Шабалов Н.П., Шмидт А.А., Гайворонских Д.И. и др. Перинатология: учебник. – СПб.: СпецЛит, 2020. – 206 с.

ГЛАВА 2

ПОГРАНИЧНЫЕ (ТРАНЗИТОРНЫЕ) СОСТОЯНИЯ НОВорожденных

2.1. Адаптация и пограничные состояния новорожденных

После рождения ребенок попадает в новую окружающую среду – значительно снижена температура, появляются гравитация, новые раздражители (зрительные, тактильные, звуковые, вестибулярные), необходимы новый тип дыхания, новый путь поступления питательных веществ. Новорожденный адаптируется к новым условиям жизни.

Пограничные (переходные, транзиторные, адаптационные, физиологические) состояния новорожденных – изменения во всех системах органов, отражающие процесс адаптации (приспособления) к родам и внеутробным условиям жизни; часть из них имеют яркую клиническую манифестацию, другие представлены лабораторно-инструментальными феноменами (табл. 2.1). Для этих состояний, в отличие от анатомо-физиологических особенностей, характерно то, что они появляются при рождении или после родов, а затем проходят. Окончание неонатального периода совпадает по времени с окончанием транзиторных состояний. Всего данных состояний насчитывается около 50, при этом не обязательно наличие всех данных состояний у одного ребенка (табл. 2.2). Основоположителем их изучения в нашей стране и в мире был акад. А.Ф. Тур. Пограничными данные состояния называют потому, что, во-первых, они возникают на границе двух периодов жизни (внутриутробного и внеутробного) и, во-вторых, могут быть основой для возникновения определенных патологических состояний. По образному выражению, ребенок при рождении и в 28 суток жизни имеет больше различий, чем в 28 суток и в 18 лет. Искусство врача состоит в том, чтобы

дифференцировать те или иные клинические проявления у ребенка между пограничными, транзиторными, физиологическими состояниями и заболеваниями. Пограничные состояния – биологическая сущность неонатального периода. Данные состояния также называются физиологическими, поскольку не требуют лечения.

Таблица 2.1

Пограничные состояния новорожденных
[по Шабалову Н.П., 2020, с дополнениями и изменениями]

Система	Физиологическая перестройка в неонатальном периоде	Пограничные состояния	Проявления
Центральная нервная система	Адаптация к резко изменившимся условиям окружающей среды (звук, температура, гравитация и др. – «сенсорная атака»), болевым нагрузкам в родах	Родовой катарсис	Отсутствие движений, мышечного тонуса и рефлексов в первые секунды жизни
		Синдром только что родившегося ребенка	Появление крика, мышечного тонуса, флексорной позы
		Транзиторная неврологическая дисфункция	Синдром угнетения, преходящее косоглазие, нестойкий тремор, очаговые неврологические симптомы (не более 2)
Внешнее дыхание	Первый вдох, расширение легких, удаление фетальной легочной жидкости	Транзиторная гипервентиляция	Повышение легочной вентиляции в 1,5–2 раза
		Транзиторно повышенная частота дыхания типа «гасп»	Учащенное дыхание с затрудненным выдохом
Сердечно-сосудистая система	Перестройка кровообращения, прежде всего малого круга, печени в связи с изменениями газообмена	Транзиторное кровообращение (лево-правое шунтирование)	Цианоз нижних конечностей в первые часы после рождения

Система	Физиологическая перестройка в неонатальном периоде	Пограничные состояния	Проявления
	и отсутствием плацентарно-пуповинного кровотока и закрытием фетальных коммуникаций	Транзиторные гиперволемиа и полицитемия (без или с нарушениями микроциркуляции)	Повышение объема циркулирующей крови
		Транзиторные гиперфункция миокарда и нарушения его метаболизма	Изменения на ЭКГ: перегрузка предсердий, правого желудочка, снижение вольтажа зубцов
Пищеварение	Смена гемо- и амниотрофного питания на лакто-трофное, колонизация кишечника микробиотой	Транзиторный катар кишечника и дисбиocenоз	Частый стул темно-зеленого цвета со слизью, лейкоцитами, пятном обводнения на пеленке
Кожные покровы	Адаптация к более низкой температуре окружающей среды, тактильным раздражителям, микробной колонизации	Простая эритема	Гиперемия кожи
		Токсическая эритема	Полиморфная сыпь на фоне простой эритемы
		Физиологическое шелушение	Крупно- или мелкопластинчатое шелушение
		Мириа	Белые папулы на носу, щеках и лбу размером 1–2 мм
Органы мочеотделения	Адаптация к измененной гемодинамике, гормональному фону и большим потерям воды	Транзиторная олигурия	Выделение мочи менее 15–20 мл/кг/сут
		Транзиторная протеинурия	Белок в моче до 0,033 г/л
		Мочекислый инфаркт	Моча мутная, желто-кирпичного цвета

Система	Физиологическая перестройка в неонатальном периоде	Пограничные состояния	Проявления
Эндокринная система	Адаптация к «лишению» гормонов фетоплацентарного комплекса и выведению материнских гормонов	Половой криз	Симметричное нагрубание – увеличение молочных желез; слизистые выделения из половой щели, метроррагия; милиа; арборизация носовой слизи; отек наружных половых органов, умеренное гидроцеле
Обмен веществ	Перестройка в связи со стрессом и гипоксемией в родах, другим гормональным фоном, транзиторной недостаточностью паращитовидных желез, гиперфункцией поджелудочной железы, изменениями газообмена с гипероксией после рождения, новым видом питания и голоданием в первые дни жизни	Транзиторная потеря первоначальной массы тела	Снижение массы тела на 6–8 % по сравнению с массой тела при рождении
		Транзиторная гипогликемия	Снижение уровня глюкозы в крови
		Гипокальциемия	Снижение концентрации кальция в сыворотке крови до 2,2–2,5 ммоль/л
		Гипомагниемия	Снижение концентрации магния – до 0,66–0,75 ммоль/л
		Гипераммониемия	Повышение азота аммиака более 40–45 мкмоль/л; угнетение ЦНС, дыхательные расстройства, желтуха, внутрижелудочковые кровоизлияния, судороги, обезвоживание (у недоношенных)

Система	Физиологическая перестройка в неонатальном периоде	Пограничные состояния	Проявления
		Гипертирозинемия	Повышение уровня тирозина в сыворотке до 600 мг/д, угнетение, снижение двигательной активности, нарушения питания
		Транзиторный ацидоз	Метаболический или смешанный ацидоз: рН крови в момент рождения 7,27–7,29, ВЕ около – 10 ммоль/л
		Транзиторная гипотермия	Температура тела 35,5–35,8 °С
		Транзиторная гипертермия	Температура тела 38,5–39,5 °С
Гемопоз	Смена пластов кроветворных клеток и синтеза гемоглобина с фетального на взрослый тип	Повышенный эритропоэз и эритродиерез	Количество нормобластов в миелограмме в 1-й день жизни 18–41 %
		Транзиторная гипербилирубинемия	Повышение уровня непрямого билирубина в крови, иктеричность кожных покровов на 2–3-й день жизни
		Транзиторная активация миелопоза	Увеличение абсолютного числа нейтрофилов, палочкоядерных нейтрофилов

Таблица 2.2

**Средние частота встречаемости и сроки манифестации
некоторых пограничных состояний новорожденных**

Пограничные состояния	Частота встречаемости	Сроки появления	Сроки исчезновения
Транзиторная неврологическая дисфункция	44 %	Первые часы	28-й день
Транзиторная гипервентиляция	100 %	Первые часы	2–3-й день
Транзиторно повышенная частота дыхания типа «гаспинг»	100 %	Первые часы	5-й день
Транзиторный катар кишечника	100 %	2–4-й день	4–5-й день
Простая эритема	100 %	1-й день	5–7-й день
Токсическая эритема	30–60 %	24–72 часа	7–14-й день
Физиологическое шелушение	100 %	2–3-й день	10-й день
Гиперплазия слюнных желез	50–60 %	1–2-й день	28-й день
Милиумы	40–50 %	1–2-й день	7–14-й день
Транзиторный неонатальный пустулезный меланоз	0,2–5 %	При рождении	7–14-й день
Транзиторная олигурия	100 %	1-й день	3-й день
Транзиторная протеинурия	100 %	Первые дни	14-й день
Мочекислый инфаркт	25–30 %	Первые дни	3–5-й день
Транзиторная гиперфункция симпатoadреналовой системы, гипофиза, надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез	100 %	Первые дни	3–5-й день
Половой криз	65 %	3–5-й день	14–21-й день
Транзиторная гипогликемия	8–11 %	Первый час	4–5 часов
Транзиторная гипербилирубинемия	100 %, иктеричность кожных покровов у 60–70 %	2–3-й день	7–10-й день
Гипокальциемия	Редко	Конец 1-х суток жизни	7-й день

Пограничные состояния	Частота встречаемости	Сроки появления	Сроки исчезновения
Гипомагниемия	Редко	Конец 1-х суток жизни	4-й день
Гипераммониемия	До 50 % у глубоко недоношенных	2–3-й день	5–7-й день
Гипертирозинемия	5–10 %	5–7-й день	7–14-й день
Транзиторный ацидоз	100 %	При рождении	1–7-й день
Транзиторная потеря первоначальной массы тела	100 %	3–4-й день	10–14-й день
Транзиторная активация перекисного окисления липидов	100 %	В родах	4–7-й день
Транзиторная гипертермия	0,3–0,5 %	2–5-й день	3–7-й день
Транзиторная активация миелопозза	100 %	12–14 час	4-й день

Пограничные состояния проявляются вариательно у каждого ребенка (см. табл. 2.2). Характер, количество и длительность проявлений зависит от ряда факторов: особенностей течения беременности и родов, гестационного возраста при рождении, условий внешней среды после рождения, ухода, вскармливания. Например, у недоношенных детей пограничные состояния имеют ряд особенностей:

- транзиторная потеря массы тела в среднем составляет 10–15 %, восстановление первоначальной массы происходит позднее;
- длительно сохраняются транзиторные гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипераммониемия;
- быстро наступает и длительно сохраняется транзиторный ацидоз;

– транзиторная гипербилирубинемия длится до 14 суток, непрямая гипербилирубинемия, физиологичная для доношенных новорожденных, у недоношенных детей может вызвать билирубиновую энцефалопатию;

– в 2 раза реже, по сравнению с доношенными, отмечается мочекишный инфаркт;

– токсическая эритема, гиперплазия сальных желез встречаются редко;

– активация перекисного окисления липидов в условиях дефицита факторов антиоксидантной системы приводит к развитию заболеваний недоношенных детей, в основе которых лежит активация свободных радикалов (ретинопатия недоношенных, бронхолегочная дисплазия);

– до 36 недель постконцептуального возраста у недоношенных детей (при БЛД – до 40 недель постконцептуального возраста) сохраняется риск апноэ – эпизодов отсутствия дыхания более 20 секунд или меньшей продолжительности в случае брадикардии, десатурации.

2.2. Пограничные состояния со стороны центральной нервной системы

«Родовой катарсис». Термин «κάθαρσις» был предложен Аристотелем, что в переводе с древнегреческого языка означает очищение. Состояние ребенка в первые секунды после рождения характеризуется отсутствием движений, реакции на раздражители, мышечного тонуса, глоточного, сосательного, сухожильных и других рефлексов (см. приложение 1). В ответ на «болевого стресс» (при схватках позвоночник ребенка испытывает на 1 см² давление в 120 кг и более) в крови новорожденного резко повышаются уровни эндогенных опиатов – эндорфинов, энкефалинов, оказывающих выраженное обезболивающее действие (например, действие β-эндорфина во много раз превышает эффект морфина). Синтезу данных гормонов нейроэндокринными клетками ЖКТ способствует

раннее прикладывание к груди матери и начало энтерального питания. Значительную роль в катарсисе играет и гормон «забывания» окситоцин, который сводит к минимуму физиологическую депрессию новорожденного и родовой приступ страха. Согласно одной из гипотез, запуск родового акта начинается с активации синтеза и выброса окситоцина организмом плода.

Синдром только что родившегося ребенка. Данный синдром – результат выброса катехоламинов, преимущественно норадреналина, мозговым веществом надпочечников и ганглиями, расположенными паравертебрально. В результате у ребенка возникают глубокий вдох, крик, возбуждение шейных и лабиринтных тонических рефлексов (см. приложение 1) с формированием типичной флексорной позы и мышечного тонуса. В течение 5–10 минут ребенок очень активен, даже при ярком свете сохраняется мидриаз.

Импринтинг. От англ. imprint — «оставлять след, запечатлевать, печатать» – запечатление в памяти новорожденного отличительных черт воздействующих на него жизненно важных объектов. Понятие «импринтинг» у человека достаточно условно, так как до сих пор не доказано, что запечатлевает ребенок – образ матери или же отношение нового мира к нему – доброту, радость или же равнодушие и отторжение. Выкладывание на живот матери после рождения, раннее прикладывание к груди обеспечивает необходимый контакт новорожденного с матерью. Контакт с отцом в это время также желателен.

Транзиторная неврологическая дисфункция. С первых часов жизни новорожденного можно заметить сниженную реакцию на осмотр, преходящие косоглазие, плавающие движения глаз, тремор, незначительное изменение амплитуды периостальных рефлексов, повышение выше физиологического гипертонуса или снижение мышечного тонуса, снижение рефлексов Моро, Галанта, шагового и опоры рефлексов (см. приложение 1), появление очаговых

знаков (не более двух). Результат ЭЭГ-исследования соответствует степени зрелости мозга ребенка. Данные симптомы максимально выражены ко 2-м суткам жизни, затем постепенно угасают, в большинстве случаев симптомы полностью исчезают к концу периода новорожденности. Неврологические симптомы перинатальных гипоксических поражений центральной системы отличаются от симптомов транзиторной неврологической дисфункции полиморфностью клинической картины, умеренной манифестацией на 1-е сутки жизни, сглаживанием клинической картины на 2-е сутки и максимальными проявлениями к 4-м суткам с нарастанием очаговой симптоматики. Динамика развития симптомов в дальнейшем зависит от характера и тяжести поражения, у части пациентов остаточные проявления могут сохраняться пожизненно.

2.3. Пограничные состояния со стороны эндокринной системы

Родовой стресс и транзиторная гиперфункция желез внутренней секреции. Транзиторная гиперфункция желез внутренней секреции (гипофиза, надпочечников, щитовидной, поджелудочной желез) встречается у всех здоровых новорожденных в первые часы и дни жизни. Максимальный синтез катехоламинов и глюкокортикостероидов надпочечниками отмечается при рождении, в первые часы жизни. Затем синтез глюкокортикоидов надпочечниками у здоровых новорожденных снижается, минимальный уровень кортизола и кортикостерона отмечается на 3–5-й дни жизни, но со 2-й недели внеутробной жизни уровень кортизола в плазме крови устанавливается на значениях, соответствующих уровню взрослых. Со 2–3-го часа после рождения уменьшается секреция катехоламинов.

Акт родов – самое яркое проявление общего адаптационного синдрома (стресса). По определению Г. Селье, это «самое

короткое и самое опасное путешествие в жизни». В родах катехоламины, главным образом норадреналин, высвобождаются в основном из экстраадреналовой паравертебральной хромафинной ткани в ответ на прямую механическую стимуляцию (сдавление головы и туловища) в акте родов и на гипоксию. Концентрация катехоламинов при нормальных физиологических родах обязательно достигает уровня около 50 нМ/л (для сравнения – у взрослых даже при феохромоцитоме, оканчивающихся инсультом, эти цифры не превышают 35 нМ/л).

Гиперкатехоламинемия («катехоламиновый всплеск») играет важную роль в становлении нормального дыхания (расширение бронхиол, всасывание фетальной легочной жидкости), защите сердца и головного мозга (сердце плода в ответ на стресс отвечает не тахикардией, как у взрослых, а брадикардией, как у ныряющих животных – тюленя, моржа, морского льва), мобилизации запасов энергии и возникновении привязанности между матерью и ребенком. Высокая концентрация глюкокортикостероидов способствует закрытию открытого артериального протока. Таким образом, родовой стресс необходим для нормальной адаптации новорожденного.

Уровни тироксина и трийодтиронина в пуповинной крови и у новорожденного в первые минуты жизни ниже, чем в крови матери, а уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у ребенка в 3 раза выше. Более того, в течение первых 30 минут внеутробной жизни концентрация ТТГ у здорового новорожденного повышается в 5–6 раз, а затем резко снижается в последующие 3 часа, оставаясь достаточно высокой по сравнению с концентрацией в пуповинной крови.

Транзиторная недостаточность парашитовидных желез. При рождении парашитовидные железы развиты хорошо, функционально активны, но при достаточном трансплантарном транспорте кальция секреция паратгормона понижена. Увеличение концентраций паратгормона в сыворотке

крови новорожденного в ранний адаптационный период происходит одновременно со снижением концентрации кальция. Нормальный или повышенный уровень паратгормона у здоровых новорожденных устанавливается через 2–3 дня.

Половой криз. К проявлениям полового криза относятся нагрубание молочных желез, десквамативный вульвовагинит, кровотечение из влагалища, появление милиа, арборизация носовой слизи, гиперпигментация кожи вокруг сосков и мошонки у мальчиков, отек наружных половых органов, умеренное гидроцеле. Симметричное увеличение молочных желез происходит практически у всех девочек и у половины мальчиков на 3–4-й день жизни. Нагрубание желез нарастает постепенно, достигая максимума на 7–8-й день, чаще на фоне неизменной кожи, однако иногда появляется легкая гиперемия. Возможно появление серовато-белого отделяемого (его называли «молоко ведьм»). Лечение не требуется, при значительном нагрубании желез накладывают теплую стерильную повязку.

Для десквамативного вульвовагинита характерно появление слизистых выделений из половой щели у 60–70 % девочек в первые три дня жизни. Кровотечения из влагалища встречаются реже, у 5–10 % девочек, и появляются позже – на 5–8-й день жизни, длятся до 3 дней. Объем вагинальных кровотечений незначительный, лечения не требуют.

Под арборизацией носовой слизи понимают специфическую микроскопическую картину в виде «листа папоротника», которую можно увидеть при рассмотрении высушенной слизи у 20–40 % новорожденных.

Половой криз объясняется крайне высоким уровнем эстрогенов у новорожденных, фетальная кора надпочечников у которых при перинатальном стрессе производит дегидроэпиандростерон, переходящий в эстриол. Кроме того, после родов уровень эстрогенов быстро и значительно уменьшается, в десятки и сотни раз, что и приводит к отторжению слизистой оболочки матки и заставляет молочные железы реагировать на пролактин, концентрация которого в родах повышена.

2.4. Пограничные состояния со стороны органов дыхания

Легкие плода заполнены жидкостью, секретируемой эпителиоцитами, наличие определенного объема фетальной легочной жидкости – важный фактор нормального внутриутробного развития легких. Плод внутриутробно совершает дыхательные движения при закрытой голосовой щели для увеличения притока крови к сердцу, получая оксигенированную кровь из плаценты через пупочную вену. Метаболические изменения (гипоксемия, гиперкапния, ацидоз и др.), возникающие в родах, и внешнее воздействие на плод активируют ретикулярную формацию, нисходящее влияние которой на дыхательный центр приводит к осуществлению первого вдоха. В первые 3 часа жизни основная часть дыхательных движений происходят по типу «гасп» – с глубоким вдохом и затрудненным выдохом. Минутная легочная вентиляция у новорожденного на протяжении первых 2–3 дней жизни в 1,5–2 раза больше, чем у более старших детей. Транзиторная гипервентиляция, характер дыхания (с затрудненным выдохом) и частота дыхания – 40–60 в минуту способствуют расправлению легких и эвакуации фетальной легочной жидкости из них, снижению сосудистого сопротивления легких и закрытию фетальных коммуникаций между малым и большим кругами кровообращения и направлены на компенсацию ацидоза при рождении. На это же направлены наблюдающиеся у 2/3 новорожденных в первые часы жизни апноэ. Показатели SpO_2 возрастают в норме с 60–65 % при рождении до 90–95 % к 10 минуте жизни.

2.5. Пограничные состояния со стороны сердечно-сосудистой системы

Транзиторное кровообращение. Систему кровообращения плода отличают наличие плацентарного кровообращения,

фетальных шунтов между камерами сердца и крупными сосудами (открытое овальное окно, открытый артериальный и венозный протоки), высокий минутный объем большого круга кровообращения (вследствие существования право-левых шунтов) по сравнению с минутным объемом малого круга (нефункционирующие легкие, заполненные жидкостью и обладающие высоким сопротивлением кровотоку); практически одинаковое (низкое) кровяное давление в легочной артерии и аорте.

Внутриутробно функционируют два параллельных круга кровообращения, что позволяет при необходимости легко перераспределять потоки крови между правой и левой половинами сердца. Следует отметить, что в аорту и легочный ствол поступает смешанная артериовенозная крови с примерно одинаковым PaO_2 . Основную роль в кровоснабжении нижней половины туловища и плаценты выполняет правый желудочек, что отражается на ЭКГ в виде преобладания потенциалов правого желудочка, на ЭхоКГ – увеличением размера правого желудочка по сравнению с левым. После рождения ребенка происходят существенные изменения в гемодинамике: прекращается плацентарное кровообращение, в легких начинается осуществляться газообмен, закрываются фетальные коммуникации. Малый и большой круги кровообращения становятся последовательными.

После первого вдоха давление внутри грудной полости становится на 40–50 мм рт. ст. ниже атмосферного, что облегчает поступление воздуха в нее. Растяжение газами легких вызывает значительное уменьшение сопротивления в легочных сосудах, что приводит к увеличению кровотока легких в 8–10 раз, вследствие чего меняется давление в камерах сердца, изменяется нагрузка на правый и левый желудочек. Таким образом, начало легочного дыхания способствует закрытию фетальных коммуникаций.

Артериальный проток начинает закрываться приблизительно через 10–15 минут ввиду сокращения гладких мышц в

стенке протока в ответ на снижение концентрации простагландинов и повышение PaO_2 крови. Этот процесс может длиться в течение 24-48 часов, в течение этого времени может возникать сброс крови как слева направо, так и наоборот (реже), возможен шунт в обоих направлениях. Анатомическое закрытие артериального протока, обусловленное деструкцией эндотелия, пролиферацией клеток под интимой сосудов и формированием соединительной ткани, происходит в большинстве случаев к 8-й неделе.

Открытое овальное окно закрывается вскоре после рождения (захлопывается клапан вследствие выравнивания давления между предсердиями) – к 4–5-му дню оно сохраняется у 47 % детей, а анатомическая облитерация отверстия происходит к 1–2-му годам жизни.

Пупочные артерии сокращаются довольно быстро (через 15 секунд в них насчитывается более 15 спазмированных участков, а через 45 секунд их считают уже функционально закрытыми).

Функциональное закрытие венозного протока происходит через 2–3 дня, анатомическое – через 3 недели.

Транзиторная гиперволемиа. Возникновение транзиторной гиперволемии объясняется всасыванием большей части фетальной легочной жидкости в кровь и лимфу, интенсивной секрецией антидиуретического гормона сразу после рождения, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови (ОЦК). Также ОЦК в первые минуты жизни существенно зависит от времени пережатия пуповины, объема плацентарной трансфузии. Объем плацентарной трансфузии максимален при перевязке пуповины после прекращения ее пульсации, то есть через 3–5 минуты, и может составлять, по данным разных авторов, от 20 до 35 мл/кг массы тела ребенка. Объем плацентарной трансфузии зависит от положения пуповины по отношению к ребенку в момент перевязки (выше или ниже его уровня). Исчезает транзиторная гиперволемиа во второй половине первых суток жизни.

Транзиторное нарушение метаболизма миокарда. Сразу после рождения у большинства новорожденных регистрируются на ЭКГ нарушения метаболизма миокарда, не требующие специфической терапии. Причинами этих изменений являются перестройка гемодинамики после рождения, метаболические нарушения (ацидоз и гиперкапния), сгущение крови при одновременном высоком уровне адреналина. На ЭКГ регистрируют: нарастание перегрузки предсердий; перегрузку правого желудочка; снижение вольтажа зубцов; нарушение процессов реполяризации; блокаду правой ножки пучка Гиса. Это сопровождается транзиторным увеличением размеров сердца и приглушением тонов, тахикардией.

2.6. Пограничные состояния со стороны желудочно-кишечного тракта

Транзиторный дисбиоз. До недавнего времени считалось, что ЖКТ здорового доношенного новорожденного стерилен, однако полученные доказательства внутриутробной бактериальной транслокации и обнаружение микробной рибосомальной РНК в меконии новорожденных подтвердили, что кишечник младенца колонизирован представителями нормальной микрофлоры еще до рождения. Выявление липополисахарида бактерий в пуповинной крови недоношенных новорожденных свидетельствует о наличии процесса внутриутробной транслокации, в норме сопровождающегося формированием иммунологической толерантности к нормальным представителям микрофлоры (в крови не обнаруживают антигена к бифидо- или лактобактериям). Активная колонизация ЖКТ новорожденного бактериями начинается сразу же после рождения. У здоровых доношенных новорожденных бактерии колонизируют поверхности слизистой оболочки и кишечник последовательно.

В колонизации кишечника ребенка микрофлорой выделяют четыре фазы. Фаза I продолжается от рождения до

2 недель. В это время в кишечнике преобладают стрептококки и бактерии кишечной группы. Грамположительные неспорообразующие анаэробы появляются позже и включают в основном бифидо- либо лактобактерии в зависимости от вида вскармливания – грудного или искусственного соответственно. Обнаруживаются также *Clostridium spp.* и *Bacteroides spp.*, но в меньших количествах, чем на поздних этапах постнатального развития.

Фаза II продолжается с конца I фазы до начала введения в рацион твердой пищи. Во время фазы II постепенно увеличивается количество *Bacteroides spp.*

Фаза III занимает оставшееся время между началом введения прикорма и полным прекращением кормления грудью. Этот этап продолжается до тех пор, пока флора ребенка полностью не сформируется (IV фаза).

Микробная колонизация у младенцев может быть подвержена значительному влиянию экзогенных факторов, включая способ родоразрешения (через естественные родовые пути или путем операции кесарева сечения), тип вскармливания, использование антибиотиков и особенности введения прикорма. Транзиторный дисбиоз – физиологическое явление, но при несоблюдении санитарно-эпидемического режима, искусственном вскармливании, дефектах ухода формирование нормальной микробиоты затягивается, что может являться основой для наложения вторичной инфекции или активации эндогенной патогенной флоры, заболевания ребенка.

Транзиторный катар кишечника (синонимы: физиологическая диспепсия новорожденных, переходный катар кишечника). Проявляется нарушением стула у новорожденного, обычно с 3–4-го дня жизни. Стул в этот период жизни называется переходным (участки разного цвета: белого, желтого, зеленого; жидкий, водянистый, с комочками, слизью; более частый – до 4–6 раз в сутки и более). Длится это состояние обычно 2–4 дня, затем стул становится желтым и кашицеобразным. Изменение характера стула обусловлено

транзиторным дисбиозом, переходом на лактотрофный тип питания, реакцией кишечника на новый состав пищи. О катаральной реакции слизистой кишечника говорит появление в кале почти всех новорожденных большого количества муцина.

2.7. Пограничные состояния со стороны кожных покровов

Простая эритема. Реактивная гиперемия кожи в ответ на удаление первородной смазки и проведение первой ванны. Максимально выражена на 2-е сутки жизни, исчезает к концу первой недели жизни.

Токсическая эритема. Мелкие плотные белесоватые папулы и пустулы размером 1–4 мм, расположенные на фоне гиперемии преимущественно на туловище, конечностях и в области промежности. В очагах высыпаний при микроскопии содержимого везикул и папул обнаруживают эозинофилы. Этому можно представить следующее объяснение. После родов отмечается эозинопения в крови, эозинофилы инфильтрируют кожу как результат действия глюкокортикостероидов при родовом стрессе (хоуминг эозинофилов). Альтернативная теория связывает развитие токсической эритемы с избыточной реакцией кожной иммунной системы на микробную колонизацию. Сыпь постепенно угасает через 2–3 дня после появления.

Физиологическое шелушение. Крупно- или мелкопластинчатое шелушение (десквамация) чаще на животе и груди, возникает на 3–5-й день жизни после угасания простой эритемы, более выражена у переносенных детей. Проходит самостоятельно. Необходимо дифференцировать с ихтиозом.

Физиологическая желтуха. Регистрируется у 60–70 % новорожденных. Развивается вследствие гемолиза эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин, и недостаточной

конъюгационной способности печени. Желтушное окрашивание кожи возникает через 24–36 часов после рождения (при уровне билирубина свыше 68 мкмоль/л), усиливается у доношенных до 4–5-го дня и начинает угасать к 7–10-му дню, полностью исчезая к 3-й неделе жизни. Максимальная концентрация общего билирубина составляет у доношенных новорожденных ≤ 256 мкмоль/л на 3–4-е сутки (у недоношенных ≤ 171). При физиологической желтухе общий билирубин крови повышен за счет непрямой фракции, в клиническом анализе крови отмечают нормальные значения гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов. Относительная доля прямой фракции сывороточного билирубина менее 20 %. Никаких других отклонений кроме желтого окрашивания кожных покровов и непрямой гипербилирубинемии у ребенка не обнаруживают (подробнее см. параграф 8.6).

Родовая опухоль. Родовая опухоль представляет собой отек мягких тканей подлежащей части. Отечность часто распространяется за пределы швов черепа и может захватывать одновременно несколько костей. В месте отека могут обнаруживаться кровоизлияния различной формы и величины в зависимости от силы и продолжительности давления на ткани во время родов. При головном предлежании родовая опухоль может определяться на затылке, теменной или лобной части. Иногда наблюдаются кровоизлияния в конъюнктиву и сетчатку глаза. Родовая опухоль безболезненная на ощупь, как правило, рассасывается через 2–3 дня после рождения ребенка.

Гиперплазия сальных желез. Белые папулы на носу, щеках и лбу размером 1–2 мм, которые образуются вследствие гиперплазии сальных желез, скопления кератина и секрета сальных желез в сально-волосных фолликулах. Обычно исчезают в течение первого месяца жизни, возможны до 4–6 месяцев у детей на грудном вскармливании из-за продолжающейся андрогенной стимуляции.

Милиумы. Множественные белые или желтые поверхностные мельчайшие кистовидные элементы (рис. 22.1 на вклейке). Представляют собой мелкие эпидермальные кисты, развивающиеся из салльных желез vellusных волос, самостоятельно исчезают через 1–2 недели. Необходимо дифференцировать от кристаллической потницы, появлению которой способствуют перегревание и повышенная влажность. В области средней линии твердого неба у 60–70 % новорожденных наблюдаются беловатые папулы, являющиеся эквивалентом милиумов и получившие название «жемчужины Эпштейна». Возникающие в области зубной пластинки сходные образования называются узелками Бона.

Транзиторный неонатальный пустулезный меланоз. Высыпания на лбу, грудной клетке и конечностях, которые могут присутствовать при рождении или появляются на первой неделе жизни. Сначала высыпания имеют вид поверхностных пустул, которые лопаются в течение 48 часов, становятся плотными, выступают над поверхностью кожи и покрыты корочкой, оставляют после себя мелкие пигментированные пятна. Гиперпигментированные пятна могут исчезать лишь к 3 месяцам. В мазке из содержимого везикул преобладают нейтрофилы. Заболевание редко наблюдается у детей белой расы (0,2 %), в то время как его частота у темнокожих детей составляет 4–5 %. Развитие транзиторного неонатального пустулезного меланоза связывают с микробной колонизацией кожи.

Симптом Арлекина. Выраженное отличие в окраске половины тела ребенка (одна половина бледная, а другая гиперемирована) с четкой границей между ними. Продолжительность – несколько минут. Предполагаемый механизм – нестабильность сосудистого тонуса. Доброкачественное состояние.

2.8. Пограничные состояния со стороны почек

Ранняя неонатальная олигурия. Под олигурией понимают выделение мочи в сутки в количестве менее 15 мл/кг. Данное транзиторное состояние встречается у всех здоровых новорожденных первых 3-х суток жизни и обусловлено повышенным выделением антидиуретического гормона.

Транзиторная протеинурия. Наблюдается также у всех здоровых новорожденных вследствие повышенной проницаемости эпителия клубочков и канальцев.

Мочекислый инфаркт. Развивается у 25–30 % доношенных детей в первую неделю жизни из-за отложения кристаллов мочевой кислоты в просвете собирательных трубочек. Источником мочевой кислоты, оказывающей в это время стимулирующее влияние на нервную систему, служат пуриновые и пиримидиновые основания, которые образуются при распаде клеток вследствие катаболической направленности обмена веществ, в основном лейкоцитов, под влиянием гормонов родового стресса. Выделение мочевой кислоты с мочой более чем в 3 раза превышает выделение мочевой кислоты у здоровых взрослых. Моча становится мутноватой, желто-кирпичного цвета, окрашивает подгузник. При микроскопии осадка мочи обнаруживают лейкоциты, гиалиновые и зернистые цилиндры, эпителий.

2.9. Пограничные состояния со стороны обмена веществ

Катаболическая направленность обмена веществ. Недостаточный объем питания в первые дни жизни, который не покрывает расход килокалорий на основной обмен (50 ккал/кг/сутки), и избыток гормонов стресса обуславливают катаболическую направленность обмена веществ у всех новорожденных в первые дни жизни. Усиленный катаболизм

наиболее выражен в лейкоцитах, эритроцитах и поперечнополосатых мышцах. Распад белков и жиров необходим для адаптации.

Транзиторная потеря первоначальной массы тела. В первые дни жизни ребенок теряет 6–8 % от первоначальной массы тела из-за обезвоживания вследствие голодания, потерь воды с дыханием (перспирационные потери) и потом. Максимальная убыль первоначальной массы тела обычно наблюдается на 3–4-й, реже на 5-й день. Если потеря массы составляет более 10 % у доношенного ребенка, это свидетельствуют о заболевании или о нарушениях выхаживания ребенка. Восстановление массы тела при рождении обычно наступает к 6–7-му дню жизни у 75–80 % новорожденных, к 10-му дню – у всех здоровых детей. Оптимальный тепловой режим, раннее прикладывание к груди матери, грудное вскармливание «по требованию» в условиях совместного пребывания матери и ребенка, своевременное выявление гипогалактии – главные методы восстановления массы тела новорожденного. При раннем прикладывании к груди, кормлении «по требованию» транзиторная потеря первоначальной массы тела смягчается.

Транзиторная гипотермия. В первые полчаса после рождения температура тела ребенка снижается на 0,3 °C в минуту (транзиторная гипотермия), что является результатом стрессового ограничения периферического кожного кровотока, а к 5–6 часам жизни происходит ее нормализация. Для профилактики гипотермии новорожденного укутывают в стерильную подогретую пеленку, промокают ею для предотвращения потерь тепла при испарении околоплодных вод с кожи, затем помещают под источник лучистого тепла на подогреваемый столик, поддерживают температуру воздуха в родильном зале не меньше 24–25 °C.

Транзиторная гипертермия. Транзиторная гипертермия возникает на 3–5-й день жизни ребенка, температура тела при этом может повышаться до 38,5–39,5 °C и выше. Ребенок беспокоен, жадно пьет, у него отмечаются признаки

обезвоживания. Способствуют развитию транзиторной гипертермии перегревание (при температуре воздуха в палате для здоровых доношенных новорожденных выше 24 °С, расположение кроватки ребенка рядом с батареей отопления или под прямыми солнечными лучами и т.д.), обезвоживание, катаболическая направленность обмена веществ, залповый липолиз бурого жира под действием норадреналина.

Транзиторная гипераммониемия. Транзиторная гипераммониемия – повышение концентрации азота аммиака выше 40–45 мкмоль/л, обычно на 2–3-е сутки жизни. Данное переходное состояние чаще наблюдается у недоношенных и детей, перенесших гипоксию. У части пациентов транзиторная гипераммониемия не сопровождается клиническими проявлениями, у других отмечаются симптомы угнетения ЦНС, внутричерепные кровоизлияния, дыхательные расстройства, алкалоз, желтуха, судороги, обезвоживание. В таких случаях может требоваться проведение ИВЛ, заменного переливания крови и перитонеального диализа.

Транзиторная гипертирозинемия. Повышение уровня тирозина в крови начинается в конце первой недели жизни вследствие отставания созревания фермента парагидроксифенилпируватдиоксигеназы, необходимого для его дальнейшего метаболизма тирозина. Максимальная концентрация тирозина может отмечаться к концу первого месяца. Риск развития гипертирозинемии выше у недоношенных, детей на искусственном вскармливании с потреблением белка более 3 мг/кг/сут, при гиповитаминозе С. При появлении клинических проявлений (угнетение, снижение двигательной активности, нарушения питания) назначается аскорбиновая кислота, благодаря которой активируется фермент парагидроксифенилпируватдиоксигеназа. У большинства детей данное переходное состояние протекает бессимптомно.

Активированные гликолиз, гликогенолиз. Снижение уровня глюкозы у новорожденного в первые часы и дни жизни объясняется физиологическим голоданием, отсутствием

запасов гликогена и особенностями функциональной активности желез внутренней секреции (гипофиз, надпочечники, поджелудочная железа). Достаточно активная секреция инсулина препятствует активации глюконеогенеза, в то время как глюкоза интенсивно потребляется тканями. Неонатальная гипогликемия диагностируется при уровне глюкозы менее 2,6 ммоль/л.

Активированный липолиз. При недостатке углеводов жиры являются альтернативным источником энергии, однако в таких условиях их окисление происходит неполностью и приводит к повышению уровня не только жирных кислот, но и кетоновых тел. Активация липолиза происходит в буром жире, являясь основным средством мобилизации энергии.

Транзиторный ацидоз. В родах у всех детей вследствие гипоксемии во время схваток развивается метаболический ацидоз. Показатели рН крови снижаются до 7,27–7,29 (норма 7,25–7,45), дефицит оснований ВЕ достигает 10 ммоль/л (норма 0 ± 2 ммоль/л). Нормализация данных показателей наблюдается к концу первых суток и к концу первой недели жизни соответственно.

Транзиторная активация перекисного окисления липидов. Лабораторно повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов (диенов, диенкетонов, малонового диальдегида) выявляется у всех новорожденных. В то же время в крови у ребенка повышен уровень фермента-антиоксиданта супероксиддисмутазы, которая защищает клетки от воздействия свободных радикалов. Активность перекисного окисления липидов и супероксиддисмутазы нормализуется во второй половине первой недели жизни. Транзиторная активация перекисного окисления липидов способствует уменьшению транзиторной гипербилирубинемии.

Транзиторные гипокальциемия и гипوماгнемия. Снижение уровня кальция и магния в крови в первые двое суток возможно у многих детей из-за увеличения секреции кальцитонина на фоне функционального гипопаратиреоидизма.

К концу 1-х суток жизни концентрация кальция падает до 2,2–2,25 ммоль/л и держится на данном уровне в течение 2 дней; магния – до 0,66–0,75 ммоль/л, постепенная нормализация данного показателя происходит через 4–5 дней. Клиническая симптоматика при этом развивается редко.

2.10. Пограничные состояния со стороны системы гемостаза

В системе гемостаза к моменту рождения отмечают относительно низкую активность и дефицит факторов свертывания, зависящих от витамина К (II, VII, IX, X). Причина данного переходного состояния – низкая синтетическая функция печени. Незрелость системы гемостаза может быть причиной развития геморрагической болезни новорожденных. Количество тромбоцитов практически не отличается от такового у взрослых, однако их способность к адгезии и агрегации в первые дни жизни низкая. Таким образом, у новорожденного ребенка может иметь место риск как кровотечения, так и тромбоза вследствие особенностей системы гемостаза. По образному выражению проф. Н.П. Шабалова, «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 геморрагий».

2.11. Пограничные состояния неонатального гемопоэза

Транзиторная полицитемия. Все новорожденные первых нескольких дней жизни имеют полицитемические показатели периферической крови. В первые часы жизни происходит гемоконцентрация (максимально к 4–6 часам): нарастание уровня гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов, увеличение гематокритного числа. Полицитемию диагностируют у новорожденных, имеющих венозное гематокритное

число 0,65 и выше или уровень гемоглобина 220 г/л и более. Выраженность этих изменений зависит от условий внутриутробного развития, характера течения родов, объема плацентарной трансфузии и др.

Повышенный эритропоэз. Эритропоэз у новорожденных протекает в 5 раз интенсивнее, чем у более старших детей и взрослых в ответ на активное разрушение эритроцитов (эритродиерез), содержащих фетальный гемоглобин, перенесенную гипоксию в родах. Количество нормобластов в миелограмме в первый день жизни – 18–41 %, на 7-й день – уже 12–15 %. Концентрация эритропоэтина в крови высокая, в дальнейшем синтез эритропоэтина снижается, пропорционально уменьшается продукция эритроцитов.

Повышение активности миелопоэза и снижение активности лимфопоэза. В первые дни жизни в лейкоцитарной формуле периферической крови наблюдают лейкоцитоз, сдвиг влево вследствие преобладания нейтрофилов. Высокую активность миелопоэза можно объяснить высоким содержанием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора; повышенным освобождением нейтрофилов из костного мозга и тканевого депо; влиянием стрессовых гормонов (кортизола и адреналина) на высвобождение нейтрофилов. Максимум нейтрофилов выявляется в крови к 12–14-му часу жизни, в дальнейшем, к концу 1-й недели, интенсивность миелопоэза снижается. Несмотря на повышенное содержание нейтрофилов у новорожденных, их функция снижена вследствие уменьшения активности опсонинов плазмы. Одновременно с повышенной активностью миелопоэза в первые 3 дня жизни можно наблюдать снижение интенсивности лимфопоэза. Уровень лимфоцитов в крови максимально снижен на 3-й день жизни ввиду разрушения большого количества лимфоцитов. На 4–5-й день жизни число нейтрофилов и лимфоцитов примерно одинаковое (так называемый «первый перекрест» лейкоцитарной формулы), затем происходит резкая активация и доминирование лимфопоэза и количество лимфоцитов

становится выше нейтрофилов. «Второй перекрест» в лейкоцитарной формуле периферической крови происходит в возрасте 3–5 лет, в среднем в 4 года. Это получило название правила «четырёх четверок»: в 4 дня жизни и в 4 года жизни процент содержания нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови составляет 44 %, в этом интервале в крови преобладают лимфоциты.

2.12. Пограничные состояния со стороны иммунной системы

Транзиторный возраст-специфический неонатальный иммунодефицит. Иммунная система новорожденного находится в состоянии физиологической депрессии, которая защищает ребенка от развития чрезмерной активации при контакте с огромным числом антигенов. Транзиторный иммунодефицит развивается вследствие перенесенного родового стресса, изменения гормонального фона в рода, массивной антигенной стимуляции (колонизации микроорганизмами) сразу после рождения, окончания поступления через плаценту биологически активных веществ и гуморальных факторов иммунитета, содержащихся в крови матери, голодания в первые дни жизни.

Для транзиторного неонатального иммунодефицита характерны:

- транзиторная гипогаммаглобулинемия собственных IgG (общее количество IgG суммарно близко к норме, однако весь IgG почти полностью поступает к плоду от матери через плаценту и постепенно подвергается катаболизму);
- концентрация IgM, IgA снижена;
- высокое абсолютное содержание Т-лимфоцитов и Т-супрессоров при низкой активности НК-клеток (естественных киллеров);
- несоответствие CD-маркеров лимфоцитов и их хелперной или супрессорной функции, все Т-лимфоциты несут

маркер незрелости CD45-RA, исчезающий в зрелых клетках, есть клетки с двойными маркерами CD4 и CD8;

- понижена концентрация в крови фибронектина и γ -интерферона (1/3–1/2 от уровня взрослых);

- пониженная концентрация в крови компонентов как классического, так и альтернативного пути активации комплемента, особенно последнего, и отсюда сниженная опсонизирующая способность крови;

- повышенное количество нейтрофилов в крови при снижении пролиферации и пула хранения в костном мозге, низкая способность костного мозга выбрасывать в кровь нейтрофилы при тяжелых инфекциях, в частности сепсисе;

- сниженная двигательная активность нейтрофилов (хемотаксис, хемокинез) и наличие в сыворотке крови ее ингибиторов, дефект мембранных протеинов, дефицит свободного кальция в нейтрофилах и их способности активировать образование энергии в ответ на инфекцию, пониженная активность завершенного фагоцитоза;

- содержание пропердина, С3-компонента комплемента, Т-хелперов снижено;

- поляризация Т-хелперов в стороны Т-хелперов 2-го типа.

Все это объясняет повышенную чувствительность к инфекциям, особенно перинатальным. В связи с этим важным является ранний контакт матери и ребенка «кожа к коже», контроль за состоянием окружающей среды. Важнейшими факторами защиты новорожденного от инфекций являются материнские трансплацентарные IgG, секреторный IgA и другие многочисленные защитные факторы молозива и материнского молока.

Синдром системного воспалительного ответа. У новорожденного в первые 48 часов жизни повышена концентрация прокальцитонина, независимо от наличия бактериальной инфекции.

Рекомендуемая литература к главе 2

1. Фесенко Ю.А., Чурилов Л.П., Худик В.А. Неврозы и стресс. – СПб.: Фолиант, 2018. – С. 144–157.
2. Хегер П. Детская дерматология / пер. с нем. – М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013. – 648 с.
3. Шабалов Н.П. Перинатальный опыт адаптации к внеутробной жизни. Актовая речь // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 9–21.
4. Шабалов Н.П. Неонатология: учебник: в 2 т. – Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 720 с.

ГЛАВА 3

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ АСФИКСИЯ И ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ, ПЕРВИЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

3.1. Определения

Перинатальная асфиксия (синонимы: асфиксия новорожденного, острое/критическое ante- или интранатальное событие) – критическая недостаточность кислорода до и во время родов и нарушение газообмена в легких после рождения ребенка, приводящие к гипоксемии, гиперкапнии и метаболическому, или смешанному, ацидозу, депрессии дыхания и кровообращения. Термин «асфиксия новорожденного» – неточный, поскольку в переводе с греческого означает «беспульсие», а дети без пульса обычно мертворожденные.

Недостаточное поступление кислорода в ткани головного мозга (гипоксия) при асфиксии приводит к ишемии мозга, гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ), являющейся неотъемлемой частью перинатальной асфиксии.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (синонимы: постаноксическая энцефалопатия, гипоксическое перинатальное поражение головного мозга) – это совокупность неврологических симптомов у новорожденного ребенка в результате перинатальной асфиксии. Повреждение головного мозга, обусловленное гипоксией, в дальнейшем приводит к двигательным нарушениям, самым серьезным из которых является детский церебральный паралич (ДЦП), судорогам (см. приложение 2), расстройствам психического развития и другим видам церебральной недостаточности, включая умственную отсталость (интеллектуальную недостаточность). 3–23 % случаев ДЦП вызвано ГИЭ.

В ряде случаев перинатальная асфиксия развивается на фоне **хронической внутриутробной гипоксии плода** – патологического состояния плода, развивающегося при недостаточном снабжении кислородом его тканей и органов или неадекватной утилизации ими кислорода.

Последствиями перенесенной гипоксии-ишемии головного мозга у недоношенных детей также могут быть внутричерепные кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция (подробнее см. гл. 15).

Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) – наиболее частый вариант поражения ЦНС гипоксического генеза у недоношенных детей вследствие повреждения эмбриональной ткани (зародышевого, герминального или герминативного матрикса), содержащейся в желудочках головного мозга.

Перивентрикулярная лейкомаляция – некроз и/или глиоз белого вещества головного мозга, обусловленный перинатальными причинами и локализующийся преимущественно в областях, прилегающих дорсально и латерально по отношению к наружным краям боковых желудочков.

3.2. Эпидемиология

Тяжелая ante- и интранатальная асфиксия является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Эффективная первичная реанимация и стабилизация состояния новорожденных в родильном зале позволяет существенно снизить неблагоприятные последствия перинатальной гипоксии. Частота рождения детей в асфиксии составляет 1–1,5 %, у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 36 недель – 9 %. Частота тяжелой перинатальной асфиксии (смерть или тяжелые неврологические последствия) варьирует от 1–3 до 5–10 на 1000 живорожденных в развитых и развивающихся странах соответственно. В структуре причин смерти новорожденных в мире, по данным ВОЗ (2000–2003 гг.), асфиксия при рождении составляет 23 %.

В нашей стране отмечается гипердиагностика последствий ГИЭ в связи с недоучетом диагностических критериев заболевания.

3.3. Этиология

Этиология асфиксии определяется нарушением кровотока в системе «мать–плацента–плод». В зависимости от уровня поражения выделяют следующие пять групп ведущих механизмов развития асфиксии.

1. Ухудшение оксигенации крови матери (анемия, гиповолемия у матери, гипоксемия у матери – гиповентиляция во время анестезии, врожденные и приобретенные пороки сердца «синего» типа, заболевания, сопровождающиеся развитием дыхательной недостаточности).

2. Неадекватная гемоперфузия материнской части плаценты (артериальная гипо-, гипертензия, чрезмерные схватки, пре-, эклампсия).

3. Нарушение обмена газов через плаценту (отслойка, предлежание плаценты).

4. Прерывание кровотока через пуповину (выпадение петель пуповины, сдавление, обвитие пуповины).

5. Патология плода и новорожденного (задержка внутриутробного развития, анемия, меконий в околоплодных водах, врожденные пороки развития мозга и легких, влияние медикаментозной терапии матери).

В зависимости от этиологии по времени развития перинатальная асфиксия подразделяется на внутриутробную хроническую и острую интранатальную. Факторы риска асфиксии подразделяются на антенатальные и интранатальные (табл. 3.1). Наличие антенатальных факторов асфиксии – основание для предположения, что новорожденному может потребоваться реанимационная помощь при рождении.

Таблица 3.1

Факторы риска асфиксии
[Реанимация и стабилизация состояния новорожденных..., 2020]

Аntenатальные факторы	Интранатальные факторы
■ Преждевременные роды ■ Сахарный диабет у матери ■ Ожирение у матери ■ Преэклампсия, эклампсия ■ Хроническая гипертензия (гипертоническая болезнь матери) ■ Реус-иммунизация матери ■ Ультразвуковые признаки анемии или водянки плода ■ Мертворождение или рождение предыдущих детей в состоянии тяжелой асфиксии ■ Клинические признаки инфекционного заболевания у матери непосредственно перед или во время родов (хориоамнионит, повышенная температура перед или непосредственно в родах) ■ Подозрение на врожденную инфекцию плода ■ Кровотечение во II или III триместре беременности ■ Многоводие ■ Маловодие ■ Многоплодная беременность ■ Несовместие предполагаемой массы тела плода гестационному возрасту ■ Наркотическая или алкогольная зависимость матери ■ Применение матерью лекарственных препаратов, способных угнетать дыхание и сердечную деятельность новорожденного (таких как препараты лития, магnezии, адrenoблокаторы)	■ Преждевременные роды (срок менее 37 нед.) ■ Запоздалые роды (срок более 42 нед.) ■ Острая гипоксия плода в родах ■ Разрыв матки ■ Эмболия околоплодными водами ■ Коллапс/шок у роженицы (любой этиологии) во время родоразрешения ■ Отслойка плаценты ■ Предлежание плаценты ■ Вращение плаценты ■ Выпадение петель пуповины ■ Патологическое положение плода ■ Применение общего обезболивания во время родоразрешения ■ Аномалии родовой деятельности ■ Наличие мекония в околоплодных водах ■ Нарушение ритма сердца плода ■ Дистония плечиков

Аntenatalные факторы	Интранатальные факторы
■ Наличие пороков развития плода, выявленных при антенатальной диагностике ■ Аномальные показатели кардиотокографии или доплерометрии перед родами или во время родов ■ Угнетение двигательной активности плода перед родами ■ Отсутствие данных о пренатальном наблюдении ■ Длительный безводный период (более 18 ч)	■ Инструментальные роды (акушерские щипцы, вакуум-экстракция)

3.4. Патогенез

Самым упрощенным образом патогенез асфиксии можно представить как типовой патологический процесс, при котором патологические изменения в организме являются результатом истощения компенсаторных (адаптационных) механизмов, когда защита переходит в повреждение. Компенсаторными реакциями на гипоксию являются:

- сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, активация анаэробного гликолиза, сменяемая снижением синтеза АТФ (метаболическая компенсация);

- увеличение числа циркулирующих эритроцитов и ОЦК с последующим развитием сладж-синдрома (склеивание эритроцитов в «монетные столбики») и ДВС-синдрома (гемическая компенсация, характерна для острой асфиксии новорожденного на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода);

- увеличение выброса гормонов стресса (глюкокортико-стероидов, катехоламинов) с последующим истощением функции коры надпочечников (физиологическая компенсация);

- увеличение церебрального кровотока, сменяемое его уменьшением.

Асфиксия – это стресс, который сопровождается повышением секреции гормонов мозгового вещества надпочечников и параганглиев (адреналина, норадреналина). В результате стресса развивается тахикардия, артериальная гипертензия, происходит централизация кровообращения – увеличивается кровоснабжение мозга и сердца, однако поддержание перфузии этих органов происходит при одновременном обеднении кровотока в «непривилегированных» органах (дайвинг-рефлекс), к которым относятся почки, кишечник, что предрасполагает к развитию таких проявлений тяжелой асфиксии, как некротизирующий энтероколит (НЭК) и острое повреждение

почек соответственно. Если плод испытывает кратковременные эпизоды гипоксии, то благодаря компенсаторным реакциям сердечно-сосудистой системы значительных изменений клеточного метаболизма не происходит. В случае длительной гипоксии развивается лактат-ацидоз. В последующем централизация кровообращения сменяется его децентрализацией (при истощении надпочечников), брадикардией и шоком.

Большой вклад в тканевое повреждение у новорожденных вносят постреанимационные изменения, возникающие не только в период гипоксии, но и в период, следующий за ней. Данные изменения обусловлены эффектом реоксигенации (повреждающее действие высоких концентраций кислорода), длительной гипоперфузией и артериальной гипотензией, повышенной активностью протеолитических ферментов, активацией перекисного окисления липидов свободными радикалами.

Самым уязвимым органом к гипоксии является головной мозг. Основные патологические процессы, приводящие к ГИЭ, – это гипоксия и ишемия головного мозга, связанные с системной гипоксемией и снижением мозгового кровотока. В этом отношении ГИЭ сходна с инсультом взрослых. Гипоксемия (снижение P_{aO_2}) и гиперкапния (повышение P_{aCO_2}) вызывают расширение сосудов головного мозга, что в определенной степени компенсирует недостаток кислорода. При пролонгированной гипоксии происходит срыв компенсаторных механизмов и кровоснабжение в головном мозге становится напрямую зависимым от системного артериального давления, при повышении или понижении системного артериального давления легко развиваются кровоизлияние или ишемия мозга соответственно, в особенности у недоношенных детей.

3.5. Диагностика и диагностические критерии перинатальной асфиксии

Согласно рекомендациям ААР и Американского колледжа акушеров-гинекологов (1993), следующие четыре обязательных признака должны подтверждать диагноз перинатальной асфиксии (и последующей ГИЭ):

- смешанный или метаболический ацидоз (рН менее 7,0) в анализе крови, полученной из пупочной артерии сразу после рождения;
- оценка по шкале Апгар 0–3 балла в течение не менее чем 5 минут (табл. 3.2);
- неврологические проявления у новорожденного (судороги, кома, гипотония, подробнее см. табл. 3.3–3.4);
- доказанные дисфункции нескольких органов: кроме головного мозга поражаются почки, сердце, легкие, печень, ЖКТ, кровь и кроветворение (подробнее см. табл. 3.5).

Нарушения кислотно-основного состояния и газов крови. При исследовании кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови можно выявить гипоксемию, гиперкапнию, смешанный или метаболический ацидоз, лактат-ацидоз. По современным представлениям, наличие метаболического ацидоза при рождении является обязательным условием для постановки диагноза перинатальной асфиксии и ГИЭ.

Метаболический ацидоз диагностируется при значении уровня $\text{pH} < 7,3\text{--}7,35$ при нормальном PaCO_2 и VE более 5. Наиболее распространенными причинами данного изменения КОС помимо асфиксии являются: сепсис, НЭК, гипотермия или холодовой стресс, ВЖК, открытый артериальный проток (ОАП), шок, применение некоторых лекарственных препаратов и др. В основе метаболического ацидоза лежит накопление в крови так называемых нелетучих кислот (молочной кислоты, β -оксимасляной, ацетоуксусной и др.) или потеря организмом буферных оснований.

При **компенсированном метаболическом ацидозе** в процесс компенсации включается бикарбонатный буфер крови, который связывает накапливающиеся в организме кислоты. Уменьшение содержания бикарбоната натрия приводит к относительному увеличению концентрации угольной кислоты (H_2CO_3), которая диссоциирует на H_2O и CO_2 . Последний возбуждает дыхательный центр и возникает гипервентиляция легких, в результате которой из организма удаляется избыток CO_2 и ионов H^+ . Ионы H^+ связываются также протеинами, преимущественно гемоглобином, в связи с чем из эритроцитов в обмен на входящие туда катионы водорода (H^+) выходят Na^+ , Ca^{2+} и K^+ . Наконец, коррекция ацидоза происходит путем увеличенной экскреции почками H^+ и усиленной реабсорбции бикарбоната натрия (NaHCO_3), если отсутствуют повреждения почечных канальцев. Таким образом, для компенсированного метаболического ацидоза характерны: нормальный уровень pH крови; уменьшение стандартных бикарбонатов (SB); дефицит буферных оснований (отрицательная величина BE); компенсаторное снижение напряжения CO_2 в крови (PaCO_2 меньше 35 мм рт. ст. за счет гипервентиляции).

Истощение и недостаточность описанных компенсаторных механизмов приводят к развитию **декомпенсированного метаболического ацидоза**. При этом происходит снижение pH крови ниже 7,35; продолжается уменьшение SB; нарастает дефицит BE, напряжение CO_2 в крови снижено или возвращается к норме за счет неэффективности вентиляции легких.

Молочная кислота (лактат) – продукт анаэробного метаболизма глюкозы (гликолиза), в ходе которого она образуется из пирувата под действием лактатдегидрогеназы. При достаточном поступлении кислорода пируват подвергается метаболизму в митохондриях до воды и углекислоты. В анаэробных условиях пируват преобразуется в лактат. Уровень лактата в неонатальном периоде у здоровых новорожденных не должен превышать 1,8–2 ммоль/л. У новорожденных, родившихся в асфиксии, в течение раннего неонатального периода уровень лактата повышен. Повышение у таких

пациентов соотношения лактат/пируват свидетельствует о лактат-ацидозе. Лактат-ацидоз может быть фактором, влияющим на трансмембранный перенос глюкозы, т.е. влиять на ее поступление в клетку. Нарушение процесса утилизации глюкозы клеткой приводит к гипергликемии, поэтому параллельно с коррекцией гипоксемии в условиях лактат-ацидоза необходимо контролировать скорость подачи раствора глюкозы.

Шкала Апгар. Балльная система первоначально была описана в 1952 г. анестезиологом Колумбийского пресвитерианского медицинского центра Вирджинией Апгар для оценки реакции новорожденного на стресс во время беременности и родов (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Критерии оценки новорожденного по шкале Апгар

Признак		0 баллов	1 балл	2 балла
A (Appearance)	Цвет кожи	Синий или белый	Выраженный акроцианоз	Полностью розовый
P (Pulse)	Число сердечных сокращений	Отсутствует	Меньше 100 ударов/мин	Больше 100 ударов/мин
G (Grimace)	Рефлексы	Не определяется	Гримаса	Крик или активные движения
A (Activity)	Мышечный тонус	Низкий (ребенок вялый)	Умеренно снижен (слабые движения)	Высокий (активные движения)
R (Respiration)	Дыхание	Отсутствует	Слабый крик (гиповентиляция)	Сильный крик (адекватное дыхание)

В 1962 г. педиатр Д. Баттерфилд, используя буквы фамилии Апгар как акроним, создал для своих студентов мнемоническое правило:

A (appearance, skin color) – окраска кожи;

P (pulse) – пульс;

G (grimace, reflexes) – рефлексы;

A (activity, muscle activity) – мышечный тонус;

R (respiration, breathing) – характер дыхания.

Независимо от исходного состояния, характера и объема проводимых реанимационных мероприятий через 1 и 5 минут после рождения проводят оценку состояния ребенка по шкале Апгар (в случае продолжения реанимационных мероприятий более 5 минут жизни и через 10 минут после рождения).

Сумма 8 баллов и более через 1 минуту после рождения может свидетельствовать об отсутствии асфиксии новорожденного, **4–7 баллов** – о легкой и умеренной асфиксии, **1–3 балла** – о тяжелой асфиксии. Оценка по шкале Апгар через 5 минут после рождения имеет не столько диагностическое, сколько прогностическое значение, и отражает эффективность (или неэффективность) проводимых реанимационных мероприятий, однако в изолированном виде (без других критериев асфиксии) оценка по шкале Апгар не может быть использована в качестве доказательства и прогноза неврологических нарушений у новорожденных. Альтернативной асфиксии причиной низкой оценки по шкале Апгар может быть медикаментозная терапия матери в родах (анестетики), приводящая к кардиореспираторной депрессии новорожденного при рождении. Во всех случаях живорождения первая и вторая оценка по шкале Апгар вписывается в соответствующие графы истории развития новорожденного.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Для определения наличия связи между перенесенной внутриутробной гипоксией-ишемией и последующим развитием ГИЭ применяют обязательные и дополнительные критерии ГИЭ (табл. 3.3).

В большинстве стран мира используют классификацию ГИЭ, предложенную Н.В. Sarnat и М.С. Sarnat в 1976 г. (табл. 3.4). В соответствии с этой классификацией I стадия (фаза, степень) ГИЭ является легкой и в большинстве случаев не имеет клинического значения, II – среднетяжелой, III – тяжелой.

**Критерии диагностики гипоксически-ишемической энцефалопатии
[по Zanelli S.A. с колл., 2018]**

Обязательные критерии	Дополнительные критерии
1. Очевидный метаболический ацидоз в пробах крови из пупочной артерии плода или у новорожденного сразу после рождения ($pH < 7,0$, $BE \leq -16$ ммоль/л)	1. Возникновение гипоксического приступа перед самым началом или во время родов
2. Раннее начало тяжелой или среднетяжелой энцефалопатии у детей 34 недель гестации и старше	2. Внезапная и длительная брадикардия у плода или отсутствие variability ЧСС плода при наличии длительной, поздней или variabeльной deceleration, обычно после приступа гипоксии, когда предшествующий паттерн кардиотокографии был нормальным
3. ДЦП в виде спастической квадриплегии или дискинезии	3. Оценка по шкале Апгар 0–3 балла более 5 минут
4. Исключение неонатальной энцефалопатии другой этиологии: травма, нарушения коагуляции, инфекции или генетические нарушения	4. Рано возникшие полиорганные нарушения (в течение первых 72 часов после рождения)
	5. Ранние дополнительные исследования показали очевидные острые нефокальные мозговые повреждения

А.Б. Пальчиком и Н.П. Шабаловым (2006) выделяются следующие основные этапы постановки диагноза гипоксических поражений головного мозга у новорожденных:

1) установление факта гипоксии (анамнез, оценка по шкале Апгар, клинические симптомы, исследования КОС пуповинной или капиллярной крови);

2) выделение, если возможно, ведущего периода возникновения гипоксии (анте-, интранатальный, табл. 3.1);

3) дифференциальная диагностика патологического неврологического статуса новорожденного с другими причинами неонатальной энцефалопатии (табл. 3.6), с транзиторной неврологической дисфункцией, которая встречается у 44 % новорожденных, имеет характерную динамику (манифестирует в 1-е сутки, нарастает на 2-е сутки, проявления сглаживаются с 4-х суток и далее, к концу неонатального периода) и включает следующие признаки:

**Стадии постановки энцефалопатии доношенных новорожденных
по Sarnat H.B. и Sarnat M.S. (1976)**

Признаки	I стадия	II стадия	III стадия
Уровень сознания	Беспокойство	Летаргия	Ступор
<i>Нервно-мышечный контроль</i>			
Мышечный тонус	Нормальный	Легкая гипотония	Вялость
Поза	Легкая дистальная флексия	Значительная дистальная флексия	Непостоянная децеребрация
Периостальные рефлексы	Повышены	Повышены	Снижены или угнетены
Сегментарный миоклонус	Есть	Есть	Отсутствует
<i>Комплексные рефлексы</i>			
Сосание	Ослаблено	Ослаблено или отсутствует	Отсутствует
Рефлекс Моро	Повышен с низким порогом	Ослаблен, неполный, высокий порог	Отсутствует
Окуло-вестибулярный	Нормальный	Повышен	Отсутствует или ослаблен
Шейно-тонический	Леткий	Повышен	Отсутствует
Вегетативная функция	Преимущественно симпатическая	Преимущественно парасимпатическая	Обе системы подавлены
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Варьирующая, неадекватная, снижение фотореакций
Сердцебиение	Тахикардия	Брадикардия	Варьирующее
Бронхиальная и слюнная секреция	Скудная	Профузная	Варьирующая
Перистальтика кишечника	Нормальная или сниженная	Усилена, диарея	Варьирующая

Окончание табл. 3.4

Признаки	I стадия	II стадия	III стадия
Судороги	Нет	Бывают фокальные или мультифокальные	Редкие (за исключением децеребрации)
Электроэнцефалография (ЭЭГ)	Нормальная ЭЭГ бодрствования	Сначала низковольтная дельта и тета-кривая; позже периодический паттерн; 1–1,5 Гц пик-волна при судорогах	Сначала периодический паттерн с изопотенциальными фазами; позже – изопотенциальная
Течение	Менее суток	2–14 дней	От часов до недель

- снижение реакции на осмотр;
- нестойкий тремор;
- проходящее косоглазие или эпизодические плавающие движения глаз;
- незначительное снижение амплитуды периостальных рефлексов;
- снижение рефлексов Моро, Галанта, шагового и опоры;
- повышение (более физиологического гипертонуса) мышечного тонуса или его понижение;
- рассеянные очаговые знаки (не более двух), возникающие в первые дни после рождения (см. параграф 2.2);

4) при патологическом неврологическом статусе и соответствии клинической картины верификация стадий по шкале Н.В. Sarnat и M.S. Sarnat (у доношенных новорожденных, табл. 3.4).

Полиорганные нарушения. Острая гипоксия-ишемия, которая приводит к энцефалопатии, чаще всего сопровождается развитием полиорганных нарушений, в тяжелых случаях – полиорганной недостаточности. Полиорганные нарушения, как правило, развиваются в течение первых 72 часов жизни и включают в себя поражение ЦНС, легких (синдром аспирации мекония, см. гл. 19), сердечно-сосудистой системы, почек и др. Симптомы и синдромы поражений различных систем органов при перинатальной асфиксии представлены в табл. 3.5.

Таблица 3.5

**Проявления полиорганных нарушений при перинатальной асфиксии
[по Шабалову Н.П. с соавт., 2003]**

Система/проявления	Симптомы и синдромы
Центральная нервная система	Отек Судороги Внутрижелудочковое кровоизлияние

Система/проявления	Симптомы и синдромы
Легкие	Синдром аспирации мекония Острый респираторный дистресс-синдром (взрослого типа), или «шоковое» легкое Легочное кровотечение
Сердечно-сосудистая система	Транзиторная ишемия миокарда Артериальная гипотензия и кардиогенный шок Сердечная недостаточность Некроз папиллярных мышц Персистирующая легочная гипертензия новорожденных Аритмия/брадикардия/тахикардия
Мочевыделительная система	Острое повреждение почек Электролитные нарушения Нейрогенный мочевой пузырь
Желудочно-кишечный тракт	Кишечная непроходимость Некротизирующий энтероколит
Гематологические	Нормобластоз Диссеминированное внутрисосудистое свертывание Лимфопения
Печень	Нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз, билирубина, аммиака в сыворотке крови) Транзиторный холестаз Печеночная недостаточность
Метаболические	Ацидоз Гипогликемия Гипокальциемия Гипонатриемия (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона)
Надпочечники	Кровоизлияние Недостаточность надпочечников

Лабораторно-инструментальная диагностика. При проведении лабораторных и инструментальных методов исследования при ГИЭ определяются следующие изменения:

1) КОС и газы крови – гипоксемия, гиперкапния, смешанный или метаболический ацидоз, лактат-ацидоз;

2) клинический анализ крови – нормобластоз (увеличение количества и присутствие ядросодержащих эритроцитов в пуповинной крови), тромбоцитопения;

3) биохимический анализ крови – изменения уровня электролитов, глюкозы; повышение уровня АсАТ, АлАТ, ЛДГ, креатинина, общего билирубина, за счет непрямой фракции, кардиотропина I;

4) инструментальные методы исследования:

а) электроэнцефалография (ЭЭГ, см. табл. 3.4);

б) нейросонография (НСГ, может выявляться отек мозга с диффузным повышением эхогенности тканей мозга, сужением внутренних и наружных ликворных пространств и снижением дифференцировки структур мозга, имеет преимущества перед компьютерной томографией в связи с отсутствием лучевой нагрузки);

в) компьютерная томография (при геморрагическом инфаркте базальные ганглии повышенной плотности);

г) магнитно-резонансная томография (МРТ, глубокое повреждение серого вещества или коры головного мозга, вовлечение базальных ганглиев, таламуса с задней ножкой внутренней капсулы);

д) эхокардиография (ЭхоКГ, оценивают степень сократимости миокарда, признаки персистирующей легочной гипертензии новорожденных);

5) осмотр офтальмолога (могут выявляться кровоизлияния в сосуды сетчатки, признаки отека мозга).

3.6. Дифференциальная диагностика гипоксически-ишемической энцефалопатии

Дифференциальная диагностика ГИЭ проводится с другими причинами неонатальной энцефалопатии, под которой понимают комплексное заболевание, характеризующееся изменением уровня сознания, судорогами, нарушением мышечного тонуса и возможности инициировать или

поддерживать дыхание, полиорганными нарушениями. Данный термин предложено применять по отношению к доношенным и поздним недоношенным (гестационный возраст, ГВ при рождении – 34–36 недель) без явных критических событий. В табл. 3.6 представлена многофакторная этиология энцефалопатии новорожденных (возможна комбинация факторов у одного пациента) в приложении 2 – классификация неонатальных судорог Международной противосудорожной лиги (ILAE).

Таблица 3.6

Этиология неонатальной энцефалопатии
[по Аслам С., Стрискланд Т., Моллой Э.Д., с дополнениями, 2020]

Группы причин	Этиологические факторы
Прегравидарные	Судороги в семейном анамнезе Неврологические заболевания Социально-экономический статус Лечение бесплодия
Материнские	<i>Аntenатальные:</i> артериальная гипертензия, гипотиреоз, сахарный диабет, задержка внутриутробного роста плода, преэклампсия, переносимость, материнские кровотечения, беременность двойней <i>Интранатальные:</i> преждевременный разрыв плодных оболочек, гипоксия и острые интранатальные события, такие как отслойка плаценты, лихорадка у женщины в родах
Патология плаценты	Поражение пуповины (фунизит) Хориоамнионит Васкулит у плода Тромботическая васкулопатия у плода Преждевременное созревание плаценты
Гипоксия-ишемия	Интранатальная асфиксия Острое событие (например, отслойка плаценты) Тугое обвитие пуповины вокруг шеи
Перинатальная инфекция	Бактериальная инфекция (грамположительная, например стрептококк группы В – <i>Streptococcus agalactiae</i> , грамотрицательная): бактериемия, сепсис, менингит TORCH-инфекции: токсоплазма, другие (сифилис, герпес зостер, парвовирус), краснуха, цитомегаловирус, герпес (1, 2, 6 типов)

Группы причин	Этиологические факторы
Неонатальный инсульт/тромбофилия	Нарушения коагуляции: полицитемия, нарушения V фактора Лейдена, патология гемоглобина, мутации гена протромбина
Метаболические нарушения	Билирубиновая энцефалопатия (ядерная желтуха) Врожденные болезни обмена веществ: дефицит сульфитоксидазы, цитохрома C, дигидропиримидин дегидрогеназы, ГАМК-трансаминазы, 3-фосфоглицератдегидрогеназа, гуанидиноацетатметилтрансферазы (ГАМТ) и переносчика глюкозы (ГЛЮТ-1), органические ацидемии, дефект цикла мочевины, пероксисомальные нарушения, некетоацидотическая гиперглицинемия Митохондриальные болезни
Генетические и эпигенетические	Наследственные неонатальные миопатии, ассоциированные с энцефалопатией Экстрагенитальная миотоническая дистрофия 1-го типа Врожденные пороки сердца Возможное участие полиморфизмов генов, включающее V фактор Лейдена, метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), фактор некроза опухолей α , интерлейкин-6

3.7. Первичная реанимация и стабилизация состояния новорожденных

По разным оценкам, в проведении первичных реанимационных мероприятий в родильном зале нуждаются от 0,5 до 2 % доношенных детей и от 10 до 20 % недоношенных и перенесенных детей. В 2020 г. на основании Методического письма «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных в родильном зале» Министерства здравоохранения и социального развития России в протокол первичной реанимации новорожденных в родильном зале от 2010 г. были внесены изменения. Согласно данному письму, навыками первичной реанимации новорожденного должны владеть:

- врачи и фельдшеры скорой и неотложной медицинской помощи, производящие транспортировку рожениц;
- весь медицинский персонал, присутствующий в родильном зале во время родов (врач акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог, медицинская сестра-анестезист, медицинская сестра, акушерка);
- персонал отделений новорожденных (неонатологи, анестезиологи-реаниматологи, педиатры, детские медицинские сестры).

Алгоритм принятия решения о начале первичных реанимационных мероприятий.

1. Зафиксировать время рождения ребенка. Временем рождения следует считать момент полного отделения ребенка от матери независимо от времени пересечения пуповины.

2. Оценить необходимость перемещения ребенка на реанимационный столик, ответив на три вопроса:

- а) Ребенок доношенный?
- б) Новорожденный дышит и кричит?
- в) У ребенка хороший мышечный тонус?

3. Если на все три вопроса медицинский работник, оказывающий помощь новорожденному, может ответить «ДА», следует накрыть ребенка сухой теплой пеленкой и выложить на грудь матери. Однако следует помнить, что в течение всего периода пребывания в родильном зале ребенок должен оставаться под тщательным наблюдением медицинского персонала. Если хотя бы на один из вышеприведенных вопросов специалист отвечает «НЕТ», он должен перенести ребенка на подогреваемый столик (в открытую реанимационную систему) для углубленной оценки состояния ребенка и при необходимости для проведения реанимационных мероприятий.

Алгоритм реанимационных мероприятий.

Алгоритм реанимационных мероприятий новорожденных в зависимости от ГВ представлен на рис. 3.1 и 3.2.

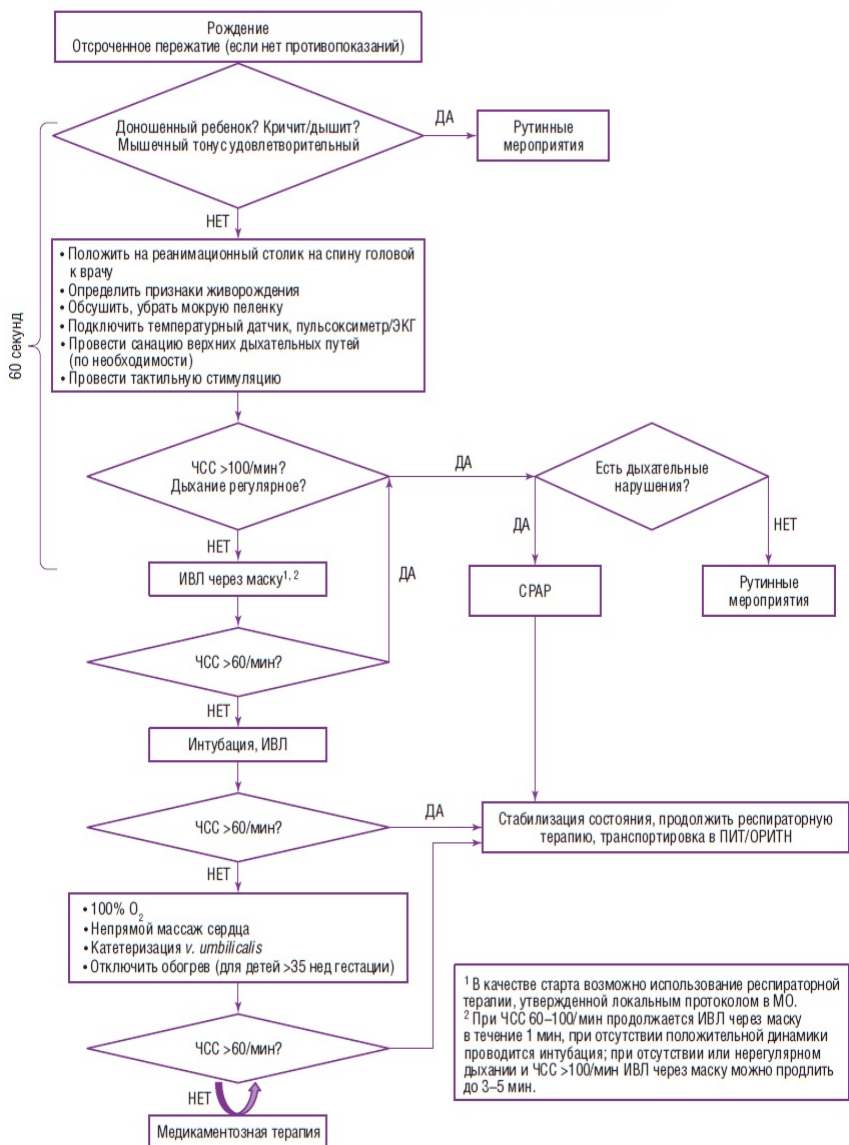


Рис. 3.1. Алгоритм реанимации и стабилизации состояния доношенных и недоношенных (гестационный возраст ≥ 32 недели) новорожденных [Реанимация и стабилизация состояния новорожденных..., 2020]

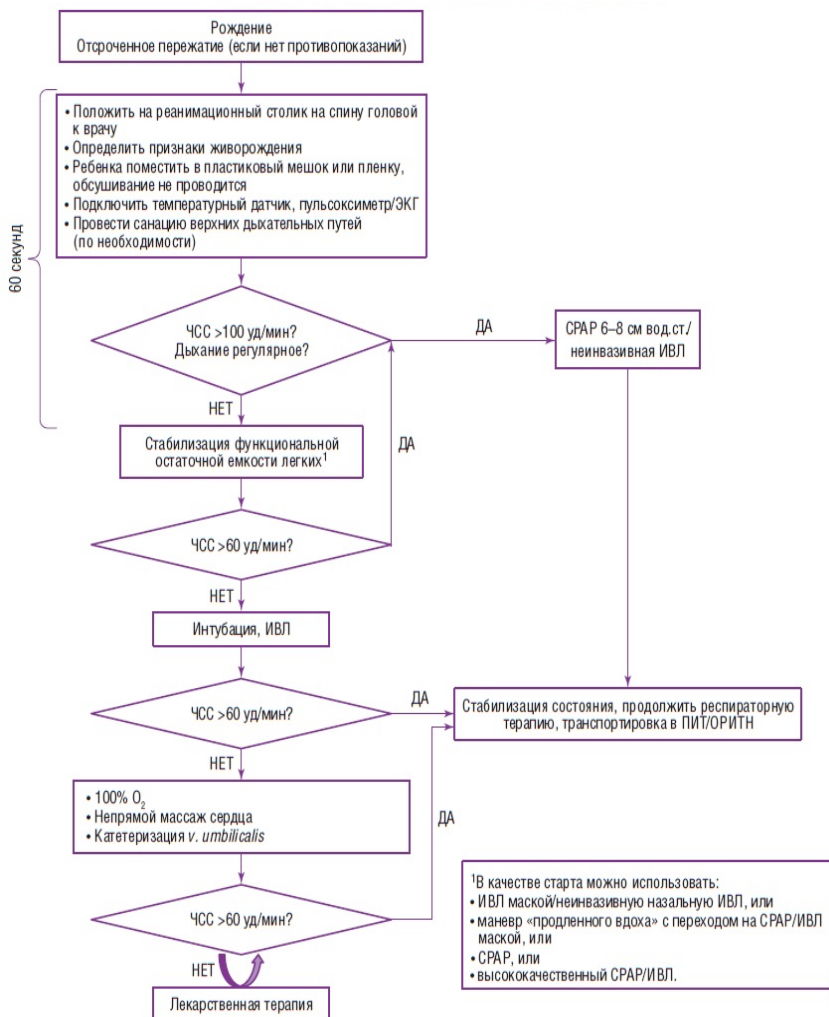


Рис. 3.2. Алгоритм реанимации и стабилизации состояния недоношенных (гестационный возраст ≥ 32 недели) новорожденных [Реанимация и стабилизация состояния новорожденных..., 2020]
Примечания (к рис. 3.1 и 3.2): ЧСС – частота сердечных сокращений, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ПИТ – палата интенсивной терапии, ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, СРАР – постоянное положительное давление в дыхательных путях.

Основные реанимационные мероприятия включают в себя следующие этапы:

- 1) начальные мероприятия (восстановление проходимости дыхательных путей, тактильная стимуляция и др.);
- 2) искусственная вентиляция легких;
- 3) непрямой массаж сердца;
- 4) введение медикаментов.

Первичные реанимационные мероприятия осуществляются при наличии показаний у ребенка, родившегося на сроке беременности ≥ 22 недель, при условии наличия у него хотя бы **одного признака живорождения:**

- самостоятельное дыхание;
- сердцебиение;
- пульсация пуповины;
- произвольные движения мышц.

Объем и характер лечения в родильном зале определяются ГВ, состоянием ребенка и его реакцией на проводимые реанимационные мероприятия. **Поэтому каждые 30 секунд должна производиться оценка состояния ребенка по двум основным признакам:** ЧСС более 100 ударов/мин; наличие эффективного самостоятельного дыхания. Кроме того, с самого начала следует провести мониторинг SpO_2 и температуры тела новорожденного. Отслеживание данных показателей в динамике необходимо для принятия решения о переходе на следующий этап реанимационных мероприятий. Критериями эффективности проводимых реанимационных мероприятий являются следующие признаки: ЧСС более 100 ударов/мин; регулярное и эффективное самостоятельное дыхание.

1. Начальные мероприятия (в течение 20–30 с):

а) поддержание нормальной (36,5–37,5 °C) температуры тела новорожденного (укладывание под источник чистого тепла, обсушивание теплой пеленкой, у детей,

родившихся до 32-й недели гестации, – использование пластиковых мешков, пленки из термоустойчивого пластика);

б) придание положения на спине (положение со слегка запрокинутой головой на спине, положение «принюхивания») **или на боку** при оказании помощи глубоко недоношенному ребенку;

в) обеспечение проходимости дыхательных путей:

– санация ротоглотки при наличии большого количества отделяемого и обструкции верхних дыхательных путей (санация должна длиться не более 5 секунд, следует избегать глубокой санации глотки из-за возможного провоцирования брадикардии, ларинго- и бронхоспазма – катетер для санации должен заводиться не более чем на 2–3 см от угла рта);

– при наличии мекония в околоплодных водах решение о проведении ИВЛ принимается на основании общих критериев, при наличии показаний процедуру начинают маской, при подозрении на обструкцию трахеи меконием проводятся интубация и санация трахеи при помощи меконеального аспиратора; рутинная интубация и санация трахеи новорожденному при отсутствии дыхания и сниженном мышечном тоне не проводятся;

г) тактильная стимуляция – обсушивание ребенка, тактильная стимуляция путем похлопывания по стопам и поглаживания по спине (не более 10–15 секунд);

д) мониторинг ЧСС и SpO_2 – в случае неэффективности тактильной стимуляции, отсутствия регулярного дыхания и/или ЧСС < 100/мин следует подключить пульсоксиметр, при возможности проводится ЭКГ-мониторинг.

2. Кислородотерапия и искусственная вентиляция легких.

Показания к проведению ИВЛ (может проводиться с помощью саморасправляющегося мешка, поточнорасправляющегося мешка, через лицевую маску, с помощью аппарата ИВЛ с Т-коннектором, традиционная ИВЛ):

– отсутствие дыхания;

- нерегулярное дыхание (судорожное типа «гаспинг»);
- ЧСС < 100 ударов/мин.

Интубация трахеи показана:

- детям с подозрением на диафрагмальную грыжу;
- при атрезии пищевода детям с потребностью в ИВЛ;
- при неэффективной масочной ИВЛ;
- при необходимости проведения непрямого массажа сердца.

В остальных случаях первичной реанимации новорожденных ИВЛ следует начинать через лицевую маску.

Использование кислорода:

- у детей с ГВ менее 28 недель – ИВЛ с фракционным содержанием кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO₂) 30 %;
- у детей с ГВ 28–31-я неделя – ИВЛ с FiO₂ 21–30 %;
- у детей с ГВ ≥ 32 недель ИВЛ с FiO₂ 21 %;
- при начале непрямого массажа сердца – ИВЛ с FiO₂ 100 %.

Далее с конца 1-й минуты жизни следует ориентироваться на целевые показатели сатурации (насыщения) крови кислородом SpO₂ в зависимости от минуты жизни ребенка. Уровень SpO₂ характеризуется постепенным увеличением, достигая уровня взрослых только к 10-й минуте жизни, в то время как у плода уровень SpO₂ составляет 60–65 % (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Целевые предуктальные показатели SpO₂ после рождения

Возраст	Целевые показатели SpO₂
1 минута	60–65 %
2 минута	65–70 %
3 минута	70–75 %
4 минута	75–80 %
5 минута	80–85 %
10 минута	85–95 %

3. Непрямой массаж сердца.

Показания: ЧСС менее 60 ударов/мин. при адекватной ИВЛ с FiO₂ 100 %, проводимой 30 секунд.

Оптимальное соотношение компрессий и вдохов – 3:1.

Непрямой массаж сердца может проводиться двумя разными способами:

1) с помощью двух рук, когда специалист, проводящий массаж, помещает ладони обеих рук под спину новорожденного, а подушечки больших пальцев накладывает на нижнюю треть грудины;

2) с помощью одной руки, когда давление осуществляется указательным и средним пальцами, помещенными на нижнюю треть грудины.

Критерии эффективности:

– если ЧСС через 30 секунд после начала непрямого массажа сердца выше 60 ударов/мин следует прекратить непрямой массаж сердца и продолжить ИВЛ до восстановления адекватного самостоятельного дыхания, стабилизации состояния;

– если ЧСС через 30 секунд после начала непрямого массажа сердца ниже 60 ударов/мин, следует продолжить непрямой массаж сердца на фоне ИВЛ, убедиться в правильности работы оборудования и начать лекарственную терапию.

4. Лекарственная терапия. Для проведения лекарственной терапии проводится катетеризация пупочной вены. Адреналин может быть введен эндотрахеально, но, поскольку эффективность и безопасность эндотрахеального введения недостаточно изучены, следует перейти к внутривенному способу введения адреналина, как только венозный доступ будет обеспечен. Рекомендации по лекарственной терапии новорожденных при асфиксии в родильном зале, согласно методическому письму «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных в родильном зале» (2020), представлены в табл. 3.8.

Гидрокарбонат натрия исключен из перечня лекарственных средств, используемых в родильном зале.

Таблица 3.8

Лекарственная терапия при асфиксии новорожденных в родильном зале

Препарат	Адреналин (раствор 1:10000, 0,1 мг/мл)	Физиологический раствор, раствор 0,9 % хлорида натрия
Показания	ЧСС ниже 60 ударов в минуту после 30 секунд прямого массажа сердца на фоне адекватной ИВЛ	Симптомы острой кровопотери или гиповолемии: – сохраняющаяся бледность, несмотря на адекватную оксигенацию; – нарушение микроциркуляции (симптом «белого пятна» более 3 секунд); – слабый, нитевидный пульс или невозможность пропальпировать пульс на крупных сосудах; – отсутствие или недостаточный эффект от проводимых реанимационных мероприятий
Доза	в/в 0,1–0,3 мл/кг (0,01–0,03 мг/кг) приготовленного раствора (концентрация вводимого р-ра 1:10000, 0,1 мг/мл)	10 мл/кг, в вену пуповины, струйно, медленно
Действие	– увеличивает частоту и силу сердечных сокращений; – вызывает периферическую вазоконстрикцию, ведущую к увеличению артериального давления	– восполнение дефицита ОЦК, – уменьшение метаболического ацидоза за счет улучшения тканевой перфузии
Ожидаемый эффект	через 30 секунд от момента введения ЧСС должна достигнуть 100 ударов в минуту	Исчезновение бледности, нормализация пульса, повышение артериального давления

Препарат	Адреналин (раствор 1:10000, 0,1 мг/мл)	Физиологический раствор, раствор 0,9 % хлорида натрия
Дальнейшие действия	– если ЧСС через 30 секунд более 60 ударов в минуту, другие медикаменты вводить не следует, другой массаж сердца следует прекратить, а ИВЛ продолжить до восстановления адекватного самостоятельного дыхания; – если ЧСС через 30 секунд ниже 60 ударов в минуту, следует продолжить непрямой массаж сердца на фоне ИВЛ и выполнять одно из перечисленных мероприятий – повторить введение адреналина (при необходимости это можно делать каждые 3–5 минут); если есть признаки острой кровопотери или гиповолемии, ввести изотонический раствор натрия хлорида (физиологический раствор)	– при получении ожидаемого эффекта и ЧСС более 60 ударов в минуту другие медикаменты вводить не следует, прямой массаж сердца следует прекратить и продолжить ИВЛ до восстановления адекватного самостоятельного дыхания; – при сохраняющихся признаках гиповолемии можно повторить введение раствора для восполнения ОЦК в той же дозе

Окончание реанимационных мероприятий. Если через 10 минут от начала проведения реанимационных мероприятий, которым считается время начала ИВЛ, в полном объеме, у ребенка отсутствует сердцебиение, реанимационные мероприятия в родильном зале следует прекратить. В остальных случаях сердечно-легочной реанимации новорожденного в родильном зале следует добиваться устойчивого повышения ЧСС более 100 ударов/мин. После первичной стабилизации состояния ребенок транспортируется в палату интенсивной терапии.

Обязательным является оформление вкладыша-карты реанимации и стабилизации состояния новорожденных детей в родильном зале, которая должна быть в истории болезни ребенка.

Общая стабилизация состояния. Для стабилизации состояния новорожденных необходимы:

- нормализация температуры тела;
- поддержание концентрации глюкозы в физиологических пределах (снижает частоту ДЦП);
- адекватное парентеральное и энтеральное питание, обеспечивающее весовые прибавки и рост окружности головы (снижает частоту ДЦП и задержки развития);
- коррекция электролитных нарушений;
- обезболивание и седация;
- поддержание уровня гематокрита не ниже 40–45 %;
- нормализация КОС;
- обеспечение адекватной вентиляции и оксигенации – поддержание PaCO_2 на уровне 35–45 мм рт. ст., PaO_2 60–80 мм рт. ст., SpO_2 90–95 %;
- стабилизация гемодинамики: восполнение ОЦК – кристаллоиды 10 мл/кг;
- при критической анемии – переливание эритроцитарной массы, крови;

- оценка неврологического статуса, противосудорожная терапия (при необходимости).

При лечении асфиксии новорожденных следует избегать восьми «Г»:

- гипероксии ($\text{PaO}_2 > 70$ мм рт. ст., $\text{SpO}_2 > 95\%$);
- гипокапнии ($\text{PaCO}_2 < 35$ мм рт. ст., допустимо PaCO_2 40–60 мм рт. ст.);
- гипотонии;
- гипогликемии ($< 2,6$ ммоль/л);
- гипергликемии ($> 8,26$ ммоль/л);
- гиперкалиемии;
- гипонатриемии;
- гипотрофии.

3.8. Терапия гипоксически-ишемической энцефалопатии

Терапевтическая гипотермия. В настоящее время терапевтическая гипотермия стала стандартом ведения детей после тяжелой и умеренной асфиксии во многих странах благодаря полученным в исследованиях данным о статистически значимом и клинически важном снижении летальности и тяжелой психоневрологической инвалидизации в возрасте 18 месяцев жизни у детей, пролеченных с помощью данного метода.

Охлаждение головного мозга способствует нейропротекции различными путями: снижает метаболизм, кровоток, уменьшает продукцию NO и свободных радикалов, модифицирует программу апоптоза и т.д. Гипотермия, начатая в первые 6 часов после рождения («терапевтическое окно»), позволяет прервать вторую фазу гипоксически-ишемического повреждения нейронов и снизить количество погибших клеток в результате вторичного энергетического дефицита/апоптоза.

Существует две разновидности метода: охлаждение всего тела (системная гипотермия) и селективное охлаждение головы (краниocereбральная гипотермия). В ходе процедуры центральная температура тела поддерживается в пределах 33,5–34,5 °С в течение 72 часов. Использование системной гипотермии предпочтительнее, так как при краниocereбальной гипотермии глубокие структуры мозга чаще повреждаются, так как к ним притекает неохлажденная кровь.

Лечебная гипотермия может быть показана новорожденным с ГИЭ II–III степени по шкале H.B. Sarnat и M.S. Sarnat с ГВ более 35 недель и массой тела более 1800 грамм в первые 6 часов после рождения, а также с неонатальной энцефалопатией другой этиологии.

Противопоказаниями для проведения лечебной гипотермии являются внутричерепные кровоизлияния с сохраняющимися тяжелыми нарушениями свертывания крови, тромбозы, персистирующая легочная гипертензия новорожденных; критические нарушения гемодинамики, не поддающиеся коррекции.

Медикаментозная терапия

1. Противосудорожная терапия: барбитураты (фенобарбитал, тиопентал), бензодиазепины (диазепам, мидазолам, лоразепам), фенитоин (дифенин).

2. Сульфат магния $MgSO_4$ в дозе 250 мг/кг/сут в течение 3 суток в виде медленной внутривенной инфузии применяется очень редко, в основном при гипомагниемии в виде 2 % раствора в дозе 4 мл/кг.

3. По показаниям для стабилизации гемодинамики – инотропы (допамин, добутамин), вазопрессоры (допамин, адреналин) или их сочетание.

4. Коррекция артериальной гипертензии (ограничение объема вводимой жидкости при условии стабильной гемодинамики, диуретики, антигипертензивные препараты), так как высокое АД, особенно его скачкообразные изменения, могут

привести к кровоизлияниям в условиях нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока.

К не доказавшим свою эффективность методам лечения ГИЭ относятся применение глюкокортикостероидов, барбитуратов, блокаторов кальциевых каналов, маннитола, аллопуринола, ограничение жидкости и поэтому они не рекомендуются. Возможными показаниями для применения барбитуратов могут быть судороги, глюкокортикостероидов – шок и надпочечниковая недостаточность.

К потенциально опасным препаратам при лечении гипоксических поражений головного мозга новорожденных с недоказанной эффективностью и неизученной фармакокинетикой можно отнести так называемые вазоактивные препараты (кавинтон, циннаризин, которые непредсказуемо изменяют интенсивность мозгового кровотока, неравномерного в разных отделах мозга при гипоксии/ишемии) и препараты, содержащие гидролизаты аминокислот, нейропептидов, неконтролируемые концентрации противоположных по механизму действия биологически активных ингредиентов (церебролизин, актовегин, солкосерил, кортексин). Их назначение новорожденным не обосновано.

Рекомендуемая литература к главе 3

1. Аслам С., Стрискланд Т., Моллой Э.Д. Неонатальная энцефалопатия: необходимость понимания ее полиэтиологичности для оптимизации лечения // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 1 (27). – С. 87–94.

2. Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В., Бойцова Е.В. Перинатальная асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и их последствия: учебное пособие / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2018. – 138 с.

3. Пальчик А.Б., Фомина М.Ю., Бем Е.В. Энцефалопатии новорожденных детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2025. – С. 72–202.

4. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале: методическое письмо / под ред. проф. Е.Н. Байбариной // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 1 (27). – С. 34–61.

5. Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей: Клинические рекомендации, 2019. – URL: http://neonatology.pro/wp-content/uploads/2019/02/protokol_hypothermia_2019.pdf

ГЛАВА 4

ТРАНЗИТОРНОЕ ТАХИПНОЭ НОВорожденных

4.1. Определение и эпидемиология

Транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН, синоним: «влажные легкие») – это заболевание, возникающее у новорожденных разного ГВ, часто у поздних недоношенных, вскоре после рождения вследствие задержки резорбции фетальной жидкости, что приводит к снижению растяжимости легких, нарушению обмена газов, появлению симптомов респираторного дистресса (дыхательной недостаточности), которые регрессируют в течение 3–5 дней. Частота ТТН зависит от ГВ и составляет 10 % у детей, рожденных на сроке 33–34 недель. ТТН – самая частая причина респираторного дистресса у новорожденных.

4.2. Этиология и патогенез

В процессе вагинальных родов жидкость из легких (фетальная легочная жидкость) удаляется механически и под действием эндогенных катехоламинов, глюкокортикостероидов. Рisku развития ТТН подвержены дети, родившиеся путем кесарева сечения без предшествующих схваток, когда концентрация гормонов стресса низкая, а сдавления грудной клетки в родах не происходит. Выделяют и другие факторы риска: наличие у матери бронхиальной астмы, сахарного диабета, наркотической зависимости; отрицательный тест на фосфатидилглицерин в околоплодных водах; чрезмерная седация и перегрузка жидкостью женщины во время родов; воздействие β -адреномиметических препаратов; стремительные роды; роды с наложением акушерских щипцов; асфиксия при рождении; задержка пережатия пуповины; полицитемия

плода; мужской пол; низкая масса тела при рождении; макросомия; многоплодная беременность; недоношенность.

ТТН является проблемой поздних недоношенных. Считается, что это заболевание является прямым следствием неэффективного устранения фетальной легочной жидкости из-за недостаточного транспорта ионов Na^+ , уменьшения количества мембранных транспортных каналов либо из-за отсутствия активации данного процесса. В норме кортизол, гормоны щитовидной железы и катехоламины активируют натриевый насос, который очищает легкие при рождении от фетальной легочной жидкости. У недоношенных новорожденных снижена активность натриевого насоса, имеется небольшое количество сурфактанта.

4.3. Клиническая картина и диагностика

Тахипноэ (ЧДД более 60 в минуту) в первые минуты-часы после родов, чаще у доношенных или поздних недоношенных детей. Возможно появление втяжений уступчивых мест грудной клетки (ретракций), раздувания крыльев носа, цианоза, хрипов. При осмотре – бочкообразная грудная клетка, иногда тахикардия с нормальным артериальным давлением, симптомы отеочного синдрома.

Длительность тахипноэ является определяющей для диагностики ТТН. При продолжительности тахипноэ более 6 часов требуется проведение дополнительных лабораторных и инструментальных методов диагностики для исключения других причин респираторного дистресса: респираторный дистресс-синдром новорожденного, синдром утечки воздуха, пневмония/сепсис, полицитемия, кардиальная патология, церебральная гипервентиляция, нарушения обмена веществ и др. Для ТТН характерна гипоксемия различной степени. Гиперкапния, как правило, не выражена или имеется легкой степени.

Рентгенография органов грудной клетки выявляет обогащенный сосудистый рисунок (за счет как кровеносных, так и лимфатических сосудов, в которые и происходит резорбция фетальной легочной жидкости), повышенную прозрачность периферических легочных полей, возможны увеличение размеров сердца, уплощение диафрагмы, малый плевральный выпот (симптом «полумесяца»), жидкость в малых фиссурах с контрастированием междолевой плевры (рис. 4.1, см. вклейку). Правое легкое может выглядеть более плотным в сравнении с левым, рентгенологическая картина возвращается к нормальной через 48–72 часа. УЗИ легких показывает разницу в эхогенности между нижними и верхними областями («двойной легочный образец»).

4.4. Лечение

ТТН является самоограничивающимся состоянием. Симптомы респираторного дистресса у новорожденного требуют проведения мониторинга витальных функций, уровня глюкозы, обеспечения внутривенного доступа, поддержания теплового баланса новорожденного. При наличии гипоксемии проводится оксигенотерапия (кислородная маска, назальные канюли, СРАР, реже ИВЛ). Контроль сатурации, газового состава крови проводится до исчезновения симптомов респираторного дистресса. При отсутствии положительной динамики или ухудшении состояния ребенка, при потребности в FiO_2 более 0,4 или наличии изменений на рентгенограмме органов грудной клетки, нехарактерных для ТТН, через 2 часа с момента появления респираторного дистресса следует рассмотреть возможность перевода ребенка в стационар с более высоким уровнем оказания медицинской помощи («правило 2 часов»).

Введение препаратов экзогенного сурфактанта, фуросемида, ингаляции эпинефрина не показаны. Отдельные иссле-

дования показали, что ингаляции сальбутамола (ингаляционный β_2 -агонист) уменьшают продолжительность симптомов и пребывания в стационаре. Антибактериальная терапия назначается эмпирически до исключения инфекционных причин дыхательных нарушений. В зависимости от выраженности тахипноэ кормление новорожденного осуществляется per os (при ЧДД менее 60/мин), через зонд (ЧДД 60–80/мин) или парентерально (ЧДД более 80/мин). При тяжелом ТТН возможно ограничение потребляемой жидкости до 40 мл/кг/сут у доношенных и до 60 мл/кг/сут у недоношенных новорожденных.

4.5. Прогноз

ТТН регрессирует самостоятельно. Среди осложнений редко встречаются пневмоторакс и персистирующая легочная гипертензия новорожденных. Данные некоторых исследований демонстрируют связь между ТТН и эпизодами одышки в раннем детском возрасте. Рождение с помощью кесарева сечения и ТТН – факторы риска развития бронхиальной астмы даже при неотягощенном семейном анамнезе по атопии.

Рекомендуемая литература к главе 4

1. Респираторный дистресс у новорожденных / под ред. М.В. Фомичева. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – С. 72–77.
2. Украинцев С.Е., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Ребенок, рожденный путем операции кесарева сечения: возможные риски для здоровья и возможности их минимизации // Неонатология: новости, мнения, обучения. – 2020. – № 2. – С. 28–38.
3. Шестак Е.В., Ковтун О.П., Ксенофонтова О.Л. Транзиторное тахипноэ у новорожденных / под ред. О.П. Ковтун. – Екатеринбург: УГМУ, 2023. – 144 с.

4. Jha K, Makker K. Transient Tachypnea of the Newborn // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. (accessed 2020 Feb 3).

5. Yurdakök M. Transient tachypnea of the newborn: what is new? // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2010. – N 23. Suppl. 3. – P. 24–26.

ГЛАВА 5

ПНЕВМОНИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

5.1. Определения

Неонатальная пневмония – термин, который объединяет возможные варианты пневмоний у детей первых 28 дней жизни. Пневмония в этом возрасте может быть внутриутробной, врожденной, ранней и поздней, аспирационной, госпитальной, вентилятор-ассоциированной и внебольничной, характеризуясь разными путями, условиями и временем инфицирования.

Врожденная пневмония – инфекция, возникшая во внутриутробном периоде развития ребенка в результате восходящей инфекции через хориоамниотические оболочки или гематогенным (трансплацентарным) путем, проявляется обычно в первые 72 часа после рождения. Врожденная пневмония является следствием инфицирования плода во время беременности и обычно представляет собой один из компонентов тяжелого системного заболевания.

Ранняя неонатальная пневмония развивается в течение первой недели после рождения и связана с внутриутробной или постнатальной экспозицией патогена либо инфицированием во время прохождения через родовые пути матери (интранатальное инфицирование).

Поздняя неонатальная пневмония характеризуется нозокомиальным или домашним инфицированием пневмопатогенной флорой и манифестирует после 1-й недели жизни. Поскольку госпитальная пневмония – это заболевание, которое развивается через 48 часов и позднее после госпитализации, при выявлении пневмонии у новорожденных, находящихся в условиях стационара, в возрасте старше 2 суток достаточно трудно провести дифференциальную диагностику между врожденной и нозокомиальной пневмонией.

Некоторые авторы предлагают расценивать раннюю неонатальную пневмонию как возникшую в течение первых 3 или 7 дней жизни, в основном в течение 48 часов, позднюю – в возрасте от 4 до 28 дней жизни. Врожденную или внутриутробную пневмонию рассматривают как вариант ранней пневмонии. Вместе с тем внутриутробные пневмонии цитомегаловирусной, хламидийной или микоплазменной этиологии манифестируют в возрасте старше 7–10 дней жизни.

Аспирационная пневмония диагностируется у новорожденных при выявлении инфильтративных изменений в легких в течение первых 72 часов после рождения при рентгенологическом исследовании в случаях подтвержденной путем ларингоскопии аспирации мекония, крови или молока.

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) относится к поздним пневмониям и развивается у детей, находящихся на ИВЛ не менее 48 часов.

5.2. Эпидемиология

Заболеваемость пневмонией составляет около 1 % среди доношенных новорожденных и 10 % среди недоношенных. Пневмония – частая инфекция среди госпитализированных новорожденных. У новорожденных, находящихся на ИВЛ, частота нозокомиальной пневмонии может достигать 40 %. Согласно статистическим данным, опубликованным в 2014 г. в докладе «Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации» пневмония в первую неделю жизни была диагностирована у 0,58 % доношенных и 7,49 % недоношенных новорожденных. Заболеваемость пневмонией в периоде новорожденности в нашей стране в несколько раз выше, чем в странах Европы и в Северной Америки, то есть имеет место гипердиагностика заболевания.

Пневмония считается одной из основных причин смерти новорожденных детей. В 2013 г. в мире от респираторных инфекций нижних дыхательных путей умерло 196 500 новорожденных, что во много раз выше, чем смертность от диареи, менингита, малярии и столбняка. В развивающихся странах внутриутробная пневмония была обнаружена в 10–38 % случаев аутопсийных исследований тел мертворожденных и в 20–63 % у умерших новорожденных.

5.3. Этиология, патогенез и патоморфология

В неонатальном периоде незрелость и процесс послеродовой адаптации респираторной, сердечно-сосудистой и иммунной систем у доношенных и, особенно у недоношенных, младенцев, разнообразные пути инфицирования определяют различия в эпидемиологии, факторах риска, клиническом течении, и, как следствие, возможностях диагностики и исходах пневмонии по сравнению с другими детскими возрастными группами. Новорожденные более чувствительны к широкому кругу патогенов, которые редко вызывают поражение легких, в другом возрасте, например, таких как *Listeria monocytogenes*, грибы рода *Candida*, цитомегаловирус (см. параграф 33.4.3). В отличие от пневмонии у детей старшего возраста неонатальная пневмония часто сопровождается тяжелыми патологическими изменениями со стороны других органов, в первую очередь сердечно-сосудистой системы, что усугубляет тяжесть течения и прогноз. Риск развития неонатальной пневмонии связывают с высокой восприимчивостью новорожденных к инфекции, инфицированием матери во время беременности и родов, несоблюдением санитарно-эпидемического режима в родильном доме, отделениях реанимации, отделениях для новорожденных и недоношенных.

Незрелость врожденного и адаптивного иммунитета в этом периоде жизни является предрасполагающим фактором развития инфекционных процессов. Новорожденные дети,

особенно недоношенные, имеют сравнительно небольшую популяцию Т-лимфоцитов, активность которых снижена, и адаптивные реакции в этом возрасте формируются преимущественно с участием Т-хелперов 2-го типа, обладающих слабым противoinфекционным потенциалом. У новорожденных инфекции протекают на фоне низкого содержания факторов адаптивного клеточного иммунного ответа. Малый объем материнских IgG-антител и слабая способность собственных В-лимфоцитов синтезировать иммуноглобулины ограничивают возможности организма к эффективной эрадикации возбудителей инфекций. Особенно низкая концентрация материнских IgG-антител имеется у недоношенных, так как активная передача их через плаценту происходит лишь после 32-й недели гестации. Кроме того, у новорожденных обнаружено относительное снижение числа макрофагов, что в условиях нарушения мукоцилиарного клиренса, например при использовании респираторной поддержки, способствует колонизации патогенной микробиотой дыхательных путей. Для неонатального периода характерно нарушение рекрутмента нейтрофилов из костного мозга и хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления, низкий уровень ряда компонентов комплемента, что ограничивает возможности иммунной системы эффективно реагировать на инфекцию.

Существенную роль в защите легких играет сурфактант, оказывая свое протективное действие еще до образования антител. Как молекулы переключения между врожденным и приобретенным иммунитетом, сурфактант модулирует функции альвеолярных макрофагов и Т-лимфоцитов и вовлечен в процесс нейтрализации вирусов, грибов, клеток, подвергшихся апоптозу и некрозу. Белки сурфактанта участвуют в уничтожении патогенов путем агглютинации и агрегации, влияют на освобождение цитокинов, обладающих противовоспалительной активностью, и включены в регуляцию аллергических и воспалительных процессов. Первичный дефицит

сурфактанта вследствие недоношенности и вторичный в результате различных патологических состояний в перинатальном периоде значительно ухудшают течение инфекционных процессов в легких у новорожденных. В то же время легочная инфекция инактивирует сурфактант, повреждает альвеолоциты и нарушает пополнение пула сурфактанта.

Существуют специфические факторы риска развития различных вариантов пневмонии у новорожденных. Учет и выявление данных факторов риска чрезвычайно важны для диагностики и определения лечебных и профилактических стратегий при пневмонии у новорожденных детей (табл. 5.1). Вместе с тем, отсутствие факторов риска не исключает диагноз пневмонии.

Как можно видеть из данных табл. 5.1, этиология пневмонии у новорожденных различается в зависимости от возраста дебюта заболевания, условий возникновения и путей передачи инфекции. Врожденная или ранняя пневмония может возникнуть из-за попадания микроорганизмов в легкие из инфицированной околоплодной жидкости или трансплacentарно.

Колонизация влагалища матери *Streptococcus agalactiae* (группы В) является ключевым фактором риска раннего развития сепсиса, который часто сопровождается пневмонией. Данный возбудитель вызывает до 60–70 % врожденных интранатальных пневмоний; заболевание клинически обычно проявляется в первые сутки жизни как септицемия у 1/3 детей, пневмония в сочетании с менингитом – у 1/3 и нарастающая по тяжести пневмония – также у 1/3 детей. При отсутствии своевременного этиотропного лечения инфекция сопровождается высокой летальностью. Такая же прогрессия от колонизации слизистой оболочки дыхательных путей во время родов вследствие нахождения патогена в родовых путях до развития ранней пневмонии характерна для *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*.

Этиология и факторы риска различных вариантов неонатальных пневмоний
[Бойцова Е.В., и др., 2019]

Таблица 5.1

Этиология	Факторы риска
Врожденная пневмония	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Острая инфекция у матери
Вирус простого герпеса	У потребление сырого мяса матерью или контакт с фекалиями кошки во время беременности (<i>Toxoplasma gondii</i>)
Цитомегаловирус	Роды через естественные родовые пути при наличии первичной материнской инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го или 2-го типа (вирус простого герпеса)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Серонегативные матери, у которых развивается первичная инфекция во время беременности (цитомегаловирус)
Энтеровирусы	ВИЧ-инфекция у матери, употребление продуктов, не прошедших достаточной термической обработки (<i>Listeria monocytogenes</i>)
<i>Varicella-zoster</i> вирус	
Вирус кори	
Вирус краснухи	
<i>Treponema pallidum</i>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
Пневмония с ранним началом	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Преждевременные роды (менее 37 недель гестации)
<i>Escherichia coli</i>	Низкая масса тела при рождении, недоношенность, РДС
<i>Listeria monocytogenes</i>	Мужской пол ребенка
<i>Staphylococcus spp.</i>	Колонизация патогеном (например, стрептококком группы В)
<i>Enterococcus spp.</i>	Преждевременный разрыв плодных оболочек, длительный безводный промежуток (более 18 часов)
<i>Haemophilus spp.</i>	Галактоземия (повышенная восприимчивость к инфекциям, вызванным грамотрицательной флорой)
<i>Streptococcus viridans</i>	Хориоамнионит
<i>Klebsiella spp.</i>	Транзиторная асимптоматическая бактериемия у беременной (например, при чистке зубов, дефекации)
<i>Enterobacter spp.</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	

Этиология	Факторы риска
<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Candida spp.</i>	Аспирация мекония, крови, околоплодных вод Низкий социально-экономический статус родителей Хирургическое лечение плода, инвазивные процедуры при беременности Нарушения токограммы плода (хроническая внутриутробная гипоксия плода) Острая инфекция у матери Частые вагинальные исследования женщины в родах
Госпитальная пневмония с поздним началом, в том числе вентилятор-ассоциированная <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Candida spp.</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> Респираторно-синцитиальный вирус Риновирус человека Вирус парагриппа	Недоношенность и низкая (менее 1500 грамм) масса тела при рождении, РДС Интубация трахеи, седация в период интубации, длительная ИВЛ Предшествующий высев инфекционного агента из крови Низкое соотношение медсестра/пациент в отделении Недостаточная фильтрация воздуха Скученность и переуплотнение палат Частая санация дыхательных путей (более 8 раз в день) Неадекватная гигиена рук медицинского персонала Длительная госпитализация Нерациональное использование антибиотиков, системные стероиды для профилактики БЛД Множественные инвазивные процедуры, парентеральное питание Дефекты санобработки вентиляторов, увлажнителей и обогревателей воздушно-кислородной смеси, аэрозольных установок Замена дыхательного контура каждые 2 суток по сравнению с заменой каждые 7 суток Положение на спине Ингаляция контаминированного раствора

Этиология	Факторы риска
Вирус гриппа	Недостаточное питание, отсутствие грудного вскармливания Назогастральный зонд
Внебольничная пневмония	
<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Bordetella pertussis</i> Респираторно-синцициальный вирус Риновирус человека Метапневмовирус человека Аденовирус Вирус парагриппа Вирус гриппа Коронавирус Цитомегаловирус	Мужской пол Недоношенность и малая (менее 2500 грамм) масса тела при рождении Фетальный алкогольный синдром, синдром Дауна Аспирация мекония и ИВЛ в анамнезе Низкий социально-экономический уровень жизни Недостаточная образованность лиц, ухаживающих за ребенком Скудность (стесненные условия проживания) Наличие в семье старших братьев и сестер Пассивное курение и загрязнение окружающей среды Тяжелые врожденные или приобретенные неврологические заболевания Привычная аспирация пищи Врожденные пороки сердца с застойной сердечной недостаточностью и/или легочной гипертензией Аномалии развития дыхательных путей Инфекционное заболевание у матери, членов семьи, лиц, ухаживающих за ребенком Врожденные или приобретенные иммунодефициты Отсутствие специфических антител у матери Отсутствие грудного вскармливания

Напротив, поздняя внебольничная пневмония у новорожденных обычно связана с инфицированием респираторными вирусами, циркулирующими в популяции в этот период времени. С вирусами связывают до 80 % случаев внебольничных пневмоний у детей первых двух лет жизни, однако в этих случаях правильнее говорить об остром бронхиолите, трудно отличимым от пневмонии. Однако возможно и нозокомиальное инфицирование респираторными вирусами, например, респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ).

Основным эндогенным источником микроорганизмов, приводящих к пневмонии с поздним началом, является слизистая оболочка полости носа и ротоглотки. Высокий риск проникновения инфицированных секретов в нижние дыхательные пути имеют интубированные новорожденные и находящиеся в состоянии седации. Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) и аспирация контаминированных секретов желудка представляет собой еще один путь развития легочной инфекции. Таким образом, пневмония у новорожденных является гетерогенным заболеванием, претерпевшим патоморфоз в связи с изменением контингента больных по мере совершенствования перинатальной медицины. Учет времени и условий возникновения заболевания, его факторов риска позволяет сделать обоснованные предположения об этиологии, терапевтических и профилактических стратегиях.

Морфология пневмонии определяется возбудителем, иммунным статусом организма, морфологическими особенностями воспалительной реакции и объемом поражения легочной ткани. Характер структурных изменений, выявляемых у новорожденного или плода при разных инфекциях, принципиально не отличается от тех, которые возникают в более старшем возрасте. При макроскопическом исследовании патологические изменения в виде увеличения плотности и снижения воздушности легочной ткани локализуются в области отдельных долей или сегментов или распространяются на

целое легкое. Наблюдается полнокровие капилляров, повреждение эндотелия, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, быстрому накоплению эритроцитов, нейтрофилов, фибрина в альвеолах. Гиалиновые мембраны, подобные тем, которые наблюдаются при первичном дефиците сурфактанта у недоношенных при РДС новорожденных, характерны для стрептококковой, пневмококковой и гемофильной пневмонии. На ранних сроках инфекции гиалиновые мембраны содержат бактерии. Абсцессы, эмпиема плевры, пневматоцеле редко обнаруживаются при ранней пневмонии новорожденных и связаны с инфекцией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Haemophilus influenzae*. Частицы мекония или первородной смазки могут обнаруживаться в периферических дыхательных путях. Признаки синдрома утечки воздуха, эмфизематозного вздутия, отслойка эпителия дыхательных путей, вероятно, связаны с волю- и баротравмой и токсическим действием кислорода в результате ИВЛ.

Для гистологической картины стрептококковой пневмонии характерно наличие некрозов ткани со стрептококками по периферии, формирование гиалиновых мембран, некрозы в бронхах и бронхиолах. При хламидийной инфекции поражение носит чаще очаговый характер, в альвеолах обнаруживается серозный и фибринозный экссудат с примесью моноцитов, макрофагов, десквамированных альвеолоцитов, инфильтрация междолевых перегородок моноцитами и нейтрофилами. Аденовирусная пневмония характеризуется экссудатом в альвеолах в виде комочков и хлопьев, содержащих макрофаги и лимфоциты. Пневмония, вызванная РСВ, характеризуется образованием гигантских многоядерных клеток и синцития и начинается с поражения бронхиол и бронхов, в межальвеолярных перегородках обнаруживаются лимфоидные инфильтраты с деструкцией стенок альвеол. При цитомегаловирусной пневмонии, которая обычно является проявлением генерализованной инфекции, вирус размножается

в эпителиальных клетках, при этом в бронхиолах и альвеолах появляются гигантские клетки, ядра которых напоминают совиный глаз, они появляются через 2 месяца после возникновения инфекции. Поражается интерстиций по типу альвеолита с лимфогистоцитарной инфильтрацией и умеренным фиброзом. Поражение легких при герпетической инфекции отличается очаговыми изменениями в виде выпота серозной жидкости в просвете альвеол, скопления моноклеаров и слущенных альвеолоцитов с гигантоклеточным метаморфозом, участков спадения альвеол, некроза легочной ткани. Для врожденного листериоза характерно развитие в легочной ткани очаговых гранулем; поражение легких, как и при других врожденных инфекциях, обычно сочетается с поражением кожи, печени и других внутренних органов.

5.4. Клиническая картина

Клинические симптомы пневмонии у новорожденных неспецифичны. По сравнению с детьми более старшего возраста у новорожденных меньше признаков легочной инфекции, заболевание часто манифестирует как системное ухудшение состояния. Респираторные симптомы включают апноэ (у 8–10 % недоношенных и 30–40 % доношенных детей), тахипноэ (более 60 дыханий в минуту в покое), выявляемое у 60–89 % младенцев, втяжения (ретракции) уступчивых мест грудной клетки – у 36–91 % пациентов, кашель, который отмечается с частотой 30–84 %, цианоз имеет место у 12–40 % больных.

При ВАП у новорожденных частота выявления тахипноэ и цианоза может быть выше (95–100 %). Для хламидийной пневмонии характерен пароксизмальный коклюшеподобный (без реприз) кашель типа стаккато (от музыкального термина *staccato*, итал. – отрывисто, см. параграф 33.4.10). При тяжелой дыхательной недостаточности можно заметить раздувание крыльев носа, а также ритмичные движения головы в такт дыханию (симптом В.Ф. Знаменского), что связано

с утомлением дыхательной мускулатуры и включением в акт дыхания грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Отек легких с повышением проницаемости легочных сосудов приводит к появлению в отечной жидкости дыхательных путей новорожденных белка, что клинически проявляется пенистым отделяемым из носа и рта. Частота данного симптома, описанного впервые Э.М. Кравец и получившего соответствующее эпонимное название, при пневмонии у доношенных детей может достигать 10–12 %, у недоношенных – 30–50 %.

Бронхиальный секрет может носить слизистый, слизистогнойный или гнойный характер, увеличение количества секрета или изменение его на гнойный – важный диагностический признак развития пневмонии у новорожденных, что легко заметить у интубированных детей. Аускультативные симптомы разнообразны и включают ослабленное или жесткое дыхание, локализованные или диффузные влажные хрипы или крепитацию. Частота выявления хрипов колеблется 15 до 85 %. Могут выслушиваться признаки бронхиальной обструкции – удлинение выдоха и сухие свистящие хрипы, причиной этого является обструкция дыхательных путей бактериальными и воспалительными продуктами, бронхоспазм под действием воспалительных медиаторов. При перкуссии определяется укорочение перкуторного звука над проекцией инфильтрации в легких. При этом притупление перкуторного звука обнаруживали 40 % доношенных новорожденных детей с пневмонией. Перкуссию не рекомендуется проводить у детей в тяжелом состоянии и у недоношенных младенцев, так как эта процедура может значительно ухудшить состояние ребенка, приводя к интракраниальным кровоизлияниям.

Общие симптомы неонатальной пневмонии включают в себя повышенную (свыше 12 %) первоначальную убыль массы тела, уплощение кривой массы тела, лихорадку (30–56 %) или гипотермию (15 %), слабое сосание и отказ от груди (30–50 %), диарею (10–15 %). Персистирующая лихорадка нехарактерный признак, однако сообщалось, что при

вирусной пневмонии она имеет место. Также отмечаются вялость, мышечная гипотония, нарушения гемодинамики, серый цвет кожи, желтуха, геморрагические проявления. Врожденная пневмония без лечения обычно прогрессирует и часто осложняется персистирующей легочной гипертензией с соответствующими клинико-инструментальными проявлениями, включая кардиомегалию. При врожденной пневмонии вследствие внутриутробной инфекции с последующей аспирацией околоплодных вод помимо перечисленных выше клинических признаков часто наблюдаются симптомы поражения ЦНС вследствие перенесенной асфиксии.

5.5. Диагностика, дифференциальная диагностика и диагностические критерии

Диагноз неонатальной пневмонии – клинико-рентгенологический. Изменения на обзорных рентгенограммах у данных пациентов варьируют и включают ретикулогранулярные и/или очаговые инфильтраты, двусторонние линейные затенения или диффузное снижение пневматизации легких, может выявляться компенсаторная повышенная воздушность в зонах, свободных от пневмонической инфильтрации. Рентгенологическая картина при неонатальной пневмонии практически неотличима от рентгенологических изменений, которые наблюдаются при других респираторных заболеваниях новорожденных, прежде всего РДС. Вместе с тем определенные рентгенологические признаки могут помочь в диагностике различных вариантов неонатальной пневмонии, а также при проведении дифференциального диагноза.

Врожденная пневмония должна исключаться при появлении новых инфильтративных затенений или при сохранении рентгенологических изменений в течение 48 часов после рождения. Гомогенное затенение легочной ткани или изменения по типу «матового стекла» обычно выявляются при пневмонии вследствие гематогенного заражения. При этом на фоне

уплотнения легочной ткани могут быть видимы просветы бронхов (симптом «воздушной бронхограммы»), что типично для РДС недоношенных новорожденных.

Возможными рентгенологическими признаками в пользу врожденной пневмонии у недоношенных детей, по сравнению с РДС, могут быть появление крупно- и мелкоочаговых теней на фоне грубой сетчатости легочного рисунка, сгущение легочного рисунка в прикорневых зонах, умеренное повышение воздушности бронхограммы, значение кардиоторакального индекса менее 0,5 в возрасте 72 часов жизни. При РДС новорожденных легкие выглядят уменьшенными в размерах, в то время как при пневмонии может определяться повышение воздушности зон легочной ткани, участвующих в газообмене.

Неоднородные инфильтративные затенения по периферии, чаще наблюдающиеся в правом легком, преимущественно в верхних отделах, – результат аспирации. Сочетание генерализованной гиперинфляции (вздутия легочной ткани) с очаговыми инфильтративными изменениями предполагает пневмонию с обструкцией дыхательных путей воспалительным детритом, однако в случае использования ИВЛ такая рентгенологическая картина может быть связана со вздутием, причиной которого является высокое давление в дыхательных путях. Наличие пневматоцеле или абсцесса, а также присутствие плеврального выпота предполагают пневмонический процесс в легком бактериальной этиологии.

Лобарные или сегментарные рентгенологические затенения редко наблюдаются при пневмонии у новорожденных и при отсутствии характерной динамики изменений могут быть обусловлены альтернативными причинами, например, легочной секвестрацией. Важно оценить динамику рентгенологической картины, например, при ТТН рентгенологические симптомы быстро разрешаются в отличие от пневмонии. На фоне адекватной антибиотикотерапии пневмония разрешается клинически, что будет выражаться в смягчении параметров и прекращении респираторной терапии, и рентгенологически.

Необходимо помнить, что рентгенологическое выздоровление всегда отстает от клинического. Несмотря на попытки использовать отдельные рентгенологические признаки пневмонии для определения этиологии заболевания, в целом диагностическая информативность этих признаков низка. Исключением может быть пневмоцистная пневмония, для которой типичны распространенные очаговые тени разной величины и плотности, чередующиеся с буллезными вздутиями (картина, напоминающая хлопья падающего снега или ваты, как при остром РДС), резкое снижение пневматизации, имитирующее низкое качество снимка, пневмомедиастинум или пневмоторакс в результате разрыва булл. На рис. 5.1 (см. вклейку) представлены рентгенограммы органов грудной клетки новорожденных с пневмонией.

Ультразвуковое исследование у новорожденных, как и при пневмонии у детей старшего возраста и взрослых, применяется для оценки состояния плевры и плевральной полости. Возможными показаниями для компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии грудной клетки, позволяющими отказаться от проведения инвазивных методов исследования, у новорожденных являются подозрения на наличие пороков развития и опухолей, дифференциальная диагностика при несоответствии клинико-рентгенологических данных, максимально ранняя диагностика осложнений воспалительного процесса для выбора тактики лечения.

Новорожденным с пневмонией рекомендуются бактериологические посевы содержимого зева, аспирата из трахеи, кала. Взятие крови на посев не является обязательной процедурой, и положительный высеv не считается необходимым и достаточным для диагностики пневмонии у новорожденных. Окраска мокроты по Граму может быть информативной при преобладании одного бактериального морфотипа, что указывает на этиологическое значение этого микроба. Информативный образец мокроты должен содержать менее

10 клеток плоского эпителия и более 25 сегментоядерных нейтрофилов (при низком разрешении – $\times 100$).

Рекомендуется проведение ПЦР крови (при необходимости биоматериала из других локусов) в режиме реального времени на TORCH-инфекции, вирусы, атипичные возбудители (буккальный соскоб, моча, аспират трахеи) в случае длительного нахождения матери на стационарном лечении во время данной беременности, проведения неоднократных курсов антибактериальной, гормональной и/или цитотоксической терапии, наличие у нее имплантированных органов или устройств (например, искусственные клапаны), а также в случае наличия факторов риска развития инфекции.

Наиболее информативными и надежными маркерами бактериальной инфекции считают гематологические (общее число нейтрофилов, незрелых клеток) и такие биохимические показатели, как прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ), которые необходимо оценивать комплексно, их количественные пороговые значения зависят от возраста (см. параграфы 2.11, 3.3). ПКТ не рекомендуется использовать для диагностики врожденной пневмонии. В то же время он был признан чувствительным для диагностики нозокомиальной инфекции. Исследование плаценты может помочь в диагностике пневмонии и определении ее этиологии. Изменения в плаценте (децидуит, фунизит, инфильтрации тканей плаценты) могут косвенно указывать на реализацию инфекционного процесса у новорожденного и расцениваются в качестве дополнительного фактора при постановке диагноза пневмонии.

Таким образом, диагностика неонатальной пневмонии основана на определении антенатальных и постнатальных факторов риска (табл. 5.1), респираторных и общих симптомов, рентгенологических признаков, маркеров бактериальной инфекции и результатов этиологической диагностики. С учетом многообразия форм пневмоний у новорожденных были предложены различные варианты диагностических критериев пневмонии в этом возрасте, отдельно для различных вариан-

тов. В 2016 г. международная рабочая группа разработала диагностические критерии неонатальных инфекций, включая респираторные инфекции, расцениваемые авторами как высокочувствительные и высокоспецифичные. Эти диагностические подходы содержат рекомендации по диагностике пневмонии у новорожденных в зависимости от условий (уровня) оказания медицинской помощи от наибольших до наименьших (в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения) (табл. 5.2).

Таблица 5.2

Определение случая респираторной бактериальной, грибковой, вирусной инфекции у новорожденных в зависимости от уровня клиники [Vergnapoa S. с соавт., 2016]

Уровень	Диагностические критерии
1	Новый или прогрессирующий, или персистирующий инфильтрат или затенение или жидкость в плевральной полости или междолевой щели на рентгенограмме грудной клетки И распознанный вирус, идентифицированный с использованием валидного анализа из образца верхних дыхательных путей ИЛИ распознанный патоген, идентифицированный с использованием валидного метода и из в норме стерильного локуса* И три или более критерия: • температура тела $\geq 37,5$ °C или $\leq 35,5$ °C**; • тахипноэ (частота дыхания > 60 в минуту) или раздувание крыльев носа, или втяжение уступчивых мест грудной клетки, или кряхтящее дыхание; • десатурация или увеличение потребности в кислороде или повышенные потребности в ИВЛ, или $SpO_2 < 95$ %; • апноэ (пауза в дыхании > 20 секунд); • увеличение респираторной секреции или увеличение потребности в санации дыхательных путей; • кашель или свистящее дыхание, или крепитация; • увеличение уровня ПКТ и СРБ***

Уровень	Диагностические критерии
2	Новый или прогрессирующий, или персистирующий инфильтрат, или затенение, или жидкость в плевральной полости или междолевой щели на рентгенограмме грудной клетки И четыре или более критерия: • температура тела $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ или $\leq 35,5^{\circ}\text{C}^{**}$; • тахипноэ (частота дыхания > 60 в минуту) или раздувание крыльев носа, или втяжение уступчивых мест грудной клетки или кряхтящее дыхание; • десатурация или увеличение потребности в кислороде, или повышенные потребности в ИВЛ или $\text{SpO}_2 < 95\%$; • апноэ (пауза в дыхании > 20 секунд); • увеличение респираторной секреции или увеличение потребности в санации дыхательных путей; • кашель или свистящее дыхание, или крепитация; • увеличение уровня ПКТ и СРБ***
3	Два или более критериев: • затруднение при дыхании или тахипноэ (частота дыхания > 60 в минуту); • выраженные втяжения уступчивых мест грудной клетки; • раздувание крыльев носа; • кряхтящее дыхание • свистящее дыхание; • стридор; • лихорадка

Примечания: * в норме стерильные локусы: кровь, стерильная моча (моча, полученная с помощью катетера или надлобковой аспирации), плевральная жидкость, асцитическая жидкость, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, биопсия костного мозга, синовиальная жидкость; ** температура тела определяется по дням, учитывается с интервалом $0,5^{\circ}\text{C}$; *** увеличено в соответствии с локально определенными и валидными референсными диапазонами

Диагностика пневмонии у новорожденных затрудняется неспецифичностью ранних клинических проявлений, низкой диагностической ценностью физикальных симптомов, большой частотой возможных сопутствующих неинфекционных

поражений легких, включающих РДС новорожденных, синдром аспирации мекония, формирующуюся бронхолегочную дисплазию у детей в периоде новорожденности.

5.6. Лечение

Этиотропная терапия неонатальной пневмонии основана на использовании антибактериальных средств. Лечение назначается при подозрении на реализацию врожденной пневмонии и при наличии показаний по результатам первичного клинико-лабораторного исследования. В первом случае показаниями для лечения являются респираторные нарушения у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), терапия назначается не позднее 2 часов после рождения, а новорожденным с ЭНМТ уже в родильном зале. Терапия по подозрению, назначенная в первые сутки, должна отменяться при отсутствии диагностических критериев, подтверждающих наличие пневмонии в первые 72 часа жизни.

Показаниями для терапии по результатам клинико-лабораторного исследования являются дыхательные нарушения у пациентов, родившихся с массой тела более 1500 грамм, не потребовавших ИВЛ и находящихся на неинвазивной респираторной терапии или без нее.

При установлении диагноза пневмонии антибактериальная терапия продолжается не менее 7 дней. Антибактериальные препараты отменяются при нормализации маркеров бактериальной инфекции. Для стартовой терапии используется комбинация ампициллина с гентамицином. Не рекомендуется назначать вместо полусинтетических пенициллинов цефалоспорины, так как они не чувствительны в отношении листерии. После получения результатов исследования чувствительности к антибактериальным препаратам необходимо провести коррекцию терапии.

При пневмонии с поздним началом, возникшей в стационаре, первичная терапия должна включать как минимум два антибиотика, действующих на большинство лекарственно-устойчивых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, при этом один должен обладать активностью против метициллин-резистентного стафилококка (ванкомицин или линезолид). Лечение тяжелобольных детей с пневмонией с поздним началом с учетом ее возбудителей (мультирезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*) должно начинаться с 3-компонентной терапии, включающей:

(1) антипсевдомонадный цефалоспорин (цефепим, цефтазидим) ИЛИ антипсевдомонадный карбапенем (имипенем или меропенем) ИЛИ β-лактам/ингибитор β-лактамазы (пиперациллин + тазобактам) +

(2) антипсевдомонадный фторхинолон (ципрофлоксацин или левофлоксацин) ИЛИ аминогликозид (амикацин, гентамицин или тобрамицин) +

(3) линезолид или ванкомицин.

При пневмонии, вызванной хламидиями, микоплазмами, уреаплазмой, назначаются макролиды; при пневмоцистной пневмонии – триметоприм/сульфаметоксазол (бисептол).

Продолжительность антибактериальной терапии контролируется состоянием пациента, динамикой лабораторных данных. Сохранение остаточных рентгенологических изменений в виде усиления легочного рисунка и участков гиповентиляции при нормализации состояния и лабораторных данных не является показанием для продолжения терапии.

5.7. Профилактика

Профилактика врожденной пневмонии заключается в своевременном выявлении и лечении инфекционных заболеваний у матери во время беременности. Для профилактики

поздней нозокомиальной пневмонии и ВАП необходимо ограничение возможностей перекрестного заражения между лицами, ухаживающими за больными, и пациентами, уменьшение повреждения тканей от продолжительной или повторной интубации, а также следует избегать лекарств, которые могут способствовать развитию инфекции и/или устойчивости к антибиотикам, гигиена полости рта и санация легких. У детей групп риска тяжелой РСВ-инфекции проводится пассивная иммунопрофилактика с помощью паливизумаба.

Рекомендуемая литература к главе 5

1. Врожденная пневмония (клинические рекомендации) // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2025. – Т. 13, № 2. – С. 59–82.
2. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Запевалова Е.Ю. и др. Проблемы и дискуссионные вопросы диагностики пневмоний у новорожденных детей // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 178–185.
3. Фомичев М.В., Мельне И.О. Новорожденные: терапия тяжелых инфекций. – М.: Логосфера, 2016. – 216 с.
4. Хувен Т.А., Полин Р.А. Пневмония // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – 3 (17). – С. 39–49.
5. Vergnano S., Butteryb J., Cailesa B. et al. Neonatal infections: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data Vaccine 2016. Dec. 1; 34(49): 6038e46.

ГЛАВА 6

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ НОВорожденных

6.1. Определение

Респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных (синоним – болезнь гиалиновых мембран) – заболевание недоношенных новорожденных, обусловленное незрелостью легких и дефицитом сурфактанта, проявляющееся развитием дыхательной недостаточности в первые часы после рождения, симптомами «матового стекла» и «воздушной бронхограммы» на рентгенограммах органов грудной клетки.

6.2. Эпидемиология

Частота развития РДС новорожденных зависит от степени недоношенности. Чем меньше гестационный возраст и масса тела при рождении, тем больше вероятность развития РДС. Согласно данным базы EuroNeoNet, в 2010 г. частота РДС новорожденных составляла 92 % у детей, рожденных на сроке 24–25 недель беременности, 88 % на 26–27-й неделе, 76 % на 28–29-й неделе и 57 % на 30–31-й неделе. На его частоту сильно влияет наличие пренатальной профилактики стероидными гормонами при угрозе преждевременных родов. Так, проведение пренатальной профилактики у детей, родившихся до 34-й недели гестации, снижает частоту развития РДС новорожденных почти в два раза.

6.3. Этиология, патогенез и патоморфология

Ведущая причина РДС новорожденных – дефицит сурфактанта, возникающий вследствие структурно-функциональной незрелости легких. Сурфактант (от англ. **surface active agent** – поверхностно активное вещество) покрывает внутреннюю поверхность альвеол и терминальных бронхиол.

Сурфактант секретируется альвеолоцитами II типа и состоит из лецитина (дипальмитолфосфатидилхолина), небольшого количества фосфатидилглицерола и двух групп сурфактантных белков (SP).

В первую группу SP входят гидрофильные гликопротеины SP-A и SP-D, выполняющие защитную функцию в легочной ткани (врожденный иммунитет).

Вторая группа представлена гидрофобными белками SP-B и SP-C, которые совместно с липидами сурфактанта снижают поверхностное натяжение на границе воздух–жидкость в альвеолах. В результате снижается давление, необходимое для раскрытия и вентиляции альвеол.

Основной функцией сурфактанта является препятствие спадению альвеол на выдохе (поддержание альвеолярной стабильности при дыхании). Кроме того, он защищает альвеолярный эпителий от повреждений, способствует мукоцилиарному клиренсу, обладает бактерицидной активностью против грамположительных микроорганизмов, стимулирует макрофагальную реакцию в легких, участвует в регуляции микроциркуляции в легких и проницаемости стенок альвеол, препятствует развитию отека легких.

Существует два пути синтеза основного фосфолипидного компонента сурфактанта – фосфатидилхолина (лецитина). Первый (с участием метилтрансферазы) активно протекает в период с 20–24-й недели по 33–35-ю неделю внутриутробного развития. Он легко истощается под влиянием гипоксемии, ацидоза, гипотермии. Второй (с участием фосфохолинтрансферазы), более эффективный и устойчивый к гипоксемии и ацидозу путь, начинает действовать только с 35–36-й недели гестации. Таким образом, у ребенка, рожденного вплоть до 36-й недели гестации, имеется недостаточность сурфактанта. Недостаток сурфактанта – это основной этиологический фактор РДС новорожденных. Современными исследованиями установлено, что внеклеточный альвеолярный пул сурфактанта составляет к рождению у здорового доношенного зрелого новорожденного около 100 мг/кг, в то время

как у недоношенного с РДС этот показатель составляет 1–15 мг/кг.

Синтез сурфактанта регулируется целым рядом гормонов и факторов роста, в том числе кортизолом, инсулином, пролактином, тироксином, трансформирующим фактором роста β (TGF- β). Особенно важную роль играют глюкокортикостероиды (ГКС). Состояния, ассоциированные с внутриутробным стрессом и задержкой внутриутробного роста плода, при которых увеличивается выброс ГКС, снижают риск РДС. Кроме того, синтез сурфактанта может подавляться высоким уровнем инсулина в крови плода, если беременная женщина страдает сахарным диабетом. Этим можно объяснить тот факт, что дети от матерей, страдающих сахарным диабетом, имеют больший риск развития РДС. Известно, что в ходе естественных родов происходит усиление синтеза сурфактанта в легких плода, а кесарево сечение, выполненное до начала родовой деятельности, может повысить риск развития РДС. Наиболее значимые факторы, оказывающие влияние на частоту развития РДС новорожденных, представлены в табл. 6.1.

Таблица 6.1

Факторы, влияющие на развитие РДС новорожденных

Факторы, увеличивающие риск РДС	Факторы, снижающие риск РДС
Недоношенность	Хронический внутриутробный стресс
Мужской пол	Задержка внутриутробного роста плода
Принадлежность к европеоидной расе	Гипертоническая болезнь у матери
Кесарево сечение при отсутствии родовой деятельности	Женский пол
Сахарный или гестационный диабет у матери	Принадлежность к негроидной расе
Многоплодная беременность	Длительный безводный промежуток
Второй из двойни	Кокаиновая наркомания у матери
Аntenатальная асфиксия	Хориоамнионит
Мутации генов SP	Кортикостероиды, токолитики, гормоны щитовидной железы

В основе патогенеза РДС лежат два основных процесса – задержка резорбции фетальной легочной жидкости (ФЛЖ) и повышение проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера. ФЛЖ вырабатывается эпителием легких плода, ее выработка является предпосылкой для нормального внутриутробного развития легких. Перед родами продукция ФЛЖ снижается, в последующем она резорбируется из просвета альвеол. У недоношенных новорожденных количество эпителиальных транспортных каналов уменьшено, что приводит к задержке резорбции ФЛЖ. Кроме того, обратная резорбция ФЛЖ зависит от количества сурфактанта в альвеолах, его сниженное количество также уменьшает резорбцию.

Легочная жидкость без сурфактанта вызывает блокаду терминальных дыхательных путей. Образующиеся в дыхательных путях пробки из легочной жидкости приводят к обструкции, в том числе с развитием клапанного механизма с образованием «воздушных ловушек». Это приводит вначале к негетерогенности вентиляции, ателектазу, микротравме легкого с выходом в альвеолы протеинсодержащей жидкости и развитием воспаления, в последующем – к синдрому утечки воздуха, который проявляется интерстициальной эмфиземой легких, пневмомедиастинумом, а в тяжелых случаях – пневмотораксом.

Интактная альвеолярная мембрана имеет плотную структуру, поэтому в ФЛЖ белки не обнаруживаются. Воздействие токсичных радикалов кислорода, протеаз, механическое перерастяжение при проведении ИВЛ приводят к повреждению эпителиального барьера уже в течение первых минут жизни, вследствие чего белки плазмы крови (в том числе альбумин и фибриноген) проникают в альвеолярное пространство.

Белки плазмы, а также протеазы и кислородные радикалы инактивируют альвеолярный сурфактант, как эндогенный, так и экзогенный. Данные ингибиторы сурфактанта ответственны за развитие типичной для РДС дыхательной недостаточности в первые 24–48 часов жизни ребенка.

В тяжелых случаях заболевания образуются гиалиновые мембраны. Они появляются в результате процесса коагуляции, сопровождающегося агрегацией белков сыворотки крови (фибриноген, альбумин) с клеточным детритом некротизированных эпителиальных клеток, смешанных с компонентами сурфактанта. Сурфактант является тромбопластином, поэтому при добавлении к плазме он запускает процесс тромбообразования. Инактивированный и потребленный в гиалиновые мембраны, сурфактант не включается в повторную переработку, за счет чего выпадает важный источник сырья для последующего образования эндогенного сурфактанта, что усугубляет дефицит сурфактанта у недоношенных детей. Патологические изменения в тканях происходят так быстро, что гиалиновые мембраны образуются в течение нескольких часов.

Гиалиновые мембраны при современном течении РДС новорожденных, модифицируемом введением препаратов экзогенного сурфактанта, выявляются редко и вообще не являются патогномичным признаком заболевания, поскольку могут выявляться на аутопсии у новорожденных, погибших от пневмонии, вызванной *Streptococcus agalactiae* (группы В), а также у более старших детей и у взрослых, погибших от острого РДС («взрослых»), развивающегося как осложнение тяжелой пневмонии, в том числе вирусной, или сепсиса.

Ателектазы, образование гиалиновых мембран и интерстициальный отек уменьшают податливость легких. В физиологических условиях при рождении первый вдох приводит к повышению давления в легких. При нормальном количестве сурфактанта легкие сохраняют 40 % остаточного объема, поэтому для дальнейшего дыхания необходимы меньшее давление воздуха и меньшая работа дыхательных мышц. При дефиците же сурфактанта на выдохе легкие вновь спадаются и ребенок для каждого вдоха должен проделывать ту же работу для их раскрытия, что и при первом вдохе. Ателектазированные легкие приводят к втяжению мягких тканей

грудной клетки и поднятию диафрагмы. Прогрессирующий ателектаз и коллапс легкого сопровождаются неравномерностью перфузии и гиповентиляции, а следовательно, приводит к гипоксемии и накоплению CO_2 .

Таким образом, недостаточный синтез и выделение сурфактанта в сочетании с малым объемом ацинусов и сниженной податливостью легких приводят к образованию ателектазов, сохранение перфузии альвеол в отсутствие вентиляции – к гипоксии. Низкая податливость легких, малый дыхательный объем, увеличение физиологического мертвого пространства и работы дыхания, недостаточная альвеолярная вентиляция являются причинами гиперкапнии. В результате совместного действия гиперкапнии, гипоксии и ацидоза происходит спазм сосудов системы легочной артерии с дальнейшим право-левым шунтированием, ишемией легкого, усугубляющей дефицит сурфактанта (порочный круг патогенеза РДС). Вследствие легочной гипертензии, ацидоза нарушается обычная для раннего неонатального периода перестройка кровообращения, в связи с чем сохраняются фетальные коммуникации – овальное окно и артериальный (боталлов) проток. Наличие этих сообщений еще более усугубляет гипоксию. При выраженной гипоксии происходит диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, развивается отечно-геморрагический синдром. Схема патогенеза РДС новорожденных представлена на рис. 6.1.

В дальнейшем возможны два варианта развития событий – репарация или переход в хроническое заболевание легких. Фаза репарации начинается обычно на 24–48-м часу жизни ребенка даже при выраженном повреждении легких. Разрешение РДС характеризуется абсорбцией внутриальвеолярного транссудата и очищением альвеол, что способствует нормализации легочного газообмена. Спустя 5–7 дней после рождения гиалиновые мембраны начинают исчезать, поскольку они фагоцитируются макрофагами. Для полного

клинико-рентгенологического выздоровления от РДС требуется 3–4 недели.

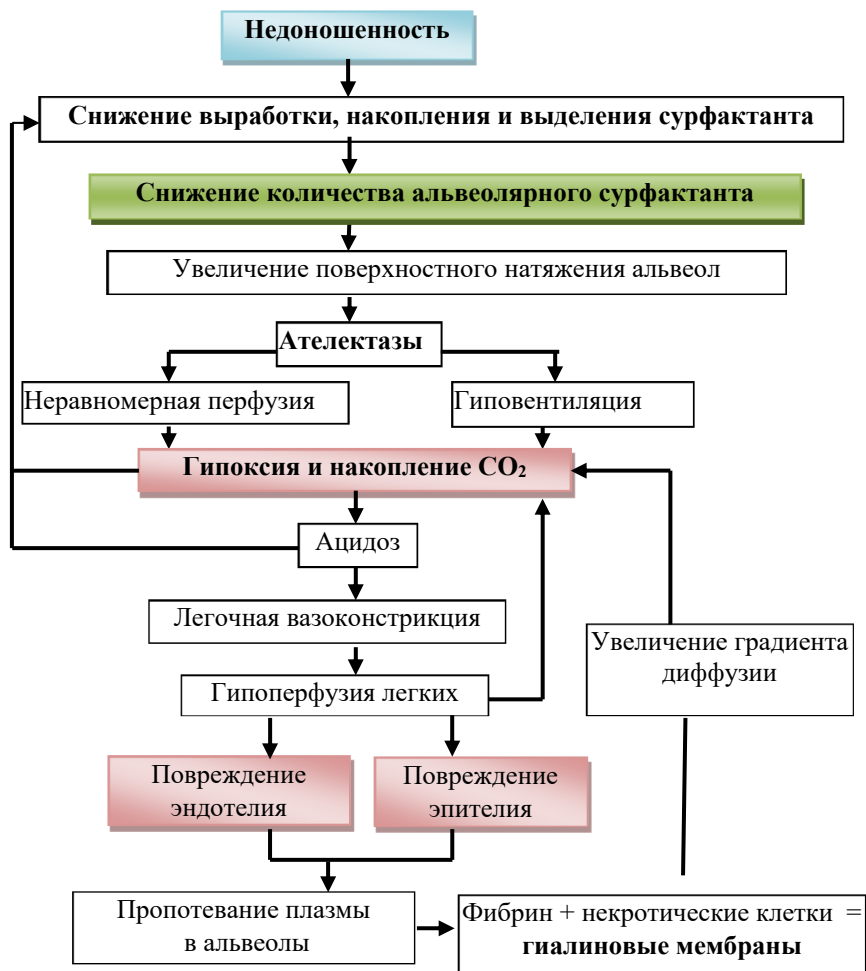


Рис. 6.1. Схема патогенеза респираторного дистресс-синдрома новорожденных [Кумар В. и др., 2014]

В тяжелых случаях РДС переходит в бронхолегочную дисплазию (БЛД). Этот процесс характеризуется сохранением

повышенной проницаемости легочного эпителия, свойственной для РДС, вследствие чего происходит абсорбция альвеолярного транссудата/экссудата через альвеолярную стенку с последующим развитием интерстициального фиброза.

Кроме первичного дефицита сурфактанта, свойственного недоношенным новорожденным, при рассмотрении патогенеза РДС необходимо учитывать ряд факторов, снижающих синтез сурфактанта. К ним относятся холодовая травма, в том числе использование при ИВЛ неподогретой кислородно-воздушной смеси; патологический ацидоз; гиповолемия; полицитемия; гипоксемия; гипероксия; баротравма и волюмотравма легких; инфекции (анте-, интра-, постнатальные).

Перечисленные факторы также повреждают альвеолы, активируют синтез биологически активных веществ – провоспалительных цитокинов, систему комплемента и хемокинов, что приводит к повышенной проницаемости эндотелия и отеку альвеол. Данные патогенетические механизмы лежат в основе острого РДС («взрослого» типа), играя определенную роль и в развитии РДС новорожденных. Острый РДС встречается у доношенных и так называемых поздних недоношенных, родившихся на 34–36-й неделе гестации.

6.4. Клиническая картина

Расстройство дыхания может наблюдаться с момента рождения или спустя несколько часов.

Заболевание проявляется дыхательной недостаточностью с втяжением грудины и «хрюканьем» при выдохе (грантингом), часто сопровождается апноэ. Состояние ребенка ухудшается в течение первых двух дней, не изменяется в течение следующих одного или двух дней и начинает улучшаться в течение последующих четырех-семи дней. Обычно РДС новорожденных проявляется у маловесных детей, с массой тела при рождении менее 2500 грамм, или родившиеся

до 37-й недели беременности. Основные симптомы РДС новорожденных следующие.

1. *Тахипноэ (частота дыхания более 60 в минуту)*. Следствие неадекватной оксигенации или вентиляции. Возникает в ответ на повышение PaCO_2 и снижение PaO_2 в крови.

2. *Цианоз*. Свидетельствует об увеличении содержания ненасыщенного кислородом гемоглобина в крови новорожденного, обычно более 30–50 г/л. Сопровождается декомпенсацией сердечной деятельности и угнетением центральной нервной системы, метаболическими нарушениями.

3. *Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания*. Компенсаторное усилие группы мышц, функционально связанных с грудной клеткой: межреберных, надключичных, передней брюшной стенки, направленное на увеличение вентиляции. Количество вовлеченных групп мышц пропорционально тяжести дыхательной недостаточности.

4. *Шумный стонущий выдох*. Прохождение воздуха через частично суженную голосовую щель с целью продления альвеолярного газообмена и создания адекватной функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких.

5. *Приступы апноэ*. Остановка дыхания длительностью более 20 секунд с брадикардией менее 100 ударов в минуту у недоношенных и менее 80 ударов в минуту у доношенных или без брадикардии сопровождаются цианозом и снижением SpO_2 . Апноэ – острая дыхательная недостаточность вследствие расстройств дыхания и кровообращения до полного их прекращения. Возникновение его в течение первых 24 часов жизни, как правило, связано с наличием тяжелых заболеваний.

6. *Раздувание крыльев носа*. Раздувание крыльев носа на вдохе, как и участие вспомогательных мышц, отображает увеличенные дыхательные усилия и часто является одним из первых симптомов.

7. *Снижение двигательной активности*. Является неспецифическим симптомом, который может сопровождать как

нарушения со стороны центральной нервной системы, так и сепсис. Тем не менее он должен рассматриваться в ряду остальных симптомов, характерных для РДС.

При аускультации легких отмечается ослабление дыхания и крепитирующие хрипы. При прогрессировании заболевания появляются симптомы нарушения гемодинамики (тахикардия, снижение артериального давления, ухудшение микроциркуляции, увеличение размеров печени). Нередко происходит задержка жидкости, развиваются периферические отеки.

6.5. Диагностика, дифференциальная диагностика и диагностические критерии

РДС новорожденных классифицируют по тяжести, существует ряд шкал для оценки тяжести дыхательных расстройств у новорожденных (табл. 6.2, 6.3).

По данным исследования кислотно-основного состояния и газов крови отмечаются гипоксемия и смешанный ацидоз.

На рентгенограммах наиболее типичны для РДС новорожденных милиарные пятна или мелкогранулярные изменения, образующие сетчато-зернистый рисунок легких, картину «матового стекла», сочетающиеся с «воздушной бронхограммой» – обогащенной аэрограммой бронхов, прозрачных полосок воздуха, отчетливо видных на фоне снижения воздушности легочной ткани, контуров сердца. При этом гранулы представляют собой свободные от воздуха (ателектазированные) альвеолярные области, на фоне которых хорошо видны участки легких, стабильно содержащие воздух. «Воздушная бронхограмма» раньше появляется и более выражена в нижних отделах левого легкого благодаря наложению на тень сердца. Необходимо помнить, что характерная рентгенологическая картина развивается к 6–12 часам жизни. На рентгенологическую картину влияет проводимая респираторная терапия и фаза дыхания.

Таблица 6.2

**Клиническая оценка тяжести дыхательных расстройств
W. Silverman и D. Anderson (1956)**

Признаки	Баллы		
	0	1	2
Верхняя часть грудной клетки	Двигается синхронно с животом	Отставание от движений живота или незначительное западание	Западает, а живот поднимается
Ретракция межреберных промежутков	Нет	Еле заметное втяжение межреберных промежутков на вдохе	Значительное втяжение межреберных промежутков на вдохе
Ретракция мечеобразного отростка	Нет	Еле заметное западание мечеобразного отростка	Значительное западание мечеобразного отростка
Раздувание крыльев носа	Нет	Минимальное	Значительное
Стон на выдохе	Нет	Слышно при аускультации	Слышно без аускультации
Результат оценивают по сумме баллов: 1–3 балла – легкие дыхательные расстройства, 4–6 баллов – умеренные дыхательные расстройства, 7 и более – тяжелые дыхательные расстройства			

Таблица 6.3

Классификация тяжести дыхательных расстройств ВОЗ (2003)

Частота дыхания	Стоны на выдохе или ретракции	Тяжесть
Более 90 в 1 минуту	Присутствуют	Тяжелые
	Отсутствуют	Умеренные
60–90 в 1 минуту	Присутствуют	
	Отсутствуют	Легкие

Данная картина неотличима от альвеолярного типа пневмонической инфильтрации. По мере развития РДС содержание воздуха в легких снижается, о чем будет свидетельствовать нечеткое отграничение легочных полей от сердца и диафрагмы, развитие «белого легкого». Классические рентгенографические признаки РДС отражают различное содержание воздуха в легких в конце выдоха, или ФОЕ легких. Структуры

легких, содержащие воздух, выглядят на рентгенограммах черными, однако называются «областями просветления», не содержащие воздух – белыми (называются «затемнениями», так как происходит снижение прозрачности легочных полей). Чем меньше остается воздуха в легких в конце выдоха, тем более белыми оказываются они на рентгенограммах. Таким образом, тяжесть клинических проявлений РДС коррелирует с ФОЕ легких, оцениваемой рентгенографически. На рис. 6.2 (см. вклейку) представлена рентгенограмма легких новорожденного ребенка с РДС.

Внутриутробная пневмония новорожденных может имитировать РДС. Наиболее частыми этиологическими факторами внутриутробной пневмонии являются стрептококки группы В, однако ее также могут вызывать *Escherichia coli* и другие микроорганизмы. Поэтому считается правильной практикой проводить скрининг всех детей с РДС при помощи посева крови, а также обследовать детей на предмет наличия других признаков сепсиса, таких как нейтропения или повышение концентрации С-реактивного белка. Дифференциально-диагностические признаки РДС новорожденных с другими заболеваниями приведены в табл. 6.4.

Согласно определению Vermont Oxford Neonatal Network, РДС диагностируется у детей с $PaO_2 < 50$ мм рт. ст. ($< 6,6$ кПа) при комнатном воздухе, при наличии центрального цианоза при комнатном воздухе или при необходимости в дополнительном введении кислорода для поддержания $PaO_2 > 50$ мм рт. ст. ($> 6,6$ кПа), а также при наличии классической рентгенологической картины при проведении рентгенографии органов грудной клетки. Вместе с тем при современной тактике раннего проведения терапии клиническая симптоматика может не достигать картины классического определения РДС.

Таблица 6.4

Дифференциальная диагностика респираторного дистресс-синдрома новорожденных

Заболевание	РДСН	БЛД	ИЛЭ	ТТН	Пневмония	САМ	ВПРНДП (ВКАМ)
Этиология, патогенез, патоморфология	Первичный дефицит сурфактанта в связи с незрелостью легких, недоношенностью, ателектазы, отек, гиалиновые мембраны	Недоразвитие легких, кислородотерапия, респираторная терапия, ИВЛ, инфекция, постнатальный фиброз легкого	Баротравма в связи с высоким РПР, разрыв альвеол, проникновение воздуха в интерстиций легких	Задержка резорбции фетальной легочной жидкости, рождение кесаревым сечением	Бактериальная, грибковая, вирусная этиология, воспалительная инфильтрация	Асфиксия с пассажем мекония, аспирация мекония, химический пневмонит, «воздушные ловушки»	Аденоматозная пролиферация терминальных бронхиол в фетальном периоде, внутренняя поверхность кист выстлана кубическим эпителием
Эпидемиология	У 50–80 % недоношенных с ГВ < 28 нед., массой < 1000 грамм	У 30 % новорожденных детей, нуждающихся в ИВЛ	У 30–40 % недоношенных (ГВ < 28 нед., масса < 1200 г), получающих ИВЛ с положительным давлением	У 1 % доношенных новорожденных, 10 % поздних недоношенных	У 1 % доношенных детей, у 10 % – недоношенных, у 40 % новорожденных, находящихся на ИВЛ	Возникает у доношенных и перенесенных новорожденных, перенесших тяжелую интранатальную асфиксию	Редкое врожденное заболевание легких

Продолжение табл. 6.4

Заболевание	РДСН	БЛД	ИЛЭ	ТТН	Пневмония	САМ	ВПРНДП (ВКАМ)
Возраст	Первые 6 часов после рождения	После 2-й недели жизни	Первые дни жизни	Первые 6 часов жизни	Любой	Первые сутки жизни	Любой
Клиническая картина	Дыхательная недостаточность после рождения, смешанный стридор, цианоз, тахипноэ, одышка	Тахипноэ, одышка, тахикардия, ослабление дыхания, хрипы, цианоз, кислородозависимость	Симптомы дыхательной недостаточности у ребенка, находящегося на ИВЛ	Тахипноэ, одышка, влажные хрипы, отечный синдром	Тахипноэ, одышка, влажные хрипы, гипотермия	Тяжелая асфиксия, мекональные околоплодные воды, бледность/цианоз, одышка, хрипы	Асцит у плода, клиника РДС после рождения у 2/3 младенцев, у 1/3 младенцев нет клинических проявлений

Окончание табл. 6.4

Заболевание	РДСН	БЛД	ИЛЭ	ТТН	Пневмония	САМ	ВПРНДП (ВКАМ)
Рентгенография органов грудной клетки	Диффузная сетчатость легочного рисунка, «воздушная бронхограмма», «белые легкие»	Интерстициальный отек, сменяемый гиперинфляцией, буллами, лентообразными уплотнениями или равномерное затенение («затуманенность»)	Линейная форма (неразветвленные тени длиной 3–8 мм, шириной 2 мм) Кистозно-добная форма, степени: I – пузырьки газа до 1 мм, II – до 2 мм, III – более 2 мм, буллезная трансформация	Обогащенный сосудистый рисунок, повышенная прозрачность периферических легочных полей, малый плевральный выпот, контрастирование междолевой плевры	Очаговые инфильтративные тени или гомогенное затемнение, усиление легочного рисунка	Двусторонние инфильтраты, участки эмфиземы, «снежная буря», пневмоторакс и пневмомедиастина	Дольчатые, кистозные образования вместо нормальной структуры легких, обычно односторонние (80 %), смещение средостения в противоположную сторону (87%)

Примечания: РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных, БЛД – бронхолегочная дисплазия, ИЛЭ – интерстициальная легочная эмфизема, ТТН – транзитное тахипноэ новорожденных, САМ – синдром аспирации мекония, ВПРНДП – врожденный порок развития нижних дыхательных путей, ВКАМ – врожденная кистозная аденоматозная мальформация, ГВ – гестационный возраст, FiO_2 – фракционное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, РР – пиковое давление вдоха

6.6. Профилактика и лечение

Современные отечественные и европейские рекомендации в отношении профилактики РДС новорожденных предлагают сфокусироваться на выявлении факторов риска преждевременных родов и рождения ребенка с ОНМТ и ЭНМТ. Проведение токолитической терапии с целью пролонгирования беременности позволяет провести пренатальную профилактику РДС новорожденных и транспортировать женщину в стационары III уровня, которые имеют достаточный опыт для оказания высокотехнологичной помощи, стабилизации состояния новорожденного в родильном зале, выхаживания недоношенных детей.

Пренатальная профилактика РДС новорожденных путем внутримышечного введения ГКС женщине рекомендована в случаях возникновения угрозы прерывания беременности до 34 недель. Повторный курс ГКС возможен при возникновении повторной угрозы прерывания беременности на сроке менее 32 недель, если с момента предыдущего курса прошло не менее 1–2 недель. Оптимальный интервал между началом профилактики ГКС и родоразрешением составляет от 1 суток до 7 дней. Кроме того, при угрозе прерывания беременности рекомендовано введение сульфата магния, при преждевременном разрыве плодных оболочек – проведение антибактериальной терапии.

Стабилизация состояния новорожденного в родильном зале включает отсроченное (через 60 секунд) пережатие пуповины для увеличения объема фетоплацентарной трансфузии, обеспечение респираторной поддержки. Проведение сцеживания пуповинной крови (милкинг), по данным последних исследований, считается небезопасным ввиду высокого риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний по сравнению с отсроченным пережатием пуповины и может проводиться в исключительных случаях.

Характер респираторной терапии во многом зависит от наличия/отсутствия самостоятельных вдохов у новорожденного. По возможности, следует избегать интубации трахеи в родильном зале с целью снижения риска развития БЛД. Новорожденным, совершающим попытки самостоятельных вдохов, респираторная поддержка должна быть начата методом CPAP $\geq 6,0$ см вод. ст. (Continuous Positive Airway Pressure, постоянное положительное давление в дыхательных путях) через назофарингеальную трубку или биназальные канюли или носовую маску без предшествующей рутинной санации верхних дыхательных путей. CPAP позволяет избежать ателектазирования, баротравмы и синдромов утечки воздуха, поддерживать оптимальную ФОЕ легких. Дальнейшую вентиляцию и введение сурфактанта более эффективно проводить на «открытых легких».

У детей с эпизодами апноэ и брадикардии проводится вентиляция легких с положительным давлением на вдохе с пиковым давлением 25 см вод. ст. При отсутствии самостоятельного дыхания, нерегулярном и затрудненном дыхании у новорожденного респираторная терапия стартует маневром продленного вдоха с давлением 20–25 см вод. ст. в течение 15–20 секунд с последующим переходом на CPAP. Для проведения CPAP предпочтителен ИВЛ-аппарат с Т-коннектором. Параметры CPAP (уровень давления, фракция кислорода в воздушной смеси) подбираются с учетом ГВ, характера дыхания, ЧСС. Начальный уровень FiO_2 колеблется от 0,3 для новорожденных с ГВ < 28 недель до 0,21 для тех детей, чей ГВ составляет ≥ 32 недель. Для недоношенных новорожденных с ГВ менее 28 недель мероприятия по стабилизации состояния необходимо проводить с применением теплосберегающих пакетов/пленок. Критерием эффективности проводимой респираторной поддержки считается достижение целевого уровня SpO_2 90–94 % по данным пульсоксиметрии, которая должна проводиться с первых минут жизни новорожденного. Более

высокие показатели SpO_2 у ребенка, получающего дополнительный кислород, увеличивают риск развития ретинопатии новорожденных, требующей хирургической коррекции.

Новорожденным, которым проводится неинвазивная респираторная поддержка и сохраняется высокий риск интубации трахеи, для улучшения дыхательной функции назначается кофеин, сначала в нагрузочной 20 мг/кг/сутки, затем в поддерживающей дозе – 5–10 мг/кг/сутки.

При неэффективности неинвазивной респираторной терапии (потребность в $FiO_2 > 0,3$ и $CPAP > 6,0$ см вод. ст. для достижения целевого уровня SpO_2) следует провести интубацию трахеи. Новорожденным, которым интубация трахеи проводится для стабилизации состояния, препараты экзогенного сурфактанта вводятся профилактически до развития клинических симптомов РДС. Применение препаратов сурфактанта с терапевтической целью проводится в первые часы жизни новорожденного. В настоящее время в РФ зарегистрировано 4 препарата сурфактанта – порактант альфа (Куросурф), бовактант (Альвеофакт), берактант (Сюрванта) и Сурфактант-БЛ. В отношении последнего препарата крупных рандомизированных исследований его эффективности и безопасности не проводилось, использование его ограничено, в странах Европы препарат не применяется. Несмотря на некоторые отличия в отечественных и европейских рекомендациях по применению препаратов сурфактанта, наиболее распространенным считается применение порактанта альфа в начальной дозировке 200 мг/кг. Повторное введение сурфактанта возможно при сохранении стойкой потребности в кислороде у новорожденного с симптомами РДС при исключении других причин гипоксемии.

Введение препаратов сурфактанта может осуществляться через эндотрахеальную трубку с последующим продолжением эндотрахеальной ИВЛ или при применении методики IN-SUR-E (интубация – сурфактант – экстубация с переходом

на неинвазивную респираторную поддержку). У новорожденных на СРАР с регулярным дыханием следует отдавать предпочтение малоинвазивному способу введения сурфактанта (LISA, less invasive surfactant administration), при котором препарат вводится через тонкий катетер под контролем ларингоскопии, что позволяет избежать последствий эндотрахеальной интубации и ИВЛ. В настоящее время потребность в интубации в родильном зале и введении препаратов сурфактанта снижается благодаря широкому применению ГКС в антенатальном периоде и проведению неинвазивной респираторной поддержки, что в свою очередь позволяет снизить риск формирования БЛД в будущем.

6.7. Прогноз

Большинство детей, перенесших РДС новорожденных, не имеют значимых долговременных осложнений, однако у глубоко недоношенных новорожденных наблюдается повышенная частота неврологической патологии и БЛД.

Рекомендуемая литература к главе 6

1. Буров А.А., Ионов О.В., Ионушене С.В. и др. Дыхательные расстройства у новорожденных // Неонатология: национальное руководство: в 2 т. – Т. 1 / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 214–231.
2. Вауэр Р.Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных / пер. с нем.; под ред. Г.А. Шилко, Т.К. Чуваковой. – М.: Медицинская литература, 2011. – 96 с.
3. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: клинические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина. – М.: РАСПМ, 2016. – 80 с.

4. Межинский С.С., Карпова А.Л., Мостовой А.В. и др. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом – 2019 // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – 7 (3). – С. 46–58.

5. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Кршенинская И.В., Дегтярева Е.А. Доказательная пульмонология новорожденных и грудных детей: учебное пособие / под ред. Д. Ю. Овсянникова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: РУДН, 2017. – 168 с.

6. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 74–98.

ГЛАВА 7

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПАЗИЯ

7.1. Определение

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – гетерогенное хроническое диффузное паренхиматозное (интерстициальное) заболевание легких, развивающееся у недоношенных новорожденных, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ), опасное развитием осложнений, характеризующееся регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка при пожизненной персистенции морфологических изменений легочной ткани и нарушений функции внешнего дыхания.

7.2. Эпидемиология

Заболеваемость БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении, среди детей с ЭНМТ при рождении БЛД развивается у 35–80 %, при ОНМТ у 7–30 % детей. В настоящее время в развитых странах БЛД редко встречается у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении более 1200 грамм и гестационным возрастом старше 30 недель. Средний гестационный возраст большинства детей, у которых развивается БЛД, в современных условиях составляет 28 недель; подавляющее большинство больных (75 %) приходится на детей с ЭНМТ. БЛД – самое частое хроническое заболевание легких у детей грудного возраста в развитых странах мира.

7.3. Этиология, патогенез и патоморфология

К факторам риска развития БЛД относятся следующие:

- генетическая, эпигенетическая предрасположенность, мужской пол, незрелость и задержка развития легких, недостаточность сурфактанта у детей с ЭНМТ и ОНМТ, гестационным возрастом менее 30 недель, задержка внутриутробного роста плода, незрелость антиоксидантной системы;
- ИВЛ более 3 суток с $FiO_2 > 0,5$ и пиковое давление вдоха $PIP > 30$ см вод. ст., СРАР, другие методы респираторной терапии новорожденных;
- курение, хориоамнионит у матери, колонизация и инфекция респираторного тракта недоношенных новорожденных, вызванная *Ureaplasma urealyticum*, цитомегаловирусом, врожденная, ИВЛ-ассоциированная пневмония, сепсис;
- синдромы «утечки воздуха» (пневмоторакс, интерстициальная эмфизема легких, пневмомедиастинум);
- отек легких в результате избыточного объема инфузионной терапии, нарушения выведения жидкости, гемодинамически значимого открытого артериального протока;
- недостаточная энергетическая ценность питания и повышенная энергетическая потребность у детей, находящихся на ИВЛ, гиповитаминозы, низкие темпы роста, ГЭР.

Комбинированное воздействие первичного респираторного заболевания (РДС новорожденных, пневмония), агрессивной интенсивной терапии и системной воспалительной реакции на незрелые легкие недоношенного ребенка нарушает процесс формирования и роста альвеол, в том числе вследствие аномальной репарации. Респираторная терапия проводится недоношенным младенцам в каналикулярной или саккулярной фазе развития легких. Механизмы вентилятор-ассоциированного повреждения легких включают баротравму, волюмотравму, ателектотравму и биотравму. Происходит повреждение всех структурных компонентов легкого (рис. 7.1).



Рис. 7.1. Патогенез бронхолегочной дисплазии

Некротизация эпителия дыхательных путей, воспаление и интерстициальный отек переходят в облитерирующий бронхиолит с развитием перибронхиального и альвеолярного фиброза. Повреждение эпителия и гипертрофия мышечного слоя бронхиол вызывают нарушение распределения газа в легких, образование воздушных ловушек, развитие ателектазов и эмфиземы. Снижается растяжимость легких, увеличивается сопро-

тивление дыхательных путей и работа дыхания. Сужение просвета легочных капилляров и гипертрофия стенки сосудов ведет к легочной гипертензии (ЛГ) и легочному сердцу.

В связи с совершенствованием техники респираторной терапии и выхаживания увеличилось количество выживших глубоко недоношенных детей и повсеместно стали регистрироваться случаи развития БЛД у младенцев, не нуждавшихся в высоких концентрациях кислорода, длительной оксигенотерапии, ИВЛ и не имевших РДС. Это послужило основанием для выделения так называемой новой БЛД, развивающейся у детей с ЭНМТ, гестационным возрастом 24–28 недель при рождении, в том числе после применения сурфактанта. При новой БЛД происходит нарушение роста и развития альвеол, сосудов малого круга кровообращения, уменьшение количества альвеол с истонченными септами и капилляров при минимально выраженном фиброзе.

7.4. Клиническая картина

Начало развития БЛД можно предположить обычно к 10–14-му дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ или получающего другую респираторную терапию по поводу РДС новорожденных, отсутствует положительная динамика, начинают развиваться задержка жидкости, бронхиальная обструкция, стойкая дыхательная недостаточность, в ряде случаев после первичного улучшения и периода без кислородозависимости.

Физикальное обследование позволяет выявить следующие изменения. Кожные покровы бледные, с цианотичным оттенком. Грудная клетка вздута, выявляются тахипноэ до 80–100 в минуту, одышка с втяжениями уступчивых мест грудной клетки, удлинненным выдохом; аускультативно – ослабление дыхания, крепитация, проводные, сухие свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы. У части пациентов с

БЛД возможен стридор, при его развитии требуется исключение постинтубационного повреждения и другой патологии гортани. Типичны приступы апноэ с цианозом и брадикардией, сердечной недостаточностью вследствие обструкции дыхательных путей, острого легочного сердца с открытием артериовенозных шунтов в легких или ишемии миокарда, требующие увеличения FiO_2 .

При развитии сердечной недостаточности присоединяются кардиомегалия, гепатоспленомегалия, периферические отеки. Низкая прибавка в весе, несмотря на гиперкалорийную диету или парентеральное питание, — надежный маркер эпизодов гипоксемии, потребности продолжения кислородотерапии. Описывают характерный неврологический статус ребенка с БЛД, проявляющийся движениями, сходными с экстрапирамидальными, в том числе по типу дискинезий, затрагивающих орально-бuccальные отделы.

После выписки из неонатального стационара при тяжелой БЛД могут отмечаться симптомы белково-энергетической недостаточности, дыхательной недостаточности (экспираторная или смешанная одышка, тахипноэ, при этом необходимо помнить, что до достижения ребенком массы тела 4000 грамм и ПКВ 2 месяцев в норме ЧДД может составлять до 60 в минуту) и бронхиальной обструкции (свистящие хрипы, распространенная или локальная крепитация). Легочное сердце должно быть заподозрено, когда имеет место кардиомегалия, выслушиваются шум трикуспидальной регургитации, акцент II тона на легочной артерии.

7.5. Диагностика, дифференциальная диагностика и диагностические критерии

Лабораторные исследования. В общем клиническом анализе крови в неонатальном и ближайшем к нему периоде

выявляются анемия, нейтрофилез и эозинофилия. Биохимический мониторинг, выявляющий гипонатриемию, гипокалиемию, гипохлоремию, гипокальциемию, особенно важен при терапии диуретиками, системными стероидами, аминоклизидами и гликопептидами у недоношенных новорожденных. Когда результаты обследований свидетельствуют о наличии легочной гипертензии (ЛГ), измерение уровней мозгового натрийуретического пептида (BNP) или NT-proBNP исходно и в динамике может помочь в оценке состояния сердечно-сосудистой системы.

При исследовании кислотно-основного состояния определяются респираторный ацидоз, гиперкапния. Определение pH и PaCO_2 проводится при исследовании капиллярной крови, однако определение PaO_2 в капиллярной крови всегда дает ложно низкие значения, поэтому контроль уровня оксигенации проводится с помощью транскутанной пульсоксиметрии, позволяющей определить уровень периферической сатурации – насыщения крови кислородом (SpO_2).

Обзорная рентгенография органов грудной клетки.

Типичные рентгенологические изменения (низкое стояние диафрагмы, широкие межреберные промежутки, вздутие легких, о чем свидетельствует сумма задних отрезков ребер с двух сторон более 14; линейные уплотнения, чередующиеся с зонами просветления за счет эмфиземы; мигрирующие ателектазы, неравномерность вентиляции) появляются обычно на 3–4-й неделе жизни (рис. 7.2, а, см. вклейку). Рентгенологические изменения у детей с новой БЛД представлены в большинстве случаев лишь равномерным затенением («затуманенностью», рис. 7.2, б, см. вклейку). Дополнительные изменения на рентгенограммах появляются при развитии легочного сердца (кардиомегалия).

Компьютерная томография. Компьютерная томография (КТ) легких, выявляющая эмфизему и транспульмональные тяжи, может потребоваться детям с БЛД в следующих случаях:

1) при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, например интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ);

2) повторных пневмотораксах;

3) задержке клинического выздоровления и персистенции респираторных симптомов, необъяснимых тяжестью БЛД;

4) необходимости верификации хронического заболевания легких в исходе БЛД, например интерстициального заболевания легких;

5) для исключения врожденных пороков развития легких.

Эхокардиография. Проводится в режиме доплер-ЭхоКГ с определением кровотока через открытый артериальный проток и для диагностики ЛГ. ЭхоКГ является основным неинвазивным методом ранней диагностики ЛГ. Эхокардиографическим критерием возможной ЛГ, у детей старше 3 месяцев скорректированного возраста, является повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 37–50 мм рт. ст. со скоростью трикуспидальной регургитации 2,9–3,4 м/с, при наличии или при отсутствии дополнительных признаков ЛГ. Точных пороговых значений СДЛА, измеренных методом доплер-ЭхоКГ, в том числе для детского возраста, не разработано. При отсутствии обструкции выводного отдела правого желудочка СДЛА рассчитывается на основании скорости трикуспидальной регургитации (V) и давления в правом предсердии (ДПП) по уравнению Бернулли: $\text{СДЛА} = 4V^2 + \text{ДПП}$.

Расчет среднего давления в легочной артерии (срДЛА) возможен на основании определения временных параметров систолического потока в легочной артерии и рассчитывается по формуле

$$Lg(\text{срДЛА}) = -2,8 (AT/ET) + 2,4,$$

где AT – acceleration time, время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка, ET – ejection time, время выброса.

Вместе с тем достоверные данные о диагностической ценности этого последнего метода с измерением отношения АТ/ЕТ для выявления ЛГ у детей с БЛД отсутствуют. К дополнительным признакам ЛГ по данным ЭхоКГ относят увеличение размеров правого предсердия, гипертрофию и дилатацию правого желудочка, дилатацию легочной артерии, уплощение межжелудочковой перегородки. СДЛА сопоставляют с системным систолическим артериальным давлением, о легкой степени ЛГ будет свидетельствовать показатель систолического давления в правом желудочке, равный $1/3$ – $1/2$ системного давления, о среднетяжелой – $1/2$ – $2/3$ системного давления; о тяжелой – больше $> 2/3$ системного давления, а также (при наличии) шунт с преобладающим градиентом справа налево.

Для подтверждения наличия ЛГ у пациентов с формирующейся/сформированной БЛД рекомендуется раннее выполнение ЭхоКГ недоношенным детям с тяжелым РДС, персистирующей ЛГ новорожденных, которым необходимы длительная ИВЛ, а также дополнительная кислородная терапия, в особенности с $\text{FiO}_2 > 30\%$. В большей степени это касается тех новорожденных, у которых во время беременности развились маловодие и задержка внутриутробного роста плода, являющаяся фактором риска развития тяжелой ЛГ и неблагоприятного исхода. Недоношенные новорожденные с меньшим гестационным возрастом (менее 26 недель) находятся в группе более высокого риска развития поздней ЛГ. Кроме того, на предмет ЛГ должны быть обследованы новорожденные без выраженного клинического улучшения, что проявляется в виде сохранения и/или усиления потребности в кислороде с высоким FiO_2 , с рецидивирующей гипоксемией. Другим способом скрининга ЛГ является проведение ЭхоКГ каждому пациенту с БЛД, в 36 недель ПКВ нуждающемуся в кислородотерапии.

Катетеризация сердца и тест на вазореактивность.
Критерием наличия ЛГ при БЛД, по данным катетеризации

правых отделов сердца, является повышение срДЛА выше 25 мм рт. ст. при индексе резистентности легочных сосудов $> 3,0$ единицы Вуда (WU)·м² для ситуации двухжелудочкового кровообращения. Проведение катетеризации сердца и теста на вазореактивность рекомендуется пациентам с БЛД в сложных диагностических случаях. Кислород является «препаратом выбора» для оценки реактивности сосудов легких (появляется вазодилатация), легко и безопасно применимым медикаментом.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальная диагностика БЛД проводится с широким спектром заболеваний. Тяжелая интерстициальная эмфизема легких и приобретенная (как следствие грануляций бронхов) лобарная эмфизема, развивающиеся у детей, находящихся на ИВЛ, могут имитировать рентгенографическую картину формирующейся БЛД уже в первые три недели. В эти же сроки БЛД бывает тяжело отличить от затянувшейся стадии выздоровления от РДС, пневмонии. Локальный кистозный/буллезный паттерн на рентгенограммах органов грудной клетки требует исключения врожденного порока развития легких (врожденного порока развития нижних дыхательных путей, врожденной кистозной аденоматозной мальформации, см. табл. 6.4). БЛД требует проведения дифференциального диагноза с другими формами ИЗЛ легких новорожденных (синдром Вильсона – Микити, наследственный дефицит сурфактантных протеинов В, С, АВСА3, легочный интерстициальный гликогеноз, альвеолярно-капиллярная дисплазия). Причинами хронической зависимости от респиратора и/или потребности в высоких концентрациях кислорода могут быть синдром аспирации мекония, осложняющийся облитерирующим бронхиолитом, остеопения недоношенных, асфиктическая дисплазия грудной клетки (синдром Жена), синдром врожденной центральной гиповентиляции (синдром Ундины), врожденная гипоплазия легких.

Диагностические критерии. Общепринятых критериев диагностики БЛД в мире нет. Различные критерии диагностики используются различными центрами. Ключевым признаком, по которому отличаются критерии диагностики БЛД, является возраст сохранения кислородозависимости – 28 суток жизни, 36 недель (используется большинством центров) или 40 недель ПКВ.

Критерии диагностики БЛД включают в себя следующие:

- недоношенность (гестационный возраст < 37 недель);
- стойкое паренхиматозное поражение легких, подтвержденное при исследовании газов крови (гипоксемия, гиперкапния) и проведении рентгенографии органов грудной клетки (снижение пневматизации, эмфизема, лентообразные уплотнения);

- потребность в инвазивной/неинвазивной ИВЛ, респираторной поддержке с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР), дотации кислорода через назальные канюли в 28 суток жизни и/или 36 недель ПКВ с концентрацией кислорода (FiO_2) более 0,21 в течение более 3 последовательных дней для поддержания уровня SpO_2 в диапазоне 90–95 % (исключая новорожденных, которым ИВЛ проводится по поводу другого заболевания дыхательных путей или других заболеваний, связанных с поражением дыхательного центра, нервно-мышечными заболеваниями).

Диагноз БЛД может быть установлен на аутопсии у детей в возрасте с 14 дней жизни до 36 недель ПКВ в случае летального исхода, обусловленного стойким паренхиматозным поражением легких и дыхательной недостаточностью, которую нельзя объяснить другими причинами (например, некротизирующим энтероколитом, внутрижелудочковым кровоизлиянием, сепсисом и т.д.).

Согласно критериям рабочей группы по БЛД Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD), Национального института легких, крови и сердца (NHLBI) и Офиса редких болезней (ORD) США (2001),

тяжесть и дальнейшее течение БЛД определяет степень кислородозависимости, оцененная в 36 недель ПКВ (у детей, родившихся с гестационным возрастом менее 32 недель), на 56-й день жизни (у детей с гестационным возрастом более 32 недель) или при выписке, если она наступит раньше. Предлагается оценивать тяжесть заболевания в зависимости от потребности в респираторной терапии в указанном возрасте (табл. 7.1), наличие осложнений (табл. 7.2).

Таблица 7.1

Классификация бронхолегочной дисплазии по тяжести
[Jobe A.H., Bancalari E., 2001]

Степень тяжести БЛД	Диагностические критерии для детей различного гестационного возраста при рождении	
	Гестационный возраст	
	< 32 недель	≥ 32 недель
	Время и условия оценки	
	36 недель постконцептуального возраста или выписки домой (что наступит раньше)	От 28 до 56 дней после рождения или при выписке домой (что наступит раньше)
	Терапия кислородом более 21 % в течение 28 суток*	
Легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом в 36 недель или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56-й день или при выписке
Среднетяжелая БЛД	Потребность в кислороде менее 30 % в 36 недель или при выписке	Потребность в кислороде менее 30 % на 56-й день жизни или при выписке
Тяжелая БЛД	Потребность в кислороде более 30 % и/или PPV, NCPAP** в 36 недель или при выписке	Потребность в кислороде более 30 % и/или PPV, NCPAP на 56-й день жизни или при выписке

Примечания. * За одни сутки лечения принимают кислородотерапию продолжительностью не менее 12 часов. ** PPV (positive pressure ventilation) – вентиляция под положительным давлением NCPAP (nose continious positive airway pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры.

**Осложнения бронхолегочной дисплазии
и их диагностические критерии**

Осложнение	Диагностические критерии
Хроническая дыхательная недостаточность	I степени при SpO ₂ 90–94 %, II степени при SpO ₂ 75–89 %, III при SpO ₂ ниже 75 %
Белково-энергетическая недостаточность	Масса тела ниже 10 перцентиля по оценочным перцентильным таблицам физического развития Intergrowth–21
Легочная гипертензия	Систолическое давление в легочной артерии выше 1/3 от системного систолического артериального давления при проведении доплер-эхокардиографии, косвенные эхокардиографические признаки легочной гипертензии, среднее давление выше 25 мм рт. ст. при проведении катетеризации правых отделов сердца
Легочное сердце	Гипертрофия, дилатация правых отделов сердца при эхокардиографии
Системная артериальная гипертензия	Артериальное давление выше 95 перцентиля по перцентильным таблицам артериального давления

В настоящее время при формулировке диагноза выделение формы заболевания (классическая или новая БЛД) представляется нецелесообразным, так как в практической деятельности точное разделение данных форм затруднительно.

Диагноз БЛД устанавливается до достижения ребенком 2 лет, после этого возраста при формулировке диагноза заболевание указывается как имевшее место в анамнезе.

7.6. Терапия и профилактика

Цели лечения БЛД – минимизация повреждения легких, предупреждение гипоксемии, купирование интерстициального отека легких, воспаления, бронхиальной обструкции, поддержание роста и стимуляция репарации легких.

Респираторная терапия. ИВЛ необходимо проводить с параметрами, обеспечивающими PaCO_2 на уровне 60–65 мм рт. ст., а PaO_2 – 50–70 мм рт. ст. Снижение частоты ИВЛ и начало отлучения от аппарата ИВЛ не следует начинать до тех пор, пока новорожденный не начнет стабильно прибавлять массу тела. После прекращения ИВЛ ребенка экстубируют и переводят на НСРАР или оксигенацию через назальные канюли.

Кислородотерапия. Когда потребность в кислороде станет ниже 30 %, можно переходить на низкопоточную (< 1 л/мин) оксигенацию с помощью носовых канюль. При всех способах респираторной терапии рекомендуют поддерживать уровень SpO_2 90–92 %, а для детей с ЛГ — 93–95 %. Снижение $\text{SpO}_2 < 90$ % недопустимо, поскольку низкое PaO_2 увеличивает летальность.

Непрерывная долгосрочная кислородотерапия показана пациентам с БЛД, осложненной хронической дыхательной недостаточностью II степени (при $\text{SpO}_2 < 90$ –92 %), либо ЛГ – при $\text{SpO}_2 < 92$ –94 %, показателе СДЛА по данным Эхо-КГ $\frac{1}{2}$ – $\frac{2}{3}$ от системного систолического артериального давления. Кислородотерапия является терапией выбора и наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии ЛГ, обеспечивая легочную вазодилатацию и уменьшение легочного сосудистого сопротивления. При невозможности выписки ребенка без дополнительного кислорода следует исключать ЛГ, ГЭР, эпизоды микроаспирации, недиагностированные болезни сердца.

Концентраторы кислорода необходимы детям, у которых отмечаются десатурации как в ночное, так и в дневное время. Кислородотерапия у пациентов с хронической гипоксемией должна быть постоянной, длительной, сопровождаться продолжительной пульсоксиметрией и может проводиться в домашних условиях с помощью концентраторов кислорода. Предпочтение следует отдать кислородотерапии через назальные канюли для поддержания SpO_2 на уровне не ниже

90–92 %, а у детей с ЛГ/легочным сердцем – не ниже 92–94 %, причем уровни SpO₂ должны быть стабильны во время кормления, сна и бодрствования.

Если кислородозависимые дети без ЛГ могут поддерживать SpO₂ в пределах более 92 % при дыхании комнатным воздухом в течение 2 часов, а скорость потока кислорода через носовые канюли составляет менее 0,1–0,2 л/мин, то их можно с успехом отлучать от дополнительного кислорода во время бодрствования. Если показатели SpO₂ в пределах нормы, прекращают кислородотерапию во время бодрствования, но продолжают во время сна, при этом ведется мониторинг ее значений с записью на протяжении всей ночи. Нормальные значения SpO₂ во время сна являются критерием для отмены кислородотерапии.

Гемотрансфузия. Гемотрансфузия эритроцитарной массы показана при гематокрите менее 30–35 % в зависимости от потребности в ИВЛ/кислородотерапии.

Питание. Выздоровление при БЛД возможно только при адекватном процессе роста легких. В связи с повышенными метаболическими потребностями принципиальное значение имеет обеспечение достаточной калорийности питания, равной 140–150 ккал/кг в сутки. Необходимо стремиться к максимуму калорий в минимальном объеме. Питание может осуществляться парентерально (с введением аминокислот из расчета белка 3–3,5 г/кг в сутки и вводимых отдельно от аминокислот и глюкозы жировых эмульсий в количестве 2–3 г/кг в сутки) или с помощью назогастрального зонда.

Больших объемов жидкости (> 150 мл/кг в сутки) необходимо избегать из-за опасности развития отека легких, особенно при открытом артериальном протоке.

Важны раннее начало минимального энтерального питания (с 0,1–1,0 мл/кг в сутки) для снижения частоты развития БЛД и обеспечения трофики кишечника, а также стимуляция сосания, так как в последующие месяцы могут возникнуть

трудности при кормлении через соску. Исключительный приоритет в качестве субстрата энтерального питания при вскармливании недоношенных детей имеет сцеженное грудное молоко/молозиво, в которое требуется добавлять обоганитель (фортификатор) до 52 недель ПКВ с учетом нутритивного статуса ребенка, по показаниям (масса ребенка менее 10 перцентиля с учетом скорректированного возраста) можно использовать дольше.

Для искусственного вскармливания рекомендуются смеси для недоношенных детей. Дети с БЛД нуждаются после выписки в смесях с более высокой калорийностью (до 80–100 ккал/100 мл), содержанием белка, минералов для обеспечения роста. Профилактическое действие в виде снижения риска респираторных инфекций оказывает вскармливание смесью с олигосахаридами грудного молока (Нан-супрема).

Медикаментозная терапия. Назначение дексаметазона в связи с его противовоспалительными эффектами недоношенным детям с ОНМТ, находящимся на ИВЛ, приводит к улучшению газообмена в легких, уменьшает потребность в высоком FiO_2 и длительность вентиляции, частоту БЛД, но не снижает неонатальную смертность. За счет стимуляции дыхательного центра кофеин уменьшает потребность в ИВЛ, и опосредованно – вентилятор-ассоциированное повреждение легких, снижая частоту БЛД и продолжительность кислородозависимости, ускоряя экстубацию. У детей с БЛД назначают диуретики для улучшения растяжимости легких, уменьшения сопротивления дыхательных путей и снижения легочного сосудистого сопротивления. Для ингаляций у новорожденных используют компрессионные или мембранные небулайзеры. Ингаляционные бронхолитики включают β_2 -агонисты (сальбутамол), антихолинергические препараты (ипратропия бромид) или их комбинацию. В табл. 7.3 обобщена информация о персонифицированной медикаментозной профилактике и терапии БЛД.

Таблица 7.3

**Показания и схемы применения лекарственных препаратов
для профилактики и лечения бронхолегочной дисплазии**

Лекарственный препарат	Схема применения и дозирование	Показания
Дексаметазон	1–3-й день 0,15 мг/кг/сут, 4–6-й день 0,1 мг/кг/сут, 7–8-й день 0,05 мг/кг/сут, 9–10-й день 0,02 мг/кг/сут, оценка эффективности терапии дексаметазоном проводится на 3-и сутки от начала лечения, в случае снижения FiO_2, снижения РР введение дексаметазона продолжается по данной схеме, при отсутствии в течение первых трех дней эффекта от введения дексаметазона на 4-й день доза препарата увеличивается до 0,3 мг/кг/сут на 3 дня (4–6-й день), далее проводится снижение дозы: 7–9-й день – 0,15 мг/кг/сут, 10–12-й день – 0,1 мг/кг/сут, 13–14-й день – 0,05 мг/кг/сут, 15–16-й день – 0,02 мг/кг/сут	Возраст старше 14 суток; длительная зависимость от ИВЛ (более 7 суток); неудачные попытки экстубации; $\text{FiO}_2 > 0,5$; необходимость высокого РР при ИВЛ; среднее давление в дыхательных путях (МАР) $> 7\text{--}10$ см вод. ст.; рентгенологические данные, свидетельствующие о снижении прозрачности легочной ткани; ИВЛ в 36 недель ПКВ; респираторная поддержка в 40 недель ПКВ

Лекарственный препарат	Схема применения и дозирование	Показания
Будесонид (Пульмикорт)	500 мкг/сут в одну или две (при наличии клинически значимой обструкции) ингаляции	В неонатальном периоде у недоношенных детей с очень высоким риском развития БЛД; при наличии противопоказаний для назначения СГКС; у детей с тяжелой БЛД при наличии симптомов бронхиальной обструкции и очевидной клинической пользы от ИГКС в виде снижения выраженности симптомов, улучшения функции легких, снижения числа госпитализаций или обращений за неотложной медицинской помощью; подозрение на БА (эмпирическая терапия минимум 2 месяца с оценкой эффекта); БА у детей с БЛД и БЛД в анамнезе (т.е. в возрасте старше 2 лет)
Кофеин	нагрузочная доза 20 мг/кг/сут с последующим переходом на поддерживающую – 5–10 мг/кг/сут	Всеим новорожденным с массой тела < 1250 грамм с первых суток жизни до 33–35 недель ПКВ; раннее назначение кофеина – в тех случаях, когда проводится неинвазивная респираторная терапия и сохраняется высокий риск эндотрахеальной ИВЛ

Лекарственный препарат	Схема применения и дозирование	Показания
Фенотерола гидробромид + ипратропия бромид (Беродуал)	1 капля/кг на ингаляцию, растворяется в 2–4 мл 0,9 % раствора NaCl 3–4 раза в сутки каждые 6–8 часов	Только при клинически значимой бронхиальной обструкции, в том числе при повторной госпитализации, и/или при непереносимости физической нагрузки, а также при подтвержденном эффекте в виде снижения частоты дыхания или увеличения SpO_2 через 20 минут после ингаляции
Фуросемид (Лазикс)	0,5–1 мг/кг/сут внутривенно, или 2 мг/кг/сут внутрь, разделив дозу на 1–3 раза	Чрезмерная прибавка массы тела; сердечная недостаточность; рецидивирующий отек легких;
Гидрохлортиазид (Гипотиазид)	3–4 мг/кг/сут внутрь, в два приема, максимальная доза 37,7 мг/сут	эхокардиографические признаки диастолической дисфункции левого желудочка
Спиронолактон (Верошпирон)	2–4 мг/кг/сут внутрь в два приема (во второй половине дня)	

Примечания: БА – бронхиальная астма; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ПКВ – постконцептуальный возраст; СГКС – системные глюкокортикостероиды; FiO_2 – фракционное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе; PIP – пиковое давление на вдохе; SpO_2 – насыщение (сатурация) гемоглобина периферической крови кислородом.

Медикаментозная терапия легочной гипертензии.

Вопрос о целевой терапии ЛГ необходимо рассматривать у детей с БЛД и стойкой ЛГ после оптимального лечения имеющегося заболевания дыхательных путей и сердца. Фармакологическую терапию необходимо начинать у пациентов с признаками выраженного повышения легочного сосудистого сопротивления и правожелудочковой сердечной недостаточности (при выявлении умеренно выраженной гипертрофии и дисфункции правых отделов сердца), не связанных с патологией левой половины сердца или стенозом легочной вены, венозной ЛГ.

Лекарственная терапия ЛГ носит ступенчатый характер. В качестве препарата первого выбора используется силденафил. Силденафил – мощный и селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5. Дозировка силденафила: перорально стартовая доза 1–1,2 мг/кг/сут в 3–4 введения. Вопрос о назначении силденафила может рассматриваться в случае, если 4-недельная кислородотерапия для целевой $SpO_2 > 95\%$ при подтвержденной ЛГ не привела к снижению показателя СДЛА при контрольном измерении или СДЛА выше 2/3 от системного систолического давления. При отсутствии побочных эффектов (системная артериальная гипотензия, приапизм) доза может быть постепенно увеличена в течение двух недель до достижения желаемых значений СДЛА до максимальной дозы, в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями по ЛГ у детей, 8 мг/кг/сут под контролем ЭхоКГ. При назначении данного препарата рекомендуется постоянный контроль артериального давления и уровня оксигенации, оценить эффективность позволяет ЭхоКГ с определением показателя давления в легочной артерии.

При неэффективности при контрольной ЭхоКГ терапии силденафилом в максимальной дозе через 4 недели от начала приема препарата, развитии побочных эффектов, повышении сывороточного уровня NT-proBNP рекомендуется назначение

ингибитора эндотелиновых рецепторов типа А и типа В бозентана (разрешен с 3 месяцев) в дозе 4 мг/кг/сут в два приема в качестве монотерапии или в комбинации с силденафилом.

Следующим шагом терапии, через 4–6 недель, при ухудшении или отсутствии положительной динамики, что подтверждается при катетеризации правых отделов сердца и проведении вазореактивного теста является назначение ингаляций оксида азота в дозе 10–20 ppm.

7.7. Прогноз

Чем меньше гестационный возраст, тем выше риск развития и степень тяжести БЛД. Дети, нуждающиеся в кислородотерапии в 36 недель ПКВ, имеют высокую вероятность того, что респираторные проблемы у них будут оставаться на протяжении первых двух лет жизни. Вместе с тем у большинства больных с возрастом состояние улучшается. Функция легких, нарушенная на ранних этапах БЛД, улучшается по мере роста дыхательных путей и формирования новых альвеол. Морфологические и соответственно резидуальные рентгенологические изменения сохраняются пожизненно, поэтому нет смысла в контрольных рентгенологических исследованиях в динамике. Длительно сохраняется гиперреактивность дыхательных путей, что определяет частое развитие бронхиальной обструкции в первые годы жизни. У детей с БЛД повышен риск персистирующих апноэ недоношенных (до 44–48 недель ПКВ), задержки роста и нервно-психического развития, синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Клинические последствия БЛД включают острые бронхолиты тяжелого течения (часто требуют госпитализации, назначения кислородотерапии, проведения ИВЛ), повторные эпизоды бронхиальной обструкции, хроническую дыхательную недостаточность, бронхиальную астму, эмфизему легких, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

Рекомендуются минимизация контактов с инфекционными больными, воздействия аэрополлютантов, исключение пассивного и с возрастом активного курения, вакцинация в соответствии с Национальным календарем, иммунопрофилактика РСВ-инфекции. Проводят обязательный контроль прибавки массы и роста, психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии командой специалистов.

Дети с БЛД имеют повышенный риск развития бронхиальной астмы. К группе риска относятся дети с отягощенным семейным (атопические заболевания) и личным аллергоанамнезом (сопутствующие atopический дерматит, аллергический ринит), эозинофилией в общем анализе крови, рецидивами бронхиальной обструкции, особенно в возрасте старше 2 лет, протекающей без лихорадки, от воздействия аэроаллергенов, с хорошим эффектом от применения ингаляционных бронхолитиков, ингаляционных ГКС. Для подтверждения диагноза бронхиальной астмы проводится аллергологическое обследование с определением специфических IgE к ингаляционным аллергенам. Терапия астмы проводится по общим принципам. После 5 лет при персистирующих симптомах дыхательной недостаточности, бронхиальной обструкции рекомендованы исследование функции внешнего дыхания, КТ легких.

Смертность составляет 4,1 % у детей первых 3 месяцев жизни, 1,2–2,6 % — на первом году жизни. Факторами неблагоприятного прогноза при БЛД являются задержка внутриутробного роста плода; продолжительная ИВЛ, в частности более 6 месяцев; внутрижелудочковое кровоизлияние; ЛГ/легочное сердце; необходимость дотации кислорода в возрасте старше года.

БЛД – фактор риска развития ХОБЛ у взрослых, даже при отсутствии активного курения. Важна профессиональная ориентация данных пациентов. При выборе профессии необходимо учитывать наличие данного заболевания, избегая профессий, связанных с ингаляционными воздействиями.

К профессиям, связанным с повышенным риском ХОБЛ, относятся шахтеры; строительные рабочие, связанные с цементом; рабочие металлургической промышленности (горячая обработка металлов); железнодорожники; рабочие, занятые переработкой зерна, хлопка и производством бумаги.

Рекомендуемая литература к главе 7

1. Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 87–96.

2. Бронхолегочная дисплазия: монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахова, Д.Н. Дегтярева. – М., 2020. – 176 с.

3. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Даниэл-Абу М. Длительная домашняя кислородотерапия у детей: учебно-методическое пособие для врачей и родителей в вопросах и ответах // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – 7 (4). – С. 93–102.

4. Овсянников Д.Ю., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А. Бронхолегочная дисплазия: учебное пособие / М.: РУДН, 2024. – 89 с.

5. Хиггинс Р.Д., Джоб А.Х., Косо-Томас М. и др. Бронхолегочная дисплазия: сводное резюме семинара // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 71–82.

6. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А., Мирошниченко В.П. и др. Факторы риска, диагностика, скрининг и терапия легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 7. – С. 12–19.

ГЛАВА 8

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

8.1. Определение и эпидемиология

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПиН) возникает при групповой (AB0) или резус (Rh)-несовместимости матери и плода, реже при несовместимости по редким факторам (антигенам мембраны эритроцитов Kell, E, c, M, Duffi). Данное заболевание представляет собой изоиммунную гемолитическую анемию, возникающую в случаях несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, когда антигеном являются компоненты эритроцитов плода, а антитела вырабатываются в организме матери. ГБН в России диагностируют приблизительно у 0,6 % новорожденных.

Грозным осложнением не прямой гипербилирубинемии, имеющей место при ГБПиН, является развитие *билирубиновой энцефалопатии (ядерной желтухи)* – поражение нервной системы, возникающее вследствие повреждения неконъюгированным билирубином нейронов, составляющих ядра головного мозга.

8.2. Этиология, патогенез и патоморфология

Возникновение конфликта возможно, если мать антиген-отрицательная, а плод антиген-положительный. Для развития ГБПиН по резус-фактору мать должна быть резус-отрицательной, а плод резус-положительным. ГБПиН по групповой (AB0) несовместимости развивается при 0 (I) группе крови у матери и A (II) или B (III) группе крови у плода. Крайне редко ГБПиН развивается, если у матери A (II), а у плода – B (III)

или АВ (IV) группа крови, а также при В (III) группе крови у матери и А (II) или АВ (IV) группе крови у ребенка.

Антигенная система резус состоит из 6 основных антигенов (С, с, D, d, E, e). Чаще ГБПиН развивается при несовместимости по D-фактору, который является липопротеином, расположенным на внутренней поверхности мембраны эритроцитов. Реализация конфликта при Rh-несовместимости возможна преимущественно при повторных беременностях при отсутствии профилактики. Доля лиц, не имеющих антигена D системы резус среди лиц белой расы, – 15 %, среди афроамериканцев – 5 %, среди лиц монголоидной расы – менее 1 %.

Иммунные анти-А и анти-В групповые антитела относятся к IgG, поэтому ГБПиН по системе АВ0 может развиваться уже при первой беременности.

Для развития ГБПиН необходимо попадание антиген-положительных эритроцитов плода в кровотоки антиген-отрицательной матери. При физиологической беременности фетальные эритроциты проникают через плаценту в I триместре беременности у 3 % женщин, во II – у 15 %, в III – у 45 %. Однако для развития иммунизации необходим некий значимый объем кровяных клеток. Например, нередко переход их большого количества происходит при отслойке хориона, аборте, в родах (табл. 8.1). Именно в этих случаях должна проводиться профилактика сенсибилизации.

На поступившие антигены плода организм матери закономерно начинает вырабатывать антитела, которые, проникая из кровотока беременной к плоду, вступают в реакцию с антигенами эритроцитов плода (реакция «антиген-антитело»). С патофизиологических позиций ГБПиН представляет собой один из многочисленных вариантов аутоиммунных реакций новорожденного, обусловленных материнскими антителами (см. приложение 3).

В основе заболевания лежит транспорт материнских антител (Ig G3, G1, G4) к эритроцитам плода через плаценту, вследствие чего развивается гемолиз. Обсуждается вклад

гиперчувствительности замедленного типа в патогенез ГБПиН. При этом происходит разрушение красных кровяных телец с образованием токсичного непрямого билирубина, с которым печень плода справиться не способна. Разрушение эритроцитов – основная причина развивающейся у плода анемии, а накопление непрямого билирубина приводит к желтухе. В зависимости от сроков наступления данных событий и их выраженности различают три основные формы ГБПиН – отечную, желтушную и анемическую.

Таблица 8.1

Факторы риска сенсибилизации
[Айламазян Э.К., Павлова Н.Г., 2012]

Анамnestические факторы риска иммунизации	Риск иммунизации, %
Самопроизвольный аборт	3–4
Искусственный аборт	2–5
Внематочная беременность	Менее 1
Доношенная беременность	1–2
Роды при совместимости по АВ0-системе	16
Роды при АВ0 – несовместимости	2–3,5
Инвазивные процедуры (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез)	1–3
Переливание резус-положительной крови	90–95

Отечная форма ГБПиН (синоним: иммунная водянка плода) развивается в случаях, когда гемолиз начинается относительно рано во внутриутробном периоде и имеет интенсивный характер, что приводит к тяжелой анемии плода. Гемолитическая анемия стимулирует синтез эритропоэтина, который усиливает эритропоэз. Однако возможности костномозгового гемопоэза безграничны, и когда костный мозг оказывается не в состоянии компенсировать дефицит красной крови, стар-тует экстрамедуллярное кроветворение – не только в пла-центе, но и в печени, селезенке, надпочечниках, почках и сли-зистой оболочке кишечника плода.

Обнаруживаемые при ГБПиН очаги экстрамедуллярного кроветворения, гепатоспленомегалия и обилие незрелых эритробластов дали другое название этой болезни – эритробластоз плода. Образование очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени приводит к нарушению белок-синтезирующей функции печени – гипопротеинемии, обструкции портальной и пуповинной вен, портальной гипертензии. У плода снижается коллоидно-осмотическое давление сосудистого русла, результатом чего становятся асцит, генерализованный отек (анасарка), а также компенсаторное увеличение сердечного выброса и минутного объема крови, формирование гипердинамического типа кровообращения, гипертрофия миокарда и в дальнейшем – сердечная недостаточность.

Тяжесть состояния плода обусловлена также прогрессирующей тканевой гипоксией и нарастанием ацидоза. Асцит и гепатоспленомегалия являются причинами высокого стояния диафрагмы, что, наряду с гидротораксом как проявлением анасарки, приводит к гипоплазии легких.

Желтушная форма ГБПиН развивается незадолго до родов. Поскольку непрямой билирубин хорошо растворим в липидах, он легко проникает через гематоэнцефалический барьер, поражая в первую очередь ядра клеток головного мозга. Следствием этого является так называемая ядерная желтуха, или билирубиновая энцефалопатия, для которой характерны судороги, глазодвигательные нарушения, ригидность затылочных мышц. Если новорожденный не погибает на 5–7-й день жизни от паралича дыхательного центра, в дальнейшем его ждут задержка умственного и физического развития, высокая вероятность развития тяжелых двигательных нарушений. Вместе с тем для всех вариантов ГБН характерны раннее развитие и быстрое прогрессирование гипербилирубинемии с угрозой развития билирубиновой энцефалопатии к концу 1-х – началу 2-х суток жизни. Это объясняется тем, что независимо от сроков проникновения антиэритроцитарных

антител из кровотока матери в кровоток плода гемолитический процесс продолжается и после рождения, приводя к интенсивному разрушению гемоглобина. Интенсивность гемолиза тем выше, чем выше титр антиэритроцитарных антител в крови матери на момент родов.

Анемическая форма заболевания развивается в случае поступления в кровоток плода небольших количеств материнских антител. При этом гемолиз не интенсивный, печень новорожденного достаточно активно выводит непрямой билирубин. В клинической картине доминирует анемия, а желтуха выражена минимально или отсутствует вовсе.

Билирубиновая энцефалопатия (ядерная желтуха), как правило, развивается в период с 4-х по 7–10-е сутки жизни. Поражение структур ЦНС происходит при повышении уровня непрямого билирубина в сыворотке крови:

- у доношенных новорожденных > 342 мкмоль/л,
- для недоношенных детей этот уровень колеблется от 220 до 270 мкмоль/л,
- для глубоко недоношенных – от 170 до 205 мкмоль/л.

Однако необходимо помнить, что глубина поражения ЦНС зависит не только от уровня непрямого билирубина, но и от времени его экспозиции в тканях головного мозга, стадии развития нейронов и сопутствующей патологии, усугубляющей тяжелое состояние ребенка. Факторы риска билирубиновой энцефалопатии можно разделить на три группы.

1. Факторы, повышающие проницаемость гематоэнцефалического барьера для билирубина: гиперосмолярность крови, ацидоз (pH капиллярной крови $< 7,1$ более 1 часа), кровоизлияния в мозг, нейроинфекции, артериальная гипотензия.

2. Факторы, повышающие чувствительность нейронов головного мозга к токсическому действию неконъюгированного билирубина: недоношенность, тяжелая асфиксия (оценка по шкале Апгар на 5-й минуте < 4 баллов, $\text{PaO}_2 < 40$ мм рт. ст. более 1 часа, нарастание угнетения ЦНС или судороги), голодание, гипогликемия, анемия.

3. Факторы, снижающие способность альбумина крови прочно связывать неконъюгированный билирубин: недоношенность, гипоальбуминемия (концентрация сывороточного альбумина ≤ 25 г/л), гипотермия (ректальная температура ≤ 35 °C), инфекция, ацидоз, гипоксия, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, использование сульфаниламидов, фуросемида, дифенина, диазепама, индометацина, салицилатов, полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов.

Обсуждаются следующие механизмы нейротоксического действия билирубина:

- подавление фосфорилирования белков и пептидов, вследствие чего в нейронах перестают действовать некоторые ферменты и регулирующие механизмы;
- нарушение фосфорилирования синапсина I, подавляющее освобождение нейромедиаторов;
- нарушение митохондриального энергетического обмена, синтеза ДНК и белков;
- прямое подавление экзоцитарного освобождения и накопление в синапсах нейронов головного мозга катехоламинов;
- индукция апоптоза нейронов.

При билирубиновой энцефалопатии преимущественно поражаются определенные структуры головного мозга вследствие избирательной чувствительности к билирубину:

- базальные ядра (бледный шар и ядра гипоталамуса);
- гиппокамп;
- черное вещество;
- ядра черепных нервов (глазодвигательного, слухового, лицевого);
- ретикулярная формация моста;
- нижние ядра оливы;
- ядра мозжечка (зубчатое);
- передние рога спинного мозга.

Желтое окрашивание держится 7–10 дней. Поражение базальных ядер и ядер черепных нервов (глазодвигательного и слухового) сопровождается характерными симптомами. На поздних стадиях заболевания в связи гибелью нейронов возникают реактивный глиоз и атрофия нервных волокон пораженных мозговых структур.

8.3. Классификация

В табл. 8.2 представлена классификация ГБПиН.

Анемическая форма соответствует легкой степени тяжести ГБН, отечная – тяжелой, а желтушная форма варьирует от легкой до тяжелой степени тяжести в зависимости от выраженности гипербилирубинемии и анемии (табл. 8.3). Тяжелые формы ГБПиН (отечная, желтушная) чаще наблюдаются при Rh-несовместимости.

Таблица 8.2

Классификация гемолитической болезни плода и новорожденного

Вид конфликта	Формы заболевания	Степень тяжести	Осложнения
Несовместимость – по резус-фактору – по системе АВ0 – по редким факторам крови	Отечная Желтушная Анемическая	Легкая Среднетяжелая Тяжелая	Билирубиновая энцефалопатия (ядерная желтуха) Синдром сгущения желчи Геморрагический синдром Поражение почек, надпочечников

Таблица 8.3

Классификация желтушной формы гемолитической болезни новорожденных по тяжести [Антонов А.Г. с соавт., 2016]

Степень тяжести	Начало желтухи	Билирубин в пуповинной крови, мкмоль/л	Почасовой прирост билирубина, мкмоль/л
Легкая	1–2 суток	< 51	До 4–5
Средняя	Первые часы	> 68	6–10
Тяжелая	Внутриутробно	> 68	

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного в зависимости от вида конфликта. При конфликте по Rh-фактору и редким факторам проникновение материнских антител через плаценту становится возможным, как правило, только в результате вторичного иммунного ответа, который наиболее часто развивается при повторной беременности резус-отрицательной женщины резус-положительным плодом. При этом проникновение антител в кровотока плода может происходить как в ходе беременности (в том числе до 28-й недели), так и во время родов. Поэтому интенсивность гемолиза и клинические проявления анемии в момент рождения ребенка зависят и от длительности трансплацентарной передачи антител от матери плоду во время беременности, что, в свою очередь, определяется функциональным состоянием плацентарного барьера, и от концентрации (титра) антител в кровотоке матери незадолго до родов.

Различное сочетание указанных факторов обуславливает разную степень выраженности ГБН при рождении: от легкой анемии на фоне удовлетворительного состояния ребенка до водянки плода и мертворождения.

При конфликте по системе АВ0 проникновение материнских антител через плаценту происходит в основном незадолго до наступления и во время родов, в том числе в их втором периоде. Поэтому дети часто рождаются в удовлетворительном состоянии, а признаки анемии в момент рождения у значительной их части отсутствуют.

В табл. 8.4 представлены различия ГБПиН в зависимости от вида несовместимости.

8.4. Клиническая картина гемолитической болезни новорожденного

1. Отечная форма ГБН – наиболее тяжелая форма, для которой с первых минут жизни ребенка характерны следующие признаки:

Таблица 8.4

Клинические и лабораторные различия гемолитической болезни плода и новорожденного при АВ0 и Rh-несовместимости [по Полин Р.А., Спитцер А.Р., 2011]

Клинические симптомы	АВ0-несовместимость	Rh-несовместимость
Частота	3 % беременностей	0,06 % беременностей
Доля среди больных детей от первой беременности	Высокая (50 %)	Низкая (< 5 %)
Течение при повторных беременностях	Непредсказуемо	Более тяжелое
Возможность антенатального скрининга	Нет	Очень важен
Внутриутробный гемолиз, водянка плода	Редко	Часто
Анемия при рождении	Нет	Да
Желтуха при рождении	Нет	Возможна
Желтуха в первые сутки жизни	Да	Да
Гепатоспленомегалия	Отсутствует или небольшая	Умеренное или резкое
Прямая реакция Кумбса в пуповинной крови	Слабо положительная	Резко положительная
Непрямая реакция Кумбса в пуповинной крови	Слабо положительная	Нет необходимости
Эритробластоз	Небольшой	Значительный
Ретикулоцитоз	Небольшой	Умеренный или значительный
Микросфероцитоз	Да	Нет
Необходимость в обменном переливании крови	Менее, чем в 10 % случаев	В 50–70 % случаев
Поздняя анемия	Редко	Часто
Профилактика	Невозможна	Введение анти-Rh-(D) иммуноглобулина Rh(-) матери после рождения Rh(+) ребенка или аборта

- желтушно окрашенные околоплодные воды, оболочки пуповины, первородная смазка;
- распространенные отеки, включая асцит, гидроперикард, анасарку (соответствует общему отечному синдрому новорожденных II–III степени);
- выраженная бледность кожи и видимых слизистых, в части случаев – слабовыраженная желтуха;
- гепатомегалия и спленомегалия.

Большинство детей имеют низкую оценку по шкале Апгар в связи с наличием тяжелой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, что требует проведения комплекса первичных реанимационных мероприятий в родильном зале. Данная форма часто осложняется развитием ДВС-синдрома и шока.

Без раннего начала адекватной интенсивной терапии, включающей раннее проведение частичного обменного переливания крови, нарастание полиорганной недостаточности быстро приводит к смерти новорожденного.

В последние годы в связи с широким внедрением в практическое акушерство при раннем выявлении гемолитической болезни внутриутробных гемотрансфузий частота встречаемости отечной формы ГБН уменьшилась.

2. Желтушная форма ГБН выявляется наиболее часто и имеет следующие характеристики:

- раннее развитие желтухи (от момента рождения до 24 часов жизни);
- общее состояние ребенка зависит от выраженности гемолиза и степени гипербилирубинемии;
- бледность кожи и видимых слизистых оболочек при рождении умеренная, но в ряде случаев быстро нарастает после рождения;
- у части детей при первичном осмотре выявляется умеренно выраженный гепатолиенальный синдром, в то время как у других увеличение пальпаторных размеров печени и селезенки выявляется спустя 6–12 часов после рождения;

– степень увеличения печени и селезенки, выявляемая в динамике наблюдения, как правило, коррелирует со степенью снижения концентрации гемоглобина в крови и почасовым приростом билирубина в первые сутки жизни;

– крайне редко при рождении отмечаются желтушно окрашенные околоплодные воды, оболочки пуповины, первородная смазка.

3. Анемическая форма ГБН, наименее распространенная и наиболее легкая форма заболевания, характеризуется:

- бледностью кожных покровов;
- вялостью ребенка, плохим сосанием;
- тахикардией, приглушенностью тонов сердца, наличием систолического шума сердца;
- увеличением печени и селезенки, выявляемым в динамике наблюдения, умеренной степени выраженности.

Билирубиновая энцефалопатия. В течении билирубиновой энцефалопатии выделяют четыре фазы.

Фаза 1: билирубиновая интоксикация – доминирование признаков транзиторной неврологической дисфункции (*транзиторная билирубиновая энцефалопатия*). Появляется в первые часы заболевания, длительность 1–2 дня. Отмечаются угнетение со стороны ЦНС, снижение спонтанной двигательной активности, вялость, апатия, сонливость, «блуждающий взгляд», мышечная гипотония; ослабление сосательного рефлекса, срыгивания, рвота; монотонный крик, появление приступов апноэ. При оказании немедленной помощи – операции заменного переливания крови (ОЗПК) – возникшие изменения обратимы.

Фаза 2: спастическая фаза (острая билирубиновая энцефалопатия). Начало на 3–4-е сутки жизни/заболевания. Появляются классические признаки ядерной желтухи: спастичность (мышечный гипертонус), ригидность затылочных мышц, вынужденное положение тела с опистотонусом, «негнушимися» конечностями и сжатыми в кулак кистями. Отмечается периодическое возбуждение и резкий «мозговой»

крик, напоминающий крик чайки, выбухание большого родничка, подергивание мышц лица, крупноразмашистый тремор рук, исчезновение рефлекса Моро и видимой реакции на сильный звук, сосательного рефлекса. Выявляют, апноэ, брадикардию, летаргию, иногда повышение температуры. У ребенка регистрируют судороги, глазодвигательную симптоматику (нистагм, симптом Грефе, симптом «заходящего солнца»). Под симптомом Грефе подразумевают отставание верхнего века, когда глазное яблоко движется книзу. Когда ребенок смотрит прямо, никаких особенностей в глазу не заметно. Но если он пугается, удивлен или смотрит вниз, над радужной оболочкой появляется белая полоска шириной около 3 мм. Глаз как будто выпучен. Симптом Грефе, регистрируемый в состоянии покоя, получил название симптома «заходящего солнца». Эта фаза занимает от нескольких дней до нескольких недель. Поражение ЦНС носит необратимый характер.

Фаза 3: период мнимого благополучия и полного или частичного исчезновения спастичности, когда также резко уменьшается желтуха. Развивается на 2–3-м месяце жизни. Продолжается от нескольких дней до нескольких недель.

Фаза 4: резидуальная (хроническая билирубиновая энцефалопатия), период формирования клинической картины неврологических осложнений обычно на 3–5-й месяц жизни. На первом году жизни отмечают мышечную гипотонию, повышение глубоких сухожильных рефлексов, сохранение шейных тонических рефлексов, задержка моторного развития. Характерны церебральный паралич с хореоатетозом, задержка двигательного развития, грубая глазодвигательная симптоматика, в частности паралич взора вверх, нейросенсорная глухота и глухонмота, гипоплазия зубной эмали молочных зубов.

У недоношенных детей, как правило, отсутствуют фазы развития билирубиновой энцефалопатии, для них характерны: угнетение, мышечная гипотония, неспецифические симптомы.

8.5. Диагностика и диагностические критерии

Гемолитическая болезнь плода. Всем RhD-отрицательным женщинами в первом триместре беременности определяют наличие антител к антигену D. При титре анти-D выше 1:8, а также при ультрасонографических признаках утолщения плаценты, многоводия, увеличения живота, печени и селезенки у плода или водянки плода при более низком титре антирезусных антител производят амниоцентез или кордоцентез. Одним из важных неинвазивных методов оценки состояния плода у матерей с резус-сенсibilизацией является доплерометрия кровотока в средней мозговой артерии плода, поскольку имеется прямая зависимость между пиком систолической скорости в средней мозговой артерии и степенью тяжести гемолитической болезни, причем в первую очередь в данном случае речь идет об уровне гематокрита плода. Если плод RhD положителен, о тяжести гемолиза можно судить по изменению оптической плотности околоплодных вод. При тяжелой гемолитической болезни плода для его спасения прибегают к внутриутробному переливанию крови.

В табл. 8.5 представлены необходимые исследования и их возможные результаты при ГБП.

Гемолитическая болезнь новорожденного. Диагностические критерии ГБН включают клинические и лабораторные.

Клинические критерии:

- Желтуха врожденная или появляется в течение первых суток.
- Желтуха сочетается с бледностью кожных покровов.
- Быстрое нарастание желтухи может привести к развитию неврологической симптоматики (билирубиновой энцефалопатии).
- Гепатоспленомегалия.
- Изменение цвета кала и мочи не характерно (потемнение мочи – на фоне фототерапии).

**Обследования беременной и плода при подозрении
на гемолитическую болезнь плода [Самсыгина Г.А. с соавт., 2013]**

Обследование	Показатель	Характерные изменения при ГБП
<i>При любом варианте сенсибилизации</i>		
Иммунологическое обследование беременной	Определение титра антирезус-антител	Наличие титра антител, а также их динамика (повышение или снижение титра)
Ультразвуковое исследование	Измерение объема плаценты Измерение количества околоплодных вод Измерение размеров плода	Увеличение толщины плаценты Многоводие Увеличение размеров печени и селезенки Увеличение размеров живота по сравнению с размерами головки и грудной клетки Асцит
Допплерометрия плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока	Артерия пуповины Средняя мозговая артерия плода	Повышение систоло-диастолического отношения и индекса резистентности Повышение скорости кровотока
Электрофизиологические методы	Кардиотокография с определением показателя состояния плода	Монотонный ритм при среднетяжелой и тяжелой формах гемолитической болезни и «синусоидальный» ритм при отечной форме ГБП
<i>Только при резус-сенсибилизации</i>		
Исследование околоплодных вод (при проведении амниоцентеза)	Величина оптической плотности билирубина	Повышение оптической плотности билирубина

Обследование	Показатель	Характерные изменения при ГБН
Кордоцентез и исследование крови плода	Гематокрит	Снижен
	Гемоглобин	Снижен
	Билирубин	Повышен
	Непрямая проба Кумбса	Положительная
	Группа крови плода	Любая
	Резус-фактор плода	Положительный

Лабораторные критерии:

– Исследование пуповинной крови: снижение гемоглобина < 150 г/л, повышение билирубина > 51 мкмоль/л (при легком течении уровень гемоглобина в пуповинной крови составляет более 140 г/л, уровень билирубина в сыворотке крови менее 60 мкмоль/л).

– Общий билирубин в крови повышен преимущественно за счет непрямой фракции.

– Относительная доля прямой фракции билирубина составляет менее 20 %.

– Почасовой прирост билирубина в первые сутки жизни больше 5,1 мкмоль/л/ч, в тяжелых случаях – более 8,5 мкмоль/л/ч.

– В течение первой недели жизни в клинических анализах крови: снижение гемоглобина, эритроцитов, повышение ретикулоцитов $\geq 100\%$, нормобластов ≥ 10 на 100 клеток.

– Прямая проба Кумбса положительная при резус-конфликте, отрицательная при АВ0-конфликте. Положительная непрямая реакция Кумбса более типична для ГБН по системе АВ0.

В табл. 8.6 представлены необходимые исследования и их возможные результаты при ГБН.

**Обследования при подозрении на гемолитическую болезнь
новорожденных [Самсыгина Г.А. с соавт., 2013]**

Обследование	Показатель	Характерные изменения при ГБН
Биохимический анализ крови	Билирубин (общий, прямой, непрямой)	Гипербилирубинемия за счет повышения преимущественно непрямой фракции; увеличение прямой фракции при осложненном течении – развитии холестаза
	Белок (общий и альбумин)	Гипопротеинемия и гипоальбуминемия уменьшают транспорт непрямого билирубина к печени и захват его гепатоцитами, поддерживая гипербилирубинемия
	АлАТ, АсАТ	Умеренно повышаются при осложненном течении (развитии холестаза)
	Холестерин	Повышается при осложненном течении (развитии холестаза)
	Щелочная фосфатаза	Повышается при осложненном течении (развитии холестаза)
Общий анализ крови	Гемоглобин	Снижен, анемия гиперрегенераторная, нормо- или гиперхромная
	Эритроциты	Количество уменьшено, анемия гиперрегенераторная, нормо- или гиперхромная
	Цветовой показатель	Нормальный или слегка повышен, анемия гиперрегенераторная, нормо- или гиперхромная
	Ретикулоциты	Количество повышено, анемия гиперрегенераторная, нормо- или гиперхромная
	Нормобласты	Количество повышено, анемия гиперрегенераторная, нормо- или гиперхромная
	Лейкоциты	Количество может быть повышено в ответ на длительную внутриутробную гипоксию при рано начавшемся гемолизе
	Тромбоциты	Количество может быть снижено

Обследование	Показатель	Характерные изменения при ГБН
Резус-принадлежность при возможной резус-сенсibilизации	Резус-принадлежность матери	Отрицательная
	Резус-принадлежность ребенка	Положительная
Группа крови при возможной АВ0-сенсibilизации	Группа крови матери	Преимущественно 0 (I)
	Группа крови ребенка	Преимущественно А (II) или В (III)
Определение титра антител	Анти-резус Групповые α или β	Имеются Иммунные в любом титре или естественные в титре > 1024
Прямая реакция Кумбса	Резус-конфликт	Положительная
	АВ0-конфликт	Отрицательная

Примечание: АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатамино-трансфераза.

8.6. Дифференциальная диагностика

Желтушная и анемическая формы. В раннем неонатальном периоде у большинства детей гипербилирубинемия связана с физиологическими особенностями обмена билирубина и не является признаком какой-либо патологии. В организме здорового новорожденного образуется около 6–10 мг/кг билирубина в сутки, что в 2–2,5 раза превышает аналогичный показатель здоровых взрослых (3–4 мг/кг/сут).

У новорожденных, особенно у недоношенных, связывание билирубина с альбумином в крови снижено. Это связано с высокой концентрацией непрямого билирубина вследствие полицитемии новорожденных и распадом эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин (у взрослых срок жизни эритроцитов составляет 110–120 дней, у доношенных

новорожденных 80–90 дней), а также относительно низким уровнем альбуминов, отмечаемым в первые недели жизни, в результате перехода на лактотрофное питание в малом количестве. Кроме гемоглобина источником билирубина в катаболическую фазу обмена веществ у новорожденных являются незэритроцитарные источники гема (миоглобин, печеночный цитохром).

У новорожденных замедлены конъюгация и транспорт билирубина в печени (захват и экскреция гепатоцитами) вследствие низкой активности уридиндифосфат-глюкуронил (УДФ-ГТ) и Y- и Z-протеинов, концентрация данных протеинов в первые сутки составляет 5 % от концентрации их у взрослых. Повышение концентрации билирубина приводит к повышению активности ферментных систем печени в течение 3–4 дней жизни. Полное становление ферментных систем печени происходит к 1,5–3,5 месяцам жизни. Морфофункциональная незрелость, эндокринные расстройства (гипотиреоз, повышение содержания прогестерона в женском молоке), нарушения углеводного обмена (гипогликемия), наличие сопутствующей инфекционной патологии существенно удлиняют сроки становления ферментных систем печени.

Помимо этого у новорожденных повышена реабсорбция билирубина в кишечнике. Повышение реабсорбции билирубина в кишечнике обусловлено рядом причин: во-первых, преобладанием у новорожденного моноглюкуронидов билирубина, которые легче подвергаются гидролизу по сравнению с диглюкуронидом; во-вторых, повышением концентрации β-глюкуронидазы в кишечнике, поступающей с грудным молоком, и, в-третьих, дефицитом бактериальной кишечной микрофлоры, под воздействием которой билирубин катаболизируется в стеркобилин. Кроме того, причинами повышения поступления непрямого билирубина из кишечника в кровь является особенность кровообращения новорожденных, при котором часть крови поступает из кишечника в нижнюю полую вену, минуя печень, через венозный (аранциев) проток,

а также снижение кровоснабжения печени после пережатия пуповины.

Следствием перечисленных особенностей билирубинового обмена новорожденного является развитие физиологической желтухи на 2–5-е сутки жизни.

Вместе с тем, гипербилирубинемия может быть одним из проявлений различных заболеваний. Поэтому одной из важнейших задач врача является своевременное разграничение физиологической и патологической гипербилирубинемий. Основные отличия физиологической желтухи от патологической представлены в табл. 8.7.

Таблица 8.7

**Дифференциально-диагностические критерии
физиологической и патологической желтухи
[Елиневская Г.Ф., Елиневский Б.Л., 2004]**

Диагностический признак	Желтуха	
	физиологическая	патологическая
Время появления	Не ранее 2–3 дня жизни	Чаще с 1–2 суток жизни
Продолжительность желтухи	Не более 10–14 дней НБ 170–240 мкмоль/л	Более 14 дней НБ более 240 мкмоль/л
Максимальный уровень билирубина	ПБ 8–10 мкмоль/л	ПБ более 25–30 мкмоль/л
Длительность гипербилирубинемии	2–3 дня	Более 6 дней
Почасовой прирост билирубина	1,7–2,6 мкмоль/ч	Более 5,1 мкмоль/ч
Общее состояние ребенка	Удовлетворительное	Часто признаки билирубиновой интоксикации

Примечание: НБ – непрямо́й билирубин; ПБ – прямо́й билирубин.

Для облегчения запоминания этиологических факторов патологической гипербилирубинемии можно использовать мнемоническое правило: JAUNDICE (англ. – желтуха):

Jaundice (желтуха) – появление желтухи в первые сутки жизни;

Anemia (анемия) – желтуха и анемия в период новорожденности у старших братьев и сестер;

Uridindifosfatglyukuroniltransferaza (уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза) – нераспознанный гемолиз (несовместимость по резус-антигенам, антигенам группы крови или других систем), дефицит уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (синдром Криглера – Найяра, синдром Жильбера);

Nutrition (питание) – недостаточное питание (при естественном или искусственном вскармливании);

Deficiency (дефицит) – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;

Infections (инфекции) – вирусные и бактериальные инфекции, сахарный диабет у матери, недоношенность, незрелость;

Cephalohematoma (кефалогематома) – кефалогематома или другое кровоизлияние, полицитемия (гематокрит более 65 %);

Ethnic (этнический) – принадлежность к этническим группам Восточной Азии, Средиземноморья, индейцам.

По лабораторным данным все неонатальные желтухи делят на две группы (рис. 8.1):

1) гипербилирубинемии с преобладанием неконъюгированного (непрямого) билирубина;

2) гипербилирубинемии с преобладанием конъюгированного (прямого) билирубина (см. гл. 24).

Отечная форма. Отечную форму ГБПиН (иммунную водянку плода) дифференцируют с неиммунной водянкой плода. К основным причинам последней относят нарушения сердечно-сосудистой системы, хромосомные аномалии и другие анемии. К внутриутробной водянке плода вследствие гиперсистolicкой сердечной недостаточности могут привести врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы и аритмии. Среди хромосомных аномалий к водянке плода приводят трисомии 18-й и 21-й хромосом, сопровождающиеся врожденными пороками сердца, а также синдром Тернера (кариотип 45, X).



Рис. 8.1. Алгоритм дифференциальной диагностики желтух новорожденных [Osaki F.A., 1991]

В некоторых регионах мира, например, в Юго-Восточной Азии, самой распространенной причиной водянки плода является α -талассемия.

Кроме указанных причин водянкой плода сопровождается трансплацентарное инфицирование парвовирусом В19, который поражает клетки-предшественники эритроцитов (нормобласты) с развитием апластической анемии. Помимо парвовируса к неиммунной водянке плода могут приводить врожденные цитомегаловирусная инфекции, сифилис и токсоплазмоз.

Примерно 10 % случаев неиммунной водянки плода связаны с монозиготной беременностью близнецами и трансфузией крови от одного близнеца к другому через анастомозы в их кровеносных системах.

С неиммунной водянкой плода ассоциируются врожденная кистозная аденоматозная мальформация легких и диафрагмальная грыжа, а также пороки развития мочевой системы, опухоли, некоторые генетические и метаболические нарушения. В 20 % случаев установить причину водянки плода не удастся (идиопатическая водянка плода).

8.7. Лечение и профилактика

Общие принципы лечения ГБПиН:

- Основанием для перевода ребенка с ГБПиН в палату/отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных является наличие показаний для ОЗПК в любом возрасте периода новорожденности.
- Отмена грудного вскармливания с точки зрения доказательной медицины не обоснована.
- Существуют два вида лечения ГБПиН: консервативное и оперативное. К консервативному относятся внутривенное введение иммуноглобулина и фототерапия, к оперативному – ОЗПК.

– При ГБПиН показана как можно более ранняя интенсивная (высокодозная) фототерапия в непрерывном режиме.

– С целью предупреждения ОЗПК в первые часы жизни может быть введен человеческий иммуноглобулин.

– ОЗПК показана при отечной форме ГБПиН (с целью своевременной коррекции тяжелой анемии) и при неэффективности фототерапии для лечения желтушной формы.

– Одним из главных критериев выбора тактики является уровень общего билирубина. При этом прямой (конъюгированный) билирубин не должен вычитаться из общего уровня билирубина.

– В первые 24 часа жизни показания для выбора тактики ведения ребенка с ГБПиН определяются уровнем общего билирубина в пуповинной крови, уровнем гемоглобина и почасовым приростом общего билирубина.

Тактика ведения детей с ГБН в течение суток после рождения зависит от результатов первичного лабораторного обследования и динамического наблюдения (рис. 8.2).

Операция заменного переливания крови. ОЗПК проводится для коррекции анемии при тяжелой ГБПиН и высокой гипербилирубинемии любой этиологии при наличии риска развития ядерной желтухи.

Показания к ОЗПК при ГБПиН:

- гипербилирубинемия у новорожденных детей с массой тела более 2500 грамм при рождении выше 340 мкмоль/л, у детей с массой тела менее 2500 грамм при рождении – 220–300 мкмоль/л (табл. 8.8);

- уровень билирубина пуповинной крови больше 68 мкмоль/л;

- темп нарастания билирубина выше 6,8 мкмоль/л/ч;

- уровень гемоглобина менее 120 г/л;

- клинические симптомы ядерной желтухи при любом уровне билирубина.

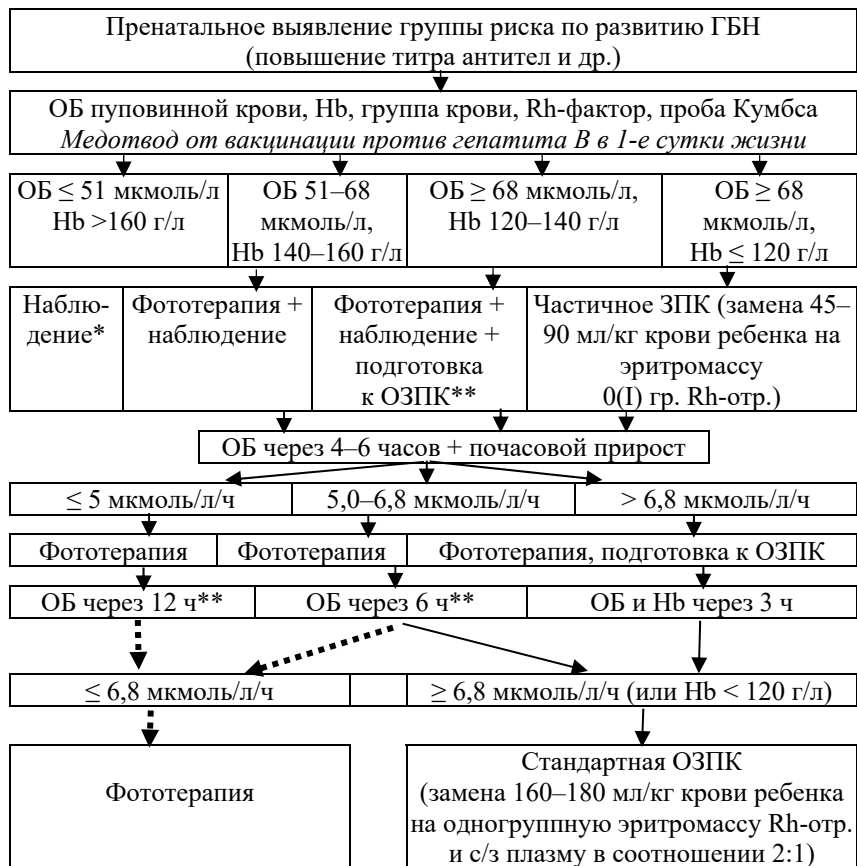


Рис. 8.2. Тактика ведения новорожденных детей, угрожаемых по развитию гемолитической болезни новорожденных в 1-е сутки
[Самсыгина Г.А. и др., 2013]

Примечание: ОБ – общий билирубин, Нб – гемоглобин, ГБН – гемолитическая болезнь новорожденного, ОЗПК – операция заменного переливания крови.

* При появлении желтухи в течение первых 24 часов жизни — неотложное исследование ОБ. Дальнейшая тактика ведения зависит от величины почасового прироста билирубина.

** Заказать необходимые препараты крови (плазма + эритро-масса), стабилизировать жизненно важные функции организма.

Показания к фототерапии и операции заменного переливания крови у новорожденных с гемолитической болезнью новорожденных в возрасте 24–168 часов жизни в зависимости от массы тела при рождении (уровень общего билирубина в крови)
[Антонов А.Г. и др., 2016]

Масса тела при рождении в граммах	Фототерапия, мкмоль/л	ОЗПК, мкмоль/л
< 1500	85	220
1500–1999	140	275
2000–2500	190	300
> 2500	235	340

В случаях наличия клинических признаков тяжелой формы ГБПиН в момент рождения ребенка у женщины с резус-отрицательной кровью (выраженная бледность кожи, желтушное прокрашивание кожи живота и пуповины, отечность мягких тканей, увеличение размеров печени и селезенки) показано экстренное проведение ОЗПК, не дожидаясь лабораторных данных. В этом случае используется техника частичного заменного переливания крови, при которой производится замена 45–90 мл/кг крови ребенка на аналогичный объем донорской эритроцитарной массы 0(I) группы, резус отрицательной.

Заменное переливание крови позволяет быстро снизить уровень билирубина в крови в 2 раза по сравнению с исходным.

Операция заменного переливания крови проводится с заменой двух объемов циркулирующей крови ребенка (160–180 мл/кг).

Для ОЗПК при резус-конфликтах используется комбинация одноклассной резус-отрицательной эритроцитомассы с одноклассной плазмой в соотношении 2:1 (при полицитемии 1:1). При несовместимости по групповым факторам используется комбинация эритроцитарной массы 0(I) группы соответственно резус-принадлежности ребенка и плазмы АВ(IV) группы в соотношении 2:1. При несовместимости и по

резус-фактору и по группе крови используется комбинация эритромаcсы 0(I) группы резус отрицательной и плазмы АВ (IV) группы в соотношении 2:1. При несовместимости крови матери и крови плода по редким факторам, ребенку необходимо переливать кровь от индивидуально подобранного донора. Для переливания используется только свежеприготовленная эритроцитарная масса (срок хранения не более 72 часов).

При ОЗПК возможны осложнения:

- гипокальциемия в результате связывания ионов кальция цитратами;
- тромбоцитопения, обусловленная агрегацией тромбоцитов и использованием консервированной крови, бедной тромбоцитами;
- гиперкалиемия – вторичная из-за высокого содержания калия в длительно хранящейся крови донора;
- гиповолемия – при неадекватном объеме заменяемой крови;
- гипоксемия – если используется консервированная кровь, хранившаяся более 5–7 дней, то в результате снижения содержания 2,3-ДФГ может развиваться эффект недостаточного обеспечения кислородом;
- анемия – в результате снижения уровня эритропоэтина и угнетения эритропоэза вследствие переливания эритроцитов, содержащих взрослый гемоглобин;
- развитие болезни «трансплантат против хозяина» – в результате попадания донорских лимфоцитов к относительно иммунокомпрометированному хозяину-новорожденному;
- синдром холестаза – может развиваться в любое время, чаще после проведения ОЗПК. Желтушное окрашивание приобретает зеленоватый оттенок, печень увеличивается в размерах по сравнению с предыдущим осмотром, нарастает интенсивность окраски мочи. Отмечается повышение уровня пря-

мой фракции билирубина ($> 20\%$ от общего) и других биохимических маркеров холестаза: гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, холестерина. Может развиваться синдром цитолиза (повышение АлАТ, АсАТ).

Фототерапия. В настоящее время признана основным способом снижения непрямой гипербилирубинемии у новорожденных, ее применение существенно уменьшило необходимость проведения заменных переливаний крови.

Начало внедрения фототерапии положило наблюдение медсестры Ward (Вад), работавшей в Главном госпитале Рочфорда в Эссексе (Rochford Hospital, Англия) с недоношенными детьми. Теплым летним днем 1956 г. во время своего дежурства она вынесла детей на улицу, чтобы они подышали воздухом и погрелись на солнце. На следующий день она заметила, что кожа детей с желтухой побледнела.

Данный метод основан на способности естественного изомера билирубина под воздействием световой энергии (длина волны 425–475 нм) изменять химическую структуру и связанные с ней физико-химические свойства. Фотоизомеры билирубина (4Z, 15E) и структурный изомер билирубина люмирубин не растворяются в липидах, менее токсичны и выводятся печенью и частично почками.

Показания к проведению фототерапии зависят от массы тела ребенка при рождении и постнатального возраста ребенка (см. табл. 8.8).

Эффективность фототерапии зависит от четырех факторов: спектральной характеристики и мощности источника света, площади поверхности тела, подвергаемого световому воздействию, длительности облучения.

Оптимальным является использование люминисцентных ламп синего света с длиной волны 425–475 нм, мощность светового потока 12 мкВт/см²/нм. Используя непрерывную (с перерывами на кормление и питье) и прерывистую схемы фототерапии (с перерывами не более 2–4 часов), минимальное суммарное время экспозиции должно быть 8–12 часов в сутки.

Лампы необходимо тестировать и при изменении физических свойств своевременно менять.

При проведении фототерапии необходимо глаза и половые органы ребенка защищать от воздействия облучения, следить за достаточной регидратацией ребенка. Суточный объем вводимой ребенку жидкости необходимо увеличить на 10–20 % (у детей с экстремально низкой массой тела – на 40 %), по сравнению с физиологической потребностью ребенка. Проведение инфузионной терапии показано только в том случае, если дополнительную гидратацию невозможно осуществить путем выпаивания ребенка. В табл. 8.9 представлены осложнения и побочные эффекты фототерапии.

Таблица 8.9

Осложнения и побочные эффекты фототерапии

Проявления	Механизм развития	Мероприятия
Синдром «загорелой кожи»	Индукция синтеза меланина	Наблюдение
Синдром «бронзового ребенка»	Накопление продуктов фотоокисления прямого билирубина	Отменить фототерапию
Диарея	Активация секреторной функции кишечника	Наблюдение
Лактазная недостаточность	Серозные повреждения ворсинчатого эпителия	Наблюдение, при необходимости – отмена фототерапии
Гемолиз	Повреждение циркулирующих эритроцитов в результате фотосенсибилизации	Отмена фототерапии
Ожоги кожи	Чрезмерное излучение лампы	Отмена фототерапии
Экхимоз	Повышение потери жидкости	Увеличить объем жидкости
Кожные сыпи	Повышение выброса гистамина при фотосенсибилизации	Наблюдение, при необходимости – отмена фототерапии

Фармакологическая терапия. Внутривенное введение иммуноглобулина позволяет снизить потребность в проведении ОЗПК при резус- и АВ0-иммунизации. Данная терапия уменьшает гемолиз за счет блокады Fc-рецепторов клеток системы мононуклеарных фагоцитов и тем самым снижает уровень билирубина.

Внутривенное введение альбумина защищает от токсичности билирубина. Уровень альбумина < 3 г/дл является одним из факторов, снижающих порог проведения фототерапии (в дозе 1 г/кг в течение 2 часов). Вместе с тем нет доказательств того, что инфузия альбумина улучшает долгосрочные исходы у детей с ГБПиН, поэтому рутинное применение его не рекомендуется.

Для лечения детей с анемией, вызванной антителами анти-Kell, были с успехом применены инъекции эритропоэтина.

Изучается возможность применения при ГБН синтетических аналогов гема металлопорфиринов, которые ингибируют гемоксигеназу, приводя к снижению продукции билирубина. Наиболее изучен олово-мезопорфирин, введение которого снижает потребность как в фототерапии, так и в ОЗПК.

8.8. Прогноз

Неблагоприятный прогноз при ГБПиН возможен при развитии билирубиновой энцефалопатии. Когнитивный дефицит при билирубиновой энцефалопатии развивается редко, но может быть выражен.

Летальный исход как следствие поражения мозга возможен как в первой, так и во второй фазе билирубиновой энцефалопатии и наблюдается на фоне появления геморрагического синдрома, расстройств сердечной деятельности и дыхания.

В последние 10 лет XX века в США было зарегистрировано увеличение числа детей с билирубиновой энцефалопатией. Подкомиссией по гипербилирубинемии ААР были установлены следующие предотвратимые причины билирубиновой энцефалопатии:

1. Ранняя (до достижения 48 часов) выписка из родильного дома без наблюдения в последующие 2 суток, что особенно опасно для так называемых «поздних» недоношенных детей с гестационным возрастом 35–37 недель.
2. Отсутствие контроля уровня билирубина при появлении желтухи в первые сутки жизни.
3. Недооценка факторов риска гипербилирубинемии.
4. Гиподиагностика тяжести желтухи при ее оценке только по интенсивности желтушного окрашивания кожи.
5. Отсутствие настороженности в отношении желтухи.
6. Запоздалое определение уровня билирубина в сыровотке, несмотря на явную желтуху, и запоздалое назначение фототерапии, несмотря на высокий уровень билирубина.
7. Игнорирование при ранней выписке из родильного дома жалоб родителей на желтуху, сонливость, ухудшение сосания у ребенка.

В этой связи ААР рекомендуется:

1. Обязательное определение уровня билирубина при появлении желтухи в первые сутки жизни и исключение ГБН в случае гипербилирубинемии.
2. Наблюдение в течение 2–3 дней после выписки новорожденных, выписанных в первые 48 часов жизни, особенно с гестационным возрастом менее 38 недель. Прогнозировать риск развития билирубиновой энцефалопатии помогает определение уровня почасового прироста билирубина.
3. Поощрение и поддержка грудного вскармливания.
4. Обеспечение ранней и целенаправленной профилактики развития гипербилирубинемии и при наличии показаний начало проведения лечебных мероприятий.

Дети, перенесшие возможно, имеют повышенный риск атопических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма).

Рекомендуемая литература к главе 8

1. Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемолитической болезни новорожденных: избранные клинические рекомендации по неонатологии / под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 80–102.

2. Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н., Нароган М.В. и др. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного: клинические рекомендации // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 2. – С. 131–142.

3. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В. и др. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией (клинические рекомендации) // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 2. – С. 113–126.

4. Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н., Голубцова Е.М. Негемолитические желтухи у новорожденных детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 80 с.

5. Петрук Н.И., Овсянников Д.Ю., Бондаренко Н.А. Желтухи (гипербилирубинемии) новорожденных: учебное пособие / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2017. – 116 с.

ГЛАВА 9

ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

9.1. Определение

Геморрагическая болезнь новорожденных (синоним: витамин-К-зависимый геморрагический синдром) – приобретенное или врожденное заболевание новорожденных и детей первых месяцев жизни, обусловленное нарушением коагуляционного гемостаза (коагулопатией) и проявляющееся повышенной кровоточивостью вследствие недостаточности факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), активность которых зависит от витамина К.

9.2. Этиология и патогенез

В организм витамин К поступает в виде витамина К1 (филлохинона) с пищевыми продуктами (с зелеными овощами, молочными продуктами, растительными маслами) и в виде витамина К2 (менахинона), содержащегося, например, в говяжьей печени, а также синтезируется микробиотой кишечника и всасывается в малых количествах. Витамины К1 и К2 в кишечнике преобразуются в витамин К3 (менадион), который и поступает в кровь. Витамин К относится к жирорастворимым витаминам, всасывание которых зависит от поступления солей желчных кислот. Циркулирующий витамин К3 поступает в ткани, где преобразуется в витамин К4 (менахион-4) – депонированную форму. Депонируется витамин К4 в очень низких количествах, а период полураспада витамин К-зависимых факторов свертывания очень короткий. Внутриутробно – плацентарный перенос витамина К ограничен, в связи с этим запасы в печени новорожденных и концентрация в пуповинной крови очень низкие.

Единственным источником витамина К для новорожденных является грудное молоко, адаптированная молочная смесь или лекарственный препарат. В материнском молоке содержание витамина К₁ составляет в среднем 2–2,5 мкг/л (от 1 до 10 мкг/л), что значительно ниже, чем в молочных искусственных смесях (в смесях, предназначенных для доношенных детей – до 50 мкг/л; в смесях для недоношенных детей до 60–100 мкг/л). Поэтому дефицит витамина К при недостаточном его поступлении развивается очень быстро.

Содержание витамин-К-зависимых факторов свертывания в плазме крови у здоровых доношенных новорожденных составляет 30–60 % от уровня взрослого человека. Концентрация плазменных факторов возрастает постепенно, достигая уровня взрослого к 6-й неделе. В крови здоровых доношенных новорожденных первые 5 дней жизни отмечается снижение уровня прокоагулянтов, физиологических антикоагулянтов и плазминогена. Таким образом, в связи с физиологическими особенностями обмена витамина К и свертывающей системы крови, новорожденные имеют склонность к развитию витамин-К-дефицитного геморрагического синдрома.

9.3. Клиническая картина и эпидемиология

Клиническая картина геморрагической болезни новорожденных характеризуется появлением *спонтанных кровотечений любой локализации*:

- кровотечения из желудочно-кишечного тракта (мелена, гематемезис – рвота кровью);
- из пупочной ранки (в том числе при отпадении остатка пуповины);
- кожные геморрагии (экхимозы, петехии, рис. 9.1, см. вклейку);
- кровоточивость из мест инъекций;
- носовые и легочные кровотечения;

- кровоизлияния в органы брюшной полости;
- кровоизлияния в надпочечники;
- прогрессирование гематомы в месте травмы (кефалогематома, экхимозы) на фоне дефицита витамина К.

Таблица 9.1

**Проявления геморрагической болезни новорожденных
в зависимости от формы**

Форма	Характеристика клинических проявлений болезни
Ранняя	Симптомы появляются в течение 24 часов после рождения. Выявлена связь с приемом матерью препаратов, нарушающих метаболизм витамина К. Не может быть предупреждена назначением витамина К после родов. Характерны кровавая рвота, легочное кровотечение, кровоизлияние в органы брюшной полости, надпочечники, мелена
Классическая	Кровоточивость проявляется на 2–7-е сутки жизни. Наиболее часто развивается при недостаточном поступлении материнского молока и отсутствии профилактического применения витамина К сразу после рождения. Характерны кожные геморрагии, кровотечения из пупочной ранки, носа и желудочно-кишечного тракта, нарушение свертывания крови в местах инъекций. Менее типичны внутричерепные кровоизлияния
Поздняя или отсроченная	Симптомы появляются в период с 8-го дня жизни до 6 месяцев, как правило, в возрасте 2–12 недель. Встречается у детей, находящихся исключительно на естественном вскармливании и не получивших после рождения профилактику витамином К. В 50 % случаев развитие болезни связано с переносимыми болезнями, при которых нарушен метаболизм витамина К (синдром мальабсорбции, холестаза). Часто регистрируются внутричерепные кровоизлияния (50–75 %), кожные и пупочные геморрагии, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и мест инъекций

В табл. 9.1 представлена симптоматика геморрагической болезни новорожденных в зависимости от возраста манифестации. Частота выявления ранней и классической

геморрагической болезни у новорожденных, не получивших профилактику, – 0,25–1,7 %, поздней – 4,4–7,2 на 100 000 новорожденных.

Для поздней формы характерны внутричерепные кровоизлияния: субдуральные гематомы (40 %), паренхиматозные (40 %), внутрижелудочковые (10 %) и субарахноидальные (10 %) кровоизлияния. За несколько дней до кровоизлияния в мозг более чем у 1/3 детей могут появляться экхимозы. Как правило, внутричерепные кровоизлияния регистрируются у детей, находящихся исключительно на естественном вскармливании.

Дефицит витамина К может сопровождаться тромбозами, так как при К-гиповитаминозе в печени так же происходит нарушение синтеза антикоагулянтов – протеинов С и S.

9.4. Диагностика

При подозрении на развитие геморрагической болезни новорожденных необходимо проведение:

1) общего анализа крови с определением числа тромбоцитов (при значительных кровотечениях развивается анемия; тромбоцитопения не характерна, но может возникать вторично, в результате массивной кровопотери);

2) коагулограммы с определением следующих показателей: фибриноген, протромбиновое время (ПТВ, или протромбиновый индекс, ПТИ, международное нормализованное отношение, МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время;

3) ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надпочечников;

4) нейросонография (НСГ).

Для геморрагической болезни новорожденных характерны:

– удлинение ПТВ, часто в 4 раза и более, снижение ПТИ, повышение МНО;

- удлинение АЧТВ;
- нормальное тромбиновое время;
- нормальный уровень фибриногена и количества тромбоцитов.

Изменения показателей протромбиновых индексов – это первые лабораторные показатели болезни. При нарастании тяжести болезни присоединяется удлинение АЧТВ. Диагноз подтверждается нормализацией ПТВ и прекращением кровотечения после введения витамина К.

При оценке коагулограммы следует учитывать возрастные особенности показателей новорожденных, а также особенности гемостаза в зависимости от ГВ. Для новорожденных и недоношенных детей характерна гипокоагуляционная направленность плазменно-коагуляционного звена гемостаза на фоне повышения внутрисосудистого свертывания крови и активности фибринолиза. В связи с зависимостью показателей гемостаза от используемых реагентов и анализаторов необходимо в каждой лаборатории иметь соответствующие референсные значения для новорожденных и недоношенных детей.

В диагностике скрытого дефицита витамина К может помочь определение уровня аномальной формы К-зависимых факторов свертывания крови PIVKA (protein induced by vitamin K absence or antagonism). Дефицит витамина К сопровождается повышением уровня аномальных форм К-зависимых факторов свертывания крови, к которым относится декарбоксилированная форма протромбина: PIVKA-II. Согласно различным исследованиям показано, что 10–52 % новорожденных, независимо от гестационного возраста, имеют повышенный уровень PIVKA-II в пуповинной крови. К 3–5-му дню жизни высокий уровень PIVKA-II обнаруживается у 50–60 % детей, находящихся на грудном вскармливании и не получивших профилактического введения витамина

К. При адекватном обеспечении ребенка витамином К уровень PIVKA-II снижается ко 2–3-й неделе жизни. Однако данный тест не относится к основным диагностическим маркерам геморрагической болезни новорожденных.

9.5. Дифференциальная диагностика

Геморрагическую болезнь новорожденных дифференцируют с заболеваниями, проявляющимися геморрагическим синдромом у новорожденных, а также с заболеваниями, не связанными с нарушением гемостаза:

- врожденными коагулопатиями;
- тромбоцитопениями/тромбоцитопатиями;
- диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС);
- синдромом проглоченной крови;
- другими причинами кровотечений (травмами, эрозиями, папилломами ЖКТ, ангиоматозом кишечника, мальформациями сосудов и др.).

Для исключения **кровотечения из ЖКТ** показано проведение пробы Апта-Даунера: рвотные массы с кровью или кал разводят водой и получают розовый раствор, содержащий гемоглобин. После центрифугирования 4 мл надосадочной жидкости смешивают с 1 мл 1 % раствора натрия гидроксида. Изменение цвета жидкости (оценка через 2 минуты) на коричневый свидетельствует о наличии в ней гемоглобина А (своейственной материнской крови), а сохранение розового цвета – о наличии гемоглобина ребенка (щелочно-резистентный фетальный гемоглобин).

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание осложняет, как правило, тяжелое течение инфекционных процессов, неонатального сепсиса, асфиксии, респираторного дистресс-синдрома и протекает стадийно. Характерно сочетание кровоточивости из мест инъекций и тромбозов сосудов

кожи, почек и надпочечников. В коагулограмме отмечается, помимо снижения II, VII, IX, X факторов, резкое снижение уровня I, V, VIII факторов и антитромбина III, значительное удлинение тромбинового времени, положительный паракоагуляционный (этаноловый) тест и образуется большое количество продуктов деградации фибриногена и фибрина, а в общем анализе крови развивается тромбоцитопения.

При **иммунной тромбоцитопении** в анамнезе выявляется кровоточивость у матери до и во время беременности, а у новорожденного ребенка кровоточивость слизистых оболочек и пупочной ранки. В общем анализе крови определяются тромбоцитопения, увеличение длительности кровотечения, нормальное время свертывания; в коагулограмме – нормальное время рекальцификации плазмы; в пунктате костного мозга – нормальное содержание мегакариоцитов. В крови матери обнаруживаются антитромбоцитарные антитела.

Гематомный отсроченный тип кровоточивости из пупочной ранки, после оперативных вмешательств, инъекций характеризуется длительностью, обильностью, самостоятельно не останавливается. В анамнезе выявляется геморрагический синдром по материнской линии. Такой тип кровоточивости встречается при **наследственных коагулопатиях**. В общем анализе крови при нормальном количестве тромбоцитов и длительности кровотечения определяется удлинение времени свертывания. В коагулограмме выявляются снижение уровня I, VIII, IX, XI факторов свертывания и потребления протромбина. В табл. 9.2 представлены дифференциально-диагностические лабораторные признаки различных заболеваний с геморрагическим синдромом у новорожденных детей.

Таблица 9.2

Лабораторные показатели при различных геморрагических синдромах у новорожденных [Шабалов Н.П., 2020]

Показатели	Здоровые доношенные новорожденные	Геморрагическая болезнь новорожденных	Патология печени (печеночная коагулопатия)	ДВС-синдром (II, III стадии)	Тромбоцитопения	Гемофилия
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	150–400	Норма	Норма	Снижено	Снижено	Норма
Протромбиновое время, с	13–16	Увеличено	Увеличено	Увеличено	Норма	Норма
Тромбиновое время, с	10–16	Норма	Увеличено	Увеличено	Норма	Норма
АЧТВ, с	45–60	Увеличено	Увеличено	Увеличено	Норма	Увеличено
Фибриноген, г/л	1,6–3,0	Норма	Норма или снижено	Снижено	Норма	Норма
Продукты деградации фибрина, мг/мл	0–7	Норма	Норма	Более 10 мг/мл	Норма	Норма

9.6. Лечение

Главная цель лечения – прекратить кровотечение!

При подозрении на развитие геморрагической болезни новорожденных незамедлительно должен быть введен витамин К любому новорожденному ребенку, не дожидаясь лабораторного подтверждения. Если заболевание манифестировало вне стационара, показана срочная госпитализация.

При кровоточивости *рекомендовано* одновременное введение свежезамороженной плазмы и менадиона натрия бисульфита. В РФ Викасол – единственный зарегистрированный препарат для лечения витамин-К-дефицитных кровотечений, действие которого начинается только через 8–24 часа после введения.

Переливание свежезамороженной плазмы проводится в течение 1 часа после ее размораживания из расчета 10–15 мл/кг в течение не более 4 часов. В случае проведения фототерапии на время трансфузии плазмы ее отменяют. Вместо плазмы возможно введение концентрированного препарата протромбинового комплекса, назначение которого требует постоянного мониторингирования из-за риска развития тромбоэмболических осложнений.

Менадион натрия бисульфит 1 % раствор вводится только внутримышечно, суточная доза препарата составляет:

– для новорожденных – 1–1,5 мг/кг/сут (0,1–0,15 мл/кг/сут, но не более 4 мг/сут;

– для детей до 1 года – 2–5 мг/сут.

Кратность введения: однократное или 2–3 раза в сутки. Длительность курса лечения – от 2–3 до 3–4 дней. При необходимости курс лечения можно повторить после 4-дневного перерыва.

Противопоказания: гиперкоагуляция, тромбоэмболия, гемолитическая болезнь новорожденных. С осторожностью – при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Менадион обладает окисляющим действием на фетальный гемоглобин (HbF), приводя к гемолизу, образованию метгемоглобина и телец Гейнца в эритроцитах. По-видимому, это связано с нарушением метаболизма глутатиона и усиливается недостаточной антиоксидантной защитой у новорожденных и особенно недоношенных детей. В связи с этим высокие дозы (более 10 мг) и длительное назначение препарата (более 3 дней) не рекомендуются. Необходимо также использовать менадион натрия бисульфит тех производителей, которые разрешают применение его у новорожденных детей.

9.7. Профилактика

В развитых зарубежных странах с профилактической целью всем новорожденным назначаются препараты витамина K1, лишенные токсического действия на эритроциты новорожденных, которые могут вводиться внутривенно, внутримышечно и внутрь, их действие начинается быстро: после внутривенного введения в течение часа, после внутримышечного – в течение 2–3 часов. Однократная парентеральная доза витамина K1 в первые сутки жизни способствует профилактике как классической, так и поздней формы геморрагической болезни новорожденных.

В связи с токсичностью менадиона у новорожденных, особенно у недоношенных детей, данный препарат не рекомендован для лечения и профилактики геморрагической болезни новорожденных. Однако, учитывая отсутствие в настоящее время зарегистрированного в нашей стране препарата витамина K1, рекомендуется с целью профилактики витамин-K-дефицитного геморрагического синдрома внутримышечное введение 1 % раствора менадиона натрия бисульфита в первые часы после рождения, однократно, из расчета 1 мг/кг (0,1 мл/кг), но не более 0,4 мл. При хирургических вмешательствах с возможным сильным паренхиматозным кровотече-

нием рекомендуется профилактическое введение 1 % раствора менадиона натрия бисульфита 0,1 мл/кг в течение 2–3 дней перед операцией.

В проведенных исследованиях применение менадиона показало свою эффективность для профилактики классической формы геморрагической болезни новорожденных у доношенных детей. Введение менадиона внутримышечно (в том числе в дозе 1 мг) приводило к существенному повышению ПТИ, снижению АЧТВ, ПТВ, уровня PIVKA-II и частоты кровотечений, при этом токсические эффекты не были зарегистрированы.

Для адекватной нутритивной поддержки и предотвращения развития витамин-К-дефицитного геморрагического синдрома ориентируются на потребность новорожденных и недоношенных детей в витамине К.

Синдром холестаза и синдром мальабсорбции в связи с нарушением всасывания витамина К требуют дополнительного введения витамина К.

Для повышения концентрации витамина К в грудном молоке кормящим женщинам необходимо рекомендовать богатые витамином К1 продукты, а также поливитаминные комплексы, содержащие витамин К1.

9.8. Прогноз

При отсутствии легочного кровотечения и внутричерепных кровоизлияний прогноз, как правило, благоприятный; при наличии внутричерепного кровоизлияния прогноз определяется локализацией и выраженностью кровоизлияния. Смертность при поздней геморрагической болезни в случае развития внутричерепных кровоизлияний составляет 15–20 %, а неблагоприятные отдаленные последствия (двигательный и интеллектуальный дефицит) отмечаются в 20–50 %.

Рекомендуемая литература к главе 9

1. Безнощенко О.С., Жарков П.А., Федорова Д.В., и др. Патология гемостаза // Неонатология: национальное руководство: в 2 т. – Т. 2. / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 80–136.

2. Назарова Т.И. Геморрагическая болезнь новорожденных: уч.-методич. пособие / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2016. – 39 с.

ГЛАВА 10

КРИТИЧЕСКИЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ

10.1. Общие вопросы

10.1.1. Определение и эпидемиология

Врожденные пороки сердца (ВПС) составляют в среднем около 35 % всех врожденных пороков развития и занимают первое место (45–46 %) среди причин младенческой смертности в этой группе пациентов. Без специализированной помощи на первом году жизни умирают 87 % детей, в том числе 42 % – в периоде новорожденности. Основное количество пациентов погибает из-за быстрого развития *критического состояния*, которое характеризуется острым дефицитом сердечного выброса, быстрым прогрессированием сердечной недостаточности, кислородным голоданием тканей с развитием декомпенсированного метаболического ацидоза и нарушением функций жизненно важных органов.

Таким образом, в периоде новорожденности существует определенный круг пороков, которые потенциально могут угрожать жизни ребенка. Под термином «*критический порок сердца*» подразумевается ВПС, при котором развивается критическое состояние в первые часы или сутки жизни ребенка, при переходе от антенатального к постнатальному типу кровообращения, т.е. при закрытии фетальных коммуникаций (открытое овальное окно, открытый артериальный проток), которое начинается, как правило, к 4–5-м суткам жизни.

С практической точки зрения критические ВПС у новорожденных можно разделить на две группы: 1) требующие экстренного перевода в кардиохирургический стационар; 2) требующие хирургической коррекции в первый месяц жизни (табл. 10.1).

Распределение критических ВПС у новорожденных в зависимости от экстренности кардиохирургического вмешательства (относительная частота среди новорожденных с ВПС, %) [по Шарыкину А.С., 2005]

Требующие экстренного перевода в кардиохирургический стационар
Транспозиция магистральных артерий – 6,4 % Коарктация аорты/перерыв дуги аорты – 5,8 % Синдром гипоплазии левых отделов сердца – 4,7 % Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой – 1,7 % Критический аортальный стеноз – 3,7 % Критический стеноз клапана легочной артерии – 5,1 %
Требующие хирургической коррекции в первый месяц жизни
Общий артериальный ствол – 1,1 % Тотальный аномальный дренаж легочных вен – 1,5 % Единственный желудочек сердца/атрезия трикуспидального клапана – 1,9/1,3 % Общий открытый атриовентрикулярный канал – 4,4 %

10.1.2. Этиология и патогенез

Причины развития ВПС включают генетические и средовые факторы. Формирование сердца начинается уже на 2–3-й неделе беременности, когда из парных мезодермальных закладок, вследствие их соединения, формируется прямая двухстенная трубка, которая постепенно удлиняется и S-образно изгибаясь дает начало росту перегородок, в конечном итоге разделяющих сердце на левую и правую половины. Полное развитие сердца заканчивается на 8-й неделе гестации и, соответственно, порок сердца к этому сроку уже сформирован. Во внутриутробном периоде имеющийся у плода порок сердца никак себя не проявляет и не влияет на развитие вследствие особенностей фетального кровообращения. Исключение составляет врожденная недостаточность клапанов или редкий (< 70 ударов в минуту) сердечный ритм, когда у плода может развиваться сердечная недостаточность.

В первые часы после рождения ребенка, в связи с прекращением плацентарного кровотока и началом газообмена в легких, начинается процесс закрытия фетальных коммуникаций. У большинства новорожденных кровотоки через открытое овальное окно сохраняются в течение первой недели жизни. Функция открытого артериального протока также сохраняется в течение нескольких дней, с полным анатомическим закрытием к 2-м месяцам жизни. По мере физиологического снижения общего легочного сопротивления меняется и характер кровотока по ОАП с перекрестного (двунаправленного) на лево-правый (из аорты в легочную артерию) (рис. 10.1). Для новорожденного ребенка характерно доминирование правого желудочка над левым, что проявляется в отклонении электрической оси вправо на ЭКГ (физиологическая правограмма). Наличие у новорожденного левограммы позволяет заподозрить врожденную патологию сердечно-сосудистой системы.

В зависимости от влияния функции ОАП на гемодинамику критические ВПС можно разделить на дуктус-зависимые и дуктус-независимые. В случае, когда ОАП (дуктус) является основным источником поступления крови в аорту или легочную артерию, можно говорить о дуктус-зависимом характере кровообращения. При такой зависимости закрытие ОАП приводит к быстрому ухудшению состояния и часто гибели пациента.

Дуктус-зависимые ВПС можно разделить на:

- пороки с *дуктус-зависимым системным кровотоком* (критическая коарктация аорты, перерыв дуги аорты, синдром гипоплазии левых отделов сердца, критический клапанный стеноз аорты), направление сброса крови через ОАП справа налево (из легочной артерии в аорту);
- пороки с *дуктус-зависимым легочным кровотоком* (атрезия легочной артерии, критический клапанный стеноз легочной артерии, транспозиция магистральных артерий),

направление сброса крови через ОАП слева направо (из аорты в легочную артерию).

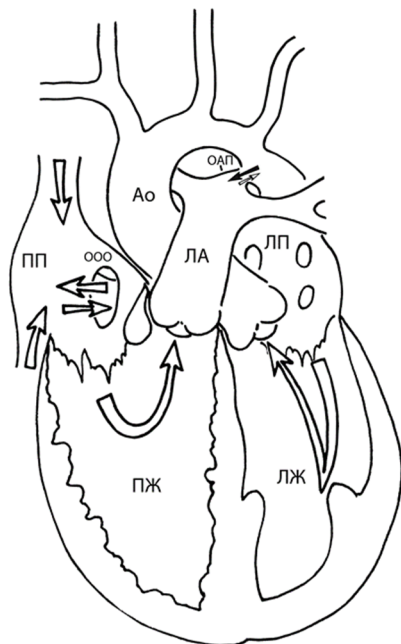


Рис. 10.1. Схема гемодинамики новорожденного

Стрелками указаны направления потоков крови в полостях, в области ООО и ОАП (сокращения: Ао – аорта, ЛА – легочная артерия, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ООО – открытое овальное окно, ОАП – открытый артериальный проток)

При **дуктус-независимых ВПС** наличие функционирующего ОАП может ухудшать состояние гемодинамики, но не является ведущим в течении и исходе заболевания. К таким порокам относятся: дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, общий артериальный ствол, атриовентрикулярный канал, аномалия Эбштейна и т.д.

При переходе от антенатального к неонатальному кровообращению большую роль играют вазоактивные субстанции

и гормоны, которые влияют на состояние легочных и периферических сосудов. К ним относят, в первую очередь, брадикинин, гистамин, ангиотензин II, которые стимулируют высвобождение простагландинов вазодилатационного ряда. Это сопровождается быстрым снижением резистентности легочных сосудов, наблюдающимся в первые 10 дней после рождения ребенка. Так как простагландины играют важную роль в поддержании проходимости ОАП, на этой основе были разработаны методики его медикаментозного закрытия или сохранения проходимости.

К причинам развития критического состояния при ВПС у новорожденных относятся следующие:

- 1) резкая обструкция кровотоку из левого или правого желудочка сердца (критический клапанный стеноз аорты, критический клапанный стеноз легочной артерии);
- 2) затруднение возврата крови в левые отделы сердца (тотальный аномальный дренаж легочных вен со стенозом коллектора или при закрытии межпредсердного сообщения);
- 3) закрытие ОАП при дуктус-зависимом кровообращении;
- 4) выраженная артериальная гипоксемия (транспозиция магистральных артерий, атрезия легочной артерии);
- 5) ишемия или гипоксия миокарда (транспозиция магистральных артерий).

10.1.3. Общие вопросы диагностики

Аntenатальная диагностика. В связи с тем что ВПС у плода закладывается сравнительно рано, существует возможность выполнять диагностику еще в пренатальном периоде. Применительно к фетальной эхокардиографии (ЭхоКГ) необходимо различать понятия «выявляемость» и «точная топическая диагностика». Обычно неблагополучие в состоянии сердца плода обнаруживают акушеры-гинекологи, которые редко исследуют выводные отделы желудочков

или магистральные сосуды, ограничиваясь проекцией четырех камер сердца. В связи с этим такие пороки, как коарктация аорты, перерыв дуги аорты, транспозиция магистральных артерий, диагностируют приблизительно в 4 % случаев. Специальные тренировочные программы позволяют повысить процент выявляемости почти в два раза. Антенатально успешно диагностируются преимущественно сложные пороки, а общая выявляемость составляет не более 25–27 %. Только при двух- или трехкратно повторенном в течение беременности исследовании можно достичь показателя 55 %. Результаты улучшаются по мере накопления опыта и распространения ультразвукового исследования, приближаясь к 100 % в учреждениях, имеющих специалистов по пренатальной кардиологии.

В целом антенатальная диагностика ВПС помогает специалистам поддерживать стабильную фетальную гемодинамику, проводя необходимую и своевременную медикаментозную коррекцию, а также концентрировать рожениц в городах с кардиохирургическими центрами, что позволяет снизить риск развития критического состояния ребенка в раннем неонатальном периоде и создает более благоприятный фон для оперативного лечения ВПС. Это реализуется в неуклонном росте количества операций, выполняемых недоношенным и маловесным (менее 2,5 кг) детям.

Постнатальная диагностика. В периоде новорожденности диагностика базируется на физикальном обследовании, ЭКГ, рентгенографии грудной клетки, пульсоксиметрии, эхокардиографии. Кроме того, используются анализы крови, позволяющие оценить степень нарушения метаболизма организма. Диагностическая ценность разных методов связана с теми задачами, которые перед ними ставятся. Не следует, например, ожидать от рентгенограммы точного диагноза порока, однако его последствия (гипер- или гиповолемия малого круга кровообращения, ателектаз, дилатация сердца) могут быть диагностированы быстро и точно. Вместе с тем простое измерение артериального давления на руках и ногах

позволяет в большинстве случаев поставить диагноз коарктации аорты и аномально отходящих подключичных артерий.

В роддоме, как правило, ограничиваются физикальным исследованием. Помимо диагностики общесоматических заболеваний или врожденных пороков развития в задачи неонатолога или кардиолога, впервые осматривающего ребенка, должно входить выявление признаков патологии сердечно-сосудистой системы. Внимание обычно привлекают следующие симптомы:

- центральный цианоз с рождения или возникший через некоторое время после рождения;
- стойкие тахикардия или брадикардия, не связанные с какой-либо соматической патологией новорожденного;
- ослабленный или значительно усиленный периферический пульс;
- тахипноэ, в том числе во сне;
- изменения в поведении новорожденного (беспокойство или заторможенность, отказ от еды);
- олигоурия, задержка жидкости.

Так как указанные симптомы могут сопровождать другие заболевания новорожденных, необходимо провести осмотр, аускультацию и измерение артериального давления с целью выявления отклонений в функционировании сердечно-сосудистой системы ребенка.

Для улучшения раннего распознавания патологии сердца и предотвращения быстрого ухудшения состояния необходимо внедрение скринингового исследования новорожденных уже в родильных учреждениях. Наиболее простым из них является двузонная пульсоксиметрия, позволяющая осуществлять контроль сатурации крови кислородом в зонах кровоснабжения выше и ниже ОАП. Чувствительность данного метода составляет 65 %, а специфичность – 99 %. Наиболее эффективна данная методика в выявлении потенциально цианотических пороков.

Ценным исследованием является аускультация сердца *в динамике*. Эта методика особенно важна в диагностике пороков с шунтированием крови слева направо, когда по мере снижения общего легочного сопротивления происходит нарастание шума.

Признаки *сердечной недостаточности* у новорожденного:

- тахикардия > 140 ударов в минуту в покое;
- тахипноэ > 60 в минуту с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и втяжением уступчивых мест грудной клетки;
- периферические отеки;
- гепатомегалия, спленомегалия;
- снижение аппетита, вялость при кормлении.

Топическая диагностика ВПС. Как известно, топическую диагностику возможно выполнять еще на антенатальном этапе. Однако количество обнаруженной патологии остается незначительным, поэтому основной объем диагностики приходится на первые недели жизни детей. Наиболее точной и безопасной является ЭхоКГ в М- и В-режимах с оценкой спектра скоростей кровотока в сердце методами импульсной, непрерывно волновой доплерографии и цветовым картированием кровотока.

К основным оцениваемым параметрам относятся:

- положение сердца и его верхушки;
- анатомические характеристики всех отделов сердца (предсердий, желудочков, магистральных сосудов, их величины и взаимоотношений);
- состояние атриовентрикулярных и полулунных клапанов (атрезия, дисплазия, стеноз, недостаточность);
- локализация, размер и количество дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородки;
- величина и направление сбросов крови;

- нарушения систолической и диастолической функции сердца (ударный объем и сердечный индекс, фракция выброса, фракция укорочения, трансмитральный и транстрикуспидальный диастолический кровоток, легочный и системный кровоток, давление в полостях сердца и легочной артерии и др.).

Этот метод позволяет также надежно определять проходимость ОАП у недоношенных детей, так как эхокардиографические признаки большого лево-правого шунтирования, как правило, на 1–7 дней предшествуют клиническим признакам. Вместе с тем после естественного или медикаментозного закрытия ОАП может оставаться шум из-за сужения легочной артерии в месте впадения протока. В этом случае ЭхоКГ позволяет подтвердить облитерацию ОАП и прекратить лечение индометацином.

Важным методом остается катетеризация сердца с ангиокардиографией, выявляющая патологию, недоступную ЭхоКГ (в дистальных сегментах легочной артерии, ветвях аорты и т.п.), а также позволяющая выполнять точные измерения давления и сатурации крови в полостях сердца. Однако, учитывая инвазивный характер данного исследования, его необходимо с осторожностью использовать у младенцев, находящихся в критическом состоянии.

Среди других методов можно назвать МРТ, КТ, позитронно-эмиссионную томографию и сцинтиграфию миокарда, однако их доля среди всех исследований все еще незначительна. Это связано с высокой стоимостью, сложностью методов и необходимостью длительного обездвиживания младенцев. Несмотря на это, в настоящее время применение данных методик существенно увеличивается.

Таким образом, можно отметить сравнительно ограниченный арсенал диагностических методов, применяемых в периоде новорожденности, недостаточную эффективность одних только клинических методов и высокую ответственность врачей, проводящих эту диагностику на первичном этапе.

Из-за быстрого развития критического состояния успешное выполнение хирургического вмешательства лимитируется временем, затрачиваемым на диагностику, транспортировку в специализированный центр и подготовку к операции. В этих условиях большое значение приобретает раннее выявление порока и правильно проведенная терапевтическая подготовка, что способствует успеху хирургического вмешательства.

Основная задача акушера-гинеколога и неонатолога в условиях родовспомогательного учреждения – заподозрить наличие у новорожденного жизнеугрожающей патологии сердечно-сосудистой системы и определить показания к неотложной консультации кардиолога или кардиохирурга. Элементарные навыки пропедевтики и доступные инструментальные методы диагностики (пульсоксиметрия, рентген грудной клетки, ЭКГ, измерение артериального давления на руках и ногах) позволяют определить наличие у ребенка критического ВПС. Необходимо помнить:

- критические ВПС могут быть афоничны;
- определение наполнения пульса на руках и ногах обязательно (!) всем детям;
- измерение артериального давления и пульсоксиметрию необходимо проводить на руках и ногах;
- артериальная гипоксемия при ВПС допустима (транспозиция магистральных артерий, ТМА, атрезия, стеноз легочной артерии);
- для новорожденных не характерны «одышно-цианотические» приступы;
- простагландины, при терапии критической гипоксемии эффективнее, чем кислород;
- особое внимание необходимо уделять детям с факторами риска (недоношенность, внутриутробные инфекции, синдромальная патология, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, соматическая патология, ИВЛ);

– перевод из родильного дома в первые сутки жизни не всегда оправдан и показан.

10.1.4. Общие принципы терапии

При лечении младенцев с ВПС выделяют общие и специальные мероприятия. Основными задачами являются снижение метаболических потребностей организма и миокарда, обеспечение энергозатрат, уменьшение или увеличение объема циркулирующей крови, контроль за резистентностью легочных и периферических сосудов, регуляция сердечного ритма и т. д. Целью терапии является снижение требований к сердечному выбросу, объемная разгрузка сердца и его инотропная поддержка. При этом важнейшей особенностью терапии новорожденных является большая точность дозировки медикаментозных и инфузионных воздействий.

Терапия простагландинами применяется при пороках, когда ОАП является основным или даже единственным источником поступления крови в легочную артерию или аорту (дуктус-зависимое кровообращение). Простагландины группы Е избирательно действуют на стенки артериального протока и легочных сосудов, приводя к их расслаблению и увеличению проходимости ОАП.

Терапию ингибиторами синтеза простагландинов (индометацин, ибупрофен) успешно используют для закрытия ОАП. Однако данные препараты могут быть неэффективными примерно в 30 % случаев. Таким образом, важным методом лечения ОАП остается хирургический.

Одним из основных препаратов для лечения сердечной недостаточности на сегодняшний день остается дигоксин. Терапия дигоксином может проводиться как с насыщением препаратом, так и с поддерживающей дозой. В условиях родовспомогательного учреждения, во избежание передозировки препарата, лучше начинать терапию сразу с поддерживающей дозы дигоксина. Поддерживающая доза дигоксина –

0,00001 г/кг в сутки в 2 приема (каждые 12 часов). При терапии дигоксином обязательны контроль частоты сердечных сокращений новорожденного в состоянии покоя (не менее 120 уд. в минуту) и прием препаратов калия.

Принципы успешного лечения новорожденных с жизнеугрожающими ВПС:

- создание комфортного теплового режима, т.е. помещение ребенка в кувез, где постоянно поддерживается определенная температура (32–34 °С) и влажность (70–90 %);

- установка центрального венозного катетера и, при необходимости, постоянная внутривенная инфузия жидкости;

- профилактика развития критических состояний в родильном доме, поддержание нормального водно-электролитного и биохимического состава крови (концентрации гемоглобина, гематокрита, калия, кальция, глюкозы, креатинина, билирубина); коррекция метаболического ацидоза;

- при угрозе закрытия ОАП у дуктус-зависимых больных увеличение (до 110–120 % от нормальных потребностей) общего объема инфузии (5–10 % глюкоза) и кормления на фоне постоянной оценки диуреза;

- терапия простагландинами группы Е (простин, вазaproстан), инфузия в центральную вену, постепенно повышая дозу препарата (вазoproстан, алпростадил) от 0,002 мкг/кг/мин до появления эффекта в виде шума ОАП и стабилизации больного (эффективная доза 0,05–0,1 мкг/кг/мин);

- ИВЛ до операции строго по показаниям;

- лечение сопутствующей патологии;

- своевременная и грамотная транспортировка в специализированный стационар;

- квалифицированная кардиохирургическая помощь.

10.2. Транспозиция магистральных артерий

Транспозиция магистральных артерий (ТМА) – это порок при котором аорта отходит от анатомически правого желудочка, а легочная артерия от анатомически левого.

Эпидемиология. Частота встречаемости ТМА – 0,22–0,33 на 1000 живорожденных детей, 6–7 % среди всех ВПС и до 23 % среди критических пороков.

Гемодинамика. При транспозиции магистральных сосудов в организме ребенка – два разобщенных круга кровообращения: венозная кровь из большого круга кровообращения возвращается в правые отделы сердца, а затем, через аорту, вновь попадает в большой круг кровообращения. Аналогичная ситуация происходит с оксигенированной кровью, циркулирующей в малом круге кровообращения. Для продолжения жизни в постнатальном периоде необходимо наличие сообщения между кругами кровообращения, которое может быть на уровне межпредсердной или межжелудочковой перегородок, а также экстракардиально – на уровне открытого артериального протока (рис. 10.2). Учитывая особенности фетального кровообращения во внутриутробном периоде, порок протекает благополучно и проявляется сразу после рождения с началом закрытия фетальных коммуникаций, от размера которых напрямую зависит тяжесть состояния.

В зависимости от наличия сопутствующих внутрисердечных аномалий выделяют три основных типа порока:

- 1) ТМА с интактной межжелудочковой перегородкой («простая» ТМА);
- 2) ТМА с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП);
- 3) ТМА с ДМЖП и стенозом легочной артерии.

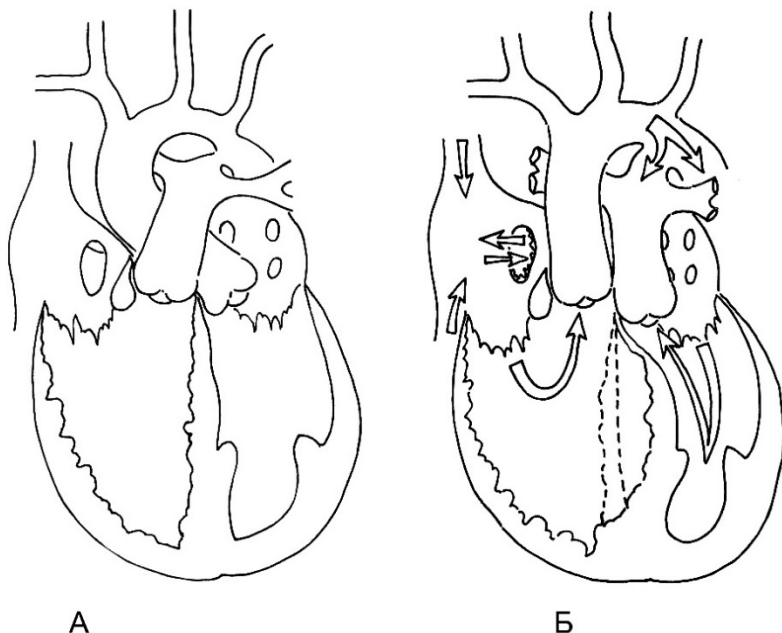


Рис. 10.2. Схема гемодинамики при ТМА (описание в тексте):
 А – норма, Б – простая ТМА. В области открытого овального окна
стрелками обозначен перекрестный ток крови
 после выполненной баллонной атриосептостомии по Рашкинду

Клиническая картина. Для простой ТМА характерно прогрессирующее ухудшение состояния в первые сутки после рождения, проявляющееся выраженным цианозом, одышкой, тахикардией. Вследствие гипоксии ЦНС отмечаются изменения в поведении ребенка, характеризующиеся вялостью или повышенным беспокойством.

При аускультации ребенка с ТМА шум выслушивается крайне редко и связан с наличием другой внутрисердечной патологии – ДМЖП или стеноза легочной артерии.

При закрытии ОАП или открытого овального окна развивается резкое ухудшение состояния, прежде всего проявляющееся в критической гипоксемии.

Диагностика. Опорные симптомы в ранней диагностике ТМА:

– При рутинном акушерском ультразвуковом исследовании наличие у плода 4 камер сердца и 2 дискордантно отходящих от желудочков магистральных сосудов (при этом выявляется параллельный, а не перекрестный ход магистральных сосудов!); удовлетворительное состояние плода.

– Рождение ребенка без фенотипических признаков порока сердца.

– Раннее развитие артериальной гипоксемии 3-й стадии (с декомпенсированным метаболическим ацидозом).

– Отсутствие разницы при пульсоксиметрии в пре- и постдуктальной области.

– Обычный легочный рисунок в сочетании с характерным силуэтом сердца на рентгенограмме грудной клетки. Тень сердца овоидной формы («яйцо, лежащее на боку») (рис. 10.3, см. вклейку), сосудистый пучок узкий в передней проекции и широкий в боковой.

– Афоничность порока; наличие шума отражает наличие ОАП или ДМЖП.

– Быстрое развитие симптомов жизнеугрожающего состояния.

– Основным методом диагностики является ЭхоКГ.

Лечение. Родоразрешение рекомендуется проводить в специализированном учреждении с возможностью обеспечить инфузию простагландинов, искусственную вентиляцию легких и перевод ребенка в кардиохирургическое отделение. При подозрении на ТМА необходима консультация детского кардиолога или кардиохирурга. Наличие транспозиции магистральных сосудов является основанием для перевода в кардиохирургический стационар!

Основные мероприятия до перевода:

1. Снижение метаболических потребностей (температурный комфорт, ограничение физических нагрузок).

2. Инфузия простагландинов группы Е (обязательно!).
3. Коррекция метаболического ацидоза!
4. Оксигенотерапия возможна, однако эффект от нее незначительный.

При рестриктивном межпредсердном сообщении эффективным методом является баллонная атриосептостомия по методу Рашкинда. Основным методом хирургического лечения является анатомическая коррекция порока (операция Jatene).

Прогноз. При естественном течении 30 % детей погибают на 1-й неделе жизни, 50 % в течение месяца и 90 % в течение первого года жизни. Относительно благоприятный прогноз имеют пациенты с ТМА и ДМЖП. В подавляющем большинстве случаев они не требуют экстренного перевода в кардиохирургический стационар и операция выполняется в возрасте 2–3 месяцев жизни. Прогноз после хирургического лечения ТМА – благоприятный. Выживаемость после анатомической коррекции простой ТМА, в странах с развитой кардиохирургией, доходит до 98 %.

10.3. Коарктация аорты

Врожденное локальное или тубулярное сужение, чаще всего локализующееся в области «перешейка аорты» (участок аорты от устья левой подключичной артерии до устья ОАП).

Эпидемиология. Частота встречаемости коарктации аорты 0,3–0,6 на 1000 живорожденных детей, около 6 % среди всех ВПС и до 10 % критических ВПС. В 70 % случаев коарктация аорты в грудном возрасте сочетается с одним или несколькими ВПС. У 26 % детей выявляют другие тяжелые экстракардиальные аномалии развития.

Гемодинамика. Основным гемодинамическим проявлением порока является обструкция кровотока в аорте, вследствие чего развивается высокое давление в левом желудочке и верхней половине туловища. В нижней половине туловища, напротив, имеется гипоперфузия и объем кровотока

напрямую зависит от проходимости ОАП и степени сужения аорты (рис. 10.4).

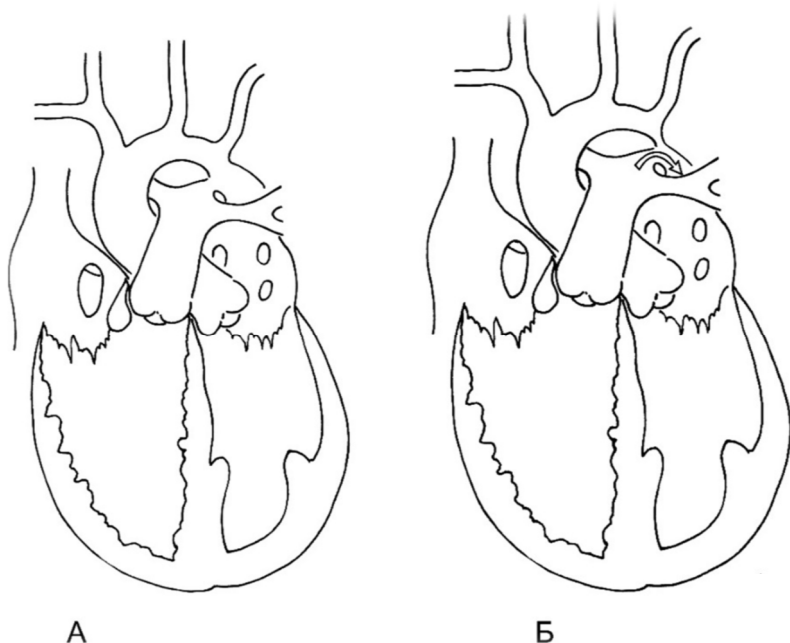


Рис. 10.4. Преддуктальная коарктация аорты:

А – норма, Б – коарктация аорты. Стрелкой показан дуктус-зависимый кровоток из легочной артерии в нисходящую аорту

Существует множество классификаций коарктации аорты в зависимости от сопутствующей кардиальной патологии, локализации сужения аорты и протяженности сужения. Для практической работы неонатолога наиболее удобно следующее распределение вариантов порока:

- изолированная коарктация аорты;
- коарктация аорты в сочетании с ДМЖП;
- коарктация аорты в сочетании с другими ВПС (бледного или синего типа).

Клиническая картина. В первые сутки жизни коарктация аорты проявляется лишь при дуктус-зависимом характере кровотока в нисходящей аорте в случае закрытия ОАП. В этом случае быстро прогрессирует сердечная недостаточность с развитием метаболических нарушений.

Характерными проявлениями порока в течение 1 месяца жизни являются повышенное беспокойство, отсутствие аппетита и выраженный дефицит массы тела.

Диагностика. К наиболее информативным и доступным методам первичной диагностики коарктации аорты относится определение пульсации на правой руке и любой ноге. Отсутствие или резкое ослабление пульсации на бедренной артерии служит основанием заподозрить коарктацию аорты. Измерение артериального давления (по Короткову) при коарктации аорты продемонстрирует увеличение давления на руках и значительное снижение на ногах. В среднем давление у новорожденного ребенка составляет $70 \pm 9 / 40 \pm 6$ мм рт. ст., а при наличии обструкции в области дуги давление на руках может повышаться выше 110 мм рт. ст. Обязательным является измерение на обеих руках, так как одна из подключичных артерий может отходить от области сужения или ниже ее.

При сочетании коарктации аорты с ДМЖП происходит быстрое развитие легочной гипертензии. Сброс крови из легочной артерии (с высоким давлением) в аорту, через ОАП, может нивелировать градиент давления между руками и ногами. В этом случае важное значение принадлежит двузонной пульсоксиметрии, при которой насыщение крови кислородом на ногах будет ниже, чем на руках.

Опорными симптомами в ранней диагностике критической обструкции дуги аорты являются:

- симптомы жизнеугрожающего состояния, развивающиеся вскоре после рождения ребенка;
- резко ослабленный или отсутствующий пульс на бедренных артериях;

- наличие градиента систолического давления более 20 мм рт. ст. между правой рукой и любой ногой;
- легочный рисунок застойного характера в сочетании с кардиомегалией на рентгенограмме грудной клетки;
- наличие разницы при пульсоксиметрии в пре- и пост-дуктальной области, а также метаболический ацидоз, развивающийся в первую очередь в нижней половине туловища;
- отсутствие лечебного эффекта от оксигенотерапии;
- отсутствие у новорожденных до операции существенного гипоксического или ишемического повреждения миокарда; в нарушении насосной функции сердца преобладает механический компонент.

Лечение. Родоразрешение рекомендуется проводить в специализированном учреждении с возможностью осуществления инфузии простагландинов, искусственной вентиляции легких и осуществления перевода ребенка в кардиохирургическое отделение. При подозрении на коарктацию аорты необходима консультация детского кардиолога или кардиохирурга. Наличие коарктации аорты является основанием для экстренного перевода в кардиохирургический стационар!

Основные мероприятия до перевода:

1. Снижение метаболических потребностей (температурный комфорт, ограничение физических нагрузок).
2. Инфузия простагландинов группы E (обязательно!).
3. Инфузия кардиотоников (при низком сердечном выбросе).

Основной метод коррекции: резекция коарктации аорты с расширенным анастомозом по типу «конец в конец».

Прогноз. Прогноз после хирургической коррекции изолированной коарктации благоприятный. Летальность после операции резекции коарктации аорты в среднем 4 % и зависит от наличия сопутствующей патологии.

10.4. Синдром гипоплазии левых отделов сердца

Синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛС) – критический ВПС, характеризующийся атрезией, стенозом или гипоплазией аортального и митрального клапана, гипоплазией восходящей аорты и гипоплазией левого желудочка.

Эпидемиология. Частота СГЛС среди новорожденных составляет 0,12–0,21 на 1000. Среди всех ВПС частота колеблется от 3,5 до 7,5 %, с развитием критического состояния у 92 % детей. В 30 % случаев сочетается с коарктацией аорты.

Гемодинамика. При СГЛС характер кровотока дуктус-зависимый. Учитывая препятствие для кровотока через левые отделы, артериальная кровь из левого предсердия направляется, через открытое овальное окно, в правое предсердие, затем правый желудочек и из легочной артерии часть крови через открытый артериальный проток попадает в нисходящую аорту, а при атрезии аортального клапана и ретроградно в восходящую аорту. ОАП – широкий, продолжается в нисходящую аорту. При СГЛС системное кровообращение осуществляется правым желудочком и для него необходимо функционирование открытого артериального протока и открытого овального окна (рис. 10.5). Закрытие открытого овального окна или ОАП приведет к гибели пациента.

Анатомически синдром гипоплазии левых отделов сердца различается по наличию атрезии или резкого стеноза аортального и митрального клапанов.

Клиническая картина. Клинические проявления возникают уже в первые двое суток жизни и характеризуются бледностью кожных покровов (с сероватым оттенком), выраженным тахипноэ, влажными хрипами в легких, ослаблением пульсации периферических артерий, умеренным цианозом. Клиническая картина напоминает респираторный дистресс-синдром, септический шок или поражение ЦНС. Аускультативная картина невыраженная и представлена небольшим

систолическим шумом. Декомпенсация состояния наступает достаточно быстро с развитием низкого сердечного выброса и выраженного ацидоза.

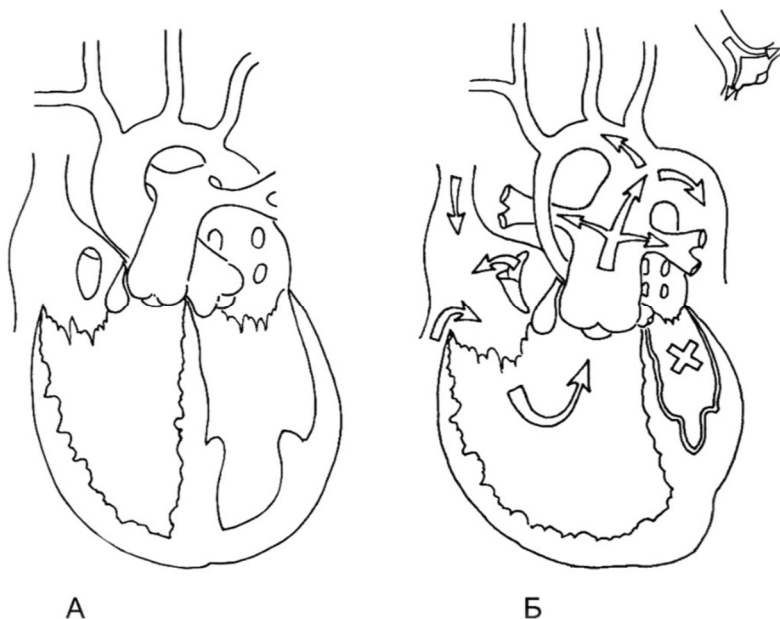


Рис. 10.5. Схема гемодинамики при СГЛС:

А – норма, Б – СГЛС. Стрелки указывают направление потоков крови

Диагностика. *Опорными симптомами в ранней диагностике синдрома гипоплазии левых отделов сердца являются:*

- симптомы жизнеугрожающего состояния, развивающиеся вскоре после рождения ребенка;
- ослабленный пульс на артериях верхних и нижних конечностей;
- при двузонной пульсоксиметрии возможна разница насыщения между руками и ногами вследствие сброса крови через ОАП в нисходящую аорту;

- легочный рисунок застойного характера в сочетании с кардиомегалией на рентгенограмме грудной клетки (за счет правых отделов) и шарообразной формой сердца;

- отсутствие лечебного эффекта от оксигенотерапии;

- отклонение электрической оси сердца вправо, с признаками гипертрофии обоих предсердий и правого желудочка.

Основной метод диагностики ЭхоКГ, при котором в проекции четырех камер обращает на себя внимание резкая гипоплазия левого желудочка и увеличение правого желудочка, а также атрезия/стеноз аортального и митрального клапанов.

Лечение. Родоразрешение рекомендуется проводить в специализированном учреждении с возможностью осуществления инфузии простагландинов, искусственной вентиляции легких и перевода ребенка в кардиохирургическое отделение! Наличие синдрома гипоплазии левых отделов сердца является основанием для экстренного перевода в кардиохирургический стационар!

Основные мероприятия до перевода:

1. Снижение метаболических потребностей (температурный комфорт, ограничение физических нагрузок).

2. В случае проведения ИВЛ осуществление регуляции легочного и системного кровотока путем снижения концентрации кислорода во вдыхаемой смеси до 16–18 %, умеренной гиповентиляции, использования положительного давления в конце выдоха.

3. Инфузия простагландинов группы E (вазапростан 0,005–0,02 мкг/кг/мин) (обязательно!).

4. Поддержание адекватного объема циркулирующей крови.

5. Инфузия кардиотоников (допамин 6–8 мкг/кг/мин) (при низком сердечном выбросе).

6. Мочегонная терапия.

7. Коррекция метаболических нарушений.

Основной метод коррекции: многоэтапная коррекция с выполнением гемодинамической коррекции по принципу Норвуда с передачей функции системного правому желудочку и обеспечением легочного кровотока через системно-легочный анастомоз в качестве первого этапа.

Прогноз. При естественном течении порока 70 % погибают в течение первой недели жизни. В развитых странах летальность после хирургической коррекции СГЛС колеблется от 10 до 20 %.

Рекомендуемая литература к главе 10

1. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца: руководство. – М.: Теремок, 2005. – 384 с.

2. Абрамян М.А., Буров А.А., Теплякова О.А. Радикальная коррекция жизнеугрожающих пороков сердца в период новорожденности. Аналитический обзор // Неонатология: новости, мнения, обучения. – 2013. – № 1.

3. Бокерия Е.Л., Шумакова О.В. Врожденные пороки сердца // Неонатология: национальное руководство: в 2 т. – Т. 1 / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 387–459.

4. Школьников М.А., Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А. и др. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца. – М., 2012. – 36 с.

5. Kirklin/Barrat-Boyes. Cardiac Surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. – 4th ed. Elsevier Saunders 2013.

ГЛАВА 11

СЕПСИС И СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК НОВОРОЖДЕННЫХ

11.1. Определения, эпидемиология и прогноз

Сепсис новорожденных представляет собой генерализованную бактериальную инфекцию, развивающуюся, как правило, вследствие перинатального инфицирования и слабой резистентности новорожденных к условно-патогенной флоре, сопровождающуюся системной воспалительной реакцией, нарушением гемостаза и полиорганной недостаточностью. Клиническая картина сепсиса развивается в первые 72 часа жизни новорожденного ребенка (*ранний неонатальный сепсис*) или у новорожденных старше 3-го дня жизни (*поздний неонатальный сепсис*).

Шок – патологический процесс, характеризующийся острой системной, органной и тканевой гипоперфузией, вследствие этого – неспособностью обеспечить адекватный аэробный клеточный метаболизм, и проявляющийся прогрессирующей мультиорганной дисфункцией.

Септический шок – это форма сепсиса, характеризующаяся циркуляторной и метаболической дисфункцией с более высоким риском смерти.

Частота неонатального сепсиса составляет от 1 до 14 на 1000 живорожденных, смертность в среднем – 13–25 %, при этом наибольшие показатели заболеваемости и смертности наблюдаются у недоношенных детей. Частота сепсиса у детей с ОНМТ при рождении достигает 16 %, при ЭНМТ 30 %.

11.2. Этиология, патогенез и патоморфология

Сроки манифестации сепсиса позволяют судить о пути заражения и предполагать определенную этиологию

инфекционного процесса. Антенатальное инфицирование крайне редко встречается при доношенной беременности и интактных плодных оболочках. При неблагоприятном течении беременности, инфекционных заболеваниях матери, преждевременных родах, родовом излитии околоплодных вод, длительном безводном периоде, инвазивных акушерских манипуляциях в амниотической жидкости определяется спектр условно-патогенной флоры, характерной для влагалища и прямой кишки роженицы. Материнская флора может проникнуть к плоду в случае бактериемии во время беременности, родов или хориоамнионита.

Хориоамнионит (синоним: интраамниотическая инфекция) – это инфекция, которая первично поражает амниотическую полость или плодные оболочки (подробнее см. параграф 33.2). Различают клинический и гистологический диагноз хориоамнионита. Клинический диагноз интраамниотической инфекции устанавливают только в 0,5–10,5 % всех беременностей. У большинства женщин с клинически выраженной интраамниотической инфекцией (с лихорадкой, повышением тонуса матки, гематологическими и биохимическими признаками инфекции) обычно имеются и гистологические признаки хориоамнионита. Чаше заболевание протекает субклинически без каких-либо симптомов, а преждевременные роды становятся его единственным проявлением. Гистологические признаки воспаления в последе при этом находят в 20 % случаев доношенных беременностей и в 60 % беременностей, закончившихся преждевременными родами.

Этиологическими факторами сепсиса в случае антенатального и интранатального заражения являются стрептококки группы В (*Streptococcus agalactiae*), кишечная и гемофильная палочки, *Listeria monocytogenes*. Изучение спектра микроорганизмов, ответственных за развитие раннего сепсиса новорожденных, и факторов их вирулентности позволяет глубже понять патогенез этого тяжелого заболевания. Так, факторы вирулентности *Streptococcus agalactiae* включают

фермент С5а-азу, позволяющий блокировать фагоцитоз стрептококков и препятствующий аккумуляции нейтрофилов в месте инфекции. *E. coli* обладает белками инвазии в эндотелий мозговых сосудов, в связи с чем менингит является обязательным проявлением сепсиса, вызванного кишечной палочкой. *Listeria monocytogenes*, являясь внутриклеточным патогеном, блокирует моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета.

Постнатальное инфицирование наиболее характерно для недоношенных новорожденных, детей с ОНМТ и ЭНМТ, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии и нуждающихся в респираторной поддержке, инфузионной терапии через центральные катетеры и парентеральном/зондовом питании. В зоне риска сепсиса находятся новорожденные, оперированные в первые дни жизни.

В развитии позднего сепсиса новорожденных основную роль играет нозокомиальная флора: метициллин-резистентные *S. aureus*, коагулазонегативные стафилококки и энтеробактерии, включая синегнойную палочку. Среди коагулазонегативных стафилококков клиническое значение у новорожденных детей имеют *S. haemolyticus* и *S. epidermidis*. Они легко фиксируются как на коже и слизистых оболочках, так и на внутрисосудистых катетерах и вентрикулярных шунтах. Наряду с высокой адгезивностью данные бактерии обладают способностью к образованию биологических пленок, как и *S. aureus*.

Биологические пленки могут продуцироваться и несколькими микроорганизмами одновременно, например, в случае симбиотической грибово-бактериальной пленки она защищает *S. epidermidis* и *C. albicans* от воздействия ванкомицина и флуконазола соответственно. Грамотрицательные энтеробактерии могут колонизировать желудочно-кишечный тракт новорожденных через контаминированные сухие смеси, грудное молоко и оборудование для сцеживания и кормления, становясь причиной сепсиса. Особого внимания требует

поздний сепсис новорожденных, вызванный *Acinetobacter baumannii*, очень устойчивой в госпитальной среде и резистентной к большинству антибактериальных препаратов.

В патогенезе сепсиса имеет значение реакция организма ребенка, имеющего предрасполагающие факторы, на инфекционный процесс с вовлечением иммунных и неиммунных механизмов, последующим развитием полиорганной недостаточности. Это нашло отражение в концепции PIRO, которую можно охарактеризовать при неонатальном сепсисе следующим образом:

- Preposition (предрасположенность) – гестационный возраст (частота сепсиса тем выше, чем меньше гестационный возраст), мужской пол у доношенных (риск сепсиса повышен в 2–4 раза), реанимационные мероприятия при рождении, инвазивный мониторинг, генетический полиморфизм провоспалительных цитокинов и других компонентов воспалительного ответа (toll-рецепторы, CD14 и др.), первичные и вторичные (например, при TORCH-инфекциях) иммунодефициты, галактоземия (повышен риск сепсиса, вызванного *E. coli*) и др.

- Infection (инфекция) – обычно условно-патогенные микроорганизмы, то есть патогенные при определенных условиях;

- Response (реакция) – клинические и лабораторные признаки бактериальной инфекции, системной воспалительной реакции (температура тела, ЧСС, уровень лейкоцитоза, концентрация прокальцитонина, С-реактивного белка и др.);

- Organ dysfunction (органный дисфункционализм), для оценки степени которой и выявления риска гибели пациента используются различные шкалы, например, в педиатрии – шкала PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction), у новорожденных – шкала NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score); у взрослых используется шкала SOFA – Sepsis-related (Sequential) Organ Failure Assessment.

Генерализованная инфекция индуцирует системный воспалительный ответ. Организм новорожденного не способен локализовать инфекционный процесс, адекватно ответить на

внедрение микроорганизма. Иммунный ответ на инфекцию хаотичный, недостаточный и избыточный одновременно, в результате развивается жизнеугрожающее нарушение на уровне сердечно-сосудистого, гормонального, нейрорегуляторного, метаболического, коагуляционного звеньев регуляции гомеостаза. На первом этапе перфузия жизненно важных органов сохранена за счет централизации кровообращения, повышенной секреции ангиотензина и вазопрессина, выброса катехоламинов, в последующем нарастают метаболические нарушения, в тканях накапливается лактат, развивается метаболический ацидоз. Выброс бактериальных токсинов и провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм») усугубляет тканевую перфузию, повреждает клеточные мембраны, в первую очередь страдает эндотелий сосудов, запуская коагуляционные нарушения. Биологическая целесообразность развития ДВС-синдрома (синоним: тромбгеморрагический синдром) при сепсисе состоит в ограничении распространения бактерий, которые связываются в тромбах. По образному выражению основоположника изучения сепсиса в нашей стране академика И.В. Давыдовского при сепсисе «патогенез идет впереди этиологии», первичный очаг инфекции, сыграв роль пускового фактора, в дальнейшем не играет существенной роли для манифестации сепсиса.

При молниеносном течении сепсиса новорожденные погибают в первые 3–5 дней от септического шока. Причиной септического шока являются микроорганизмы или их компоненты (эндотоксин и экзотоксины), которые стимулируют иммунную систему и вызывают высвобождение или активацию медиаторов воспаления, цитокинов. Toll-подобный рецептор, NOD-подобный протеин вызывают клеточные реакции, совокупность которых реализует фенотип сепсиса. Указанные рецепторы активируются такими молекулярными структурами, как липополисахарид (эндотоксин) или липотейхоевая кислота. Активация рецепторов врожденной иммунной системы приводит к секреции цитокинов и опосредует повреждение

собственных тканей. В патогенезе сепсиса наиболее значимыми цитокинами являются фактор некроза опухолей (ФНО) α , интерлейкины (ИЛ) -1, -6, -8, опосредующие септический шок.

Септический шок проявляется неуправляемой, прогрессирующей артериальной гипотонией, связанной с повреждением сосудов, тяжелым гормональным дисбалансом, угнетением чувствительности адренорецепторов миокарда к катехоламинам, ослаблением его инотропной и хронотропной функций. В патогенезе шока при сепсисе имеют значение три основных механизма: снижение периферического сосудистого тонуса, прогрессирующая миокардиальная дисфункция и уменьшение объема циркулирующей крови вследствие повышенной сосудистой проницаемости и его секвестрации в микроциркуляторное русло.

Большинство из этих нарушений вызваны прямыми или опосредованными эффектами провоспалительных цитокинов, монооксида азота (NO). Высокие концентрации NO вызывают падение периферического сосудистого тонуса, сочетающееся со снижением ответа сосудистой стенки на центральные и гуморальные регуляторные стимулы. Таким образом, шок, вызванный сепсисом, характеризуется патологическим снижением системного сосудистого сопротивления, что приводит к неадекватному распределению кровотока (дистрибутивный шок). Патологическая вазодилатация обуславливает депонирование крови и относительную гиповолемию. Кроме того, повышение проницаемости капилляров ведет к утечке плазмы из просвета сосудов, что увеличивает тяжесть гиповолемии. Наиболее часто септический шок развивается при сепсисе, вызванном энтеробактериями и стрептококками группы В. Несмотря на возможность развития у новорожденного шока другой этиологии (шок на фоне закрытия ОАП при дуктус-зависимых ВПС, шок при фето-фетальном синдроме), септический шок всегда необходимо исключить в первую очередь.

Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) развивается одновременно с образованием первичного септического очага. Морфологические проявления ССВР при неонатальном сепсисе включают пролиферацию тканевых макрофагов и лимфоцитарную реакцию стромы легких; гиперплазию синусовых макрофагов лимфатических узлов (этот признак непостоянно выражен в связи с незрелостью периферических органов иммунной системы новорожденных); экстрамедуллярное кроветворение в печени; очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах (селезенка, тимус, поджелудочная и щитовидная железа, почки и др.); интерстициальные инфильтраты из незрелых элементов миелоидного ряда в паренхиматозных органах; миелоз пульпы селезенки, лимфатических узлов, тимуса как свидетельство неспецифического ответа организма на возбудитель; акцидентальную инволюцию вилочковой железы, степень которой зависит от длительности течения сепсиса: от начальных фаз до атрофии тимуса.

11.3. Клиническая картина

Первичными очагами («входными воротами») при неонатальном сепсисе могут быть:

- пупочная ранка (омфалит), травмированные кожные покровы и слизистые оболочки (эрозии, язвы, стафило-, стрептодермия);
- ЖКТ (диарея, энтероколит, некротизирующий энтероколит – у недоношенных; внутрибольничные вспышки эшерихиоза, сальмонеллеза, ротавирусной инфекции);
- органы дыхания (врожденная, вентилятор-ассоциированная пневмония);
- места инъекций (катетер-ассоциированные инфекции, сопровождающиеся инфильтратами, тромбофлебитами в несущем катетер сосуде).

Клинически заболевание протекает в форме септицемии или септикопиемии (с развитием вторичных пиемических очагов в разных органах) и прогрессирующей полиорганной недостаточности. Для сепсиса также характерно возникновение синдрома ДВС с развитием тромбоцитопении потребления, коагулопатии потребления и патологического фибринолиза.

При осмотре новорожденный ребенок «плохо дышит, плохо ест, плохо выглядит» (мнемоническое правило трех «П»). В табл. 11.1 представлены клинико-лабораторные признаки системной бактериальной инфекции у новорожденных детей (доношенных – до 28 суток жизни, у недоношенных – с постконцептуальным возрастом менее 44 недель), характеризующиеся в целом невысокой специфичностью.

Таблица 11.1

**Клинико-лабораторные признаки
системной бактериальной инфекции у новорожденного ребенка
[по Рооз Р. с соавт., 2011; Ионову О.В. с соавт., 2014]**

Органы и системы	Симптомы
Общее состояние	«Ребенок выглядит больным», «ребенок мне сегодня совсем не нравится» (по мнению врача) Гипотермия ($< 36^{\circ}\text{C}$) или лихорадка (температура тела $> 38,5^{\circ}\text{C}$), температурный градиент $> 2^{\circ}\text{C}$ между температурой ядра тела (определяется в межлопаточной области при положении ребенка на спине) и стопы
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия ≥ 180 ударов/мин или брадикардия (ЧСС менее 10-го перцентиля для данного возраста) в отсутствие врожденного порока сердца, терапии бета-блокаторами, внешних стимулов, болевых раздражителей Бледность, централизация кровообращения с плохой кожной перфузией, симптом «белого пятна» более 3 секунд Артериальная гипотензия (среднее артериальное давление менее 5-го перцентиля для гестационного возраста)

Органы и системы	Симптомы
Органы дыхания	Апноэ, тахипноэ, стонущее дыхание, брадипноэ Одышка Нарастание потребности в кислороде, особенно у доношенного ребенка Легочное кровоотечение
Кожные покровы, мягкие ткани	Бледность, сероватый колорит кожных покровов, цианоз, желтуха Петехии, кровоотечения из мест инъекций Гнойничковые высыпания, абсцессы, омфалит, паронихии, гиперемия кожи в местах уколов или по ходу стояния катетера Отеки, склерема Выраженный сосудистый рисунок на передней брюшной стенке
Желудочно-кишечный тракт	Слабое сосание, отказ от пищи Отсутствие усвоения питания, плоская весовая кривая Вздутый живот, замедленный пассаж по ЖКТ, отсутствие кишечного шума при аускультации Срыгивания, рвота, диарея, запор, желудочно-кишечное кровоотечение Гепато-, спленомегалия
Центральная нервная система	Сонливость или повышенная возбудимость, рефлексы новорожденных ослаблены или возникают спонтанно Мышечная гипо- или гипертония Повышенная чувствительность к прикосновению (гиперестезия) Судороги, напряженные роднички
Обмен веществ	Снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в первые сутки жизни, менее 1 мл/кг/ч в возрасте старше первых суток жизни Гипогликемия (менее 2,6 ммоль/л) или гипергликемия (более 10 ммоль/л), зарегистрированные как минимум дважды при соответствующей возрасту скорости поступления глюкозы Метаболический и респираторный ацидоз Повышение уровня лактата выше 2 ммоль/л Гипербилирубинемия, холестаз Тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$), ДВС-синдром

Сепсис развивается на фоне клинической картины уже существующей патологии, характерной для периода новорожденности: респираторного дистресс-синдрома, перинатального поражения ЦНС, врожденного порока сердца, что создает дополнительные трудности в диагностике. Состояние ребенка катастрофически ухудшается, усиливаются или присоединяются нарушения сознания, сердечная и дыхательная недостаточность, дисфункции других органов или систем, геморрагический синдром, нарушения микроциркуляции. Возможно наличие выраженного очага инфекции, чаще всего врожденной пневмонии или гнойного менингита (для его исключения проводится люмбальная пункция). Наряду с кровоточивостью могут стремительно развиваться множественные некрозы, в том числе и некрозы стенки тонкого кишечника, кортикальных отделов почек, миокарда, мозга и других органов. Развиваются брадикардия, предвестник артериальной гипотензии и септического шока.

11.4. Диагностика и диагностические критерии

Диагностика сепсиса новорожденных – это комплексный анализ факторов риска, перинатального анамнеза, динамично меняющейся клинической ситуации и лабораторных тестов. В данном случае определенная гипердиагностика возможна и не будет иметь таких серьезных последствий, как гиподиагностика и поздно начатая терапия. Клинически диагноз неонатального сепсиса основывается на следующих критериях: нарушения сознания, лихорадка или прогрессирующая гипотермия, нарушение микроциркуляции в сочетании с тахикардией или брадикардией, дыхательная недостаточность, не связанная с синдромом дыхательных расстройств или аспирацией, прогрессирующие отечный, геморрагический и желтушный синдромы, спленомегалия и шок. При наличии данных клинических симптомов диагноз сепсиса считается

вероятным и должно быть начато лечение в полном объеме, однако необходим детальный анализ всех доступных лабораторных параметров, направленный на подтверждение ССВР, дисфункции важнейших органов и систем, коагуляционных нарушений.

Диагностические критерии. Диагностические критерии ССВР, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока у новорожденных детей подобны, но не идентичны таковым у взрослых и детей более старшего возраста и основываются на материалах Международного консенсуса по сепсису у детей (2005) с модификацией для недоношенных детей (табл. 11.2–11.4).

Таблица 11.2

Определения системной воспалительной реакции, инфекции, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока у новорожденных детей

[Goldstein B. et al., 2005; Wynn J., Wong H., 2010]

Синдром системной воспалительной реакции
Присутствие, по меньшей мере, двух из следующих четырех критериев, один из которых обязательно аномальная температура или число лейкоцитов: – центральная (измеряется ректально, орально или через центральный катетер) температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$; – тахикардия ($\text{ЧСС} > 180$ ударов в минуту) в отсутствие внешних стимулов, длительного приема лекарств, болевого стимула или иной необъяснимый персистирующий подъем ЧСС в течение более чем 0,5–4 часа, или брадикардия ($\text{ЧСС} < 100$ ударов в минуту) в отсутствие назначения β-блокаторов или ВПС, или необъяснимая брадикардия; – тахипноэ ($\text{ЧДД} > 50$ в минуту – у детей в возрасте 0–7 дней жизни, > 40 в минуту – у детей в возрасте 8–28 дней жизни) и одышка или необходимость в ИВЛ при остром процессе, не связанном с нейромышечными заболеваниями или воздействием общей анестезии; – число лейкоцитов увеличено или снижено по сравнению с возрастной нормой или $> 10\%$ незрелых нейтрофилов, или нейтрофильный индекс $> 0,2$, или С-реактивный белок > 10 мг/л (табл. 11.4)

Инфекция
Предполагаемая или доказанная – высеv возбудителя, гистологическое или на основании ПЦР подтверждение инфекции, вызванной любым патогеном, или клинические синдромы, ассоциированные с высокой вероятностью инфекции. Доказательство инфекции включает в себя позитивные находки, или клиническое объяснение методов визуализации, или лабораторных тестов (лейкоциты в стерильных жидкостях организма, перфорация внутреннего органа, рентгенографические данные, подтверждающие наличие пневмонии, петехиальная, или пурпурная сыпь)
Сепсис
ССВР в присутствии или как результат предполагаемой или доказанной инфекции
Тяжелый сепсис
Сепсис плюс одно из нижеперечисленного: кардиоваскулярная органная дисфункция, или острый респираторный дистресс-синдром, или две и более дисфункции других органов и систем (табл. 11.3)
Септический шок
Сепсис и кардиоваскулярная органная дисфункция (табл. 11.3)

Таблица 11.3

Критерии органной дисфункции у новорожденных детей
[Goldstein B. et al., 2005; Wynn J., Wong H., 2010]

Кардиоваскулярная дисфункция
Несмотря на назначение изотонического раствора внутривенно болюсно > 40 мл/кг в течение часа (> 10 мл/кг у детей с гестационным возрастом при рождении < 32 недель): – падение артериального давления (гипотензия) менее 5 возрастного перцентиля, или систолическое давление снижено на 2 квадратичных отклонения от возрастной нормы, или систолическое артериальное давление < 65 мм рт. ст. у детей в возрасте 0–7 дней; < 75 мм рт. ст. в возрасте 7–28 дней), или среднее артериальное давление < 30 мм рт. ст.; – или необходимость в вазопрессорах для поддержания артериального давления в пределах нормы (допамин > 5 мкг/кг/мин или добутамин, адреналин или норадреналин в любой дозировке); – или два из пяти нижеперечисленных симптомов: 1) необъяснимый метаболический ацидоз, дефицит оснований $> 5,0$ мэкв/л; 2) увеличение содержания лактата в артериальной крови более чем в 2 раза от нормального 3) олигурия (диурез менее 0,5 мл/кг/ч);

4) удлинение времени капиллярного наполнения более чем на 4–5 секунд;
5) разница между центральной и периферической температурой $> 3^{\circ}\text{C}$
Респираторная дисфункция
– $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ в отсутствие порока сердца синего типа или наличия сопутствующей патологии легких (у недоношенных новорожденных FiO_2 следует ограничивать, чтобы избежать осложнений, включая БЛД и ретинопатию недоношенных);
– или $\text{PaCO}_2 > 65$ мм рт. ст. или 20 мм рт. ст. сверх обычного содержания PaCO_2 ;
– или доказанная необходимость в кислороде или $\text{FiO}_2 > 50\%$ для поддержания $\text{SpO}_2 > 92\%$;
– или необходимость в инвазивной или неинвазивной ИВЛ
Неврологическая дисфункция
Острое изменение неврологического статуса
Гематологическая дисфункция
– число тромбоцитов $< 80\,000$ клеток в мл или их снижение на 50% от наивысшего уровня, наблюдаемого за последние 3 дня;
– или международное нормализованное отношение > 2
Почечная дисфункция
– креатинин плазмы крови более чем в 2 раза выше возрастной нормы или его двукратное увеличение от базового уровня
Печеночная дисфункция
– АЛат в два раза превышает верхнюю границу нормы для данного возраста или на 50% выше исходного значения у данного пациента

Таблица 11.4

Лабораторные гематологические и биохимические маркеры ССВР и бактериальной инфекции у новорожденных детей
 [Goldstein B. et al., 2005; Ионов О.В. и др., 2014; Сепсис..., 2017; Овсянников Д.Ю. и др., 2019]

Маркер	Возраст	Пороговое значение (cut-off)
Лейкоцитоз	0–7 дней	$> 30\text{--}34 \times 10^9/\text{л}$
	8–28 дней	$> 19,5 \times 10^9/\text{л}$
Лейкопения	0–7 дней	$< 10 \times 10^9/\text{л}$
	8–28 дней	$< 5 \times 10^9/\text{л}$
Нейтрофилез	1–2 дня	$> 20 \times 10^9/\text{л}$
	3–7 дней	$> 10 \times 10^9/\text{л}$
	8–28 дней	$> 7 \times 10^9/\text{л}$

Маркер	Возраст	Пороговое значение (cut-off)
Нейтропения	0–2 дня	$< 3 \times 10^9/\text{л}$
	3–7 дней	$< 2 \times 10^9/\text{л}$
	8–28 дней	$< 1,5 \times 10^9/\text{л}$
Лимфопения	0–7 дней	$< 3 \times 10^9/\text{л}$
	8–28 дней	$< 2 \times 10^9/\text{л}$
Увеличение количества юных форм нейтрофилов	0–2 дня	$> 5 \times 10^9/\text{л}$
	3–28 дней	$> 1,5 \times 10^9/\text{л}$
Нейтрофильный индекс*	0–5 дней	$\geq 0,2-0,25$
	6–28 дней	$\geq 0,2$
С-реактивный белок	0–28 дней	$> 10 \text{ мг/л}$
Прокальцитонин	0–6 часов	$> 2 \text{ нг/мл}$
	6–12 часов	$> 8 \text{ нг/мл}$
	12–18 часов	$> 15 \text{ нг/мл}$
	18–30 часов	$> 21 \text{ нг/мл}$
	30–36 часов	$> 15 \text{ нг/мл}$
	36–42 часов	$> 8 \text{ нг/мл}$
	42–72 часа	$> 2 \text{ нг/мл}$
	4–28 дней	$> 0,5-0,95 \text{ нг/мл}$

Примечание: * отношение количества юных форм к общему количеству нейтрофилов.

Лабораторные маркеры бактериальной инфекции.

Определение концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина (табл. 11.4), ИЛ–1, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНОα позволяет более обоснованно говорить о диагнозе неонатального сепсиса. Для диагностически значимого изменения уровня С-реактивного белка требуется 10–12 часов. Этот чувствительный показатель, но его использование невозможно в первые часы инфекции, однако в плане мониторинга эффективности лечения и определения сроков антибактериальной терапии он имеет большое прогностическое значение.

Интерпретация уровня прокальцитонина в сыворотке или плазме крови сложнее, поскольку здоровые новорожденные первых 2 дней жизни имеют повышенный уровень этого

вещества. Индуцированная продукция прокальцитонина под действием бактериальных липополисахаридов и провоспалительных цитокинов наблюдается при системном бактериальном воспалении и обусловлена повышенным синтезом как в С-клетках щитовидной железы, так и в паренхиматозных клетках внутренних органов, мышечной и жировой ткани. Последние не имеют ферментов, расщепляющих прокальцитонин, и его концентрация резко возрастает при сепсисе за 6–12 часов. У новорожденных физиологический высокий уровень прокальцитонина обусловлен многофокусной колонизацией условно-патогенными микроорганизмами и наблюдается первые 48 часов, достигая уровня 21 нг/мл к концу первого дня жизни. В этой ситуации при подозрении на сепсис исследование следует повторять каждые 6–12 часов и ориентироваться на контрольные диапазоны для новорожденных. Помимо диагностических целей прокальцитонин используется для мониторинга тяжести состояния новорожденного, прогноза и эффективности терапии. В отношении ИЛ-6 и ИЛ-8 пороговыми значениями являются уровни более 30 пг/мл и более 70 пг/мл соответственно. Нерутинными исследованиями являются тест определения нейтрофильных CD64, ИЛ-1, липополисахарид-связывающего белка, адреномедуллина.

Этиологическая диагностика. Безусловное подтверждение диагноза возможно при наличии первичного септического очага и метастатических пиемических очагов с единым возбудителем, однако позитивная культура определяется не всегда, только в половине случаев раннего неонатального сепсиса и только у 3–8 % новорожденных с поздним сепсисом.

Материал для гемокультуры должен быть отобран до начала стартовой антибактериальной терапии/терапии иммуноглобулинами или перед сменой препарата. Правила забора пробы крови для культивирования включают в себя тщательную дезинфекцию кожных покровов перед забором

пробы крови, ранний отбор материала при появлении клинических проявлений сепсиса, отбор необходимого объема крови для культивирования. Если биологическая жидкость содержит < 4 колониеобразующих единиц (КОЕ) в мл, то использование объема крови 0,5 мл и менее уменьшает вероятность диагностики бактериемии. В то же время требуется только 0,25 мл крови, содержащей примерно 10 КОЕ в мл *E. coli* или стрептококков группы В, чтобы однозначно установить наличие патогенных микроорганизмов. Большое значение имеют последующее исследование пробы крови в лаборатории, а также такие факторы, как соотношение объема крови и питательной среды (не более 1:9). Если отбор пробы осуществляется из уже имеющегося венозного доступа, необходимо одновременно взять пробу периферической крови пункцией вены без катетера. Оптимально осуществлять забор крови не менее, чем из двух локусов одномоментно, и не менее 3 раз в течение одного клинического эпизода сепсиса. В настоящее время культурологическое исследование биологических жидкостей проводится параллельно с исследованием методом ПЦР.

Органная дисфункция. Дыхательная недостаточность является ведущим компонентом полиорганной дисфункции. На фоне ацидоза и повышенного уровня лактата отмечается тахипноэ более 60 в минуту, стонущее дыхание, участие вспомогательных мышц в дыхании. В течение первых 6–12 часов у новорожденного возникает потребность в респираторной поддержке (чаще всего ИВЛ) и дотации кислорода FiO_2 более 50 % для поддержания сатурации на уровне 92 %. Критические значения показателей газообмена у новорожденных: PaO_2 – 80 мм рт. ст. и ниже, SpO_2 – 90 % и ниже, PaCO_2 – 45 мм рт. ст. и выше.

Нарастающая тахикардия сменяется брадикардией, которая клинически проявляется резкой бледностью, слабостью, апноэ и судорогами. Ухудшается перфузия органов и тканей, развивается артериальная гипотензия. Отмечаются симптом

«белого пятна» более 3–5 секунд и снижение периферической пульсации. Глубоко недоношенные дети сами по себе склонны к гипотонии вследствие незрелости регуляторных механизмов и относительной адреналовой недостаточности. У недоношенных новорожденных нормальное значение среднего артериального давления в мм рт. ст. равно гестационному возрасту в неделях. В целом, учитывая технические сложности оценки АД у новорожденных осциллометрическим методом, следует ориентироваться на минимальные значения среднего артериального давления ($АД_{ср}$), которое рассчитывается по формуле

$$АД_{ср} = \frac{\text{систолическое АД} + 2 \cdot \text{диастолическое АД}}{3}$$

и в норме составляет 30 мм рт. ст.

Гипоперфузия тканей кишечника может клинически проявляться желудочно-кишечными кровотечениями, развитием некротизирующего энтероколита. Со стороны почек отмечаются олигурия вплоть до анурии, повышение уровня креатинина. Гипокальциемия и гипогликемия часто осложняют сепсис у новорожденных. Гепатобилиарные повреждения при сепсисе новорожденных приводят к некрозу гепатоцитов, развитию септического гепатита и развитию печеночной недостаточности с высоким процентом летальности. Увеличение печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ), билирубина, снижение уровня белка, альбумина тесно коррелируют с развитием геморрагического синдрома, удлинением АЧТВ и протромбинового времени, снижением протромбинового индекса, снижением содержания фибриногена, повышением уровня D-димера.

Поражение печени протекает тяжелее при сепсисе, вызванном грамотрицательной флорой, и вместе с ДВС и массивным повреждением капилляров бактериальными токси-

нами вносит свой вклад в геморрагический синдром. Легочное или желудочно-кишечное кровотечение одна из причин смерти новорожденного.

Септический шок. Наиболее типичный вариант гемодинамического профиля раннего септического шока – гипердинамический. Он характеризуется повышенным сердечным выбросом в сочетании со сниженным общим периферическим сосудистым сопротивлением. Поддержанию увеличенного сердечного выброса в этой ситуации способствуют сниженный уровень постнагрузки и эндогенная гиперкатехоламинемия. Клинически ему соответствует фаза «теплого шока» – сухие, гиперемированные, теплые кожные покровы и умеренные проявления органной дисфункции. Прогрессирование феномена депонирования объема циркулирующей крови из-за микроциркуляторных расстройств и капиллярной утечки на фоне миокардиальной дисфункции способствует снижению сердечного выброса с формированием картины «холодного шока» и тяжелой полиорганной недостаточности, то есть развитию гиподинамического варианта септического шока. Длительность фаз септического шока зависит от конкретной клинической ситуации, особенностей взаимодействия «микроорганизм – макроорганизм», исходного функционального фона больного и не имеет временных границ. Кроме того, выделяют шок рефрактерный к жидкостям/резистентный к дофамину, шок резистентный к катехоламинам, рефрактерный шок (табл. 11.5).

При развитии септического шока наряду с мониторингом гемодинамических и респираторных показателей в динамике оцениваются кислотно-щелочное состояние крови, электролиты, изменение уровня лактата.

Фазы развития септического шока
[по Brierley J., 2007]

Фаза	Проявления
Теплый, компенсированный шок, гипердинамическая фаза	Лихорадка, тахикардия, теплые, хорошо окрашенные кожные покровы, ускоренный периферический пульс, время заполнения капилляров < 2 секунд, градиент между центральной и периферической температурой < 3°C. Может быть спутанность сознания, олигурия. Общее периферическое сосудистое сопротивление – снижено, сердечный выброс – повышен, артериальное давление – в норме
Холодный шок, декомпенсированный шок, гиподинамическая фаза	Тахикардия, спутанность сознания, ослабленный или отсутствующий периферический пульс, тахипноэ, время заполнения капилляров > 3 секунд, холодные, влажные, цианозные конечности, объем мочеиспускания < 1,0 мл/кг/ч, разница между центральной и периферической температурой > 3 °C, другие признаки органических дисфункций
Шок, рефрактерный к жидкостям, резистентный к допамину	Шок, который продолжается, несмотря на введение около 60 мл/кг жидкостей (в зависимости от случая) и инфузию допамина в дозе 10 мкг/кг/мин
Шок, резистентный к катехоламинам	Шок, который продолжается (сохраняется артериальная гипотония), несмотря на введение катехоламинов прямого действия (адреналин или норадреналин)
Рефрактерный шок	Шок, который продолжается, несмотря на введение инотропных препаратов, вазопрессоров, вазодилаторов, терапию по поддержанию метаболического гомеостаза (глюкоза, кальций) и гормональных препаратов (инсулин, гидрокортизон)

11.5. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика неонатального сепсиса проводится прежде всего с локализованными гнойно-воспалительными заболеваниями (бактериальными инфекциями) тяжелого течения (пневмония, остеомиелит, некротизирующий энтероколит, перитонит, отит, пиелонефрит, менингит и

др.). В отличие от сепсиса при них по мере санации гнойного очага клинико-лабораторные признаки ССВР купируются. Необходимо также проводить дифференциальную диагностику с внутриутробными инфекциями вирусной и другой этиологии, заболеваниями сердца (критические ВПС), наследственными нарушениями обмена веществ (аминоацидопатии, нарушения цикла мочевины, галактоземия), системным микозом, ботулизмом грудных детей.

11.6. Лечение

Антибиотикотерапия. В случае подозрения на неонатальный сепсис весь объем медикаментозной терапии необходимо начинать как можно раньше, буквально в течение первого часа. Стартовая антибактериальная терапия назначается эмпирически, учитывая вероятный спектр возможных возбудителей инфекции у новорожденного. Выбор препаратов до уточнения этиологии заболевания либо до получения результатов о чувствительности микроорганизма осуществляется в зависимости от времени и условий возникновения (нозокомиальный сепсис или возникший в домашних условиях), локализации первичного септического очага:

- при раннем сепсисе новорожденных препаратами выбора считают ампициллин в сочетании с аминогликозидом (гентамицином);
- при внебольничном пупочном сепсисе антибиотиками первого выбора должны быть комбинация оксациллина или ванкомицина с аминогликозидами (амикацин);
- при подозрении на заболевание, вызванное метициллин-резистентными штаммами стафилококков, назначают ванкомицин или линезолид либо в виде монотерапии, либо в сочетании с аминогликозидами (амикацином);
- при кожном сепсисе антибиотиками выбора являются пенициллины (оксациллин и ампициллин), применяемые в комбинации с аминогликозидами (амикацином);

– ИВЛ-ассоциированный легочный сепсис у новорожденных чаще обусловлен *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, поэтому антибиотиками выбора считают защищенные пенициллины (тикарциллин/клавулановая кислота), уреидопенициллины (пиперациллин) или цефалоспорины III поколения, обладающие активностью в отношении *Ps. aeruginosa* (цефтазидим) в сочетании с аминогликозидами (амикацином), альтернативными антибиотиками являются карбапенемы (меропенем, имипенем/циластатин) в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами;

– при кишечном сепсисе антибиотиками выбора являются цефалоспорины III поколения, карбоксипенициллины в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами (амикацином);

– альтернативные антибиотики при кишечном и урогенном сепсисе – имипенем/циластатин, а при абдоминальном сепсисе – тикарциллин/клавулановая кислота, уреидопенициллины (пиперациллин), метронидазол, линкозамиды, линезолид в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами (амикацином);

– так как основным возбудителем катетер-ассоциированного сепсиса считают *S. aureus* (нередко высеваются метициллин-резистентные штаммы), антибиотиками выбора в данном случае являются ванкомицин и линезолид.

Диагноз неонатального сепсиса оправдывает деэскалационный режим антибиотикотерапии, препаратами выбора являются антибиотики с бактерицидным типом действия, обладающие активностью в отношении потенциально возможных возбудителей. Коррекция проводится при уточнении характера микрофлоры и ее чувствительности или при развитии септического шока.

При выборе антибиотиков предпочтение отдается препаратам, проникающим через гематоэнцефалический барьер и другие биологические барьеры организма и создающим достаточную терапевтическую концентрацию в ликворе,

веществе мозга и других тканях организма, препараты вводятся только внутривенно.

Через 48 часов после старта антибактериальной терапии выполняется контроль клинического анализа крови и маркеров бактериального воспаления, определяется эффективность или необходимость коррекции после идентификации возбудителя. Если отмечается отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей у ребенка, в качестве антибактериальных препаратов следует использовать ванкомицин + сульбактам; если развивается клиническая картина септического шока – ванкомицин + пиперациллин/тазобактам. Возможно подключение препаратов с антианаэробной активностью (метронидазол, имипенем). Наличие явного очага инфекции является показанием для его хирургического устранения.

Терапия септического шока. Алгоритм терапии септического шока включает в себя несколько последовательных этапов. Первый из них заключается в переводе новорожденного на ИВЛ с целью стабилизации респираторных показателей и обеспечении сосудистого доступа не менее, чем через две центральные вены. Это обеспечит респираторную и гемодинамическую поддержку в условиях повышенного потребления кислорода и нарастающей гипоксии.

Энтеральное питание должно быть отменено, содержимое желудка эвакуировано; в дальнейшем может быть продолжено парентеральное питание с учетом клинической картины и особенностей новорожденного.

Сразу после установки центрального катетера капельно или медленно болюсно вводится физиологический раствор в расчете 10–20 мл/кг. Раннее начало инфузионной терапии поддерживает внутрисосудистый объем, не позволяет артериальному давлению катастрофически снижаться, способствует улучшению тканевой перфузии. С этой целью используются как кристаллоиды, так и коллоидные растворы. Повторные болюсные введения жидкости проводятся по необходимости

из расчета 10–20 мл/кг до суммарного объема 40 мл/кг и более, поскольку при сниженном объеме циркулирующей крови инотропные препараты будут провоцировать тахикардию и могут быть недостаточно эффективны.

Инотропное средство – это препарат, увеличивающий сократимость миокарда. Вазопрессор – это препарат, который вызывает вазоконстрикцию и увеличивает общее периферическое сопротивление сосудов. Для понимания механизмов действия данных лекарственных препаратов важно знать, какие главные типы рецепторов и каким образом влияют на гемодинамику (табл. 11.6). Вазоактивные препараты (инотропы и вазопрессоры) действуют на данные рецепторы по-разному в разных дозах (табл. 11.7). Данные препараты являются короткодействующими, и их эффекты на кровообращение видны немедленно.

Таблица 11.6

Различные рецепторы, влияющие на гемодинамику

[Купер Н. и др., 2008]

Рецептор	Действие	Локализация
α-адренорецепторы	Вазоконстрикция	Периферические, почечные, коронарные сосуды
β1-адренорецепторы	Повышение сократимости, ЧСС, сердечного выброса	Сердце
β2-адренорецепторы	Вазодилатация	Периферические и почечные сосуды
DA (допаминовые) рецепторы	Различное	Почечные, кишечные, коронарные сосуды

Введение инотропных препаратов начинают с допамина в дозе 2–5 мкг/кг/мин, происходит стимуляция допаминовых рецепторов, расширение почечных, мезентериальных, коронарных и мозговых сосудов и улучшается перфузия органов и тканей. Средние дозы допамина стимулируют β1-адренорецепторы и усиливают сокращения миокарда. Дли-

тельная внутривенная инфузия допамина с постепенным наращиванием при необходимости дозы на 1–2 мкг/кг/мин каждые 15 минут до максимальной концентрации 20 мкг/кг/мин стимулирует α 1-адренорецепторы, увеличивает периферическое сопротивление, повышает артериальное давление и увеличивает ЧСС. Эффект допамина наступает в течение первых 5 минут и длится около 10 минут, длительная инфузия требует контроля динамики АД, ЧСС, диуреза, ЭКГ.

Таблица 11.7

**Влияние вазоактивных препаратов на различные виды рецепторов
[по Купер Н. и др., 2008]**

Препарат	Доза, в/в мкг/кг/мин	α	β 1	β 2	DA
Норадреналин (норэпинефрин)	0,1–2,0	+++	+		
Допамин – в низкой дозе	0,5–3				+++
– в средней дозе	3–10		++	+	++
– в высокой дозе	10–20	++	++	+	+
Добутамин	2–20		+++	++	
Адреналин (эпинефрин)	0,01–1,0	От + до +++	+++	++	

В алгоритм ведения новорожденного с шоком обязательно входит проведение эхокардиографии для оценки сократительной способности миокарда, системного кровотока (сердечный выброс левого желудочка, кровотоки в верхней полой вене), гемодинамической значимости фетальных коммуникаций, исключения выпота в перикард. При сниженной сократительной способности миокарда, высокой легочной гипертензии к терапии подключают добутамин, в то время как норадреналин добавляется в протокол при нарастающей артериальной гипотонии только на фоне сохранной сократительной способности миокарда, подтвержденной данными эхокардиографии.

Добутамин используется при низком сердечном выбросе и нарушении сократительной способности миокарда. Наиболее выраженным является его прямой инотропный эффект, у новорожденных увеличение ударного объема не сопровождается снижением периферического сосудистого сопротивления и давления наполнения желудочков, что приводит к повышению ЧСС и АД. Добутамин применяется самостоятельно и в сочетании с допамином; длительная внутривенная инфузия начинается с 5 мкг/кг/мин, с постепенным титрованием дозы по 2–5 мкг/кг/мин до максимальной концентрации 20 мкг/кг/мин.

Адреналин воздействует на α - и β -адренорецепторы, в невысоких дозах 0,1–0,5 мкг/кг/мин преимущественно увеличивает сердечный выброс, воздействуя на β -рецепторы, затем с повышением дозы на 0,1 мкг/кг/мин каждые 15 минут до концентрации 3–5 мкг/кг/мин повышает сосудистое сопротивление. Адреналин подключается к терапии новорожденным с массой более 1000 грамм при неэффективности сочетания допамин+добутамин. Сочетание нескольких инотропных препаратов позволяет снизить риски побочных действий каждого.

Норадреналин вызывает сильную вазоконстрикцию, увеличивает АД, но только при условии сохраненной функции миокарда и восполненного сосудистого объема. Начальная доза норадреналина 0,1–0,3 мкг/кг/мин, максимальная 3–5 мкг/кг/мин.

Следует помнить, что инотропные препараты (допамин, добутамин, норадреналин) инактивируются щелочными растворами. Препараты вводятся через центральные вены для снижения риска попадания препаратов под кожу, в мышцы и некроза тканей. Эффект вазоактивных веществ будет более значительным при одновременной коррекции ацидоза, гиповолемии, гипоксии, дисэлектролитных нарушений. В условиях ацидоза могут потребоваться более высокие дозы

кардиотонических препаратов и более быстрые темпы увеличения дозы.

При септическом шоке, нечувствительном к вазопрессорам, особенно у детей с ЭНМТ показаны глюкокортикоиды, предпочтение отдается гидрокортизону (в дозе 1–2 мг/кг каждые 6 часов, при необходимости доза увеличивается до 2–2,5 мг/кг каждые 4 часа).

Иммунотерапия. Иммунотерапия при неонатальном сепсисе является патогенетическим компонентом лечения. С целью коррекции возникающих нарушений применяются препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ), трансфузии взвеси лейкоцитов, рекомбинантные гранулоцитарные и гранулоцитарно-макрофагальные факторы роста. У недоношенных, рожденных ранее 35–36-й недели гестации уровни собственных иммуноглобулинов могут быть критически низкими (IgG в сыворотке крови менее 4–6 г/л). Этим детям и новорожденным высокого риска бактериальных инфекций в комплексной терапии сепсиса обосновано назначение иммунозаместительной терапии. Введение ИГВВ транзиторно повышает уровень антител в сыворотке крови новорожденных примерно на 1 месяц, позволяя снизить уровень летальности, купировать очаги инфекции. Рекомендуемая суточная доза составляет от 500 до 800 мг/кг массы, а длительность курса введения – от 3 до 6 суток. Введение ИГВВ должно проводиться в максимально ранние сроки после постановки диагноза. Более эффективным является введение препаратов, содержащих повышенное количество IgM (Пентаглобин).

Рекомбинантные гранулоцитарные и гранулоцитарно-макрофагальные факторы роста назначают из расчета 5 мкг/кг массы тела больного в течение 5–7 дней. Препараты способствуют увеличению количества циркулирующих нейтрофилов в сосудистом русле за счет высвобождения их из костного мозга, потенцируют пролиферацию миелоидного ростка костного мозга, мобилизуют резервы костного мозга, снижая

апоптоз нейтрофильных гранулоцитов. Однако терапевтический эффект отмечается только на 3–4-й день терапии. Поэтому при молниеносном течении септического процесса более оправданно использование трансфузий лейкоцитной взвеси из расчета 20 мл/ кг массы тела ребенка каждые 12 часов до достижения уровня лейкоцитов $4-5 \times 10^9/\text{л}$. Возможно сочетанное использование этих методов терапии.

Поддерживающая терапия. Включает респираторную терапию, нутритивно-метаболическую терапию, противосудорожную терапию, коррекцию уровня глюкозы и электролитных нарушений. Лечение ДВС-синдрома включает переливание свежезамороженной плазмы (10 мл/кг), назначение витамина К, препаратов тромбоцитов, в ряде случаев возможно обменное переливание крови.

11.7. Профилактика

Включает терапию бактериального вагиноза, очагов хронической инфекции, особенно мочеполовой системы, у беременной. Соблюдение персоналом роддомов и отделений новорожденных санитарно-эпидемического режима – важнейшее условие профилактики нозокомиальных инфекций. Для профилактики стрептококковой В-инфекции рекомендуется скрининг на 35–37-й неделе с однократным комбинированным посевом из вагиноаноректальной области и антибиотикопрофилактика (пенициллин G или ампициллин) всем носителям *S. agalactiae* в родах. Если результаты посева неизвестны, антибиотикопрофилактика в родах должна назначаться всем женщинам с факторами риска: 1) роды до 37-й недели; 2) лихорадка у матери выше 38 °С; 3) бактериурия во время беременности; 4) безводный промежуток более 18 ч; 5) в анамнезе рождение ребенка с *S. agalactiae* независимо от статуса колонизации матери при данной беременности. Антибиотикопрофилактика данной инфекции снижает частоту раннего неонатального сепсиса, но не влияет на заболеваемость

поздним неонатальным сепсисом. Необходимо помнить, что *S. agalactiae* передается половым путем.

Рекомендуемая литература к главе 11

1. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис новорожденных. – СПб.: СПбГПМУ, 2018. – 176 с.

2. Никитина И.В., Дегтярева М.В., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н. Бактериальный сепсис новорожденных // Неонатология: национальное руководство: в 2 т. – Т. 2 / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 299–313.

3. Ионов О.В., Никитина И.В., Зубков В.В. и др. Порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России // Неонатология: новости, мнение, обучение. – 2014. – 1 (3). – С. 95–106.

4. Крючко Д.С., Карпова А.Л., Пруткин М.Е. и др. Диагностика и лечение шока у новорожденных детей: клин. рекомендации. – 2019. – 25 с.

5. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. Б.Р. Гельфанда. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 408 с.

6. Паолуччи М., Ландини М.П., Самбри В. Каким образом микробиолог может помочь в диагностике неонатального сепсиса? // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1 (3). – С. 40–56.

7. Тепаев Р.Ф. Клинические рекомендации по диагностике сепсиса у детей // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 12 (2). – С. 205–208.

ГЛАВА 12

ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЙ ПИЛОРОСТЕНОЗ

12.1. Определение и эпидемиология

Гипертрофический пилоростеноз (ГПС, от pylorostenosis: лат. pylorus – привратник + греч. stenōsis – сужение) – заболевание, которое вызывает непроходимость желудка в результате гипертрофии и гиперплазии мышечного слоя пилорического отдела. Гипертрофия пилорических мышц приводит к обильной рвоте, следствием которой являются обезвоживание, потеря веса и электролитные нарушения, характеризующиеся гипокалиемическим, гипохлоремическим метаболическим алкалозом.

У новорожденных ГПС – наиболее частая причина обструкции выходного отверстия желудка и самая распространенная хирургическая причина рвоты. Чаще всего заболевание возникает в возрасте от 2 до 12 недель. Частота встречаемости составляет от 2–4:1000 живорожденных с географической вариацией. Преимущественно болеют дети мужского пола, соотношение мальчиков и девочек 4:1.

12.2. Этиология, патогенез и патоморфология

Этиология заболевания, которое датский педиатр Гаральд Гиршпрунг (Harald Hirschsprung) впервые описал в 1887 г., имеет множество гипотез, ни одна из которых не была подтверждена до настоящего времени. Долгое время ГПС определяли как врожденное состояние, однако, учитывая возраст манифестации клинических проявлений (2–3-я неделя жизни) и результаты проведенных исследований, данное состояние в современной литературе все чаще относят к приобретенному.

Исследователи, классифицирующие ГПС как врожденный порок развития, считают, что к началу 2-го месяца разви-

тия эмбриона на этапе закладки желудка при данном заболевании происходит избыточный рост мезенхимальной ткани в области привратника и дифференцирующихся из нее мышечных элементов. Морфологически ГПС проявляется утолщением стенки пилорического канала. В норме макроскопически привратник у детей первых недель жизни представлен структурой округлой формы и розового цвета, напоминающей луковицу. При ГПС привратник удлиняется и приобретает оливообразную форму, хрящевую плотность и белый цвет (рис. 12.1, б, см. вклейку). Гистологически стенка привратника представлена гипертрофированными мышечными волокнами, утолщением соединительнотканых перегородок, отеком, а впоследствии склерозом слизистого и подслизистого слоев с нарушением дифференцировки соединительнотканых структур. Гипертрофия и гиперплазия мышечных слоев пилорического отдела образуют так называемую псевдоопухоль.

Согласно генетической теории, ГПС возникает в результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды. Установлена предрасположенность к развитию этого заболевания, описана многофакторная пороговая модель наследования ГПС с преобладанием лиц мужского пола, причем в странах Европы и США заболевание встречается чаще, чем в странах Азии, Африки и Китае. Благодаря множеству исследований были идентифицированы различные генетические локусы, связанные с ГПС.

Оксид азота является основным тормозным нейромедиатором в кишечнике, вызывающим расслабление гладких мышц. Синтез оксида азота катализируется ферментом нейрональной синтазой оксида азота (*NOS*), кодируемой геном *NOS1* (хромосомный локус 12q24.2-q24.31). Экспериментальная модель на мышцах с направленным разрушением гена *NOS1* продемонстрировала фенотип, соответствующий ГПС, с гипертрофией мышечного слоя пилорического отдела и рас-

тянутым желудком. Было обнаружено, что в ткани привратника с гипертрофическим стенозом экспрессия гена *NOS1* значительно снижена, что послужило предметом обширного изучения у пациентов с ГПС. При исследовании семейной заболеваемости была выявлена генетическая неоднородность заболевания. Так, например, была выявлена связь с локусами хромосом 16p12-p13 и 16q24, которая демонстрировала аутомно-доминантный тип наследования. Лocus 11q14-q22 и Xq23–24 был идентифицирован посредством анализа сцепления по всему геному в семьях с двумя или более случаями заболевания. Также было показано, что протоонкоген, расположенный в локусе 10q11.2, варианты которого наблюдаются при болезни Гиршпрунга, является ответственным и за гипертрофию мышечного слоя привратника.

Гипертрофический пилоростеноз был описан как одна из составляющих различных генетических заболеваний, включая трисомию 21-й хромосомы (синдром Дауна), 18-й хромосомы (синдром Эдвардса), дупликацию 1q, 9q, делецию 11q, синдромы Корнелия де Ланге, Аперта, Опица, Мардена–Уокера, Смита–Лемли–Опица, Зеллвегера, Дениса–Драша и врожденную парамииотонию, однако ни один из изученных на сегодняшний день генов не является строго специфичным для ГПС.

Показатели заболеваемости ГПС, зарегистрированные в ряде стран, указывают на значимость фактора окружающей среды. Описано, что более молодой возраст матери, курение, кормление из бутылочек влияют на частоту ГПС, но подтверждение значимости данных факторов в этиологии ГПС требует более крупных популяционных исследований.

Была описана связь между ГПС и синдромом внезапной смерти младенцев (СВСМ). Во время кампании по предотвращению СВСМ снизился процент встречаемости ГПС. Общим фактором риска данных состояний являлся сон детей в положении лежа на животе. Было высказано предположение, что съеденная ребенком пища, сконцентрированная в антральном

отделе в положении лежа на животе, может привести к нарушению моторики желудка или привратника, за счет белков, чувствительных к изменению объема, давления, или вследствие концентрации растворенных веществ.

Известно, что привратник человека характеризуется зоной повышенного давления, которая расслабляется с перистальтикой антрального отдела, сокращается в ответ на интрадуоденальную стимуляцию и предотвращает ретроградное движение дуоденального содержимого в желудок. В основе другой теории лежит гормональный контроль функции пилорического сфинктера с помощью таких медиаторов, как гастрин, холецистокинин и секретин, подобный контроль происходит и в других сфинктерах ЖКТ.

Экспериментально было установлено, что повторная гиперацидная стимуляция двенадцатиперстной кишки, вызванная гастрином, вызывает повторяющиеся сокращения пилорического сфинктера с рабочей гипертрофией пилоруса. Некоторые исследователи обнаружили высокие уровни гастрина в плазме у пораженных младенцев по сравнению с группой контроля, однако было множество работ, не подтверждающих эту теорию. Выявлено, что повышенный уровень гастрина в сыворотке, возвращается к норме после пилоромии, что дает возможность предположить, что это вторичные изменения по отношению к антральному застою.

Описаны клинические случаи, в которых развитие ГПС связывают с фармацевтическими агентами. Так, например, эритромицин, действующий как агонист мотилина, вызывает сильные сокращения желудка и привратника, следствием применения эритромицина у новорожденных может стать гипертрофия привратника. При этом повышенный риск развития ГПС связан как с непосредственной терапией младенцев макролидами (эритромицин, азитромицин), так и с грудным вскармливанием в случаях применения данных препаратов матерями. Поэтому на 1-м месяце жизни безопаснее

применять 16-членные макролиды (спирамицин, джозамицин, mideкамицин).

Таким образом, окончательного мнения об этиологии ГПС в настоящее время нет, и, учитывая вышеописанные теории ГПС, справедливо расценивать как мультифакторное заболевание, являющееся следствием взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды.

Характерная особенность ГПС заключается в постепенном утолщении пилорического отдела желудка и скоплении избыточной, отечной слизистой оболочки внутри просвета. Аномально утолщенный по окружности мышечный слой привратника отделяет антральный отдел желудка от двенадцатиперстной кишки, а пилорический канал не может вместить избыточную слизистую оболочку, которая впоследствии выступает в антральный отдел желудка, что вызывает сначала затруднение прохождения желудочного содержимого, а затем и вовсе обструкцию. Функция пилорического сфинктера заключается в опорожнении желудка и регулируется сложной системой нейрогенного и гормонального контроля, нарушение которых составляет патогенез ГПС. Гистологически ГПС характеризуется утолщенной, гипертрофированной и отечной слизистой оболочкой и гипертрофией мышечного слоя без увеличения количества мышечных волокон.

Механизм, который приводит к гипертрофии мышц привратника при ГПС, до конца не изучен, однако показано, что рост гладкомышечных клеток регулируется различными факторами роста и нейрогенной стимуляцией. Гистохимический анализ выявил аномальную пептидергическую иннервацию, аномальное распределение нервных окончаний, измененную продукцию оксида азота и аномальную экспрессию различных факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелиальных клеток, трансформирующий фактор роста α и эпидермальный фактор роста. Известно, что IGF-1 стимулирует пролиферацию и дифференцировку во многих тканях,

а также действует как медиатор большинства анаболических процессов гормона роста. У пациентов с ГПС в гипертрофированном мышечном слое отмечается повышенная экспрессия IGF-1. Помимо этого в гипертрофированном привратнике выявлены ультраструктурные аномалии иннервации и клеток Кахала, являющихся ненейрональными клетками, которые образуют сеть вместе с кишечной нервной системой и служат в качестве электростимуляторов и медиаторов моторной нейротрансмиссии в ЖКТ. Сочетание вышеописанных изменений приводит к нарушению моторики привратника, а затем вызывает мышечную гипертрофию.

12.3. Клиническая картина

Дети, страдающие ГПС, обычно доношенные, без сопутствующей патологии. Симптомы чаще проявляются в возрасте от 2 до 8 недель с пиком на 4–5-й неделе жизни. Основным симптомом ГПС – рвота большим объемом на большое расстояние или рвота «фонтаном». При сборе анамнеза родители пациентов предъявляют жалобы на появление срыгиваний, которые носят прогрессирующий характер, затем переходят в рвоту большим количеством, возникают через 1–2 часа после кормления. Они не постоянны, появляются не после каждого кормления. В начале заболевания рвота может быть окрашена желчью, но при прогрессировании обструкции примеси отсутствуют. Рвотные массы больше, чем объем съеденной пищи, имеют кислый запах, содержат створоженное молоко, что говорит о застое пищи. В 17–18% случаев рвота может быть окрашенной кровью по типу «кофейной гущи», что, вероятно, связано с гастритом вследствие длительных проявлений ГПС. Следует отметить, что на этом фоне аппетит у ребенка сохранен. Прибавка в массе отсутствует и по мере прогрессирования заболевания ребенок начинает терять массу тела. Отмечается редкий, скудный стул и уменьшение объема выделяемой мочи, которая становится концентрированной, иногда

приобретает красноватый оттенок ввиду экскреции большого количества солей.

Пальпация живота у детей с ГПС, как правило, безболезненная, живот мягкий, и в начале заболевания может не быть местных симптомов. При манифестации ГПС отмечается вздутие эпигастральной области, запавший живот и видимая сегментирующая перистальтика желудка в виде «песочных часов». Иногда пальпаторно удается определить образование справа в эпигастральной области, имеющее форму «оливы» — гипертрофированный привратник. Чаще всего этот симптом выявляется уже у пациентов с явлениями гипотрофии. Значительная задержка в диагностике приводит к выраженному обезвоживанию и потере массы из-за недостаточного потребления жидкости и калорий.

12.4. Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз ГПС обычно основывается на триаде симптомов:

- рвота «фонтаном»;
- видимая перистальтика желудка (симптом «песочных часов»);
- пальпируемый увеличенный привратник («олива»).

Однако классическую триаду симптомов удастся определить не во всех случаях. В настоящее время реже наблюдаются выраженная гипотрофия и электролитные нарушения в связи с достаточно ранним обращением родителей за медицинской помощью. Тщательный сбор анамнеза позволяет проследить прогрессию симптоматики.

Рецидивирующая и постоянная рвота при ГПС приводит к гипохлоремическому, гопокалиемическому метаболическому алкалозу.

В настоящее время основным инструментальным методом диагностики ГПС является ультразвуковое исследование

(УЗИ), точность и чувствительность которого приближается к 100 % (зависит от квалификации специалиста). Иногда привратник трудно визуализировать у пациентов с чрезмерным растяжением желудка из-за его дорсального смещения. Эту проблему обычно можно предотвратить, повернув пациента в правое боковое положение, в результате чего привратник поднимается в переднее положение, что позволяет визуализировать его. При выполнении УЗИ оценивают толщину и протяженность мышечного слоя, диаметр канала привратника (рис. 12.1, *а*, см. вклейку). Для ГПС характерна длина гипертрофированного канала более 15 мм и толщина мышечного слоя более 3 мм. Определение пилорического соотношения (толщина стенки привратника к его диаметру больше 0,27), согласно ряду исследований, имеет высокую чувствительность и специфичность (96 и 94 % соответственно) для диагностики ГПС. При пограничных значениях данного показателя исследование выполняется в динамике.

Также для диагностики ГПС можно выполнить рентгеноконтрастное исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с бариевой взвесью или водорастворимым контрастным веществом с последующей оценкой эвакуации контрастного вещества. При ГПС на рентгенограммах в боковой проекции виден суженный пилорический канал – симптом «уса» (сужение и удлинение пилорического канала), симптом «клюва» (контрастная масса заполняет антральный отдел желудка и начальный отдел пилорического канала, что на рентгенограмме выглядит закругленным контуром, заканчивающимся клювовидным сужением), задержка контрастного вещества в желудке через 3 часа. Однако контрастное исследование дает косвенную информацию о состоянии пилорического канала. Так, например, при пилороспазме можно визуализировать вышеописанную рентгенологическую картину, отличием будет являться скорость опорожнения желудка.

При ГПС возможно проведение фиброгастроскопии с целью визуализации эндоскопической картины, которая представлена сомкнутым привратником, который не раскрывается при инсuffляции воздуха и проведение эндоскопа в двенадцатиперстную кишку невозможно. Для проведения контрастного и эндоскопического исследований, в отличие от УЗИ, есть противопоказания в виде выраженного эксикоза и гипотрофии III степени.

Широкое использование методов визуализации привело к тому, что диагноз ставится до серьезных последствий ГПС.

При дифференциальной диагностике, представленной в табл. 12.1, оценивают время появления рвоты и срыгиваний, характер и объем рвотных масс, наличие или отсутствие желчи в рвотных массах, показатели электролитов, КОС, данные инструментальных методов диагностики. Рвота с примесью желчи не характерна для ГПС из-за гипертрофированного привратника, предотвращающего рефлюкс желчи. Пилороспазм и ГЭР дают сходные клинические данные, и их может быть трудно отличить от ГПС без дополнительных исследований. Ключевое место в дифференциальной диагностике занимает УЗИ благодаря возможности эхографической оценки состояния привратника, характерного только для ГПС. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы или регургитация желудочного содержимого у пациентов с ГЭР также может быть идентифицирована с помощью УЗИ. Пилоростеноз необходимо дифференцировать с врожденной дисфункцией коры надпочечников.

12.5. Лечение

Предоперационная подготовка и хирургическое лечение. Оперативное вмешательство необходимо выполнять только после предоперационной подготовки. После оценки уровня электролитных нарушений показано наладить венозный доступ и начать инфузионную терапию изотоническими растворами глюкозы и хлорида натрия.

Таблица 12.1

Дифференциально-диагностический поиск у новорожденного со рвотой

Диагноз	Клиническая картина	Диагностика
Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР)	• Рвота, может возникать после кормления, но не является сильной • Рвота обычно малым объемом • ГЭР может привести к отставанию развития ребенка, хроническим заболеваниям легких, эзофагиту и стриктуре пищевода • Симптомы обычно начинаются к 6-й неделе жизни, но в большинстве случаев исчезают ближе к 2 годам	• По результатам рентгеноконтрастного исследования возможно визуализировать заброс желудочного содержимого в пищевод с определением степени рефлюкса • При эндоскопическом исследовании можно выявить зияющий кардиальный отдел желудка, эзофагит • Диагностический стандарт ГЭР – суточная рН-импедансометрия (мониторинг рН пищевода) • Электролиты обычно в норме, однако при частых рвотах можно отметить метаболические нарушения
Мальротация кишечника	• Часто проявляются в более старшем возрасте • Рвота с примесью желчи	• Рентгеноконтрастное исследование, оценивающее пассаж контраста по ЖКТ, позволяет визуализировать отсутствие препятствия прохождения контраста в 12-перстную или тощую кишку
Кишечная инфекция бактериальной этиологии	• Диарея обычно следует за рвотой • Может быть примесь крови в стуле (гемоколит)	• При посеве стула могут быть определены <i>Escherichia coli</i>, <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Salmonella spp.</i> или <i>Shigella spp.</i>

Диагноз	Клиническая картина	Диагностика
Пищевая аллергия	• Рвота и диарея в течение первых 3 месяцев жизни • Примесь крови в стуле может быть при развитии аллергического колита • Симптомы связаны с историей питания	• Эозинофилия в общем анализе крови • Диагностика основана на исключении аллергических агентов (элиминация), результатов аллергообследования
Атрезия двенадцатиперстной кишки	• Рвота с примесью желчи наблюдается у 85 % пациентов, так как большинство атрезий инфрапапиллярные (ниже Фатерова сосочка) • В 30 % случаев встречается синдром Дауна	• Пренатальное УЗИ позволяет визуализировать полигидроамнион, заполненный жидкостью желудка и двенадцатиперстную кишку • Классическая рентгенологическая картина – симптом «double bubble» (двойной пузырь на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости)

Коррекция проводится с учетом физиологической потребности ребенка и результатов лабораторного контроля уровня хлоридов, бикарбонатов, натрия, калия, гематокрита. Первоначальная цель – нормализация электролитного состава и получение приемлемого диуреза от 1 мл/кг/ч до 2 мл/кг/ч. С целью декомпрессии желудка, во время предоперационной подготовки, может быть установлен назогастральный зонд.

Впервые в 1908 г. П. Фреде описал разрез привратника на всю толщину с его последующим поперечным закрытием. В 1912 г. С. Рамштедт модифицировал эту технику, выполнив продольный разрез мышечного слоя привратника, что позволяет подслизистому слою выпирать до уровня серозной оболочки, вследствие чего стеноз разрешается (рис. 12.1, в, см. вклейку). С тех пор экстрамукозная пилоромиотомия уже более 100 лет является стандартной хирургической процедурой при лечении ГПС. В настоящее время основные хирургические доступы для выполнения пилоромиотомии – лапаротомия, лапароскопия и традиционный трансумбиликальный.

Послеоперационный период. В исследованиях последних лет рекомендуется раннее полноценное кормление в режиме «по требованию» грудным молоком или смесью. Конечная цель раннего кормления – более быстрое получение полноценного объема и, следовательно, безопасное сокращение общей продолжительности пребывания в стационаре. В послеоперационном периоде при адекватно выполненной пилоромиотомии может отмечаться рвота, вызванная спазмом привратника и антрального отдела желудка, которая разрешается при постоянном кормлении.

Терапевтическое лечение. Хотя внеслизистая пилоромиотомия является «золотым стандартом» терапии ГПС, за последние 50 лет было опубликовано множество исследований, посвященных медикаментозной терапии ГПС. Лечение пероральными антихолинергическими препаратами, такими как сульфат атропина или метилскополамина нитрат, не давало стабильных результатов и было практически прекращено

с 1960 г. Работы последних лет продемонстрировали до 80 % положительных результатов при парентеральном введении метилатропина нитрата (атропин вводят внутривенно в дозе 0,01 мг/кг 6 раз в сутки за 5 минут до кормления). Сделан вывод, что терапия атропином при лечении ГПС может быть использована для пациентов, которые по медицинским показаниям не подходят для общей анестезии и хирургического вмешательства.

12.6. Прогноз

При своевременной постановке диагноза и корректном лечении – прогноз благоприятный. В течение 1 месяца после операции требуется наблюдение педиатра и детского хирурга в амбулаторном режиме. Диспансерное наблюдение необходимо с целью дальнейшего лечения гипотрофии.

Рекомендуемая литература к главе 12

1. Новожилов В.А., Козлов Ю.А. Врожденный гипертрофический пилоростеноз // Детская хирургия: национальное руководство / под ред. А.Ю. Разумовского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 479–483.

2. Дорофеева Е.И., Филиппова Е.А. Врожденный гипертрофический пилоростеноз // Неонатология: национальное руководство: в 2 т. – Т. 2 / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 504–506.

3. Непроходимость желудочно-кишечного тракта у детей: национальное руководство / под ред. Ю.А. Козлова, В.В. Подкаменева, В.А. Новожилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 752 с.

4. Основы детской хирургии: учебное пособие / под ред. П.В. Глыбочко, В.Г. Полякова, Д.А. Морозова. – М.: Практическая медицина, 2009. – 199 с.

ГЛАВА 13 РОДОВАЯ ТРАВМА

13.1. Определения

Родовая травма – группа заболеваний, вызванных механическим фактором во время родов. Родовая травма подразделяется на *спонтанную*, возникающую при обычно протекающих родах (осложненных и неосложненных), и *акушерскую*, вызванную физическими действиями акушера (щипцы, тракции, пособия, давление руки на дно матки с целью более быстрого продвижения головки, различные манипуляции).

13.2. Этиология и патогенез

Возникновению родовой травмы способствуют несоответствие размеров головы плода и таза матери; быстрые и стремительные роды; затяжные роды; тугое обвитие пуповины вокруг шеи; применение акушерских щипцов и вакуум-экстракции; разгибательные и асинклитическое вставления головки; аномальное предлежание, особенно ягодичное; акушерские пособия; любые способы ускорения родов; небольшой рост матери, патология костей таза матери, олигогидрамнион, очень низкая масса тела при рождении, аномалии развития плода, недоношенность.

Интенсивная защита промежности выполняется с противодействием движению головки плода, сгибая ее, и приводит к очень большой нагрузке на шейный отдел позвоночника. Сильные сгибания и разгибания головки плода при врезывании и прорезывании, тракции за головку при выведении плечевого пояса, извлечение плода за грудную клетку, не дожидаясь самостоятельного рождения поясничного отдела и ножек плода может привести к травме позвоночника. Установлено, что стимуляция родов может привести к асинклитическому вставлению головки с неравномерным натяжением

мозжечкового намета, поперечных мостовых вен, создавая риск их разрыва.

Вместе с тем травматичность акушерских пособий определяется не только навыками акушера, но и тем, каким плод вступает в роды. Риск родового травматизма увеличивается при перинатальной асфиксии, внутриутробном поражении ЦНС.

13.3. Родовая травма черепа и внутричерепные кровоизлияния

Кефалогематома. Кефалогематома – это поднадкостничное кровоизлияние, встречающееся у 1,5–2,5 % новорожденных. Перелом костей черепа на одноименной стороне встречается в 5% случаев, билатерально в 18 %. Анатомически кефалогематома ограничена размерами одной кости, не пересекает шовные линии черепа, при пальпации определяется флюктуация, по периметру – валик. К 10–20 суткам жизни в полости кефалогематомы начинают формироваться сгустки крови и по периметру откладываются соли кальция. Рассасывание кефалогематомы происходит в течение 1,5–3 месяцев. В 1–2-е сутки жизни диагностика кефалогематомы затруднена в связи с наличием отека мягких тканей (родовой опухоли) в зоне кефалогематомы. Позже, по мере нарастания объема кефалогематомы и рассасывания родовой опухоли, начинает отчетливо пальпироваться флюктуация и определяться границы гематомы. При больших размерах и наличии пульсации в зоне кефалогематомы необходимо проведение рентгенографии костей черепа (в целях исключения перелома костей свода черепа). Критерии дифференциальной диагностики родовой опухоли и кефалогематомы представлены в табл. 13.1.

Лечения, как правило, не требуется. Крупные кефалогематомы (предположительным объемом более 30 мл) пунктируют с последующим наложением давящей повязки,

поскольку они могут вызывать неблагоприятные последствия, представленные пролонгированной гипербилирубинемией, истончением подлежащей кости свода черепа, оссификацией, инфицированием.

Таблица 13.1

**Дифференциальная диагностика родовой опухоли
и кефалогематомы
[по Шабалову Н.П., 2020]**

Симптомы	Родовая опухоль	Кефалогематома
Локализация	Переходит на соседние кости	Ограничена одной костью
Пульсация	Есть	Нет
Болезненность	Есть	Нет
Флюктуация	Нет	Есть
Изменение размеров в динамике	Уменьшается	Увеличивается
Цианоз кожи в зоне поражения	Есть	Нет

Первичную пункцию рекомендуется проводить после 6 суток жизни. При повторном накоплении крови в полости кефалогематомы после пункции необходимо исключить коагулопатии. Далее проводится повторная пункция гематомы. При отсутствии эффекта кефалогематома вскрывается и дренируется. При инфицировании кефалогематомы проводится вскрытие, опорожнение и дренирование под общим обезболиванием с последующей антибактериальной терапией.

Субапонеуротическое кровоизлияние. Ассоциировано с вакуум-экстракцией плода (до 90 % случаев), в процессе которой происходит разрыв эмиссарных вен подапонеуротического пространства. Факторами риска являются недоношенность, коагулопатия. Анатомически располагается между апонеуротическим шлемом и надкостницей. В клинической картине отмечается неровность и отечность мягких тканей волосистой части головы, шеи, периорбитальных областей, оттопыренность ушных раковин. От надавливания пальцами в

области кровоизлияния остаются ямки, при пальпации черепа ощущается флюктуация, как при пальпации грелки, наполненной водой. В динамике окружность головы резко увеличивается, что связано с нарастанием объема кровоизлияния. Могут развиваться тяжелая кровопотеря, шок (в том числе гиповолемический), быстрое падение уровня гемоглобина, гипербилирубинемия, вторичная гипокоагуляция, гипотония, судороги и бледность. Диагностическая тактика включает рентгенографию костей черепа, определение уровня гематокрита, билирубина. Компьютерная томография (КТ) черепа информативна для визуализации кровоизлияния и диагностики состояния костей черепа (исключение аномалий/повреждений костей черепа). Лечение – трансфузия эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, факторов свертывания, коррекция гиповолемии.

Вдавленные переломы черепа. Встречаются при тазовом предлежании. В большинстве случаев имеют латентное течение с тенденцией к спонтанной репозиции (переломы по типу целлулоидного или теннисного мячика). В ряде клинических ситуаций требуется проведение хирургической коррекции. Опасность данного типа переломов заключается в возможности их сочетания с повреждением намета мозжечка и субдуральными кровоизлияниями.

Трещины костей черепа. Линейные, истинные переломы костей черепа при применении вакуум-экстракции встречаются в 5 % случаев. Локализация – как правило, теменная кость, при ягодичном предлежании – затылочная кость. Клинически отмечается отек мягких тканей, кефалогематома. Для диагностики проводится ультразвуковое исследование, рентгенография и КТ черепа, определение уровня гематокрита, билирубина.

Затылочный остеодиастаз. Возникает при естественных родах в тазовом предлежании. Образуются растяжение и разрывы между чешуей и другими частями затылочной

кости, в результате чего чешуя затылочной кости мобилизуется и становится подвижной у основания с появлением кровоизлияний под надкостницу.

Все травмы костей свода черепа могут сопровождаться разрывом надкостницы, намета мозжечка, вен и синусов. Особенно опасен ***отрыв чешуи височной кости*** от основания по эмбриональному шву, что всегда приводит к летальному исходу в связи с разрывом прямого синуса, вен, намета мозжечка.

Внутричерепные кровоизлияния. Подразделяются на эпидуральное, субдуральное, субарахноидальное, внутрижелудочковое, внутримозговое и внутримозжечковое кровоизлияния. Частота их зависит от гестационного возраста при рождении:

- у доношенных новорожденных чаще встречаются субдуральное и внутримозговое кровоизлияния;
- у недоношенных, чаще, чем у доношенных, встречаются субарахноидальное, внутримозжечковое, внутрижелудочковое кровоизлияния.

Эпидуральные, субдуральные кровоизлияния, кровоизлияния в мозжечок являются следствием действия повреждающего механического фактора в родах (возникает чрезмерное сдавление черепа в вертикальной и лобно-затылочной плоскостях) с разрывом поверхностных вен больших полушарий или венозных синусов задней черепной ямки. Внутрижелудочковые кровоизлияния чаще возникают у недоношенных детей и обусловлены преимущественно гипоксически-ишемическим повреждением эндотелия капилляров и венул (в том числе в герминальном матриксе), перепадами системного артериального давления на фоне несовершенной ауторегуляции мозгового кровотока с нарушением венозного оттока, гиперкапнией и воспалением. Подобные кровоизлияния у доношенного ребенка, встречающиеся редко (1 : 1000 доношенных новорожденных), могут быть следствием непосредственно травматического воздействия. Одним из факторов риска

развития внутричерепных кровоизлияний являются дефицит прокоагулянтов, антикоагулянтов и низкая активность фибринолитической системы, что предрасполагает к ишемическим-геморрагическим поражениям головного мозга. В настоящее время считают, что соотношение травматических и нетравматических кровоизлияний в головной мозг и его мягкие оболочки составляет примерно 1:10.

Общие симптомы внутричерепных кровоизлияний:

- внезапное ухудшение состояния ребенка с изменением уровня сознания в виде угнетения различной степени выраженности с периодически возникающей гипервозбудимостью, судорожным синдромом;
- патологический характер крика;
- напряжение большого родничка и расхождение швов между костями свода черепа;
- патологическая глазодвигательная симптоматика;
- нарушения терморегуляции (гипотермия или лихорадка);
- вегето-висцеральные дисфункции (срыгивания, отрицательная динамика массы тела, гипо- или гипермоторная дискинезия кишечника, метеоризм, неустойчивый стул, тахипноэ, тахикардия, нарушение микроциркуляции);
- псевдобульбарные расстройства в связи с отеком ствола головного мозга;
- прогрессирующая постгеморрагическая анемия;
- метаболические нарушения.

В клиническом течении родовой травмы головного мозга можно выделить три периода:

- 1) острый – 7–10 дней, иногда до 1 месяца;
- 2) подострый (ранний восстановительный) до 3–4–6 месяцев;
- 3) поздний – от 4 месяцев до 2 лет.

В течение острого периода у доношенных новорожденных выделяют фазы возбуждения и угнетения ЦНС, с последующим регрессом симптоматики. Прогноз зависит от

степени поражения, гестационного возраста и морфофункциональной зрелости ребенка, а также от особенностей коморбидной патологии. У недоношенных новорожденных имеет место преимущественно бессимптомное течение внутричерепных кровоизлияний. В ряде случаев клиническая симптоматика может быть стерта и нетипична. Отмечаются преобладание дыхательных расстройств, угнетение или гипервозбудимость со стороны центральной нервной системы.

Эпидуральное кровоизлияние составляет 2 % от всех внутричерепных кровоизлияний. Развивается в основном при переломах костей свода черепа с разрывом сосудов эпидурального пространства. Располагается между внутренней поверхностью костей черепа и твердой мозговой оболочкой и не распространяется за пределы черепных швов, может сочетаться с кефалогематомой. В клинической картине характерно постепенное нарастание симптоматики. После непродолжительного «светлого» промежутка (первые 3–6 часов жизни) развивается синдром сдавления головного мозга, который проявляется резким беспокойством, прогрессивным ухудшением состояния ребенка, вплоть до развития комы через 2–36 часов. Типичными симптомами являются расширение зрачка на пораженной стороне (мидриаз), клонико-тонические судороги, гемипарез на контрлатеральной стороне, брадиаритмия, артериальная гипотония, застойные соски зрительного нерва. При проведении НСГ, КТ гематома выглядит в виде двояковыпуклой линзы. Лечение хирургическое: костно-пластическая краниотомия с последующим удалением эпидуральной гематомы, гемостазом. Костный лоскут укладывается на место и фиксируется швами.

Субдуральное кровоизлияние. Встречается редко. Кровь скапливается между твердой и паутинной мозговой оболочками (разрыв вен или венозных синусов субдурального пространства). Клиническая картина: угнетение сознания, вплоть до комы, судорожный синдром, гемипарезы с контрлатеральной стороны. Локально отмечается напряжение большого

родничка, его выбухание, напряжение вен кожи головы. Симптомы могут развиваться остро или с задержкой. Диагностика: исследование ликвора, рентгенография, КТ, МРТ головы, НСГ. Лечение хирургическое – пункция субдурального пространства с выведением жидкой части крови под ультразвуковым контролем через большой родничок. Игла проводится в субдуральное пространство по краю большого родничка, отступив 1,5–2 см от сагиттальной линии и скользит по внутренней поверхности кости, до получения крови. Перед проведением пункции необходимо проконтролировать показатели коагулограммы. Субдуральная гематома небольших размеров может разрешиться самостоятельно.

Разрыв намета мозжечка (тентория). Намет мозжечка – отросток твердой оболочки головного мозга, располагающийся между мозжечком и затылочными долями больших полушарий. Тенторий поддерживает затылочные доли полушарий головного мозга, отделяет их от долей мозжечка. Сверху посередине соединяется с серпом мозга, снизу переходит в серп мозжечка. Разрыв мозжечкового намета является одним из проявлений родовой травмы, наиболее частой причиной субдуральных кровоизлияний со смертельным исходом и составляет 80–85 % всех смертельных родовых травм. Наиболее часто встречается при тазовом предлежании (в три раза выше, чем при головном).

Патогенез разрыва намета мозжечка связан с особенностями биомеханики родов, в ходе которых головка испытывает механическое воздействие со стороны мышечного каркаса родовых путей и претерпевает конфигурацию. При сдавлении головки происходит натяжение серповидного отростка и тентория вследствие подвижности костей черепа. Наиболее прочным из них является серповидный отросток, он передает силу натяжения на менее прочный тенторий, который при развитии чрезмерной (патологической) конфигурации частично или полностью разрывается с формированием субдурального кровоизлияния.

Субарахноидальное кровоизлияние. При нарушении целостности сосудов оболочек головного мозга кровь скапливается между паутинной и мягкой мозговыми оболочками (источник кровоизлияния – мостовые вены субарахноидального пространства), преимущественно в теменно-височных участках поверхности полушарий головного мозга и мозжечка. Кровоизлияние приводит к реактивному воспалению паутинной оболочки с развитием слипчивого арахноидита (преимущественно в задней черепной ямке), вследствие чего нарушается резорбция ликвора и развивается постгеморрагическая гидроцефалия. Кроме того, скопление крови нарушает естественный гематоэнцефалический барьер, что повышает риск развития нейроинфекционного процесса.

В клинической картине отмечаются гипервозбудимость, двигательная расторможенность, гипертонус, повышение врожденных автоматизмов, повторяющиеся монотонные пронзительные вскрики («мозговой» крик), широко открытые глаза, возможно угнетение церебральной активности. Данная симптоматика возникает либо сразу после рождения, либо через несколько дней. На 2–3-и сутки может развиваться гипертензионно-гидроцефальный синдром с повышением тонуса, ригидностью шейно-затылочных мышц, запрокидыванием головы, судорогами, патологической глазодвигательной симптоматикой (косоглазием, симптомом Грефе), выбуханием родничков, расхождением черепных швов. Возможно развитие гипербилирубинемии, гипертермии (с первых суток), анемии.

Для диагностики измеряют окружность головы (риск постгеморрагической гидроцефалии), проводится рентгенография, КТ, МРТ черепа. При исследовании ликвора определяются многочисленные эритроциты, ксантохромия, повышенное давление, лимфоцитарный цитоз. Наличие эритроцитов в ликворе может быть обусловлено травмой сосуда во время проведения люмбальной пункции. В целях определения происхождения эритроцитов в ликворе необходимо изучить

их структурные особенности, поскольку спустя 6 или более часов после кровоизлияния эритроциты начинают разрушаться, приобретают зазубренные края и лизируются, поэтому ликвор приобретает ксантохромную (желтую) окраску, а при микроскопическом исследовании в супернатанте ликвора (надосадочная жидкость, образующаяся после центрифугирования) обнаруживаются зазубренные эритроциты. Это указывает на то, что кровоизлияние (например субарахноидальное) произошло до люмбальной пункции. Лечение симптоматическое, противосудорожная терапия.

Внутрижелудочковые кровоизлияния. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) у доношенных новорожденных травматического генеза исходят не из герминального матрикса, который к 38 неделям гестации редуцируется, а из сосудистого сплетения, где стенка образующих его капилляров также крайне тонка и чувствительна к изменениям параметров гемодинамики. В механизме возникновения ВЖК травматического генеза большое значение играют агрессивная акушерская тактика, форсированное извлечение плода или затяжные роды. Сочетанные гипоксия и асфиксия predispose к ВЖК, поскольку вызывают метаболические изменения с гипоксемией, ацидозом, что приводит к повреждению эндотелия, нарушению венозного оттока, патологической централизации кровообращения. У большинства (90 %) доношенных детей с ВЖК клинические симптомы появляются в первые сутки жизни. Однако возможно более позднее начало (у 25 % новорожденных) – с 10 дней до 3 недель жизни. Наиболее характерным и ярким симптомом ВЖК у новорожденных являются судороги. Следует отметить, что клинически ВЖК травматического и гипоксического генеза, как правило, неразличимы, и при постановке диагноза травматического ВЖК необходимо опираться на другие признаки натальной травмы.

Выделяются три варианта клинической картины ВЖК:

- 1) бессимптомный;

- 2) волнообразный;
- 3) катастрофический.

Бессимптомный вариант характерен чаще для ВЖК I (субэпендимальное кровоизлияние) и II (интравентрикулярное кровоизлияние, ВЖК с нормальными размерами желудочков) степени тяжести, встречается в 60–70 % случаев и может быть обнаружен лишь с помощью дополнительных нейровизуализирующих методов обследования.

Волнообразный вариант течения типичен для ВЖК II и III (ВЖК с острой дилатацией желудочков) степени. Клиническая картина характеризуется периодической сменой фаз церебральной активности – гипервозбудимость чередуется с глубоким угнетением. За внезапным ухудшением следует улучшение или стабилизация состояния. Наблюдаются повторные приступы апноэ, выбухание и напряжение родничков, мышечная гипер- или чаще гипотония, гипорефлексия, вегето-висцеральные расстройства, нарастающий цианоз или мраморность кожных покровов и очаговые неврологические симптомы (нистагм, косоглазие, симптом Грефе), судороги. Отмечаются метаболические нарушения: ацидоз, гипернатриемия, гипоксия, гиперкапния, гипогликемия. Типично избыточное кровенаполнение мозга с увеличением венозного давления, что требует ограничения струйного внутривенного вливания жидкости, особенно гиперосмолярных растворов. При прогрессировании вентрикуломегалии (обычно через 10–12 дней) нарастает гипоперфузия. В ликворе определяются примесь крови, реактивный плеоцитоз, повышение уровня белка и снижение уровня глюкозы.

Катастрофическое течение заболевания возникает у новорожденных с тяжелым ВЖК III и IV (перивентрикулярное кровоизлияние, или паренхиматозное) степени. Клиническая картина характеризуется быстрым угнетением церебральной активности (от нескольких минут до нескольких часов), развитием ступора или комы, тоническими судорогами, децеребрационной позой, отсутствием реакции зрачков на свет

и движений глазных яблок, стволовыми и вегето-висцеральными нарушениями (апноэ, гиповентиляция, аритмия, брадикардия, снижение артериального давления, расстройства терморегуляции). Фиксируются метаболические сдвиги (тяжелая гипоксемия, гиперкарбия, ацидоз, электролитные нарушения), снижение гематокрита, развитие ДВС-синдрома. Формируется острая окклюзионная гидроцефалия. Исход при тяжелых ВЖК с катастрофическим течением неблагоприятный.

Визуализировать ВЖК с помощью УЗИ становится реальнее тогда, когда образуются субэпендимальные и внутрижелудочковые тромбы (гиперэхогенные тени). Оптимальным сроком для диагностики ВЖК являются 4–7-й дни жизни ребенка, контроль проводится на 14-й день. В большинстве случаев субэпендимальное кровоизлияние через несколько недель бесследно исчезает, но из него может сформироваться через 7–14 дней субэпендимальная киста. Внутрижелудочковые тромбы разрешаются в течение 5–12 недель.

Косвенным признаком ВЖК может быть вентрикуломегалия, которая визуализируется только при динамическом ультразвуковом исследовании и часто за 2–3 недели предшествует появлению клинических симптомов гидроцефалии. В 50 % случаев описано спонтанное обратное развитие постгеморрагической вентрикулодилатации, когда при легкой степени ВЖК размеры желудочков мозга стабилизируются без дополнительного лечения.

Лечение ВЖК включает адекватную оксигенацию; поддержание адекватной гемодинамики; поддержание глюкозы крови; поддержание водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния; лечение судорожного синдрома; гемостатическую терапию, контроль гематокрита и коагулограммы; контроль введенной и выделенной жидкости; постоянный кардиореспираторный мониторинг; хирургическое вмешательство для удаления гематомы и декомпрессии.

Паренхиматозные (внутри мозговые) кровоизлияния.

Патогенез травматических паренхиматозных кровоизлияний связан с гипоксическим и/или ишемическим, метаболическим повреждением концевых (терминальных) ветвей мозговых артерий на фоне действия интранатального механического фактора. При петехиальных геморрагиях симптомы слабо выражены: угнетение, срыгивания, снижение мышечного тонуса и рефлекторной деятельности, патологическая глазодвигательная симптоматика (нистагм, симптом Грефе) и др.

При крупных паренхиматозных кровоизлияниях симптоматика яркая, зависящая от локализации и характерная для эпидуральных и субдуральных гематом. Диагностика проводится на основе методов нейровизуализации. При выраженном развитии синдрома сдавления головного мозга, а также дислокации срединных структур показано оперативное лечение, представленное пункцией под ультразвуковым контролем. При неэффективности пункции показана костно-пластическая трепанация черепа с удалением внутримозговой гематомы.

13.4. Родовая травма позвоночника и спинного мозга

К натальной травме позвоночника и спинного мозга могут привести при родах в тазовом предлежании тяга за тазовый конец при фиксированной головке; при родах в головном предлежании – тракции за головку, резкие повороты головы, выраженное сгибание и разгибание в шейном отделе позвоночника при активной защите промежности, подтягивании за головку в ходе родоразрешения посредством операции кесарева сечения. При применении вакуум-экстрактора сила натяжения передается туловищу ребенка через шейный отдел позвоночника с растяжением соответствующих участков позвоночного столба и спинного мозга. В ходе вышеописанных воздействий происходит натяжение позвоночных

артерий с раздражением периаптериального нервного сплетения, последующим спазмом артерий и редукцией кровотока в вертебро-базилярном бассейне. Вследствие сжатия или натяжения веточек позвоночных артерий, идущих к сегментам спинного мозга и межпозвоночным дискам, развивается ишемия соответствующих участков с некробиотическими изменениями в сером веществе спинного мозга с параличами, нарушением механики дыхания, спинальной недостаточностью, развитием дистрофических изменений в межпозвоночных дисках. В тяжелых случаях возможны подвывихи в суставах I и II шейных позвонков, дислокация I и II шейных позвонков, перелом шейных позвонков, кровоизлияния в спинной мозг и его оболочки, полный разрыв спинного мозга. Согласно данным выдающегося казанского детского невролога А.Ю. Ратнера и его школы спинальная родовая травма встречается в 2–3 раза чаще, чем внутричерепная, имеет отдаленные последствия.

Клинические симптомы зависят от локализации повреждения. Травмы верхнешейного отдела (сегменты спинного мозга C_I–C_{IV}) вызывают спинальный шок, спастический тетрапарез, бульбарные расстройства (поперхивание при глотании, снижение глоточного и небного рефлексов, дыхательная и сердечная аритмия), мышечную гипотонию, задержку мочи. При травме спинного мозга на уровне C_{III}–C_{IV}, диафрагмального нерва (n. frenicus) развивается парез диафрагмы (синдром Кофферата). При повреждении спинного мозга на уровне C_V–C_{VI} или плечевого сплетения развивается паралич Дюшенна–Эрба, при травме спинного мозга на уровне C_{VII}–T_I – нижний дистальный паралич Дежерина – Клюмпке, при травме на уровне C_V–T_I или плечевого сплетения – тотальный паралич верхней конечности (паралич Керера).

Клиническая картина травматического поражения шейного отдела позвоночника характеризуется симптомом «короткой» шеи (при осмотре создается впечатление, что шея

у ребенка короткая, но на самом деле все пропорции соблюдены), определяется обилие поперечных складок на шее после растяжения в результате рефлексорного сокращения («феномен гармошки»), защитное напряжение шейно-затылочных мышц. Травмы грудного отдела спинного мозга сопровождаются нарушением функции дыхательных мышц, пояснично-крестцового отдела – нарушением функции тазовых органов, возможен паралич нижних конечностей. Решающее значение в диагностике спинальной травмы имеет МРТ.

При подозрении на родовую травму шейного отдела позвоночника первым мероприятием является иммобилизация головы и шеи с помощью специальных воротников. Требуется эффективное обезболивание, гемостатическая терапия, назначают электрофорез с эуфиллином. Пеленание выполняют с осторожностью, поддерживая шею (это важно и с точки зрения постнатальных повреждений шейного отдела позвоночника). Немедикаментозные методы лечения включают в себя иглорефлексотерапию, массаж и остеопатию (должна проводиться только опытными специалистами).

К отдаленным последствиям родовой спинальной травмы, согласно данным А.Ю. Ратнера и его школы, в зависимости от уровня поражения относятся:

- нарушение кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне, повышенный риск острых нарушений мозгового и спинального кровотока;

- близорукость, другие нарушения зрения, нарушения слуха;

- периферическая цервикальная недостаточность (гипотрофия мышц плечевого пояса, в связи с чем ребенок не может подтянуться на турнике, выступающие крыловидные лопатки, синдром генерализованной мышечной гипотонии с гипермобильностью суставов), нестабильность и остеохондроз шейного отдела позвоночника;

- бронхиальная астма, атопический дерматит вследствие нарушения нейроиммуноэндокринных взаимоотношений;

– ночной энурез, врожденный вывих бедра, срыгивания, кишечные колики, импотенция.

13.5. Родовая травма периферической нервной системы

Родовая травма плечевого сплетения (*plexus brachialis*). Частота – 0,5–2,5 случаев на 1000 новорожденных. Выделяют три варианта – верхний тип паралича (Дюшенна–Эрба, встречается в 90 % случаев повреждения плечевого сплетения), нижний дистальный паралич (Дежерина–Клюмпке), тотальный паралич верхней конечности (паралич Керрера).

Верхний тип паралича (Дюшенна–Эрба) возникает в результате поражения верхнего первичного пучка плечевого сплетения или шейных корешков, которые начинаются с сегментов C_v–C_{vi} спинного мозга, при этом нарушается функция проксимального отдела верхней конечности. Клиническая картина включает три этапа развития патологической симптоматики: острую, восстановительную и остаточных явлений.

Острая стадия – первый месяц жизни. Отмечаются резкое ограничение спонтанной двигательной активности в плечевом и локтевом суставе на стороне поражения, пассивное положение руки вдоль туловища и внутренняя ротация кисти с согнутыми в кулак пальцами. Также присутствует бледность кожи руки, снижение мышечного тонуса, слабость дельтовидной, двуглавой, плечелучевой мышц, снижение рефлексов с сухожилий двуглавой и трехглавой мышц. Хватательного рефлекса на стороне поражения нет. Попытки пассивных движений в конечности сопровождаются болевыми ощущениями.

В восстановительную стадию чувствительность, мышечный тонус и объем активных движений в пораженной конечности постепенно восстанавливаются, но может сохраниться

небольшое снижение мышечного тонуса и отмечаться укорочение ручки к трем годам жизни.

Остаточные явления в виде сниженного мышечного тонуса в конечности и невозможности поднимать обе руки симметрично, на один уровень, сохраняются длительно и могут наблюдаться в более поздние периоды онтогенеза. В ряде случаев развивается синдром «кукольной ручки» Новика, при котором паретичная ручка отделяется от туловища глубокой складкой и в аксиллярной впадине образуется четко очерченный островок. Возможно развитие атрофии мышц в зоне плечевого сустава, что способствует формированию хронического вывиха плечевого сустава, который может сочетаться со сколиозом.

Нижний дистальный паралич (Дежерина–Клюмпке) возникает в результате поражения среднего и нижнего пучков плечевого сплетения или корешков, которые начинаются от C_{VII}–T_I сегментов спинного мозга, при этом нарушается функция дистального отдела руки в результате пареза сгибателей предплечья, кисти, пальцев. Клинически характеризуется периферическим парезом или параличом мышц кисти, изменением чувствительности в соответствующей зоне, вегетативно-трофическими изменениями, в том числе зрачковыми расстройствами (синдром Горнера с наличием птоза и миоза). Рука согнута в локтевом суставе, предплечье супинировано, кисть руки разогнута, «когтеобразная». Слабость разгибателей предплечья, сгибателей кисти и пальцев, внутренних мышц кисти.

Тотальный паралич верхней конечности (паралич Керрера) наблюдается при поражении нервных волокон всего плечевого сплетения или корешков, которые выходят с C_V–T_I сегментов спинного мозга. Клинически паралич характеризуется отсутствием активных движений, мышечной гипотонией, сопровождающейся симптомом «шарфа» (свисающую вдоль туловища руку можно обвить вокруг шеи подобно шарфу), отсутствием врожденных и сухожильных рефлексов как в

проксимальных, так и в дистальных отделах конечности, трофическими расстройствами на стороне поражения.

Диагностическая тактика при травме плечевого сплетения включает рентгенографию области ключицы на стороне поражения для исключения перелома, электронейромиографию. В ряде случаев необходимо дифференцировать парез при травме плечевого сплетения от ограничения подвижности конечности вследствие остеомиелита. Критерии дифференциальной диагностики травмы плечевого сплетения и остеомиелита представлены в табл. 13.2.

Таблица 13.2

Дифференциальная диагностика паралича плечевого сплетения и остеомиелита

Симптомы	Паралич плечевого сплетения	Остеомиелит
Анамнез	Осложненные роды	Септический
Время появления симптомов	В первые минуты жизни	Обычно после 5-го дня жизни
Лихорадка	Нет	Есть
Нарушение функции конечности	Есть	Есть
Припухлость конечности	Нет	Есть
Болезненность при пальпации	Нет	Есть
Болезненность при пассивных движениях	Нет	Есть
Маркеры бактериальной инфекции	Нет	Есть

Лечение родовой травмы плечевого сплетения. Поврежденную руку фиксируют, проводят пассивную гимнастику, чтобы сохранить объем движений в суставах и предотвратить формирование контрактур. В 70–80 % случаев наступает полное восстановление через несколько недель или месяцев. Если выздоровление не наступает, через 2–3 месяца рассматривают возможность проведения микрохирургического лечения (наложение анастомозов нервов).

Паралич лицевого нерва (VII нерв). Встречается при повреждении наложенными выходными акушерскими щипцами периферического участка нерва и его ветвей. Клиническая картина включает в себя расширение глазной щели — лагофтальм, или «заячий глаз», веки не смыкаются полностью, при пробе зажмуривания глазное яблоко смещается вверх и видно белковую оболочку под радужкой (феномен Белла). На стороне поражения уголок рта опущенный, неподвижный, припухший, носогубная складка отсутствует, слезотечение, асимметрия рта при крике.

Выделяют центральный и периферический типы поражения (паралича) лицевого нерва. При параличе лицевого нерва по центральному типу имеет место слабость только нижней части лицевой мускулатуры и гемипарез на той же стороне (поражено вещество головного мозга на противоположной стороне). При периферическом типе паралича лицевого нерва симптоматика более яркая, обусловленная слабостью верхней и нижней части лицевой мускулатуры. Возможно, в данном случае одним из механизмов травмы является поражение лицевого нерва в канале височной кости.

При подозрении на паралич лицевого нерва и отсутствие улучшений на 3–4-й день жизни необходимо выполнение полного неврологического обследования. Специфического лечения не требуется, выздоровление наступает в течение нескольких месяцев. При лагофтальме используют глазные капли на основе метилцеллюлозы.

Родовая травма слухового нерва (VIII нерв) характеризуется тугоухостью вследствие натальной патологии вертебробазиллярного бассейна, сосуды которого кровоснабжают внутреннее ухо. Возможна травма слухового нерва в канале височной кости.

Родовая травма каудальной группы черепно-мозговых нервов (IX, X, XI, XII нервы) характеризуется бульбарным симптомокомплексом (поперхивание при еде, молоко попадает в нос, тихий плач), слабостью круговой мышцы рта

и языка (ребенок не может взять грудь, у него слабое сосание), при включении в рацион твердой пищи ребенок поперхивается, не может ее есть.

Родовая травма диафрагмального нерва. Результатом родовой травмы может быть нарушение сократительной активности или релаксация купола диафрагмы. В данном случае причиной является *парез диафрагмы (синдром Коффера)* – ограничение функции диафрагмальной мышцы в результате травматического или диспластического поражения С_{III}–С_{IV} сегментов спинного мозга, их корешков или травмы диафрагмального нерва. Диафрагмальный нерв может поражаться при растяжении шеи и плеч при прохождении через родовые пути матери, чрезмерной боковой тракции в родах, тугом обвитии пуповины вокруг шеи, вакуум-экстракции, за голову, при оказании акушерского пособия Н.А. Цовьянову. В 75% случаев сочетается с параличом руки. Диафрагмальный нерв выходит из шейного сплетения, образованного передними ветвями спинномозговых нервов, относящихся к третьему, четвертому и пятому шейным сегментам. Именно на эти сегменты приходится максимальная нагрузка (растяжение, компрессия, дислокация) в родах, что сопровождается морфологическими изменениями в шейном отделе позвоночника, нарушением трофики данного отдела.

Клиническая картина пареза диафрагмы характеризуется одышкой, зависимостью от кислорода или ИВЛ, дыхательной аритмией, отставанием в акте дыхания пораженной половины грудной клетки, парадоксальным дыханием (западение брюшной стенки на вдохе и ее выпячивание на выдохе), может развиться пневмония затяжного течения, ателектаз или гиповентиляция на стороне поражения. При правостороннем поражении печень не выступает из-под края реберной дуги и не определяется при пальпации. На рентгенограмме органов грудной клетки определяется высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения. Лечение заключается в обеспечении адекватной вентиляции легких (ИВЛ) до восстановления

самостоятельного дыхания, проводится хирургическое лечение (пластика диафрагмы, электростимуляция диафрагмального нерва).

13.6. Перелом ключицы

Частота встречаемости 11–12 случаев на 1000 новорожденных (0,03–0,1 % новорожденных). В клинической картине наблюдаются отек, подкожное кровоизлияние, крепитация на месте перелома, ограничение активных движений в руке, позднее – утолщение ключицы вследствие образования костной мозоли. При рентгенологическом исследовании области ключицы можно визуализировать зону и характер перелома. Для лечения используется иммобилизация – наложение повязки Дезо, по требованию – обезболивание.

13.7. Родовая травма внутренних органов

В течение первых двух суток могут отсутствовать явные клинические проявления кровоизлияния во внутренние органы («светлый» промежуток). Резкое ухудшение состояния ребенка наступает на 3–5-е сутки в связи с кровотечением вследствие разрыва гематомы, нарастанием кровоизлияния, развитием анемии, гиповолемии и истощением механизмов компенсации гемодинамики в ответ на кровопотерю. В клинической картине имеют место симптомы острой постгеморрагической анемии, гиповолемии с преобладанием недостаточности функции того органа, в который произошло кровоизлияние. При разрыве гематом часто отмечают защитное напряжение мышц передней брюшной стенки и наличие свободной жидкости в брюшной полости (гемоперитонеум).

Для подтверждения диагноза родовой травмы внутренних органов производят обзорную рентгенограмму и ультразвуковое обследование брюшной полости, а также исследование функционального состояния поврежденных

органов. Общие принципы лечения состоят в проведении гемостатической и посиндромной терапии, при разрыве гематомы, внутриполостном кровотечении производят оперативное вмешательство.

Родовая травма печени. При травме печени возникают разрывы паренхимы, внутренние гематомы, а также субкапсулярные гематомы. Считается, что разрывы печени у новорожденных встречаются относительно нечасто, однако на аутопсии подкапсульное кровоизлияние было обнаружено у 9,6 % (41 из 427) новорожденных. Определено, что субкапсулярная гематома печени является результатом действия именно механического фактора в родах. Разрыв капсулы над гематомой может сопровождаться смертельно опасным кровотечением с излитием крови в брюшную полость. Коварность данной травмы заключается в том, что субкапсулярные гематомы клинически могут себя не проявлять, но при осуществлении различных манипуляций с ребенком возможен их разрыв с развитием катастрофических нарушений гемодинамики. Особенно часто травмы печени, в частности субкапсулярные гематомы, встречаются у недоношенных детей с ЭНМТ при рождении в связи с повышенным кровенаполнением печени и тонкостью ее капсулы, что делает печень недоношенного ребенка чувствительной даже к минимальным механическим воздействиям. Поэтому крайне важно бережно относиться к детям данной категории в интранатальном периоде.

Другим фактором риска развития травмы печени является тазовое предлежание. Разрыв обычно происходит при сдавлении печени во время рождении головы при тазовом предлежании или вследствие реанимационных мероприятий (непрямого массажа сердца). К факторам риска относят гепатомегалию (эритробластоз, внутриутробные инфекции, диабетическая фетопатия), коагулопатии, недоношенность, переносимость, внутриутробную асфиксию.

Клинические данные при разрыве печени, не осложнившимся кровотечением, скудны, и диагноз, как правило,

ставится уже при развившемся кровотечении, что часто имеет фатальные последствия. С момента рождения до возникновения кровотечения может наблюдаться довольно продолжительный «светлый промежуток» (до 8 дней). Поэтому раннее обнаружение кровоизлияния с помощью УЗИ может увеличить выживаемость детей с этой патологией. В клинической картине имеет место увеличение живота в объеме, изменение цвета кожи, боль при пальпации. Для диагностики проводится также обзорная рентгенография брюшной полости, показана консультация хирурга. Лечение – переливание компонентов крови. Хирургическое вмешательство – лапаротомия, ревизия брюшной полости, выявление источника кровотечения, гематомы, санация и дренирование гематомы.

Родовая травма почек проявляется макрогематурией. Лечение симптоматическое, при тяжелом повреждении – оперативное вмешательство.

Родовая травма надпочечников. Яркую клиническую картину имеет кровоизлияние в надпочечники, которое часто встречается при ягодичном предлежании. Может быть очаговым или тотальным. При разрыве капсулы надпочечника кровь истекает в паранефральную клетчатку. Отмечаются резкое снижение мышечного тонуса (вплоть до атонии), угнетение физиологических рефлексов, парез кишечника, падение системного артериального давления (шок), гипогликемия. Для диагностики проводятся методы визуализации. Коррекция – переливание эритроцитарной массы и внутривенное введение стероидов, симптоматическая терапия.

13.8. Родовая травма грудино-ключично-сосцевидной мышцы

Наиболее часто травмируется из мышц грудино-ключично-сосцевидная мышца, преимущественно в нижней части, у грудины, где возникает кровоизлияние. Часто сочетается со спинальной травмой. Механизм развития – экстракция

ребенка за тазовый конец, наложение щипцов, ручные пособия в родах в ягодичном предлежании. В области повреждения и гематомы прощупывается небольшая умеренно плотная или тестоватой консистенции опухоль, обычно к концу 2-й недели жизни. Возможно развитие кривошеи (голова ребенка наклонена в сторону поврежденной мышцы, а подбородок повернут в противоположную сторону). Кровоизлияние рассасывается, и в последующем образуются разрастания рубцовой ткани, что может вызвать ее укорочение. Данное обстоятельство требует проведения дифференциальной диагностики с врожденной кривошеей, которая может быть результатом сращения и другой патологии шейных позвонков, парезов и параличей, врожденных кожных складок. Окончательный диагноз позволяет установить УЗИ. Лечение состоит в создании корригирующего положения головы (валики), применяется сухое тепло, электрофорез с йодистым калием, массаж. При его неэффективности проводится хирургическая коррекция. Очень важно правильно укладывать ребенка в кроватке (пораженной стороной к стене, игрушки должны находиться со здоровой стороны, чтобы ребенок растягивал большую мышцу).

13.9. Профилактика

Профилактика родового травматизма состоит в оценке ante- и интранатальных факторов риска, мониторинге состояния плода в родах, рациональном бережном ведении естественных родов, эпизиотомии, своевременном родоразрешении путем операции кесарева сечения, совершенствовании навыков применения акушерских щипцов, вакуум-экстрактора, ведения родов в ягодичном предлежании. Избыточная акушерская активность (защита промежности, извлечение плода) вредна.

Рекомендуемая литература к главе 13

1. Власюк В.В. Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста. – М.: Логосфера, 2014. – С. 84–167.

2. Ушакова Л.В., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., и др. Перинатальные поражения нервной системы у новорожденных // Неонатология: национальное руководство: в 2 т. – Т. 1 / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 512–528.

3. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: острый период и поздние осложнения. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 368 с.

4. Шабалов Н.П. Неонатология: учебник: в 2 т. – Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 720 с.

5. Шабалов Н.П., Шмидт А.А., Гайворонских Д.И. и др. Перинатология: учебник. – СПб.: СпецЛит, 2020. – 206 с.

ГЛАВА 14

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

14.1. Определение и эпидемиология

Артериальный (синоним – боталлов) проток представляет собой артериальный сосуд, соединяющий грудную часть аорты и легочный ствол, активно функционирующий в эмбриональном периоде и закрывающийся в первые 72 часа после рождения ребенка. Диагноз *открытого артериального протока* (ОАП) правомочен, если персистенция протока сохраняется более 72 часов. Функционирующий в течение нескольких недель артериальный проток у недоношенных является признаком функциональной незрелости сердечно-сосудистой системы. Если при этом клинко-инструментальными методами регистрируются нарушения центральной и региональной гемодинамики, то функционирующий ОАП расценивается как *гемодинамически значимый* (ГЗ ОАП).

Частота случаев ОАП обратно пропорциональна гестационному возрасту при рождении, его диагностируют у 60 % новорожденных с гестационным возрастом 28 недель и менее и у 20 % детей, родившихся на сроке более 32 недель. У новорожденных с ОНМТ частота ОАП достигает 30 %, с ЭНМТ – 50 %.

14.2. Этиология и патогенез

Артериальный проток, диаметр которого у плода и недоношенного новорожденного приближается к диаметру нисходящей аорты, – необходимая анатомическая структура в системе кровообращения плода, обеспечивающая эмбриональный или фетальный тип кровообращения, направляя кровоток из правого желудочка в аорту в обход легких.

Особенности незрелого ребенка, способствующие поддержанию функционирования протока: незрелая мышечная оболочка; выработка стенкой протока вазодилатирующих веществ (простагландинов, эндогенного оксида азота); низкий уровень кортизола; высокий уровень циркулирующих простагландинов.

Выделяют антенатальные и постнатальные факторы, способствующие развитию ГЗ ОАП.

Антенатальные факторы: пренатальное применение нестероидных противовоспалительных средств; применение энзапроста (простагландина F 1 α) в родах; отсутствие антенатальной профилактики РДС новорожденных; недоношенность.

Постнатальные факторы: асфиксия при рождении; РДС; применение сурфактанта; гипервентиляция легких; пневмоторакс; анемия; избыточная инфузионная терапия; фототерапия; применение оксида азота.

Через ОАП происходит сброс крови из аорты в легочные артерии, что приводит к гиперволемии малого круга кровообращения, при этом кровь забирается из большого круга кровообращения, снижается кровообращение головного мозга, ЖКТ и почек.

14.3. Клиническая картина и диагностика

Клинические последствия ГЗ ОАП связаны с гиперволемией легких и гипоперфузией органов (почки, кишечник, мозг). Ранние клинические последствия: усугубление тяжести РДС новорожденных и повышение риска развития БЛД; развитие внутрижелудочковых кровоизлияний; легочное кровотечение в первые 48 часов жизни; плохое усвоение энтерального питания; признаки энтероколита; артериальная гипотензия; снижение диуреза; учащение эпизодов апноэ, неустойчивые показатели сатурации крови; метаболический и смешанный ацидоз.

Диагностические критерии ГЗ ОАП подразделяются на клинические, рентгенологические и эхокардиографические.

Клинические признаки приобретают относительно высокую чувствительность начиная со второй недели жизни новорожденного: систолический или систолодиастолический шум во II–III межреберье слева от грудины; усиленный сердечный толчок; скачущий пульс (*celer et altus*); увеличение системного систолического артериального давления при низком диастолическом (возможна артериальная гипотензия), увеличение пульсового давления; неустойчивые показатели SpO₂; тахикардия, отеки и гепатомегалия; ухудшение или отсутствие улучшения респираторного статуса (например, потребность в ИВЛ после введения сурфактанта, повторная интубация, усиление параметров вентиляции).

Рентгенологические признаки: усиление легочного сосудистого рисунка; признаки отека легких; подчеркнутость междолевой плевры; увеличение левого предсердия и левого желудочка.

Эхокардиографические критерии (основные) ГЗ ОАП: диаметр артериального протока в самом узком месте более 1,5 мм у новорожденного с массой менее 1500 грамм или более 1,4 мм у новорожденных с массой более 1500 грамм; наличие лево-правого шунтирования по протоку; дополнительный критерий – наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте > 30 % антеградного кровотока (умеренный ОАП) или > 50 % антеградного кровотока (большой ОАП).

14.4. Профилактика и терапия

Профилактика ГЗ ОАП: назначение беременным женщинам с угрозой невынашивания беременности за 48–72 часов до предполагаемых родов дексаметазона и беметазона по схеме профилактики РДС новорожденных; профилактика апноэ новорожденных; выхаживание в условиях инкубатора с

высокой влажностью воздуха; избегание назначения фуросемида в первую неделю жизни, так как этот препарат может усиливать синтез простагландинов.

Медикаментозное лечение основано на подавлении синтеза простагландинов – одного из основных факторов, поддерживающих проток открытым. Используют внутривенное введение нестероидных противовоспалительных препаратов – ингибиторов циклооксигеназы. В РФ разрешен к применению у новорожденных раствор ибупрофена для внутривенного введения (Педеа). Проведенные исследования показали сопоставимую эффективность этого препарата по сравнению с использовавшимся ранее индометацином. Оптимальным является применение препарата в первые 3–4 дня жизни в виде трех внутривенных введений с интервалом 24 часа: 1-я инъекция – 10 мг/кг; 2-я и 3-я инъекция – 5 мг/кг. Если проток не закрылся, рекомендуется второй такой же курс введения препарата. Если неэффективен второй курс или имеются противопоказания к медикаментозной терапии – показано хирургическое лечение (установление клипсы на артериальный проток или перевязка, установление окклюдера).

Во многих клиниках выполняется вмешательство на ГЗ ОАП с возраста 24 часа жизни, если выполнены следующие критерии:

- ОАП с право-левым шунтированием и
- аппаратная ИВЛ или $FiO_2 > 0,3$ при использовании СРАР и
- диаметр ОАП > 2 мм в самом узком месте по данным эхокардиографии и/или
- соотношение по данным эхокардиографии диаметра левого предсердия к корню аорты $> 1,5$ и/или
- нулевой диастолический кровоток в передней мозговой артерии или червном стволе по данным доплерографии.

Противопоказания к закрытию ОАП:

- дуктус-зависимый ВПС;

- персистирующая легочная гипертензия новорожденных;
- тромбоцитопения (ниже $70 \times 10^9/\text{л}$);
- некротизирующий энтероколит;
- почечная недостаточность с уровнем креатинина $> 1,5 \text{ мг/дл}$ или олигурия $< 1 \text{ мл/кг}$ массы тела/ч;
- гипербилирубинемия с пограничными для проведения заменного переливания крови значениями.

Рекомендуемая литература к главе 14

1. Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В. и др. Открытый артериальный проток у недоношенных детей. // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 4. – С. 120–128.
2. Алекси-Месхишвили В.В., Козлов Ю.А. Открытый артериальный проток у недоношенных детей // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 147–157.

ГЛАВА 15

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Специфическим типом поражения головного мозга у недоношенных детей являются перивентрикулярные поражения ввиду имеющихся особенностей перивентрикулярной области. У недоношенных новорожденных на дне передних рогов боковых желудочков имеется субэпендимальный герминальный матрикс (зародышевое вещество, состоящее из клеток-предшественников олигодендроглии и астроцитов), кровоснабжение этой области осуществляется по терминальному типу. Герминальный матрикс кровоснабжается из бассейнов передней мозговой артерии, средней мозговой артерии, внутренней сонной артерии. Терминальные ветви этих артерии образуют краевую зону, особо чувствительную к ишемическому повреждению. В области герминального матрикса артерии образуют «капиллярное дно», состоящее из сосудов, неравномерно выстланных эндотелием. После обратного развития герминального матрикса, которое происходит в период с 24-й по 28-ю неделю гестации. Вследствие равномерной выстилки сосудов эндотелием и образования коллагеновой оболочки «капиллярное дно» преобразуется в истинное капиллярное русло. Колебания венозного кровотока способствует уникальная анатомия глубоких вен, создающая U-образный кровоток. Терминальный тип кровоснабжения способствует особой чувствительности перивентрикулярного белого вещества к падению перфузионного давления и снижению мозгового кровотока.

Склонность недоношенных детей к развитию перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) и интра- и перивентрикулярных (внутрижелудочковых) кровоизлияний (ВЖК) связана с отсутствием или недоразвитием механизмов ауторегуляции

мозгового кровотока у недоношенных детей, его прямой зависимостью от системного АД. Если у здорового доношенного ребенка, при относительной зрелой регуляции, имеется «плато» интенсивности мозгового кровотока при существенных колебаниях системного АД (приблизительно от 35 до 85 мм рт. ст.), то у условно здоровых недоношенных это «плато» крайне незначительно, а у недоношенных детей, родившихся в гипоксии, оно вообще отсутствует и малейшие колебания системного давления приводят либо к ишемии, либо к гиперемии и кровоизлиянию. Источником ВЖК у недоношенных детей является хорошо кровоснабжаемый герминальный матрикс.

Термин «ПВЛ» обусловлен выявляемым на секции беловатым оттенком очагов поражения. Как известно, в перивентрикулярных областях локализуются двигательные проводящие пути. Этим объясняется высокая частота детского церебрального паралича (ДЦП) в исходе ПВЛ и ВЖК у недоношенных детей.

15.1. Внутривентрикулярные кровоизлияния

15.1.1. Определение и эпидемиология

Внутривентрикулярное кровоизлияние – это кровоизлияние в желудочки головного мозга. ВЖК возникают у 60–90 % недоношенных детей. Частота ВЖК возрастает обратно пропорционально гестационному возрасту. Наибольший риск развития ВЖК имеется у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 750 грамм.

15.1.2. Этиология и патоморфология

Возникновению ВЖК могут способствовать пре-, интра- и постнатальные факторы (табл. 15.1). Значительную роль в развитии ВЖК играют ятрогенные факторы: неадекватная ИВЛ, болезненные манипуляции, санация трахеи, высокая

скорость инфузии, быстрое введение коллоидных растворов, закрытие артериального протока, шум и др.

Таблица 15.1

Факторы риска развития ВЖК [Пальчик А.Б., 2014]

Пренатальные факторы	Интранатальные факторы	Постнатальные факторы
Артериальная гипертензия матери Патологические сокращения матки Предлежание плаценты Преждевременная отслойка плаценты Фетоплацентарная или фето-фетальная трансфузия	Патологический характер преждевременных родов Аномальное предлежание плода	Гемодинамические расстройства Метаболические нарушения Критические состояния ребенка Реанимационные мероприятия

Основным источником ВЖК у недоношенных детей является герминальный матрикс. Патоморфологические изменения при ВЖК происходят последовательно: деструкция герминального матрикса, перивентрикулярный геморрагический инфаркт, постгеморрагическая гидроцефалия.

15.1.3. Клиническая картина и диагностика

По клинической картине различают катастрофический, скачкообразный и клинически «немой» тип заболевания. При катастрофическом течении ВЖК симптоматика прогрессирует в течение минут или часов. Характерно тяжелое угнетение сознания (сопор, кома), дыхательные нарушения (изменение ритма дыхания, гиповентиляция, апноэ), судорожный синдром (генерализованные тонические судороги), децеребрационная поза, вялый тетрапарез, непереносимость света. Могут наблюдаться выбухание большого родничка, брадикардия, артериальная гипотензия, нарушение терморегуляции, снижение

гематокрита, ацидоз, гипо- или гипергликемия. В течение нескольких суток может развиваться острая гидроцефалия. При данном течении отмечается неблагоприятный прогноз.

Наиболее типичными симптомами при скачкообразном течении ВЖК являются различные степени нарушения сознания, изменения спонтанной и вызванной двигательной активности, мышечная гипотония, глазодвигательные нарушения (косоглазие; вертикальный парез взора; феномен «кукольных глаз» – при повороте головы налево или направо глазные яблоки одновременно отклоняются в противоположную сторону).

При клинически «немом» ВЖК неврологическая симптоматика иногда остается незамеченной. При данном варианте течения наиболее информативным признаком служит падение уровня гематокрита/гемоглобина и недостаточный подъем уровня гематокрита/гемоглобина после гемотрансфузии.

Степень ВЖК устанавливается на основании данных УЗИ, проводимого через большой родничок, – нейросонографии. ВЖК I степени ограничивается только эпендимальным эпителием, который выстилает стенки желудочков (субэпендимальное кровоизлияние), при II степени – субэпендимальное кровоизлияние сочетается с ВЖК (см. рис. 33.6 на вклейке), III степень ВЖК соответствует паренхиматозному кровоизлиянию.

15.1.4. Лечение и профилактика

Профилактика и лечение ВЖК без признаков постгеморрагической гидроцефалии, постгеморрагического расширения желудочков консервативное, может включать реанимацию новорожденного (важно поддержание оптимального уровня PaCO_2), коррекцию колебаний церебральной перфузии и других гемодинамических расстройств (избегать выраженных колебаний АД, быстрого введения вазодилататоров и гипертонических растворов; достаточную синхронизацию с аппаратом ИВЛ; соблюдение режимов ухода за недоношенным

ребенком; уменьшение воздействия шума; купирование болевого синдрома и т.д.), коррекцию нарушения гемостаза (трансфузия свежзамороженной плазмы, витамин К), введение фенobarбитала, индометацина, этамзилата, витамина Е. При прогрессирующем постгеморрагическом расширении желудочков показана консультация нейрохирурга для решения вопроса о необходимости шунтирования.

К мерам пренатальной профилактики относятся предотвращение преждевременных родов, родовая транспортировка женщины в перинатальный центр, пренатальная фармакологическая терапия (фенobarбитал, витамин К, ГКС, сульфат магния), оптимальная помощь в родах.

15.1.5. Прогноз

ВЖК могут приводить к летальному исходу, гидроцефалии, разнообразным психомоторным нарушениям, от негрубых до инвалидизирующих (ДЦП, моторный, интеллектуальный дефицит). Краткосрочный и отдаленный прогноз зависит от степени ВЖК.

15.2. Перивентрикулярная лейкомаляция

15.2.1. Определение и эпидемиология

Перивентрикулярная лейкомаляция – локальный или распространенный некроз перивентрикулярного белого вещества головного мозга. У недоношенных детей, рожденных до 33 недель гестации, ПВЛ встречается с частотой 4–10 %.

15.2.2. Этиология и патоморфология

Развитию ПВЛ у недоношенных детей способствуют наличие герминального матрикса, терминальный кровоток,

двойной венозный отток, повышенная чувствительность к свободным радикалам.

Патоморфологические изменения при ПВЛ происходят стадийно: некроз (в первые 6–12 ч), резорбция (в течение следующих 24–48 ч), формирование глиозного рубца или кисты (в период 1-й по 3-ю неделю). Изменения представлены сочетанием фокального и диффузного поражения белого мозгового вещества. Фокальные нарушения преобладают в глубоких слоях белого вещества и располагаются вдоль терминальных зон длинных пенетрирующих артерий. Наиболее типичная локализация – треугольник боковых желудочков и область отверстия Монро. Диффузные поражения чаще наблюдаются у недоношенных детей с очень низкой массой тела при длительном сроке постнатальной жизни. Диффузные поражения реже трансформируются в кистозные изменения, при которых риск ДЦП максимален.

15.2.3. Клиническая картина и диагностика

ПВЛ в острой стадии часто протекает бессимптомно. Наиболее часто отмечают нарушения сознания – летаргия и кома. В течение следующих недель новорожденные становятся возбудимыми. Характерно изменение мышечного тонуса и гипорефлексия. Судорожный синдром в неонатальном периоде у детей с ПВЛ встречается в 5–28 % случаев.

По данным нейросонографии выделяют две стадии ПВЛ: I стадия – в первые 1–2 недели определяется усиление эхогенности перивентрикулярных областей; II стадия, хроническая – на 10–20-е сутки после усиления эхосигнала возникают перивентрикулярные кисты.

15.2.4. Лечение и профилактика

В настоящее время специфического лечения ПВЛ не существует. Поддержание оптимального уровня PaCO_2 во

время реанимационных мероприятий в родильном зале, стабилизация мозгового кровотока – наиболее значимые меры профилактики ПВЛ.

15.2.5. Прогноз

Наиболее типичные осложнения ПВЛ – спастические формы ДЦП, задержка психического развития. У детей, перенесших ПВЛ, значительно чаще обнаруживается судорожный синдром.

Рекомендуемая литература к главе 15

Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2024. – 408 с.

ГЛАВА 16

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН, стойкое фетальное кровообращение у новорожденных) – синдром, характеризующийся рефрактерной артериальной гипоксемией, возникающей вследствие повышенного сопротивления легочных сосудов и шунтирования крови из легочной артерии в системный кровоток через фетальные коммуникации (ОАП и/или открытое овальное окно, ООО) у детей первых 28 дней жизни.

16.1. Эпидемиология

Частота ПЛГН составляет 2–6 случаев на 1000 живорожденных. По современным данным, 15–35 % детей с ПЛГН составляют недоношенные.

16.2. Этиология

ПЛГН может быть результатом аномалий развития самой легочной ткани, ее сосудистого русла и нарушений адаптации легочного сосудистого русла к происходящей в момент рождения перестройке кровообращения. Выделяют 4 группы причин ПЛГН:

1. Функциональная вазоконстрикция при нормальном развитии легочных сосудов:

- РДС новорожденных;
- САМ;
- сепсис, пневмония, в особенности вызванная стрептококком группы В (*Streptococcus agalactiae*), при инфекциях происходит угнетение выработки NO и высвобождение тромбоксанов и лейкотриенов (повышают легочное сосудистое сопротивление);

– острая перинатальная асфиксия, приводящая к высвобождению гуморальных факторов, способствующих вазоконстрикции легочных сосудов и препятствующих вазодилатации;

- гипотермия;
- гипогликемия.

2. Фиксированное снижение диаметра вследствие гипертрофии легочного сосудистого гладкомышечного слоя:

- хроническая гипоксия вследствие плацентарной недостаточности;
- чрезмерный легочный кровоток из-за внутриутробного закрытия ОАП (это может происходить у матерей, употреблявших во время беременности нестероидные противовоспалительные препараты).

3. Снижение общей площади поперечного сечения легочных сосудов:

- врожденная диафрагмальная грыжа;
- другие причины гипоплазии легких.

4. Повышение вязкости крови и функциональная обструкция легочному кровотоку:

- полицитемия;
- гиперфибриногенемия.

Согласно Панамской этиологической классификации гипертензивной сосудистой болезни легких у детей педиатрической рабочей группы Института изучения заболеваний сосудов легких (Pulmonary Vascular Research Institute, PVRI) 2011 г. ПЛГН вынесена в отдельную категорию – категория 2. Перинатальный дефект адаптации легочных сосудов (ПЛГН):

2.1. Идиопатическая ПЛГН.

2.2. ПЛГН, вызванная или связанная с:

2.2.1. сепсисом

2.2.2. аспирацией мекония

2.2.3. врожденным пороком сердца

2.2.4. врожденной диафрагмальной грыжей

2.2.5. трисомией 13 (синдром Патау), 18 (синдром Эдвардса) или 21 (синдром Дауна) хромосомы

2.2.6. лекарственными препаратами и токсинами.

В табл. 16.1 представлена частота этиологических факторов ПЛГН.

Таблица 16.1

Этиология ПЛГН [Lakshminrusimha S., 2017]

Этиологический фактор	Частота
Инфекция	30%
Синдром аспирации мекония	24%
РДС новорожденных	7%
Врожденная диафрагмальная грыжа	6%
Трисомия 21 хромосомы (синдром Дауна)	5%
Перинатальная асфиксия/ГИЭ	1%
Другие	27%

Из табл. 16.1 можно видеть, что перинатальная асфиксия – лишь одна из причин такого полиэтиологического патологического состояния, как ПЛГН. Это положение справедливо и в отношении обсуждаемых ниже острого почечного повреждения и некротизирующего энтероколита как проявлений органной дисфункции при асфиксии.

16.3. Классификация

Классификация выраженности ПЛГН по данным ЭХО-КГ:

1. Субсистемное (умеренная) – давление в легочной артерии больше 2/3 от системного АД (в абсолютных цифрах более 50 мм рт. ст.);
2. Системное (выраженная) – давление в легочной артерии равно системному АД, возможен бидиректоральный ток по фетальным коммуникациям.
3. Супрасистемное (тяжелая или высокая) – давление в легочной артерии выше системного АД.

16.4. Клиническая картина

Большинство детей с ПЛГН рождены в срок, перенесли САМ, перинатальную асфиксию или имеют тяжелую неонатальную инфекцию.

Основными клинико-диагностическими критериями ПЛГН являются: стойкий центральный цианоз; тахипноэ, часто не сопровождающееся втяжением уступчивых мест грудной клетки; нормотония, затем артериальная гипотензия. При аускультации сердца определяется систолический щелчок, акцент II тона над легочной артерией на фоне приглушения I тона. Наличие разлитого сердечного толчка или эпигастральной пульсации свидетельствует о гипертрофии и дилатации правого желудочка. При присоединении функциональной недостаточности трехстворчатого клапана можно выслушать систолический шум. Позднее появляются симптомы правожелудочковой недостаточности.

16.5. Диагностика

1. Лабораторные методы исследования:

- а) КОС и газы крови – рефрактерная гипоксемия, метаболический или смешанный ацидоз;
- б) клинический анализ крови – полицитемия;
- в) биохимический анализ крови – повышение уровня мозгового натрийуретического пептида BNP и его N-терминального фрагмента NT-proBNP.

2. Инструментальные методы исследования:

- а) ЭКГ-признаки перегрузки правого предсердия – R-pulmonale во II отведении более 0,3 mV; признаки перегрузки правого желудочка – увеличение зубца R в I, V1, V2 более 2,1 mV ; ишемические изменения миокарда;

б) ЭХО-КГ – основной метод диагностики ПЛГН, диагноз ПЛГН устанавливают, если давление в правых отделах сердца превышает 2/3 от системного АД у обследуемого ребенка;

признаками, подтверждающими повышение давления в правом сердце, являются трикуспидальная регургитация, свидетельствующая о недостаточности трехстворчатого клапана и шунтирование крови справа налево через ОАП и ООО; возможно отклонение межпредсердной перегородки в сторону левого предсердия; в отдельных случаях может отмечаться гипертрофия правого предсердия и желудочка;

в) рентгенография органов грудной клетки более информативна для определения сопутствующих заболеваний легких;

г) пульсоксиметрия и определение PaO_2 на участках кожи, кровоснабжаемых преддугтальной (правая рука) и постдугтальной (левая рука, ноги, грудь, живот) кровью (разница в показателе PaO_2 более 20 мм рт. ст. клинически и диагностически значима);

д) катетеризация правых отделов сердца, должна проводиться перед назначением специфической терапии легочной гипертензии вазодилататорами.

С целью дифференциальной диагностики ПЛГН и ВПС «синего типа» может применяться гипероксический тест или гипервентиляционный гипероксический тест, хотя их чувствительность и специфичность невысоки.

Гипероксический тест – ребенку дают дышать чистым кислородом в течение 10 минут через маску или эндотрахеальную трубку, тест сравнивает оксигенацию в крови до впадения и после впадения артериального протока, определяя SpO_2 или PaO_2 на правой руке и на левой ноге (артериальный проток впадает в аорту дистальнее места отхождения правой подключичной артерии), тест считают положительным, если SpO_2 справа больше на 20 %, чем слева, а PaO_2 справа больше на 15–20 мм рт. ст., чем слева.

Гипервентиляционный гипероксический тест: в течение 10–15 минут проводят гипервентиляцию с частотой

70–90/мин и $\text{FiO}_2 - 1,0$; тест считают положительным при исчезновении цианоза, повышении SpO_2 и увеличении $\text{PaO}_2 > 100$ мм рт. ст.

Гипероксия и гипервентиляция вызывают расширение легочных артерий и тем самым снижают давление в легочной артерии. Тест помогает исключить ВПС «синего» типа. При проведении обоих функциональных тестов важно помнить о потенциальной опасности проведения гипервентиляции и использования гипероксической газовой смеси у новорожденных.

16.6. Лечение

Цели терапии – поддержание нормального уровня оксигенации крови и дилатация легочных сосудов. При этом в первую очередь следует ориентироваться на два естественных фактора, обеспечивающих дилатацию легочных сосудов – уровень PaO_2 и расправление легких. Необходима оксигенотерапия. Вазодилатирующий эффект кислорода в наибольшей степени проявляется при PaO_2 , близком к 120 мм рт. ст. Основными направлениями лечения ПЛГН являются: строгий лечебно-охранительный режим; респираторная терапия (выбор респираторной терапии определяется наличием/отсутствием сопутствующего заболевания легких), инотропная поддержка (допамин, добутамин, адреналин, норадреналин) и восполнение объема сосудистого русла; снижение тонуса легочных сосудов (применение вазодилататоров 1-й линии – NO, простагландина E_1 – в РФ не зарегистрированы для применения у новорожденных по этим показаниям; второй линии – пероральный прием силденафила и бозентана; неселективных вазодилататоров – растворы магния сульфата и перлинганит при невозможности использования селективных вазодилататоров); ЭКМО.

16.7. Прогноз

ПЛГН является транзиторным состоянием, при котором спазм легочных сосудов длится максимум 5–10 дней, за исключением врожденной диафрагмальной грыжи. В течение этого времени ребенок должен получать поддерживающее лечение. До введения в клиническую практику сурфактанта, NO, ЭКМО смертность при ПЛГН достигала 40%, в настоящее время она снизилась до 5–10%. У четверти пациентов развиваются неврологические расстройства, у некоторых – хронические заболевания легких (бронхолегочная дисплазия).

Рекомендуемая литература к главе 16

1. Буров А.А., Гребенников В.А., Крючко Д.С. и др. Проект клинического протокола по диагностике и терапии персистирующей легочной гипертензии новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1. – С. 145–160.
2. Легочная гипертензия у детей / под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. – М., 2013. – С. 208–240.
3. Миклашевич И. М., Школьников М.А., Горбачевский С.В. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 101–124.

ГЛАВА 17

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ

Острое повреждение почек – острое (в течение часов-недель) потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения функции почек. Это понятие было введено рабочей группой Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) в 2000 г. Ранее для обозначения острого почечного повреждения в результате перинатальной асфиксии использовался термин ишемическая нефропатия.

17.1. Эпидемиология

Данные по распространенности патологии достаточно разноречивы. Уровень заболеваемости новорожденных ОПП в развивающихся странах составляет 3,9 на 1000 живорожденных. Многими исследованиями было выявлено, что частота развития ОПП в периоде новорожденности отличается в зависимости от причины: среди новорожденных с очень низкой массой тела при рождении ОПП наблюдается в 6–8 % случаев; у детей, перенесших операцию на сердце, – в 9–38 %; у детей с асфиксией – в 47–58 %. У новорожденных с низкой массой тела и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) ОПП развивается в 100 % случаев.

17.2. Этиология

Общепринято подразделять причины ОПП на преренальные, ренальные и постренальные. К преренальным относится, прежде всего, снижение истинного внутрисосудистого объема, к ренальным – острый канальцевый некроз, к постренальным – обструкция на уровне мочеточников или уретры (например, клапан уретры). В 85 % случаев ОПП у новорожденных обусловлена преренальными причинами, в 12 % – поражением

почечной паренхимы (ренальные причины), в 3 % – хирургической патологией (постренальные причины). Наиболее частыми прerenальными причинами являются: гипотензия, гиповолемия, дегидратация, сепсис, асфиксия, РДС, гиперкапния, метаболический ацидоз, сердечная недостаточность, ПЛГН, коарктация аорты, ОАП, полицитемия, лекарственные средства (например, индометацин), препараты, применяемые матерью во время беременности (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента). Тяжелая асфиксия может также приводить к канальцевому некрозу.

17.3. Патогенез

В патогенезе развития ОПП в неонатальном периоде основную роль играет гипоксия, сопровождающая асфиксию в интранатальном периоде и дыхательные расстройства. Гипоксия вызывает нейроэндокринные изменения (гиперкатехоламинемия, гиперальдостеронизм, увеличение секреции ренина, антидиуретического гормона и др.), которые в конечном итоге приводят к вазоконстрикции и нарушению перфузии почек. Процесс усугубляют метаболический ацидоз и ДВС-синдром, являющиеся обязательными спутниками глубокой гипоксии. Вследствие этих нарушений развивается олигоанурия с сопутствующими нарушениями метаболизма.

Кроме острого тубулярного некроза, лежащего в основе ОПП при тяжелой асфиксии, к анурии у новорожденных с асфиксией могут приводить синдром постасфиксического нейрогенного мочевого пузыря и синдром гиперсекреции антидиуретического гормона.

17.4. Классификация

На 2-й Международной консенсус-конференции группы ADQI в 2002 г. была принята классификация ОПП, которая получила название RIFLE, по первым буквам каждой из последовательно выделенных стадий ОПП:

- риск (Risk);
- повреждение (Injury);
- недостаточность (Failure);
- полная потеря функции почек (Loss);
- терминальная стадия болезни почек (End stage renal disease).

В 2007 г. была принята модифицированная детская шкала p-RIFLE, в которой для оценки тяжести ОПП используются расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца (1976) с учетом диуреза за 8–24 часа (табл. 17.1).

Таблица 17.1

Классификация ОПП по p-RIFLE у детей

Стадия	Критерии по СКФ	Критерии по диурезу
Риск	↓ СКФ на 25 %	$< 0,5 \text{ мл/кг/ч} \geq 8 \text{ ч}$
Повреждение	↓ СКФ на 50 %	$< 0,5 \text{ мл/кг/ч} \geq 16 \text{ ч}$
Недостаточность	↓ СКФ на 75 % или ↓ СКФ $< 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$	$< 0,3 \text{ мл/кг/ч} \geq 24 \text{ ч}$ или анурия $\geq 12 \text{ ч}$
Потеря функции	Стойкая ОПН; полная потеря почечной функции > 4 недель	
Терминальная почечная недостаточность	Терминальная стадия болезни почек > 3 месяцев	

Формула Шварца для определения СКФ у детей:

$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = K \times \text{Рост (см)} \times 88,4 / \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}$, где $K=0,45$ для детей от 4 месяцев до 2 лет; $K=0,55$ для мальчиков 2–13 лет, девочек 2–16 лет; $K=0,7$ для мальчиков-подростков 13–16 лет.

В табл. 17.2 представлены нормальные значения СКФ у детей разных возрастных групп.

В 2013 г. были опубликованы критерии оценки тяжести ОПП для новорожденных – nRIFLE, которые не учитывают СКФ ввиду недостаточной точности ее расчета по формулам у детей младше двух лет (табл. 17.3).

Таблица 17.2

**Значения СКФ у недоношенных и доношенных детей
различных возрастных групп**

Возраст	СКФ ± m (мл/мин/1,73 м²)
Недоношенные: от 29–34 недели ГВ до 1-й недели постнатального возраста	15,3± 5,6
Недоношенные: от 29–34 недели ГВ до 2-8-й недели постнатального возраста	28,7±13,8
Недоношенные: от 29–34 недели ГВ до 8-й недели постнатального возраста	51,4
Доношенные: первая неделя жизни	41±15
Доношенные: 2–8-я неделя жизни	66±25
Независимо от ГВ при рождении: старше 8 недель постнатального возраста	96±22

Таблица 17.3

Неонатальные критерии ОПП (nRIFLE, 2013)

Стадии	Критерии диуреза nRIFLE
Риск	< 0,5 мл/кг/ч ≥ 24 ч
Повреждение	< 0,5 мл/кг/ч ≥ 24 ч
Недостаточность	< 0,3 мл/кг/ч ≥ 24 ч или анурия ≥ 12 ч
Потеря функции	Полная потеря почечной функции > 4 недель
Терминальная почечная недостаточность	Терминальная стадия болезни почек > 3 месяцев

Для новорожденных в 2011 г. была принята модифицированная шкала AKIN (Acute Kidney Injury Network) (табл. 17.4).

Таблица 17.4

Стадии ОПП у детей неонатального периода по AKIN (2011)

Стадия*	Степень тяжести	Креатинин сыворотки, мг %
0		Не изменен или повышен, но < 0,3 мг %
1	Легкая	≥ 0,3 мг % или 150–200 % от предыдущего значения
2	Умеренная	Умеренное повышение > 200–300% от предыдущего значения параметра
3	Тяжелая	> 300 % от предыдущего значения параметра, или ≥ 2,5 мг%, или диализ

Примечание: * Устанавливается при отсутствии серьезных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей.

17.5. Клиническая картина

Клиническая картина – неспецифична и зависит от этиологии. Помимо симптомов основного заболевания наблюдаются:

- олиго-/анурия;
- отечный синдром, вплоть до отека легких и головного мозга, гидроторакса, асцита;
- признаки уремии (уремические гастриты, плевриты, перикардиты), появляются при выраженном повышении уровня мочевины сыворотки крови;
- нарушения гемостаза (обычно вследствие тромбоцитопатии);
- неврологические расстройства (вялость, гипорефлексия, мышечная гипотония и другие расстройства, вплоть до судорог и комы) могут быть проявлениями основной патологии, приведшей к развитию ОПП, также могут усугубляться нарушениями гомеостаза, характерными для почечной патологии;
- артериальная гипертензия – один из патогномоничных для поражения почек признаков, при постановке диагноза гипертензии можно ориентироваться на следующие показатели систолического АД: недоношенные с массой до 1000 грамм – более 60 мм рт. ст.; с массой 1000–2000 грамм – более 70 мм рт. ст.; с массой 1600–2500 грамм – более 80 мм рт. ст.; доношенные в 1-й день жизни – более 90 мм рт. ст.; на 7-й день – более 95 мм рт. ст.; на 8–30-й день – более 100–104 мм рт. ст.

В зависимости от возраста ребенка происходит смена ведущих этиологических факторов ОПП. Таким образом, первый месяц жизни условно делят на три периода в зависимости от этиологии ОПП:

- 1) до 4-го дня жизни преобладает функциональная почечная недостаточность, которая осложняет течение тяжелой асфиксии у новорожденных, РДС новорожденных, ранний неонатальный сепсис;

2) на 5–10-й день жизни проявляются последствия перенесенной гипоксии, ДВС-синдрома в виде канальцевого или коркового некроза почек, разворачивается симптоматика почечной недостаточности вследствие тромбоза почечных артерий и агенезии почек;

3) с конца 2-й недели жизни роль играют двусторонние пороки развития почек (поликистоз, гидронефроз и мегауретер), а также воспалительные процессы в мочевых органах (пиелонефрит).

17.6. Диагностика

1. Лабораторные методы исследования:

а) общий анализ крови (лейкоцитоз и нейтрофилез со сдвигом влево, ускорение СОЭ, анемия, тромбоцитопения или тромбоцитоз);

б) биохимический анализ крови (повышение концентрации креатинина, мочевины; гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия; повышение уровня β 2-микроглобулина в крови);

в) исследование КОС;

г) коагулограмма (при ДВС-синдроме ранним маркером является повышение растворимых фибрин-мономерных комплексов);

д) общий анализ мочи (протеинурия, глюкозурия, свидетельствующие о поражении канальцевого эпителия; гематурия, цилиндрурия, цилиндры зернистые, могут быть окрашены в коричневый цвет);

е) бактериологическое исследование мочи;

ж) биохимический анализ мочи: натрий, креатинин, осмолярность;

з) иммуноферментный анализ мочи позволяет верифицировать такие ранние маркеры ОПП, как NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), ИЛ-18, KIM-1 (kidney injury

molekula-1 – молекула повреждения почки-1). NGAL является острофазным белком с молекулярной массой 25 кДа, вырабатывается нейтрофилами и эпителиальными клетками различных органов. При развитии ОПП NGAL фильтруется, но не реабсорбируется в проксимальных канальцах и собирательных трубочках, являясь ранним маркером ОПП, поскольку его уровень повышается значительно раньше (на 1–3 дня), чем происходит увеличение уровня сывороточного креатинина. ИЛ-18 относится к провоспалительным цитокинам и вырабатывается в моче эпителием проксимальных канальцев под действием повреждающих факторов. Определение ИЛ-18 в моче позволяет на самой ранней стадии выявить ОПП, вызванное ишемией или нефротоксинами. КИМ-1 – поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, содержание которого увеличивается на поверхности эпителиальных клеток при повреждении почек, он не обнаруживается в нормальной ткани почек или в моче, но экспрессируется в проксимальных канальцах после ишемического повреждения или токсического действия внешних агентов, высокие концентрации КИМ-1 в моче предполагают неблагоприятный исход при ОПП.

2. Инструментальные методы исследования:

а) УЗИ почек: при проведении ультразвукового исследования почек обращается внимание на их положение и размеры, структуру паренхимы, ширину чашечно-лоханочного комплекса, наличие эхонегативных дорожек; у ребенка после рождения по данным ультразвукового исследования можно определить нарушения, связанные с перенесенной гипоксией, которая занимает ведущее место в патологии неонатального периода – ренальные постасфиктические изменения проявляются в виде повышения эхогенности почечных слоев, нарушения их дифференцировки, наличия единичных эхоплотных включений, гипоксический шок может привести к повышению эхогенности коркового или мозгового слоя с отложением мочевой кислоты; усиление эхогенности пирамид может быть

обусловлено ишемическим поражением мозгового слоя почек в результате перенесенной асфиксии;

б) для исключения (подтверждения) сосудистой природы ОПП показано проведение доплерографии сосудов почек;

в) дополнительное нефрологическое обследование, проводимое только после полного восстановления функции почек, для уточнения характера патологии включает: цистографию (для диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса, стеноза уретры, клапана уретры); внутривенную урографию (для определения аномалии формы и количества почек, диагностики нефроптоза, мочекаменной болезни и нарушения функционального состояния почек); радиоизотопное исследование почек (возможно определение изолированно гломерулярной и тубулярной функции правой и левой почек в отдельности с целью диагностики врожденной рефлюкс-нефропатии, инфарктов почек).

17.7. Лечение

Терапия ОПП проводится с учетом основного заболевания и степени тяжести. Выделяют следующие общие направления лечения:

1. Исключение и устранение таких преренальных причин ОПП, как дефицит ОЦК, перинатальная асфиксия, гипотензия и др.

2. Контроль водного баланса, ликвидация гипергидратации. Согласно рекомендациям KDIGO (2012), не показано использовать диуретики для профилактики и лечения ОПП, за исключением терапии больного с гипергидратацией. Единственным препаратом мочегонного действия, используемым при ОПП у новорожденных, является фуросемид (лазикс). Механизм его действия основан на угнетении транспорта ионов хлора и котранспорта натрия в области петли Генле. Но фуросемид является и препаратом с известным нефротоксиче-

ским действием (опосредованным через нарушение транспорта кальция), поэтому его сочетание с другими нефротоксическими препаратами (аминогликозиды, гликопептиды, индометацин) является потенциально опасным. Абсолютным противопоказанием для применения фуросемида является анурия в течение 12 и более часов. Фуросемид нельзя применять до восполнения ОЦК. Каких-либо рекомендаций по кратности и длительности применения фуросемида не существует. Оправданным в данном случае будет соблюдение принципа разумной достаточности при условии наличия ответа (доза 1–2 мг/кг). Следующей клинической ситуацией, в которой применяется фуросемид, является гиперкалиемия: фуросемид способствует выведению калия почками. Основным осложнением длительного применения фуросемида может быть нефролитиаз.

3. Обеспечение адекватным питанием. Лимитирующим фактором при назначении питания ребенку с ОПП является необходимость уменьшения объема вводимой жидкости (при олигурической ОПП). Суточный калораж не должен быть менее 100 ккал/кг. Состав смеси для энтерального или парентерального питания не должен содержать большое количество белка (поступление в организм белка – не более 1 г/кг; у детей с низкой и очень низкой массой тела при рождении рекомендовано поступление белка – 2 г/кг).

4. Лечение осложнений ОПП (электролитные, метаболические расстройства, антигипертензивная терапия).

5. Исключение нефротоксичных препаратов и подбор дозы лекарственных препаратов соответственно функции почек.

6. Заместительная почечная терапия (перитонеальный диализ, продленная вено-венозная гемодиализация, ультрафильтрация).

17.8. Прогноз

Прогноз зависит от первопричины ОПП. Факторами, повышающими риск смертности, являются гипотония, потребность в ИВЛ, диализ, использование вазопрессоров, гемодинамическая нестабильность и ПОН. У детей, перенесших ОПП (острый тубулярный некроз), примерно в 40 % случаев сохраняется нарушение функций почек в течение первого года жизни. При остром кортикальном некрозе у 50–70 % детей развивается хроническая почечная недостаточность.

Рекомендуемая литература к главе 17

1. Савенкова Н.Д. Педиатрические классификации и эпидемиология острого повреждения почек // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 36–42.

2. Чугунова О.Л., Иванов Д.О., Козлова Е.М. и др. Острое повреждение почек у новорожденных (проект клинических рекомендаций от 29.04.2019) // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 68–81.

ГЛАВА 18

НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ

НЭК – тяжелое полиэтиологическое заболевание преимущественно недоношенных новорожденных, возникающее на фоне незрелости и/или гипоксически-ишемического повреждения, которое представляет собой воспаление кишечной стенки с последующим ее некрозом, сопровождается системными проявлениями.

18.1. Эпидемиология

НЭК встречается с частотой 1–3 : 1000 живорожденных детей, 80–90% больных составляют недоношенные дети и дети с массой тела при рождении менее 2000 грамм. У недоношенных детей с массой тела менее 1500 грамм НЭК встречается с частотой 6–10%, НЭК – самая частая причина острого живота у недоношенных детей. Возраст манифестации НЭК обратно пропорционален ГВ и массе тела при рождении, то есть чем меньше масса тела и ГВ, тем позднее, но чаще, может развиваться НЭК. Поэтому НЭК называют «болезнью выживших новорожденных», частота НЭК – своеобразный индикатор выживаемости глубоко недоношенных детей и качества оказания им медицинской помощи.

18.2. Этиология

В настоящее время предложена теория, учитывающая факторы риска, которые инициируют повреждение слизистой оболочки морфологически незрелой кишечной стенки с активацией воспалительного каскада. К факторам риска относятся:

- недоношенность, масса тела при рождении менее 2000 грамм, сопровождающиеся незрелостью кишечной стенки;

- ишемия кишечника, причинами которой являются интранатальная асфиксия средней и тяжелой степени тяжести; РДС новорожденных; ОАП; ВПС; гемолитическая болезнь новорожденных, особенно после операции заменного переливания крови; катетеризация пупочной вены;
- быстрое наращивание объема энтерального питания;
- отягощенный инфекционный анамнез матери и ребенка (бактериальная колонизация, ротавирусная, энтеровирусная, парвовирусная инфекции);
- использование индометацина (снижает перфузию кишечника) у новорожденного, потребление кокаина матерью во время беременности.

18.3. Патогенез и патоморфология

Первичным и самым важным механизмом запуска цепи патологических реакций при НЭК является ишемия тканей кишечной стенки. При перинатальной асфиксии кровообращение органов брюшной полости снижается. За кишечной ишемией следует реперфузия, способная привести к повреждению кишки. Дисбаланс между сосудорасширяющими (NO и др.) и сосудосуживающими факторами (эндотелин 1 и др.) факторами у новорожденных приводит к дефектам ауторегуляции чревного кровотока. В повреждение кишечника при НЭК большой вклад вносят медиаторы воспаления – фактор активации тромбоцитов (PAF), ФНО- α , простагландины, лейкотриены, ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18. Повреждение слизистой оболочки приводит к вторжению в стенки кишечника газопродуцирующих бактерий, в результате чего в субсерозном слое стенки кишки накапливаются пузырьки газа (пневматоз кишки). Развивается трансмуральный некроз, гангрена кишки, что приводит к перфорации стенки кишки и перитониту. Чаще (у половины больных) в патологический процесс вовлечен один отдел кишечника (терминальный отдел

подвздошной кишки, восходящая и сигмовидная кишка), тотальное поражение кишечника до 75 % длины встречается в 20 % наблюдений.

18.4. Клиническая картина

У доношенных новорожденных симптомы НЭК, как правило, развиваются в течение первой недели жизни, у недоношенных новорожденных – после начала энтерального питания, обычно в возрасте 2–3 недель жизни, но могут наблюдаться и в возрасте 1 месяца. Клинические проявления НЭК варьируют в зависимости от этапов прогрессирования заболевания и включают в себя симптомы поражения ЖКТ и системные проявления (табл. 18.1, рис. 18.1, см. вклейку).

Таблица 18.1

Упрощенная классификация НЭК
по M.J. Bell с соавт. (1978), M.C. Walsh с соавт. (1986)

Фаза	Клинические проявления		
	Симптомы поражения ЖКТ	Системные проявления	Рентгенологические данные
I. Подозрения на НЭК	Непереносимость питания, застой в желудке, метеоризм	Неспецифичны (апноэ, брадикардия, вялость, лабильная температура)	Норма или некоторое вздутие петель кишечника
II. Доказанный (подтвержденный) НЭК	Вздутие живота, болезненность при пальпации, отек стенок кишки, отсутствие кишечных шумов, кровь в стуле	То же + ригидность мышц передней брюшной стенки, тромбоцитопения	Пневматоз кишки с или без газа в воротной вене, асцит
III. Далеко зашедший (прогрессирующий, хирургический) НЭК	Газообразование, распространенный отек передней брюшной стенки, индукция передней брюшной стенки, бледность кожи	Респираторный и метаболический ацидоз, нарушение дыхания, артериальная гипотензия, снижение диуреза, нейтропения, ДВС-синдром	То же + пневмоперитонеум

18.5. Диагностические критерии

Диагностические критерии НЭК Vermont Oxford Network (VON) 2013 г. включают клинические и рентгенологические признаки (табл. 18.2).

Таблица 18.2

Диагностические критерии НЭК VON (2013)

Как минимум 1 клинический признак
• желудочное содержимое окрашено кровью или желчью • вздутие живота • скрытая или явная кровь в стуле (при отсутствии трещин ануса)
и как минимум 1 рентгенографический признак
• интестинальный пневматоз • газ в гепатобилиарной системе • пневмоперитонеум

R. Sharma (2012) отметил недостатки диагностических подходов M.J. Bell с колл. и VON, так как у больного может быть тяжелый НЭК, при котором необходимо хирургическое вмешательство, но на рентгенограмме может выявляться только вздутие живота и небольшое количество газа в просвете кишечника, а интестинальный пневматоз и газ в гепатобилиарной системе могут отсутствовать.

18.6. Диагностика и дифференциальная диагностика

1. *Клиническая картина.* НЭК необходимо исключать у любого новорожденного с непереносимостью питания, вздутием живота, наличием крови в стуле. До установления диагноза исключают энтеральную нагрузку (лечебно-диагностическая процедура). НЭК у глубоко недоношенных детей с массой при рождении менее 1500 грамм необходимо дифференцировать от двух других, нозологически самостоятельных

заболеваний – спонтанной перфорации кишечника и синдрома задержки отхождения мекония (меконеальной кишечной непроходимости). Различия между данными заболеваниями представлены в табл. 18.3.

Таблица 18.3

Дифференциальная диагностика НЭК, спонтанной перфорации кишечника и меконеальной кишечной непроходимости у недоношенных детей

Признак	НЭК	СПК	МКН
Частота у детей с ЭНМТ и ОНМТ	7–10%	2–3%	Неизвестна
Факторы риска	Гипоксия/ишемия, ОАП, инфекция, раннее энтеральное питание	Раннее использование дексамета-зона, индометацина, ОАП	Кесарево сечение, сахарный диабет, использование сульфата магния у матери, ИВЛ, ВЖК, седация
Некроз	Да	Нет	Нет
Пневматоз кишечной стенки	Да	Нет	Нет
Возраст начала	2–6-я неделя	4–14-й день (в среднем 6–12-е сутки)	0–14-й день (в среднем 3–6-е сутки)
Общее состояние	Тяжелое	Тяжелое, но легче, чем при НЭК	Относительно стабильное
Воспалительные маркеры	Да	Да	Нет

Примечания: НЭК – некротизирующий энтероколит, СПК – спонтанная перфорация кишечника, МКН – меконеальная кишечная непроходимость.

2. Лабораторные исследования:

а) клинический анализ крови, проводится каждые 12–24 часа до стабилизации показателей, могут определяться норма, лейкоцитоз со сдвигом влево, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;

б) биохимический анализ крови: нестабильность концентрации уровня глюкозы; уровень С-реактивного белка, прокальцитонина может быть повышен или нормальным; каждые 12-24 часа до стабилизации показателей исследуется уровень электролитов (гипонатриемия/гипернатриемия, гиперкалиемия);

в) микробиологическое исследование до начала антибактериальной терапии – бактериологическое исследование образцов крови, мочи, кала, спинномозговой жидкости;

г) КОС и газы крови – метаболический или смешанный респираторный и метаболический ацидоз;

д) коагулограмма – увеличение протромбинового времени, частичного тромбопластинового времени, снижение уровня фибриногена, увеличение уровня продуктов деградации фибрина (маркер ДВС-синдрома);

е) анализ кала на скрытую кровь.

3. Инструментальные методы обследования:

а) обзорная рентгенография органов брюшной полости (с целью выявления перфорации кишки) проводится каждые 6–8 часов в острой стадии, обнаруживаются (рис. 18.2, см. вклейку):

- аномально повышенное количество газа в кишке;
- признаки кишечной непроходимости;
- дилатация петель кишечника;
- утолщение и пневматоз (скопление пузырьков газа в субсерозном слое) кишечной стенки;
- газ в воротной вене;
- при развитии перфорации кишечной стенки определяется свободный газ в брюшной полости в виде «серпа» под правым и/или левым куполом диафрагмы на прямой рентгенограмме, выполненной в вертикальном положении больного, или под передней брюшной стенкой на рентгенограмме в переднезадней проекции, выполненной лежа на спине (симптом «футбольного мяча»);

б) УЗИ брюшной полости – при развитии перфорации позволяет визуализировать свободный газ и жидкость; позволяет увидеть формирующиеся абсцессы, снижение/отсутствие перистальтической активности; оценить кровоток в кишечной стенке (при НЭК может быть нормальным, увеличенным, отсутствовать);

в) лапароцентез при подозрении на скрытую перфорацию при отсутствии свободного газа на рентгенограмме, показаниями к диагностическому лапароцентезу являются появление свободной жидкости в брюшной полости +1 из следующих признаков: эритема передней брюшной стенки, клиническое ухудшение состояния, пальпируемое образование в ЖКТ. О высокой вероятности перфорации кишечника свидетельствует получение мутной, желто-коричневой или зеленоватой жидкости в объеме более 0,5–1 мл с большим количеством лейкоцитов в ней, обнаружении в ней внеклеточных бактерий при окрашивании по Граму;

4. *Консультация хирурга.*

18.7. Лечение

1. *Питание.* Энтеральная пауза (принцип «ничего в рот») назначается на 2–14 дней в зависимости от фазы НЭК (I фаза – 2–3 суток; II фаза – 7–10 суток; III фаза – 10–14 суток), проведение полноценного парентерального питания, обеспечивающего все потребности организма, из расчета физиологической потребности для срока гестации и возраста. Парентеральное питание исключается в условиях шока, гипотонии, инфекционного токсикоза и декомпенсированного метаболического ацидоза до коррекции нарушений и достижения стабильного состояния. Энтеральное питание возобновляется не ранее 7–10 дней от начала терапии при стабилизации состояния, разрешении пареза кишечника, при отсутствии УЗИ-признаков активного воспаления, наличии самостоятельного стула в трофическом объеме 10 мл/кг/сутки

с медленным наращиванием объема 5–10–25 мл/кг/сутки, предпочтительно использование лечебных молочных смесей на основе аминокислот, либо высокогидролизированных белков молочной сыворотки (обычно такие смеси используются в диетотерапии аллергии на белки коровьего молока, поэтому их название часто это отражает, например NAN АНТИАЛЛЕРГИЯ) в течение первого месяца после введения энтерального питания с последующим переводом ребенка на смесь, соответствующую его гестационному возрасту и показателям физического развития.

2. Консервативное лечение:

а) декомпрессия желудка при помощи аспирации содержимого через орोगастральный зонд;

б) респираторная поддержка по показаниям (нельзя применять постоянное положительное давление в дыхательных путях, СРАР, поскольку оно вызывает растяжение кишечника и ухудшает его перфузию);

в) стабилизация гемодинамики (объемзамещающая терапия, инотропы, вазопрессоры), инфузионная терапия (увеличение объема инфузионной терапии необходимо в случае появления патологических потерь со стулом и отделяемым из желудка, пареза кишечника, лихорадки), установка периферического катетера вместо пупочного, поддержание уровня диуреза 1–3 мл/кг/ч;

г) коррекция ДВС-синдрома (свежезамороженная плазма, криопреципитат);

д) антибактериальная терапия (стартовая комбинация ампициллин + гентамицин, при перфорации кишечника + метронидазол или клиндамицин) в течение 10–14 дней.

3. Хирургическое лечение по показаниям. Абсолютное показание – перфорация и/или некроз кишечника; относительные – отек, гиперемия и/или цианоз передней брюшной стенки; ригидность передней брюшной стенки, наличие газа в воротной вене, дилатация петель кишки на рентгенограммах; ухудшение клинического состояния. Возможно проведение

резекции некротизированных сегментов кишки, выведения стомы с последующим формированием реанастомоза через 8–12 недель. Сегментарную резекцию с формированием первичного анастомоза выполняют при поражении небольшого участка кишки. У нестабильных недоношенных детей с весом менее 1500 грамм перед плановой санационной лапаротомией возможно первичное временное размещение дренажа.

18.8. Профилактика

1. Снижение риска ишемии кишечной стенки – борьба с гиповолемией, гипоксией и гипотензией.

2. Назначение антибактериальной терапии новорожденным, особенно недоношенным, по строгим показаниям. Необходимо помнить, что риск НЭК увеличивает каждый день антибиотикотерапии на 20%, антибиотикотерапия продолжительностью более 10 суток – в 3 раза.

3. Раннее трофическое питание (10 мл/кг/сутки), медленное увеличение энтеральной нагрузки.

4. Питание нативным или донорским грудным молоком, которое содержит большое количество иммунопротективных факторов (макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, фактор, активирующий тромбоциты и др.).

5. Энтеральное введение пробиотиков недоношенным детям (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus* GG).

6. Перспективные методы: применение лактоферрина, пребиотиков.

18.9. Прогноз

Рецидив НЭК встречается в 5 % случаев. Исходы НЭК: синдром «короткой кишки» (25 %) после операции резекции кишки, синдром мальабсорбции (10 %), формирование стенозов кишечника в зонах наибольшего поражения кишечной

стенки в период 1–3 месяца после заболевания (30%). Летальность составляет 20–30 % в зависимости от тяжести НЭК и протяженности участка некроза кишечника, массы тела при рождении и ГВ, а у нуждающихся в оперативном лечении – 50–60 %.

Рекомендуемая литература к главе 18

1. Хирургические болезни недоношенных детей: национальное руководство / под ред. Ю.А. Козлова, В.А. Новожилова, А.Ю. Разумовского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 329–438.

2. Дорофеева Е.И., Грошева Е.В., Нароган М.В. и др. Некротизирующий энтероколит. Мекониевый илеус недоношенных: в 2 т. – Т. 2. // Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 611–631.

ГЛАВА 19

СИНДРОМ АСПИРАЦИИ МЕКОНИЯ

19.1. Определение и эпидемиология

Синдром аспирации мекония (САМ) – развитие дыхательной недостаточности у новорожденных в результате поступления мекония в дыхательные пути в антенатальном и/или интранатальном периоде.

Меконий присутствует в амниотической жидкости у 3–20 % доношенных новорожденных и у 48 % рожденных после 42-й недели гестации. При этом клинические признаки САМ развиваются только у 5–9 % новорожденных, родившихся через мекониальные амниотические воды, из которых около 30–50 % требуют интубации трахеи, проведения пролонгированной ИВЛ и терапии легочной гипертензии. У новорожденных с ГВ менее 34 недель частота случаев нахождения мекония в околоплодных водах составляет около 4–5 %. Частота встречаемости САМ значимо выше в странах Юго-Восточной Азии, Африки, Океании и у коренного населения Австралии. Помимо этого, факторами риска развития САМ являются переносимость, курение матери, преэклампсия, осложненная внутриутробной гипоксией, прием лекарственных препаратов, длительный безводный период и хориоамнионит.

19.2. Этиология

Меконий – это содержимое кишечника плода, первородный кал. Слово меконий происходит от греческого «*mekonion*», что означает сок мака – опиум. Аристотель использовал это название по аналогии между присутствием мекония в амниотической жидкости и сонливостью или депрессией новорожденных, полагая, что эта субстанция поддерживает сон плода в матке. Хотя меконий присутствует в

кишечнике плода к возрасту 10-16 недель гестации, пассаж мекония в околоплодные воды редко происходит до 34 недель и чаще встречается после 37 недель беременности, что связано с отсутствием перистальтической активности кишечника и тонической контрактурой анального сфинктера у плода на ранних сроках беременности. Частота пассажа мекония повышается при увеличении ГВ и связана с миелинизацией нервных волокон, повышением парасимпатического тонуса и увеличением концентрации мотилина (пептида, который стимулирует сокращение кишечной мускулатуры). Меконий из-за своей вязкости, тонуса сфинктера, низкой перистальтики находится в кишечнике у плода до рождения, поэтому внутриутробное отхождение мекония чаще всего связано с гипоксией, при которой происходит спазм сосудов брыжейки, усиление перистальтики кишечника, расслабление анального сфинктера и выход мекония в околоплодные воды.

Фетальная гипоксия стимулирует внутриутробные дыхательные движения, возникает дыхание типа «гаспинг», при котором удлиняется вдох и резко редуцируется выдох, что способствует внутриутробной аспирации мекония. К факторам, способствующим внутриутробному пассажу мекония и его аспирации, относятся экстрагенитальная патология и вредные привычки матери (гестоз, сердечно-сосудистая патология, хронические болезни легких, почек, сахарный диабет, табакокурение и наркомания), которые способны вызвать фетоплацентарную недостаточность, задержку внутриутробного роста и гипоксию плода. Кроме этого, риск САМ увеличивается при переносенной беременности, аномалиях родовой деятельности, обвитии пуповины.

19.3. Патогенез и патоморфология

Меконий представляет собой вязкую субстанцию, состоящую из амниотической жидкости, холестерина, желчных кислот и солей, мукополисахаридов, панкреатических

ферментов, смазки, лануго, слущенных клеток и других органических веществ. Ведущими механизмами патогенеза САМ являются следующие.

1. Обструкция дыхательных путей и нарушение транспорта газа к терминальным отделам респираторного тракта. Обструкция может быть полной и частичной. В первом случае формируется ателектаз и происходит нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений по типу легочного шунта с развитием тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности. В случае частичной обструкции вероятно развитие синдрома «воздушных ловушек» вследствие экспираторного закрытия бронхиол с последующим динамическим перераздутием альвеол. При проведении эндотрахеальной ИВЛ развивается феномен auto-РЕЕР, который часто является причиной непреднамеренного увеличения давления в дыхательных путях и осложнений в виде синдромов утечки воздуха.

2. Невоспалительные процессы (апоптоз вследствие прямого повреждения эпителия дыхательных путей и альвеолоцитов; вторичная сурфактантная дисфункция, связанная с инактивацией и нарушением синтеза сурфактанта; инактивация натриевых каналов с последующим нарушением реабсорбции фетальной легочной жидкости).

3. Воспалительный ответ (продукция биологически активных веществ – цитокинов, хемокинов, лейкотриенов и простагландинов, фосфолипазы A₂; активация системы комплемента; синтез свободных радикалов; повреждение эпителия и пропотевание жидкости и белка в интраальвеолярное пространство).

4. ПЛГН. Внутритрубная гипоксия, аспирация мекония, последующие нарушения газообмена и КОС (гипоксемия, гиперкарбия, ацидоз) повышают тонус сосудов легких, способствуют гипертрофии мышечного слоя легочных артерий, в результате чего поддерживается стойкий фетальный кровоток.

При пролонгированной аспирации мекония смазка кожи, ногти и пальцы младенца окрашены меконием. Легкие тяжелые и цианотичные, также могут быть окрашены в желто-зеленый цвет. Поверхность органа отечна, на поверхности органа и субплеврально обнаруживаются петехиальные геморрагии. Дыхательные пути заполнены жидкостью, которая содержит меконий и нередко кровь. Меконий часто обнаруживается также в пищеводе, желудке и верхней части кишечника. При микроскопии в терминальных дыхательных путях также обнаруживается меконий и амниотические чешуйки, которые могут сохраняться в течение нескольких недель после рождения. Интерстициальный отек, геморрагические изменения легочной паренхимы, гиалиновые мембраны характерны для гипоксических изменений в легком и обычно наблюдаются при САМ. Нередко обнаруживаются легочные инфаркты, содержащие меконий с гранулематозной реакцией вокруг, разрывы легких с эмболией сосудов меконием. В пре- и интраацинарных легочных артериях обнаруживают гипертрофию меди, наблюдается маскуляризация легочных сосудов до уровня альвеол. Если ребенок длительно находился на ИВЛ, гистологические изменения могут напоминать классическую форму БЛД. Меконий в околоплодных водах снижает их противовоспалительные свойства. Поэтому сочетание меконияльной аспирации и инфекционного поражения легких, например, стрептококковой инфекции, может создать комбинированную морфологическую картину аспирации и инфекции, а дыхательные нарушения приобрести агрессивный характер течения.

19.4. Клиническая картина

Младенцы с САМ обычно рождаются на сроке беременности после 37–39 недель. При рождении после 40 недель имеют признаки переносимости: длинные ногти, мацерацию кожных покровов, дистрофию пупочного канатика. При

внутриутробной аспирации мекония ногти и кожные покровы могут быть окрашены в цвет от зеленого до желтого и коричневого. Обычно дети с САМ при рождении имеют низкие значения по шкале Апгар. Около половины младенцев нуждаются в ИВЛ в первые минуты после рождения, что может быть связано как с фактом тяжелой обструкции дыхательных путей, так и с вторичной дыхательной недостаточностью, возникшей в связи с острой гипоксией. Риск тяжелого течения САМ увеличивается при родах путем операции кесарева сечения, нарушении сердечного ритма плода, низких значениях оценки по шкале Апгар через 5 минут после рождения.

Клинические симптомы САМ включают цианоз, тахипноэ, шумное дыхание, раздувание крыльев носа, втяжение межреберных промежутков и подреберий, увеличение грудной клетки в переднезаднем размере. При аускультации выслушивается жесткое дыхание, которое может быть локально или диффузно ослабленным, распространенные влажные и сухие хрипы.

Синдром утечки воздуха является наиболее частым осложнением САМ. Возникновение пневмоторакса, пневмомедиастинума и пневмоперитонеума, объединяемых в синдром утечки воздуха, у младенцев с САМ наблюдается с частотой 15–20 %, при использовании ИВЛ частота повышается до 50 %. При возникновении пневмоторакса при аускультации дыхание на пораженной стороне резко ослаблено, отмечается резкое ухудшение состояния пациента за счет нарушения гемодинамики. При этом можно наблюдать асимметрию грудной клетки, нарушение экскурсии и вздутие живота. Пневмоторакс может быть двусторонним и напряженным. Интерстициальная эмфизема легких при аспирации мекония встречается редко и, как правило, является следствием длительного проведения ИВЛ с агрессивными параметрами (высокие МАР, дыхательный объем, FiO_2).

Другим тяжелым осложнением САМ является ПЛГН, которая развивается у 10–35 % младенцев с данным видом

аспирации и считается одной из основных причин неблагоприятного исхода. Для тяжелой легочной гипертензии характерен распространенный цианоз, несмотря на респираторную поддержку, при аускультации сердца обычно выслушивается акцент второго тона и систолический функциональный шум трикуспидальной регургитации. Увеличение печени, которое определяется при пальпации живота, обычно связано с низким стоянием правого купола диафрагмы в связи с выраженной легочной гиперинфляцией (вздутием легких), а также с правожелудочковой сердечной недостаточностью.

19.5. Диагностика

Диагностическими критериями САМ считаются:

- наличие мекония в амниотической жидкости;
- респираторные нарушения, появившиеся в первые часы жизни;
- необходимость в респираторной поддержке (кислород, СРАР, ИВЛ);
- исключены другие причины дыхательной недостаточности.

Необходимо помнить, что наличие мекония в трахее – признак не достаточный и не необходимый для постановки диагноза САМ. При диагностике САМ необходимо учитывать диагностические критерии перинатальной асфиксии (см. п. 3.5).

По G.M. Cleary и T.E. Wiswell (1998), степень тяжести САМ оценивается на основании потребности в респираторной поддержке сразу после рождения: при легкой аспирации требуется $FiO_2 < 0,4$ в течение 48 часов; при умеренной тяжести – потребность в терапии $FiO_2 > 0,4$ более 48 часов, отсутствуют осложнения; при тяжелом течении болезни – необходимость в ИВЛ более 48 часов, САМ осложняется легочной гипертензией и синдромом утечки воздуха.

При подозрении на САМ новорожденным необходимы мониторинг гликемии, КОС и газов крови, артериального давления, уровня SpO_2 , основных электролитов, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография грудной клетки. В ряде случаев полезными инструментами мониторинга газового состава крови могут служить транскутанный анализ PaO_2 и $PaCO_2$, а также капнометрия. В случаях тяжелого течения САМ, требующего проведения эндотрахеальной ИВЛ, массивной инотропной и вазопрессорной терапии и сопровождающегося тяжелыми нарушениями КОС, рекомендовано проведение парентерального питания до стабилизации показателей витальных функций.

Классическими рентгенологическими признаками САМ считаются генерализованное повышение прозрачности легких в результате резкой гиперинфляции легочной ткани и распространенные неоднородные инфильтративные затенения (рис. 19.1 на вклейке). Различие механизмов, вовлеченных в патогенез болезни, приводит к широким вариациям рентгенологической картины: рентгенограмма с минимальными изменениями, распространенные субсегментарные ателектазы и дистелектазы, признаки интерстициального отека, плевральный выпот, пневмомедиастинум и пневмоторакс. Обычно разрешение рентгенологических изменений происходит медленнее, чем улучшение клинических симптомов. Рентгенологический метод является «золотым стандартом» в диагностике синдромов утечки воздуха. Однако в настоящее время с успехом используется ультразвуковая диагностика как поражений, связанных непосредственно с САМ, так и его осложнений (пневмоторакс), что позволяет значительно снизить лучевую нагрузку.

В клиническом анализе крови часто присутствует лейкоцитоз, который может быть следствием влияния различных факторов: воспалительной реакции вследствие аспирации, стрессорной реакции при перинатальной асфиксии, сопутствующей перинатальной инфекции. Тромбоцитопения

нередко наблюдается у младенцев с ПЛГН и находящихся на ИВЛ.

Исследование КОС и газов крови выявляет гипоксемию и респираторный ацидоз. При легком течении САМ уровень PaCO_2 может быть ниже нормы вследствие гипервентиляции. При тяжелом течении болезни, возникновении синдрома утечки воздуха уровень PaCO_2 повышается. Стойкая гипоксемия сопровождается гиперлактатемией и смешанным ацидозом, преимущественно за счет метаболического компонента.

ЭКГ обязательно должна быть выполнена у младенцев с САМ. Это исследование позволяет диагностировать ишемические нарушения в миокарде. ЭхоКГ необходима для оценки сократимости сердечной мышцы в динамике и диагностики легочной гипертензии. ЭхоКГ позволяет определить волемический статус ребенка и персонифицировать программу инфузионной терапии, а также дифференцировать респираторную патологию и «синие» ВПС.

19.6. Лечение

Подход к оказанию помощи в родовом зале новорожденным с мекониальными околоплодными водами должен быть дифференцированным. При выявлении признаков дистресса плода и установке факта наличия околоплодных вод, окрашенных меконием, в родовой зал должна быть приглашена команда врачей-неонатологов, обладающих навыками интубации и санации трахеи, а также проведения ИВЛ и комплекса сердечно-легочной реанимации. Кроме того, необходимо наличие дыхательной аппаратуры, средств аппаратного мониторинга и всех необходимых инструментов и расходных материалов.

В настоящее время не рекомендуется рутинная санация ротоглотки после рождения головки плода. Это не снижает риск развития дыхательной недостаточности и тяжести течения САМ. Рутинная интубация и санация трахеи через

эндотрахеальную трубку не проводится если у ребенка частота сердечных сокращений более 100 ударов в минуту, спонтанное дыхание адекватное, а тонус мышц удовлетворительный. Лаваж желудка с целью предупреждения регургитации и аспирации также не рекомендован. Младенцы с риском развития САМ и имеющие симптомы респираторного дистресса направляются в ОРИТ.

Ведущими направлениями интенсивной терапии у новорожденных с САМ являются стабилизация респираторной функции и восстановление газового гомеостаза, нормализация КОС, стабилизация гемодинамики, поддержание водно-электролитного баланса, раннее начало энтерального питания, церебропротекция и развивающий уход.

Возбуждение, характерное для доношенных младенцев с респираторными нарушениями, потребность в проведении санации трахеи могут быть стимулами, провоцирующими легочную вазоконстрикцию, шунтирование крови справа налево, гипоксию и ацидоз. Кроме того, агитация может стать причиной десинхронизации с аппаратным дыханием и способствовать возникновению вентилятор-ассоциированных повреждений легких вследствие баро- и волюмотравмы. Стратегия минимального вмешательства, рациональное использование седации, оптимальный температурный режим и реализация принципов развивающего ухода способствуют эффективному купированию кардиореспираторных нарушений и уменьшению потребности в респираторной поддержке. Важными компонентами интенсивной терапии являются позиционная терапия и строго дифференцированный подход к санации трахеи с использованием закрытых аспирационных систем.

Рутинное использование антибиотиков при САМ не рекомендуется. Установлено, что профилактическое назначение антибиотиков не уменьшает частоту развития инфекции у детей с мекониевой аспирацией. На практике при рождении в случае, если трудно исключить неонатальную инфекцию, как правило, антибактериальное лечение назначается (первая

линия терапия – ампициллин с гентамицином), и при отсутствии положительного высева из крови и трахеи антибиототики отменяются через 48–72 часов после начала терапии.

В настоящее время нет доказательств эффективности ГКС при САМ. Для определения показаний для стероидной терапии, уточнения дозы, времени начала и продолжительности терапии, путей введения и побочных эффектов необходимы дополнительные исследования.

Младенцы с легким и среднетяжелым САМ обычно нуждаются в кислородотерапии для достижения SpO_2 более 95 % и PaO_2 более 80 мм рт. ст. Наиболее часто с этой целью используются низкопоточные назальные канюли, поток кислорода не более 2 л/мин. Использование высокой концентрации кислорода без расправляющего давления (кислородная палатка) недопустимо, так как при полном замещении дыхательной смеси на кислород риск коллапса альвеол значительно увеличивается. Кроме того, необходимо помнить о токсических эффектах кислорода.

Вопрос о целесообразности использования СРАР и неинвазивной вентиляции легких (высокопоточная кислородотерапия, неинвазивная перемежающаяся вентиляция легких, двухуровневая вентиляция, неинвазивная высокочастотная вентиляция) у новорожденных с САМ в настоящее время остается открытым. Использование постоянного давления в дыхательных путях обосновано патогенетически, так как при этом, с одной стороны, снижается риск экспираторного закрытия дыхательных путей и формирования «воздушных ловушек», а с другой – увеличивается функциональная остаточная емкость легких (ФОЕЛ) и стабилизируется оксигенация. Однако у детей с выраженной дыхательной недостаточностью неинвазивная респираторная поддержка может иметь низкую эффективность по причине чрезмерного возбуждения и флюктуаций МАР. Именно поэтому неинвазивная вентиляция может быть рекомендована детям со среднетяжелым респираторным дистрессом, имеющим адекватную толерантность к

проводимой респираторной терапии. Новорожденным, у которых сохраняются выраженная гипоксемия (PaO_2 менее 50 мм рт. ст.), гиперкапния (PaCO_2 более 60 мм рт. ст.) или ацидоз (рН менее 7,25), при увеличении потребности в кислороде более 60 % необходима интубация трахеи и начало ИВЛ. Новорожденные, имеющие тяжелый САМ, сопровождающийся выраженной обструкцией дыхательных путей, требуют ИВЛ сразу после рождения.

Целью проведения ИВЛ является нормализация показателей газообмена при минимальных значениях дыхательного объема и FiO_2 , а также минимизация воздействия положительного давления в дыхательных путях на системную и интраторакальную гемодинамику. Для этого широко используются как вспомогательные, так и принудительные режимы эндотрахеальной ИВЛ. При адекватном ритме дыхания использование триггерных алгоритмов вентиляционной поддержки способствует респираторному комфорту и уменьшает использование средств для седации и общую продолжительность ИВЛ. Механические свойства легких (податливость и сопротивляемость) у пациентов с САМ являются непостоянными. Именно поэтому важен постоянный контроль за параметрами ИВЛ и их своевременная коррекция. Алгоритмы эндотрахеальной вентиляции с двойным контролем (Volume Guarantee, PRVC), работая по принципу обратной связи, способны автоматически менять параметры ИВЛ для достижения приоритетного в условиях непостоянной респираторной механики, что снижает риск развития вентилятор-индуцированных повреждений легких и способствует стабилизации газового гомеостаза. При ведении пациентов с САМ на традиционной эндотрахеальной ИВЛ чрезвычайно важен персонализированный подбор параметров вентиляции, который основан на показателях респираторной механики и данных графического респираторного мониторинга. Сложности подбора параметров респираторной поддержки у пациентов с САМ и высокий риск возникновения вентилятор-индуцированного повреждения связаны с негомогенным повреждением легких. Для

младенцев без легочной гипертензии достаточно сохранение рН на уровне 7,3–7,4; PaO_2 60–80 мм рт. ст. и PaCO_2 – 40–50 мм рт. ст.

В случаях увеличения потребности в параметрах ИВЛ (МАР более 10–12 см вод. ст., FiO_2 более 0,6), роста респираторных индексов целесообразно использование высокочастотной осцилляторной ИВЛ (ВЧОИВЛ). При этом может быть использована стратегия малого дыхательного объема (менее объема мертвого анатомического пространства), при которой оксигенация обеспечивается за счет постоянного давления в дыхательных путях, а элиминация CO_2 происходит благодаря аэродинамическим эффектам, возникающим вследствие наложения на это давление осцилляторных колебаний. Постоянное расправляющее давление способствует эффективному и безопасному увеличению ФОЕЛ, снижению вероятности возникновения феномена экспираторного закрытия дыхательных путей, а высокочастотные колебания обеспечивают адекватную и безопасную минутную альвеолярную вентиляцию. Комбинация ВЧОИВЛ с алгоритмами двойного контроля является современной технологией, способной защитить от гипо- или гиперинфляции в условиях изменяющихся механических свойств легких.

Одним из видов ВЧОИВЛ является интрапультмонарная пневмоперкуссия. Это метод респираторной терапии, осуществляемый посредством высокоскоростного потока газа, при котором маленькие объемы газа (менее объема мертвого анатомического пространства) подаются в дыхательные пути с высокой (регулируемой) частотой и управляемым давлением через уникальный открытый клапан («Phasitron»), реагирующий на изменение механических свойств легких. Помимо органопротективного рекрутмента, интрапультмонарная пневмоперкуссия способствует мобилизации содержимого трахеи и бронхов, что может быть использовано в случаях массивного САМ и/или гиперсекреции в дыхательных путях.

Проведенные клинические исследования использования экзогенного сурфактанта для лечения больных с САМ

показали, что он может быть эффективным в уменьшении дней нахождения на ИВЛ и кислородотерапии, необходимости использования экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). При этом показанием для проведения сурфактантной терапии является вторичный РДС, формирующийся в результате повреждения альвеолоцитов II порядка и прямого повреждения сурфактанта. Инстилляцию сурфактанта применяют с целью формирования ФОЕЛ для облегчения рекрутмента альвеол у пациентов на ИВЛ. Для рекомендаций рутинного использования сурфактанта при аспирации мекония необходимы дополнительные исследования, которые должны ответить на вопросы о времени назначения сурфактанта, оптимальной методике введения, необходимой дозе (количество и концентрация), частоте введения, возможных осложнениях. Сурфактант может быть использован в виде болюсного введения или в виде бронхоальвеолярного лаважа раствором сурфактанта с последующей активной аспирацией.

В случае рефрактерной гипоксемии и ПЛГН, осложнившихся течение тяжелого САМ, используется ингаляция NO. Оксид азота дилатирует легочные сосуды, уменьшает экстрапульмональное шунтирование и гипоксемию, снижая вентилиционно-перфузионные несоответствия расширяя легочные сосуды в аэрированных участках легкого. Использование ингаляции NO может быть более эффективным при проведении высокочастотной ИВЛ и после проведения маневра рекрутмента альвеол.

При отсутствии эффекта от использования ВЧОИВЛ и NO средством спасения младенцев с САМ является ЭКМО. Пациенты с САМ составляют 31 % популяции новорожденных, нуждающихся в ЭКМО, длительность курса обычно 4–5 дней, выживаемость больных при использовании этого метода составляет в среднем 94 %. При этом используется респираторный вариант ЭКМО, целью которого является поддержка респираторных потребностей на время восстановления функции легких и уменьшение вероятности развития вентиллятор-ассоциированного повреждения.

19.7. Профилактика

Профилактикой САМ является уменьшение частоты переносимости беременности – индукция родов после 41-й недели связана со значительным уменьшением частоты САМ по сравнению с выжидательной тактикой. Агрессивное ведение беременности при нарушениях сердечного ритма плода, связанных с внутриутробной гипоксией, также способствует уменьшению частоты САМ. Используемые профилактические стратегии малоэффективны в связи с тем, что аспирация мекония обычно происходит в пренатальном периоде.

19.8. Прогноз

Смертность от САМ составляет от 4 до 12 %. Риск неблагоприятного исхода повышается при тяжелой аспирации и появлении осложнений. Особенно опасна ПЛГН, которая осложняет аспирацию мекония и является главной причиной смертности. При изучении отдаленных последствий у детей с аспирацией мекония в периоде новорожденности обнаружена гиперреактивность дыхательных путей и высокая частота повторных обструктивных бронхитов в грудном, раннем, дошкольном и школьном возрасте. У части детей при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) отмечались необратимые обструктивные нарушения, что свидетельствует о сохраняющемся нарушении проходимости дыхательных путей после САМ, вероятно, связанном с фиброзом и облитерацией мелких дыхательных путей. Неблагоприятным исходом тяжелого САМ является облитерирующий бронхиолит.

Рекомендуемая литература к главе 19

1. Майер Р.Ф., Обладен М. Интенсивная терапия новорожденных. Доказательность и опыт / пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ, 2021. – С. 207–211.

2. Неонатология. Клинические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева, Д. С. Крючко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 228–248.

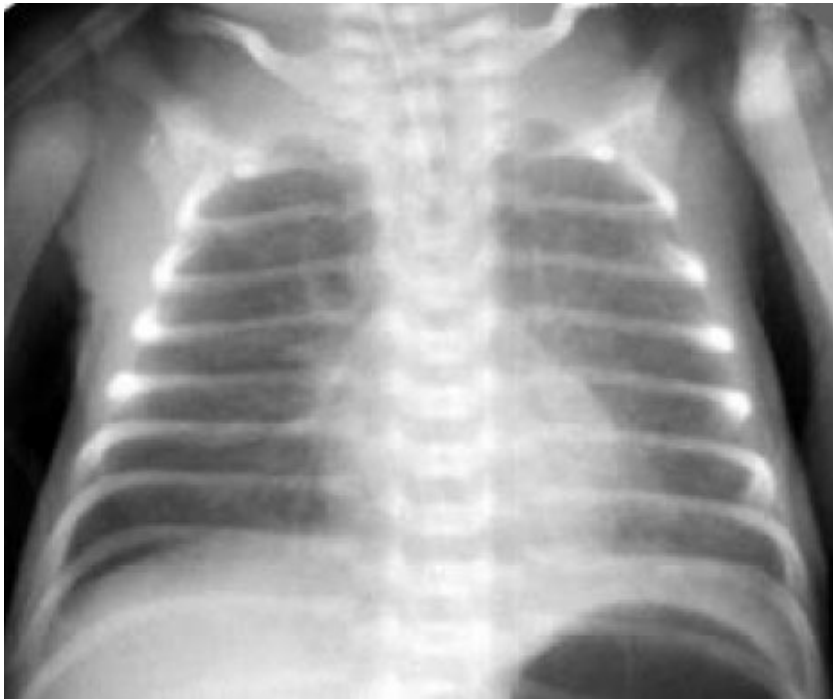
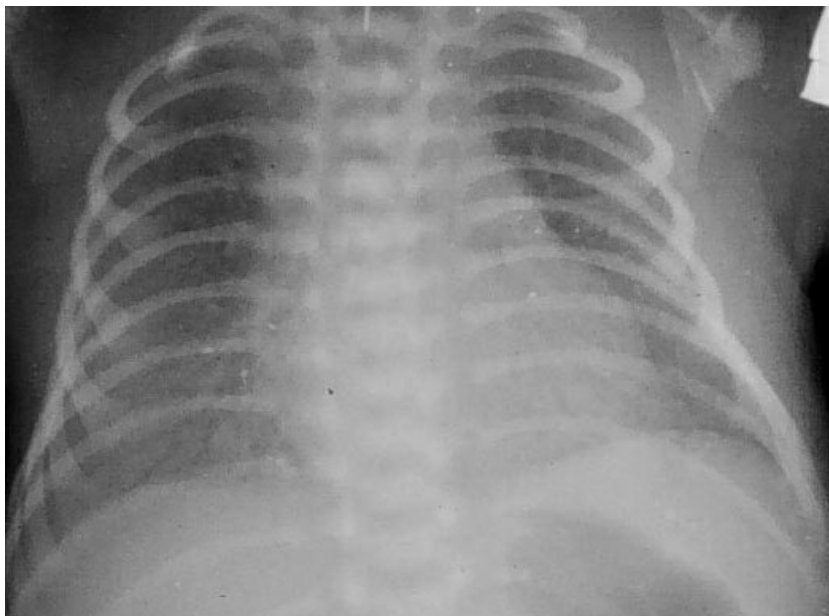


Рис. 4.1. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка с транзиторным тахипноэ новорожденного (описание в тексте)

a



b

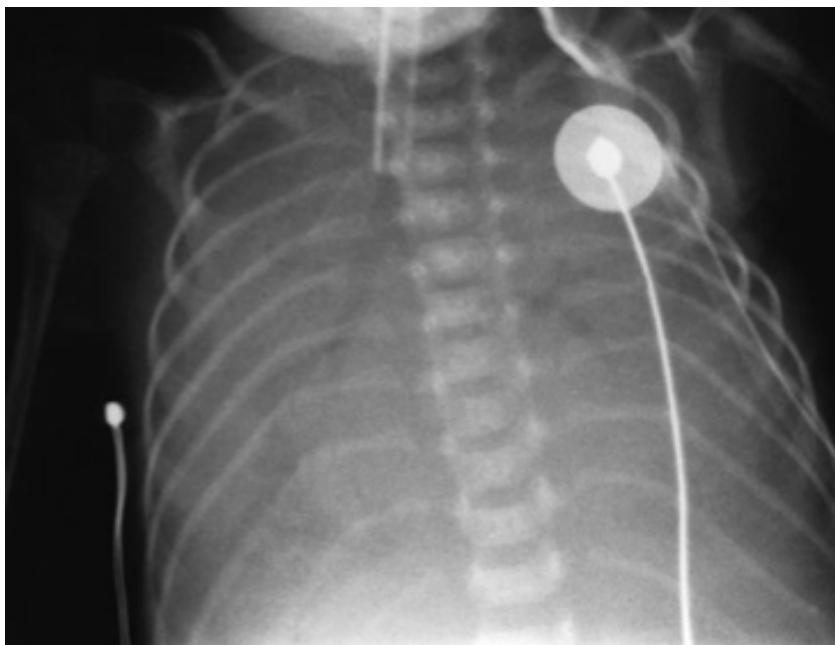




Рис. 5.1. Рентгенограммы органов грудной клетки новорожденных с пневмонией:

- а* – диффузные, нерезко выраженные зернистые инфильтративные изменения, симптом «воздушной бронхограммы»;
- б* – стрептококковая (*Streptococcus agalactiae*) пневмония: рентгенологическая картина, трудно отличимая от РДС новорожденных;
- в* – долевая стрептококковая (*Streptococcus agalactiae*) пневмония: инфильтрация в верхних отделах правого легкого, симптом «воздушной бронхограммы»

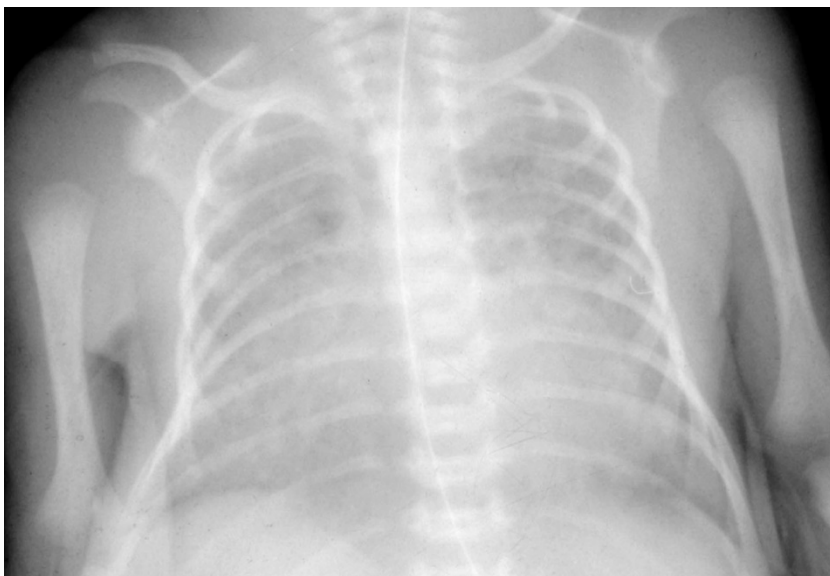
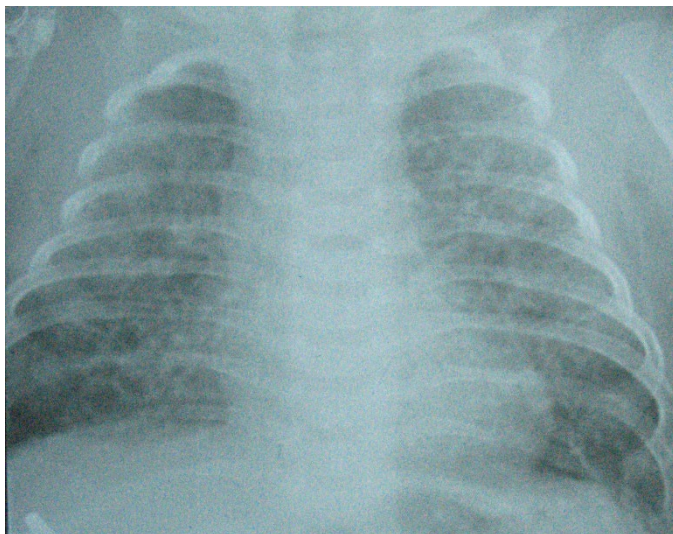


Рис. 6.2. Рентгенограмма органов грудной клетки новорожденного с респираторным дистресс-синдромом: симптомы «матового стекла» и «воздушной бронхограммы»

а



б

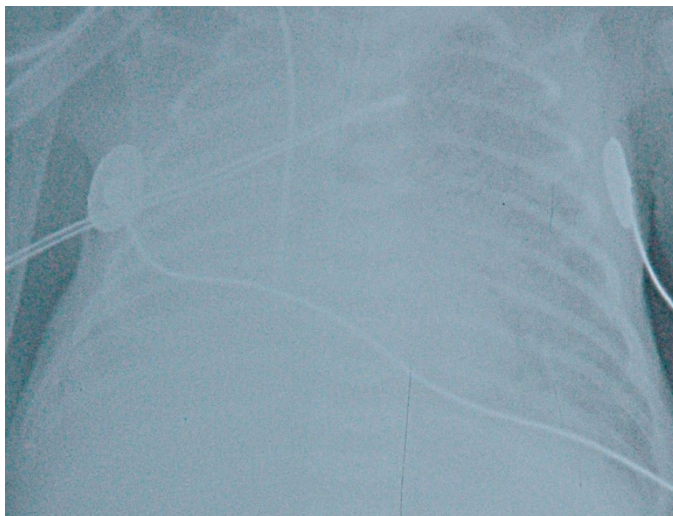


Рис. 7.2. БЛД на рентгенограммах органов грудной клетки:

а – рентгенограмма органов грудной клетки недоношенной девочки с классической формой БЛД на 24-е сутки жизни: вздутие (гиперинфляция), деформация сосудистого рисунка, лентообразные уплотнения, чередующиеся с очаговыми просветлениями;

б – рентгенограммы органов грудной клетки больной с новой БЛД, 28-е сутки жизни: гомогенное затемнение («затуманенность») легочной ткани, тень средостения отчетливо не определяется, признаков гиперинфляции, фиброза не отмечается



Рис. 9.1. Кожный геморрагический синдром у новорожденных с геморрагической болезнью

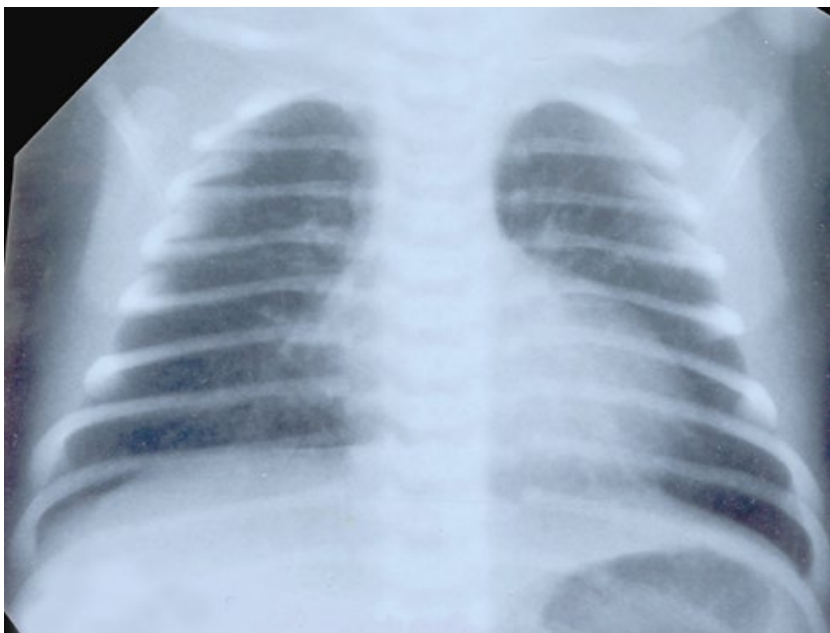


Рис. 10.3. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента с ТМА (пояснения в тексте)

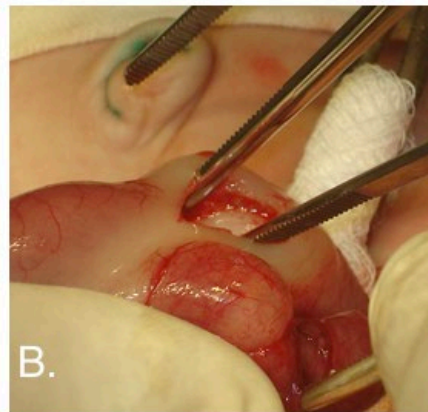
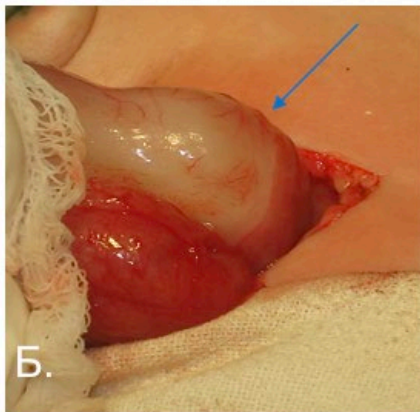
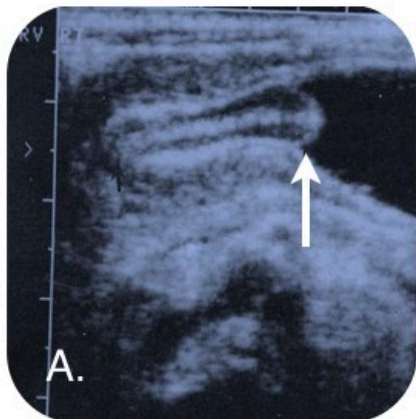


Рис. 12.1. Гипертрофический пилоростеноз: А – ультразвуковое исследование (стрелка – гипертрофированный привратник); Б – интраоперационная фотография (стрелка – макроскопическая картина гипертрофированного привратника при ГПС); В – интраоперационная фотография выполненной экстрамукозной пилоромиотомии

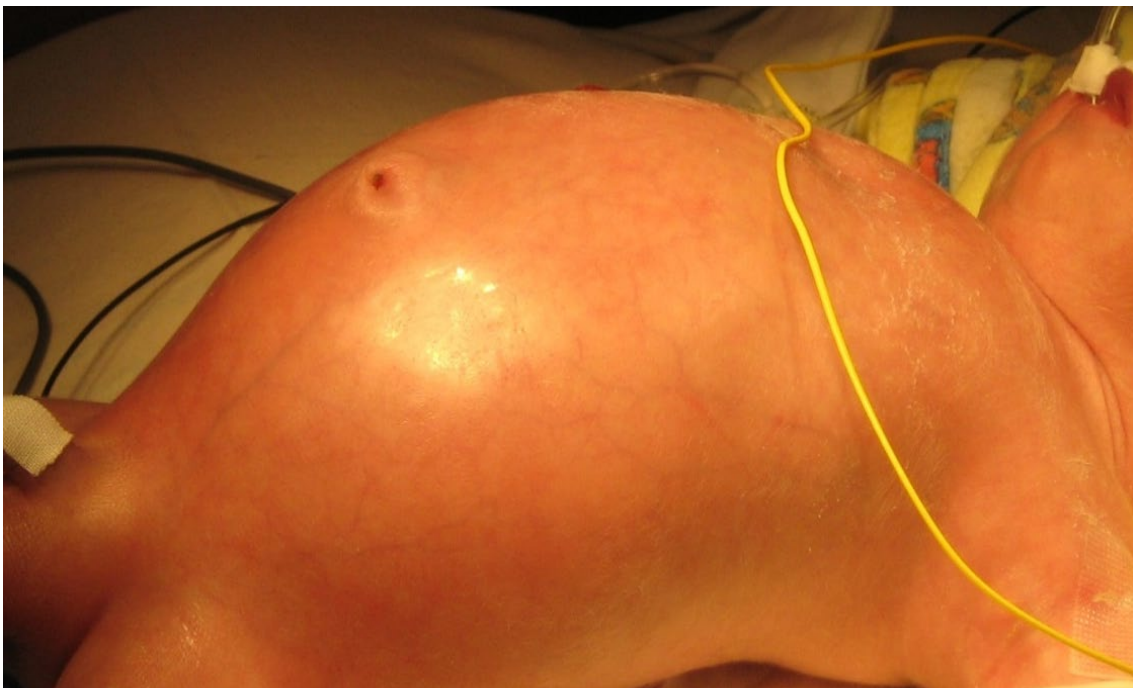


Рис. 18.1. Некротизирующий энтероколит: вздутие передней брюшной стенки

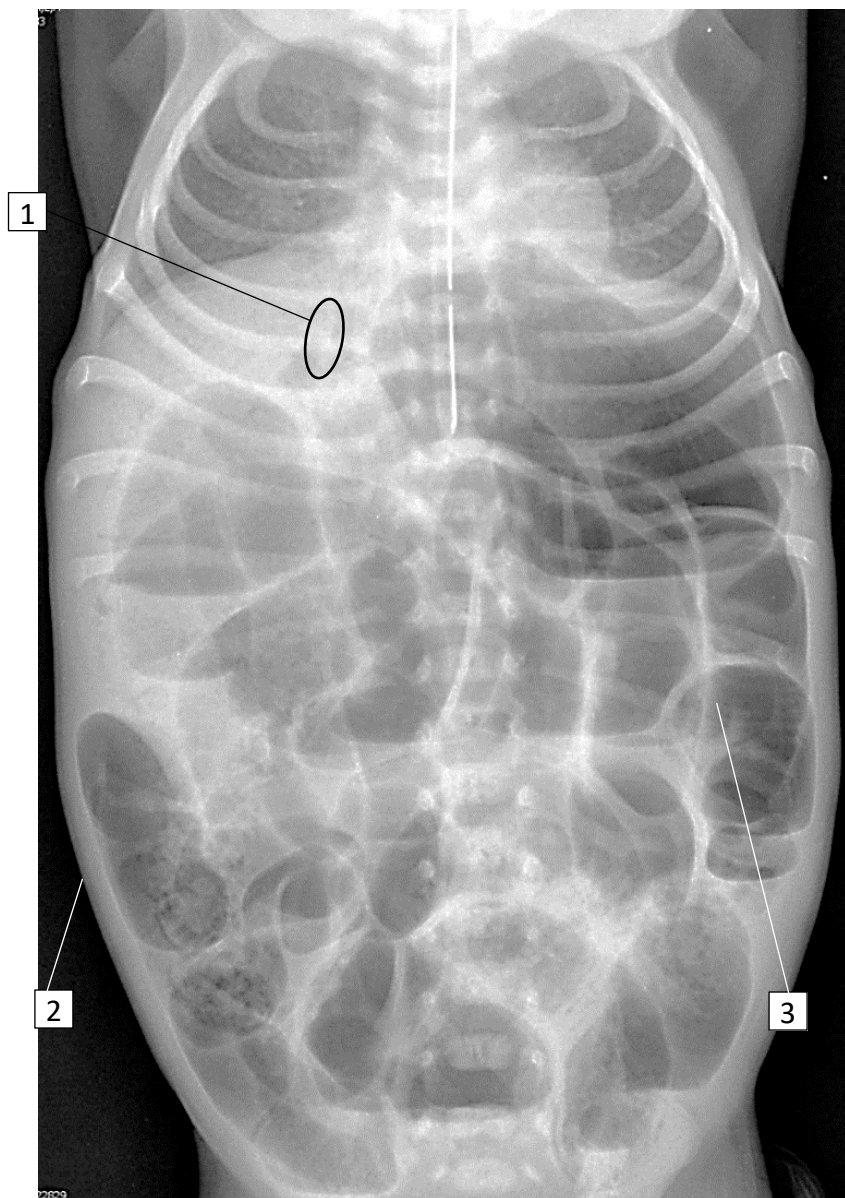


Рис. 18.2. Обзорная рентгенограмма брюшной полости ребенка с НЭЖ в прямой проекции: статичная, неподвижная, растянутая газом расширенная толстая кишка (1), пневматоз кишечной стенки (2), воздух в портальной системе (3)

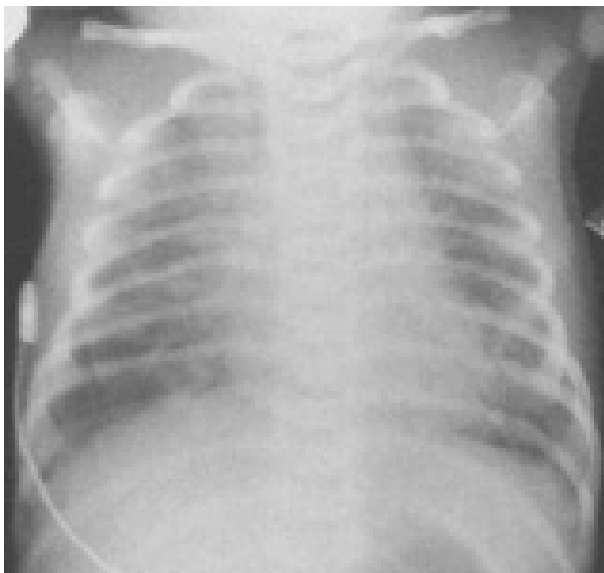


Рис. 19.1. Рентгенограмма ребенка с САМ: распространенные несимметричные неоднородные инфильтративные затенения на фоне вздутия легочной ткани

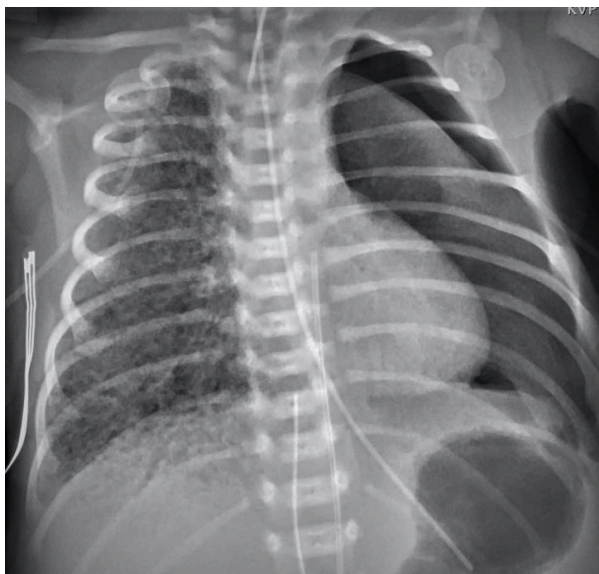


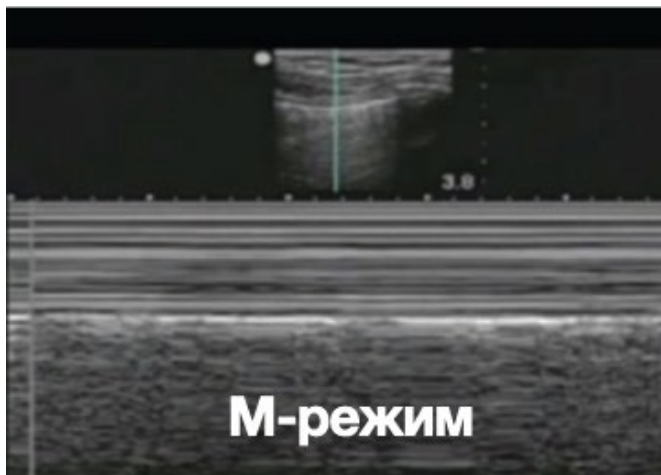
Рис. 20.1. Диффузная форма ИЛЭ, осложненная пневмотораксом *слева*. Симптом «соли и перца» *справа*
[\[https://radiopaedia.org/articles/pulmonary-interstitial-emphysema\]](https://radiopaedia.org/articles/pulmonary-interstitial-emphysema)



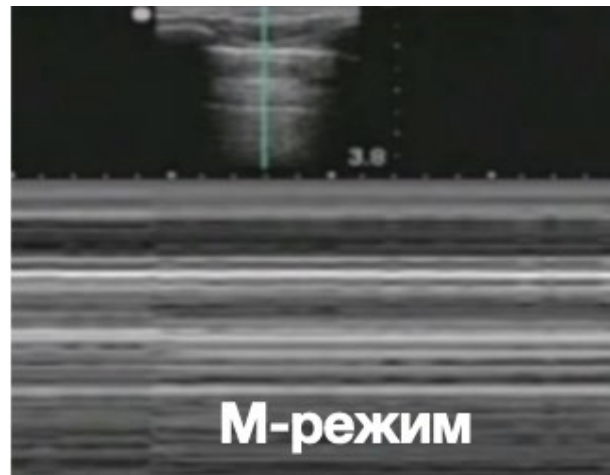
Рис. 20.2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки новорожденного ребенка, перенесшего тяжелую меконеальную аспирацию, длительно находившегося на ИВЛ: воздушные полости с пристеночными точечными линейными структурами, представляющими собой сосудисто-бронхиальный пучок (персистирующая ИЛЭ)



Рис. 20.3. Метод трансллюминации. Левосторонний пневмоторакс [Panigrahy N. с соавт., 2018].



Норма: симптом «галечного пляжа»



Пневмоторакс: симптом «штрих-кода»

Рис. 20.4. Ультразвуковое исследование легких. М-режим. V-VIII межреберье.
Норма (*слева*) и пневмоторакс (*справа*) [Panigrahy N. с соавт., 2018]

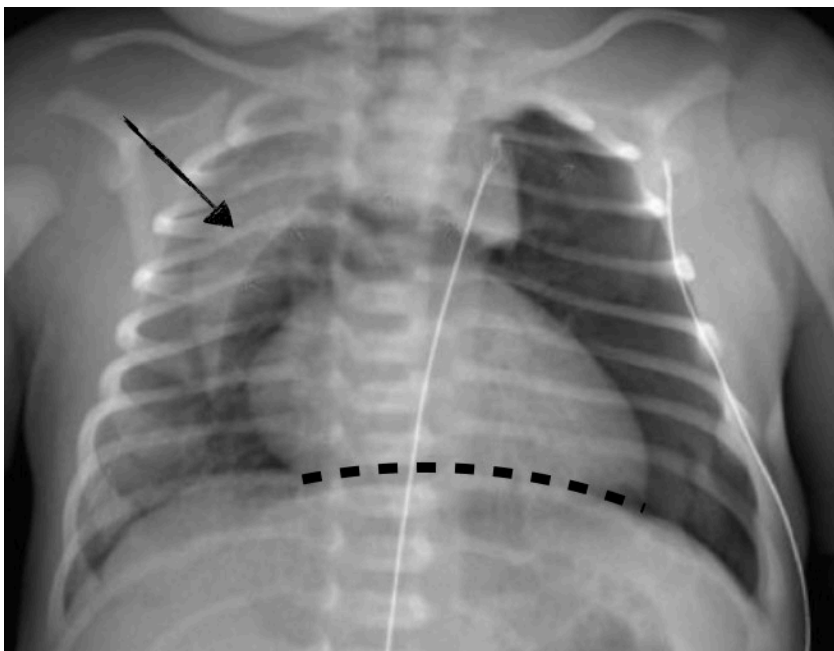
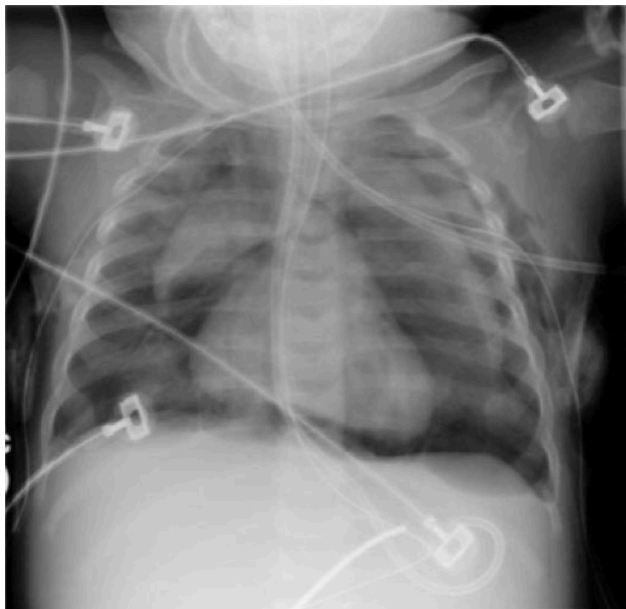
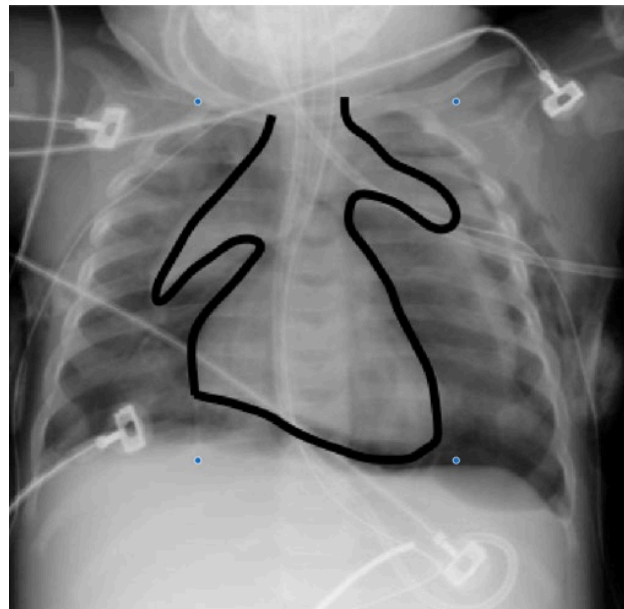


Рис. 20.5. Пневмомедиастинум. Пунктирной линией показано отсутствие воздуха на границе между тенью сердца и диафрагмы. Стрелкой отмечен приподнятый тимус – симптом «паруса»



a



б

Рис. 20.6. Пневмомедиастинум:

a – симптом «паруса»; *б* – симптом «крыльев ангела»



Рис. 20.7. Газ в перикардиальной полости при плевмоперикарде. Полоска газа отделяет тень сердца от тени диафрагмы – симптом «олеола» [<https://radiopaedia.org/articles/pneumopericardium>].



Рис. 21.1. Перианальный дерматит. Аллергический контактный дерматит на подгузники (воспаление на бедрах в местах прилегания резинки подгузника)



Рис. 21.2. Кандидоз аногенитальной области



Рис. 21.3. Пиодермия аногенитальной области



**Рис. 21.4. Катаральный омфалит.
Микробная экзема умбиликальной области**



Рис. 21.5. Поверхностная гемангиома у грудного ребенка



**Рис. 21.6. Неонатальная волчанка.
Сливная эритема вокруг глаза («глаза совы»)**



Рис. 22.1. Сальные кисты (*milia*) на носу у новорожденного ребенка



Рис. 22.2. Акне у новорожденного ребенка



Рис. 22.3. Акне грудных детей (младенческие акне)



Рис. 22.4. Гнейс и себорея у грудного ребенка



Рис. 22.5. Себорейный дерматит у грудного ребенка



Рис. 23.1. Буллезное импетиго стафилококкового генеза



Рис. 23.2. Везикулопустулез



Рис. 23.3. Псевдофурункулез Фингера



Рис. 23.4. Эксфолиативный дерматит Риттера



Рис. 23.5. Стафилококковый синдром обожженной кожи



Рис. 23.6. Стрептококковое импетиго



Рис. 25.1. Внешний вид ребенка с врожденным гипотиреозом

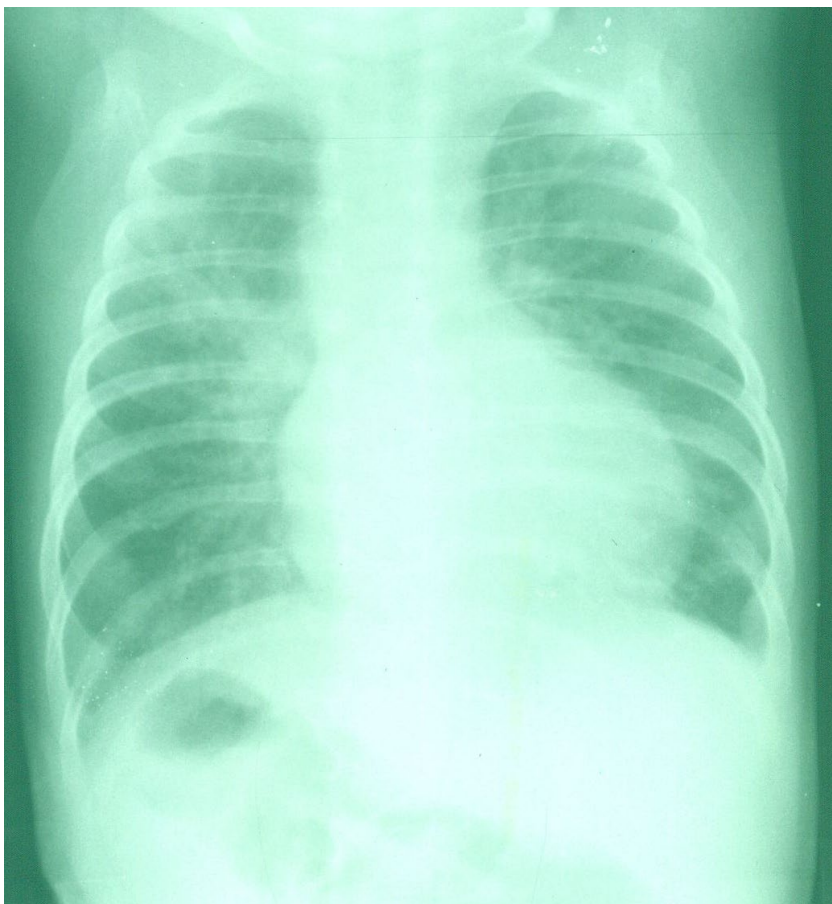


Рис. 32.2. Рентенограмма органов грудной клетки новорожденной девочки, рожденной от близкородственного брака, с неонатальным РДС, дефектом межжелудочковой перегородки, ПЦД (синдром Зиверта – Картагенера). Тень средостения срединно расположена, снижение пневматизации в прикорневых отделах, пневмоническая инфильтрация в верхних отделах правого легкого, газовый пузырь желудка расположен справа, печень – слева

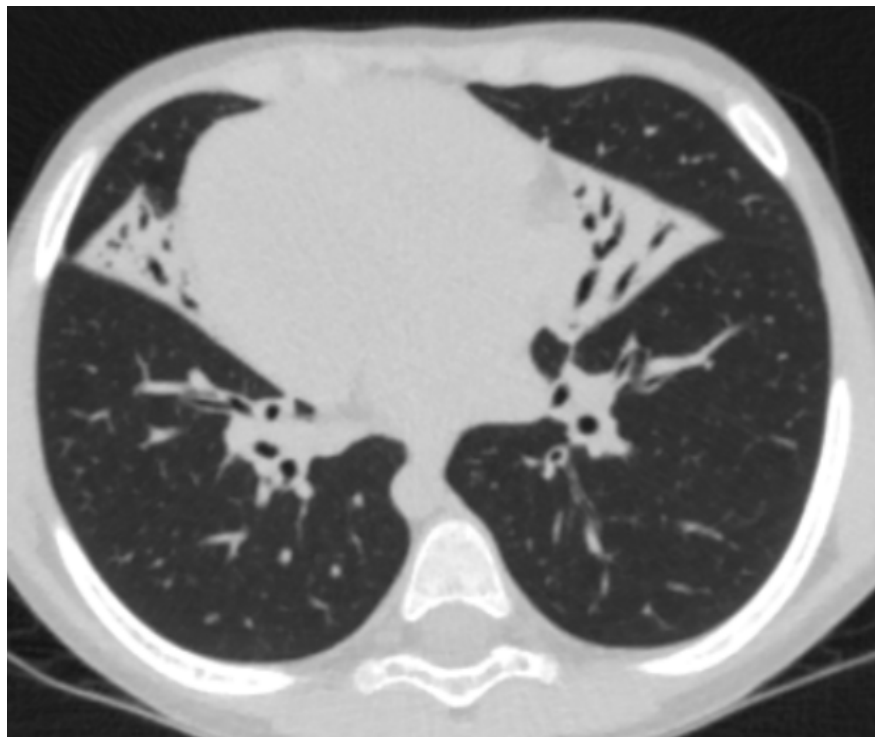


Рис. 32.3. Тракционные двусторонние бронхоэктазы по данным КТ органов грудной клетки у ребенка с ПЦД (аксиальная проекция)

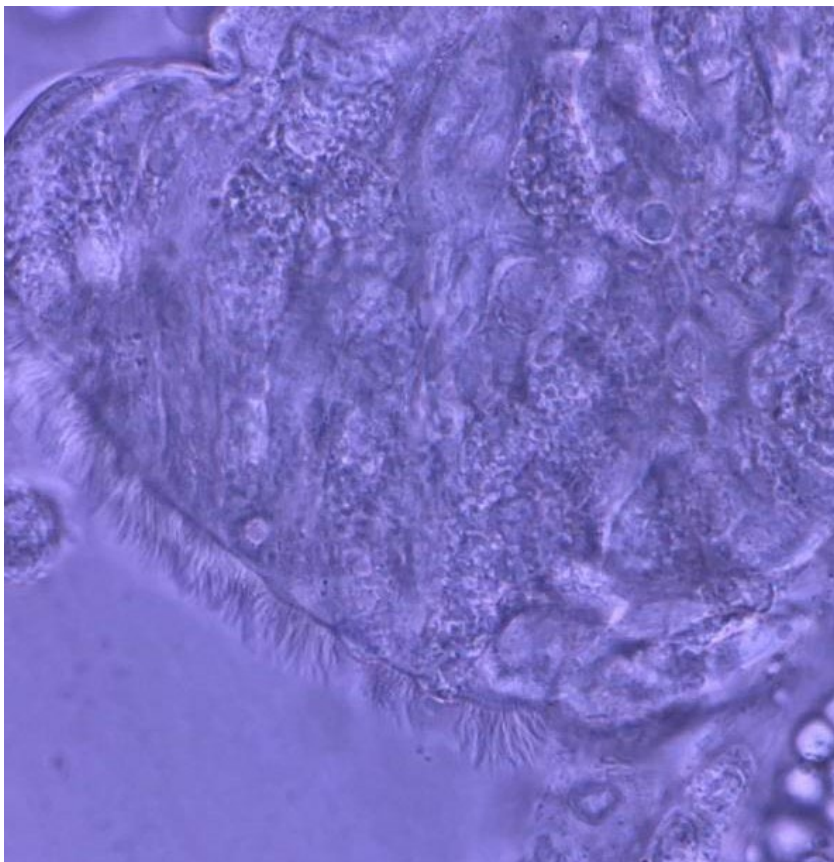


Рис. 32.4. Неподвижный мерцательный эпителий нижней носовой раковины у ребенка с ПЦД

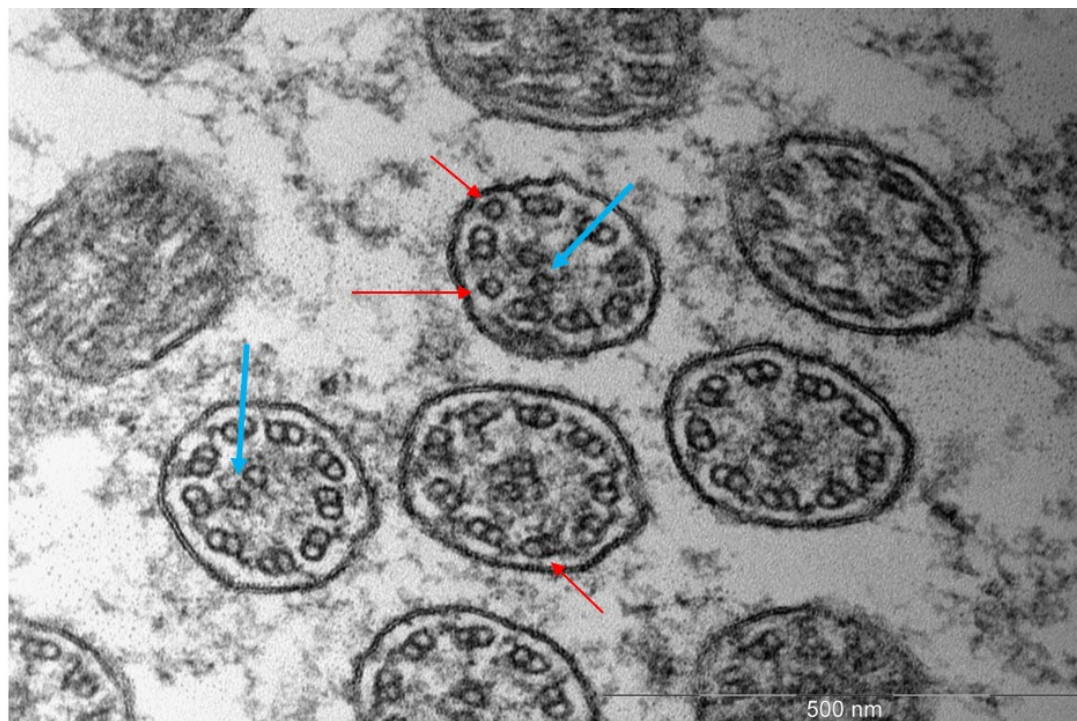


**Рис. 32.5. Результаты ТЭМ у ребенка с ПЦД. Тотальное отсутствие внутренних динеиновых ручек.
В 12 из 43 ресничек, просмотренных на строго поперечных срезах, нарушена структура периферических дуплетов микротрубочек (отсутствие одной из микротрубочек дуплета, сдвиг дуплета, *красные стрелки*).
В 8 из 43 ресничек сдвинута центральная пара микротрубочек или присутствует только одна микротрубочка (*голубые стрелки*)**



Рис. 33.2. Внешний вид ребенка с врожденной ЦМВ-инфекцией: желтуха, синдром «черничного маффина»



Рис. 33.3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки 5-месячной девочки с врожденной ВИЧ-инфекцией, пневмоцистной пневмонией, развившейся после отмены антибиотикопрофилактики бисептолом. Определяется интубационная трубка в трахее, двустороннее снижение прозрачности легочных полей, симптом «воздушной бронхограммы», контур сердечной тени не виден

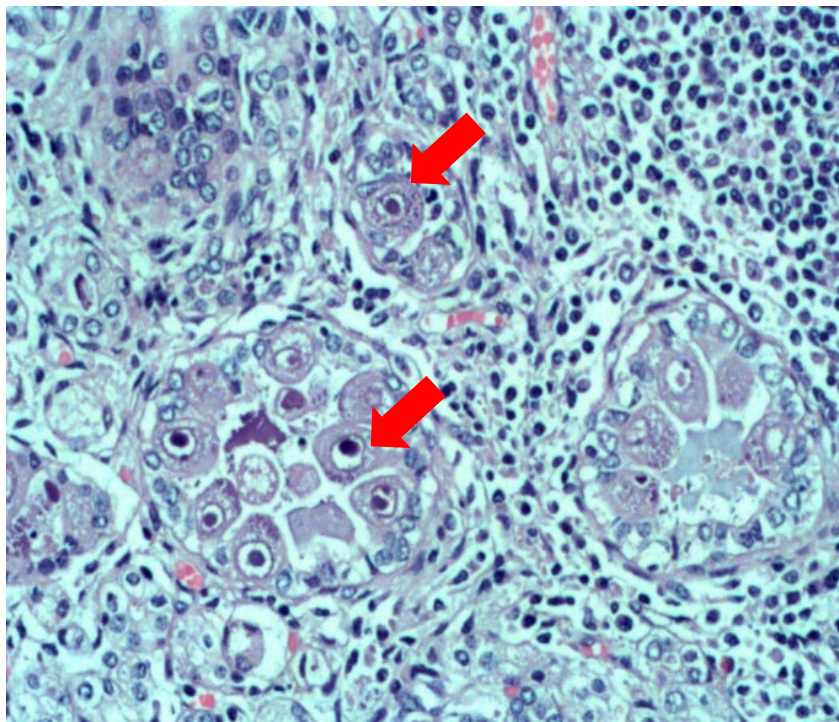


Рис. 33.4. Цитомегаловирусный метаморфоз (указано *стрелками*, клетки в виде совиного глаза) эпителиоцитов почечных канальцев ребенка, погибшего от врожденной ЦМВ-инфекции. Окраска гематоксилином и эозином



Рис. 33.5. Внешний вид ребенка с врожденной ЦМВ-инфекцией, множественными врожденными пороками развития (артрогрипоз, L-образная почка, незавершенный поворот кишечника, дефектом межжелудочковой перегородки), геморрагическим синдромом



Рис. 33.6. Нейросонография недоношенного ребенка с ЦМВ-инфекцией: ультразвуковые признаки ВЖК II степени с двух сторон, реактивного вентрикулита справа, нарушения ликвородинамики справа



Рис. 33.7. Врожденная ветряная оспа, везикулы

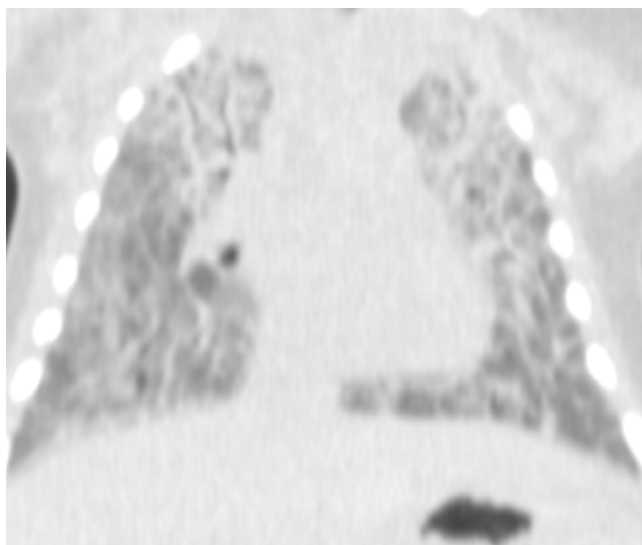


Рис. 33.8. Компьютерная томограмма легких ребенка с врожденной ветряночной пневмонией, картина двустороннего «матового стекла», ретикулярных изменений



Рис. 33.9. Сифилитическая пузырчатка



Рис. 33.10. Ранний врожденный сифилис: слоистый периостит диафизов бедренных костей (рентгенограмма)

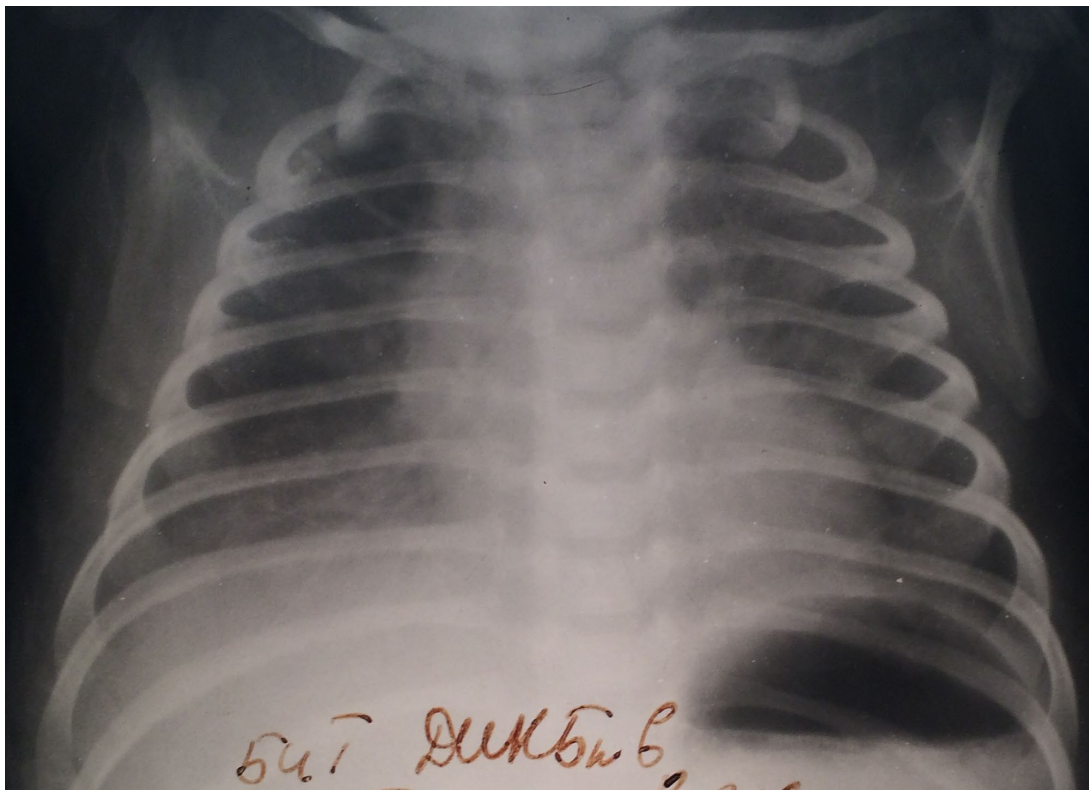


Рис. 33.11. Рентгенограмма органов грудной клетки 1,5-месячного ребенка с двусторонней интерстициальной хламидийной пневмонией

ГЛАВА 20

СИНДРОМЫ УТЕЧКИ ВОЗДУХА

20.1. Определение и эпидемиология

Синдромы утечки воздуха (СУВ) – это группа патологических состояний, возникающих в результате нарушения целостности альвеол и мелких дыхательных путей. Для СУВ характерно накопление воздуха в тех органах и структурах, в которых в норме газ отсутствует. Синдромы утечки воздуха включают в себя интерстициальную легочную эмфизему (ИЛЭ), пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперикард, подкожную эмфизему, пневмоперитонеум и системную воздушную эмболию. Данные состояния приводят к значимому увеличению риска заболеваемости и смертности. Перерастяжение альвеол, приводящее к их разрыву, может возникнуть как при спонтанном дыхании новорожденного, так и на фоне проведения респираторной поддержки под положительным давлением.

Спонтанный пневмоторакс и пневмомедиастинум встречаются у 1-2 % живорожденных, однако среди них лишь 0,05–0,07 % развивают клиническую картину дыхательных нарушений. Пневмоперикард встречается у 3,5 % новорожденных на ИВЛ и у 2 % новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 грамм.

20.2. Этиология, патогенез и патоморфология

Наиболее часто СУВ формируются в результате воздействия избыточного инспираторного давления в дыхательных путях при проведении ИВЛ в условиях нарушения механических свойств легких (снижение податливости, увеличение сопротивляемости). При этом происходит значимое увеличение транспульмонального градиента давлений и перемещение чрезмерного дыхательного объема в дистальные отделы

респираторного тракта, что приводит к разрыву терминальных бронхиол. Неоднородные механические свойства легких и, как следствие, неравномерное газораспределение также могут провоцировать данное повреждение. Незрелые легкие недоношенных новорожденных характеризуются несовершенством межальвеолярных сообщений (малое количество пор Кона и каналов Ламберта), что предрасполагает к неравномерной вентиляции и увеличивает риск СУВ.

Газ может либо накапливаться в соединительной ткани легких, приводя к развитию ИЛЭ, либо, продвигаясь перибронхиально и периваскулярно, накапливаться в средостении. Таким образом формируется **пневмомедиастинум**. Вследствие перерастяжения альвеол образуются *блебсы* – мелкие субплевральные полости, разрыв которых приводит к пневмотораксу. В случае разрыва медиастинальной плевры воздух способен мигрировать в плевральную и перикардальную полости с развитием **пневмоторакса** и **пневмоперикарда**.

Пневмоперитонеум возникает в результате избыточного давления газа в средостении и его перемещения вдоль магистральных сосудов и пищевода в забрюшинное пространство. В случаях нарушения целостности брюшины воздух может перемещаться в брюшную полость (пневмоперитонеум) и далее в полость мошонки (**пневмоскротум**). Наряду с этим газ может скапливаться подкожно, приводя к формированию **подкожной эмфиземы**, однако такие случаи, как правило, связаны с ятрогенным повреждением дыхательных путей.

Одним из наиболее грозных вариантов СУВ является **системная газовая эмболия**, возникающая в результате использования экстремально высокого давления в легких с низкой податливостью. При этом в результате травмы кровеносных и лимфатических сосудов газ поступает непосредственно в сосудистое русло и системный кровоток.

Тип СУВ зависит от особенностей респираторной механики и возможности продвижения воздуха в определенном

направлении, которому препятствует соединительная ткань и жидкость в интерстиции. Так, формирование ИЛЭ наиболее вероятно в незрелых легких, для которых характерна низкая податливость и относительно высокая сопротивляемость, в то время как развитие пневмоторакса и пневмомедиастинума более характерно для легких с хорошей податливостью. Обилие соединительной ткани в легком, характерное для недоношенных, высокое содержание жидкости в интерстиции всегда присутствует у незрелых младенцев особенно с РДС, поэтому экстраальвеолярный воздух с трудом распространяется по периваскулярным пространствам. В связи с этим у недоношенных младенцев ИЛЭ развивается чаще, чем другие варианты СУВ.

Переношенная беременность может выступать в качестве фактора риска развития спонтанных СУВ, так как в этом случае транспульмональное давление во время первого вдоха может быть чрезмерно высоким. Важным фактором риска спонтанного пневмоторакса является наличие врожденных буллезных изменений в легких, гипоплазии легких, например, при маловодии, обструктивных уropатиях. Пневмоторакс, связанный с гипоплазией легких, наблюдается часто, возникает в течение первых нескольких часов после рождения и обусловлен уменьшенной площадью альвеолярной поверхности и плохой растяжимостью легких. К развитию СУВ приводит пневмоцистная пневмония.

Немаловажную роль в развитии СУВ играет выбор тактики респираторной поддержки. Использование неинвазивных технологий является признанной стратегией, способствующей минимизации легочного повреждения. Однако в ряде наблюдений показано увеличение частоты встречаемости пневмоторакса в группе новорожденных на неинвазивной вентиляции, и в частности на назальном СРАР. Данный факт свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к подбору давления в дыхательных путях, своевременному использованию препаратов экзогенного сурфактанта и

адекватному формированию функциональной остаточной емкости легких, начиная с этапа родового зала.

Скопление воздуха в интерстициальной ткани при острой ИЛЭ, в средостении, плевральной полости и других полостях при аутопсии обнаружить обычно не удастся, так как после смерти воздух быстро резорбируется. Макроскопически на поверхности легкого обнаруживаются мелкие кистозные образования – блебсы, которые имеют округлую или овальную форму и разрывы которых формируют СУВ. Блебсы обычно расположены субплеврально, в междолевых перегородках, вдоль бронхососудистых пучков и могут локализоваться в одной или нескольких долях одного легкого или диффузно по всей поверхности легких. В этом случае на разрезе макроскопическая картина напоминает «швейцарский сыр». Кистозные образования обычно не более 1 см в диаметре, но могут достигать 5-6 см и формировать буллы. Гистологически стенки кистозных образований состоят из ателектазированной легочной паренхимы и неплотной соединительной ткани, выстланы гигантскими клетками инородных тел, не имеют эпителиальной оболочки, представляя собой псевдокисты, что является патогномоничным признаком. Воздушные образования окружают и сдавливают бронхососудистые пучки, которые изолированы в центр полости. Воздух присутствует в лимфатических сосудах, которые расширяются и напоминают врожденные лимфангиоэктазии.

20.3. Интерстициальная легочная эмфизема

ИЛЭ – вариант СУВ, при котором воздух проникает в легочный интерстиций. По локализации ИЛЭ подразделяют на локальную (большие воздушные кисты локализуются в проекции 1-2 долей легких) и генерализованную (обычно более мелкие кисты, выявляются в обоих легких), по течению – на острую и персистирующую (диагностируется при сохранении изменений более 7 дней).

ИЛЭ чаще всего является осложнением ИВЛ при РДС у недоношенных детей и связана с волюмотравмой и баротравмой. Диффузная форма ИЛЭ наиболее часто ассоциирована с длительной экспозицией высокого давления в незрелых легких, однако агрессивные параметры ИВЛ – необязательное условие формирования данного вида СУВ у недоношенных новорожденных, что свидетельствует о значимой роли механических свойств легких в патогенезе данного состояния. Некорректное (глубокое) положение эндотрахеальной трубки при проведении ИВЛ может быть значимым фактором риска развития локализованной (односторонней) формы ИЛЭ у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении. Причиной ИЛЭ у детей на спонтанном дыхании может быть ларингомалация, приводящая к обструкции дыхательных путей и последующей «воздушной ловушке». ИЛЭ может быть причиной развития пневмоторакса и пневмомедиастинума.

ИЛЭ может быть первым признаком СУВ у недоношенных новорожденных с «жесткими» легкими и приводить к серьезным осложнениям даже в случаях, когда ИЛЭ не трансформируется в другие формы СУВ. При этом воздух накапливается в соединительной ткани, снижая податливость и увеличивая сопротивляемость, что сопровождается развитием гипоксемии и задержкой углекислоты. Это требует дальнейшего увеличения давления в дыхательных путях для компенсации нарушенного газообмена, что повторно создает предпосылки для повреждения структур легкого. Диффузная форма ИЛЭ чаще формируется в крайне незрелых легких с длительной экспозицией высоких значений давления и, как правило, ассоциирована с формированием БЛД.

ИЛЭ не имеет специфических клинических признаков и наиболее часто проявляется увеличением потребности в дополнительном кислороде, гиперкарбией и ужесточением параметров ИВЛ. Аускультация выявляет локализованное

ослабление дыхания при локальной ИЛЭ и распространенное при генерализованной.

Наиболее часто диагноз ИЛЭ устанавливается при рентгенологическом исследовании легких и сопоставлении данных анамнеза и респираторного статуса. На рентгенограмме грудной клетки определяются линейные, требующие проведения дифференциальной диагностики с воздушными бронхограммами, или округлые участки повышенной воздушности, располагающиеся в пределах одной или нескольких долей или диффузно, иногда это большие буллы или области гиперинфляции (рис. 20.1 на вклейке).

Компьютерная томография может быть использована для установления и уточнения диагноза ИЛЭ, однако не используется в рутинной практике. При персистирующей ИЛЭ на компьютерных томограммах (рис. 20.2 на вклейке) обычно видны многочисленные воздушные полости. В них можно определить точечные или линейные структуры, вдающиеся в просвет полостей и морфологически соответствующие бронхососудистым пучкам. При морфологическом исследовании эпителиальная выстилка отсутствует. С возрастом персистирующая ИЛЭ самостоятельно регрессирует, не требуя, как правило, оперативного лечения.

Дифференциальный диагноз ИЛЭ проводится с врожденным пороком развития нижних дыхательных путей (ВПРНДП, врожденной кистозной аденоматозной мальформацией), лобарной эмфиземой, диафрагмальной грыжей, бронхогенными кистами, диффузной легочной лимфангиэктазией, БЛД. Отсутствие кистозных изменений при первом рентгенологическом исследовании у новорожденного, получающего респираторную терапию, и появление этих изменений при последующих исследованиях типично для ИЛЭ. И напротив, диагноз ВПРНДП может быть установлен антенатально по данным УЗИ плода. Эмфизема при БЛД формируется у детей, находящихся на ИВЛ, позднее по отношению к ИЛЭ.

Поддержание адекватного газообмена при диффузной форме ИЛЭ является сложной задачей. Это связано с риском усугубления повреждения при дальнейшем увеличении давления в дыхательных путях и формировании вторичных патологических изменений. Использование очень короткого времени вдоха и малого пикового давления при традиционной ИВЛ теоретически может снизить риск волюмотравмы, однако убедительных доказательств эффективности подобной тактики нет. В связи с этим использование альтернативных респираторных стратегий, прежде всего высокочастотной ИВЛ (ВЧ ИВЛ), может стать единственным способом, способствующим стабилизации респираторной функции у пациентов с ИЛЭ. Техника ВЧ ИВЛ использует комбинацию постоянного положительного давления в дыхательных путях и высокочастотных колебаний газа в дыхательных путях. При этом подаваемый дыхательный объем меньше, чем объем мертвого анатомического пространства. Это позволяет обеспечить оптимальное газораспределение в поврежденных легких и предупредить последующую травму легких.

Тактика респираторной поддержки при локализованных формах ИЛЭ не отличается от описанной выше, однако наряду с этим рекомендуется проведение мероприятий, ограничивающих перераздутие поврежденной части легкого с одновременной профилактикой ателектазирования неповрежденной. Для этого используется постуральная терапия (укладка на поврежденную сторону), ограничение санаций трахеи, селективная интубация и однологочная вентиляция (в невентилируемом легком ИЛЭ разрешается в течение 48 часов).

В редких случаях тяжелой ИЛЭ спонтанный или индуцированный пневмоторакс (пневмомедиастинум) может способствовать улучшению газообмена и состояния в целом. Пункция крупных воздушных полостей в легком также может быть одной из терапевтических стратегий при крайне тяжелых формах ИЛЭ.

20.4. Пневмоторакс

Пневмоторакс — это физическое повреждение легких давлением, при котором наблюдается скопление воздуха между париетальным и висцеральным листками плевры (в плевральной полости). Является одним из наиболее частых СУВ, в том числе и в неонатальной практике. Факторы риска пневмоторакса: недоношенность; масса тела при рождении менее 1500 грамм; маловодие и другие факторы, приводящие к гипоплазии легких; ребенок, маленький для гестационного возраста; ручная масочная вентиляция мешком; дыхательные расстройства в периоде новорожденности и потребность в респираторной поддержке; агрессивные параметры ИВЛ; асинхрония при проведении ИВЛ; дефекты техники санации эндотрахеальной трубки.

Спонтанный пневмоторакс возникает в результате резкого увеличения транспульмонального давления во время первого вдоха, может носить бессимптомный характер. ИВЛ-ассоциированный пневмоторакс связан с использованием ИВЛ под положительным давлением (масочная ИВЛ мешком, СРАР, традиционная ИВЛ, ВЧ ИВЛ) и, как правило, формируется в условиях низкой податливости легких при тяжелой рестриктивной патологии легких. Формирование феномена «воздушных ловушек» при раннем экспираторном закрытии дыхательных путей часто является причиной пневмоторакса у новорожденных с обструктивной дыхательной недостаточностью, в том числе и на фоне спонтанного дыхания. Ряд наследственных заболеваний (гомоцистинурия, синдромы Марфана, Элерса – Данло, Берта – Хогга – Дюбе и дефицит альфа-1-антитрипсина, приводящий к эмфиземе легких в возрасте старше 18 лет) сопровождаются семейными случаями пневмоторакса и другими симптомами, характерными для отдельных заболеваний, крайне редко являются причиной пневмоторакса у новорожденных. Синдром Берта – Хогга –

Дюбе вызывается мутациями в гене *FLCN* (локус хромосомы 17p11.2), который кодирует белок фолликулин.

Пневмоторакс может быть ненапряженным и напряженным. Напряженный пневмоторакс представляет собой ургентное состояние, требующее оказания экстренной медицинской помощи. Для него характерны внезапное ухудшение общего состояния новорожденного, прогрессивное нарастание клинических признаков дыхательной недостаточности (одышка, втяжения уступчивых мест грудной клетки, десинхронизация торакоабдоминальных движений), цианоз, асимметрия грудной клетки, резкое ослабление дыхательных шумов на стороне поражения, смещение тонов сердца в сторону, противоположную патологическому процессу, вздутие и напряжение живота. Наряду с этим отмечается артериальная гипотензия, брадикардия и признаки нарушения кровообращения. При двустороннем пневмотораксе ослабление дыхания определяется с двух сторон, отмечается симметричное снижение податливости грудной клетки. Вздутие живота связано с абдоминальным расположением воздуха вследствие низкого стояния купола диафрагмы.

Клинические признаки пневмоторакса могут быть выражены в меньшей степени, если ребенок находится на ИВЛ. При этом характерны резкое увеличение потребности в дополнительном кислороде (FiO_2), отсутствие или ослабление экскурсии грудной клетки на стороне поражения и лабораторные (инструментальные) признаки стремительно прогрессирующей гиперкапнии. Наличие таких факторов риска, как малый гестационный возраст, тяжелый РДС, высокое среднее давление в дыхательных путях и наличие других СУВ (ИЛЭ, пневмомедиастинум) может способствовать своевременной диагностике пневмоторакса.

Развитие напряженного пневмоторакса всегда связано с резким ухудшением состояния, дестабилизацией гемодинамики и респираторного статуса. Это связано со смещением средостения, нарушением венозного возврата и большим

объемом право-левого шунтирования в ателектазированном легком. При пневмотораксе увеличивается частота возникновения ВЖК, что связано с увеличением церебрального кровотока и острой системной гипотонией, а повышение уровня антидиуретического гормона способствует задержке жидкости, что проявляется снижением диуреза и появлением отеков.

Трансиллюминация грудной клетки является простым и высокоэффективным способом диагностики пневмоторакса у недоношенных новорожденных с низкой массой тела. Суть метода заключается в расположении высокоинтенсивного источника света на стенке грудной клетки в условиях затенения и оценке равномерности распространения света. В случае пневмоторакса на стороне поражения свечение будет более интенсивным (см. рис. 20.3 на вклейке). Метод позволяет оказать неотложную помощь новорожденному в случае резкого ухудшения даже до проведения рентгенографии грудной клетки.

Основным методом диагностики пневмоторакса остается рентгенография органов грудной клетки. Небольшой пневмоторакс можно диагностировать только на основании повышения прозрачности одного легочного поля по сравнению с другим. Для обширного пневмоторакса характерны отсутствие визуализации легочной паренхимы, образование пространства, лишенного легочного рисунка, и наличие тени коллабированного легкого на стороне поражения (см. рис. 20.1 на вклейке). При этом важным подтверждением пневмоторакса может служить смещение органов средостения в сторону, противоположную поражению. Также на стороне поражения часто можно отметить смещение вниз тени диафрагмы. Рентгенологическая картина пневмоторакса напоминает изменения при пороках развития, сопровождающихся повышением прозрачности легочных полей, которые, в свою очередь, могут осложняться пневмотораксом. К таким патологическим состояниям относятся врожденная лобарная эмфизема, ВПРНДП, бронхогенные кисты. Данные заболевания

могут быть диагностированы антенатально при УЗИ и выявляются при первичном рентгенологическом исследовании. При лобарной эмфиземе на фоне избыточно прозрачной, увеличенной в объеме доли можно обнаружить элементы легочного рисунка. При ВПРНДП в подавляющем большинстве случаев односторонние кисты имеют тонкие стенки и преимущественно локализуются в проекции доли или сегмента.

Ультразвуковое исследование легких в настоящее время является доступным и высокоточным инструментом диагностики пневмоторакса. BLUE-протокол (*Bedside Lung Ultrasound in Emergency* – экстренное прикроватное ультразвуковое исследование легких) – простой метод УЗИ, при помощи которого можно быстро выявить причину острой дыхательной недостаточности, включая пневмоторакс. Отличительными особенностями прикроватной ультразвуковой техники являются отсутствие лучевой нагрузки, высокая структурность изображения, возможность непрерывной оценки движущихся структур. Для пациентов неонатального профиля разработан и широко используется SAFE-протокол, включающий в себя ультразвуковую диагностику пневмоторакса. Название протокола SAFE является аббревиатурой английских слов Simple (просто), Affordable (доступно), Fast (быстро) и Esthetic (эстетично). Основными признаками пневмоторакса при этом в В-режиме являются наличие А (air) – линий (горизонтальные); отсутствие В-линий (вертикальные); отсутствие «скольжения» ткани легкого под плеврой (воздух в плевральной полости не движется). В М-режиме для пневмоторакса характерен симптом «штрих-кода», позволяющий в большинстве случаев установить диагноз (рис. 20.4 на вклейке).

Спонтанный пневмоторакс у здоровых новорожденных часто имеет бессимптомное течение и не требует проведения специфической терапии. В этих случаях необходимо обеспечить бережный мониторинг и проведение рентгенологического контроля в динамике. В случае развития пневмоторакса

у детей на эндотрахеальной ИВЛ может потребоваться проведение пункции или дренирования плевральной полости. Пункция и аспирация может быть как лечебной, так и диагностической процедурой в случаях недоступности рентгенологической диагностики и в комплексе неотложных лечебных мероприятий с целью быстрой декомпрессии. Обычно проводится при помощи иглы-бабочки размером 22-18 G с присоединенным 20 мл шприцем и трехходовым краном. Игла продвигается чрескожно и затем чуть сдвигается вдоль ребра перед погружением в мышечный слой. Это необходимо для герметизации плевральной полости после извлечения иглы. При этом важно обеспечить достаточный уровень отрицательного давления в шприце в момент пункции плевры. Рекомендовано с целью профилактики травмы легочной ткани удалять объем воздуха не полностью.

Способ респираторной поддержки также имеет весомое значение в выборе тактики ведения пневмоторакса. Стратегия малого дыхательного объема и постоянство среднего давления в дыхательных путях при высокочастотной осцилляторной ИВЛ позволяют стабилизировать состояние новорожденных с ненапряженным пневмотораксом консервативно. Основными принципами респираторной и гемодинамической стабилизации у пациентов с пневмотораксом являются минимизация инспираторного давления и среднего давления в дыхательных путях; использование управляемой ИВЛ в острую фазу СУВ; аналгезия и седация; обеспечение оксигенации за счет FiO_2 ; раннее использование ВЧ ИВЛ (стратегия малого дыхательного объема); инотропная и вазотоническая терапия под контролем фокусированной ЭхоКГ.

Дренирование плевральной полости обычно необходимо новорожденным, находящимся на ИВЛ, с признаками напряженного пневмоторакса при внезапном и стремительном ухудшении общего состояния. Установка дренажа по передней поверхности грудной клетки наиболее эффективна для дренирования, однако может быть сопряжена со значительной

травмой, формированием рубца и последующим грубым косметическим дефектом. В связи с этим наиболее часто местом установки дренажа является IV-VI межреберье по передней подмышечной линии. Постановка дренажа во II межреберье может привести к повреждению зачатка молочной железы. Чрезмерно глубокое положение дренажной трубки может привести к неэффективности дренирования. Используются два вида дренажей: стандартный с боковыми отверстиями (размер 10-14 Fr), вводимый через межреберье тупым способом и дренаж типа «Pigtail» («свиной хвостик») размером 5–6 Fr минимизирующий повреждение легкого и исключаящий риск чрезмерно глубокого введения. Дистальный конец дренажной трубки подсоединяется к водному замку или к системе активной аспирации с уровнем отрицательного давления 10–20 см вод. ст. Положение дренажа должно быть подтверждено путем проведения рентгенографии в прямой и боковой проекциях. Достоверным признаком сохранения утечки и функционирования плеврального дренажа является наличие пузырьков воздуха в дренажной емкости. Отсутствие пузырьков воздуха может свидетельствовать о дислокации или обструкции трубки или ликвидации утечки.

Плевральный дренаж может быть удален при наличии клинических и рентгенологических признаков расправления легкого, нормализации работы дыхания в условиях минимальных параметров респираторной поддержки (среднее давление в дыхательных путях, FiO_2), отсутствии признаков возникновения других СУВ и отсутствии сброса воздуха в течение 24 часов. Перед удалением на дренаж накладывают зажим. Спустя 1 час выполняют контрольную рентгенограмму органов грудной клетки и, при отсутствии воздуха в плевральной полости, дренажную трубку удаляют. Осложнения дренирования плевральной полости являются перфорация легкого, хилоторакс, гидроперикард, повреждение диафрагмального нерва и формирование бронхоплевральной фистулы.

20.5. Пневмомедиастинум

Пневмомедиастинум – форма СУВ, при которой воздух накапливается в средостении. Может быть как изолированной формой, так и следствием другого вида СУВ. Может быть осложнением РДС, САМ, тяжелой пневмонии у новорожденных детей на ИВЛ. Перенесенные новорожденные и новорожденные с САМ, острым бронхиолитом имеют повышенный риск возникновения пневмомедиастинума. В редких случаях формирование пневмомедиастинума может иметь ятрогенный характер и связано с травмой при интубации трахеи. Тяжелый пневмомедиастинум может быть осложнен нарушениями гемодинамики и вентиляции, связанными с компрессией главных бронхов и магистральных сосудов.

Клинические признаки пневмомедиастинума ограничены, как правило, умеренными симптомами дыхательной недостаточности, незначительной одышкой и цианозом. Характерны вздутие грудной клетки и приглушенность сердечных тонов. При аускультации может выслушиваться громкий христящий или щелкающий звук при каждом биении сердца (симптом Хаммена).

Диагноз обычно устанавливается рентгенологически и может быть случайной находкой у детей на ИВЛ. На рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной в переднезадней проекции, характерно скопление воздуха вокруг сердца, не достигающее до границ диафрагмы (рис. 20.5 на вклейке). Специфичным рентгенологическим признаком пневмомедиастинума является симптом «паруса-спинакера», который обусловлен элевацией тимуса вследствие скопления воздуха латерально от границ сердца. «Парус» отделен от окружающих структур более воздушной тканью (рис. 20.6, *а* на вклейке). Аналогом вышеописанного рентгенологического феномена является симптом «крыльев ангела», также обусловленный поднятием ткани тимуса за счет скопившегося в средостении газа (рис. 20.6, *б* на вклейке). Рентгенограмма в

боковой проекции позволяет обнаружить воздух в ретростернальном пространстве. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с бронхогенными кистами.

Изолированный пневмомедиастинум, как правило, протекает бессимптомно и не требует специфического лечения. Тактика респираторной поддержки аналогична таковой при других формах СУВ и заключается, прежде всего, в уменьшении давления в дыхательных путях и переводе на альтернативные методы замещения дыхательной функции (ВЧ ИВЛ). Ведущими аспектами ведения новорожденных с пневмомедиастинумом являются наблюдение и рентгенологический контроль, так как эта форма СУВ может трансформироваться в пневмоторакс. В особо тяжелых случаях пневмомедиастинум может стать причиной респираторной и циркуляторной дисфункции. Дренирование средостения является технически сложной процедурой. В связи с этим рекомендовано начало ВЧ ИВЛ у данной группы детей и консервативная тактика ведения.

20.6. Пневмоперикард

Пневмоперикард – тяжелая форма СУВ, при которой воздух из плевральной полости или средостения проникает в перикардialную полость через дефект, локализующийся у устьев легочных вен. Как правило, сочетается с другими формами СУВ. В большинстве случаев пневмоперикард формируется у глубоко недоношенных недоношенных новорожденных при использовании ИВЛ с агрессивными параметрами (высокие среднее давление в дыхательных путях, давление на вдохе, пролонгированное время вдоха).

Пневмоперикард может иметь бессимптомное течение и часто является случайной находкой при проведении рентгенографии. Однако скопление большого объема газа в перикардialной полости может привести к тампонаде сердца со стремительным ухудшением состояния, включающим

брадикардию, гипотензию, цианоз и отсутствие периферической пульсации. При ЭКГ-мониторинге наблюдается низкий вольтаж зубцов. Пневмоперикард может нарушать заполнение желудочков и предсердий, что приводит к снижению сердечного выброса.

Диагноз устанавливается на основании рентгенологического исследования, указывающего на наличие полосы воздуха вокруг сердца, очерчивающей магистральные сосуды (симптом «ореола»). Наличие воздуха между диафрагмой и нижней поверхностью сердца является признаком, отличающим пневмоперикард от пневмомедиастинума (рис. 20.7 на вклейке). При выполнении снимка в боковой проекции визуализируется газ на передней поверхности сердца, отделяющий его от грудины. При пневмоперикарде отмечается высокая смертность, зависящая от времени установки диагноза, объема и сроков оказания помощи.

При бессимптомном течении пневмоперикарда консервативная тактика является оптимальной. При развитии клинической картины тампонады сердца пневмоперикард должен быть дренирован тонкой иглой из доступа под мечевидным отростком, а среднее давление в дыхательных путях максимально снижено. Если это невозможно, а объем пневмоперикарда нарастает, возможно хирургическое дренирование перикардальной полости.

20.7. Пневмоперитонеум

Пневмоперитонеум имеет схожий с другими СУВ патогенез и обычно ассоциирован с тяжелыми дыхательными нарушениями, требующими проведения ИВЛ. Часто развивается как вторичный СУВ вслед за формированием пневмоторакса и/или пневмомедиастинума.

Клинические проявления связаны с высоким внутрибрюшным давлением и развитием абдоминального компартмент-синдрома (сдавление органов грудной и брюшной

полости). При массивном пневмоперитонеуме возможно развитие гемодинамических нарушений, связанных с компрессией нижней полой вены, уменьшением венозного возврата и снижением системного кровотока.

Ярким рентгенологическим признаком является скопление свободного газа в межпетлевом пространстве и под диафрагмой. При выполнении снимка в боковой проекции (положение лежа) визуализируется газ между брюшной стенкой и петлями кишечника. Наибольшую сложность при пневмоперитонеуме составляет проведение дифференциальной диагностики с состояниями, сопровождающимися перфорацией полого органа (некротизирующий энтероколит, перфорация желудка и др.). При этом анамнестические данные (наличие тяжелого дыхательного расстройства, проведение ИВЛ с агрессивными параметрами, наличие СУВ) могут сыграть решающую роль. Кроме того, для пневмоперитонеума как формы СУВ, характерно отсутствие кишечного содержимого и желчи при проведении диагностического лапароцентеза. Напротив, наличие в стуле крови, а в желудочном аспирате желчи подтверждает абдоминальный генез пневмоперитонеума. Как метод дифференциальной диагностики описан метод регистрации гелия в интраабдоминальном газе при использовании в качестве дыхательной смеси гелиокса (смеси гелия и кислорода).

Обычно пневмоперитонеум не требует специфического вмешательства, если подтверждена баротравма легкого, отсутствуют признаки перфорации полого органа и абдоминального компартмент-синдрома. Рекомендуются проведение терапии первичного СУВ и уменьшение давления в дыхательных путях. В случаях высокого внутрибрюшного давления и развития кардиореспираторных нарушений может быть использована пункция брюшной полости тонкой иглой с целью декомпрессии.

20.8. Системная газовая эмболия

Системная газовая эмболия представляет собой редкое и чрезвычайно тяжелое состояние, возникающее в результате баротравмы и формирования прямого сообщения между дыхательными путями, соединительной тканью и легочными сосудами. Практически всегда развитие этого осложнения связано с тяжелым РДС, требующим проведения эндотрахеальной ИВЛ с экстремально высокими значениями среднего давления в дыхательных путях и дыхательного объема.

Клинически газовая эмболия проявляет себя внезапным развитием сердечной и дыхательной недостаточности, цианозом, нарушениями сердечного ритма. При наличии артериального доступа могут быть идентифицированы пузырьки газа в пробах артериальной крови. Транскутанная оксиметрия, как правило, выявляет запредельно высокое напряжение кислорода. Рентгенологическая картина указывает на наличие газа в полостях сердца, венозном и артериальном русле. Важным диагностическим методом является УЗИ, позволяющее идентифицировать газ в полостях сердца и магистральных сосудах.

Лечение состоит в устранении сердечно-легочной недостаточности.

20.9. Профилактика

Риск развития СУВ при проведении эндотрахеальной ИВЛ всегда связан с высоким давлением и отсутствием контроля дыхательного объема. Ограничение давления в дыхательных путях и контроль дыхательного объема при проведении ИВЛ остаются наиболее эффективными мерами профилактики развития большинства СУВ. Протективные методы вентиляции включают в себя ограничение инспираторного давления, подбор персонифицированного уровня положительного давления в конце выдоха, допустимую гиперкарбию. Наряду с этим использование режимов триггерной ИВЛ и

синхронизация инспираторных попыток с аппаратным дыханием, применение алгоритмов автоматического подбора инспираторного давления (технология целевого дыхательного объема) и адекватный респираторный уход (санация трахеи) способны значительно снизить вероятность развития СУВ у новорожденных различных возрастных и весовых групп. Терапия препаратами экзогенного сурфактанта при РДС новорожденных снижает частоту пневмоторакса.

Рекомендуемая литература к главе 20

1. Володин Н.Н., Горев В.В., Горбунов А.В., Дегтярева М.В. Рентгенодиагностика заболеваний легких у новорожденных и недоношенных детей. – М.: Логосфера, 2024. – С. 129–192.

2. Межинский С.С., Николишин А.Н., Горев В.В., Каменев М.М. Опыт применения высокочастотной перкуSSIONной искусственной вентиляции легких у недоношенного новорожденного с односторонней эмфиземой легкого // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 1. – С. 147–153.

3. Попов С.Д., Караваева С.А., Омельченко Т.В., Ильина Н.А. Персистирующая интерстициальная эмфизема легких: морфология, принципы диагностики и лечения // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 119–122.

4. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Стуков Н.И. и др. Педиатрия: учебник: в 5 т. / под ред. Д.Ю. Овсянникова. Т. 2: Оториноларингология, пульмонология, гематология, иммунология. – М.: РУДН, 2022. – 592 с.

5. Овсянников Д.Ю., Фролов П.А., Семенов П.А. Врожденная мальформация дыхательных путей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 152–161.

6. Panigrahy N., Chirla D.K., Rajiv P.K. Pulmonary Air Leaks. Essentials of Neonatal Ventilation. 1st ed. / ed. by P.K. Rajiv, Lakshminrusimha Satyan, Vidyasagar Dharmapuri. – Elsevier Health Sciences, 2018. – P. 170–192.

ГЛАВА 21

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ, ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ И ПУПОЧНОЙ РАНКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ

21.1. Пеленочный дерматит

Пеленочный дерматит (синоним: дерматит аногенитальной области) – одно из наиболее частых заболеваний кожи у грудных детей. Практически каждый ребенок грудного возраста сталкивается с данной проблемой. Чаще всего дерматит развивается у детей в возрасте от 3 до 12 месяцев, что связано с анатомо-функциональными особенностями детской кожи (тонкостью поверхностных слоев кожи, склонностью к мацерации и т.д.), изменением пищевого рациона и возрастающей активностью ребенка в период ношения подгузника. Девочки значительно чаще страдают пеленочным дерматитом.

Пеленочный дерматит – сборное понятие, включающее в себя разнообразные воспалительные поражения кожи аногенитальной области, развивающиеся вследствие окклюзии кожи подгузниками и воздействия неблагоприятных физических, химических и биологических факторов. Выделяют два варианта дерматита: неспецифический и специфический, что важно для проведения дифференциальной диагностики. При неспецифическом пеленочном дерматите поражение аногенитальной области зачастую является единственным клиническим проявлением и напрямую зависит от интенсивности воздействия раздражающих факторов, по сути, представляет собой болезнь плохого ухода за ребенком. Встречается наиболее часто. Протекает по типу аммиачного и перианального дерматита, простого контактного или аллергического дерматита. Также при данном виде дерматита может наблюдаться инфицирование бактериями и/или грибами рода *Candida*.

Инфицирование аногенитальной области может быть первичным (пиодермия, кандидоз) или вторичным, которое развивается на фоне уже имеющегося воспаления. При специфическом пеленочном дерматите поражения аногенитальной области являются одним из проявлений основного заболевания. Высыпания в зоне подгузников патогномоничны для младенческого псориаза, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, энтеропатического дерматита, себорейного дерматита, склероатрофического лихена. Терапия различных высыпаний в аногенитальной области во многом будет зависеть от тех причин, которые привели к развитию дерматита.

Аммиачный и перианальный дерматит традиционно принято называть «пеленочным дерматитом». Представляет собой воспаление, опрелости аногенитальной области, вызванные раздражением кожи мочой и калом (рис. 21.1, см. вклейку). Дерматиту способствуют редкая смена подгузников и пеленок, использование непромокаемых трусов, а также частый жидкий стул с щелочной или резко кислой реакцией. Данное поражение наблюдается у детей с диспепсией, дисбиозом кишечника. Аммиачный дерматит первично возникает вокруг мочеиспускательного канала. Перианальный дерматит первично развивается в межъягодичной складке. В легких случаях поражение кожи ограничивается участками эритемы, при тяжелом течении определяются эрозии с выраженным воспалением кожи ягодич, задней и внутренней поверхности бедер, гениталий, промежности, непосредственно подвергающихся раздражению мочой и калом. После прекращения раздражения высыпания постепенно регрессируют. Отмечено, что дети, находящиеся на грудном вскармливании, реже страдают пеленочным дерматитом по сравнению с детьми, вскармливаемыми искусственными смесями. Возможно, это связано с более низкой ферментативной активностью кала при естественном вскармливании.

Рекомендуется устранить механические факторы (трение, давление) и правильно подбирать ребенку подгузники по

размеру; предотвратить контакт кожи с калом и мочой; исключить перегрев и периодически проводить аэрацию аногенитальной области. Для очищения кожи грудного ребенка рекомендуется применять воду, а также специальные очищающие салфетки и рН-нейтральные жидкие моющие средства, специально разработанные для детей. Не следует применять твердое мыло для очищения кожи малыша. Наружное лечение при легких формах включает в себя применение средств, улучшающих регенерацию с декспантенолом и индифферентных паст (специальные кремы под подгузники с оксидом цинка), крема Драполен. При выраженных проявлениях пеленочного дерматита рекомендуется коротким курсом применять средства, содержащие гидрокортизон, в сочетании с антимикробными и противогрибковыми компонентами (крем Пимафукорт) и средства, ускоряющие регенерацию (Бепантен).

Воспаление аногенитальной области может развиваться и при хорошем уходе за кожей ребенка. Например, при **аллергическом контактном дерматите** на подгузники. В отличие от классического пеленочного дерматита в этом случае поражение аногенитальной области будет наблюдаться не в складках, а на выступающих поверхностях (ягодицы, лобок) и местах плотного прилегания подгузника к коже ребенка (пояс, бедра, рис. 21.1, см. вклейку). Отмечается эритема кожных покровов с четкими границами, не выходящая за пределы подгузников. В случае развития аллергического дерматита следует заменить подгузники на гипоаллергенные или полностью от них отказаться. Наружно рекомендуется применять коротким курсом топические ГКС (гидрокортизоновую мазь, метилпреднизолона ацепонат и др. негалоенизированные стероиды) в сочетании с барьерными кремами с оксидом цинка, кремы с синтетическим танином и полидоканолом (Неотанин) или декспантенолсодержащими средствами.

Дерматит в аногенитальной области у грудных детей нередко развивается при несоблюдении правил ухода за

детьми и применении очищающих и дезинфицирующих средств (спиртов, антисептиков) в завышенных («взрослых») концентрациях. На коже ребенка развивается **простой контактный дерматит** – химический ожог. Отличают такой дерматит четкие границы очага, точно соответствующие местам нанесения химического вещества, отечность, ярко-красный цвет эритемы, при тяжелом течении – наличие пузырьков и эрозий, резкая болезненность. Разрешается контактный дерматит крупнопластинчатым шелушением очага. Лечение такого дерматита следует начинать с короткого курса топических ГКС (гидрокортизоновая мазь, метилпреднизолона ацепонат и др.), цинксодержащих болтушек, подсушивающих лосьонов (Неотанин, Сикальфат и др.), средств с декспантенолом.

При длительном течении воспалительного дерматоза в аногенитальной области различного генеза может присоединиться вторичная инфекция. Для **аногенитального кандидоза** характерны малиново-красные эритематозные пятна с четкими границами, эрозиями с кромкой отслоившегося эпидермиса, единичными везикулезными элементами на здоровой коже. Везикулы с вялыми покрышками быстро вскрываются, оставляя после себя «лакированные» эрозии (рис. 21.2, см. вклейку). Кандидоз у маленьких детей также может развиваться первично на неизменной коже вследствие предшествующей антибиотикотерапии. Наружное лечение заключается в применении антимикотических наружных средств (1 % крем с клотримазолом 2–3 раза в день 5–7 дней, присыпка Кандид при каждой смене подгузника), а также назначении барьерных защитных кремов и паст на аногенитальную область.

Болезнью плохого ухода за маленькими детьми также считают **пиодермию аногенитальной области** (синоним: папуло-эрозивная стрептодермия) – заболевание, развивающееся у маленьких детей при присоединении стрептококковой инфекции на фоне опрелостей и аммиачного дерматита при длительном контакте кожи ребенка с мокрыми

инфицированными пеленками. Высыпания представлены лентичными папулами, единичными эрозиями, расположенными на эритематозном фоне (рис. 21.3, см. вклейку). Учитывая схожесть данного заболевания с врожденным сифилисом у детей, в XX в. такой вариант пиодермии называли «сифилоподобное папулезное импетиго». При распространенном инфекционном процессе назначают антибиотики. Наружно аногенитальную область обрабатывают антисептическими растворами (0,05 % растворы хлоргексидина, фурацилина, Мирамистин, 0,5 % раствор перманганата калия) 1–2 раза в день, применяют антибактериальные мази (2 % линкомициновую мазь, 1 % эритромициновую мазь, Фуцидин, Банеоцин).

Профилактика пеленочного дерматита может осуществляться в соответствии с мнемоническим правилом «А-Е» по первым буквам английских слов, обозначающих соответствующие вмешательства:

А (Air) – аэрация – при смене подгузников необходимо принятие воздушных ванн;

В (Barrier) – сохранение барьерных свойств эпидермиса – избегать использования агрессивных гигиенических средств, ограничивать использование спиртосодержащих лосьонов, отдушек или присыпок с профилактическими целями;

С (Cleaning) – очищение – должно производиться при каждой смене подгузника с использованием средств, адаптированных для кожи новорожденных;

Д (Diaper) – пеленка, подгузник – необходимо регулярно менять подгузники, предпочтение следует отдавать полупроницаемым «дышащим» подгузникам;

Е (Education) – обучение – необходимо проводить обучение родителей для разъяснения важности и правильности проведения профилактических мероприятий.

21.2. Заболевания пупочной ранки

После рождения ребенка и пересечения пуповины пупочный канатик сокращается и обычно мумифицированный остаток пуповины отпадает к концу 1-й недели. Пупочная ранка эпителизируется и образуется пупочный рубчик к концу 2-й – началу 3-й недели жизни ребенка. При неправильном уходе за пуповинным остатком возможно инфицирование, что приводит к развитию омфалита.

Омфалит – это воспалительный процесс дна пупочной ранки, кожи и ПЖК вокруг пупка с возможным вовлечением пупочных сосудов. Этиологическими агентами, вызывающими омфалит, являются стафилококки, стрептококки, кишечная и синегнойная палочки, *Proteus spp.* и др. Риск омфалита существенно увеличивается при домашних родах (частота более 20 %). Омфалит подразделяется в зависимости от характера воспаления.

Катаральный омфалит характеризуется наличием серозного отделяемого из пупочной ранки и замедлением ее эпителизации, общее состояние ребенка не нарушается (рис. 21.4, см. вклейку).

При **гнойном омфалите** отмечается гнойное отделяемое из пупочной ранки, отек и гиперемия пупочного кольца.

Флегмонозный омфалит сопровождается распространением воспалительного процесса на околопупочную область. При гнойном и флегмонозном омфалите состояние ребенка нарушается, отмечается повышение температуры тела до 37–38 °С. При распространении инфекционного процесса могут развиваться воспаление пупочных сосудов, абсцесс печени, эпидемическая пузырчатка новорожденных, эксфолиативный дерматит Риттера, сепсис, возможен летальный исход.

При **тромбофлебите пупочной вены** пальпируется эластичный тяж над пупком. При **тромбоартериите** пупочные артерии пальпируются ниже пупочного кольца радиально. В случае развития перифлебита и периартериита кожа над

пораженными сосудами отечна и гиперемирована. Возможно напряжение прямых мышц живота над воспаленными пупочными артерией и веной, определяемое пальпаторно (положительный симптом Т.П. Краснобаева). При легких массирующих движениях от периферии пораженного пупочного сосуда к пупочному кольцу возможно появление на дне пупочной ранки гнойного отделяемого.

Некротический омфалит развивается вследствие прогрессирования флегмонозной формы омфалита с присоединением некроза передней брюшной стенки и перитонита. Состояние ребенка крайне тяжелое.

Программа обследования при омфалите включает клинический анализ крови, мазок отделяемого из пупочной ранки (нативный и окрашенный по Граму), посев отделяемого из пупочной ранки с определением чувствительности к антибиотикам, определение маркеров системной воспалительной реакции. При флегмонозной и некротической формах показаны консультация хирурга, УЗИ органов брюшной полости.

Для лечения катаральной формы омфалита показана местная терапия, заключающаяся в частой обработке пупочной ранки 3 % раствором перекиси водорода и ежедневном смазывании 1 % раствором анилиновых красителей или 1 % раствором перманганата калия. Необходима защита от влаги и трения (например, подгузником). При гнойном, флегмонозном и некротическом омфалите проводят общую антибиотикотерапию (парентеральное введение защищенных пенициллинов с аминогликозидами либо по результатам посевов), сочетающуюся с местной обработкой пупочной ранки анилиновыми красителями, 1 % раствором перманганата калия, антибактериальными мазями. При своевременно начатой комплексной терапии прогноз благоприятный.

Пупочная гранулема (синоним: фунгус пупка) – грибовидное разрастание грануляционной ткани синюшно-красного цвета после отпадения пупочного канатика, заполняющее пупочную ранку и возвышающееся над краями пупочного

кольца. Состояние ребенка не нарушено, воспалительные изменения в анализах крови отсутствуют. Местное лечение заключается в применении криодеструкции или хирургического иссечения.

Профилактика. Предусматривает соблюдение санитарно-эпидемиологического режима в родильных домах и неонатологических отделениях. Для ухода за пуповинным остатком не требуется создание стерильных условий. Достаточно содержать пуповинный остаток сухим и чистым, предохранять от загрязнения мочой и калом, а также травмирования. В случае загрязнения (мочой, калом) пуповинный остаток и кожу вокруг пупочного кольца нужно промыть водой с жидким мылом, осушить чистой марлевой салфеткой. В настоящее время не рекомендуется насильственное удаление (отсечение) пуповинного остатка, обработка пуповинного остатка и пупка какими-либо антисептиками (растворы анилиновых красителей, раствор калия перманганата и т.п.), так как местное использование антисептиков может способствовать задержке спонтанного отпадения пуповины, не уменьшая частоту инфекций. Противопоказано использование йода для обработки пупка и пупочной ранки из-за риска развития гипотиреоза. Пупочная ранка заживает в течение первых 10–14 дней жизни (идет физиологический процесс эпителизации), возможным представляется однократно в сутки в этот период ее обработка 3 % раствором перекиси водорода с последующей очисткой от пены стерильным тампоном, в качестве альтернативы – использование 0,01 % раствора Мирамистина.

21.3. Гемангиомы

Гемангиомы – самые частые опухоли кожи у новорожденных, встречаются у 5–7 % детей. Гемангиомы – истинные сосудистые невусы, развивающиеся из кровеносных сосудов вследствие аномального ангиогенеза на ранних стадиях

беременности. Патогенез гемангиом связан с повышением пролиферации эндотелиальных клеток сосудов факторами, стимулирующими ангиогенез (сосудистым эндотелиальным фактором роста, основным фактором роста фибробластов, хемоаттрактантным моноцитарным протеином, инсулиноподобным фактором роста 2 и др.). Специфическим маркером всех стадий развития младенческих гемангиом является однонаправленный белок-переносчик глюкозы GLUT1, который в норме экспрессируется в эндотелии мозга, сетчатке, плаценте, но не в нормальной коже. Гемангиомы делятся на капиллярные (поверхностные) и кавернозные (глубокие). У девочек гемангиомы встречаются чаще, чем у мальчиков (соотношение полов 1:5). Выделяют поверхностные и глубокие гемангиомы.

Капиллярная (поверхностная) гемангиома начинает определяться на коже ребенка в течение первого месяца жизни ребенка и к 2–4-летнему возрасту подвергается спонтанному регрессу. Часто располагается в области головы или шеи, реже на туловище, голенях. Опухоль представляет собой уплотненный узловатый элемент или бляшку мягкой консистенции ярко-красного цвета с неправильными очертаниями, резкими границами и слегка бугристой поверхностью (рис. 21.5, см. вклейку). При витропрессии цвет элемента не бледнеет, в этом состоит основное отличие от телеангиэктазий. После регресса гемангиомы остается рубцовая атрофия. Лечение не требуется.

Кавернозная (глубокая) гемангиома характеризуется множественной гиперплазией сосудов и образованием расширенных сосудистых полостей, формирующих узлы, располагающиеся глубоко в дерме или гиподерме. Границы узлов размыты. Цвет кожи не изменен или имеет красновато-синюшный оттенок. Иногда гигантские кавернозные гемангиомы быстро разрастаются и сочетается с нарушением свертываемости крови и тромбоцитопенией. Данный

симптомокомплекс характеризует редкое и опасное заболевание – синдром Казабаха – Мерритт.

Выделяют особые локализации гемангиом у детей, которые требуют повышенного внимания педиатров. Так, гемангиомы в периокулярной области вследствие прямой компрессии века или зрительного нерва могут вызывать нарушение зрения (астигматизм, миопию, страбизм). Гемангиомы интертригинозных областей (складок) склонны к изъязвлению, а инволюция сосудистых опухолей перинозальной области и красной каймы губ происходит значительно медленнее, чем в других локализациях. Сочетанное появление ангиом кожи лица, мозга и органов зрения характеризует синдром Стерджа – Вебера.

С учетом доброкачественного течения, спонтанного регресса и самостоятельного разрешения выбор методов терапии гемангиом должен быть индивидуальным. Большинство гемангиом не требуют лечения. Возможно по показаниям назначение медикаментозной терапии (пропранолол 1,5–2 мг/кг/сут, ГКС), хирургическое иссечение гемангиом, а также применение лазеротерапии и криодеструкции.

21.4. Пламенеющий невус

Пламенеющий невус – порок развития капилляров дермы в виде их стойкой, необратимой дилатации. Обычно поражается лицо. Клинически характеризуется пятном ярко-красного «винного» цвета с неправильными очертаниями и четкими границами. Распространенность составляет 0,3 %. Присутствуют при рождении и сохраняются на протяжении всей жизни. Очаг растет пропорционально общему росту. Обычно они расположены на лице, но могут появиться на любом участке тела. По мере роста ребенка цвет может усилиться до темно-красного или фиолетового. Возможна косметическая коррекция (лазеротерапия).

21.5. Врожденная аплазия кожи

Врожденная аплазия кожи представляет собой врожденный дефект, проявляющийся недостаточностью или отсутствием кожи на ограниченном участке. Наиболее часто порок развития локализуется на волосистой части головы и приводит к врожденной рубцовой алопеции, реже локализуется на коже туловища. Встречается с частотой 1 на 1000–5000 новорожденных. Глубина аплазии может быть различной – поражение может ограничиваться только отсутствием эпидермиса или протекать с вовлечением более глубоких слоев (дермы, ПЖК, а также костей черепа, твердой оболочки мозга). Врожденная аплазия кожи рассматривается как результат дефекта закладки нервной трубки. Представляет собой четко очерченное повреждение кожи размером от 0,2 до 3–4 см в диаметре, выглядит как неинфицированная язва или свежий рубец, которые отмечаются уже в момент рождения ребенка. У большинства детей определяются единичные очаги поражения. Провоцирующими факторами могут быть антигистаминные препараты (метимазол, карбимазол), применяемые матерью во время беременности. Аплазия кожи может быть компонентом ряда наследственных синдромов (Йохансон – Близзарда, Адамса – Оливера, Патау, делеции короткого плеча хромосомы 4). При изолированных единичных аплазиях уход сводится к профилактике инфицирования и повреждения, стимуляции заживления дефекта кожи. При наличии крупных очагов поражения (более 4 см) рекомендуется проконсультироваться с нейрохирургом.

21.6. Адипонекроз

Адипонекроз – очаговый некроз ПЖК. Чаще отмечается у зрелых или переносенных младенцев с избыточной массой тела, а также у детей курящих матерей. Развивается на 1–2-й неделе жизни в виде хорошо отграниченных плотных

узлов 1–5 см в диаметре (иногда больше) на ягодицах, спине, плечах, конечностей. Кожа над инфильтратом цианотична, фиолетово-красного цвета, позже бледнеет. Пальпация может быть болезненной. Изредка очаги нагнаиваются, вскрываются и впоследствии формируют глубокие рубцы. Среди причин адипонекроза выделяют перинатальную гипоксию, гипотермию и родовые травмы, которые могут привести к нарушению кровообращения в ПЖК. Общее состояние ребенка не нарушается, температура тела нормальная. Адипонекроз сопровождается гиперкальциемией, которая может быть потенциально опасна. Гиперкальциемию связывают с повышением экстраренального производства витамина D макрофагами в гранулематозном инфильтрате жировой ткани. Рекомендуется многократный контроль уровня кальция в крови, особенно при обширных некрозах.

Большинство некрозов ПЖК спонтанно регрессируют в течение нескольких недель или месяцев. Возможно назначить тепловые процедуры (лампа Соллюкс, сверхвысокочастотное излучение), компрессы с 5–10 % ихтиоловой мазью и т.д. При наличии флюктуации узлов проводят пункцию или хирургическое вскрытие. При гиперкальциемии ограничивают прием витамина D и кальция, проводят инфузионную терапию и назначают мочегонные средства (фуросемид 1–2 мг/кг/сут), а также назначают ГКС, которые снижают всасывание кальция в кишечнике.

21.7. Неонатальная красная волчанка

Неонатальная красная волчанка (синоним: транзиторный синдром системных заболеваний соединительной ткани) представляет собой симптомокомплекс, который отмечается у новорожденных, рожденных от матерей, страдающих системной красной волчанкой (СКВ) или другими аутоиммунными ревматическими заболеваниями (болезнь Шегрена, ревматоидный артрит), и характеризуется поражением сердца и

высыпаниями на коже. Частота встречаемости данного синдрома составляет 1 случай на 10–20 тыс. новорожденных. Неонатальную волчанку называют пассивным аутоиммунным заболеванием, которое развивается вследствие трансплацентарной передачи матери плоду аутоантител к антигену Ro/SSA (в 95 % случаев) нередко в сочетании с анти-La/SSB-антителами (в 65 %). Неонатальной красной волчанкой страдают дети 1–2 % женщин с анти-Ro/SSA-антителами. В половине случаев у матерей отсутствует какая-либо клиническая симптоматика СКВ.

Дети могут иметь транзиторные кожные волчаночные поражения, нарушения сердечного ритма (врожденная иммунная атриовентрикулярная блокада, АВ-блокада), миокардиты и перикардиты, цитопении (тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия), холестатический гепатит, тромбозы, а также иммунологические признаки СКВ. У 10 % детей развиваются нарушения проводящей системы сердца, которые могут проявляться полной АВ-блокадой. АВ-блокада может быть зарегистрирована, начиная с 18 недель гестации, и позже. Летальность в случае АВ-блокады III степени составляет до 20 %. В отличие от кожных проявлений явления АВ-блокады у ребенка остаются на всю жизнь и требуют постоянной коррекции, включая установление кардиостимулятора. Было отмечено, что если матери во время беременности была проведена терапия ГКС, то вероятность развития миокардита у плода снижается, но не уменьшается частота нарушений сердечного ритма.

Кожные высыпания у детей развиваются на 6–12-й неделе жизни и проявляются кольцевидной эритемой с четкими границами (при витропрессии определяется петехиально-геморрагический характер сыпи) на лице, плечах, волосистой части головы, сходные с проявлениями подострой кожной красной волчанки у взрослых. Патогномоничным признаком являются высыпания в периорбитальной области, напоминающие глаза совы или енота (рис. 21.6, см. вклейку). Отличительными

особенностями высыпаний является отсутствие шелушения и последующей стойкой атрофии. Солнечное излучение, фототерапия и ультрафиолетовое облучение могут провоцировать их появление или усиливать высыпания. К 6-месячному возрасту кожные проявления исчезают бесследно.

Лечение высыпаний проводят 1 % гидрокортизоновой мазью. Системная терапия и плазмаферез не показаны. Несмотря на то, что к 3–6 месяцам материнские антитела у ребенка исчезают и проходят клинические проявления, отдаленный прогноз не вполне ясен, СКВ может развиваться у таких детей в подростковом возрасте.

Рекомендуемая литература к главе 21

1. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Уход за кожей детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 95–100.

2. Никитина И.В., Круг-Йенсен О.А., Никонец А.Д. и др. Неонатальная волчанка: трудности диагностики, особенности терапии и прогноз у недоношенного ребенка // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 40–53.

ГЛАВА 22

ЗАБОЛЕВАНИЯ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ

Заболевания сальных желез (неонатальные и младенческие акне, себорейный дерматит), гнейс часто встречаются у маленьких детей. Несмотря на то, что в большинстве случаев данные заболевания не угрожают жизни пациентов, они снижают качество жизни, нередко сочетаются с АтД, могут являться маркерами иммунодефицитных состояний.

22.1. Возрастные циклы активности сальных желез

Выраженное увеличение секреции кожного сала наблюдается в течение первых часов после рождения ребенка, в это время отмечается первый физиологический пик активности сальных желез. Клиническим эквивалентом этого могут быть милиумы, относящиеся к физиологическим пограничным состояниям со стороны кожи у новорожденных (см. параграф 2.7; рис. 22.1, см. вклейку). Гиперсекреция сальных желез нарастает в течение первой недели жизни ребенка и медленно угасает на протяжении всего грудного периода. Минимальная выработка кожного сала наблюдается у детей в возрасте от 2 до 6 лет. Второй физиологический пик активности сальных желез совпадает с адренархе и наступает приблизительно в 7–9-летнем возрасте, продолжаясь в среднем до 17 лет.

Термин «*себорея*» произошел от сочетания двух слов: лат. *sebum* (сало) и греч. *rrhea* (теку). Себорея представляет собой состояние, обусловленное усиленной секреторной активностью сальных желез и изменением химического состава кожного сала. Себорея кожных покровов создает хорошую питательную среду для размножения липофильных

микроорганизмов, что приводит к развитию дерматозов (себорейный дерматит, неонатальные и младенческие акне), гнейса в себорейных зонах (лицо, волосистая часть головы, заушная и шейно-воротниковая область), на которых развиты сальные железы. Наиболее значимыми микроорганизмами в патогенезе данных заболеваний сальных желез являются *Cutibacterium acnes* (прежнее название *Propionibacterium acnes*) и грибы *Malassezia spp.* *C. acnes* является представителем нормального микробиома кожи человека, колонизирующим преимущественно сальные железы и волосяные фолликулы кожи человека. Липофильные диморфные (существуют в виде дрожжей и в мицеллярной форме) грибы рода *Malassezia* также являются представителями нормального микробиома человека, колонизация которыми напрямую зависит от активности сальных желез. Помимо собственно инфекционного процесса (например, себорейные дерматиты, генерализованная грибковая инфекция в ОРИТ у недоношенных детей) дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* играют важную роль в развитии и обострении аллергодерматозов, в первую очередь АТД. Для развития себорейного дерматита важен аномальный иммунный ответ на колонизацию кожи грибами рода *Malassezia*.

22.2. Неонатальные акне

Угри, развивающиеся у детей при рождении или в течение 4–6 недель после рождения, называют неонатальными. В литературе встречаются множество разнообразных терминов, обозначающих данное заболевание у детей: неонатальные акне, цефалический или краниальный пустулез, неонатальный *Malassezia* – фолликулит. Среди значимых факторов в патогенезе неонатальных акне отмечают генетически обусловленную повышенную чувствительность сальных фолликулов к гормонам. Усиление секреции кожного сала, вызванного андрогенами, способствует росту малассезий. Неонатальные

акне представляют собой специфическую воспалительную реакцию у младенцев на данный патоген.

Цефалический пустулез наблюдается приблизительно у 20 % новорожденных, чаще у мальчиков. Воспалительные явления могут быть разной степени тяжести: от слабовыраженных, практически незаметных (встречаются часто) до остро-воспалительных, напоминающих пиодермию (встречаются значительно реже). Заболевание характеризуется множественной мономорфной пустулезной сыпью, локализующейся преимущественно на лбу, щеках, подбородке. Мелкие фолликулярные пустулы располагаются сгруппировано, заполнены мутным содержимым (рис. 22.2, см. вклейку). Патогномичным признаком, отличающим цефалический пустулез от акне, является отсутствие комедонов. У большинства новорожденных акне ассоциировано с явлениями себорейного дерматита. Длительность заболевания – 2–4 недели. Прогноз хороший. Наружно рекомендуется применять цинксодержащие болтушки (Циндол, Неотанин), антимикотические средства (1 % крем клотримазол).

22.3. Акне грудных детей (младенческие акне)

Представляют собой воспалительное заболевание сальных желез у детей грудного возраста. Типичные высыпания появляются после окончания периода новорожденности и стихают не позднее 12–16 месяцев жизни (обычно до 6–8 месяцев). Заболевание отмечается приблизительно у 5–7 % грудных детей, чаще у мальчиков. Нередко бывает сложно провести дифференциальную диагностику между неонатальными акне и акне грудного возраста, так как заболевания могут плавно переходить одно в другое.

Типичными высыпаниями при акне грудных детей являются мелкие закрытые и открытые комедоны (кисты, образующиеся при закупорке устья волосяного фолликула слущенным эпителием и салом), немногочисленные воспалительные

папулы и фолликулярные пустулы, локализованные только на лице, чаще на щеках, реже на подбородке и лбу (рис. 22.3, см. вклейку). К 6–12-месячному возрасту угри самостоятельно разрешаются. Несмотря на кажущийся поверхностный характер воспаления, элементы разрешаются с формированием точечных втянутых рубчиков, следы от которых могут сохраняться вплоть до периода полового созревания. Наличие комедонов и рубчиков отличает акне грудных детей от цефалического пустулеза.

Младенческие акне протекают аналогично вульгарным акне у подростков с активизацией *C. acnes*, что предполагает сходство в механизмах развития обоих заболеваний. Отмечается важное значение семейной предрасположенности (наличие тяжелых акне у ближайших родственников). Доказана корреляция между семейной гиперандрогемией и акне грудных детей. Акне грудных детей могут являться важным прогностическим признаком, определяющим течение угревой болезни в более позднем возрасте. Так, наличие высыпаний у грудного ребенка (особенно если они сохраняются вплоть до годовалого возраста) является предиктором тяжелого или среднетяжелого течения вульгарных акне в подростковом возрасте.

Традиционно применяемые местно у детей клотримазол, эритромицин или левомецетин, 1 % растворы бриллиантового зеленого и фукоцина, 1–5 % растворы перманганата калия (точечно на элементы), болтушки и редуцирующие препараты (АСД 2 %, нафталин 5–10 %, деготь 2 %, ихтиол 2–5 % и т.д.) не всегда приводят к полному выздоровлению. Применение препаратов, рекомендованных для лечения вульгарных акне у подростков, не одобрено к применению у маленьких детей, однако так как возрастных ограничений для применения лечебной косметики от акне не существует, использование подсушивающих линий косметических средств, применяемых при себорее у подростков, и у маленьких детей может быть патогенетически обоснованным и эффективным.

22.4. Гнейс

Гнейс, или «колыбельный чепчик», – патологическое состояние, ассоциированное с грибами рода *Malassezia*, встречающееся более чем у половины новорожденных и грудных детей. Характеризуется наличием многослойных жирных чешуек или чешуйко-короч желтого цвета, расположенных на волосистой части головы, особенно в теменной области (рис. 22.4, см. вклейку). Высыпания при гнейсе могут быть разной степени выраженности: от едва заметных серебристо-желтых чешуек до массивных короч желтого цвета, локализованных на всей поверхности волосистой части головы с возможным переходом на кожу лица.

При легких проявлениях гнейс может рассматриваться, как пограничное состояние, не требующее специального ухода и лечения. У некоторых детей легкий десквамативный дерматит волосистой части головы, сходный с проявлениями младенческого гнейса, остается до 3–5-летнего возраста. При этом плотные сухие чешуйки (без пропитывания кожным салом), локализованные исключительно в теменной области, после годовалого возраста сменяют типичные высыпания младенческого гнейса. Обычно данные элементы (в отличие от себорейного дерматита) не сопровождаются ни зудом, ни появлением себорейных чешуйко-корочек, ни экскориациями. С течением времени дерматоз регрессирует. В ряде случаев наблюдается осложненное течение гнейса, который у младенцев сочетается с классическими проявлениями себорейного дерматита.

Одним из заблуждений по уходу являются рекомендации механического удаления «молочных» корочек с помощью расчесок, особенно без предварительного размягчения корочек водой или маслом. При вычесывании корочек можно ранить нежную кожу младенца и повредить волосяные фолликулы. Применение вазелинового масла на волосистой части головы грудного ребенка также нефизиологично, так как

удалить остатки минерального масла очень трудно и для мытья волос младенца потребуются сильные моющие средства, которые могут вызвать дерматит. Для ухода за грудными детьми при наличии гнейса рекомендуется применять пенку-шампунь и крем от «молочных» корочек Мустела, гель-масло от «молочных» корочек Липобейз Беби, очищающее масло Липикар АР+. Высокой эффективностью обладают средства, содержащие активированный цинк пиритион. Данный препарат обладает противовоспалительной, антибактериальной и противогрибковой активностью (особенно в отношении *Malassezia spp.*). Цинк пиритион снижает внутриклеточный уровень АТФ, что способствует деполяризации клеточных мембран и гибели грибов и бактерий. Крем Скин-кап разрешен к применению у детей с 1 года, а шампунь можно назначать с рождения.

22.5. Себорейный дерматит

Себорейный дерматит – это распространенное хроническое воспалительное папуло-сквамозное заболевание, высыпания при котором локализуются преимущественно в себорейных зонах. Себорейный дерматит является распространенным воспалительным дерматозом, который очень часто встречается у младенцев и подростков, а также у взрослых во всех этнических группах.

Младенческий себорейный дерматит наиболее часто начинается в новорожденном возрасте и сохраняется до 6 месяцев жизни (пик заболеваемости приходится на 3-й месяц жизни ребенка). Младенческий себорейный дерматит отличается от дерматита у подростков и взрослых тем, что всегда ограничивается первыми 3–12 месяцами жизни, тогда как заболевание, развивающееся в более взрослом возрасте, нередко характеризуется хроническим и рецидивирующим характером с периодическими обострениями в течение всей жизни. Ключевую роль в развитии заболевания играет *Malassezia*

spp., так как обострение дерматита наблюдается при высокой степени колонизации гриба, а назначение противогрибковых препаратов приводит к клиническому выздоровлению.

У грудных детей себорейный дерматит имеет свои особенности. Выделяют себорейный дерматит лица, туловища и складок (чаще поражаются подмышечные и паховые складки). При генерализованной форме себорейного дерматита у детей (десквамативная эритродермия Лейнера – Муссу) отмечается поражение всего кожного покрова. Тяжелое течение себорейного дерматита отмечается у детей на фоне первичных (например, синдром Иова) и вторичных (например, ВИЧ-инфекция) иммунодефицитов.

Младенческий себорейный дерматит характеризуется эритематозно-сквамозными очагами, покрытыми желтоватыми жирными чешуйками, легко растирающимися в руках (рис. 22.5, см. вклейку). В складках может наблюдаться мацерация и эрозирование. У маленьких детей кожный процесс локализуется в области лба, заушных областях, в кожных складках и представлен эритемой, бляшками, жирными чешуйками и корками. На волосистой части головы наблюдается гиперемия, инфильтрация, скопление плотных жирных корко-чешуек. Выпадения волос не выявляется. Нередко младенческий себорейный дерматит ассоциируется с неонатальными акне, гнейсом. При распространенном себорейном дерматите первые эритематозно-сквамозные инфильтрированные пятна, а в некоторых случаях и эрозированные поверхности, появляются в подмышечных и паховых складках. Поражение крупных складок при распространенном себорейном дерматите является патогномоничным проявлением заболевания в младенческом возрасте. При дальнейшем прогрессировании дерматоза на видимо здоровой коже туловища и конечностях появляются отсевы пятнисто-папулезных шелушащихся элементов по периферии основных очагов. Взаимосвязь младенческого и взрослого себорейного дерматита

неясна. Дифференциальную диагностику себорейного дерматита проводят с АД (табл. 22.1).

Таблица 22.1

**Дифференциально-диагностические признаки
себорейного и атопического дерматита у младенцев**

Признак	Себорейный дерматит	Атопический дерматит
Цвет элементов	Оранжево-розовый	Красный
Чешуйки	Желтоватые, сальные	Беловатые, несальные
Возраст манифестации	0–6 месяцев	2–12 месяцев
Зуд	Возможен, умеренный	Обязателен, сильный
Локализация	Лицо, волосистая часть головы, шея, складки кожи	Щеки, туловище, разгибательные поверхности
Мокнутие, везикулы	Нет	Есть
Естественное течение	Самопроизвольное разрешение	Сохранение симптомов в течение детства

При себорейном дерматите в качестве базовой терапии рекомендуется использовать редуцирующие препараты (болтушки и пасты с 1–5 % АСД (3 фракция), нафталан, деготь и др.), противогрибковые кремы (клотримазол), кремы и шампуни с цинка пиритионом (Скин-кап), дегтем и комбинированные стероидные (гидрокортизонсодержащие) препараты с антимикотиками и антибактериальными средствами (Пимафуорт). Важно сообщить родителям, что после намыливания шампунем перед ополаскиванием необходимо подождать 5 минут.

Рекомендуемая литература к главе 22

Тамразова О.Б., Османов И.М. Акне и малассеозиозы у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 208 с.

ГЛАВА 23

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ КОЖИ (ПИОДЕРМИИ)

23.1. Определение и эпидемиология

Пиодермии – это гнойничковые заболевания кожи, развивающиеся при проникновении в нее патогенных бактерий либо за счет трансформации собственной условно-патогенной микрофлоры при снижении резистентности организма. Наиболее часто пиодермиями страдают дети, среди которых частота встречаемости составляет 25–60 % от общего числа всех дерматозов. Пик заболеваемости приходится на возраст от 2 до 5 лет. В нашей стране наиболее часто пиодермии регистрируются в конце лета и начале осени.

23.2. Классификация

По этиологии пиодермии подразделяют на стафилококковые (стафилодермии), стрептококковые (стрептодермии) и смешанные пиодермии. По глубине поражения кожи выделяют поверхностные и глубокие пиодермии, необходимо учитывать возможность формирования рубца при разрешении воспаления. По длительности течения пиодермии могут быть острые и хронические. Кроме того, важно отличать пиодермии первичные, возникающие на неизмененной коже, и вторичные, развивающиеся как осложнения на фоне существующих дерматозов (чесотка, АТД, экзема и др.).

23.3. Этиология, патогенез и патоморфология

Ведущая роль в возникновении острых пиодермий принадлежит патогенным стафилококкам и стрептококкам, а при развитии глубоких, хронических, госпитальных пиодермий на

первый план выходит смешанная инфекция с присоединением грамотрицательной микробиоты. Гноеродные кокки весьма распространены в окружающей среде, но далеко не во всех случаях инфекционные агенты способны вызвать заболевание. Совокупность таких факторов, как вирулентность микроорганизмов, состояние макроорганизма и воздействие окружающей среды, будут определять развитие пиодермии.

Микроорганизмы. В подавляющем большинстве случаев пиодермии вызываются *S. aureus*. Клиническая картина стафилодермий у детей очень разнообразна, включает в себя локализованные и распространенные формы, а также может характеризоваться и генерализованным течением, угрожающим жизни пациента.

Стафилококки. Самым частым возбудителем пиодермий является золотистый стафилококк. Наиболее значимым патогенным свойством *S. aureus* является его способность коагулировать плазму. Благодаря коагулазной активности при инфицировании стафилококком наступает ранняя блокада лимфатических сосудов, которая приводит к ограничению распространения инфекции, что клинически проявляется появлением инфильтративно-некротического и нагноительного воспаления (например, формированием гнойно-некротического стержня при фурункулах). Буллезные стафилодермии вызывают стафилококки II фаговой группы, вырабатывающие эксфолиативный токсин, повреждающий десмосомы шиповатого слоя эпидермиса и вызывающий расслоение эпидермиса и образование щелей и пузырей.

Золотистый стафилококк обладает уникальными свойствами, которые обуславливают особенности эпидемиологии и трудности терапии вызванных им инфекций.

1. Бактерионосительство. *S. aureus* является обитателем передних отделов носовых ходов у человека, не вызывая инфекционных проявлений (30 % людей – постоянные носители золотистого стафилококка, у 60 % людей выявляется периодическое бактерионосительство).

2. *S. aureus* продуцирует биопленки, которые представляют собой сложные микробные сообщества, образующие микроколонии, объединенные между собой полимерными веществами. Такая форма жизни бактерий способствует выживанию микроорганизмов и пролонгирует инфекционный процесс. Биопленки затрудняют проникновение антибиотика.

3. Резистентность к антибиотикам проявляется появлением метициллин резистентных штаммов *S. aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), которые устойчивы к большинству антибиотиков. На сегодняшний день отмечается постоянное расширение резистентности у *S. aureus* к различным антибиотикам и антисептикам, особенно среди госпитальных штаммов. Резистентность отмечается не только к β -лактамам, но и к аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам, хлорамфениколу, фурациллину, хлоргексидину и др.

Стрептококки. По характеру роста на кровяном агаре стрептококки подразделяют на гемолитические, зеленящие и негемолитические. Наибольшее значение в развитии пиодермий имеет β -гемолитический стрептококк группы А *S. pyogenes*. Благодаря воздействию токсинов (стрептолизин, стрептокиназа, эритрогенные токсины А и В и др.) при инфицировании стрептококком резко повышается проницаемость сосудистой стенки и отмечается выход плазмы в межтканевое пространство, что приводит к образованию отека, а далее пузырей, наполненных серозным экссудатом. Для стрептодермий характерен экссудативно-серозный тип воспалительной реакции.

Состояние макроорганизма. Естественные защитные механизмы макроорганизма включают в себя следующие.

1. Непроницаемость для микроорганизмов рогового слоя кожи, которая обусловлена плотным прилеганием друг к другу роговых пластинок и их отрицательным электрическим зарядом, отталкивающим отрицательно заряженные

бактерии. Постоянное отшелушивание и смена клеток рогового слоя способствует удалению микроорганизмов.

2. Кислая среда кожи. В состав кислотной мантии кожи входят органические кислоты (молочная, лимонная и др.), которые формируют кислую рН (около 5,5), являющуюся неблагоприятным фоном для размножения патогенных микроорганизмов.

3. Свободные жирные кислоты, входящие в состав кожного сала и эпидермального липидного барьера, оказывают бактерицидное действие, особенно на стрептококки.

4. Антагонистическими и антибиотическими свойствами обладают представители нормальной микробиоты кожи (сапрофитные и условно-патогенные бактерии), оказывая тормозящее действие на развитие патогенной микробиоты.

5. Иммунологические защитные механизмы, осуществляемые клетками Лангерганса и Гринштейна в эпидермисе, базофилами, тканевыми макрофагами, Т-лимфоцитами в дерме.

6. Антимикробные пептиды кателицидин, α - и β -дефензины и др., вырабатываемые эпидермальными клетками, защищают кожу от патогенных микроорганизмов.

К факторам, снижающим резистентность макроорганизма, относятся следующие.

1. Возраст пациентов (особенно грудной и ранний детский).

2. Врожденный или приобретенный иммунодефицит, которые способствуют длительному течению бактериальных процессов в коже и частому развитию рецидивов. Сахарный диабет, синдром Иценко – Кушинга, ожирение – факторы риска пиодермий вследствие вторичного иммунодефицита.

3. Длительное и нерациональное использование (как общее, так и наружное) антибактериальных средств приводит к нарушению биоценоза кожи, а кортикостероидных и иммуносупрессивных препаратов – к снижению иммунологических защитных механизмов в коже, колонизации кожи MRSA-штаммами.

4. Хронические заболевания ЖКТ и дисбиоз кишечника. В этой связи пиодермии принято рассматривать как вариант аутоинфекции. Транслокация бактерий из ЖКТ – один из путей проникновения патогенов в кожу с последующим развитием воспаления.

Наиболее уязвимым для развития гнойничковых заболеваний кожи является ранний детский возраст. Течение гнойничковых заболеваний у детей имеет ряд **возрастных особенностей**:

- «детские» формы пиодермий, не наблюдающиеся у взрослых, характерные для детей первого года жизни;
- наличие входных ворот у новорожденных детей (пупочной ранки, состояние после циркумцизии);
- быстрая генерализация инфекционного процесса;
- контагиозные формы пиодермий.

Внешняя среда. Факторы внешнего воздействия для возникновения пиодермий в детском возрасте имеют ряд особенностей:

- биоценоз кожных покровов ребенка, особенно в грудном возрасте, окончательно не сформирован и напрямую зависит от соблюдения взрослыми санитарно-гигиенического режима, от здоровья кожи и ее колонизации у лиц, ухаживающих за детьми;
- большую роль в развитии пиодермий играют перегрев ребенка и повышенная влажность, которые способствуют мацерации кожи (нарушению целостности рогового слоя), расширению устьев потовых желез, а также быстрому гематогенному распространению инфекционного агента по расширенным сосудам;
- дети отличаются от взрослых высокой физической активностью, которая способствует травматизации (уколы, порезы и т.д.), т. е. формирует входные ворота для инфекционных агентов;
- в детских коллективах нередко отмечается тесное общение детей, которое приводит к несоблюдению санитарно-

гигиенических норм, загрязнению кожного покрова ребенка и передачи инфекции другим детям.

Диагностика пиодермий требует тщательного сбора анамнеза и проведения диагностических процедур, необходимых для выявления возможного фактора риска развития заболевания с последующим его устранением.

23.4. Общие принципы терапии пиодермий

Комплексный подход к терапии пиодермий включает соблюдение гигиенического режима, использование наружных лекарственных средств и при необходимости – системных. Как правило, лечение пиодермий проводят в амбулаторных условиях. Исключениями являются распространенные или глубокие формы, а также состояния, при которых наблюдается системная воспалительная реакция организма (лимфаденопатия, лихорадка). С целью предупреждения распространения процесса по всей поверхности тела при локальных формах пиодермии рекомендуется ограничить контакт с водой, а при распространенном процессе – запретить мытье до отхождения с поверхности элементов корочек и полной эпителизации очагов поражения.

Этиотропными препаратами для лечения пиодермий являются антибактериальные препараты, возможно их наружное и системное применение. При наличии распространенных и/или рецидивирующих форм пиодермии необходимо провести посев отделяемого из очага инфекции на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам. Следует помнить, что для системной и местной терапии должны быть выбраны антибиотики из различных групп. Данные меры направлены на снижение рисков развития антибиотикорезистентности.

Системные антимикробные препараты показаны при значительной распространенности пиодермии (поражено более 3 участков тела, диаметр высыпаний более 5 см, количество

элементов более 5), наличии клинических признаков бактериальной инфекции (симптомы интоксикации, лихорадка), регионарных осложнений (лимфаденит, лимфангит), хроническом рецидивирующем процессе, локализации глубоких форм пиодермий на голове. Как правило, лечение проводят в течение 7 дней. Если не достигнуто полное клиническое выздоровление, то возможно увеличить длительность приема антибиотика при доказанной чувствительности бактерии к данному препарату. При выборе антибиотика необходимо отдать предпочтение препаратам, активным в отношении стафилококков и стрептококков и нечувствительным к действию пенициллина: амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой, цефалоспорины I поколения. Антибиотиком с антистафилококковым действием является оксациллин. При подозрении на MRSA-инфекцию лечение начинают одним из препаратов выбора: клиндамицин, триметоприм-сульфаметоксазол, тетрациклины (разрешены у детей старше 8 лет), линезолид. Помимо антибиотикотерапии к методам общего лечения относятся иммунотерапия, физиотерапия.

Показаниями к проведению только местной антибиотикотерапии являются наличие локализованных форм пиодермии: при поражении не более 3 участков тела и размере высыпаний до 5 см в диаметре; при отсутствии лихорадки, регионального лимфаденита, нейтрофильного лейкоцитоза в крови. К наружным средствам относятся антисептические растворы, дегти и дегтеподобные средства, препараты серебра.

23.5. Стафилококковые пиодермии

Стафилодермии могут протекать по типу небуллезного и буллезного импетиго. В первом случае поражаются придатки кожи (волосяные фолликулы, апокриновые и эккринные потовые железы), а во втором – гладкая кожа.

Остиофолликулит – поверхностная пустула устья волосяного фолликула, пронизанная волосом, диаметром 1-3 мм.

Характеризуется гнойным содержимым, напряженной покрывкой, эритематозным венчиком вокруг. Лечение: растворы анилиновых красителей точечно, местные антибактериальные средства.

Фолликулит – гнойное воспаление фолликула волоса, как правило, развивается из остиофолликулита при распространении инфекции в нижние слои кожи. Лечение: растворы анилиновых красителей точечно, местные антибактериальные средства.

Фурункул – гнойно-некротическое воспаление волосяного фолликула с окружающей его ПЖК. Часто развивается остро – как глубокий фолликулит с обширным перифолликулярным инфильтратом. Вскрывается элемент с отделением гнойно-некротического стержня. Разрешается процесс рубцеванием. Лечение при легком течении: растворы анилиновых красителей или 5 % раствор перманганата калия точечно, местные антибактериальные средства. При распространенном заболевании системных симптомах показана общая антибиотикотерапия.

Карбункул – скопление фурункулов, объединенных общим инфильтратом. Лечение: общая антибиотикотерапия.

Буллезное импетиго – плоский быстро вскрывающийся пузырь, заполненный серозно-гнойным содержимым и окруженный венчиком гиперемии. Отмечается склонность к быстрому периферическому росту, формированию эрозий, покрытых серозно-гнойными корками (рис. 23.1, см. вклейку). Лечение: антибиотикотерапия (местная и общая); наружно используют 1 % спиртовые растворы анилиновых красителей (бриллиантового зеленого, жидкости Кастеллани, метиленового синего).

Данные клинические формы характерны как для детей, так и для взрослых.

23.6. Стафилококковые пиодермии новорожденных и грудных детей

Везикулопустулез и потница – два состояния, тесно связанные между собой и представляющие две стадии развития воспалительного процесса в эккринных потовых железах при усиленном потоотделении на фоне перегревания ребенка (высокая температура окружающей среды, лихорадка).

Потницу рассматривают как физиологическое состояние, связанное с гиперфункцией эккринных потовых желез. Клинически характеризуется появлением на коже мелких папул красноватого цвета – расширенных устьев протоков эккринных потовых желез. Высыпания располагаются на волосистой части головы, верхней трети груди, шее, спине.

Везикулопустулез – гнойное воспаление устьев потовых желез на фоне имеющейся потницы и проявляющееся поверхностными пустулами-везикулами размером с просыное зерно, наполненных молочно-белым содержимым и окруженных венчиком гиперемии. При распространенном везикулопустулезе отмечается субфебрилитет и недомогание ребенка. На месте пустул появляются серозно-гнойные корочки, после отторжения которых не остается ни рубчиков, ни гиперпигментации (рис. 23.2, см. вклейку). Процесс продолжается от 2 до 10 дней.

Лечение заключается в адекватном температурном режиме ребенка, проведении гигиенических ванн, применение дезинфицирующих растворов (1 % раствор перманганата калия, фурациллина, 0,05 % раствор хлоргексидина), пустулезные элементы 2 раза в день обрабатывают анилиновыми красителями.

Множественные абсцессы у детей (синоним: псевдофурункулез Фингера) являются продолжением течения везикулопустулеза или возникают первично. При данном состоянии отмечается поражение всего выводного протока и даже клубочков эккринных потовых желез. В этом случае появляются

более крупные, резко очерченные, полусферические узелки и узлы различной величины (1–2 см). Кожа над ними гиперемирована, синюшно-красного цвета (рис. 23.3, см. вклейку). Впоследствии покрывка узла истончается и элемент вскрывается с выделением густого зеленовато-желтого гноя, а при заживлении образуется рубчик. В отличие от фурункула вокруг узла нет плотного инфильтрата, он вскрывается без некротического стержня. Наиболее частая локализация – кожа волосистой части головы, ягодицы, внутренняя поверхность бедер, спина. Заболевание может протекать с нарушением общего состояния ребенка: повышением температуры тела до 37–39 °С, интоксикацией. Лечение осуществляется совместно с детским хирургом для решения вопроса о необходимости вскрытия узлов. Назначаются антибиотики (оксациллин, азитромицин, амоксициллин/клавуланат). На вскрывшиеся узлы накладывают повязки с мазью Левомеколь, Фуцидином, Банеоцином. Целесообразно проведение физиотерапевтических методов лечения (УФО).

Эпидемическая пузырчатка новорожденных – распространенное поверхностное гнойное поражение кожи у новорожденных детей. Представляет собой контагиозное заболевание, развивающееся обычно на первой неделе жизни ребенка. Заражение новорожденных происходит от матерей и медицинских работников, страдающих пиодермией. Стафилококковая инфекция проникает чаще через пупочную ранку, развивается омфалит и в дальнейшем наступает генерализация инфекции.

Высыпания локализуются на ягодицах, бедрах, вокруг пупка, конечностях, но крайне редко на ладонях и подошвах (в отличие от локализации пузырей при сифилитической пузырчатке). Пузыри множественные с мутным серозным или серозно-гнойным содержимым, величиной от горошины до грецкого ореха, появляются на неинфильтрированной, неизмененной коже. Сливаясь и вскрываясь, они образуют мокнущие красные эрозии с обрывками эпидермиса. Симптом

Никольского при тяжелом течении процесса может быть положительным. Этот симптом демонстрирует «непрочность» эпидермиса. Надавливание на пузырь ведет к увеличению его площади. Корок на поверхности элементов не образуется. Дно эрозий в течение нескольких дней полностью эпителизируется, оставляя бледно-розовые пятна. Дети беспокойны, отмечаются лихорадка, диспепсия. Характерны лабораторные маркеры бактериальной инфекции.

Эпидемическая пузырчатка также может протекать abortивно, проявляясь доброкачественной формой. Доброкачественная форма характеризуется единичными вялыми пузырями с серозно-гнойным содержимым, расположенными на гиперемизованном фоне. Симптом Никольского отрицательный. Пузыри достаточно быстро разрешаются крупнопластинчатым шелушением. Состояние новорожденных обычно не нарушено, возможно повышение температуры тела до субфебрильной.

Пузырчатка новорожденных относится к контагиозным заболеваниям, поэтому больного ребенка изолируют в отдельную палату или переводят в инфекционное отделение. Лечение: антибиотикотерапия, инфузионная терапия. Пузыри прокалывают, не допуская попадания содержимого пузыря на здоровую кожу; покрывку и эрозии обрабатывают 1 % раствором анилиновых красителей. Применяют УФО.

Эксфолиативные стафилодермии включают синдром Риттера и стафилококковый синдром обожженной кожи – заболевания с различной клинической картиной и прогнозом, обусловленные единым этиологическим агентом и сходным патогенезом. Возбудителем синдрома Риттера и ССОК является стафилококк II фаговой группы (фаготипы 3А, 3В, 3С, 5S или 71). Несмотря на то, что некоторые исследователи объединяют эти заболевания, важно отметить различия в их течении для правильной оценки прогноза и выбора тактики лечения.

Эксфолиативный дерматит Риттера является наиболее тяжелой формой стафилодермии новорожденных. Чаще развивается у недоношенных детей, тяжелее протекает у детей 2–4-го дня жизни, чем у детей на 2–3-й неделе после рождения. Инфицирование происходит в местах нарушения целостности кожных покровов (пупочная ранка, область шва после циркумцизии, опрелости). Заболевание начинается с локального покраснения кожи, появления трещин, слущивания верхних слоев эпидермиса. Далее появляется серозное пропитывание кожи, образуются крупные вялые пузыри, которые быстро вскрываются, оставляя обширные мокнущие эрозированные поверхности. При незначительной травме отекший, разрыхленный эпидермис местами отслаивается. Данное явление описывается как эпидермолиз – отслоение поверхностных слоев кожи. Симптом Никольского – резко положительный (рис. 23.4, см. вклейку). Рубцов не остается.

Выделяют три стадии заболевания. Начинается инфицирование с эритематозной стадии. В эксфолиативной стадии очень быстро появляются эрозии с тенденцией к периферическому росту и слиянию. Это наиболее тяжелый период (внешне ребенок напоминает больного с ожогами II степени), сопровождающийся лихорадкой до 40–41 °С, диспепсическими расстройствами, уменьшением массы тела, интоксикацией, в общем анализе крови – анемией, лейкоцитозом, эозинофилией. Возможно развитие сепсиса и летального исхода. В стадии регресса уменьшаются гиперемия и отечность кожи, происходит эпителизация эрозивных поверхностей.

Лечение заключается в поддержании нормальной температуры тела ребенка и водно-электролитного баланса, щадящем уходе за кожей, антибиотикотерапии. Ребенка помещают в кювез с регулярным контролем температуры, проводят инфузионную терапию.

Стафилококковый синдром обожженной кожи (синоним: синдром «ошпаренной кожи» стафилококковой этиологии; англ. – staphylococcal scalded skin syndrome) развивается

у детей более старшего возраста (от 6 месяцев до 5–6 лет), но, так же как и синдром Риттера, никогда не наблюдается у подростков и взрослых. Прогноз заболевания во многом определяется возрастом ребенка: чем старше ребенок, тем легче протекает ССОК. Клинически данное состояние похоже на эксфолиативный дерматит Риттера, но протекает значительно легче. Входными воротами для *S. aureus* являются места травматизации кожи (мацерация, порезы, ссадины, укусы насекомых, экскориаии и т.п.). В подавляющем большинстве случаев местом проникновения стафилококка у маленьких детей является периоральная и периназальная область, что, возможно, связано с раздражением кожи соской, пищей, выделениями из носа при рините (рис. 23.5, см. вклейку). В местах первичного повреждения кожного покрова появляются эритема, отек, кожа становится горячей наощупь. В дальнейшем на поверхности очага появляются импетигиозные корки. При прогрессировании процесса отмечается разлитая эритема на лице, а впоследствии и на туловище. Поражение кожи прогрессирует в течение 24–48 часов от скарлатиноподобной сыпи до плоских пузырей. Отмечается положительный симптом Никольского.

Лечение: системная антибиотикотерапия, наружно применяют цинксодержащие лосьоны и болтушки, комбинированные кортикостероидные средства с антимикробными компонентами (Пимафукорт, Фуцидин Г, Гиоксизон и т.д.) и средства, ускоряющие регенерацию.

23.7. Стрептококковые пиодермии

Стрептодермии поражают гладкую кожу, чаще очаги локализуются вокруг естественных отверстий (вокруг рта и носа). Часто встречающиеся стрептодермии описаны ниже, папуло-эрозивная стрептодермия – в параграфе 21.1.

Стрептококковое импетиго характеризуется появлением фликтен – поверхностных эпидермальных пустул,

наполненных серозно-гнойным содержимым, склонных к периферическому росту. Дряблая покрывка быстро вскрывается, содержимое ссыхается с образованием медовой, соломенно-желтой корочки (рис. 23.6, см. вклейку). Отличается контагиозностью и является самой частой формой стрептодермии у детей. Лечение: антибиотикотерапия (местная и общая), наружно используют 1 % спиртовые растворы анилиновых красителей (бриллиантового зеленого, жидкости Кастеллани, метиленового синего).

Щелевидное импетиго – стрептодермия углов рта. Предрасполагающими факторами являются облизывание губ (например, при АД) и затрудненное носовое дыхание. Фликтена локализуется в углах рта, быстро вскрывается и представляет собой эрозию, окруженную венчиком отслоившегося эпидермиса. В центре эрозии, в углу рта, располагается радиальная трещина, частично покрытая медово-желтыми корками. Лечение: наружная антибиотикотерапия (Банеоцин, Фуцидин, эритромициновая мазь), водные растворы анилиновых красителей.

Рожа – глубокая стрептодермия, поражающая кожу и ПЖК с развитием системной воспалительной реакции. Рожа является своеобразной реакцией организма на стрептококковую инфекцию, характеризующейся трофическими нарушениями кожи, и связана с поражением сосудов лимфатической системы (развитием лимфангитов). Рожа наблюдается у детей в любом возрасте, начиная с младенчества. Входными воротами инфекции нередко являются микротравмы кожи. Заболевание развивается остро: отмечаются резкий подъем температуры тела до 38–40 °С, недомогание, озноб, тошнота, рвота. Высыпаниям на коже предшествует локальная болезненность, вскоре появляется розово-красная эритема, плотная и горячая на ощупь, затем кожа становится отечной, ярко-красного цвета. Границы очага четкие, часто с причудливым узором в виде языков пламени, болезненные при пальпации. Отмечается увеличение лимфатических узлов.

Перечисленные симптомы характерны для эритематозной формы рожи. Реже у детей могут наблюдаться буллезная, флегмонозная и некротическая формы рожистого воспаления. Лечение: антибиотикотерапия препаратами пенициллинового ряда на 10–14 дней, при непереносимости пенициллинов назначают макролиды, наружно на высыпания применяют примочки с антисептическими растворами (1 % раствором перманганата калия, йодопионом, 0,05 % раствором хлоргексидина и т.д.).

Рекомендуемая литература к главе 23

Хегер П.Г. Детская дерматология / пер. с нем. – М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013. – 648 с.

ГЛАВА 24

ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОВЫШЕНИЕМ КОНЪЮГИРОВАННОГО (ПРЯМОГО) БИЛИРУБИНА

Конъюгированная (прямая) гипербилирубинемия – это повышение уровня конъюгированного (прямого) билирубина на 15 % и больше от уровня общего билирубина, в периоде новорожденности она всегда носит патологический характер и обусловлена развитием синдрома холестаза.

Холестаз – нарушение образования и/или экскреции желчи по желчевыводящей системе, характеризующееся повышением уровня компонентов желчи в крови и недостаточным их поступлением в кишечник. Диагностика синдрома холестаза основана на клинических и лабораторных критериях.

Клинические критерии:

- желтуха,
- постоянная или периодическая ахолия стула,
- темный цвет мочи,
- увеличение размеров печени,
- кожный зуд.

Лабораторные критерии (в биохимическом анализе крови):

- повышение прямой фракции билирубина,
- увеличение щелочной фосфатазы,
- повышение γ -глутамилтрансферазы (ГГТ),
- повышение холестерина,
- повышение β -липопротеидов,
- повышение желчных кислот.

Наиболее ранним признаком холестаза у новорожденных является изменение характера желтухи с появлением зеленоватого оттенка кожных покровов, гепатомегалия и повышение прямой фракции билирубина более чем на 15 % от уровня общего билирубина и выше.

В зависимости от уровня поражения гепатобилиарной системы выделяют заболевания, проявляющиеся внепеченочным и внутрипеченочным холестазом. В зависимости от локализации патологического процесса, приводящего к холестазу, и его связи с нарушением синтеза или экскреции желчных кислот выделяют три группы заболеваний – причин конъюгированной гипербилирубинемии у новорожденных:

1. Заболевания, сопровождающиеся внепеченочным холестазом:

- атрезия внепеченочных желчных протоков;
- киста холедоха;
- желчные камни или пробки общего желчного протока;
- спонтанная перфорация желчного протока;
- сдавление общего желчного протока извне увеличенной головкой поджелудочной железы;
- неонатальный склерозирующий холангит.

2. Заболевания с внутрипеченочным холестазом вследствие нарушения синтеза или экскреции желчных кислот:

- прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз;
- доброкачественный семейный внутрипеченочный холестаз.
- нарушение синтеза желчных кислот вследствие ферментопатии;
- пероксисомальные нарушения;
- цирроз печени.

3. Заболевания с внутрипеченочным холестазом, не связанным с нарушением синтеза или экскреции желчных кислот:

- врожденные и системные инфекции, неонатальный (фетальный, врожденный) гепатит вирусной, бактериальной этиологии или вызванный простейшими;
- эндокринные нарушения (гипопитуитаризм, гипотиреоз);
- метаболические нарушения (галактоземия, фруктоземия, тирозинемия, дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина, муковисцидоз,

неонатальный гемохроматоз, болезнь Нимана – Пика тип С, митохондриальные нарушения и др.);

- синдром Алажилля и несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков; хромосомные нарушения (трисомия 13, 17, 18-й хромосом);

- холестаз, связанный с полным парентеральным питанием;

- холестаз вследствие токсического действия лекарственных препаратов;

- идиопатический неонатальный гепатит;

- транзиторный синдром холестаза.

Критериями, позволяющими различить данные три группы холестаза, являются ахолия стула, уровень повышения ГГТ и визуализация желчного пузыря при проведении УЗИ (рис. 24.1).

В случае заболеваний печени, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом, в отличие от внепеченочного холестаза, постоянной ахолии стула не наблюдается, на УЗИ визуализируется желчный пузырь, а уровень ГГТ может быть как повышенным, так и нормальным.

ГГТ – γ -глутамилтрансфераза, УЗИ – ультразвуковое исследование, THCA-синдром – синдром тетрагидрохоловой кислоты.

Фермент ГГТ является мембраносвязанным, локализующимся преимущественно в эпителиальных клетках внутрипеченочных желчных протоков. Основным стимулом для его выделения служат желчные кислоты. Его снижение указывает на нарушение синтеза и экскреции желчных кислот в генезе заболевания. Низкий уровень ГГТ сочетается с низким уровнем холестерина сыворотки крови.

При наличии холестаза с низким уровнем ГГТ необходимо обследовать ребенка для определения уровня желчных кислот в крови и желчи, а у детей старше 3–6 месяцев – для оценки выраженности кожного зуда.

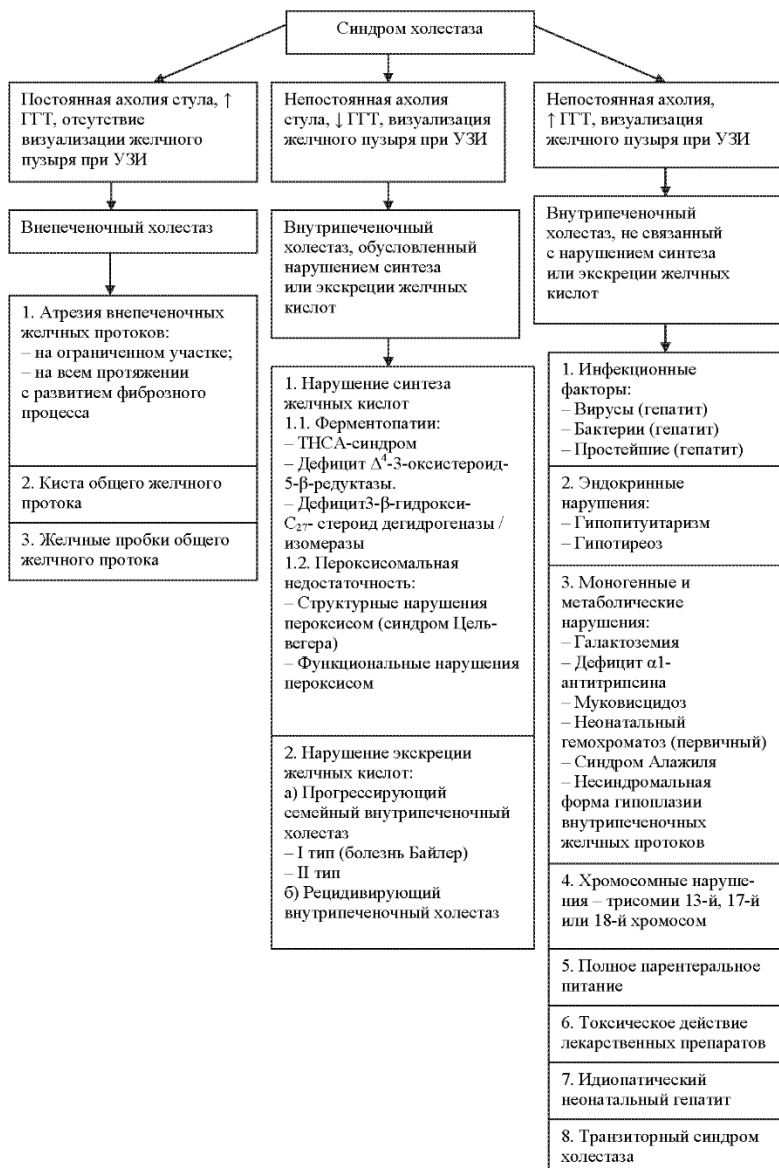


Рис. 24.1. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни
[по Мухиной Ю.Г., Дегтяревой А.В., 2002]

Значительное повышение преимущественно первичных желчных кислот в сыворотке крови при их отсутствии или следовых концентрациях в желчи свидетельствует о нарушении экскреции желчных кислот, которое может быть в основе прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, а также рецидивирующего семейного внутрипеченочного холестаза.

24.1. Заболевания, сопровождающиеся внепеченочным холестазом

Атрезия внепеченочных желчных протоков (АВЖП, синоним: билиарная атрезия) – прогрессирующая облитерация внепеченочных желчных протоков, начинающаяся в период внутриутробного развития, с постепенным вовлечением в процесс внутрипеченочной желчной системы и формированием билиарного цирроза.

АВЖП – наиболее частая причина внепеченочного холестаза и неонатального холестаза в целом. Заболеваемость АВЖП варьирует в разных странах от 1:3500 до 1:20 000 живорожденных. Отмечают высокую частоту встречаемости во французской части Полинезии, в Японии, Австралии, Великобритании, Франции и Нидерландах. У девочек это заболевание встречается чаще, чем у мальчиков.

Выделяют две формы АВЖП: синдромальную и несиндромальную.

При синдромальной форме АВЖП сочетается с различными врожденными аномалиями развития, включающими полисплению, situs inversus, преуоденальное расположение портальной вены, отсутствие или ретропеченочное расположение внутренней ветви поллой вены, мальротацию кишки.

При несиндромальной форме другие аномалии и пороки развития отсутствуют.

Формирование АВЖП может быть результатом аномального морфогенеза или повреждения нормально сформированных желчных протоков, в частности при ряде вирусных инфекций (цитомегаловирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус Эпштейна – Барр, реовирус III типа).

Характерные признаки АВЖП следующие:

1. Ребенок рождается с нормальными антропометрическими показателями в удовлетворительном состоянии, при отсутствии признаков внепеченочной перинатальной патологии.

2. Желтуха появляется на 2–3-й сутки жизни, у 60 % детей наблюдается светлый промежуток – уменьшение желтухи ко 2-й неделе жизни с последующим нарастанием.

3. Постепенное увеличение размеров печени к концу первого месяца жизни, изменение ее консистенции от эластичной к плотной.

4. Ахолия стула может появляться после отхождения мекония.

5. Биохимические маркеры холестаза и отсроченное, умеренное повышение АлАТ, АсАТ.

6. Отсутствие визуализации желчного пузыря на УЗИ.

7. Морфологическое исследование биоптата печени демонстрирует различной степени выраженности стужки желчи, пролиферацию желчных протоков, перипортальное воспаление низкой степени гистологической активности и фиброз.

8. Без хирургического лечения к 5–6-му месяцам жизни появляются признаки портальной гипертензии, спленомегалия, кожный зуд, ксантомы, данные симптомы в дальнейшем прогрессивно нарастают и свидетельствуют о формировании билиарного цирроза печени. Летальный исход наступает в возрасте не позднее 2 лет. Средняя продолжительность жизни больных 8 месяцев.

Желчные пробки и желчные камни общего желчного протока, нарушающие его проходимость, встречаются значительно реже. Признаки холестаза появляются внезапно на

фоне тяжелой внепеченочной перинатальной патологии. Методом диагностики является УЗИ. Выявление полостного образования в области общего желчного протока свидетельствует о кисте. Обнаружение эхо-плотных включений в проекции общего желчного протока часто в сочетании с расширением подлежащего участка свидетельствует о желчных пробках или желчных камнях.

Причинами желчекаменной болезни у новорожденных могут быть ГБПиН, полное парентеральное питание, применение диуретиков, синдром короткой кишки, избыточный рост бактерий в толстой кишке, сепсис.

24.2. Заболевания с внутрипеченочным холестазом вследствие нарушения синтеза или экскреции желчных кислот

Среди данных заболеваний ведущее значение имеет прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, который является результатом нарушения транспорта солей желчных кислот. Клинические, гистологические и лабораторные показатели позволяют дифференцировать отдельные типы нарушений (табл. 24.1).

24.3. Заболевания с внутрипеченочным холестазом, не связанным с нарушением синтеза или экскреции желчных кислот

Данная большая группа заболеваний характеризуется синдромом внутрипеченочного холестаза с высоким уровнем ГГТ сыворотки крови и вызывает наибольшие диагностические трудности. Синдром холестаза может быть проявлением тяжелого течения патологического процесса вследствие инфекционных, токсических поражений печени, эндокринных и метаболических нарушений, хромосомных aberrаций.

Дефекты транспорта солей желчных кислот
[Шолин Р.А., Спитцер А.Р., 2011]

ПСВХ	Симптомы	Ген	Отличительные признаки	Данные биопсии печени	Прогноз
I типа (болезнь Байлера)	Повышение уровня АЛАТ/ АсАТ Резкий зуд Желтуха Задержка роста Холестаз Дефицит жирорастворимых витаминов Рецидивирующие носовые кровотечения	Ген <i>FIC1</i>	Тяжелый холестаз Низкий или нормальный уровень ГГТ Нормальный уровень холестерина	Внутрипеченочный холестаз и прогрессирующий цирроз без пролиферации желчных протоков Шероховатость и зернистость желчных канальцев на электронных микрофотограммах	Прогрессирование с разной скоростью
II типа	Те же, но холестаз и цирроз прогрессирует быстрее	Ген <i>BSEP</i>	Тяжелый холестаз Низкий или нормальный уровень ГГТ Нормальный уровень холестерина	Внутрипеченочный холестаз и прогрессирующий цирроз без пролиферации желчных протоков Гигантские клетки Нитчатость или аморфность желчных канальцев на электронных микрофотограммах	Быстрое прогрессирование

ПСВХ	Симптомы	Ген	Отличительные признаки	Данные биопсии печени	Прогноз
III типа	Те же, но клиническая картина и течение более разнообразны по сравнению с типами I и II	Ген <i>MDR2</i>	Высокий уровень ГГТ Значительное снижение уровня фосфолипидов желчи	Портальный фиброз и пролиферация желчных протоков	Прогрессирование с разной скоростью

Примечания: ПСВХ – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТ – γ -глутамилтрансфераза.

При данных заболеваниях желтуха появляется рано и имеет волнообразный характер, сочетается с увеличением печени и селезенки, может сочетаться с проявлениями геморрагического синдрома. Наблюдается непостоянная ахолия стула и темно-желтая моча. Биохимические показатели включают в себя синдром холестаза (повышение прямой фракции билирубина $> 20 \%$, щелочной фосфатазы, ГГТ, холестерина, β -липопротеидов, желчных кислот), синдром цитолиза (выраженное увеличение АлАТ, АсАТ; АлАТ/АсАТ > 1), нарушение синтетической функции печени (снижение концентраций альбумина, фибриногена, протромбинового индекса $< 80 \%$). Желчный пузырь визуализируется при УЗИ. Помимо печени в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы с развитием характерного симптомокомплекса для той или иной инфекции, метаболического, эндокринного или генетического заболевания.

24.3.1. Неонатальный гепатит

Этиологическими факторами неонатального (врожденного, фетального) гепатита являются вирусы (цитомегаловирус, вирус краснухи, вирус герпеса, Коксаки и др., вирусы гепатита В, С), бактерии (листерии, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* и др.), простейшие (токсоплазма). Гепатит, развившийся на фоне течения неонатального сепсиса, чаще вызван теми же, что и сепсис, возбудителями.

В большинстве случаев гепатит – одно из проявлений генерализованной внутриутробной инфекции, хотя более чем в 50 % случаев при данных инфекциях изменения печени носят реактивный характер.

Клинические проявления при гепатите включают нарушение общего состояния, признаки инфекционного процесса, желтуху, значительное увеличение размеров печени и селезенки, геморрагический синдром и др.

Подчеркивая сходство клинической картины различных внутриутробных инфекций у новорожденных детей, Андре Намиас в 1971 г. предложил термин *TORCH-агент* от Т – *Toxoplasmosis*, R – *Rubella*, С – *Cytomegalovirus*, Н – *Herpes simplex virus*, О – *Other* – другие. Последняя группа включает, согласно современным данным, абсолютные (сифилис, туберкулез, хламидиоз, энтеровирусные инфекции, гонорею, листериоз, уреа- и микоплазмоз, инфекцию, вызванную стрептококком группы В) и вероятные (корь, эпидемический паротит, ветряная оспа, грипп, лимфоцитарный хориоменингит, папилломавирусная инфекция) внутриутробные инфекции. Вместе с тем, различные симптомы внутриутробных инфекций вызываются разными инфекционными агентами с большей или меньшей частотой. Некоторые клинические признаки, входящие в симптомокомплекс TORCH, могут быть вызваны только несколькими возбудителями (табл. 24.2, 33.3). Эти данные позволяют уменьшить объем дифференциальной диагностики в актуальной клинической ситуации и, следовательно, могут сократить количество требующихся лабораторных исследований, подтверждающих этиологию инфекции.

Таблица 24.2

**Связь клинических симптомов
врожденных инфекций с возбудителями
[по Гриноу А., 2000]**

Клинический симптом	Инфекция (в порядке убывания частоты наиболее вероятного возбудителя)
Врожденные пороки сердца	Краснуха, ЦМВ
Катаракта	Краснуха, ЦМВ
Хориоретинит	Краснуха, токсоплазмоз, ЦМВ, герпес, ветряная оспа, сифилис
Микрофтальм	Краснуха, токсоплазмоз, герпес простой, ветряная оспа, ЦМВ
Микроцефалия	ЦМВ, токсоплазмоз, краснуха, ветряная оспа, герпес простой

Клинический симптом	Инфекция (в порядке убывания частоты наиболее вероятного возбудителя)
Церебральная кальцификация (по данным нейросонографии, компьютерной томографии головного мозга)	Токсоплазмоз, ЦМВ, герпес простой, краснуха
Пурпура с первых суток жизни	ЦМВ, токсоплазмоз, сифилис, краснуха, герпес простой
Желтуха	ЦМВ, токсоплазмоз, краснуха, герпес простой, сифилис, гепатит В, бактериальный сепсис
Гепатоспленомегалия	ЦМВ, краснуха, токсоплазмоз, герпес простой, сифилис, энтеровирусная ин- фекция, бактериальный сепсис

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус.

Высокий риск заражения плода и новорожденного гепатитом В существует при следующих условиях:

- развитие острого гепатита В у матери в III триместре беременности;
- носительство матерью HBsAg в сочетании с положительным HBeAg и отсутствием антител к HBeAg;
- выявление ДНК гепатита В методом полимеразной цепной реакции;
- высокий титр антител к HBcAg.

Большинство новорожденных, инфицированных вирусом гепатита В или С, формируют бессимптомное носительство в течение всей жизни или первично хронический гепатит.

24.3.2. Эндокринные нарушения

У новорожденных с идиопатическим гипопитуитаризмом обнаруживают тяжелую гипогликемию, гепатомегалию и постоянную конъюгированную гипербилирубинемия.

24.3.3. Метаболические нарушения

Желтухой проявляется целый ряд врожденных нарушений обмена веществ и метаболических заболеваний, диагноз которых основывается на совокупности клинико-анамнестических и лабораторных данных (табл. 24.3).

Таблица 24.3

**Врожденные нарушения обмена веществ
и неонатальные поражения печени**
[по Suchy F.J., Kerkar N., 2012,
in Avery's Diseases of the Newborn, 9 ed. с дополн.]

Заболевание	Дефект	Клиническая картина	Подтверждение диагноза
Галактоземия*	Галактоза-1-фосфат уридилтрансфераза	Желтуха, гепатомегалия, рвота, гипогликемия, сепсис, вызванный <i>Escherichia coli</i>	Повышенный уровень галактозы в сыворотке крови, редуцирующих веществ в моче; генетическое тестирование специфического локуса IX хромосомы; снижение активности фермента галактоза-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах, лейкоцитах и гепатоцитах
Тирозинемия	Фумарилацетатоацетаза	Желтуха, гепатомегалия, недостаточность роста, асцит, коагулопатия и рахит	Сукцинилацетон в моче; тирозинурия, гипераминоацидурия; тирозинемия, гипераминоацидемия, сукцинилацетон в крови (жидкостная хроматография)
Фруктоземия	Фруктоза-1,6-бисфосфат альдолаза	Рвота, гипогликемия и гипофосфатемия, гепатомегалия, желтуха при экспозиции фруктозы	ДНК-диагностика; также возможно определение активности фермента в биоптате печени

Заболевание	Дефект	Клиническая картина	Подтверждение диагноза
Болезнь Нимана – Пика, тип С	Дефект транспортировки/ накопления липидов	Холестаз, гепатомегалия, асцит плода, нейродегенерация	Молекулярно-генетический метод – мутации в генах <i>NPC1</i> и <i>NPC2</i>
Болезнь Гоше II типа	Ацид-β-глюкозидаза	Холестаз, гепатомегалия, нейродегенерация	Специфические клетки Гоше (лимфоцитоподобное ядро, эксцентрично расположенное, и очень широкая светлая цитоплазма с циркулярной исчерченностью) в пунктате селезенки или костного мозга; генетическая и ферментная (определение уровня фермента) в лейкоцитах и клетках кожи
α1-анти-трипсина дефицит	α1-анти-трипсин	Холестаз	Снижение/отсутствие в сыворотке крови α1-антитрипсина, аномальный фенотип протеаз (иммуоэлектрофорез/иммунодиффузия) Мутация в гене <i>SERPINA1</i> Биопсия печени
Дефект митохондриальной респираторной цепи	Комплекс I, III или IV, или делеции/мутации митохондриальной ДНК	Печеночная недостаточность, лактат-ацидоз и мультисистемные поражения	Количественное определение комплексов дыхательной цепи и молекулярно-генетический анализ

Заболевание	Дефект	Клиническая картина	Подтверждение диагноза
Дефицит цитрина	Митохондриальный аспартат-глутамат транспортер	Холестаз, коагулопатия, задержка роста, гипогликемия, жировое перерождение печени, гиперамониемия, ацидоз	Мутация в гене <i>SLC25A13</i>
Нарушения окисления жирных кислот	Множественные энзимные и транспортные дефекты	Некетогенная гипогликемия, холестаз, коагулопатия, мультисистемные поражения	Тандемная масс-спектрометрия
Болезнь Вольмана	Лизосомальная кислая липаза	Холестаз, гепатомегалия, рвота, диарея, кальцификаты надпочечников	Дефицит лизосомной кислой липазы в сухих пятнах крови на фильтрах; дополнительно – ДНК-диагностика для обнаружения мутации гена <i>LIPA</i> (не 100 %)

Примечание. * Неонатальный скрининг на галактоземию введен в России с 2006 г.

Галактоземия

Галактоземия – наследственное заболевание, включающее патологические изменения со стороны печени, почек, ЦНС, глаз. Встречается с частотой в среднем 1:50 000 (1:18 000–1:180 000) живорожденных новорожденных. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, связанный с 9-й хромосомой. В основе данного заболевания лежит дефицит фермента галактоза-1-фосфат-уридилтрансферазы, принимающего участие в превращении галактозы в глюкозу.

В патогенезе галактоземии выделяют два основных механизма. Первый связан с уменьшением синтеза высокоэнергетических соединений (АТФ, ГТФ), а также угнетением ферментов глюконеогенеза и образования глюкозы из гликогена, что приводит к тяжелым метаболическим нарушениям в клетках различных органов. Вторым повреждающим фактором является синтез токсических соединений, таких как галактиол, галактонат, галактонолактон. Галактиол обладает способностью проникать в хрусталик глаза, приводя к повышению осмотического давления, электролитным нарушениям, денатурации белка и к формированию катаракты. Другие метаболиты оказывают гепато-, нейро- и нефротоксическое действие, вызывают гемолиз эритроцитов.

Первые клинические проявления заболевания появляются спустя несколько часов или дней после начала кормления ребенка грудным молоком или искусственными молочными смесями, содержащими галактозу. Характерны появление срыгиваний, диареи, плохой прибавки массы, вялость, синдром угнетения, возможно развитие судорожного синдрома, обусловленного гипогликемией. Синдром холестаза сочетается с синдромом цитолиза.

Если лечение не проводится, отмечается постепенное нарушение синтетической функции печени и формирование портальной гипертензии. К возрасту 3–6 месяцев жизни, при продолжающемся поступлении галактозы с пищей, развивается цирроз печени. Характерны также поражения глаз (катаракта), ЦНС (отставание в психомоторном развитии, внутричерепная гипертензия, судороги, летаргия), почек (тубулопатия с развитием галактозурии, аминоацидурии, альбуминурии).

Диагноз галактоземии устанавливают на основании повышенного содержания галактозы в сыворотке крови, дефицита фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах, лейкоцитах и гепатоцитах. Подтверждением являются результаты генетического тестирования.

Дефицит α 1-антитрипсина

Дефицит α 1-антитрипсина в течение первого месяца жизни проявляется синдромом холестаза, патологические проявления со стороны легких развиваются значительно позднее, после 3–5 лет жизни. Диагностическое значение имеет низкий уровень альфа-1-антитрипсина и генетическое тестирование.

Муковисцидоз

Муковисцидоз (синоним: кистозный фиброз поджелудочной железы) – аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, характеризующееся системным поражением экзокринных желез вследствие закупорки их протоков вязким секретом из-за нарушенного транспорта электролитов в эпителиальных клетках с развитием кистозного перерождения поджелудочной железы, бронхоэктазов, поражением кишечника и печени.

В неонатальном периоде муковисцидоз проявляется признаками кишечной непроходимости (меконеальный илеус) и в ряде случаев перитонитом, связанным с перфорацией кишечной стенки. До 70–80 % детей с меконеальным илеусом больны муковисцидозом. Меконеальный илеус характеризуется симптомами кишечной непроходимости с рождения – рвотой, признаками обезвоживания, увеличением живота, желтухой, перитонитом. На рентгенограмме органов брюшной полости видны расширенные петли тонкой кишки, тогда как в ободочной кишке воздуха нет, место закупорки локализуется обычно в 10–15 см от илеоцекального угла.

Затяжная желтуха в период новорожденности, выявляемая у 50 % больных с меконеальным илеусом, также может быть первым клиническим признаком муковисцидоза. У некоторых детей заболевание манифестирует клиникой неонатального холестаза, напоминающей АВЖП. Гипербилирубинемия смешанного генеза обусловлена закупоркой желчных путей густой клейкой желчью.

Диагноз муковисцидоза подтверждается выявлением мутантных вариантов гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (картирован на длинном плече 7-й хромосомы) и определением концентрации хлоридов пота. В настоящее время в России введен неонатальный скрининг на муковисцидоз – определение в крови уровня иммунореактивного трипсина. В табл. 24.4 представлены этапы неонатального скрининга на муковисцидоз в нашей стране.

Таблица 24.4

Этапы неонатального скрининга на муковисцидоз в России

Этап	Обследование
I	На 3–4-й день у доношенного (7–8-й день – у недоношенного) определение ИРТ в высушенной капле крови
II	При положительном результате (более 65 нг/мл) на 21–28-й день – повторный тест на ИРТ
III	При положительном результате (более 40 нг/мл) – потовая проба
IV	При пограничном результате потовой пробы – ДНК-диагностика

Примечание. ИРТ – иммунореактивный трипсин.

24.3.4. Синдром Алажилля

Синдром Алажилля (синонимы: синдромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, артериопеченочная дисплазия) – наиболее распространенная форма семейного внутрипеченочного холестаза. Имеет аутосомно-доминантный тип наследования, встречается с частотой 1 случай на 70 000 живорожденных новорожденных. Ген *JAG1*, ответственный за развитие заболевания, локализуется на коротком плече 20-й хромосомы. Впервые болезнь была описана Даниэлем Алажиллем в 1969 г.

В типичных случаях первые клинические симптомы появляются в периоде новорожденности в виде синдрома холестаза. При рождении часто отмечаются признаки задержки

внутриутробного развития плода (внутриутробной гипотрофии). В возрасте 6–10 месяцев отмечается появление кожного зуда, постепенно усиливающегося в дальнейшем. Значительное уменьшение поступления желчи в кишечник способствует нарушению процессов всасывания. В связи с этим характерно отставание детей в физическом развитии, а также клинические признаки дефицита жирорастворимых витаминов.

Помимо изменений со стороны печени для синдрома Алажилия характерны аномалии и пороки развития других органов и систем:

- особенности фенотипа: широкий лоб, глубоко посаженные и широко расставленные глаза, длинный прямой нос с утолщением на кончике, недоразвитие нижней челюсти;

- врожденные пороки сердца: периферический стеноз или гипоплазия легочной артерии, тетрада Фалло, дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки, транспозиция магистральных сосудов, стеноз или коарктация аорты;

- поражения костной системы – дефекты тел позвонков (расщелина в виде «бабочки», уменьшение расстояния между L1 и L5, *spina bifida*), короткие дистальные фаланги или короткая локтевая кость, определяемые при рентгенологическом обследовании;

- поражения глаз – хориоретинальная атрофия, пигментные разрастания, сходящееся и расходящееся косоглазие, эктопия зрачка, аномалия диска зрительного нерва и/или вен, нарушение рефракции, задний эмбриотоксон, определяемый при офтальмоскопическом исследовании;

- поражение почек – гипоплазия почек, сочетающаяся со стенозом почечной артерии, удвоение мочеточника, тазовая почка, тубулоинтерстициальная нефропатия, мембранозные гломерулярные отложения липидов, пролиферативный гломерулонефрит с транзиторным канальцевым ацидозом, кистоз почек и мочекаменная болезнь;

- нарушение полового развития, высокий голос (у мальчиков);

– легкая умственная отсталость.

Течение данного заболевания определяется степенью гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, а также тяжестью пороков других органов и систем. Причиной смерти больного в течение первых месяцев жизни может быть грубый порок сердца, тогда как в более старшем возрасте – патологические состояния, являющиеся осложнением длительного течения синдрома холестаза.

Для проведения дифференциального диагноза между заболеваниями с преимущественным поражением внутрипеченочных желчных протоков требуется проведение пункционной биопсии печени и по показаниям ретроградной или чрескожной холангиографии. Выявление гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (при отсутствии характерных для синдрома Алажилля признаков) свидетельствует о несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. Обнаружение пролиферации желчных протоков, деформация желчных протоков, выявляемая при холангиографии, в сочетании с пролиферацией желчных протоков при гистологическом исследовании биоптата печени позволяет установить диагноз перинатального склерозирующего холангита. Отсутствие изменений при этом исследовании свидетельствует о прогрессирующем семейном внутрипеченочном холестазе III типа, подтверждением которого является отсутствие фосфолипидов.

24.3.5. Холестаз, связанный с полным парентеральным питанием

Холестаз, обусловленный длительным полным парентеральным питанием (ППП), может быть диагностирован у новорожденного, получающего ППП более двух недель, а у детей старшего возраста более 3–4 недель. Частота неонатального холестаза на ППП тем выше, чем меньше масса тела при рождении и чем длительнее курс парентерального питания.

Риск неонатального холестаза на фоне парентерального питания возрастает при полном энтеральном голодании, сепсисе, синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке, кишечной недостаточности, развившейся в результате некротического энтероколита, гастрошизиса, атрезии кишки. Возобновление нормального энтерального кормления позволяет достичь регресса холестаза за 1–3 месяца.

24.3.6. Холестаз вследствие токсического действия лекарственных препаратов

В большинстве случаев при холестазах, вызванном токсическим действием лекарственных препаратов, существует указание об использовании потенциально гепатотоксичного лекарственного средства, что имеет определенное значение в диагностике. К потенциально токсичным для печени препаратам могут быть отнесены некоторые антибиотики (тетрациклин, эритромицин, линкомицин, новобиоцин, клавулановая кислота, ампициллин, цефалоспорины I поколения, левомицетин, гентамицин, тиенам), нитрофураны (фурагин, 5-НОК), сульфаниламидные препараты, мочегонные (лазикс), нестероидные противовоспалительные (индометацин), антиконвульсанты и нейролептики. Кроме перечисленных причин холестазом сопровождается фетальный алкогольный синдром.

24.3.7. Идиопатический неонатальный гепатит

Идиопатический неонатальный гепатит – пролонгированная конъюгированная гипербилирубинемия без признаков генерализованного вирусного заболевания, если исключены верифицируемые инфекционные агенты и специфические аномалии обмена веществ. При биопсии печени у детей находят интенсивную трансформацию гепатоцитов в много-

ядерные гигантские клетки. Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов не является специфической для какого-то этиологического фактора, а возникает при разрыве латеральных мембран прилегающих гепатоцитов с последующим снижением количества желчных канальцев и прямой гипербилирубинемией. Могут встречаться некрозы гепатоцитов, воспалительные реакции, но они могут быть транзиторными, а гигантоклеточная трансформация гепатоцитов сохраняется много месяцев и даже лет.

24.3.8. Транзиторный синдром холестаза

Транзиторный синдром холестаза у новорожденных обусловлен внепеченочной перинатальной патологией. В данном случае происходит нарушение экскреторной функции гепатобилиарной системы, вызванное совокупностью патологических и ятрогенных факторов перинатального периода, а также морфофункциональной незрелостью печени.

В структуре внепеченочных причин формирования неонатального холестаза ведущее место занимают состояния, сопровождающиеся развитием гипоксии или ишемии гепатобилиарной системы, гипоперфузией желудочно-кишечного тракта, стойкой гипогликемией, метаболическим ацидозом при перинатальной асфиксии, шоке или застойной сердечно-сосудистой недостаточности.

Нарушение экскреторной функции гепатобилиарной системы может быть обусловлено повышенным содержанием билирубина при ГБПиН, вследствие значительного изменения коллоидных свойств желчи, повышением ее вязкости, а в ряде случаев вследствие непосредственного токсического действия билирубина на мембраны гепатоцитов и митохондрии клеток.

В генезе транзиторного синдрома холестаза важное место занимают системные и локализованные бактериальные инфекции, запускающие синтез и экскрецию сложного каскада

медиаторов воспаления купферовскими клетками, а также гепатоцитами и эндотелиальными клетками синусоидов, оказывающих непосредственное влияние на образование и экскрецию желчи.

Лечебные мероприятия, проводимые новорожденным в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, например экстракорпоральная мембранная оксигенация, также могут приводить к холестазу.

Развитие холестаза чаще отмечают у недоношенных новорожденных при одновременном действии нескольких патологических и ятрогенных факторов на функцию печени и состояние желчных протоков.

Клинические проявления включают желтуху с зеленоватым оттенком, увеличение размеров печени, насыщенно-желтый цвет мочи, эпизоды ахолии стула.

Часто отмечают отсроченное (по отношению к холестазу) повышение ферментов цитолиза менее чем в 6–8 раз. Отношение АлАТ/АсАТ менее 1. Показатели, отражающие синтетическую функцию печени, как правило, не изменяются.

Следует отметить, что наиболее объективным критерием синтетической функции печени у новорожденных служит уровень фибриногена, холестерина и активности фермента холинэстеразы, тогда как снижение альбумина и протромбинового индекса в неонатальном периоде может быть обусловлено другими причинами. Так, изменения протромбинового индекса, которые могут быть следствием дефицита витамина К, часто наблюдаются в периоде новорожденности в результате транзиторного дефицита данного витамина и других причин. Причиной же гипоальбуминемии может быть алиментарный дефицит белка, который часто встречается у недоношенных и у новорожденных с задержкой внутриутробного развития плода.

При УЗИ отмечают неспецифические изменения в виде различной степени выраженности увеличения размеров печени, слабого повышения эхогенности ее паренхимы.

Прогноз транзиторного неонатального холестаза зависит от его этиологии, например, при ГБПиН он обычно благоприятный.

24.4. Лечение конъюгированной (прямой) гипербилирубинемии

Основными направлениями лечения конъюгированной (прямой) гипербилирубинемии являются нутритивная поддержка, медикаментозное и хирургическое лечение.

24.4.1. Нутритивная поддержка

Неонатальный холестаз – редкая, но угрожающая жизни патология, приводящая к нарушению переваривания жиров и всасывания жирорастворимых витаминов. Адекватная нутритивная поддержка в этом случае критически важна для обеспечения роста и развития новорожденного. С точки зрения нутритивной стратегии пациентов можно разделить на две основные группы в зависимости от функциональной и анатомической целостности кишечника и наличия кишечной (энтеральной) недостаточности, под которой понимают нехватку функциональной массы кишечника для обеспечения адекватной потребности организма в питательных веществах и жидкости для поддержания нормального роста:

1) *холестаз на фоне синдрома кишечной недостаточности* вследствие НЭК, интестинальной обструкции, врожденных дефектов, синдрома короткой кишки, врожденной энтеропатии и пр.;

2) *холестаз без синдрома кишечной недостаточности* вследствие атрезии желчных протоков, инфекционных и эндокринных заболеваний, врожденных и приобретенных метаболических нарушений и пр.

Тактика нутритивной поддержки при холестазе на фоне синдрома кишечной недостаточности включает:

- начало энтерального питания в течение 24–48 часов после хирургического вмешательства;

- способ – перорально или через назогастральный/гастростомический зонд;

- стартовый объем – 20 мл/кг/сут;

- увеличение объема – на 10–20 мл/кг/сут под контролем переносимости (вздутие живота, рвота, характер отделяемого из стомы и стула, диурез);

- продукт выбора: грудное молоко или смесь на основе высокогидролизированных сывороточных белков, при непереносимости – переход на смесь на основе аминокислот.

Тактика нутритивной поддержки при холестазе без сопутствующей кишечной недостаточности включает:

- предпочтительный продукт: при невозможности грудного вскармливания – адаптированные детские молочные смеси, обогащенные среднецепочечными триглицеридами (СЦТ);

- для удовлетворения повышенных энергетических потребностей можно увеличить калорийность смеси до 0,8–1 ккал/мл с помощью специальных добавок или использования смесей с повышенным содержанием СЦТ и мальтодекстрином в качестве основы углеводного компонента;

- способ питания: предпочтительно пероральное питание, на терминальных стадиях для обеспечения достаточной калорийности оптимальным может быть зондовое питание.

В табл. 24.5 представлена рекомендации по энтеральной нутритивной поддержке при неонатальном холестазе.

Основным методом лечения галактоземии является диета с полным исключением галактозы и лактозы (безлактозные смеси). Своевременное начало лечебного питания приводит к полному выздоровлению больного. Контроль за эффективностью лечебного питания целесообразно проводить путем определения уровня галактозо-1-фосфата в эритроцитах. Допустимым считается повышение данного метаболита до 3 мг/дл. Прогноз при своевременно начатом лечении благоприятный.

**Рекомендации по энтеральной нутритивной поддержке
при неонатальном холестазе без синдрома кишечной недостаточности
[Cimadamore E. с соавт., 2025]**

Параметр	Рекомендации
Энергия	125–140 % от суточной нормы, рассчитанной на идеальную массу тела (до 150–160 ккал/кг/сут)
Электролиты	Натрий: 1–2 ммоль/кг/сут Калий: 2 ммоль/кг/сут Кальций: 3–5 ммоль/кг/сут Фосфор: 2,2–3,7 ммоль/кг/сут
Углеводы	40–60 % от общего калоража
Белки	2–3 г/кг/сут
Жиры	30–50 % от общего калоража
Жирорастворимые витамины	Витамин А – 5000–10000 МЕ/сут Витамин D – 2000–5000 МЕ/сут Витамин Е – 15–25 МЕ/кг/сут Витамин К – в/м при массе тела < 5 кг 1 мг/кг каждые 2 недели; при массе тела > 5 кг 10 мг каждые 2 недели

Исключение из диеты фруктозы позволяет избежать прогрессирования цирроза печени при фруктоземии.

Для новорожденных, длительно получающих парентеральное питание, важно как можно раньше начать энтеральное питание, хотя бы в минимальном объеме. Даже незначительное поступление энтерального питания (трофическое питание) стимулирует желчеотделение, сокращение желчного пузыря и перистальтику кишечника. Детям с неонатальным холестазом на фоне парентерального питания необходимо достаточное введение жирорастворимых витаминов.

24.4.2. Фармакологическая терапия

При всех заболеваниях, проявляющихся синдромом холестаза, показано проведение *желчегонной терапии* препаратом урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк) из расчета 20–30 мг/кг/сут в два приема.

При наличии грудного молока у матери и отсутствии противопоказаний к его приему у ребенка назначают

ферментные препараты (креон 10 000 из расчета 1 тыс. ЕД липазы/кг/сут) или комбинацию грудного молока с лечебной смесью, содержащей СЦТ.

24.4.3. Хирургическое лечение

Лечение билиарной атрезии включает проведение операции по Касаи (печеночная портоэнтеростомия), эффективность которой зависит от возраста больного. Оптимальным считается возраст до 2 месяцев жизни, эффективность операции снижается у детей старше 3 месяцев жизни. Большое значение имеет послеоперационная коррекция инфекционных и склеротических изменений желчевыводящей системы. С этой целью проводится противовоспалительная терапия высокими дозами глюкокортикостероидов (преднизолон внутривенно в течение первой недели, начиная с 10 мг/кг/сут, постепенно снижая до 2 мг/кг/сут к 7-му дню), затем 0,5 мг/кг/сут перорально в течение 2 недель с дальнейшим постепенным уменьшением дозы на 0,1 мг/кг каждые 3 дня. Стартовая антибактериальная терапия включает цефалоспорины. Для улучшения оттока желчи рекомендуется длительный прием урсодезоксихолевой кислоты.

При невозможности проведения оперативного лечения единственным методом, позволяющим надеяться на успех, является трансплантация печени. Трансплантация печени является радикальным методом лечения синдрома Алажиля.

Рекомендуемая литература к главе 24

1. Аксенов Д.В., Ризаева О.А., Лукоянова О.Л. и др. Желтухи новорожденных: учебное пособие для неонатологов и участковых педиатров. URL: https://www.draeger.com/Content/Documents/Content/Jaundice_of_newborns_guide_web_ru.pdf

2. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Нароган М.В. Желтухи новорожденных. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 192 с.

ГЛАВА 25

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

25.1. Определение, эпидемиология и патогенез

Тиреоидные гормоны – критически необходимый компонент для правильного обмена веществ и, как следствие, адекватной работы органов и систем организма.

Гипотиреоз – комплекс симптомов, обусловленный низкой концентрацией тиреоидных гормонов в организме. Наиболее чувствительной к недостатку гормонов щитовидной железы является нервная ткань, особенно внутриутробно и в первые месяцы жизни, когда происходит ее активное развитие. Низкий уровень тиреоидных гормонов приводит к нарушению процессов метаболизма в нейронах, задержке миелинизации нервных волокон, что в итоге вызывает задержку созревания нервной системы, приводя к необратимой психической отсталости.

Врожденный гипотиреоз – одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний щитовидной железы у детей. Частота врожденного гипотиреоза колеблется от 1:3000–1:4000 новорожденных в Европе и Северной Америке до 1:6000–1:7000 новорожденных в Японии. Согласно данным последнего десятилетия, заболеваемость увеличилась до 1:2000, что, по-видимому, связано с широким распространением неонатального скрининга, обеспечивающего лучшую выявляемость. У лиц негроидной расы заболевание встречается достаточно редко (примерно 1:30 000), а у латиноамериканцев, напротив, часто (1:2000). У девочек заболевание встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков.

25.2. Этиология

Причиной врожденного гипотиреоза может быть нарушение структуры и/или функции самой щитовидной железы

(*первичный гипотиреоз*) или нарушение регуляции ее функции в гипоталамо-гипофизарной системе (*вторичный/третичный или центральный гипотиреоз*). Также заболевание может быть обусловлено резистентностью периферических тканей к гормонам щитовидной железы или носить транзиторный характер. В педиатрической практике наиболее актуальной является первичная форма заболевания. Данные об этиологии и распространенности основных форм врожденного гипотиреоза представлены в табл. 25.1.

Таблица 25.1

**Этиология и распространенность
основных форм врожденного гипотиреоза**

Причины		Частота (%; на число новорожденных)
Первичный гипотиреоз	Дисгенезия щитовидной железы Агенезия (атиреоз) Гипогенезия (гипоплазия) Дистопия	85–90 %; 1:4000
	Дисгормоногенез Дефект рецептора ТТГ Дефект транспорта йода Дефект пероксидазной системы Дефект синтеза тиреоглобулина	5–10; 1:30 000–1:50 000
Центральный гипотиреоз (вторичный, третичный)	Сочетанный дефицит гипофизарных гормонов Изолированный дефицит ТТГ	3–4; 1:75 000–1:100 000
Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам		Неизвестна
Транзиторный гипотиреоз		Неизвестна

Примечание. ТТГ – тиреотропный гормон.

Среди случаев первичного гипотиреоза приблизительно 85 % являются спорадическими, 15 % – наследственными. Большинство спорадических случаев обусловлено дисгенезией (эмбриопатией) щитовидной железы, причем случаи дистопии (эктопии) железы встречаются гораздо чаще, чем полное или частичное ее отсутствие. Следует отметить, что мутации генов, отвечающих за внутриутробное развитие щитовидной железы (таких как *PAX8*, *NKX2-1* и *FOXE1*), встречаются лишь в 2–5 % случаев врожденного гипотиреоза. Дефект синтеза гормонов может быть еще одним генетическим подтверждением врожденного гипотиреоза. Наиболее часто встречаются мутации генов тиреоглобулина, тиреоидпероксидазы, двойной оксидазы 2 (*DUOX2*) и связанного с ней белка (*DUOXA2*), реже выявляют дефекты симпортера йодида натрия (*SLC5A5*), апикального переносчика йодида пендрина (*SLC26A4*) и йодтирозиндейодиназы (*IYD*). Некоторые генетические аномалии, такие как дефекты пероксидазной системы вследствие мутаций гена *DUOX2*, могут клинически манифестировать в более старшем детском возрасте. Среди монозиготных близнецов может наблюдаться расхождение клинических проявлений и течения заболевания, что указывает на участие внешних факторов в патогенезе заболевания.

В литературе описаны следующие варианты эктопии щитовидной железы: боковая поверхность шеи, поднижнечелюстная область, небные миндалины, каротидная бифуркация, трахея, в корень языка или по ходу тиреоглоссального протока, в радужную оболочку глаза, гипофиз, полость сердца и др. При эктопии наблюдается разная степень выраженности врожденного гипотиреоза, при этом также возможно адекватное ее функционирование в течение длительного времени. Однако после десятилетнего возраста происходит снижение функциональной активности эктопированной ткани с развитием поздней формы врожденного гипотиреоза.

Транзиторный гипотиреоз является особой формой заболевания ввиду обратимости нарушений. Данный вид патологии наиболее характерен для регионов, эндемичных по недостатку йода. Транзиторный гипотиреоз может возникнуть и в результате незрелости системы органификации йода, особенно у недоношенных, незрелых новорожденных, а также перенесших тяжелую гипоксию или гнойно-септическое заболевание. К развитию транзиторного гипотиреоза у новорожденного также может приводить прием матерью во время беременности тиреостатических и других препаратов (например, амиодарона), нарушающих синтез тиреоидных гормонов щитовидной железой плода. Описана трансплацентарная передача материнских блокирующих антител к рецептору ТТГ. Несмотря на постнатальную обратимость гормонального статуса, гипотиреоз во время беременности может привести к необратимым неврологическим нарушениям. Эффективна профилактическая терапия препаратами йода, начатая накануне беременности; при начале терапии на 2–3-й неделе гестации предотвращение осложнений практически невозможно.

Вторичный гипотиреоз – гипотиреоз, возникающий вследствие отсутствия/дефицита стимулирующего действия гормонов тиреоидной оси: тиреотропин-рилизинг-гормона (тиролиберина), тиреотропного гормона (ТТГ). В большинстве случаев врожденный вторичный гипотиреоз обусловлен пороками развития гипоталамо-гипофизарного отдела головного мозга, в связи с чем он может быть ассоциирован с дефицитом других гормонов гипоталамуса и гипофиза. У недоношенных и маловесных новорожденных может наблюдаться транзиторный гипотиреоз вследствие незрелости гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы или гипопитуитаризма.

Врожденный изолированный дефицит ТТГ – очень редкое аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого являются мутации гена ТТГ. Также возможна приобретенная форма вторичного гипотиреоза, возникающая вследствие

травмы головного мозга, внутримозгового кровоизлияния, течения нейроинфекции. Клиническая картина вторичного гипотиреоза менее выражена, течение заболевания менее тяжелое, при диагностике следует учитывать наличие сопутствующей симптоматики дефицита других гормонов гипоталамо-гипофизарной оси. Для дифференциальной диагностики гипопизарного и гипоталамического гипотиреоза используется проба с тиролиберином, однако уточнение причины вторичного гипотиреоза не всегда необходимо, так как не оказывает влияния на тактику дальнейшего ведения.

25.3. Клиническая картина

Ввиду участия гормонов щитовидной железы в обменных процессах всего организма симптоматика гипотиреоза складывается из нескольких синдромов. Наиболее специфичным является обменно-гипотермический, проявляющийся в снижении температуры тела, а также гиперлипотеидемии и умеренном увеличении массы тела вследствие задержки воды. Задержка воды, а также повышенная гидрофильность тканей из-за нарушения обмена гликозамингликанов приводят к появлению отеков. Характерны отек лица и конечностей, локализованные отеки в надключичных ямках, на тыльных поверхностях кистей и стоп, большие губы и язык (рис. 25.1, см. вклейку). Отмечается затруднение носового дыхания. Голос больных низкий, грубый (из-за отека и утолщения голосовых связок). Кожа толстая, сухая, холодная, бледная с желтоватым оттенком, не собирается в складки, на локтях шелушится. Волосы тусклые, ломкие. Для гипотиреоза характерны заторможенность, сонливость. При неврологическом осмотре может выявляться замедление сухожильных рефлексов.

Гипотиреоз также сопровождается дисфункцией внутренних органов. Симптоматика их поражения обуславливается как отсутствием стимулирующего действия гормонов

щитовидной железы, так и задержкой жидкости в организме. Например, для гипотиреоза характерны дистрофические изменения миокарда, сопровождаемые гидроперикардом. Объем перикардального выпота может быть различным: от минимального, выявляемого лишь при УЗИ, до выраженного, приводящего к кардиомегалии и сердечной недостаточности. Отсутствие стимулирующего действия тиреоидных гормонов на сердце проявляется брадикардией, снижением сердечного выброса, артериальной гипотонией, снижением вольтажа ЭКГ-зубцов. Со стороны ЖКТ характерны запоры. Для гипотиреоза характерно снижение образования эритропоэтинов, что приводит к развитию В₁₂-дефицитной и железодефицитной анемии, а также наблюдается задержка дифференцировки костной ткани.

У новорожденных детей может наблюдаться отсутствие яркой клинической симптоматики, в связи с чем необходимо обращать внимание на такие особенности раннего анамнеза, как перенесенная беременность, большой по массе плод с признаками незрелости, низкий грубый голос при плаче, крике, затянувшаяся желтуха (более 2 недель), плохая эпителизация пупочной ранки.

25.4. Диагностика

Ввиду быстрого развития необратимых изменений в развитии нервной системы особо важным является максимально ранняя диагностика врожденного гипотиреоза. Принимая во внимание постепенное развитие клинической симптоматики и возможности отсутствия симптомов гипотиреоза при рождении в мировую практику, введена система неонатального скрининга. Всем новорожденным производится забор крови для определения концентрации ТТГ, при выявлении повышения уровня которого происходит дальнейшая развернутая диагностика. При выявлении сопутствующего снижения тироксина (Т₄) подтверждается диагноз врожденного гипотиреоза

и незамедлительно назначается заместительная гормональная терапия. Нормальный уровень Т4 при повышенном ТТГ свидетельствует о компенсированной форме заболевания и требует дальнейшего динамического наблюдения гормонального профиля. В случае транзиторного первичного гипотиреоза функция щитовидной железы при повторных исследованиях нормализуется через несколько недель или месяцев.

Диагностика гипотиреоза у детей основана на выявлении специфической клинической симптоматики и лабораторном подтверждении изменения гормонального профиля. Рутинно определяются уровни ТТГ, общих и свободных тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). При классическом первичном гипотиреозе ожидается снижение концентраций продуцируемых щитовидной железой Т3 и Т4, при повышении концентрации ТТГ ввиду повышенной стимулирующей активности гипофиза. При вторичном гипотиреозе уровень ТТГ, как правило, остается в норме, однако возможно его снижение или повышение. Например, при мутациях гена ТТГ будет фиксироваться повышенный уровень аномальной молекулы, не обладающей стимулирующей активностью.

Тироксин (Т4) является основным гормоном, продуцируемым непосредственно щитовидной железой, характеризуется большей стабильностью (срок жизни около 7 дней) и меньшей активностью. Трийодтиронин (Т3), в свою очередь, является продуктом дейодирования Т4, которое в 80 % случаев происходит в периферических тканях, и лишь на 20 % в самой щитовидной железе. Данная особенность объясняет возможное изолированное снижение концентрации Т3 у больных гипотрофией. Трийодтиронин обладает высокой гормональной активностью, а срок его жизни около 20 часов. При оценке тиреоидного профиля следует помнить, что основная доля Т3 и Т4 ввиду липофильности находится в плазме крови в связанном с белками-транспортерами виде (связанные гормоны), лишь 1–2 % Т3 и Т4 циркулирует изолированно

(свободные гормоны), однако именно эта фракция обладает необходимой функциональной активностью.

При врожденном гипотиреозе также наблюдается замедление оссификации костной ткани, поэтому для рентгенограмм коленных суставов, стоп пациентов в период новорожденности характерно отсутствие ядер оссификации. Помочь в диагностике причины заболевания может определение тиреоглобулина (субстрата синтеза тиреоидных гормонов), уровень которого будет снижен при аплазии щитовидной железы и повышен при аномалиях синтеза Т4. Аплазия щитовидной железы также может быть подтверждена данными УЗИ. Для диагностики эктопии ткани щитовидной железы рекомендовано проведение радиоизотопного исследования, так как УЗИ, как правило, неинформативно. При наличии аутоиммунного тиреоидита у матери и выявлении гипотиреоза новорожденного рекомендовано определение тиреоблокирующих антител.

25.5. Лечение

Заместительная гормональная терапия назначается сразу после установления диагноза, предпочтительно назначение препаратов по структуре аналогичных природному тироксину. Ввиду образования Т3 из Т4 в периферических тканях (данный процесс не нарушен при гипотиреозе) назначение препаратов Т3 не требуется. Суточная доза рассчитывается согласно возрасту пациента, у маленьких детей количество Т4 на 1 кг массы тела выше. Рекомендуемая доза левотироксина натрия при врожденном гипотиреозе – 10-15 мкг/кг в сутки. Адекватность проводимой терапии оценивается по уровню Т4, ТТГ в крови, уровни которых нормализуются через 1 месяц от начала терапии. При правильно подобранной терапии ребенок развивается соответственно возрасту, антропометрические показатели не отстают от сверстников, костный возраст соответствует паспортному.

Рекомендуемая литература к главе 25

1. Стрельникова В.А., Овсянников Д.Ю., Кондакова О.Б., и др. NKX2-1-обусловленное расстройство – синдром «мозг–легкие–щитовидная железа»: результаты многоцентрового исследования // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. – 2024. – Т. 5, №1. – С. 14–28.
2. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – С. 183–214.
3. Leger J., Olivieri A. Donaldson M. et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism // Horm. Res. Paediatr. – 2014. – Vol. 81, no. 2. – P. 80–103.

ГЛАВА 26

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

26.1. Определение, классификация и эпидемиология

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, синонимы: адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. На сегодняшний день известно 7 форм ВДКН:

- липоидная гиперплазия коры надпочечников (мутации гена, кодирующего белок star);
- дефицит 20,22-десмолазы (11 α -гидроксилазы);
- дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы;
- дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы;
- дефицит 21-гидроксилазы;
- дефицит 11 β -гидроксилазы;
- дефицит оксидоредуктазы.

Наиболее часто встречающейся формой ВДКН является дефицит 21-гидроксилазы, на который приходится более 90 % всех пациентов с ВДКН. Частота данного заболевания в мире, рассчитанная по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 14 000 живых новорожденных. В России, по данным неонатального скрининга, частота составляет 1:9638 живых новорожденных. Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования данной патологии, существуют популяции с более высокой частотой данной патологии, например, некоторые этнические группы на Северном Кавказе, где распространены близкородственные браки. Распространенность неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы составляет 0,1–0,2 % в мировой популяции, значительно чаще данная

форма встречается среди евреев ашкенази (1–2 %). Второй по частоте формой ВДКН является дефицит 11 β -гидроксилазы. В мировой популяции частота встречаемости данной формы ВДКН в 10 раз ниже, чем классических форм дефицита 21-гидроксилазы. Таким образом, в педиатрической клинической практике наиболее часто встречается форма ВДКН – дефицит 21-гидроксилазы, диагностике и лечению которой уделено наибольшее внимание в данной главе.

26.2. Этиология и патогенез

Причиной всех форм ВДКН являются мутации в генах, отвечающих за синтез ферментов стероидогенеза или коферментов стероидогенеза, а также в STAR-кодирующем белке, который участвует в транспорте холестерина внутрь митохондрий.

При всех формах ВДКН отмечается дефицит кортизола, что по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению уровня АКТГ и гиперплазии надпочечников. В результате стимуляции надпочечников происходит избыточное накопление стероидов, предшествующих ферментативному блоку. Клиническая картина каждой формы ВДКН обусловлена дефицитом гормонов, синтез которых невозможен при данном ферментативном блоке и избытком накапливаемых предшественников (табл. 26.1).

26.3. Клиническая картина

При всех формах ВДКН имеется *дефицит кортизола*, что проявляется склонностью к гипогликемическому синдрому, особенно в стрессовых ситуациях и у грудных детей. Специфическим симптомом дефицита кортизола являются гиперпигментации кожных покровов вследствие высокого уровня проопиомеланокортина и его дериватов. В крови определяется повышенный уровень АКТГ.

При некоторых формах ВДКН (липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 11 α -гидроксилазы, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы) отмечается **дефицит минералокортикоидов**, проявляющийся сольтеряющим синдромом. Недостаток альдостерона вызывает снижение обратной реабсорбции натрия в почках, вследствие чего снижаются ОЦК и артериальное давление. У детей отмечаются неукротимая рвота, жидкий стул, боли в животе, падение АД. В крови определяются гиперкалиемия, гипонатриемия и повышение активности ренина плазмы.

При гипертонических формах ВДКН (дефицит 17 α -гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы) имеет место **избыток минералокортикоидов**. В клинической картине на первый план выходит артериальная гипертензия и симптомы гипокалиемии – мышечная слабость, полиурия, полидипсия. В крови определяются низкий уровень активности ренина плазмы, гипокалиемия и гипернатриемия.

При некоторых формах ВДКН отмечаются **нарушения синтеза половых стероидов** как в надпочечниках, так и в гонадах. В этом случае у пациентов с кариотипом 46XY отмечается нарушение строения наружных половых органов. В дальнейшем у всех пациентов и с кариотипом 46XX и с кариотипом 46XY разовьется первичный гипергонадотропный гипогонадизм.

При тех формах ВДКН, когда **синтез половых стероидов не нарушен**, происходит обратная ситуация. При кариотипе 46XX у новорожденных определяется неправильное строение наружных половых органов, в дальнейшем нарастают симптомы гиперандрогении, которые проявляются у мальчиков симптомами ложного преждевременного полового развития, а у девочек прогрессируют симптомы вирилизации. Вследствие избыточного количества надпочечниковых андрогенов происходит ускорение костного возраста, что приводит к конечной низкорослости. Клиническая картина ВДКН представлена в табл. 26.1.

Таблица 26.1

Этиология, клиническая и гормональная характеристика разных форм ВДКН

Форма ВДКН	Ген, locus	Минералокорти- костероиды	Половые стероиды	Клиническая картина			Гормональный маркер
				Син- дромы	46XY Наружные гениталии/ функция гонад	46XX Наружные гениталии / функция гонад	
Дефект StAR про- теина (липоидная гиперплазия надпочечников)	<i>STAR</i> 8p11.2	↓	↓	Синдром потери соли	Женские / гипогонадизм	N/гипогонадизм	Нет
Дефицит 20,22- десмолазы	<i>CYP11A1</i> 15q23-q24	↓	↓	Синдром потери соли	Женские / гипогонадизм	N/гипогонадизм	Нет
Дефект <i>CYP17</i>	<i>CYP17</i> 10q24.3	↑	↓	Артери- альная ги- пертензия	Промежуточ- ные ближе к женским / гипогонадизм	N/гипогонадизм	Дезоксикорти- костерон, кор- тикостерон
Дефект 3βГСД	<i>HSD3B2</i> 1p13.1	↓	↓	Синдром потери соли	Промежуточ- ные с андроген- низацией в пу- бертае	Промежуточные, ближе к женским	Δ5-стероиды: прегненолон, 17ОН-прегнено- лон, дигидро- эпиандростерон

Окончание табл. 26.1

Форма ВДКН	Ген, locus	Минералокортикоиды	Половые стероиды	Клиническая картина			Гормональный маркер
				Синдромы	46XY Наружные гениталии / функция гонад	46XX Наружные гениталии / функция гонад	
Дефицит 21-гидроксилазы	<i>CYP21</i> 6p21.3	↓/N	↑	Синдром потери соли / N	N	Промежуточный	17ОНР
Дефицит 11β-гидроксилазы	<i>CYP11B1</i> 8q21	↑	↑	Артериальная гипертензия	N	Промежуточный	11-дезоксикортизол, 11-дезоксикортикостерон
Дефицит оксидоредуктазы	<i>POR</i> 7q11.2	N/↓	↓	N	Промежуточный	Промежуточный	17ОНР, прогестерон, 17ОН-прегненолон

Примечание. 17-ОНР – 17-гидроксипрогестерон.

26.4. Диагностика

Неонатальный скрининг. Неонатальный скрининг эффективен для диагностики классических форм дефицита 21-гидроксилазы. На втором этапе скрининга (ретестирование) по возможности предпочтительно определение мультистероидного спектра методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС) и расчетного показателя – сумма 17-гидроксипрогестерона (17ОНР) и 21-дезоксикортизола, деленная на кортизол.

Дефицит 21-гидроксилазы подходит для программы неонатального скрининга, поскольку является частым, потенциально летальным заболеванием, имеет четкий диагностический маркер и эффективное средство терапии. С 1977 г. сначала в штате Аляска (США), а затем и в других регионах введен тотальный неонатальный скрининг на ВДКН. По данным литературы, доказана эффективность скрининга. Неонатальная смертность от сольтеряющего криза без диагноза составляла от 4 до 10 %, неправильное определение пола у девочек – до 10 %. После внедрения скрининга мальчиков и девочек с ВДКН стало поровну, и частота диагностики заболевания повысилась.

В России неонатальный скрининг существует с 2006 г., в результате чего частота встречаемости данного заболевания выросла более чем в 2 раза. Кроме того, сократился срок постановки диагноза и степень гипонатриемии, что улучшает в последующем обучаемость детей. Процедура скрининга включает в себя забор крови и определение в образцах уровня 17ОНР с помощью специальных наборов для скрининга. Используются разные отсечки в зависимости от массы тела при рождении, которые определены для каждой лаборатории. Сведения о положительном результате скрининга сообщаются в поликлинику по месту жительства ребенка, после чего происходит повторный забор крови для ретестирования. Для недоношенных новорожденных грация диагностического уровня 17ОНР более информативна, если происходит

с учетом гестационного возраста, а не массы тела при рождении. При существующем в России порядке скрининга положительная предсказательная ценность его составляет от 1 до 5 %, т. е. среди всех положительных результатов только от 1 до 5 детей из 100 положительных образцов имеют диагноз, в остальных случаях – это ложноположительные результаты. Учитывая большие экономические и эмоциональные затраты в связи с большим количеством ложноположительных случаев, было предложено проводить ретестирование с использованием ТМС. Использование ТМС и определение расчетного показателя (сумма 17ОН-прогестерона и 21-дезоксикортизола, деленная на кортизол) повышает положительную предсказательную ценность до 100 %. Помимо выявления дефицита 21-гидроксилазы ТМС позволяет диагностировать и редкие формы ВДКН.

Использование молекулярно-генетического анализа на втором этапе скрининга имеет свои положительные моменты, так как позволяет не только подтвердить диагноз, но и предсказать форму заболевания. В то же время применение метода аллель-специфической ПЦР имеет свои ограничения: частые мутации выявляются в 85–90 % случаев. Генетическое тестирование дороже, чем ТМС, занимает больше времени и не позволяет диагностировать редкие формы ВДКН.

Диагностика дефицита 21-гидроксилазы вне процедуры скрининга. Гормональным маркером дефицита 21-гидроксилазы является уровень 17ОНР определенный в утренней крови. Гормональным маркером дефицита минералокортикоидов при сольтеряющей форме является повышение активности ренина плазмы. «Золотым стандартом» в диагностике неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы и дифференциальной диагностике редких форм ВДКН является проба с синакеном с определением широкого спектра стероидов. Генетическое тестирование применяется как второй этап в сомнительных случаях и в качестве семейного генетического консультирования.

Показания для определения уровня 17ОНР у детей с целью диагностики дефицита 21-гидроксилазы:

- неправильное строение наружных половых органов при кариотипе 46XX;
- повторные срыгивания, потеря массы, признаки экзема у грудных детей при наличии гиперкалиемии в сочетании с гипонатриемией;
- ускорение роста, костного возраста и преждевременное адренархе;
- симптомы гиперандрогении у девочек-подростков.

При классических формах ВДКН уровень 17ОНР в десятки раз превышает нормативные показатели. При неклассических формах и в сомнительных случаях необходимо проведение **пробы с синактеном** (синтетическим аналогом АКТГ). Исходно берется кровь для определения 17ОНР, и кортизола, после чего в/в вводится 250 мкг тетракозактида (синтетический аналог АКТГ) в 5 мл физиологического раствора, продолжительность инфузии составляет 2 мин. Затем через 30 и 60 мин. берут кровь для повторного определения 17ОНР и кортизола. В норме уровень кортизола на стимуляции превышает 500 нмоль/л, при этом уровень 17ОНР не должен превышать 36 нмоль/л. При дефиците 21-гидроксилазы уровень 17ОНР превышает 45 нмоль/л, диапазон от 36 до 45 нмоль/л является «серой зоной» и требует дальнейшей подтверждающей диагностики. При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия возможно проведение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия (Синактен-депо), после в/м введения 1мл (1 мг) которого кровь для определения 17ОНР и кортизола берется через 10–12 и 24 часа. Результаты оцениваются аналогично тесту с АКТГ короткого действия. На фоне стимуляции целесообразно проводить определение других стероидов для исключения редких форм ВДКН. Максимальную информацию дает определение мультистероидного профиля с помощью ТМС.

При сомнительных результатах пробы с синактеном проводится генетическая диагностика. Первым этапом осуществляется поиск частых мутаций в гене *CYP21*. Выявление двух мутаций позволяет поставить диагноз. При обнаружении одной мутации проводится полное секвенирование гена *CYP21*.

При подозрении на сольтеряющий синдром показано исследование электролитов крови и определения активности ренина плазмы. Гиперкалиемия, гипонатриемия и повышение активности ренина свидетельствуют в пользу дефицита минералокортикоидов. Гормональные маркеры редких форм ВДКН представлены в табл. 26.1.

26.5. Лечение

Основным принципом в терапии всех форм ВДКН является назначение ГКС, которые позволяют заместить дефицит кортизола, тем самым подавить избыточную секрецию АКТГ. В результате снижается продукция надпочечниками тех стероидов, которые синтезируются в избытке при конкретном ферментативном блоке. Существуют различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: преднизолон, кортизон, дексаметазон. Пролонгированные синтетические глюкокортикоидные препараты (преднизолон, дексаметазон) оказывают негативное влияние на процессы роста. Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортизона. Первоначальная суточная доза гидрокортизона, необходимая для подавления АКТГ у детей первого года жизни, может достигать 20 мг/м². В среднем суточная доза гидрокортизона у детей старше года должна составлять 10-15 мг/м². Препарат дается три раза в день в равных дозах каждые 8 часов (в 7.00 – 15.00 – 22.00 ч).

При сольтеряющей форме ВДКН необходимо проводить терапию препаратом минералокортикоидов – флудрокортизоном, который назначается в дозе 0,05–0,15 мг в сутки 1-2 раза в день (в 6:00–7:00 и в 16:00–17:00). У детей грудного возраста потребность в минералокортикоидах выше и может достигать 0,3 мг в сутки, которые можно разделить на 3 приема. У детей без клинических проявлений сольтеряющего синдрома может отмечаться субклинический дефицит минералокортикоидов, критерием которого является повышенный уровень ренина. В таких случаях тоже показано назначение терапии флудрокортизоном. Применение сиропа гидрокортизона и пролонгированных форм ГКС не показано у детей в период активного роста. Детям грудного возраста с сольтеряющей формой ВДКН показано дополнительное введение в пищевой рацион поваренной соли.

Ведение пациентов с ВДКН, выявленных по результатам неонатального скрининга. При положительных результатах неонатального скрининга на ВДКН ребенок должен быть осмотрен эндокринологом. Эндокринолог проводит анализ клинической картины, обращая внимание на строение наружных гениталий, гиперпигментации или гипогликемии в анамнезе, признаки сольтеряющего синдрома (частые срыгивания, плохой набор массы тела, признаки эксикоза). При наличии клинических признаков показана госпитализация в отделение эндокринологии с опытом ведения новорожденных с ВДКН. В стационаре ребенку определяют уровень 17ОНР в сыворотке крови и электролиты крови. При наличии электролитных изменений начинают парентеральное введение ГКС из расчета 100 мг/м² в сутки и, при необходимости, инфузионную терапию физиологическим раствором. При отсутствии электролитных изменений показано назначение таблетированного гидрокортизона в стартовой дозе 15–20 мг/м² в сутки и флудрокортизона 0,05–0,1 мг/сут. При отсутствии клинических признаков дефицита 21-гидроксилазы целесообразно ис-

следование уровня 17ОНР в сыворотке крови. При повышении 17ОНР более 100 нмоль/л устанавливается диагноз дефицита 21-гидроксилазы и начинается терапия пероральным гидрокортизоном. В случае повышения 17ОНР менее 100 нмоль/л требуется уточняющая диагностика с использованием ТМС и/или пробы с синактеном и/или генетического тестирования.

Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы. В табл. 26.2 представлены рекомендации по динамическому наблюдению пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы в зависимости от возраста.

Таблица 26.2

Рекомендации по динамическому наблюдению пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы в зависимости от возраста

Возрастная группа	Кратность осмотров	Диагностические тесты
Грудной	1 раз в 1-3 мес.	Электролиты крови, динамика массы тела, уровень АД, 17ОНР
Допубертатный	1 раз в 6 мес.	Скорость роста, динамика массы тела, АД, стадия полового развития по Таннеру; костный возраст (1 раз в год); 17ОНР, тестостерон, активность ренина плазмы; УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации)
Подростки	1 раз в 3-6 мес.	Скорость роста, динамика массы тела, АД; динамика полового развития; костный возраст (1 раз в год); 17ОНР, тестостерон (для девочек), активность ренина плазмы; УЗИ органов малого таза; УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации)

Целью терапии ВДКН является подбор минимально-эффективной дозы ГКС. Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы требует постоянного поддержания равновесия между избытком ГКС, приводящим к развитию

медикаментозного синдрома Кушинга с подавлением роста, избытком веса, повышением АД и недостатком ГКС, приводящим к развитию гиперандрогении с ускорением роста и костного возраста и проявлением симптомов вирилизации. Цель адекватного лечения – это подбор минимально эффективной дозы гидрокортизона.

Критерием адекватности заместительной терапии у грудных детей в первую очередь является весовая кривая. Удовлетворительный набор массы, отсутствие срыгиваний свидетельствуют об эффективном лечении. У грудных детей ежемесячно определяют электролиты крови, по которым подбирается доза флудрокортизоном (Кортинефф). Для активности ренина плазмы не существует четких критериев у детей до 1 года, поэтому данный показатель сложно использовать для оценки адекватной заместительной терапии минералокортикоидами. Уровень 17ОНР определяют каждые 3 месяца для подбора дозы флудрокортизона. Следует отметить, что недостаточное подавление гиперандрогении на первом году жизни не приводит к существенной прогрессии костного возраста, тогда как передозировка ГКС в этот период оказывает негативное влияние на конечный рост пациентов.

Дети старше года должны быть осмотрены эндокринологом 1 раз в 3-6 мес. Для этой возрастной категории детей среди критериев адекватности терапии на первый план выходят кривая роста и динамика прогрессии костного возраста. Снижение скорости роста свидетельствует в пользу передозировки ГКС. Увеличение скорости роста по сравнению с возрастными нормами и ускорение костного возраста более чем на 1 год за 1 год говорят о недостаточной дозе глюкокортикоидных препаратов. Целевым уровнем 17ОНР является верхняя граница нормы или несколько выше. У допубертатных детей и девочек-подростков информативным может быть определение уровня тестостерона, который отражает длительность существующей гиперандрогении. Небольшое повышение

уровня 17ОНР при нормальных показателях тестостерона не требует повышения дозы гидрокортизона.

Особого внимания требуют подростки с ВДКН, поскольку в этот возрастной период определяется потенциальная фертильность пациентов и реализуется ростовой потенциал. Передозировка глюкокортикоидных препаратов в данной возрастной группе приводит к конечной низкорослости пациентов. В связи с пубертатными особенностями метаболизма кортизола в подростковом периоде очень сложно добиться адекватного подавления гиперандрогении, не вызывая при этом симптомов передозировки. Поэтому кратность наблюдения за подростками с ВДКН должна составлять 3 мес. В данной возрастной группе возможен переход на пролонгированные препараты ГКС (преднизолон, дексаметазон). Критериями адекватности терапии служат динамика роста и веса, а также скорость прогрессии полового развития. Как гиперандрогения, так и ятрогенный гиперкортицизм приводят к задержке полового развития.

В случае длительной декомпенсации заболевания необходимо применение дополнительных методов обследования. Для исключения развития вторичных аденом назначается УЗИ надпочечников. У мальчиков дополнительно проводится УЗИ яичек с целью выявления гиперплазии эктопированной надпочечниковой ткани в яичках. Наличие вторичных аденом в надпочечниках или объемных образований в яичках требуют ужесточения контроля гиперандрогении. В таких случаях или повышается доза гидрокортизона, или пациент переводится с терапии гидрокортизоном на пролонгированные препараты ГКС.

Периоды длительной передозировки глюкокортикоидных препаратов могут вызывать осложнения, к которым относятся ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. В детском и подростковом возрасте данные осложнения не требуют дополнительных методов обследования, а в

лечении, помимо коррекции глюкокортикоидной терапии, применяются диетотерапия и физические нагрузки.

Во все возрастные периоды, кроме грудного возраста, для коррекции минералокортикоидной терапии используется уровень активности ренина плазмы, который необходимо поддерживать на верхней границе нормы. Длительная передозировка минералокортикоидных препаратов приводит к стойкой артериальной гипертензии и снижению уровня ренина. В таких случаях снижение дозы флудрокортизона необходимо проводить под контролем активности ренина плазмы, так как нормализация АД может происходить медленно и даже потребовать временного назначения гипотензивной терапии (используются блокаторы кальциевых каналов). Повышение активности ренина плазмы даже при отсутствии электролитных изменений диктует необходимость увеличения дозы минералокортикоидов.

Лечение острых состояний. Дети с дефицитом 21-гидроксилазы имеют хроническую надпочечниковую недостаточность, следовательно, не могут ответить на стресс адекватным выбросом ГКС. Увеличение дозы ГКС в 2-3 раза необходимо у детей с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы при присоединении интеркуррентных заболеваний, сопровождающихся повышением температуры тела выше 38 °С; при гастроэнтеритах с обезвоживанием; при хирургическом лечении и при серьезных травмах. Повышения дозы ГКС не требуется в случае психоэмоциональных и физических нагрузок. Дети с классическими формами ВДКН должны иметь при себе информацию о своем заболевании и получаемой терапии.

При развитии адреналового криза требуется парентеральное введение ГКС. В табл. 26.3 представлена схема ведения пациентов с адреналовым кризом.

Схема ведения пациентов с адrenaловым кризом

Самостоятельно, до госпитализации		
• Гидрокортизон 25–50 мг в/м		
Госпитализация		
• Гидрокортизон	(гидрокортизон суспензия,	Солу-Кортеф)
100 мг/м ² – болюс		
• NaCl 0,9 % + глюкоза 5–10 %	450–500 мл/м ² – 1 час, затем	
2–3 л/м ² /сут		
• Гидрокортизон 100–200 мг/м ² /сут, в/в капельно	– 1–2 сутки	
• Контроль калия, натрия, глюкозы, АД, ЧСС	– каждые 2 часа	
• Нормализация состояния, уровня калия, натрия	– переход на в/м введение гидрокортизона с постепенным снижением и переходом на пероральные препараты	
• Кортинефф назначают при дозе гидрокортизона < 50 мг/сут		

Хирургическое лечение. Вне зависимости от строения наружных половых органов при дефиците 21-гидроксилазы дети с кариотипом 46XX воспитываются в женском поле. Феминизирующая пластика проводится на первом году жизни в специализированных стационарах, имеющих опыт проведения данного лечения и специализированную команду хирургов, анестезиологов и эндокринологов. В настоящее время для девочек с низкой степенью вирилизации (до 3-й степени по классификации Прадера при низкой подсфинктерной форме уrogenитального синуса) рекомендуется проведение одноэтапной пластики, включающей клиторопластику с сохранением сосудисто-нервного пучка и интроитопластику. Для девочек с высокой формой уrogenитального синуса сроки и объем хирургического вмешательства до настоящего момента дискутируются. Проведение одноэтапного лечения в младенческом возрасте имеет свои преимущества (одноэтапность лечения, возможность использования препуциальной ткани для интроитопластики) и недостатки (формирование рубцового стеноза влагалища, требующего бужирования или повторной операции). При двухэтапном лечении первый этап, включающий клиторопластику и при необходимости рассечение уrogenитального синуса, выполняется на первом году жизни,

а второй этап – интроитопластика – выполняется после достижения хорошей эстрогенизации гениталий. Требуются дальнейшие исследования с оценкой косметического результата и функциональной составляющей во взрослом возрасте.

Дополнительные методы лечения. Адреналэктомия может быть предложена в редких случаях у пациенток с неконтролируемой гиперандрогенией и/или бесплодием при условии достаточной комплаентности. Дополнительные методы лечения, такие как препараты гормона роста, пролонгированные аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона и антиандрогенные препараты, должны рассматриваться как экспериментальные и проводиться в рамках клинических исследований в специализированных центрах с разрешения этического комитета. Одним из осложнений длительной декомпенсации ВДКН является прогрессия костного возраста. При достижении пубертатных показателей костного возраста у детей может развиваться гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие. Для подтверждения преждевременной активации системы гипоталамус-гипофиз-гонады проводится проба с аналогами люлиберина. В случае неудовлетворительного ростового прогноза (коэффициент стандартного отклонения SDS конечного прогнозируемого роста $< 2,25$) можно рассмотреть вопрос о назначении пациентам пролонгированных аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (Диферелин, Люкрин, Декапептил-депо) по стандартной схеме: 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней. Препараты гормона роста могут быть назначены в случае неудовлетворительного ростового прогноза (SDS предполагаемого конечного роста $< 2,25$). Антиандрогенные препараты могут быть назначены девочкам при неудовлетворительной компенсации в пубертатный период для снижения дозы ГКС.

Пренатальная терапия. Пренатальная терапия должна рассматриваться как экспериментальная в рамках клинических исследований в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол исследования и разрешение этического комитета. Пренатальная терапия проводится

с целью избежать или снизить степень вирилизации наружных гениталий у плода с дефицитом 21-гидроксилазы женского пола. Данная терапия проводится дексаметазоном, который не инактивируется плацентарной 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназой и проникает к плоду. Поскольку терапия должна начинаться с момента установления беременности, когда уровень кортизола у плода очень низкий, то в определенные периоды уровень ГКС будет значительно превышать физиологический. Пренатальная терапия не позволяет избежать в дальнейшем пожизненной терапии и не является профилактикой сольтеряющих состояний в послеродовом периоде. Терапия может быть показана только плодам женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы. Дефицит 21-гидроксилазы является аутосомно-рецессивным заболеванием, и в семье, имеющей больного ребенка, вероятность беременности больной девочкой составляет 12,5 %. Поскольку пренатальная диагностика возможна только на 10-й неделе беременности, то в 87,5 % случаев плод будет получать высокие дозы ГКС напрасно с 4–6 до 10-й недели гестации. Известны отрицательные воздействия дексаметазона на мать во время беременности: патологический набор веса, нарушения углеводного обмена и риск развития артериальной гипертензии. Не до конца изучены возможные эффекты воздействия высоких доз дексаметазона на плод на ранних сроках гестации. Вследствие всего вышеизложенного пренатальная терапия не может быть рекомендована в клиническую практику. Требуются дальнейшие исследования.

Рекомендуемая литература к главе 26

1. Неотложная педиатрия: национальное руководство / под ред. Б.М. Блохина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 276–284.
2. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – С. 311–333.

ГЛАВА 27

ОСТЕОПЕНИЯ (МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ КОСТЕЙ) НЕДОНОШЕННЫХ

27.1. Определение и эпидемиология

Остеопения недоношенных – метаболическое заболевание, выявляемое у преждевременно родившихся детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм, в основе которого лежит главным образом дефицит фосфора (фосфатов) и кальция, а также витамина D, проявляющееся снижением минерализации костей. Частота остеопении недоношенных тем выше, чем меньше масса тела при рождении.

27.2. Этиология и патогенез

Причины остеопении недоношенных:

- недостаток кальция/фосфора вследствие недоношенности, особенно при ЗВУР плода;
- снижение двигательной активности ребенка, находящегося в отделении реанимации и интенсивной терапии, отсутствие механической стимуляции;
- лекарственные препараты, влияющие на минеральный обмен костей (ГКС, фуросемид, кофеин, противосудорожные препараты, гепарин);
- нарушения всасывания витамина D и кальция вследствие длительного холестаза и синдрома короткой кишки (резекция после перенесенного некротизирующего энтероколита);
- задержка начала энтерального питания, длительное парентеральное питание (недостаточное усвоение кальция и фосфора, аккумуляция алюминия), использование нефортифицированного грудного молока;
- бронхолегочная дисплазия.

В патогенезе остеопении недоношенных детей следует учитывать недостаточное поступление с пищей фосфатов (PO_4), кальция, меди и пищевых белков. Оказавшись во внеутробном окружении, глубоко недоношенный или маловесный ребенок утрачивает возможность получать и утилизировать минеральные и белковые вещества, что неминуемо приводит к нарушению костеобразования. В связи с неспособностью утилизации кальция в условиях дефицита фосфатов развивается гиперкальциемия. Сопутствующий дефицит витамина D сопровождается пониженной абсорбцией кальция в кишечнике и нарушением обмена кальция в крови и костной ткани. В первые дни постнатального развития наблюдается транзиторная гипокальциемия, что связано с нечувствительностью тканей к воздействию ПТГ.

27.3. Клиническая картина и диагностика

Клинические признаки остеопении недоношенных включают симптомы тяжелого рахита острого течения, переломы длинных трубчатых костей, дыхательную недостаточность или невозможность отлучения пациента от ИВЛ вследствие низкой комплаентности грудной клетки.

Биохимические признаки остеопении недоношенных:

- фосфор в сыворотке – снижен ($< 1,8\text{--}2$ ммоль/л);
- щелочная фосфатаза в сыворотке – повышена (> 500 МЕ/л);
- ПТГ > 180 пг/мл в первые 3 недели жизни, > 100 пг/мл в дальнейшем.

Рентгенографическое исследование не всегда информативно для диагностики, так как не определяет изменения минеральной плотности кости, если она снижена менее чем на 20–30 %. В 20–40 % случаев отмечается снижение минерализации костей (тонкие «размытые» и «рыхлые» кости, крупнопетлистый рисунок кости), могут определяться поднадкостничные переломы, зоны перестройки (просветления) Лоозера

(полоски просветления, пересекающие поперечно часть или всю кость, например ребро).

Ультразвуковое исследование – количественное (оценка минерализации) и качественное (корковая толщина кости) – может быть выполнено с широкополосными ультразвуковыми измерениями, измерением скорости возвращения сигнала, временем костной трансмиссии. При исследовании используются пяточная кость, кости голени.

27.4. Профилактика и лечение

К нефармакологическим методам профилактики остеопении недоношенных относят адекватную состоянию ребенка нагрузку на кости и стимуляцию двигательной активности, массаж, прогулки, сбалансированное питание. При сниженной двигательной активности препараты витамина D, кальция и фосфора не оказывают должного эффекта.

С помощью полного парентерального питания должно быть гарантировано надлежащее потребление кальция и фосфатов, увеличено при переходе на энтеральное питание и продлено при полноценном энтеральном питании. У недоношенных детей с массой тела при рождении <1500 грамм при полном энтеральном питании (грудное молоко и/или смесь) потребность в кальции составляет 70–140 мг/100 ккал, в фосфоре – 50–87 мг/100 ккал (ESPGHAN). Грудное женское молоко содержит недостаточное количество белка и минералов. Для удовлетворения потребностей растущего недоношенного ребенка необходимо обогащенное грудное молоко (см. параграф 34.9.3) и специальные смеси для недоношенных. Ежедневный прием 800–1000 МЕ витамина D в день (с учетом питания) на первом месяце жизни улучшает уровень 25(OH)D в сыворотке крови и скорость всасывания кальция у недоношенных детей. У недоношенных детей предпочтительно использование водного раствора витамина D₃.

Вместе с тем, как и при алиментарном рахите, не у всех детей с остеопенией недоношенных имеется снижение уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Применение одних препаратов витамина D неэффективно и опасно, необходимо одновременное назначение препаратов кальция и фосфора (кальция глицерофосфат) при гипокальциемии и гипофосфатемии соответственно. В случае возникновения переломов необходима консультация хирурга для определения способа и длительности иммобилизации.

Рекомендуемая литература к главе 27

Нароган М.В., Рюмина И.И., Степанов А.В. Остеопения (метаболическая болезнь костей) у недоношенных: возможности диагностики, лечения и профилактики // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 3. – С. 77–83.

ГЛАВА 28

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

28.1. Определения

Медицинская генетика изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи от поколения к поколению наследственных заболеваний, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии.

Клиническая генетика – это прикладной раздел медицинской генетики. Клиническая генетика включает изучение, консультирование и лечение отдельных лиц и семей с наследственными заболеваниями и предрасположенностью к такому.

Согласно современной классификации, выделяют следующие варианты *наследственных болезней*.

1. Моногенные наследственные болезни, обусловленные мутациями в одном гене и передающиеся по наследству по законам Менделя.

2. Хромосомные синдромы, обусловленные структурными (транслокации, делеции) или количественными перестройками хромосом.

3. Мультифакториальные болезни, возникновение которых связано с сочетанным действием генетических и средовых факторов.

4. Необычные генетические механизмы (мутации с повтором тринуклеотидных последовательностей – синдром ломкой X-хромосомы и др.; митохондриальное и цитоплазматическое наследование; импринтинг и дисомия от одного родителя).

Специфические признаки наследственной патологии следующие: однотипность клинических проявлений у нескольких членов семьи или их родственников (семейный характер патологии); хроническое, часто инвалидизирующее течение;

полисистемность поражения (множественные патологические изменения органов и систем).

«*Врожденные*» и «*наследственные*» *болезни* – понятия неидентичные. Врожденные состояния имеются уже при рождении ребенка, могут быть обусловлены как наследственными, так и ненаследственными факторами. При этом не все наследственные болезни являются врожденными (например, лейкодистрофия и др.). Изолированные или спорадические случаи болезни в семье не противоречат наследственному происхождению болезни.

28.2. Общие вопросы клинической диагностики генетически обусловленных болезней

Выделяют «*красные флаги*» *генетически обусловленных заболеваний*, позволяющие их заподозрить.

1. Возникновение одного и того же состояния более чем у одного члена семьи (особенно родственников первой степени).
2. Повторные выкидыши, мертворождения.
3. Детская смертность.
4. Семейная история общих заболеваний у взрослых, которые происходят у двух или более родственников в относительно молодом возрасте.
5. Близкородственный брак.
6. Задержка развития, психическая отсталость, сочетание ЗВУР плода и постнатальной гипотрофии.
7. Врожденные аномалии, пороки развития.
8. Множественные дисморфии.

Клинические генетики используют в своей работе следующие инструменты: сбор анамнеза и составление родословной; объективный осмотр; генетическое тестирование; генетическое консультирование; съемка клинических фотографий; использование компьютеризированных баз данных. Составление родословной предполагает определение типа

наследования заболевания. При составлении родословной, предусматривающей графическое изображение структуры семьи в истории болезни, важно использовать стандартные символы, облегчающие понимание информации (рис. 28.1).

В ходе **сбора анамнеза** при подозрении на генетическое заболевание необходимо обратить внимание на следующие факторы:

- при оценке акушерского анамнеза и характера течения беременности часто имеются указания на угрозу выкидыша на ранних сроках беременности, мертворождение;

- важна оценка возраста родителей к моменту рождения детей (например, у молодых женщин частота синдрома Дауна составляет 0,1 %, а у женщин старше 40 лет – 0,8 %);

- показатели физического развития ребенка, начиная с периода новорожденности (ЗВУР плода, пренатальная макросомия при синдроме Беквита–Видемана и др.).

При проведении объективного осмотра пациента с подозрением на генетически детерминированное заболевание важно обратить внимание на показатели антропометрии (при нарушениях роста и развития показатели выходят за границы допустимых вариаций) и признаки дизморфогенеза (микроаномалии развития, синонимы: малые аномалии развития, признаки дисморфогенеза).

Микроаномалии развития – это отклонения в развитии органа или системы; являются неспецифическими признаками, отражают или отклонения в гомеостазе развития или наследственную патологию или действие тератогенных факторов. Наиболее частые микроаномалии развития представлены в табл. 28.1.

Ряд микроаномалий развития могут характеризоваться количественно (гипертелоризм глаз, монголоидный разрез глаз, антимонголоидный разрез глаз, асимметрия ушных раковин и др.). Некоторые микроаномалии развития не встречаются у здоровых детей (плоский профиль лица, телекант, птоз, колобома век, радужки, полидактилия руки, скошенный лоб, неправильный рост ресниц и др.).

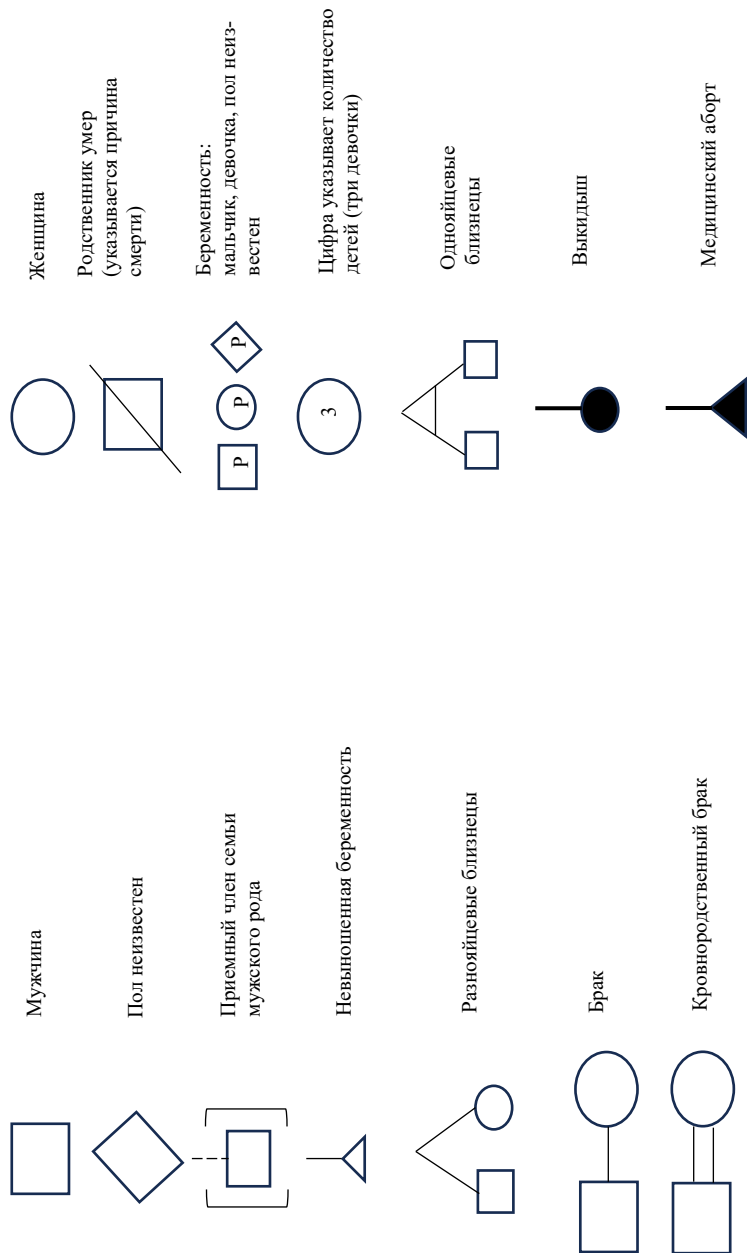


Рис. 28.1. Общие символы и линии в родословной

Микроаномалии развития

Орган/система	Типичные признаки дисморфогенеза
Кожа	Телеангиоэктазии, венозная сеть, пигментные пятна, депигментация, темно-коричневые веснушки (более 20), гипертрихоз, гирсутизм, фибромы, складчатость
Подкожно-жировая клетчатка	Избыточное отложение, уменьшенное количество
Мышцы	Гипертрофия, гипотрофия, аплазия
Волосы	Сухие, редкие, алопеция, низкий рост волос на лбу или шее, седая прядь над лбом
Череп	Гидроцефалия, микроцефалия, макроцефалия, брахицефалия, долихоцефалия, тригоноцефалия, выступающий лоб, выступающий затылок, плоский затылок
Ушные раковины	Анотия, макротия, микротия, деформированные, низко расположенные, оттопыренные, отклоненные назад, предушные фистулы и папилломы
Область глаз и глаза	Антимонголоидный и монголоидный разрез глаз, эпикант, гипертелоризм, птоз, косоглазие, микрофтальм, экзофтальм, двойной и тройной ряд ресниц, колобома радужки, гетерохромия радужек, голубые склеры, телеангиоэктазии
Нос	Короткий, клювовидный, седловидная переносица, плоские крылья носа
Челюсти	Прогения, ретрогения, макрогения, микрогения и макрогнатия
Губы и полость рта	Макростомия и микростомия; губы тонкие и толстые; небо плоское, высокое, готическое, расщелина неба; раздвоения язычка; макроглоссия и микроглоссия
Зубы	Неправильное расположение, неправильная форма, врожденный избыток или отсутствие нескольких зубов, гипоплазия эмали
Шея	Короткая, длинная, крыловидные складки, низкая линия роста волос, кривошея
Грудная клетка и туловище	Долихостеномелия, воронкообразная, килевидная, добавочные соски, сколиоз, лордоз, кифоз

Орган/система	Типичные признаки дисморфогенеза
Конечности	Укороченные, удлиненные, деформация, полидактилия, олигодактилия, укорочение отдельных пальцев, арахнодактилия, синдактилия и т. д., сандалевидная щель на стопе, полая стопа, конская стопа, поперечная ладонная складка, одна складка на V пальце кисти
Ногти	Широкие, короткие, вогнутые, гипоплазия
Мочеполовая система	Крипторхизм, гипоспадия, шалевидная мошонка, увеличенный клитор

28.3. Типы наследования

Типы наследования при моногенных заболеваниях вызваны изменениями ДНК в конкретном гене и часто имеют предсказуемые закономерности наследования. Мутированная версия гена, ответственного за заболевание, известна как мутантный или болезненный аллель. Более 10 000 заболеваний человека вызваны мутацией конкретных генов. Поскольку задействован только один ген, эти нарушения можно легко проследить в семьях и предсказать риск их возникновения в более поздних поколениях. При аутосомных заболеваниях поражаются аутосомы (хромосомы 1–22).

Заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования – это моногенные нарушения, которые возникают в гетерозиготном состоянии, когда у человека есть одна мутантная копия соответствующего гена и одна здоровая копия. Эффекты мутантной версии гена (аллеля) перекрывают эффекты здоровой версии гена. Заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, как правило, возникают в каждом поколении затронутой семьи, потому что у всех, у кого есть доминантный мутантный аллель, проявляются симптомы болезни. Заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования распространяются вертикально вниз по генеалогическому дереву, от родителя к ребенку. В редких случаях, когда у

человека есть две копии мутантного гена (гомозиготный вариант), симптомы расстройства обычно более серьезны. Типичные примеры аутосомно-доминантных заболеваний – хорея Гентингтона, синдром Марфана, туберозный склероз.

Аутосомно-рецессивные заболевания – это расстройства с одним геном, которые возникают только в гомозиготном состоянии, когда человек несет две мутантные версии (аллели) соответствующего гена. Эффекты здорового аллеля могут компенсировать эффекты мутантного аллеля. Аутосомно-рецессивные заболевания труднее отследить по генеалогическому дереву, потому что у носителей мутантного аллеля не проявляются симптомы болезни. Таким образом, кажется, что болезнь пропустила поколение, когда она проявляется у детей в семье. Риск индивидуума иметь аутосомно-рецессивные расстройства увеличивается, если у двух близкородственных людей есть общий ребенок (кровное родство). Типичными примерами аутосомно-рецессивных заболеваний являются муковисцидоз, болезнь Тея–Сакса.

Х-сцепленные доминантные расстройства чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, или, в случае некоторых заболеваний, они поражают только женщин. В последнем случае считается, что гомизиготные мужчины страдают настолько сильно, что не выживают. Это может быть отражено в родословной несколькими выкидышами или младенческой смертью мужского пола. Примером Х-сцепленных доминантных расстройств является синдром Ретта.

Х-сцепленные рецессивные расстройства чаще всего встречаются у мужчин. Единственный рецессивный ген на Х-хромосоме вызывает заболевание. Женщины могут получить Х-сцепленное рецессивное заболевание, но это случается очень редко. Женщины-носители могут иметь нормальную Х-хромосому, которая аномально инактивирована. Это называется «искаженной Х-инактивацией». У этих женщин могут быть симптомы, похожие на симптомы мужчин, или они могут страдать только легкими симптомами. В случае синдрома

Тернера, когда у женщины есть только одна X-хромосома, она также может страдать от X-сцепленного рецессивного заболевания. Такие заболевания, как гемофилия и мышечная дистрофия Дюшенна, возникают из-за рецессивного гена на X-хромосоме.

Y-сцепленные расстройства. Y-хромосома не содержит большинства генов X-хромосомы. Мутация может передаваться только от отца к сыну. Примерами являются бесплодие по Y-хромосоме, а также некоторые случаи синдрома Свайера.

Митохондриальное наследование, также известное как материнское наследование, относится к генам митохондриальной ДНК. Митохондрии содержат небольшое количество ДНК. Поскольку только яйцеклетки вносят вклад в митохондрии развивающегося эмбриона, только матери могут передавать митохондриальные мутации своим детям. Условия, возникающие в результате мутаций в митохондриальной ДНК, могут возникать в каждом поколении семьи и могут поражать как мужчин, так и женщин, но отцы не передают эти нарушения своим дочерям или сыновьям.

В некоторых случаях рецессивного наследования (аутосомного или полового) можно увидеть признаки заболевания, если у пациентов есть только одна копия аномального гена (гетерозиготная). Это может быть связано с геномным импринтингом.

Геномный импринтинг – эпигенетический процесс, при котором экспрессия определенных генов осуществляется в зависимости от того, от какого родителя поступили аллели. Импринтинг осуществляется посредством метилирования ДНК в промоторах, в результате чего транскрипция гена блокируется. Первыми импринтированными генетическими нарушениями, которые были описаны у людей, были синдром Прадера – Вилли и синдром Ангельмана. Оба синдрома связаны с потерей хромосомной области 15q11–13.

Рекомендуемая литература к главе 28 и полезные генетические справочные интернет-ресурсы

Медицинская генетика: национальное руководство / под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева, С.И. Куцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 896 с.

MIM (OMIM) – Онлайн Менделевское наследование у человека. URL: <https://www.ncbi.nlm.gov/omim>.

OMD – Оксфордская медицинская база данных. URL: <https://dhmhd.mdx.ac.uk/LDDB/lddb.html>.

URL: <http://genome-euro.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>.

URL: <https://www.rarechromo.org/>.

URL: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> – портал редких заболеваний и орфанных препаратов.

ГЛАВА 29

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Проект «Геном человека» позволил глубже понять молекулярную патофизиологию наследственных болезней, предоставив мировому сообществу бесценную геномную информацию, а эволюция молекулярных технологий, в свою очередь, привела к взрывному росту генетических исследований, проясняющих природу многих болезней, считавшихся ранее болезнями с неустановленной этиологией. Анализ отдельных генов и обнаружение патогенных генетических вариантов, ответственных за наследственные болезни человека, в настоящее время достигли уровня, на котором такого рода тесты становятся неотъемлемой частью клинической практики, эффективно упрощая постановку точных диагнозов. В особенности это касается *редких (орфанных) болезней*, число которых по разным оценкам составляет от 6000 до 8000 нозологических единиц, а их суммарная частота оценивается как 1 случай на 100–200 живых новорожденных. 30 % детей, страдающих такими болезнями, не доживают до 5 лет. При этом 35 % летальных исходов приходится на первый год жизни ребенка. В совокупности на ведение детей с этими болезнями может приходиться до 40 % работы стационарных педиатрических центров, представляя существенную проблему для современного здравоохранения. Поэтому усилия, направленные на устранение таких болезней, должны быть в первую очередь сконцентрированы на их раннем выявлении. Особую актуальность это имеет для болезней, имеющих патогенетическое лечение, своевременное применение которого способно предотвратить необратимое, а в большинстве случаев фатальное изменение органов и тканей пациентов, имеющих в своем геноме патогенные генетические варианты.

29.1. Генетическое тестирование

Генетическое тестирование определяется как анализ ДНК, хромосом и ряда биохимических метаболитов с целью выявления причин, обуславливающих наследственные заболевания, для дальнейшего использования в клинических целях. Генетические исследования, направленные на выявление причины генетически обусловленных болезней, можно условно разделить на три основные, частично перекрывающиеся группы исследований:

1) цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования, включающие рутинное кариотипирование, флуоресцентную гибридизацию *in situ* и сравнительную геномную гибридизацию;

2) биохимические исследования, включающие тандемную масс-спектрометрию (ТМС), газовую хроматографию и флуориметрию;

3) молекулярно-генетические исследования, включающие секвенирование по Сэнгеру, массовое параллельное секвенирование (начало повсеместно распространяться с 2010 г. и было названо в то время технологией секвенирования следующего поколения, *next generation sequencing*, NGS) и мультиплексную лигазозависимую амплификацию проб.

Теоретически клиническое применение этих исследований становится возможным вслед за надежным установлением структуры гена, функции кодируемого белка и описания фенотипа, обусловленного патогенными вариантами этого гена. Однако для рутинного применения в клинических условиях рекомендуется, чтобы такие тесты удовлетворяли ряду критериев, среди которых приемлемая степень клинической и аналитической достоверности, гарантия воспроизводимости и качества исследования, возможность лечения диагностированного заболевания, пренатальное и постнатальное генетическое консультирование, определение очередности применения различных тестов в рамках алгоритма диагностики.

29.2. Массовый и селективный скрининг

В большинстве развитых стран наиболее эффективными способами выявления наследственных болезней считаются программы массового и селективного скрининга. Программы *массового скрининга*, история которых насчитывает более 60 лет, проводятся среди всех живых новорожденных независимо от состояния здоровья и направлены на выявление заболеваний, имеющих патогенетическое лечение.

Неонатальный скрининг – это наиболее значимое достижение медицинской генетики, позволяющее выявлять наследственные болезни на досимптоматической стадии, снижающее младенческую смертность и предотвращающее инвалидизацию больных детей. Разработка и внедрение технологии ТМС и различных молекулярно-генетических методов диагностики, а также патогенетическое лечение, успех которого напрямую зависит от раннего начала терапии, позволили за эти годы существенно расширить перечень скринируемых заболеваний во многих странах мира.

В нашей стране до 2023 г. скрининг проводился лишь на 5 нозологических форм: классическая фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, галактоземия, адреногенитальный синдром (ВДКН). Согласно распоряжению Правительства Российской Федерации № 1510-р от 9 июня 2022 г., а также Приказу № 274н от 21 апреля 2022 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями», массовый скрининг новорожденных граждан России с 1 января 2023 г. был дополнен обширной группой наследственных болезней обмена, спинальной мышечной атрофией, а также группой первичных иммунодефицитов (табл. 29.1). Неонатальный скрининг считается одной из основных обязанностей государственной системы здравоохранения, и, являясь самым действенным методом профилактики наследственных

заболеваний, обладает фундаментальным значением для улучшения состояния здоровья больных детей.

Таблица 29.1

Заболевания, выявляемые в рамках неонатального и расширенного неонатального скрининга в Российской Федерации

1. Врожденный гипотиреоз
2. Аденогенитальный синдром
3. Галактоземия
4. Муковисцидоз
5. Фенилкетонурия
6. Дефицит синтеза биоптерина (тетрагидробиоптерина)
7. Дефицит реактивации биоптерина (тетрагидробиоптерина)
8. Тирозинемия, тип I
9. Болезнь с запахом кленового сиропа мочи
10. Гомоцистинурия
11. Пропионовая ацидемия
12. Метилмалоновая ацидемия (метилмалонил КоА-мутаза недостаточность)
13. Метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина C)
14. Метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина A)
15. Метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина B)
16. Метилмалоновая ацидемия (дефицит метилмалонил КоА-эпимеразы)
17. Метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина D)
18. Изовалериановая ацидемия
19. Глутаровая ацидемия, тип I
20. 3-гидрокси-3-метилглутаровая недостаточность
21. Глутаровая ацидемия, тип II
22. Первичная карнитиновая недостаточность
23. Среднецепочечная ацил-КоА дегидрогеназная недостаточность
24. Длинноцепочечная 3-ОН ацил-КоА дегидрогеназная недостаточность
25. Очень длинноцепочечная ацил-КоА дегидрогеназная недостаточность
26. Недостаточность митохондриального трифункционального белка
27. Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы, тип I
28. Недостаточность карнитин/пальмитоилтрансферазы, тип II
29. Недостаточность карнитин/ ацилкарнитинтранслоказы
30. Цитруллинемия, тип I
31. Аргиназная недостаточность

- | |
|---|
| 32. Недостаточность синтетазы голокарбоксилаз |
| 33. Бета-кетотиолазная недостаточность |
| 34. Дефицит биотинидазы |
| 35. Спинальная мышечная атрофия |
| 36. Первичные иммунодефициты |

Другим действенным способом выявления редких наследственных болезней является *селективный скрининг*, отличающийся от массового тем, что пациенты подвергаются тестированию согласно определенным критериям отбора, позволяющим максимально эффективно расходовать трудовые и материальные ресурсы. Большинство болезней, входящих в перечень скринируемых обоими способами, составляют обширную по клиническим и генетическим особенностям группу наследственных болезней обмена (НБО) веществ, являющихся существенной причиной заболеваемости и смертности пациентов во всем мире, особенно в педиатрической возрастной группе. НБО обусловлены патогенными вариантами генов, продукты которых вовлечены в различные метаболические процессы, либо играют роль внутриклеточных рецепторов. Именно биохимические знания легли в основу большинства тестов, разрабатываемых с 1960-х гг., которые позволяют выявлять патологические концентрации метаболитов в различных биологических жидкостях пациентов, страдающих НБО.

29.3. Биохимические методы

В последние годы благодаря высокой точности мультиплексного определения концентраций нескольких десятков аминокислот, ацилкарнитинов и других метаболитов, наибольшее распространение получила технология ТМС, особенно в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией.

ТМС – это метод качественного и количественного исследования вещества, основанный на определении отношения массы к заряду ионов. Высокие показатели чувствительности и специфичности данной технологии, высокая пропускная способность, а также возможность использования сухих пятен крови в качестве биоматериала для проведения диагностических тестов позволила включить ее в государственные программы неонатального скрининга на аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального β -окисления жирных кислот во многих странах. Эта же технология используется для успешного выявления пациентов с лизосомными болезнями накопления (ЛБН), нарушениями пуринового и пиримидинового метаболизма, порфириями, нарушениями обмена длинноцепочечных желчных кислот, олигосахаридов и ряда других. Кроме того, технология ТМС используется для контроля эффективности заместительной ферментной или субстрат-редуцирующей терапии при помощи измерения концентрации веществ, накапливающихся в организме больных людей. К примеру, при тирозинемии, тип 1 у детей, находящихся на лечении нитизиноном, измеряют концентрацию сукциниацетона; у пациентов с цистинозом, получающих цистагон, измеряют концентрацию цистина, а у пациентов с болезнями Фабри и Гоше, проходящих патогенетическую терапию различными препаратами, измеряют концентрацию биомаркеров глоботриаозилсфингозина и глюкозилсфингозина соответственно.

Сниженную активность множества лизосомных ферментов, приводящую к развитию мукополисахаридозов, ганглиозидозов, сфинголипидозов, муколипидозов, липофусцинозов, гликогенозов и других ЛБН, можно анализировать не только в сухих пятнах крови, но и в лейкоцитах крови или сыворотке/плазме с использованием 4-метилумбеллиферона **флуориметрическим методом** (флуоресцентная спектрофотометрия). Существуют и другие технологические диагностические платформы, основанные, к примеру, на использовании

радиоактивных субстратов. Выбор конкретного фермента или группы ферментов для тестирования основывается на клинических проявлениях, данных МРТ, ультраструктурных данных биопсийного материала и доступной информации о биомаркерах (гликозаминогликаны, структура олигосахаридов, сиаловая кислота и т.д.). Этот дифференциально-диагностический процесс требует значительного количества знаний и опыта. Иногда проходят годы «диагностической одиссеи», прежде чем ставится правильный диагноз. Концепция использования сухих пятен крови для тестирования лизосомных ферментов, предложенная в начале 2000-х гг., открыла потенциал для массового неонатального скрининга ЛБН. Хотя эти модифицированные флуориметрические методы просты и недороги в разработке, возможности их мультиплексирования ограничены, поскольку во всех ферментативных реакциях используются производные одного и того же субстрата – 4-метилумбеллиферона. Именно из-за сложностей, связанных с невозможностью одновременного биохимического обследования пациентов на несколько заподозренных генетических заболеваний, эта технология постепенно сдает свои лидирующие позиции. Тем не менее флуориметрическая диагностика по-прежнему включена как в протоколы скрининга, так и в клинические рекомендации, а лаборатории, владеющие технологией ТМС, используют флуориметрию как в качестве основного метода диагностики при отсутствии коммерчески доступных тест-систем методом ТМС, так и в качестве вспомогательного метода для разрешения спорных случаев диагностики, когда результаты ТМС демонстрируют спорные значения.

Газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС), представляя еще одну технологическую платформу для биохимической диагностики НБО с 1980-х гг., является методом хроматографического разделения, основанным на различном распределении компонентов анализируемой смеси между двумя несмешивающимися фазами, в

котором газ-носитель, являющийся подвижной фазой, проходит через неподвижную фазу, находящуюся в колонке. При помощи этой технологии чаще всего в моче выявляют нарушения обмена аминокислот, органические ацидурии, нарушения окисления жирных кислот и пероксисомные болезни. Диагностику методом ГХ-МС назначают пациентам с постоянной или рецидивирующей гипогликемией с кетоновыми телами или без них, гиперлактацидемией, метаболическим ацидозом, гипераммониемией, задержкой развития, трудностями с кормлением, периодической рвотой, желтухой, гепатоспленомегалией, вялостью, персистирующими судорогами, комой, нейродегенерацией, задержкой речи, необъяснимой умственной отсталостью, а также в качестве дополняющего или подтверждающего биохимического теста пациентам, прошедшим неонатальный скрининг методом ТМС. Прогноз у пациентов с заболеваниями, на которые направлен массовый скрининг новорожденных, заметно улучшился в странах, внедривших так называемый расширенный скрининг, включающий ГХ-МС в качестве технологии, дополняющей ТМС.

29.4. Молекулярно-генетические, молекулярно-цитогенетические и цитогенетические методы

Для выявления первопричины развития любого наследственного заболевания, в том числе, для подтверждения нарушений, выявленных на биохимическом уровне, служат технологии молекулярно-генетического анализа, среди которых чаще всего используется метод прямого автоматического секвенирования, или, как его называют в последнее время, *метод секвенирования по Сэнгеру*, позволяющий «прочитать» последовательности нуклеотидов в цепочке ДНК длиной до 1000 пар нуклеотидов. В случае известных популяционных особенностей исследование может начинаться с анализа так называемых мажорных (частых) мутаций. К примеру,

известно, что патогенный вариант *c.208C>T* гена *IDUA*, вызывающий преждевременную терминацию трансляции *p.Q70**, встречается у детей с синдромом Гурлер и Гурлер – Шейе в 67 % случаев мукополисахаридоза, тип I, описанных в российской популяции пациентов, а секвенирование экзонов 7, 10 и 11 гена *GBA*, в которых расположены мажорные мутации *c.667T>C*, *c.1226A>G* и *c.1448T>C*, позволяет выявить до 85 % всех патогенных вариантов гена *GBA* у российских пациентов с болезнью Гоше. Начиная молекулярно-генетическую диагностику редких наследственных болезней с поиска этих и многих других известных патогенных вариантов генома, характерных для определенных популяций, мы можем существенно сократить трудовые и материальные затраты. В случае отсутствия мажорных вариантов генома либо в случае отсутствия информации о них секвенируются все кодирующие и прилегающие интронные области генов. Однако несмотря на то, что секвенирование методом Сэнгера считается «золотым стандартом» подтверждающей молекулярно-генетической диагностики с его помощью выявляется лишь 90–95 % всех описанных мутаций, вызывающих НБО. Таким образом, данный метод имеет ограничения, не являясь универсальным.

Для поиска 5–10 % патогенных вариантов, не выявляемых методом секвенирования по Сэнгеру, представленных в основном протяженными делециями и дупликациями, затрагивающими один или несколько экзонов, в большинстве случаев используется метод *мультиплексной лигазозависимая амплификации проб (MLPA англ. – multiplex ligation-dependent probe amplification)*. Это своеобразная разновидность мультиплексной ПЦР, которая позволяет определить изменения числа копий на молекулярно-генетическом уровне. Помимо выявления копийности генов MLPA можно использовать для проверки паттернов метилирования генов-мишеней, определения анеуплоидии в антенатальном периоде, а также диагностики протяженных делеций и дупликаций,

связанных с генетикой рака. MLPA с успехом используют для выявления многих известных синдромов, причиной развития которых служат микроделеции и микродупликации хромосом, в том числе пренатально (табл. 29.2). При этом за счет таргетного исследования определенных хромосомных областей себестоимость такого исследования значительно ниже себестоимости хромосомного микроматричного анализа, который позволяет выявлять эти же синдромы, однако, как правило, назначается в тех случаях, когда фенотип ребенка не укладывается ни в один известный синдром, который выявляется с помощью метода MLPA.

Таблица 29.2

Примеры микроделеционных синдромов
[по: Powell-Hamilton N.N., 2024]

Синдром	Делеции хромосом	Характеристика
Синдром Ангельмана	На материнской хромосоме 15q11	Судороги, атаксия, неуместный смех, хлопанье в ладоши, тяжелая умственная отсталость
Синдром Ди Джорджи (велокардиофациальный синдром)	22q11.21	Гипоплазия или аплазия тимуса и паращитовидных желез, ВПС, расщелина неба, умственная отсталость
Синдром Лангера – Гидиона (трихоринофалангеальный синдром тип II)	8q24.1	Экзостозы, конусообразные эпифизы, редкие волосы, выпуклый кончик носа, умственная отсталость
Синдром Миллера – Дикера	17p13.3	Лиссэнцефалия; короткий, вздернутый нос; тяжелая задержка роста; судороги; тяжелая умственная отсталость
Синдром Прадера – Вилли	На отцовской хромосоме 15q11	Мышечная гипотония и трудности с кормлением при рождении, ненасытный аппетит и ожирение в младенчестве, низкий рост, гипогонадизм, маленькие руки и ноги, умственная отсталость, обсессивно-компульсивное поведение

Синдром	Делеции хромосом	Характеристика
Синдром Рубинштейна – Тейби	16p13	Широкие большие пальцы рук и ног, клювовидный нос с низкорасположенным желобком, умственная отсталость
Синдром Смита – Магениса	17p11.2	Брахицефалия, гипоплазия средней зоны лица, прогнатизм, хриплый голос, небольшой рост, умственная отсталость
Синдромом Вильямса	7q11.23	Аортальный стеноз, умственная отсталость, круглое лицо с пухлыми щеками и губами, гиперкальциемия у младенцев

В редких случаях молекулярно-генетическая диагностика может начинаться с использования MLPA. К примеру, с учетом 70 %-й частоты протяженных делеций/дупликаций в гене *DMD* у пациентов с прогрессирующей миодистрофией Дюшенна во всем мире, MLPA используется в качестве теста первого уровня для диагностики данного заболевания. Другим примером может являться генетическая диагностика спинальной мышечной атрофии (СМА), одной из наиболее распространенных генетических болезней среди представителей европеоидной расы, встречающейся с частотой чаще чем 1 случай на 10 000 новорожденных. Как известно, более 95 % случаев СМА обусловлены биаллельными делециями экзона 7 или экзонов 7 и 8 гена *SMN1*. MLPA выявляет не только эти патогенные варианты, но и позволяет определить число копий гена *SMN2*, что, как правило, определяет прогноз патогенетической терапии, так как у пациентов с отсутствием гена *SMN1* примерно 10 % функциональности кодируемого белка *SMN* сохраняется на одну копию *SMN2*. Это приводит к обратной корреляции между количеством копий *SMN2* и тяжестью заболевания.

Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) – это молекулярно-цитогенетическая технология, используемая для выявления клинически значимых микроделеций и микродупликаций хромосом. Педиатры опираются на результаты ХМА, считая его диагностическим тестом первого уровня для лиц с необъяснимой задержкой роста и низкой массой тела, задержкой моторного и психоречевого развития, дисморфичными чертами лица и микроаномалиями развития, нарушениями поведения, признаками умственной отсталости, расстройствами аутистического спектра или множественными врожденными пороками развития (ВПР). На эти высоко распространенные показания для обследования приходится наибольшая доля молекулярно-цитогенетических тестов. Частота задержки развития и умственной отсталости в общей популяции приближается к 3 %, а расстройства аутистического спектра возникают приблизительно в 1 случае на 150 человек. ХМА способен выявлять изменения генома размером от 50 тысяч пар нуклеотидов и более, что в 100 раз по разрешающей способности анализа превосходит обычное кариотипирование. Многочисленные исследования показали, что ХМА имеет гораздо более высокую диагностическую ценность (15–20 %) по сравнению со стандартным кариотипированием (около 3 %), за исключением синдрома Дауна и других распространенных хромосомных синдромов. Кроме того, ХМА анализирует ДНК, извлеченную из любых некультивируемых клеток, что предъявляет меньшие требования к качеству образцов и обычно сокращает время получения результатов, по сравнению со стандартным кариотипированием. При этом сбалансированные перестройки и низкий уровень мозаицизма (< 30 %), как правило, не обнаруживаются с помощью ХМА, но они являются относительно редкими причинами аномальных фенотипов (< 1 %).

Анализ *кариотипа*, который с 1980-х до 2010-х гг., был стандартным тестом первого уровня для выявления хромосомного дисбаланса в настоящее время обычно назначают

пациентам для подтверждения очевидных хромосомных синдромов (например, синдрома Дауна), пациентам с множественными ВПР, в том числе при аномалиях пола, с грубым дисморфичным фенотипом и ЗВУР плода, а также пациентам с семейным анамнезом сбалансированных хромосомных перестроек или повторяющимися случаями выкидышей. Стандартное кариотипирование выявляет числовые и структурные хромосомные аномалии размером более 3–10 млн пар нуклеотидов путем подсчета хромосом и анализа паттернов исчерченности (бэндинга) хромосом в метафазных клетках. Если представить хромосомы в виде библиотеки нашего генома, то в случае стандартного кариотипирования мы бы могли обнаружить потерю или добавление целого книжного шкафа, тогда как при помощи ХМА мы смогли бы определить отсутствие отдельной книги, а иногда даже одной главы.

Технология *флуоресцентной гибридизации in situ* (FISH, англ. fluorescence *in situ* hybridization) также может обнаруживать хромосомные аномалии, в том числе те, которые не поддаются анализу с помощью технологии стандартного кариотипирования. Одноцепочечная ДНК, меченная флуоресцентным красителем, гибридизуется для нацеливания на комплементарные одноцепочечные последовательности хромосомной ДНК в интерфазном или метафазном состоянии. Разрешение FISH ограничено размером зондов, необходимых для генерации обнаруживаемой флуоресценции. Данная технология используется, к примеру, для диагностики микроделеционных синдромов в тех случаях, когда имеется клиническое подозрение на определенное состояние, в частности для обследования пациентов с ВПР или задержкой развития. Недостатком FISH является требование предварительного знания конкретной области генома, которая может быть повреждена, и поэтому метод имеет ограниченную применимость в качестве теста первого уровня для клинической диагностики. Преимущества FISH по сравнению со стандартным кариотипированием заключаются в том, что с его помощью

можно обнаружить изменения числа копий, размером менее 3–10 млн пар нуклеотидов и быстро проанализировать большое количество ядер, что особенно полезно для оценки мозаицизма. В случаях с нормальным результатом ХМА кариотипирование могут назначать, если у пациента есть клинические проявления, указывающие на потенциальный мозаицизм, такие как пигментные аномалии, которые распределены случайно или по линиям Блашко, либо пациентам с асимметрией роста в сочетании с умственной отсталостью.

Продолжая сравнение протяженных делеций, выявляемых с помощью ХМА, с потерей книги из шкафа библиотеки, а делеций, выявляемых с помощью кариотипирования, – с потерей всего книжного шкафа, следует отметить, что ни ХМА, ни кариотипирование не позволят нам проверить очередность страниц в книге, не говоря уже о правописании каждого слова в каждой из книг этой библиотеки, условно представляющей наш геном. Чтобы обнаружить ошибки в словах, их потерю либо изменение их последовательности, нам необходимо «прочитать» этот текст: либо одну книгу, условно принимаемую за один ген, либо целый шкаф или всю библиотеку сразу. Один ген мы будем «читать» методом секвенирования по Сэнгеру, рассмотренным выше, в том случае, когда мы знаем, какую именно книгу мы должны выбрать из всей библиотеки. А вот если мы не обладаем таким знанием, тогда мы вынуждены прочитать несколько книг, взяв их с разных полок из разных шкафов и читать их **методом высокопроизводительного секвенирования**, сверяя каждую букву в каждом слове каждой книги каждого книжного шкафа с эталонной последовательностью ДНК человека.

Данный подход особенно уместен в случаях, когда фенотип ребенка может быть обусловлен мутациями в нескольких генах, когда постановка правильного диагноза способна скорректировать лечение либо изменить его кардинальным образом. Для таких групп болезней секвенирование методом Сэнгера может повлечь за собой неоправданные

материальные и трудовые затраты. В настоящее время для этих целей успешно применяется технология высокопроизводительного секвенирования. Именно эта технология используется для диагностики таких групп болезней, как несовершенный остеогенез, гликогеновая болезнь, нефротический синдром, кардиомиопатии, атипичный гемолитико-уремический синдром, буллезный эпидермолиз. Для проведения исследования создаются библиотеки таргетных областей генома, включающие кодирующие области генов, мутации которых вызывают эти моногенные наследственные болезни. Некоторые лаборатории разрабатывают панели, включающие целевые области генома, ответственные за более широкий спектр клинических проявлений (неврологические, кардиологические, нефрологические, гастроэнтерологические, дерматологические и др.).

Применение технологии высокопроизводительного секвенирования также доказало свою эффективность для молекулярно-генетической диагностики наследственных моногенных болезней, вызываемых патогенными вариантами в протяженных генах. Примером может служить диагностика муковисцидоза, причиной возникновения которого являются мутации, описанные не только в кодирующих и прилегающих интронных областях, но и глубоко в интронах гена *CFTR*. Еще одним примером может быть диагностика миодистрофии Дюшенна, первый этап которой был рассмотрен нами ранее. Диагностика данного заболевания не ограничивается выявлением протяженных делеций и дупликаций методом MLPA. Приблизительно у 30 % детей с подозрением на болезнь Дюшенна на втором этапе диагностического алгоритма секвенируются кодирующие и прилегающие области всех 79 экзонов гена *DMD*, который является самым большим геном генома человека, в надежде выявить точковые мутации, либо небольшие делеции и дупликации. В панель к гену *DMD* обычно добавляют другие гены, мутации которых вызывают

другие известные миодистрофии, для того, чтобы сделать исследование максимально эффективным.

Вышеперечисленные группы болезней имеют характерные клинические проявления, а также данные функциональной и биохимической диагностики, проанализировав которые врачи без особого труда могут заподозрить то или иное патологическое состояние и обратиться к молекулярным генетикам для проведения соответствующего исследования. Однако далеко не всегда фенотип ребенка позволяет выбрать подходящую панель генов для проведения исследования. В таких случаях назначается анализ *клинического экзона*, включающий в себя белок-кодирующие области генов, мутации которых вызывают генетические болезни, описанные в международных базах данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, Онлайн Менделевское наследование у человека), HPO (Human Phenotype Ontology, Онтология человеческого фенотипа) и в других базах, имеющих необходимую информацию. Регулярно описываются новые гены, мутации которых вызывают новые болезни, поэтому анализ клинического экзона должен постоянно ими пополняться для оправдания своего названия. С учетом постоянно дешевеющей себестоимости исследования, а также необходимости добавления в клинический экзон новых генов многие лаборатории отказываются от секвенирования клинического экзона в пользу полного экзона.

Полноэкзомное секвенирование – экономически эффективный и широко распространенный метод, используемый, как и анализ клинического экзона, в основном для обнаружения точковых мутаций или небольших (как правило, от 1 до 20 пар нуклеотидов) делеций/дупликаций в кодирующих и прилегающих интронных областях генома. Благодаря высокой чувствительности метод включен в руководства по выявлению первопричин многих генетических заболеваний. Данные полноэкзомного секвенирования также можно использовать в качестве информационного ресурса для обнаружения

протяженных делеций/дупликаций, однако существуют технические ограничения, препятствующие их точному обнаружению. Поскольку технология высокопроизводительного секвенирования более подвержена ошибкам, чем традиционное секвенирование по Сэнгеру, каждый нуклеотид в идеале должен быть прочитан десятки раз, так как низкая глубина чтения может привести к ложноотрицательным и ложноположительным результатам. Американская коллегия медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) рекомендует в диагностических целях проводить секвенирование экзона со средней 100-кратной глубиной, при этом 90–95 % секвенированных участков ДНК должны быть покрыты не менее 10 раз.

Секвенирование полного генома пока еще не нашло повсеместного использования в клинической практике в качестве рутинного метода молекулярно-генетической диагностики. В настоящее время оно применяется в основном в научных целях, так как полный экзом, представляя совокупность всех кодирующих областей генома, составляет немногим более 1 % молекулы ДНК. Однако секвенирование полного генома имеет неоспоримое преимущество не только в исследовании некодирующих областей, в которых все чаще выявляются патогенные варианты, но еще и в точном обнаружении протяженных делеций и дупликаций, покрывающих 4,8–9,5 % генома. Полагают, что в ближайшие годы секвенирование генома станет наиболее универсальной платформой для проведения молекулярно-генетической диагностики, так как это исследование уже сейчас позволяет выявлять не только протяженные делеции/дупликации и сложные структурные перестройки, но и повторяющиеся элементы генома. Молекулярно-генетические, цитогенетические и молекулярно-цитогенетические методы широко применяются для пренатальной диагностики.

У случайно взятого из популяции человека существуют миллионы нуклеотидных вариантов, отличающихся от эталонной последовательности ДНК в геноме, но лишь единицы способны привести к развитию заболевания. Исследователями ресурса клинического генома ClinGen и ACMG было разработано руководство для лабораторий по интерпретации вариантов, выявленных в результате высокопроизводительного секвенирования, на основе которых в нашей стране также было разработано соответствующее российское руководство. В соответствии с этими рекомендациями интерпретация результатов исследований основывается на биоинформатическом анализе, который учитывает комбинацию параметров. Эти комбинированные факторы оцениваются по уровню доказательности для классификации генетических вариантов как патогенных, вероятно патогенных, вероятно доброкачественных или доброкачественных. Если нет достаточных доказательств, чтобы отнести вариант к какой-либо из этих категорий, то он по умолчанию интерпретируется как вариант с неопределенной клинической значимостью. Частота выявленного нуклеотидного варианта в популяции обычно является первым параметром, который рассматривается при интерпретации. Варианты, которые распространены у здоровых людей (полиморфизмы), с большей вероятностью будут нейтральными (непатогенными или доброкачественными), тогда как уникальные варианты, которые ранее не описывались в мировой популяции, с большей вероятностью могут являться патогенными. Существование других пациентов с заболеванием или перекрывающимся фенотипом, которые имеют в своем геноме тот же вариант (варианты), является весомым подтверждающим критерием патогенности, хотя известны исключения. Варианты пересматриваются из патогенных в доброкачественные и, наоборот, при появлении новой информации. К примеру, ранние описания патогенности определенных нуклеотидных вариантов, выявленные методом секвенирования по Сэнгеру, позднее были

переквалифицированы в доброкачественные в связи с высокими популяционными частотами, полученными при их многократном секвенировании, после внедрения метода высокопроизводительного секвенирования в рутинную практику множества лабораторий по всему миру.

Другим рассматриваемым фактором является модель наследования в семьях. При аутосомно-доминантном характере наследования патогенный или вероятно патогенный вариант должен передаваться от одного из больных родителей либо возникать спорадически (*de novo*), когда клинические проявления болезни возникают лишь у больного ребенка. При аутосомно-рецессивных заболеваниях у больного ребенка выявляются два патогенных или вероятно патогенных варианта в транспозиции, по одному унаследованному от каждого родителя-носителя. Варианты на X-хромосоме могут объяснять X-сцепленные заболевания. Еще одним важным параметром для определения патогенности нуклеотидного варианта является прогнозируемое молекулярное воздействие на кодируемый белок. В большинстве случаев варианты, которые приводят частичному или к полному отсутствию генного продукта, являются патогенными (например, варианты со сдвигом рамки считывания; нонсенс-варианты; варианты, нарушающие канонические сайты сплайсинга, а также протяженные делеции).

Вместе с тем миссенс-варианты, которые приводят к замене одной аминокислоты на другую, требуют дополнительных доказательств для корректной интерпретации. Для этих типов вариантов можно использовать вычислительные алгоритмы, чтобы предсказать, может ли редкий миссенс-вариант нарушить структуру или функцию кодируемого белка. С целью определения статуса носительства проводят исследования семейной сегрегации выявленного патогенного варианта генома. В некоторых случаях для определения патогенности того или иного варианта могут использоваться модели животных или проводиться функциональные анализы.

Кроме того, необходимо помнить, что использование результатов генетических исследований в клинической практике поднимает сложные этические, юридические и социальные проблемы. Лаборатории, занимающиеся генетическим тестированием, должны уважать права тестируемых лиц и их родственников. Максимальные усилия должны быть направлены на конфиденциальность полученной в результате тестирования генетической информации. Информированное согласие необходимо получать перед началом любого исследования. При возникновении подозрения на генетическое заболевание рекомендуется привлекать медицинского генетика, что поможет сократить трудовые и материальные затраты за счет адекватного выбора диагностического алгоритма, ускорив тем самым постановку диагноза, что во многих случаях имеет решающее значение для лечения детей.

Рекомендуемая литература к главе 29

1. Неонатальный скрининг: национальное руководство / под ред. С.И. Куцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 15-106.
2. Савостьянов К.В. Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: монография. – М.: Полиграфист и издатель, 2022. – 452 с.

ГЛАВА 30

ХРОМОСОМНЫЕ СИНДРОМЫ

30.1. Определение, эпидемиология, этиопатогенез, классификация

Хромосомы – нуклеопротейдные структуры в ядре эукариотической клетки, в которых сосредоточена большая часть наследственной информации и которые предназначены для ее хранения, реализации и передачи. Полный набор хромосом индивидуума, видимый под микроскопом, известен как **кариотип**; у человека он включает 22 пары аутомосом и две половые хромосомы. Каждая хромосома имеет характерную структуру, хорошо различимую под световым микроскопом в период деления (мейоза или митоза). Для идентификации индивидуальных хромосом используют методику дифференциального окрашивания эухроматиновых районов хромосом, обеспечивающую выявление чередующихся сегментов, которые окрашиваются с различной интенсивностью. Любое отклонение от нормального кариотипа (отсутствие хромосомы или ее части, изменение хромосомы, лишние хромосомы) характеризуется нарушениями развития той или иной степени выраженности.

Патология хромосом может быть обнаружена в 5–10 % случаев всех беременностей, присутствуя у 50 % плодов, погибших до 20 недель гестационного возраста и у 6–13 % мертворожденных. 4–8 % ВПР и 13 % ВПС обусловлены патологией хромосом.

Большинство хромосомных нарушений развиваются в процессе мейотического деления при формировании половых хромосом, но некоторые из них передаются по наследству от родителей, возникают во время развития эмбриона или позднее, в соматических клетках. В случаях наследственной передачи чаще всего имеет место носительство сбалансированной робертсоновской транслокации одним из родителей. Робертсоновские транслокации названы в честь американского

генетика У. Робертсона, который впервые описал эту форму транслокации у кузнечиков в 1916 г. В процессе данной транслокации происходит слияние целых длинных плеч двух акроцентрических хромосом (хромосом с центромерой на самом конце – 13, 14, 15, 21 и 22-й пары). Один из 900 младенцев рождается с робертсоновской транслокацией, что делает ее наиболее распространенным типом хромосомной перестройки, известной у людей. В сбалансированной форме робертсоновская транслокация заменяет две акроцентрические хромосомы и не создает проблем для носителя. Робертсоновские транслокации могут происходить либо *de novo*, либо быть унаследованы от сбалансированного родителя-носителя. Транслокации *de novo* составляют примерно 50 %, в 95 % случаев возникают в процессе материнского мейоза. В несбалансированной форме наиболее часто встречающиеся робертсоновские транслокации между хромосомами 13 и 14 приводят к трисомии 13 (синдром Патау), между 14 и 21 – к синдрому Дауна.

При нарушении митоза в период развития зиготы возникают мозаичные варианты. Если мозаичность отмечается только в ткани гонад, то носители фенотипически полностью здоровы, но имеют повышенный риск анеуплоидии у потомства. Патология хромосом, возникающая в соматических клетках, часто ассоциирована с онкологическими заболеваниями. Так, анеуплоидия, при которой количество хромосом в какой-то паре нарушено, присутствует в 90 % солидных опухолей и в 50 % опухолей из гемопоэтических тканей.

Хромосомные нарушения могут быть обусловлены следующими механизмами.

1. Отклонение числа хромосом (анеуплоидии) – целые хромосомы либо отсутствуют (моносомия), либо лишены нормальной пары (три-, тетрасомии). Частным случаем является триплоидия – наследование плодом полного дополнительного набора хромосом от одного из родителей, кариотип в таком случае включает 69 хромосом.

2. Нарушение структуры – часть отдельной хромосомы отсутствует, лишняя – переключена на другую хромосому или перевернута. Дупликации представляют собой избыток, а делеции – недостаток генетического материала. Более мелкие aberrации называются микроделециями и микродупликациями. Они не выявляются при стандартном цитогенетическом исследовании, и кариотип, как правило, нормальный. Для выявления микроделеций и микродупликаций используются современные молекулярные технологии. В связи с расширением диагностики перечень **микродупликационных и микроделеционных синдромов** постоянно увеличивается. Частота микроделеционных синдромов среди новорожденных достаточно высока (от 1:4000 до 1:30000). Клинические проявления микроделеционных синдромов в постнатальном периоде включают множественные микроаномалии развития, ВПР, задержку физического и психомоторного развития и различные функциональные нарушения (см. табл. 29.2, гл. 31). Частота основных хромосомных синдромов представлена в табл. 30.1.

Таблица 30.1

Хромосомные синдромы
[по: Джонс К..Л., 2011]

Синдром	Хромосомное нарушение	Частота
Синдром Дауна	Трисомия 21	1:660
Синдром Эдвардса	Трисомия 18	1:3000
Синдром Патау	Трисомия 13	1:5000
Синдром Шерешевского – Тернера	Моносомия X (45X)	1:2500 (девочки)
Синдром Клайнфельтера	XXY (47,XXY)	1:500 (мальчики)
Синдром XXX	Трисомия X (47,XXX)	1:1000 (девочки)
Синдром XYY	Дисомия Y (47,XYY)	1:840 (мальчики)

Факторами риска хромосомных нарушений является возраст матери старше 35 лет (частота мейотического

нерасхождения увеличивается с возрастом матери), наличие транслокаций.

30.2. Диагностика, клинические проявления и прогноз

В настоящее время проводится пренатальный скрининг на трисомии аутосом 13, 18, 21, основанный на комбинации биохимических исследований крови матери и УЗИ плода, также возможно проведение неинвазивного пренатального скрининга (исследование свободных внеклеточных молекул ДНК плода в венозной крови матери) в группах риска. Диагностика анеуплоидий может давать ложные результаты в случае многоплодной беременности и наличия аномалии только у одного плода. При положительных результатах скрининга для верификации хромосомных аномалий антенатально используют амниоциты или клетки плацентарных ворсинок хориона. Анеуплоидии, выявленные при биопсии ворсин хориона, могут служить основанием для дальнейшего исследования путем амниоцентеза или постнатального обследования (при отказе беременной женщины от инвазивного вмешательства), поскольку анеуплоидия может представлять собой ограниченный плацентарный мозаицизм, при котором анеуплоидия присутствует в плаценте, но не обнаруживается у плода. Постнатальное исследование может включать кариотипирование, флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) и хромосомный микроматричный анализ (матричная сравнительная геномная гибридизация) в лимфоцитах крови человека.

Клинические проявления хромосомных нарушений зависят во многом от объема генетического материала, подвергнувшегося утрате или сверхэкспрессии. Моносомии аутосом не совместимы с постнатальным развитием и приводят к внутриутробной гибели плода, так же как и большинство трисомий. Живорождение при полных трисомиях возможно только при трисомии по 13, 18, 21-й хромосоме, хотя и сопровождается

множественными пороками развития и ранней смертностью. Исключение составляет синдром Дауна, имеющий лучший прогноз для развития и выживаемости вследствие небольшого числа генов на хромосоме 21. Больные с мозаичным кариотипом имеют, как правило, менее выраженные клинические проявления. Нарушения половых хромосом в меньшей степени влияют на выживаемость, но могут вызывать нарушения полового развития и бесплодие, ВПР, такие как ВПС при синдроме Шерешевского – Тернера, а также оказывать влияние на развитие нервной системы, включая повышенную частоту синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

30.3. Синдром Дауна

Синдром Дауна был описан английским врачом Д.Л. Дауном в 1866 г. Лишь в 1959 г. было установлено, что развитие синдрома Дауна обусловлено наличием дополнительной 21-й хромосомы. Данный синдром является самой частой врожденной болезнью человека. Риск постепенно возрастает с увеличением материнского возраста, от 1:2000 в возрасте 20 лет до 1:100 в возрасте 40 лет. Примерно в 95 % случаев имеется дополнительная целая 21-я хромосома (полная трисомия по 21-й хромосоме), которая обычно имеет материнское происхождение. Робертсоновские транслокации t (14; 21), t (21; 22), t (21; 21) обуславливают 3 % всех случаев рождения детей с синдромом Дауна. Этих пациентов нельзя клинически отличить от пациентов с синдромом Дауна, вызванным другими генетическими причинами. Примерно в 2 % случаев отмечается мозаицизм, клинические проявления у детей с мозаицизмом очень вариабельны. Женщины с синдромом Дауна фертильны, риск рождения ребенка с синдромом Дауна у них составляет 50 %, часто происходит потеря беременности. Мужчины с синдромом Дауна бесплодны, за исключением больных с мозаичностью.

Точный патогенез синдрома на настоящий момент неизвестен, предполагаются прямые последствия сверхэкспрессии генов, локализованных на 21-й хромосоме. Есть данные о развитии окислительного стресса и образовании агрегатов токсичных белков в головном мозге у пациентов с синдромом Дауна. Так, дополнительная копия гена, который кодирует белок-предшественник амилоида (APP), предрасполагает к раннему началу болезни Альцгеймера за счет увеличения уровней β -амилоида в ЦНС. Киназа 1A, регулирующая фосфорилирование тирозина с двойной специфичностью (DYRK1A), и регулятор кальциневрина 1 (RCAN1) играют роль в гиперфосфорилировании тау-белка, формирующего нейрофибриллярные клубки (таупатии). В дистальном отделе длинного плеча хромосомы 21 (21q22) локализован ген ключевого фермента антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы. При трисомии происходит гиперэкспрессия этого фермента с последующим нарушением регуляции активных форм кислорода.

Фенотипические проявления синдрома Дауна обычно выражены при рождении и включают брахицефальный череп со скошенным затылком и уплощенным лицом, косой (монголоидный) разрез глаз (наружный угол выше внутреннего), эпикант, гипертелоризм глаз, расширенную и уплощенную переносицу. У детей грудного возраста складчатая кожа на задней поверхности шеи, типичен мраморный рисунок кожи. Примерно в 60 % отмечаются проблемы со зрением, включая врожденную катаракту, глаукому, косоглазие и нарушение рефракции. Маленькие недоразвитые ушные раковины расположены низко, часто имеют место недоразвитие структур кортиевого органа и тугоухость, а также рецидивирующие отиты. Верхняя челюсть недоразвита, язык увеличен, «складчатый»; рот часто полуоткрыт. Характерны высокое небо, неправильный рост зубов, короткая шея, широкие кисти с короткими пальцами, часто единственная поперечная ладонная складка, сандалевидная щель (между I и II пальцами) на ступнях. Для

детей с синдромом Дауна характерны пороки сердца (дефект межжелудочковой, межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток) и ЖКТ (атрезия двенадцатиперстной кишки, ануса, кольцевидная поджелудочная железа), болезнь Гиршпрунга; легочная гипертензия независимо от наличия ВПС. Для диагностики синдрома Дауна у новорожденных достаточно обычного осмотра. Обследовав 48 новорожденных, В. Hall выделил 10 признаков, 4 из которых в различных сочетаниях встречались у каждого больного, а 6 или более – у 89 % больных (табл. 30.2).

Таблица 30.2

Критерии диагностики синдрома Дауна [Hall B., 1966]

N	Признак	Частота, %
1	Плоское лицо	90
2	Ослабление или отсутствие рефлекса Моро	85
3	Мышечная гипотония	80
4	Разболтанность суставов	80
5	Складчатая кожа на задней поверхности шеи	80
6	Монголоидный разрез глаз	80
7	Дисплазия таза	70
8	Неправильная форма ушных раковин	60
9	Клинодактилия V пальца	60
10	Четырехпальцевая ладонная борозда	45

Характерны также костные аномалии шейного отдела позвоночника, атланто-затылочная и атланто-аксиальная гипермобильность. В дальнейшем отмечается низкорослость. В психоневрологическом статусе обращают на себя внимание мышечная гипотония, недостаточная моторика, судорожный синдром, интеллектуальная недостаточность разной степени выраженности. Коэффициент интеллектуальности IQ колеблется от 20 до 70, в среднем составляя 50.

Для пациентов с синдромом Дауна характерны гематологические осложнения. В неонатальном периоде часто встречается нейтрофилез, тромбоцитопения и полицитемия, на первом году жизни дети склонны к развитию лейкомоидных реакций, в дальнейшем риск развития лейкоза в 10 раз превышает

популяционный, хотя риск солидных опухолей низкий. Для данных пациентов типичны поражения иммунной (гипогамаглобулинемия, дефекты фагоцитоза, гипоплазия и дисплазия тимуса), эндокринной (гипотиреоз) систем. Также весьма распространенными являются заболевания респираторного тракта. Синдром Дауна сопровождается интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ).

Поражение легочного интерстиция манифестирует у пациентов с синдромом Дауна такими клиническими симптомами, как одышка, кашель, свистящие хрипы и гипоксемия, а также стойкими рентгенологическими изменениями, которые могут случайно выявляться и у больных без респираторных симптомов. Диффузные легочные поражения при синдроме Дауна могут развиваться как самостоятельный первичный патологический процесс (легочная гипоплазия, легочная лимфангиоэктазия, лимфоцитарная интерстициальная пневмония), а также вторично. Оценка первичности патологического процесса основана на исключении тех заболеваний, которые ведут к вторичному поражению легких, например БЛД, инфекций, постинфекционных осложнений, легочного гемосидероза, заболеваний сердца и сосудов легких, хронической аспирации.

При КТ органов грудной полости выявляются нарушения легочной архитектоники, перилобулярные затенения и обеднение легочного рисунка на уровне дольки. Для интерстициального поражения легких у пациентов с синдромом Дауна типичными являются периферические субплевральные кисты, а также кисты, расположенные вдоль междолевых щелей и бронхососудистых пучков, хорошо идентифицируемые на КТ грудной клетки и при гистологическом исследовании. Частота обнаружения кист у детей с синдромом Дауна составляет 23–36 %. В качестве причин развития субплевральных кист рассматриваются эпизоды легочной гипоперфузии, приводящие к ишемическому повреждению легочной ткани; сдавление мелких дыхательных путей интерстициальной жидкостью; легочная гипоплазия. Полагают, что уменьшение

общего числа альвеол и общей площади альвеолярной поверхности у пациентов с синдромом Дауна может привести к компенсаторной кистозной дилатации альвеол. Легочные кисты при синдроме Дауна в типичных случаях многочисленны, малого размера (обычно 1–4 мм в диаметре), сообщаются с проксимальным воздушным пространством и гистологически отличаются от других кистозных поражений легких, сопровождаясь кубической метаплазией альвеолярного эпителия. Субплевральные кисты при синдроме Дауна отсутствуют внутриутробно и возникают на первом году жизни. Диагностика субплевральных кист важна по причине риска пневмоторакса, паренхиматозных легочных поражений после оперативных вмешательств или при проведении ИВЛ.

Кроме ИЗЛ у пациентов с синдромом Дауна легко развивается обструкция верхних дыхательных путей, сопровождающаяся обструктивным апноэ сна. Ее причинами могут быть дисморфичные черты лица, большой язык, малый гипофаринкс, гипотония мышц глотки, увеличение небных миндалин и аденоидов, ларингомалация, трахеомалация. Пациенты с синдромом Дауна также предрасположены к рецидивирующим заболеваниям нижних дыхательных путей вследствие гастроэзофагеального рефлюкса, иммунодефицита, маляции дыхательных путей, ВПС, легочной гипоплазии. Заболевания респираторного тракта – наиболее распространенная причина госпитализаций и летального исхода у детей с синдромом Дауна. Пациенты с синдромом Дауна – группа риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, а также развития острого респираторного дистресс-синдрома. Свистящие хрипы часто (31 %) встречаются у детей с синдромом Дауна, однако бронхиальная астма у таких пациентов редка (3,1 %).

Взрослые пациенты с синдромом Дауна находятся в группе риска по развитию гипотиреоза, сахарного диабета 2-го типа, целиакии и деменции по типу болезни Альцгеймера.

Средняя ожидаемая продолжительность жизни составляет около 60 лет.

Диагностика синдрома Дауна проводится путем пренатального скрининга. В случае отказа беременной женщины от пренатального исследования либо при ложноотрицательных результатах диагностика проводится постнатально, основываясь на характерных клинических симптомах и подтверждается молекулярно-генетическим исследованием.

Терапия синдрома Дауна в настоящее время симптоматическая. Необходимы оперативная коррекция пороков сердца, патологии ЖКТ, органов зрения, медикаментозная коррекция гипотиреоза. Большинство детей с синдромом Дауна обучаемы в той или иной степени и могут быть вовлечены в социальную жизнь, в связи с этим необходима педагогическая коррекция и образовательные программы.

Профилактика синдрома Дауна включает медико-генетическое консультирование семей, имеющих повышенный риск рождения ребенка с синдромом Дауна (женщины старше 35 лет, а также имевшие беременность с анеуплоидией плода в анамнезе). В случае рождения ребенка с синдромом Дауна молодой матерью показано обследование пары на носительство сбалансированных транслокаций. Пренатальный скрининг (биохимический и ультразвуковой) проводится до 20-й недели беременности всем женщинам, независимо от возраста и принадлежности, при положительных результатах скрининга женщине предлагают пройти инвазивный скрининг – амниоцентез или биопсию ворсин хориона. Неинвазивный скрининг (исследование свободных внеклеточных молекул ДНК плода), согласно современным международным рекомендациям, показан женщинам с повышенным риском анеуплоидий, но в настоящее время не заменяет по степени достоверности и диагностической точности инвазивную диагностику. Сам факт выявления синдрома Дауна в процессе скрининга не является облигатным показанием к терминированию беременности, учитывая современные возможности

реабилитации и высокую ожидаемую продолжительность жизни. Решение принимается перинатальным консилиумом с учетом мнения женщины, состояния ее здоровья и выявленных пороков развития.

30.4. Синдром Патау

Синдром Патау, или трисомия 13, проявляется аномальным развитием переднего мозга (голопрозэнцефалия), средней зоны лица и глаз, тяжелой умственной отсталостью, ВПС и ЗВУР плода. В 80 % случаев отмечается полная трисомия, в 5 % – мозаицизм, остальные случаи приходятся на робертсоновскую транслокацию $t(13;14)$. Эмбриональные дефекты при трисомии 13 развиваются в отсутствие слияния прехордальной мезодермы, что фенотипически проявляется дефектами средней линии, часто несовместимыми с жизнью.

Фенотипические проявления включают внутриутробную задержку роста, микроцефальный череп с низким скошенным лбом, вдавленными височными областями. Глазные щели узкие, расположены горизонтально, отмечаются гипотелоризм глаз, микро- или анофтальмия, реже колобомы, помутнение роговицы, циклопия. Нос плоский, широкий, с запавшей переносицей и тупым втянутым кончиком. Ушные раковины расположены очень низко, иногда на уровне рта, маленькие мочки прижаты к голове, завитки неправильной формы, козелок гипоплазирован, аномальное развитие кортиева органа приводит к глухоте. Характерным признаком синдрома являются расщелины мягкого и твердого неба, практически всегда сочетающиеся с расщеплением верхней губы. Почти у всех детей имеются аномалии костно-мышечной системы, чаще полидактилия и своеобразное положение кистей. У всех детей отмечается глубокая умственная отсталость. Приблизительно в 80 % случаев выявляют тяжелые ВПС (дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородки, тетрада Фалло, декстрокардия). Аномалии половой системы включают у мальчиков

крипторхизм и гипоплазию мошонки, у девочек – двурогую матку. Встречаются также ВПР ЖКТ, почек. Дифференциальная диагностика проводится с частичной дупликацией 13q. Терапия симптоматическая. Необходима оперативная коррекция ВПР.

Прогноз лучше у пациентов с мозаицизмом и пациентов с несбалансированными транслокациями. Исторически средняя выживаемость у живорожденных составляла от 7 до 10 дней, 90 % детей жили менее 1 года. В последние годы активное лечение с хирургическими вмешательствами смогло продлить среднюю выживаемость до 733 дней. При этом дети, пережившие год жизни, имеют хорошие шансы (примерно 65 %) прожить до 10 лет и более. Профилактика синдрома Патау (медико-генетическое консультирование и пренатальный скрининг) аналогичны синдрому Дауна.

30.5. Синдром Эдвардса

Синдром Эдвардса является трисомией по 18-й хромосоме и сопровождается множественными аномалиями и пороками развития и интеллектуальной недостаточностью. Синдром Эдвардса часто приводит к внутриутробной гибели плода и спонтанным выкидышам. Аналогично синдрому Дауна более 95 % детей с этой патологией имеют полную трисомию по 18-й хромосоме, дополнительная хромосома почти всегда материнского происхождения, и чем старше мать, тем выше риск возникновения этого заболевания. В остальных случаях отмечается мозаицизм или частичная трисомия в результате сбалансированной транслокации или инверсии у одного из родителей. Соотношение девочки : мальчики составляет 3:1.

Фенотипические проявления синдрома Эдвардса включают череп долихоцефальный формы, сдавленный с боков, с низким лбом и широко выступающим затылком; иногда встречается микроцефалия и гидроцефалия. Надглазничные валики

сглажены, глазные щели узкие, отмечаются эпикант, гипертелоризм, птоз, часто микрофтальмия, колобома, катаракта. Переносица вдавлена, но спинка носа тонкая, выступающая. Ушные раковины расположены очень низко, почти на уровне углов рта, часто отсутствуют мочка и козелок. Нижняя челюсть маленькая, треугольной формы с короткой верхней губой, небо высокое, иногда с расщелиной, шея короткая, с чрезмерно выраженными кожными складками. Практически всегда можно обнаружить аномалии опорно-двигательного аппарата: грудная клетка расширена, грудина укорочена, таз узкий, конечности деформированы, ограничена подвижность в тазобедренных суставах, косолапость. Отмечается также гипотония и выраженная гипоплазия скелетных мышц и подкожной жировой клетчатки, расхождение прямых мышц живота, грыжи. Крик слабый, ответ на звуковые раздражители снижен. Характерны ВПС (открытый артериальный проток и дефект межжелудочковой перегородки), диафрагмы, ЖКТ, брюшной стенки, почек и мочеточников, крипторхизм у мальчиков. Во всех случаях интеллект снижен, отмечается судорожный синдром, задержка психомоторного развития, апноэ. Внутривутробно отмечается слабая активность плода, многоводие, малые размеры плаценты, ЗВУР плода.

Диагностика аналогична диагностике синдрома Дауна. Дифференциальный диагноз проводится с синдромом Патау, CHARGE-синдромом, VACTERL-ассоциацией, синдромом Пена – Шокейра (цереброокулофациоскелетный синдром) и основывается на результатах кариотипирования.

Терапия в настоящее время симптоматическая. Необходима оперативная коррекция ВПР. Более чем 50 % детей не переживают первую неделю жизни; только от 5–10 % выживают в течение первого года жизни и имеют выраженную задержку в развитии. В последнее время выживаемость у детей с трисомией 18 увеличилась (10-летняя выживаемость составляет до 13 %), что привело к признанию у них повышенного риска возникновения солидных опухолей (например,

гепатобластомы, опухоли Вильмса). Рекомендуется регулярный контроль уровня альфа-фетопротеина, УЗИ брюшной полости и почек.

Профилактика синдрома Эдвардса (медико-генетическое консультирование и пренатальный скрининг) аналогичны синдрому Дауна. Риск рецидива полной трисомии 18 составляет от 0,5 до 1 % при последующих беременностях и возрастает до 20 % при носительстве сбалансированной транслокации одним из родителей.

30.6. Синдром Шерешевского – Тернера

Это полная или частичная X-моносомия, представленная во всех или в части клеток организма. 99 % зачатий с кариотипом 45,X прерывается спонтанно до 28 недель гестации. Примерно половина пациенток с синдромом Шерешевского – Тернера имеют кариотип 45,X; в 80 % случаев теряется отцовская X-хромосома. Остальные случаи, протекающие легче, приходится на мозаицизм (кариотип 45,X0/46,XX или 45X/46XY) или присутствие второй X-хромосомы в виде кольцевой хромосомы или изохромосомы с длинными плечами.

Характерны лимфатические отеки стоп и кистей в периоде новорожденности (обычно регрессируют к 3 годам), задержка роста, врожденные аномалии (крыловидные складки шеи, низкий рост волос, птоз, эпикант, косоглазие, высокое готическое небо, ротированные ушные раковины), прогрессирующая нейросенсорная или кондуктивная тугоухость (с 6-летнего возраста), девиация локтевых суставов, *geni varum*, дисплазия эпифизов, в том числе тазобедренных суставов, сколиоз. К кожным проявлениям относят витилиго, частичную алопецию либо напротив гипертрихоз, низкий рост волос на шее сзади; с 3-летнего возраста появляются множественные доброкачественные невусы, прогрессирующие в период пубертата. В 30 % случаев встречаются ВПС, преимущественно левых отделов. Чаше это коарктация аорты (30 %) и

двустворчатый аортальный клапан (30–50 %), реже (5 %) – дилатация корня аорты. У половины девочек отмечаются аномалии строения мочеполовой системы: подковообразная почка, одно- или двухсторонняя гипоплазия почек, удвоение лоханки и мочеточников, изменение числа почечных вен или артерий, их нетипичное расположение. Часто развивается артериальная гипертензия даже при отсутствии патологии сердца и почек.

Низкий рост девочек с синдромом Шерешевского – Тернера обусловлен гаплонедостаточностью гена *SHOX* (ген низкорослости, содержащий гомеобокс), локализованного на X-хромосоме. Отставание в росте начинается внутриутробно (задержка роста в пределах 1–1,5 SD по отношению к среднепопуляционным), сопровождается низкой скоростью роста (ниже –2 SD), начиная с 3 лет, и отсутствием ростового скачка в пубертатном возрасте. Без терапии конечный рост на 20 см ниже общепопуляционного. Оценка роста девочек должна проводиться с использованием специальных перцентильных таблиц и кривых роста, разработанных для синдрома Шерешевского – Тернера. Задержка роста не связана с дефицитом соматотропного гормона, однако сопровождается снижением уровня инсулиноподобного фактора роста-1 и отставанием костного возраста до 3 и после 10 лет жизни. Характерны также остеопения и остеопороз. Девочки с синдромом Шерешевского – Тернера имеют первичную овариальную недостаточность и гипергонадотропный гипогонадизм, который выявляется уже до 2-летнего возраста. Только 30 % пациенток с мозаичными вариантами и 14 % с полной моносомией могут развить спонтанный пубертат (полный или частичный) и в единичных случаях возможна самостоятельная беременность без использования вспомогательных репродуктивных технологий. Для этих пациенток также характерен ранний климакс.

Девочки с синдромом Шерешевского – Тернера могут иметь сложности в обучении и психологические проблемы, более высокую частоту расстройств аутистического спектра,

однако интеллект обычно соответствует среднепопуляционному. Исключение составляет вариант синдрома, вызванный наличием кольцевой X-хромосомы, для которого характерна глубокая умственная отсталость. Для пациенток с синдромом Шерешевского – Тернера характерно также поражение щитовидной железы (обнаружение антител к тканям щитовидной железы, гипотиреоз), ожирение и инсулинорезистентность.

Специфической пренатальной диагностики не существует, однако синдром может быть выявлен при исследовании кариотипа плода по другим показаниям (например, аномальный биохимический скрининг, УЗИ-признаки пороков левых отделов сердца, кистозная гигрома). Неинвазивный пренатальный скрининг малоинформативен. Постнатально кариотипирование показано девочкам с характерными микроаномалиями развития, лимфатическим отеком стоп и кистей, имеющим задержку роста и полового созревания, при бесплодии. Рекомендовано кариотипирование не менее 30 клеток, что позволяет выявить практически все клинически значимые случаи мозаицизма (более 10 % клеток с утратой X-хромосомы). Уровень мозаицизма менее 5 % и небольшие делеции длинного плеча X-хромосомы дистальнее Xq24 не являются основанием для диагностики синдрома Шерешевского – Тернера. При наличии признаков вирилизации необходимо исследование на наличие *SRY* гена (генетического материала Y-хромосомы), предпочтительно методом ПЦР. Дифференциальная диагностика проводится с синдромом Нунан, имеющим сходные фенотипические проявления, но нормальное строение половых хромосом. Сложность в современных условиях представляют случаи делеции и транслокации хромосом, плохо выявляемые при стандартном кариотипировании периферических лимфоцитов. Поэтому при отрицательных результатах следует повторить кариотипирование, используя другие ткани (например, фибробласты).

Нарушения роста корректируются назначением гормона роста. Его применение не только приводит к нормализации

конечного роста, но также способствует увеличению минеральной плотности костей, коррекции липидного обмена и артериальной гипертензии. Он применяется в дозе 0,05 мг/кг в сутки ежедневно подкожно в вечерние часы (20.00–22.00) до достижения костного возраста 15 лет и снижения темпов роста менее 2 см/год.

С 12-летнего возраста начинают индукцию пубертата низкими дозами эстрогенов (предпочтительно трансдермально). Это позволяет не только имитировать пубертат, но и избежать психосоциальных проблем и улучшить ростовой прогноз и уменьшить проявления остеопороза. Терапия начинается с низких доз эстрадиола – 0,2–0,25 мг/сут с постепенным увеличением дозы в течение 2 лет до 2 мг эстрадиола в сутки. Затем начинается прием доз, эквивалентных дозам у молодых женщин (2 мг эстрадиола в сутки, 0,1 мг трансдермального эстрадиола в сутки или 2,5 мг/мес. эстрадиола дипропионата для внутримышечного введения). Для нормального развития матки и молочных желез целесообразно подключение прогестерона не ранее чем через 2 года от начала эстрогенотерапии или появления менструальноподобных кровотечений. Синтетические оральные контрацептивы не рекомендованы, так как они содержат высокие дозы синтетических эстрогенов, а синтетические прогестины препятствуют нормальному развитию половых органов. Использование вспомогательных репродуктивных технологий не рекомендовано пациенткам с дилатацией восходящей аорты в связи с высоким риском прогрессирования.

Наличие ВПС требует своевременной хирургической коррекции. Лимфатические отеки связаны с гипоплазией и аплазией поверхностных сосудов, а также с гипоплазией анастомозов, соединяющих поверхностные и глубокие лимфатические сосуды, однако эффективность ангиопластики в настоящее время не доказана. Хирургическая коррекция крыловидных складок шеи может приводить к формированию келоидных рубцов и также не рекомендована к рутинному назначению.

Специфической профилактики не существует. У девочек с данной патологией повышена частота расслоения аорты, что требует регулярного наблюдения кардиолога и адекватной гипотензивной терапии. При выявлении генетического материала Y-хромосомы девочки имеют высокий риск развития гонадобластомы (7–10 %). В данном случае оправданной считается профилактическая гонадэктомия (в случае отказа девочки и/или родителей – регулярный УЗИ-скрининг).

30.7. Синдром Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера – наличие дополнительной X-хромосомы у лиц мужского пола (47,XXY). Дополнительный материал X-хромосомы отвечает за гиалинизацию яичек и фиброз, ведущий к первичной гонадной недостаточности, которая часто развивается в подростковом и юношеском возрасте. Дополнительная доза гена *SHOX* приводит к высокому росту, длинным конечностям и снижению соотношения верхнего и нижнего сегментов тела.

До периода пубертата синдром Клайнфельтера можно заподозрить по наличию микропениса и крипторхизма. Часто имеются аномалии развития сердечно-сосудистой и мочеполовой системы, органов зрения, мышечная гипотония с гипермобильностью суставов, плоская стопа и *genu valgum*. У части пациентов может наблюдаться задержка умственного развития, трудности контакта со сверстниками, трудности в обучении, особенно освоение гуманитарных наук. Средний IQ составляет от 85 до 90. В пубертатном периоде определяют гипоплазию яичек, гинекомастию, евнухоидные пропорции тела. У части пациентов наблюдается спонтанный пубертат с хорошей вирилизацией, однако яички при этом малого размера. При гормональном обследовании выявляется гипергонадотропный гипогонадизм: высокие уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов при низком значении тестостерона.

Диагностика проводится по клиническим показаниям либо в неонатальном возрасте при выявлении микропениса и крипторхизма, либо в подростковом возрасте в связи с гипоплазией яичек и гинекомастией. Часто мужчины с синдромом Клайнфельтера фенотипически практически нормальны и диагноз устанавливается только при обследовании по поводу бесплодия. Диагноз подтверждается с помощью цитогенетических анализов (кариотипирование, FISH-анализ и/или хромосомный микроматричный анализ).

Показано лечение низкими дозами тестостерона в раннем возрасте, что не только способствует коррекции микропениса, но и улучшает когнитивные и поведенческие функции. В подростковом возрасте терапия тестостероном уменьшает проявления гинекомастии. Показаны также ортопедическое лечение, физиотерапия, психологическая поддержка.

При синдроме Клайнфельтера повышен риск новообразований (рак груди, опухоли внегонадных зародышевых клеток и неходжкинская лимфома) и инсулинорезистентности с развитием сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии, тромбозов.

Рекомендуемая литература к главе 30

1. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Колтунов И.Е. Респираторные заболевания у детей с синдромом Дауна // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 58–64.
2. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: атлас-справочник / пер. с англ. А.Г. Азова и др. – М.: Практика, 2011. – С. 10–85.
3. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – С. 253–276, 371–402.

ГЛАВА 31

СИНДРОМ ДЕЛЕЦИИ 22q11.2

31.1. Определение, терминология и эпидемиология

В 1965 г. А. Ди Джорджи описал больного с врожденным гипопаратиреозом и иммунодефицитом вследствие гипоплазии тимуса. В 1978 г. Р. Шпринцен с соавт. описали группу детей с расщелиной неба, небно-глоточной недостаточностью, ВПС, крупным носом, назвав этот симптомокомплекс вело-кардио-фациальным синдромом. Позже выяснилось, что у больных с данным синдромом, как и в большинстве случаев синдрома Ди Джорджи, имеется делеция 22q11.2.

Синдром делеции 22q11.2 (СД22q11.2) объединяет несколько клинических форм, имеющих единую этиологию – микроделецию района q11.2 хромосомы 22. К этим заболеваниям относятся синдромы Ди Джорджи, велокардиофациальный, конотрункальных и лицевых аномалий. В настоящее время они рассматриваются как единое заболевание, так как, помимо общей этиологии, имеют и значительное перекрывание спектров клинических проявлений. Данные проявления перечислены в аббревиатуре «**CATCH22**», относящейся к данной патологии. Это акроним названий основных симптомов заболевания: Cardiac defects (пороки сердца), Abnormal facies (лицевые аномалии), Thymic hypoplasia (гипоплазия тимуса), Cleft palate (расщелина неба), Hypocalcemia (гипокальциемия), deletion of chromosome 22 (делеция хромосомы 22). СД22q11.2 – один из самых распространенных микроделеционных синдромов. Частота его среди новорожденных 1:4000. Кроме делеции 22q11.2 синдром Ди Джорджи вызывают тератогенное действие алкоголя, другие хромосомные аномалии.

31.2. Этиология и патогенез

Этиология синдрома – делеция длинного плеча одной копии 22-й хромосомы в районе q11.2. У 85–90 % пациентов выпадающий участок является одним и тем же. Размер микроделеции составляет около 3 млн пар нуклеиновых оснований. Размер критического района – 200 тысяч пар нуклеотидов. Локализация проецируется между D22S427 на 22q11.21 и D22S801 на 22q11.23. В этом участке располагаются около 40 генов, формирующих патологический фенотип. Основным из них является транскрипционный фактор *TBX1*. Потеря генов приводит к нарушению развития регуляторных клеток нервного гребня на 3–4-й неделе эмбрионального развития, что нарушает их нормальную миграцию и ведет к нарушению дифференцировки органов, имеющих общее эмбриональное происхождение из 3-й и 4-й жаберных дуг. В частности, результатом отсутствия экспрессии гена *TBX 1* являются врожденные пороки сердца, тимуса, паращитовидных желез, неба. Другие гены (*COMT*, *CPT*, *PRODH*) могут влиять на когнитивные способности и психическое здоровье ребенка. Большинство случаев данного синдрома возникает спонтанно (*de novo*), однако около 10 % составляют семейные формы, когда делеция присутствует также у одного из родителей. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Мальчики и девочки поражаются с одинаковой частотой.

31.3. Клиническая картина и диагностика

Для СД22q11.2 характерен полиморфизм клинических проявлений, дебютирующих в разном возрасте.

1. Врожденные пороки сердца. При СД22q11.2 формируются *конотрункальные ВПС*, т. е. пороки выводящих отделов сердца. К конотрункальным ВПС относятся тетрада Фалло, перерыв дуги аорты (тип В), общий артериальный ствол, атрезия легочной артерии. Описаны случаи двойного отхождения

сосудов от правого желудочка, транспозиции магистральных артерий, гипоплазии левых отделов сердца.

2. Эндокринные нарушения. Для СД22q11.2 характерно недоразвитие паращитовидных желез с симптомами гипопаратиреоза, гипокальциемии и неонатальными судорогами. Возможно формирование патологии щитовидной железы (гипотиреоз или гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит Хашимото).

3. Особенности фенотипа характеризуются лицевым дисморфизмом: удлинненное лицо, широкая переносица, узкие глазные щели с нависающими веками, глазной гипертелоризм, микрогнатия или ретрогнатия, низкопосаженные и деформированные ушные раковины, бульбообразный кончик носа, длинные тонкие пальцы рук.

4. Краниофациальные нарушения включают в себя поражение небно-глоточного аппарата в виде велофарингеальной недостаточности, расщепление неба (чаще подслизистое), носовой оттенок голоса. Функциональная небная недостаточность клинически проявляется нарушением глотания, синдромом срыгивания, аспирационным синдромом. Возможна нейросенсорная или кондуктивная потеря слуха.

5. Иммунологические нарушения обусловлены дефектами в различных звеньях иммунной системы, и в первую очередь Т-клеточным иммунодефицитом, вследствие недоразвития тимуса (гипоплазия, аплазия). Выявляются также изолированные дефекты гуморального звена. У трети пациентов фиксируется комбинированный иммунодефицит. Выявлены низкие значения TREC и KREC. Клинические проявления иммунной недостаточности характеризуются повышенной инфекционной заболеваемостью бактериальными, вирусными, грибковыми инфекциями с затяжным течением (пневмонии, бронхиты, отиты, пиелонефриты и др.) Зафиксированы аутоиммунные заболевания: болезнь Крона, язвенный колит, аутоиммунная гемолитическая анемия, хроническая тромбоцитопеническая пурпура. Генерализованный инфекционный

процесс в послеоперационном периоде у ребенка с ВПС и СД22q11.2 может стать причиной неблагоприятного исхода.

6. Психические расстройства, нарушения психомоторного и речевого развития. Дети с СД22q11.2 составляют группу риска по развитию психиатрических заболеваний. Распространенность психических заболеваний при этой патологии составляет 60–90 % (депрессивные состояния, шизофрения, расстройства аутистического спектра). Возможны расстройства в эмоциональных и поведенческих сферах (синдром дефицита внимания и гиперактивности). У пациентов наблюдаются нарушения мелкой моторики, логопедические проблемы из-за велофарингеальной недостаточности, нарушение коммуникативных, поведенческих и когнитивных функций. 1/3 пациентов имеют в дальнейшем умственную отсталость, 1/3 – пограничный уровень развития интеллекта, 1/3 – нормальный интеллект.

7. Нарушения других органов и систем. При СД22q11.2 могут встречаться пороки развития почек (поликистоз, гидронефроз и др.), кишечника (болезнь Гиршпрунга, атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ), паховая и пупочная грыжи, крипторхизм, гипоспадия.

Лабораторная диагностика включает следующие обследования: клинический анализ крови; уровень ионизированного кальция; уровень паратиреоидного гормона, гормонов щитовидной железы; иммунологические тесты (уровень сыровоточных иммуноглобулинов и параметров клеточного иммунитета, включая определение нативных Т-лимфоцитов; определяемый в рамках неонатального скрининга уровень TREC и KREC; уровень специфических антител, если ребенок вакцинирован). Пороговые значения TREC (T-cell receptor excision circles – кольцевые участки, вырезанные из ДНК в Т-лимфоците при его созревании) и KREC (kappa-deleting recombination excision circle – кольцевые участки ДНК, вырезанные при созревании В-клеток, из локуса, кодирующего каппа-цепь) для неонатального скрининга в РФ определены как 100 копий

на 10^5 лейкоцитов. Проводятся ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ органов мочевыводящей системы, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ вилочковой железы, УЗИ щитовидной железы, назофарингеальная эндоскопия, аудиометрия, оценка физического развития. Дети с СД22q11.2 требуют консультации специалистов (кардиолог, иммунолог, эндокринолог, оториноларинголог, офтальмолог, невролог/психиатр), в том числе в динамике.

Лабораторное тестирование для подтверждения диагноза включает: 1) FISH-метод с использованием локус-специфических ДНК-зондов на критический для данной микроделеции район, расположенный в области q11.2 длинного плеча хромосомы 22, содержащей ген *TBX1*; 2) микросателлитный анализ – косвенный молекулярный метод диагностики, основанный на анализе полиморфизма микросателлитных последовательностей, перекрывающих область делеции 22q11.2.

Абсолютные показания для лабораторного молекулярно-генетического и молекулярно-цитогенетического тестирования:

- 1) конотрункальные ВПС;
- 2) неонатальная гипокальциемия, связанная с гипопаратиреозом.

31.4. Лечение

Поражение многих органов и систем при СД22q11.2 требует мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с адекватным купированием неотложных состояний, регулярным динамическим наблюдением, комплексным обследованием и коррекцией выявленных нарушений (табл. 31.1).

Пациенты с СД22q11.2 нуждаются в назначении противомикробной и противовирусной терапии, особенно при повышенной склонности к инфекциям. При гипогаммаглобулинемии проводится заместительная терапия. Для коррекции ВПР рекомендовано хирургическое лечение.

**Состояния, требующие неотложных
врачебных действий и профилактики**

Проявления	Профилактика осложнений
Аспирационная пневмония	Кормление маленькими порциями, зондовое кормление
Хирургические осложнения (кровотечение, трудности интубации)	Тщательное наблюдение в до- и послеоперационном периоде; использование интубационных инструментов меньшего размера
Сужение верхних дыхательных путей, слухового прохода	Использование интубационных инструментов меньшего размера, удаление серных пробок для улучшения слуха
Аномальная анатомия	Предварительные обследования до операции
Развитие велофарингеальной недостаточности после аденэктомии	Оценка соотношения риска/пользы
Эпизоды апноэ во сне после манипуляций на задней стенке глотки	Оценка соотношения риска/пользы
Гипокальциемия во время биологических стрессов (операции, инфекции, ожоги, роды)	Мониторинг уровня ионизированного кальция; решение вопроса о необходимости повышения дозы витамина D и введения кальция
Развитие нефрокальциноза в результате лечения гипокальциемии	Тщательное наблюдение; УЗИ почек
Судорожный синдром	Определение уровня кальция и магния; применение антиконвульсантов
Запоры	Стандартные мероприятия
Чувствительность к кофеину	Ограничение употребления кофеина (кофе, кола, энергетические напитки)
Повышенная потребность во сне	Обеспечение большей продолжительности сна как фактора уменьшения возбудимости и улучшения обучаемости
Повышенная потребность в режиме, порядке, руководстве	Меры воспитания
При беременности – повышенный риск гипокальциемии, психических заболеваний, судорог, социальной адаптации	Тщательный мониторинг и профилактика осложнений

Рекомендуемая литература к главе 31

1. Антоненко В.Г., Котлукова Н.П., Козлова Ю.О., Золотухина Т.В. Рекомендации по выявлению и ведению пациентов с синдромом делеции 22Q11.2. // Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 4. – С. 63–68.
2. Котлукова Н.П., Левченко Е.Г., Антоненко В.Г. и др. САТСН 22 как этиологический фактор врожденных пороков сердца // Медицинская генетика. – 2004. – № 1. – С. 2–9.
3. Котлукова Н.П., Бомбардирова Т.С., Козлова Ю.О. и др. Микроделеция 22-й хромосомы у детей с врожденными пороками сердца. Результаты поиска. // Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. – 2014. – Т. 19, № 5. – С. 55–60.
4. Неонатальный скрининг: национальное руководство / под ред. С.И. Куцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 289–291.
5. Продеус А.П., Одинаева Н.Д., Воронин С.В. и др. Методические рекомендации по маршрутизации, мониторингу и тактике ведения иммунокомпрометированных детей групп риска и пациентов с врожденными ошибками иммунитета // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, № 6. – С. 218–245.

ГЛАВА 32

ЦИЛИОПАТИИ И ПЕРВИЧНАЯ ЦИЛИАРНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ

32.1 Цилиопатии

32.1.1. Терминология, патогенез и эпидемиология

Реснички (или цилии, лат. – *cilia*) – это органеллы, представляющие собой тонкие (диаметром 0,1–0,6 мкм) волосковидные структуры длиной от 3–15 мкм до 2 мм, которые присутствуют на поверхности большинства эукариотических клеток. Реснички покрыты мембраной, являющейся продолжением цитоплазматической мембраны. Выделяют неподвижные и подвижные реснички.

Неподвижные (первичные, сенсорные) **реснички** играют роль рецепторов, которые обнаруживают и передают внеклеточные сигналы, регулирующие различные процессы внутри клетки. Сенсорные реснички участвуют в хемо- и механорецепции, трансдукции паракринных сигнальных каскадов и др. Большинство клеток имеют одну сенсорную ресничку, в структуре обонятельных нейронов их несколько.

Подвижные реснички – подвижные клеточные органеллы. Их основные функции – локомоция клетки и передвижение внеклеточных жидкостей. Подвижные реснички в большом количестве обнаруживаются на клетках респираторного эпителия (около 200 ресничек на каждой клетке), где они участвуют в мукоцилиарном клиренсе, а также обладают механо- и хемосенсорными функциями. Подвижные реснички на эпендимальных клетках способствуют перемещению спинномозговой жидкости по желудочковой системе головного мозга. Подвижные реснички также присутствуют в фаллопиевых трубах, где они участвуют в перемещении яйцеклетки из яичника в матку. Подвижные реснички, в которых

отсутствует центральная пара микротрубочек, представленные на клетках эмбрионального узла, ответственны за левую-правую асимметрию у билатеральных животных.

Для подвижных ресничек характерна структура « $9 \times 2 + 2$ »: девять периферических дублетов микротрубочек и две синглетные микротрубочки в центре составляют ядро реснички – так называемую аксонему. Основание аксонемы расположено в цитоплазме, дистальная часть аксонемы находится во внешней, внеклеточной части реснички. Помимо микротрубочек в состав аксонемы входит большое количество элементов, обеспечивающих ограниченную подвижность периферических дублетов относительно друг друга: динеиновые ручки, радиальные спицы, нексинные мостики и кольца. К настоящему времени в составе аксонемы и примыкающих к ней структур идентифицировано более 250 различных белков. Неподвижные реснички имеют сходную структуру, однако у них отсутствуют две центральные микротрубочки (формула « $9 \times 2 + 0$ », рис. 32.1).

**Строение реснички
поперечный срез**

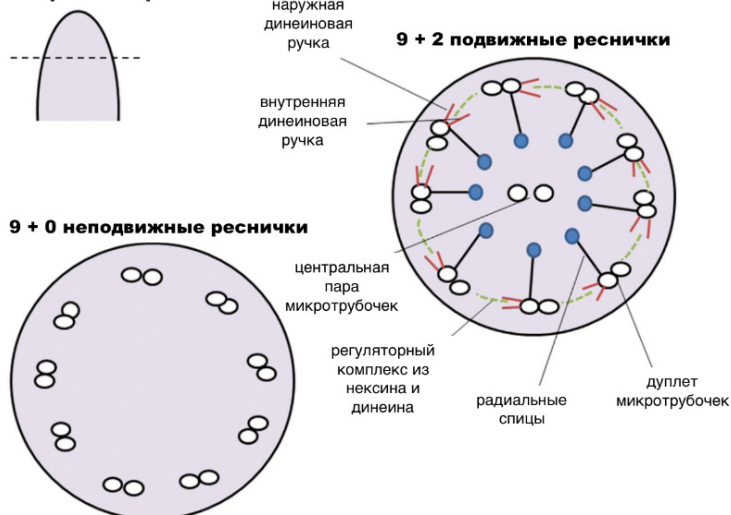


Рис. 32.1. Строение ресничек, поперечный срез
[Gänger S., Schindowski K., 2018]

Цилиопатии – это обширная группа генетических заболеваний, при которых нарушается структура ресничек либо наблюдается нарушение функции ресничек при их нормальной структуре. Поскольку реснички являются компонентом почти каждой эукариотической клетки, их дисфункция приводит к широкому спектру клинических проявлений. Нарушение подвижности моноцилий эмбрионального узла во время раннего внутриутробного развития может привести к дефектам латерализации, таким как зеркальное расположение внутренних органов (лат. – *situs viscerum inversus*) или гетеротаксия (неполное аномальное расположение внутренних органов); дефекты эпендимальных ресничек обуславливают развитие гидроцефалии; дефекты ресничек фаллопиевых труб или жгутиков сперматозоидов могут вызывать нарушения фертильности в репродуктивном возрасте; мутации в генах ресничек респираторного эпителия приводят к нарушению (неэффективности) мукоцилиарного клиренса. С целью оптимизации изучения цилиопатий была создана электронная база цилиарного протеома (URL: <http://www.ciliaproteome.org>), которая постепенно пополняется. Частота отдельных нозологий колеблется от 1 на 1000 новорожденных (для аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек) до 1 на 150 000. Изучение цилиопатий дало начало новой динамически развивающейся области биологии, благодаря которой исследуются ранее не известные клеточные феномены.

32.1.2. Этиология

В табл. 32.1 приведены гены, мутации в которых вызывают некоторые цилиопатии.

**Цилиопатии: клинические проявления, синдромы
и вовлеченные гены**

[по: Faus-Pérez A. и соавт., 2015]

Синдромы	Гены
Первичная цилиарная дискинезия	<i>DNAI1, DNAH5, DNAI2, DNAAF3, HYDIN, TXNDC3, DNAH11, KTU/DNAAF2, RSPH4A, RSPH9, DNAAF1, DNAAF3, CCDC39, CCDC40, DNALI1, CCDC103, HEATR2, LRRC6, CCDC114, DRC1, ZMYND10, ARMC4, RSPH1, DYX1C1, C210RF56, CCDC65, SPAG1, CCNO</i> и др.
Поликистозная болезнь почек аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная	<i>PKD1, PKD2, PKHD1</i>
Нефронофтиз Фанкони	<i>NPHP1, INV/NPHP2, NPHP3, NPHP4, IQCB1/NPHP5, CEP290/NPHP6, GLIS2/NPHP7, RPGRIP1L/NPHP8, NEK8/NPHP9, SDCAAG8/NPHP10, TMEM67/NPHP11, XPNPEP3/NPHPL1</i>
Синдром Жубер	<i>INPP5E, TMEM216, AHI1, NPHP1, CEP290, TMEM67, FTM (RPGRIP1L), ARL13B, CCD2D2A, CX0rf5(OFD1), TTC21B, KIF7, TCTN1, TMEM237, CEP41, TMEM138, C50rf42, TCTN3, ZNF423, TMEM231, TCTN2, MKS1, B9D1</i>
Синдром Сениора – Локена	<i>NPHP1, INV/NPHP2, NPHP3, NPHP4, IQCB1/NPHP5, CEP290/NPHP6, GLIS2/NPHP7, RPGRIP1L/NPHP8, NEK8/NPHP9, SDCAAG8/NPHP10, TMEM67/NPHP11, TTC21B/NPHP12, WDR19/NPHP13</i>
Врожденный амавроз Лебера	<i>GUCY2D, RPE65, SPATA7, AIPL1, LCA5, RPGRIP1L, CRX, CRB1, IMPD1, RD3, CEP290/NPHP6, NPHP5, RDH12, TULP1</i>
Синдром Меккеля – Грубера (спланхнокистозная дизэнцефалия)	<i>MKS1, TMEM216/MKS2, TMEM67/MKS3, EP290RPGRIP1L, CC2DA, NPHP3, TCTN2, B9D1, B9D2, TMEM231, TMEM138, TMEM237, EVC, C5orf42</i>

Синдромы	Гены
Синдром Барде – Бидля	<i>BBS1, BBS2, BBS3/ARL6, BBS4, BBS5, BBS6/MKKS, BBS7, BBS8/TTC8, BBS9, BBS10, BBS11/TRIM32, BBS12, BBS13/MKS1, BS14/CEP290/NPHP6, BBS15/WDRCP, BBS16/SDCCAG8, BBS17/LZTFL1, BBS18/BBIP1</i>
Синдром Эллиса – ван Кревельда	<i>EVC, EVC2</i>
Синдром Альстрема	<i>ALMS1</i>
Орофациодигитальный синдром 1-го типа	<i>Ofd1</i>
Синдром Жена (торакоасфиксическая дистрофия)	<i>IFT80, IFT139/TTC21B, DYNC2H1, WDR19/IFT144, WDR60, WDR34</i>

32.1.3. Клиническая картина

Цилиопатии могут быть фенотипически гетерогенными при вариациях в одном генетическом локусе, в то же время мутации, затрагивающие несколько разных локусов, могут приводить к формированию схожих фенотипов. Независимо от конкретной генетической мутации, цилиопатии имеют ряд сходных черт, обусловленных нарушением цилиарной функции. Общими для цилиопатий симптомами являются кисты в почках (например, поликистозной болезни почек), патология гепатобилиарной системы (например, синдром Кароли), дефекты латерализации, аномалии скелета и полидактилия, церебральные аномалии (агенезия мозолистого тела, дефекты задней черепной ямки/энцефалоцеле, нарушения когнитивной функции), дистрофия сетчатки (табл. 32.2).

Общие клинические симптомы цилиопатий

[по: Tobin J., Beales P., 2009]

Характеристика	BBS	MKS	JBTS	NPHP	SLSN	JATD	OFD1	EVC	ALMS	LCA
Кисты в почках	+	+	+	+	+	+	+			
Патология гепатобилиарного тракта	+	+	+	+	+	+	+		+	
Дефекты латерализации	+	+		+		+				
Полидактилия	+	+	+			+	+	+		
Агенезия мозолистого тела	+	+	+			+	+			
Когнитивные нарушения	+	+	+			+	+	+		
Дегенерация сетчатки	+	+	+		+	+			+	+
Дефекты задней черепной ямки/энцефалоцеле	+	+	+			+		+		
Дефекты скелета						+	+	+		
Ожирение	+								+	

Примечания: BBS – Bardet – Biedl syndrome – синдром Барде – Бидля (включает дегенерацию сетчатки, центральное ожирение, полидактилию, гипогонадизм и дисфункцию почек); MKS – Meckel – Gruber syndrome – синдром Меккеля – Грубера (включает триаду признаков: затылочное энцефалоцеле, поликистоз почек и постаксиальную полидактилию); JBTS – Joubert syndrome – синдром Жубер (аномалия мозжечка и ствола головного мозга – симптом «коренного зуба», гипотония и задержка развития); NPHP – Nephronophthisis Fankoni – нефронофтиз Фанкони; SLSN – Senior – Loken Syndrome – синдром Сениора – Локена (нефронофтиз с дистрофией сетчатки); JATD – Jeune syndrome – синдром Жена (торакоасфическая дистрофия); OFD1 – Oral-Facial-Digital Syndrome Type I – орофациодигитальный синдром 1-го типа; EVC – Ellis Van Creveld syndrome – синдром Эллиса – ван Кревельда; ALMS – Alström syndrome – синдром Альстрема; LCA – Leber congenital amaurosis – врожденный амавроз Лебера.

32.2. Первичная цилиарная дискинезия

32.2.1. Определения, этиология, эпидемиология

Одним из классических вариантов цилиопатий с поражением подвижных ресничек является **первичная цилиарная дискинезия (ПЦД)**. Чаще всего ПЦД проявляется рецидивирующими и хроническими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, в 40 % случаев встречается зеркальное расположение внутренних органов (в этом случае диагностируют **синдром Зиверта – Картагенера**, рис. 32.2 на вклейке), что связано с поражением ресничек эмбрионального узла, отвечавшего за поворот внутренних органов на определенном этапе эмбриогенеза. Тип наследования ПЦД – аутосомно-рецессивный, хотя описаны и редкие аутосомно-доминантные и Х-сцепленные формы заболевания; на сегодняшний день идентифицировано более 50 генов, ответственных за формирование ПЦД (табл. 32.1). Наиболее часто при ПЦД обнаруживаются дефекты строения внутренних и наружных динеиновых ручек в структуре ресничек и жгутиков, также в основе ПЦД может лежать аномалия белка тяжелой цепи аксонемального динеина при нормальной ультраструктуре органелл. Распространенность ПЦД, оцененная на основании секвенирования генов, составляет не менее 1:7500 человек.

32.2.2. Клиническая картина

Первичную цилиарную дискинезию можно заподозрить еще до рождения, обнаружив у плода при проведении ультразвунографии *situs inversus*, ВПС, реже – церебральную вентрикуломегалию, которая, как правило, разрешается к моменту рождения и связана с дисфункцией эпендимальных ресничек желудочков и водопровода мозга, ответственных за ток цереброспинальной жидкости. В большинстве случаев ПЦД

манифестирует в неонатальном периоде в виде дыхательной недостаточности у доношенных новорожденных, которая может быть расценена как РДС или врожденная пневмония. В отличие от РДС недоношенных, врожденной пневмонии или транзиторного тахипноэ новорожденных респираторные симптомы при ПЦД манифестируют не сразу после рождения, а в течение первых 12–24 часов жизни; у некоторых – через несколько дней и даже недель после рождения. Дыхательная недостаточность при ПЦД развивается в результате нарушения эвакуации фетальной легочной жидкости из-за неподвижности ресничек, сопровождаясь ателектазами.

В последующем из-за нарушения мукоцилиарного клиренса возникает застой и инфицирование секрета, в результате развиваются хронический бронхит, хронический синусит, назальный полипоз. Повторные бронхиты и пневмонии могут привести к развитию бронхоэктазов (БЭ), чаще в средней доле правого легкого, язычковых сегментах левого легкого. В то же время в анамнезе может отсутствовать указание на частые бронхиты и пневмонии вследствие приема антибиотиков по поводу отитов. Вследствие хронического евстахиита, среднего отита возможно снижение слуха. У детей с гетеротаксией отмечается неполное аномальное расположение внутренних органов (декстрогастрия, декстрокардия, аномально расположенная печень), иногда в сочетании с ВПС (транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки и др.). ВПС встречаются по меньшей мере у 6 % пациентов с ПЦД и, как правило, сочетаются с другими дефектами латерализации.

В подростковом возрасте чаще встречаются БЭ (рис. 32.3 на вклейке) и назальный полипоз, в тяжелых случаях могут отмечаться деформация концевых фаланг пальцев по типу «барабанных пальцев» и ногтевых пластинок по типу «часовых стекол». Неподвижность сперматозоидов у лиц мужского пола обуславливает бесплодие в репродуктивном периоде. При ПЦД фимбрии фаллопиевых труб также имеют

аномальное строение, что повышает вероятность внематочной беременности, при этом случаи женского бесплодия единичны.

32.2.3. Диагностика, дифференциальная диагностика и диагностические критерии

В настоящее время не существует «золотого стандарта» диагностики ПЦД, что в сочетании с недостаточной осведомленностью клиницистов о данном заболевании ведет к поздней постановке диагноза. При различных вариантах нарушения структуры и функции ресничек манифестация классического фенотипа ПЦД происходит в разном возрасте, что также вносит свой вклад в позднюю постановку диагноза. Хотя в большинстве случаев первые симптомы ПЦД обнаруживаются уже в неонатальном периоде и в первом полугодии жизни, проходит в среднем 5 лет до постановки диагноза.

Диагностика ПЦД в неонатальном и раннем детском возрасте затруднена в связи с тем, что респираторные симптомы ассоциируют с более часто встречающимися в данном возрасте заболеваниями (РДС недоношенных, ТТН, врожденная пневмония и т. д.). Дифференциальная диагностика ПЦД проводится с интерстициальными заболеваниями легких новорожденных, первичными иммунодефицитами, а также другими синдромами и заболеваниями из группы цилиопатий. У детей в возрасте старше года схожие с ПЦД симптомы приводят к ошибочной постановке таких диагнозов, как муковисцидоз, хроническая аспирация, бронхиальная астма, иммунодефицит, аллергический ринит или затяжной бактериальный бронхит. Между тем, крайне важна максимально ранняя диагностика ПЦД, что при правильной терапевтической тактике может позволить минимизировать развитие и тяжесть осложнений (БЭ, снижение слуха), предотвратить проведение лобэктомии, а также улучшить качество жизни пациентов.

При установлении диагноза ПЦД учитываются характерная клиническая картина и оценка >5 баллов по предиктивной шкале PICADAR (PrImary CiliAry DyskinesisA Rule), предназначенной для выявления симптомов ПЦД у пациентов, имеющих персистирующий влажный кашель (табл. 32.3).

Таблица 32.3

**Предиктивная шкала для выявления симптомов
первичной цилиарной дискинезии PICADAR
[Behan L. с соавт., 2016]**

Вопрос	Балл
Родился пациент доношенным?	2
Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноэ, кашель, пневмония)?	2
Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии новорожденных?	2
Имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов (обратное или неопределенное)?	4
Имеется ли у пациента врожденный порок сердца?	2
Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?	1
Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки?	1

Диагностика ПЦД должна быть основана на применении максимального числа диагностических тестов. При световой высокоскоростной видеомикроскопии следует оценивать одновременно и частоту, и паттерн биения ресничек в биоптате из полости носа или трахеи (предпочтительно), бронха, хотя подвижность ресничек не исключает диагноз ПЦД (рис. 32.4 на вклейке). Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) позволяет обнаружить варианты дефектов строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха (рис. 32.5 на вклейке). Вместе с тем около 30 % больных с ПЦД имеют нормальную ультраструктуру ресничек. В настоящее время генетическое подтверждение возможно у 50–70 % пациентов с ПЦД. У детей в возрасте старше 6 лет может быть

проведено исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе, который при ПЦД снижен. Нормальные значения уровня NO могут быть при некоторых мутациях, что не исключает диагноз ПЦД. При этом ни один из существующих тестов или их комбинация не могут полностью исключить диагноз. При наличии синдрома Зиверта – Картагенера и суммарного балла по шкале PICADAR > 10 диагноз правомочен даже при отрицательном результате всех остальных тестов.

С целью стандартизации подходов к диагностике ПЦД были разработаны согласительный документ Европейского респираторного общества (European Respiratory Society), основные положения которого нашли отражение в отечественных рекомендациях по диагностике ПЦД, и рекомендации Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS). Если в Америке основным диагностическим инструментом является генетическое тестирование в связи с его доступностью, а также наличием четких критериев отбора пациентов для его проведения, тщательным расчетом претестовой вероятности наличия ПЦД, то в Европе накоплен опыт для проведения скоростной видеомикроскопии и ТЭМ. Согласно рекомендациям ATS, при наличии хотя бы 2 из 4 нижеперечисленных анамнестических данных дети требуют дальнейшей диагностики с целью подтверждения/исключения ПЦД:

- 1) необъяснимый РДС новорожденных у доношенного ребенка;
- 2) круглогодичный ежедневный кашель, манифестирующий до 6 месяцев жизни;
- 3) круглогодичная ежедневная заложенность носа, манифестирующая до 6 месяцев жизни;
- 4) дефекты латерализации.

32.2.4. Лечение

Единых алгоритмов лечения пациентов с ПЦД на сегодняшний день не разработано. В клинической практике специалисты чаще всего ориентируются на протоколы ведения пациентов с муковисцидозом и БЭ, не связанными с муковисцидозом: терапия прежде всего направлена на подавление воспаления, улучшение дренажной функции респираторного тракта, профилактику развития БЭ. Терапия, направленная на очистку дыхательных путей, такая как кинезиотерапия, лечебная физкультура, массаж, дренаж с использованием специального оборудования (интрапульмональная перкуссия, флаттер-устройства), – ключевой компонент профилактики развития БЭ, эти методики должны применяться ежедневно. Эффективность гидратации дыхательных путей с помощью ингаляций с гипертоническим раствором дискутабельна, однако она может применяться в дополнение к механическим методам очистки дыхательных путей у пациентов в рецидивирующими респираторными инфекциями. При верификации БЭ может проводиться терапия макролидами по противовоспалительной схеме (3 раза в неделю не менее 6 месяцев), данная терапия может быть эффективной, однако требуются дальнейшие исследования. Антибактериальную терапию при развитии инфекции нижних дыхательных путей необходимо начинать незамедлительно с учетом ее этиологии. Наиболее частым этиологическим фактором хронического бронхита при ПЦД является *Haemophilus influenzae*, по мере роста больных возрастает роль *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Использование препаратов N-ацетилцистеина и дорназы-альфа (последний хорошо зарекомендовал себя при муковисцидозе) не рекомендуется. При поражении ЛОР-органов (назальный полипоз, повторные синуситы) показано соответствующее консервативное и при необходимости хирургическое лечение под контролем оториноларинголога (промывание носа солевыми растворами,

использование интраназальных ГКС, антибактериальная терапия при обострениях). При развитии хронического экссудативного среднего отита целесообразно избегать установки тимпаностомических трубок. Хирургические методы (лобэктомия) используются в редких случаях (локализованные БЭ с тяжелым кровохарканьем, трудноизлечимые инфекции), рассматривается возможность трансплантации легких.

32.2.5. Наблюдение, профилактика и прогноз

Пациенты с ПЦД подлежат регулярному амбулаторному наблюдению педиатра, пульмонолога, а также оториноларинголога, кардиолога и других специалистов по показаниям. Госпитализация в пульмонологический стационар осуществляется на этапе установления диагноза, далее по необходимости в период обострений. Прогноз при ПЦД может варьировать в зависимости от конкретного генетического дефекта, однако при проведении адекватной терапии в целом благоприятный. Снижение респираторной функции обычно происходит медленнее, чем при муковисцидозе. Повторные респираторные инфекции, назальный полипоз могут снижать работоспособность и качество жизни.

Рекомендуемая литература к главе 32

1. Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беляшова М.А. и др. Торакоасфиктическая дистрофия (синдром Жёна): обзор литературы и клинические наблюдения // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 4. – С. 47–59.
2. Педиатрия: учебник: в 5 т. / под ред. Д. Ю. Овсянникова. Т. 2. Оториноларингология, пульмонология, гематология, иммунология. – М.: РУДН, 2021 – С. 359–373.
3. Респираторная медицина: руководство: в 4 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – 3-е изд. – М.: ПульмоМедиа, 2024. – Т. 2. – С. 325–341.

4. Стрельникова В.А., Цверава А.Г., Овсянников Д.Ю. и др. Первичная цилиарная дискинезия у ребенка с синдромом Симпсона – Голаби – Бемеля II типа вследствие мутации гена OFD1 // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 259–265.

5. Стрельникова В.А., Овсянников Д.Ю., Пушков А.А. и др. Первичная цилиарная дискинезия у детей: клиническая, лабораторно-инструментальная и генетическая характеристика // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2024. – № 3 – С. 280–288.

6. Фролов П.А., Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю., и др. Возможности ранней диагностики первичной цилиарной дискинезии // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 1. – С. 107–114.

7. Bergström S.E., Das S. Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome). UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/primary-ciliary-dyskinesia-immotile-cilia-syndrome>.

ГЛАВА 33

ВРОЖДЕННЫЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

33.1. Терминология, этиология и эпидемиология

Инфекции – частая и важная причина заболеваемости и смертности новорожденных. Выделяют два основных пути неонатальных инфекций: *врожденные или внутриутробные инфекции* (ВУИ, т. е. инфекции, передающиеся через плаценту) и *перинатальные инфекции* (т. е. инфекции, передающиеся от матери к плоду или новорожденному в процессе родов). От внутриутробной инфекции необходимо отличать *внутриутробное инфицирование* – это установленный или прогнозируемый факт внутриутробного проникновения к плоду вирусов или микроорганизмов, при котором не выявляются симптомы инфекционного заболевания плода.

Для обозначения врожденных инфекционных заболеваний плода А. Намиас с колл. в 1971 г. предложил термин «ToRCH-синдром». Данный акроним образован первыми буквами латинских названий возбудителей перинатальных инфекций, на которые были обследованы пациенты с ВПР из первой оригинальной публикации: токсоплазма (*Toxoplasmosis*), вирус краснухи (*Rubella*), цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*, ЦМВ) и вирус простого герпеса (*Herpes simplex virus*) 1-го или 2-го типа. Позднее аббревиатура ToRCH была преобразована в **TORCH**, в которой буква «O» стала расшифровываться как Other (от англ. – другой, дополнительный) и в число патогенов были включены возбудители сифилиса, вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции, листериоза, парвовирус В19, энтеровирусы и др. По мере расширения представлений о числе потенциальных возбудителей внутриутробных инфекций предпринимались попытки

перефразировать и переосмыслить понятие «TORCH-комплекс». Например, чтобы не забыть о сифилисе, использовать аббревиатуру **SCORTCH**, также от первых букв возбудителей врожденных инфекций: **S** – *Syphilis*; **C** – *Cytomegalovirus*; **O** – Other (вирус Зика; болезнь Шагаса, или американский трипаномоз; энтеровирус; парвовирус B19); **R** – *Rubella*; **T** – *Toxoplasmosis*; **C** – Chicken Pox (*Varicella-zoster* вирус); **H** – *Herpes Simplex Virus*. С учетом расширения наших представлений об этиологии, эпидемиологии и патогенезе врожденных инфекций, а также повышения качества лабораторных тестов объединение этиологически разнородных заболеваний в единый TORCH-комплекс в настоящее время имеет историческое значение. Как плод, так и новорожденный должны быть надлежащим образом обследованы на предмет специфических инфекций в тех случаях, когда на то есть соответствующие клинико-анамнестические основания.

Внутриутробное инфицирование встречается примерно в 10 % всех беременностей. Инфекционные заболевания, специфичные для перинатального периода (включают, согласно Международной классификации болезней X пересмотра, врожденные вирусные инфекции, бактериальный сепсис новорожденного, омфалит и др.), регистрируются у 2–4 % живорожденных и определяют 6 % случаев ранней неонатальной заболеваемости. Среди перинатальных потерь внутриутробные инфекции составляют более 30 %. В структуре ранней неонатальной смертности ВУИ занимают одно из первых мест, конкурируя с ВПР и опережая по частоте смерть от РДС (погибает каждый 50-й ребенок с ВУИ). Патологоанатомы диагностируют ВУИ на секции как основной диагноз у 10–15 % умерших новорожденных, а как основной и сопутствующий суммарно – у 25–35 %. У умерших новорожденных, как правило, выявляют смешанные инфекции.

33.2. Патогенез и патоморфология

Патогенетические механизмы ВУИ разнообразны и зависят от многих факторов. К ним относятся следующие.

1. *Срок беременности, при котором происходит инфицирование.* Местная воспалительная реакция включает в себя усиление кровотока, повышение проницаемости капилляров, локальный отек, приток фагоцитирующих клеток. Воспаление развивается в васкуляризированных органах и тканях в ответ на любое повреждение. Оно включает медиаторный и клеточный ответ организма и состоит из трех стадий: альтерации (повреждения), экссудации и пролиферации. Динамика воспаления связана с действием медиаторов. Стадийность формирования воспаления у человека хорошо прослеживается с самых ранних этапов онтогенеза. Эмбрион в ответ на воздействие повреждающего фактора, в частности на внедрение микроорганизмов, способен ответить только альтерацией. Это приводит либо к его гибели, либо к формированию ВПР. При возникновении воспаления в раннем фетальном периоде плод уже может ответить не только альтерацией, но и пролиферацией. При этом пролиферативный ответ ярко выражен. Примерами диспропорциональной пролиферации (фиброза) в ответ на внутриутробное воздействие инфекционного агента могут быть врожденный фибромиксоматоз клапанов сердца, фиброэластоз эндокарда. В позднем фетальном периоде, в наибольшей степени – в последние недели внутриутробного развития, у плода выявляются все три стадии воспаления: альтерация, пролиферация и экссудация (см. табл. В.1).

2. *Вид возбудителя и вариант его проникновения к плоду.* В целом эмбрион и плод могут инфицироваться двумя путями:

1) трансцервикально, по цервико-вагинальному каналу – восходящая инфекция (большинство бактерий и некоторые вирусы, например, вирус простого герпеса 2-го типа);

2) трансплацентарно (вертикальная инфекция, от матери к эмбриону/плоду) – гематогенные инфекции, через ворсины хориона (большинство простейших, например, токсоплазмы, плазмодии; вирусы; некоторые бактерии, например, листерии, трепонемы).

3. *Первичность или вторичность инфекционного процесса у беременной.* 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.

4. *Степень распространенности и интенсивность воспалительного процесса.* При ВУИ резко активизируется внутриутробный синтез цитокинов, что сопровождается развитием синдрома фетальной воспалительной реакции (СФВР). Данный синдром диагностируют на основании обнаружения хориоамнионита, но оптимально – воспалительных изменений в сосудах фетальной части плаценты и стенке пупочного канатика и/или повышения содержания в пуповинной крови уровней ИЛ-6 или ИЛ-8. В настоящее время вместо термина «хориоамнионит», не учитывающего другие внутриутробные компоненты, которые могут быть инфицированы (например, децидуальная оболочка), предложен термин «внутриутробное воспаление или инфекция во время родов» (Intrauterine Inflammation Or Infection At Birth, три «I», табл. 33.1). СФВР рассматривают как процесс, защищающий организм плода от гибели на фоне восходящей бактериальной инфекции, а «спасающие» преждевременные роды – как способ избавить плод от неблагоприятного внутриматочного окружения. Пролонгация беременности в данном случае несет в себе риск прогрессирования инфекционно-воспалительного процесса и повышает риск неблагоприятного неврологического прогноза и ДЦП. СФВР также связан с более высокой частотой раннего неонатального сепсиса, а также БЛД, ВЖК, ПВЛ, РДС, летального исхода.

**Диагностические критерии
внутриутробного воспаления или инфекции во время родов
[Higgins R.D. с соавт., 2016]**

Подозрение на внутриутробное воспаление или инфекцию во время родов	Подтвержденное внутриутробное воспаление или инфекция во время родов
Лихорадка без очага + следующее: тахикардия у плода (ЧСС выше 160 за 10 мин и дольше, исключая акцелерации, децелерации и периоды повышенной вариабельности); лейкоциты в крови у матери более $15 \times 10^9/\text{л}$ в отсутствие терапии ГКС; гнойные выделения из цервикального канала	Все перечисленное (как при подозрении на внутриутробное воспаление или инфекцию во время родов) + один из критериев: выявление при амниоцентезе грамположительных культур; низкий уровень глюкозы или положительные посевы амниотической жидкости; патогистологические изменения плаценты, соответствующие инфекции (хориоамнионит + фунизит)

Выявление положительных посевов культур в амниотической жидкости у беременных – это показание к антибактериальной терапии, за счет которой появляется возможность пролонгировать недоношенную беременность на больший срок. Однако отсутствие микроорганизмов при бактериологическом исследовании амниотической жидкости не означает отсутствие риска клинического хориоамнионита.

5. *Состояние иммунитета беременной женщины.* Беременность, уникальный этап в жизни женщины, включает в себя значительные физиологические изменения, предполагающие гормональную, иммунную и метаболическую адаптацию для поддержки развития плода. Эстрадиол усиливает врожденный иммунитет, прогестерон подавляет цитотоксические и провоспалительные иммунные реакции, изменяет баланс Th1 и Th2 в сторону Th2 в первом и втором триместрах беременности. В третьем триместре повышается активность

Th1, а врожденные иммунные клетки запускают провоспалительный процесс, чтобы вызвать роды, высвобождая цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α и матриксные металлопротеиназы из нейтрофилов и макрофагов. Повышение концентрации эстрогенов и прогестерона во время беременности приводит к обратимой инволюции тимуса. Беременность традиционно описывается как состояние иммуносупрессии, однако данная концепция ошибочна. Иммунологическая адаптация матери жестко регулируется, чтобы обеспечить критический баланс между толерантностью к плодovому полуаллотрансплантату и защитой от инфекции. Иммунологическая толерантность регулируется Т-лимфоцитами и макрофагами, защита обеспечивается нейтрофилами, моноцитами/макрофагами. Функциональная активность нейтрофилов повышается во время беременности, соответствуя профилю сепсиса, что способствует иммунной реактивности. Обратной стороной данных адаптационных механизмов является повышенная восприимчивость беременной женщины к некоторым инфекциям. По сравнению с небеременными женщинами беременные более тяжело переносят грипп, вирусный гепатит Е, ВИЧ-инфекцию, герпетическую инфекцию (инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса), пневмококковую пневмонию, листериоз (во время беременности встречается в 13–100 раз чаще, чем среди населения в целом).

6. *Состояние здоровья матери.* Преэклампсия обычно облегчает распространение инфекции, так как при данном осложнении беременности нарушается функция плаценты, повышается проницаемость плацентарного барьера. Это приводит к фетоплацентарной недостаточности, гипоксии, ЗВУР плода, преждевременным родам. Следствием плацентарной недостаточности могут быть выкидыш, мертворождение, рождение ребенка в асфиксии. Трансформации внутриутробного инфицирования в генерализованный инфекционный процесс способствуют факторы, снижающие реактивность организма, изменяющие его гормональный профиль:

внутриутробная и интранатальная гипоксия, невынашивание, осложненное как соматической, так и акушерской патологией течения беременности, массивная лекарственная терапия.

Трансцервикальные инфекции. Наиболее частой причиной колонизации полости амниона является восходящее распространение микроорганизмов из влагалища. Риск данного процесса повышается при продолжении половой жизни во время беременности. Можно выделить четыре стадии трансцервикальных инфекций (рис. 33.1). Первая стадия в процессе восходящей инфекции – интенсивный рост микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале. Далее, попав в полость матки, они колонизируют базальный слой децидуальной оболочки (стадия II). В этом случае микроорганизмы могут попадать в сосуды плода с развитием хориоваскулита либо в полость амниона, что способствует развитию бактериального амнионита (стадия III). Попав в амниотическую полость, микроорганизмы приводят к инфицированию плода (стадия IV). Инфицирование новорожденного происходит в результате попадания (вдыхания, аспирации) инфицированной амниотической жидкости в легкие или при прохождении плода через инфицированный родовой канал. Вследствие травмы и разрыва амниотических оболочек, а также при воспалении в результате выброса простагландинов нейтрофилами, образующими воспалительную инфильтрацию, могут начаться преждевременные роды. Воспаление плаценты и пуповины является частой находкой, хотя наличие или отсутствие, а также тяжесть хориоамнионита необязательно коррелируют с тяжестью ВУИ. Вдыхание инфицированной амниотической жидкости приводит к развитию врожденной пневмонии (см. гл. 5) и сепсиса (см. гл. 11). При интранатальном заражении плода в подавляющем большинстве случаев внутриутробной инфекции клинические проявления заболевания дебютируют в раннем неонатальном периоде.

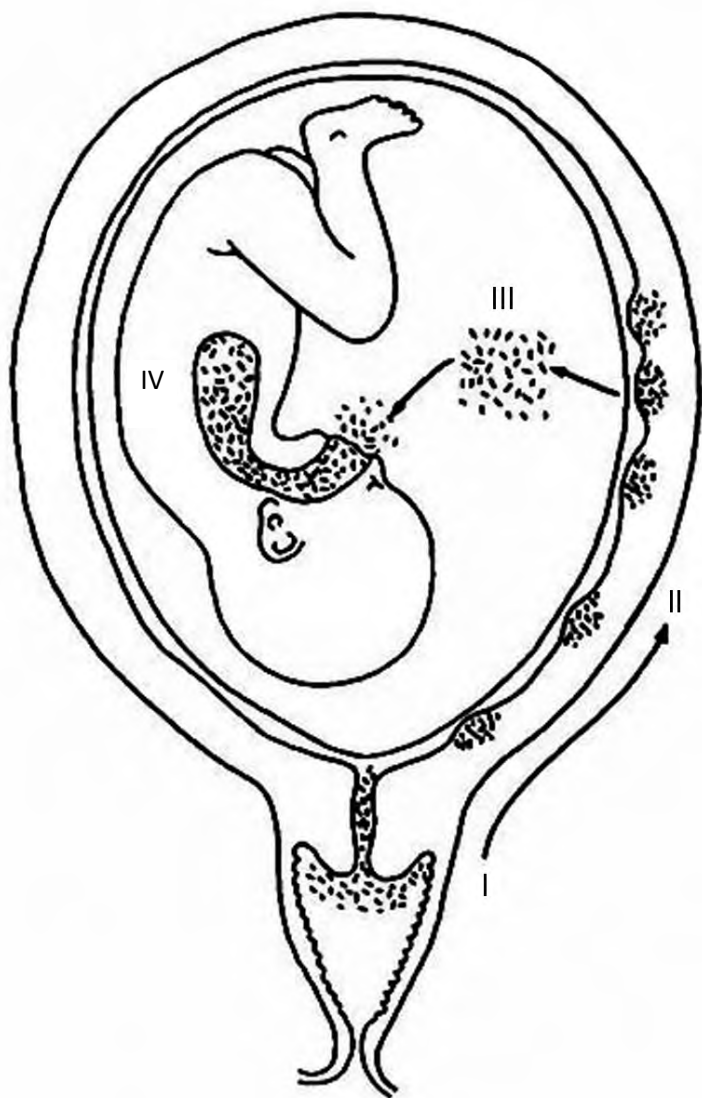


Рис. 33.1. Стадии восходящего инфицирования:
 I стадия – кольпит, цервицит; II стадия – децидуит;
 III стадия – хориоваскулит и амнионит;
 IV стадия – инфицирование плода

Трансплацентарные инфекции. Гематогенная трансмиссия может происходить в любой период беременности и непосредственно во время родов при трансфузии крови от беременной женщины к плоду, как это происходит при заражении гепатитом В или ВИЧ. Клинические проявления и последствия трансплацентарных инфекций зависят от сроков инфицирования (табл. В.1) и их этиологии (табл. 33.2, 33.3). В тех случаях, когда инфицирование происходит в период эмбриогенеза, чаще отмечаются самопроизвольные выкидыши или возникают тяжелые, несовместимые с жизнью ВПР. Проникновение возбудителя в организм плода в ранний фетальный период приводит к развитию инфекционно-воспалительного процесса, который характеризует формирование в поврежденных органах фиброзно-склеротических изменений. При этом нередко возникает первичная плацентарная недостаточность, сопровождающаяся симметричной ЗВУР плода и хронической внутриутробной гипоксией. Маркером последней может быть синдром «черничного маффина» (синоним: синдром «черничной сдобы»), для которого характерны множественные пятнисто-папулезные элементы 2–8 мм в диаметре сине-красного и/или фиолетового цвета, склонные к слиянию, представляющие собой очажки экстрамедуллярного кроветворения (рис. 33.2 на вклейке).

В норме экстрамедуллярное кроветворение происходит в печени, селезенке, дерме до 5-го мес. внутриутробного развития и при рождении не определяется. Термин «blueberry tuffin baby syndrome» изначально использовался для описания кожных проявлений врожденной краснухи у новорожденных в США в 1960-х гг. Позднее оказалось, что и другие ВУИ/возбудители могут приводить к данному синдрому (токсоплазмоз, ЦМВ, вирус простого герпеса, вирус Коксаки, ветряная оспа, хламидии, ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека, парвовирус В19, вирус Эпштейна – Барр, сифилис) у новорожденных.

**Некоторые патогены и влияние их трансплацентарной передачи
с развитием инфекции на плод и новорожденного**
[Maldonado Y.A. с соавт., 2016]

Патогены	Заболевания				Персистирующая постнатальная инфекция
	Недоношенность	ЗВУР плода / низкая масса тела при рождении	Врожденные пороки развития	Врожденное заболевание	
Вирусы	ЦМВ ВПГ Корь Натуральная оспа ВГВ ВИЧ*	ЦМВ Краснуха <i>Varicella-zoster</i> вирус* ВИЧ*	ЦМВ Краснуха <i>Varicella-zoster</i> вирус Вирус Коксаки В* ВИЧ* Вирус Зика	ЦМВ Краснуха <i>Varicella-zoster</i> вирус ВПГ Вирус эпидемического паротита* Корь Вирус осповакцины Натуральная оспа Вирус Коксаки В, Полиовирус ВГВ ВИЧ Вирус лимфоцитарного хориоменингита Парвовирус В19	ЦМВ Краснуха <i>Varicella-zoster</i> вирус ВПГ ВГВ ВИЧ Вирус Зика

Патогены	Заболевание				Персистирующая постнатальная инфекция
	Недоношенность	ЗВУР плода / низкая масса тела при рождении	Врожденные пороки развития	Врожденное заболевание	
Бактерии	<i>Treponema pallidum</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Campylobacter fetus</i> <i>Salmonella typhi</i>	–	–	<i>Treponema pallidum</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Campylobacter fetus</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Treponema pallidum</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Простейшие	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Plasmodium spp.*</i> <i>Trypanosoma cruzi</i>	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Plasmodium spp.</i> <i>Trypanosoma cruzi</i>	–	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Plasmodium spp.</i> <i>Trypanosoma cruzi</i>	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Plasmodium spp.</i>

Примечания: *была предположена (и в настоящее время изучается) связь эффекта с инфекцией; ЦМВ – цитомегаловирус; ВПГ – вирус простого герпеса; ВГВ – вирус гепатита В; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

Клинические проявления трансплацентарных инфекций
[по: Столл Б., 2009, с дополн.]

Проявление	Возбудитель
<i>Врожденные пороки, анатомические дефекты</i>	
Катаракта	Вирус краснухи, вирус Зика
Пороки сердца	Вирус краснухи, ЦМВ
Гидроцефалия	ВПГ, вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус краснухи, <i>Toxoplasma gondii</i>
Внутричерепные кальцификаты	ЦМВ, ВИЧ, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i>
Гипоплазия конечностей	<i>Varicella-zoster</i> вирус
Микроцефалия	ЦМВ, ВПГ, вирус краснухи, <i>Toxoplasma gondii</i> , вирус Зика
Микрофтальм	ЦМВ, вирус краснухи, <i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Поражение различных систем и органов у новорожденного</i>	
Анемия	ЦМВ, парвовирус В19, плазмодии малярий, вирус краснухи, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>T. pallidum</i>
Миокардит	Вирусы Коксаки, вирус краснухи, <i>T. cruzi</i>
Энцефалит	ЦМВ, энтеровирусы, ВПГ, вирус краснухи, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>T. pallidum</i>
Гепатит	ЦМВ, энтеровирусы, ВПГ
Гепатоспленомегалия	ЦМВ, энтеровирусы, ВИЧ, ВПГ, плазмодии малярий
Водянка	Парвовирус В19, <i>T. pallidum</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>
Увеличение лимфатических узлов	ЦМВ, ВИЧ, вирус краснухи, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>T. pallidum</i>
Остеит	Вирус краснухи, <i>T. pallidum</i>

Проявление	Возбудитель
Геморрагическая сыпь	ЦМВ, энтеровирусы, вирус краснухи, <i>T. Cruzi</i>
Пневмония	ЦМВ, энтеровирусы, ВПГ, вирус кори, вирус краснухи, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>Varicella-zoster</i> вирус
Ретинит	ЦМВ, ВПГ, вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус краснухи, <i>T. pallidum</i> , вирус лихорадки Западного Нила
Ринит	Энтеровирусы, <i>T. pallidum</i>
Высыпания на коже	Энтеровирусы, ВПГ, вирус кори, вирус краснухи, <i>T. pallidum</i> , <i>Varicella-zoster</i> вирус
Тромбоцитопения	ЦМВ, энтеровирусы, ВИЧ, ВПГ, вирус краснухи, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>T. pallidum</i>
Резидуальные изменения	
Судороги	ЦМВ, энтеровирусы, вирус краснухи, <i>Toxoplasma gondii</i> , вирус Зика
Глухота	ЦМВ, вирус краснухи, <i>Toxoplasma gondii</i>
Поражение зубов и костей	Вирус краснухи, <i>T. pallidum</i>
Эндокринные расстройства	Вирус краснухи, <i>Toxoplasma gondii</i>
Поражение глаз	ВПГ, вирус краснухи, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>T. cruzi</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>Varicella-zoster</i> вирус
Гепатит	Вирус гепатита В
Умственная отсталость	ЦМВ, ВИЧ, ВПГ, вирус краснухи, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>T. cruzi</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>Varicella-zoster</i> вирус
Нефротический синдром	Плазмодии малярии, <i>T. pallidum</i>

Примечания: ЦМВ – цитомегаловирус; ВПГ – вирус простого герпеса; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

Кроме ВУИ данным синдромом могут также сопровождаться гематологические заболевания (синдром фетоматеринской трансфузии, наследственный сфероцитоз, ГБН), неопластические патологические процессы (мастоцитоз, гистиоцитоз, нейробластома, рабдомиосаркома, лейкоз) и др. Инфицирование плода в поздний фетальный период сопровождается как воспалительное повреждение отдельных органов и систем (гепатит, кардит, васкулит, менингит или менингоэнцефалит, хориоретинит, поражение кроветворных органов с развитием тромбоцитопении, анемии и др.), так и генерализованное поражение. При антенатальном инфицировании плода беременность, как правило, заканчивается преждевременными родами, а клинические симптомы инфекционного заболевания проявляются уже при рождении.

33.3. Общие вопросы диагностики врожденных и перинатальных инфекций

Клинические проявления ВУИ при рождении могут различаться от бессимптомного течения до полиорганных. Большинство перинатальных инфекций клинически манифестируют в течение первого месяца жизни. Начальные признаки и симптомы могут быть неспецифическими или локальными (см. табл. 11.1). Учитывая неспецифичность клинических проявлений ВУИ во время беременности, диагностика ее в большинстве случаев затруднена. Диагноз ВУИ обосновывают совокупностью анамнестических, клинических и лабораторных данных. Обследованию подлежат беременные, плоды и новорожденные из групп высокого риска ВУИ (см. табл. 5.1). Принципиально важно выявление либо до беременности, либо на ранних ее сроках женщин, серонегативных, не инфицированных репродуктивно-значимыми возбудителями, ибо именно они – группа высокого риска ВУИ. Динамическое серологическое обследование этих женщин во время беременности необходимо, так как во время беременности, на фоне

гестационных изменений иммунитета, многие инфекционные заболевания протекают у женщины без специфической клинической картины, что затрудняет их клиническую диагностику. Диагностика возможного внутриутробного поражения плода проводится с использованием методов лабораторно-инструментального обследования беременной, которые помогают поставить предположительный диагноз внутриутробного инфицирования. Основу этой группы методов составляют выявление у матери клинической картины инфекционного заболевания; выявление специфического иммунного ответа организма женщины на инфекцию (определение IgM); ультразвуковой метод исследования плода.

В группах риска по врожденным и перинатальным инфекциям с ранним началом (в раннем неонатальном периоде, см. табл. 5.1) проводится обследование беременной, плода и новорожденного, при котором детальной оценке должны быть подвергнуты результаты комплекса методов:

1) *клинический метод*: осложненное течение беременности, проявления инфекции у матери (лихорадка, инфекционный мононуклеоз, экзантемы, ОРВИ);

2) *методы, позволяющие оценить состояние фетоплацентарной системы*: эхография (фетометрия, поведенческая активность плода, его тонус, количество околоплодных вод, «зрелость» плаценты); доплерография; кардиотокография;

3) *исследования гинекологического мазка*: микроскопия (повышенное содержание лейкоцитов, кокковая флора, признаки дисбиоза, грибковая флора); бактериальный посев (наличие анаэробных и аэробных бактерий, грибковой флоры); ПЦР-диагностика (например, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, *C. trachomatis*);

4) *иммуноферментный анализ* – обнаружение в сыворотке специфических антител к возбудителям (IgM, IgG в диагностически значимых титрах);

5) *морфологическое исследование плаценты, данные аутопсии*.

Этиология врожденной и перинатальной инфекции у новорожденного подтверждается выделением возбудителя из крови, мочи, цереброспинальной жидкости, смывов носоглотки, желудочного сока, кала, обнаружением его в мазках-отпечатках из выделяемого глаз (*C. trachomatis*); обнаружением ДНК/РНК возбудителя при помощи ПЦР; выявлением антител к возбудителю при помощи различных методик. Обнаружение специфических IgM к тому или иному возбудителю у ребенка 1-й недели жизни является свидетельством внутриутробного инфицирования. В то же время, по разным данным, специфические IgM выявляют лишь у 30–50 % больных новорожденных в дальнейшем с бесспорно доказанной ВУИ. 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. Косвенным лабораторным признаком ВУИ определенной этиологии является детекция специфических IgG с низким индексом авидности при отсутствии специфических IgM. Диагностическое значение низкоавидных специфических IgG существенно повышается, если при параллельном серологическом обследовании матери у нее выявляют высокоавидные специфические IgG. Авидность антител характеризует прочность связывания специфических антител с антигенами возбудителя. Очень важными косвенными методами диагностики и дифференцировки различных ВУИ являются патоморфологическое исследование плаценты. Выявление плацентита, идентификация антигенов возбудителя подтверждает предположение о ВУИ и позволяет в ряде случаев говорить также об этиологии.

33.4. Отдельные врожденные и перинатальные инфекции

33.4.1. Врожденная краснуха

РНК-содержащий вирус краснухи относится к семейству тогавирусов, роду *Rubivirus*. Если мать не болела краснухой

или ее поствакцинальный иммунитет к моменту беременности ослаб, возможно развитие внутриутробной краснухи. При врожденной краснухе вирус вызывает нарушение митотической активности клеток, процесса запрограммированной клеточной гибели (апоптоза), некроз клеток без выраженного воспаления, что может приводить к гибели плода или формированию тяжелых ВПР. Цитопатогенное действие вируса наиболее выражено в хрусталике глаза, улитковом лабиринте внутреннего уха и сердце, клиническим эквивалентом чего являются катаракта, глухота, ВПС. Вирус поражает в первую очередь органы и системы организма, находящиеся в процессе формирования, в так называемом критическом периоде внутриутробного развития. Критическими периодами являются для головного мозга 3–11-я неделя внутриутробного развития; для глаз и сердца – 4–7-я недели; для органа слуха – 13–16-я недели. Частота ВПР зависит от срока беременности, на котором произошло инфицирование. Средний риск пороков развития при инфицировании в течение первого триместра беременности составляет около 20 %, при этом он достигает 30–50 % в первые четыре недели; 35 % в период с 5-й по 8-ю неделю и 8 % при инфицировании с 9-й по 12-ю неделю.

Врожденная краснуха (краснушная эмбриопатия, синдром врожденной краснухи) как особая форма заболевания была впервые выделена в 1941 г., когда австралийский врач-окулист Н.М. Грегг описал эпидемию врожденных катаракт, причиной которых, по его мнению, была краснуха, перенесенная матерью во время беременности. Клиническая картина врожденной краснухи складывается из проявлений фетопатии, отмечаемых еще в неонатальном периоде (неонатальная болезнь), ВПР (эмбриопатии) и поздних осложнений.

К симптомам, регистрируемым в неонатальном периоде, относятся низкая (2500–1500 грамм) масса тела при рождении; тромбоцитопеническая пурпура вследствие поражения вирусом краснухи мегакариоцитов; анемия; менингоэнцефалит

(спастические параличи и парезы, опистотонус и др.); гепатит, проявляющийся затяжной желтухой и гепатоспленомегалией; интерстициальная пневмония; некрозы миокарда; остеиты, о которых свидетельствуют линейные участки просветления и повышения плотности трубчатых костей по продольной оси метафизов при рентгенографии костей; иридоциклит.

Врожденные пороки развития представлены при краснухе классической триадой Грегга: пороки развития глаз (катаракта, микрофтальмия, глаукома), сердца (открытый артериальный проток, стенозы легочной артерии и аорты, дефекты перегородок сердца), глухота. Кроме этих пороков нередко также пороки развития ЖКТ, микроцефалия, характерно обилие микроаномалий развития, аномальная дерматоглифика.

У 2/3 детей врожденная краснуха проявляется по окончании неонатального периода поздними осложнениями. Они, помимо поражения глаз, нервной системы (отставание в психомоторном развитии) и глухоты, включают в себя соматотропную недостаточность, периферический стеноз бронхиального дерева, гипоплазию тимуса, иммунопатологические процессы (гипогаммаглобулинемия, сахарный диабет 1-го типа, тиреоидит, прогрессирующий краснушный панэнцефалит). Иммунопатологические процессы являются следствием хронической краснушной инфекции.

Терапия врожденной краснухи отсутствует, проводится хирургическая коррекция ВПС, постановка слуховых аппаратов и реабилитация. Беременная женщина, особенно на ранних сроках беременности, должна избегать любого контакта с больным экзантемной инфекцией, поскольку последней может оказаться краснуха. Для профилактики заражения беременных проводится массовая вакцинация против краснухи детей в возрасте 12 месяцев живой вакциной с ревакцинацией в 6 лет. Вакцинация беременных от краснухи не проводится. Вакцинация рекомендуется серонегативным женщинам не ранее, чем за 1 месяц до наступления беременности.

33.4.2. Врожденная ВИЧ-инфекция

ВИЧ-инфекция – медленно прогрессирующее антропонозное вирусное заболевание, в основе патогенеза которого лежит поступательное развитие иммунодефицитного состояния. Причиной синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) является ВИЧ, одноцепочечный РНК-вирус из семейства ретровирусов. ВИЧ инфицирует Т-хелперы (CD4-лимфоциты) и клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Вертикальная передача от матери к ребенку может произойти через плаценту внутриутробно, во время родов или при грудном вскармливании. Факторы риска перинатальной передачи ВИЧ от матери ребенку включают высокую вирусную нагрузку матери на момент родов, преждевременный разрыв плодного пузыря с безводным периодом более 4 часов, преждевременные роды, грудное вскармливание, отсутствие профилактических мероприятий, резаные раны во время кесарева сечения.

Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку – комплексная задача, решение которой зависит от успешного выполнения следующих этапов:

- 1) первичной профилактики ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста;
- 2) раннего выявления ВИЧ-инфекции у женщин детородного возраста;
- 3) назначения антиретровирусной терапии (АРТ) ВИЧ-инфицированным женщинам, планирующим беременность;
- 4) назначения АРТ всем ВИЧ-инфицированным беременным;
- 5) выбора способа родоразрешения в зависимости от показателей вирусной нагрузки у женщины перед родами (показание к кесареву сечению – уровень РНК ВИЧ > 1000 копий/мл или отсутствие данных о вирусной нагрузке перед родами);
- 6) назначения АРТ в родах;
- 7) назначения АРТ ребенку;

8) отказа от грудного вскармливания;

9) консультирования матери на всем протяжении беременности, во время родов и после рождения ребенка по вопросам профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку.

Обследование беременной проводится дважды во время беременности: при постановке на учет и в третьем триместре. Прием антиретровирусных препаратов с целью профилактики передачи ВИЧ-инфекции следует начать с 13-й недели беременности, критический срок начала профилактики 20 недель беременности. Контроль вирусной нагрузки в течение беременности ежемесячно (должна стать неопределяемой к 30–32-й неделе беременности).

У детей, не находящихся на грудном вскармливании, перинатальная передача может быть снижена примерно с 25 % до менее 8 % введением внутривенного зивовудина во время родов и постнатальным применением перорального зивовудина. Назначение матери во время беременности АРТ может снизить риск передачи до менее, чем 1 %. Грудное вскармливание при ВИЧ-инфекции матери увеличивает риск вертикальной передачи. В развивающихся странах, где грудное вскармливание ассоциируется с увеличением выживаемости и снижением заболеваемости, связанной с недоеданием, диареей и другими инфекциями, продолжение получения матерью АРТ и постнатальная профилактика младенцев антиретровирусными препаратами снижает риск передачи вируса с материнским молоком. При отсутствии лечения средняя длительность интервала между вертикальной передачей и развитием СПИДа составляет 5 месяцев (диапазон 1–24 месяца) по сравнению с горизонтальной передачей, при которой инкубационный период составляет 7–10 лет.

К числу маркеров возможной врожденной ВИЧ-инфекции относят задержку роста, микроцефалию, выступающие лобные бугры, уплощение носа, косоглазие, удлинённые глазные щели, голубые склеры, значительное укорочение носа,

кальциноз базальных ганглиев. За редким исключением перинатально приобретенная ВИЧ-инфекция у новорожденных ни клинически, ни иммунологически не проявляется. Первые симптомы ВИЧ-инфекции у грудных детей в большинстве случаев не специфичны. К их числу относятся лихорадка, задержка развития, увеличение размеров печени и селезенки, периферических лимфатических узлов (более 5 мм в диаметре) в двух и более асимметричных группах на протяжении 2 месяцев и более, паротит, диарея. Средний отит, ринит, необъяснимая лихорадка, затяжная диарея у ВИЧ-инфицированных детей встречаются не чаще, чем у неинфицированных. Примерно у 20 % ВИЧ-инфицированных детей в первые 3–6 месяцев жизни быстро прогрессируют нарушения иммунитета и развиваются пневмоцистная пневмония (при отсутствии профилактики бисептолом, рис. 33.3 на вклейке), тяжелые бактериальные инфекции, кандидоз слизистой оболочки полости рта, задержка физического развития. Появление новых симптомов или нарастание старых на фоне лечения указывает на его неэффективность и возможную устойчивость вируса к одному или нескольким применяемым препаратам.

ВИЧ-инфекция может быть с уверенностью диагностирована у младенцев, не находящихся на грудном вскармливании, до возраста 1 месяца, и практически у всех младенцев к возрасту 6 месяцев, с помощью ПЦР. Материнские антитела выявляются до возраста 12–15 месяцев, поэтому положительный серологический тест у младенцев не является диагностическим до возраста 18 месяцев. Критерием диагностики ВИЧ-инфекции у детей до 18 месяцев является двукратное положительное ПЦР-исследование на ДНК и/или РНК ВИЧ. Назначение АРТ показано всем детям с подтвержденной ВИЧ-инфекцией вне зависимости от возраста, клинических проявлений и показателей CD4-клеток. Назначение и выбор схемы АРТ осуществляются по решению врачебной комиссии. Быстрое начало АРТ, т.е. в течение 2 недель от момента установления диагноза, показано всем детям с

подтвержденной ВИЧ-инфекцией в возрасте до 1 года. Комбинированная терапия, которая включает ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор протеазы или ингибитор интегразы, в зависимости от возраста ребенка плюс двойной нуклеозидный/нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, рекомендуется в качестве первоначальной терапии всем ВИЧ-инфицированным детям.

Снятие ребенка с неокончательным тестом на ВИЧ с диспансерного учета осуществляется решением врачебной комиссии по совокупности данных, подтверждающих отсутствие ВИЧ-инфекции и отсутствие риска ВИЧ-инфекции: возраст ребенка старше 18 месяцев; два и больше отрицательных результата обследований на ВИЧ-инфекцию с интервалом не менее 1 месяца, выполненных в возрасте старше 18 месяцев; отсутствие выраженной гипогаммаглобулинемии на момент исследования крови на антитела к ВИЧ; отсутствие клинических проявлений, которые могут быть расценены как проявления ВИЧ-инфекции; ребенок не прикладывался к груди ВИЧ-инфицированной женщины и исключен риск искусственной передачи.

33.4.3. Врожденная цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирус (ЦМВ, герпесвирус человека 5-го типа) получил свое название от характерного цитопатического эффекта. Цитомегаловирусный метаморфоз клеток заключается в образовании в очагах поражения цитомегалов – клеток больших размеров, в 4–8 раз превышающих нормальные (25–40 мкм; греч. *tegas* – гигантский) с крупными внутриядерными включениями, отграниченными от ядерной мембраны бледным, не воспринимающим окраску ободком. Такого рода клетки (их образно сравнивают с свиным глазом) впервые были обнаружены в 1882 г. в почках детей, умерших, как тогда полагали, от врожденного сифилиса. Затем

такие клетки были обнаружены в слюнных железах ребенка. До середины XX в. диагноз ЦМВ-инфекции базировался исключительно на обнаружении данного феномена при гистологическом исследовании и лишь в 1956 г. был идентифицирован вирус, их вызывающий. ЦМВ проявляет выраженную тропность к эпителиальным клеткам. Это подтверждается обнаружением цитомегалов не только в эпителии выводных протоков слюнных желез и проксимальных извитых канальцев почек (рис. 33.4 на вклейке), но и в эпителии желчных протоков, выводных протоков поджелудочной железы, слизистой оболочки подвздошной и слепой кишки, в бронхиолярном и альвеолярном эпителии, в клетках пучковой зоны коры надпочечников, в эпителии щитовидной железы, эпендимы желудочков головного мозга. Кроме того, вирус обнаруживают в гепатоцитах, нейронах, гладких мышцах сосудистой стенки. Все эти органы и ткани могут быть поражены ЦМВ. В ответ на инфицирование ЦМВ развивается моноклеарная и лимфоцитарная инфильтрация, окружающая очаги метаморфоза, гранулемы с исходом в фиброз, кальцификаты. Основным очагом латентной ЦМВ-инфекции являются клетки системы моноклеарных фагоцитов. Наиболее подвержены риску тяжелой врожденной ЦМВ дети от серонегативных матерей, перенесших во время беременности первичную ЦМВ-инфекцию. При врожденной ЦМВ-инфекции характер клинических проявлений и течение болезни определяются состоянием иммунитета матери и сроками заражения плода.

При инфицировании *на ранних сроках или в середине беременности* возможны гибель плода, самопроизвольный выкидыш или рождение недоношенного ребенка, ребенка с пороками развития. ЦМВ оказывает тератогенное и воспалительное действие, вызывая слабо дифференцированное воспалительное поражение и пороки развития головного мозга (микроцефалия, гидроцефалия, хронический энцефалит), глаз (микрофтальмия, хориоретинит, катаракта), сердца (открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии,

фиброэластоз эндокарда и др.), легких (пороки, фиброз), опорно-двигательного аппарата (гипоплазия конечностей, рис. 33.5 на вклейке).

При позднем внутриутробном или интранатальном заражении дети рождаются, как правило, с ЗВУР плода, поражением ЦНС. Отмечаются гидроцефалия, гипорефлексия, симптомы поражения черепных нервов (нистагм, косоглазие, асимметрия мимической мускулатуры). Возможны судороги, гипертонус мышц конечностей. С помощью методов нейровизуализации (НСГ, КТ) выявляют перивентрикулярные деформирующие кисты, признаки ВЖК (рис. 33.6 на вклейке), внутримозговые кальцинаты, вентрикуломегалию, лейкомаляцию. Кроме поражения ЦНС дети с ЦМВ-инфекцией часто имеют гепатит, сопровождающийся затяжной желтухой и гепатоспленомегалией. Для врожденной ЦМВ-инфекции также характерна тромбоцитопения с геморрагическим синдромом (рис. 33.5, на вклейке). Перинатальное инфицирование ЦМВ может сопровождаться развитием интерстициальной пневмонии.

Субклиническая форма врожденной ЦМВ-инфекции не имеет клинических проявлений в неонатальном периоде и в первом полугодии жизни. Однако в последующем, иногда в школьном возрасте, отмечают отставание в росте, психоневрологические осложнения, нарушения психомоторного развития, включая ДЦП, эпилепсию, задержку психического развития, развития речи. У 15–20 % детей развивается нейросенсорная тугоухость. В целом у 90 % детей с врожденной ЦМВИ наблюдаются стойкие неврологические дефекты и нарушения психомоторного развития.

Лечение врожденной ЦМВ-инфекции осуществляется противовирусными препаратами прямого действия (ганцикловир, валганцикловир), которые до настоящего времени относятся к группе off-label (вне утвержденной инструкции по медицинскому применению). В связи с высокой токсичностью данные препараты применяются по жизненным

показаниям при тяжелом или среднетяжелом течении ЦМВ-инфекции у новорожденных после получения информированного согласия родителей длительностью 6 месяцев для основного этиотропного лечения и снижения неблагоприятных отдаленных неврологических исходов, включая нейросенсорную тугоухость. К среднетяжелой и тяжелой форме относятся клинические и инструментальные проявления поражения ЦНС, жизнеугрожающее течение болезни или множественные проявления, характерные для врожденной ЦМВ-инфекции (тромбоцитопения, петехии, гепато- и спленомегалия, малый размер к сроку гестации, повышение трансаминаз и/или билирубина; клинические признаки менингоэнцефалита, в том числе судороги; хориоретинит; микроцефалия; выявленные при НСГ, КТ или МРТ кальцификаты, перивентрикулярные кисты, венрикулодилатация, субэпендимальные псевдокисты, аномалии белого вещества, атрофия коры, нарушение миграции серого и белого вещества, гипоплазия мозжечка, мозговая гипоплазия, дисплазия гиппокампа, лентикюлостриарная васкулопатия). Ганцикловир назначается в разовой дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки (не более 3 недель) путем непрерывного внутривенного введения с последующим переходом на валганцикловир в разовой дозе 16 мг/кг 2 раза в сутки перорально. Абсолютное количество нейтрофилов следует контролировать еженедельно в течение 6 недель терапии валганцикловиром, затем на 8-й неделе, а затем ежемесячно в течение всего периода терапии. Уровни трансаминаз следует контролировать ежемесячно на протяжении всего лечения. Одновременно с данными противовирусными препаратами рекомендуется иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный в дозе 1 мл/кг каждые 48 ч до исчезновения клинических симптомов (до 6 введений). Достижение отрицательных результатов ПЦР в крови, слюне, моче не является непосредственной целью терапии в остром периоде заболевания. В профилактике вертикальной передачи ЦМВ может использоваться иммуноглобулин человеческий

антицитомегаловирусный, однако его эффективность в этом отношении нуждается в дальнейшем изучении.

33.4.4. Врожденная герпетическая инфекция

Врожденная герпетическая инфекция чаще вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ) 2-го типа при интранатальном (в большинстве случаев) и антенатальном (редко) инфицировании плода. Новорожденный также может быть инфицирован постнатально от лиц, ухаживающих за ребенком. Если у матери присутствует первичный генитальный герпес, риск заражения младенца во время влагалищных родов составляет 33–50 %. При внутриутробном заражении у новорожденных отмечается триада симптомов: высыпания или рубцы на коже; поражения глаз; микроцефалия или гидроцефалия. Выделяют три клинических формы неонатального герпеса:

- 1) локализованная форма (с поражением кожи, слизистых оболочек ротовой полости, глаз);
- 2) генерализованная форма;
- 3) герпетическое поражение ЦНС (энцефалит).

Локализованная форма с поражением кожи и слизистых оболочек рта и глаз встречается у 45 % больных неонатальным герпесом и характеризуется наличием единичных или множественных везикулярных элементов на различных участках тела при отсутствии признаков системной воспалительной реакции. Возможны везикулы на поверхности округлых эритематозных элементов (многоморфная экссудативная эритема). Чаще всего элементы появляются на 5–14-е дни жизни. Герпетические поражения глаз проявляются в виде кератоконъюнктивита, увеита, хореоретинита, дисплазии сетчатки. Локализованная кожная форма часто имеет рецидивирующее течение на 1-м году жизни.

Генерализованная форма составляет около 25 % случаев неонатального герпеса. Болезнь начинается обычно на

5–10-й день после рождения. Клиническая картина напоминает проявления неонатального сепсиса. Отмечаются вялое сосание, срыгивания, гипотермия или лихорадка, апноэ, нарушения микроциркуляции. Клиническое состояние ребенка прогрессивно ухудшается. Характерным является вовлечение в патологический процесс легких (пневмония), печени (гепатит) и надпочечников (кровоизлияние в надпочечники). Регистрируются спленомегалия, гипогликемия, гипербилирубинемия, ДВС-синдром. У 50–65 % больных отмечаются симптомы герпетического менингоэнцефалита. Специфические высыпания на коже и слизистых оболочках появляются на 2–8-й день от начала заболевания, однако у 20 % новорожденных с генерализованной формой кожных элементов не выявляется.

Герпетическое поражение ЦНС (энцефалит) составляет около 30 % случаев. Развитие клинических признаков заболевания наблюдается на 2–3-й неделе жизни. Заболевание начинается с подъема температуры тела, вялости, чередующейся с эпизодами повышенной возбудимости, тремором, снижением аппетита, вслед за которыми быстро развиваются плохо купирующиеся фокальные или генерализованные судороги. Ликвор в начале заболевания может быть нормальным, затем увеличивается содержание белка и цитоз, лимфоцитарный или смешанный. У 40–60 % больных отсутствуют специфические герпетические высыпания на коже.

Уменьшают риск вертикальной передачи ВПГ родоразрешение путем кесарева сечения в плановом порядке тех беременных, у которых генитальный герпес был выявлен на сроке более 32 недель, а также проведение таким женщинам за 10–14 дней до предполагаемой даты родов терапии ацикловиром.

Ацикловир парентерально по 20 мг/кг каждые 8 часов следует незамедлительно назначать всем младенцам с подозреваемой или подтвержденной инфекцией, вызванной ВПГ. Продолжительность терапии составляет 14 дней при

локализованной форме заболевания, 21–28 дней при энцефалите. Наиболее благоприятный исход отмечается у младенцев с локализованной формой заболевания.

33.4.5. Врожденная ветряная оспа

Возбудитель ветряной оспы – *Varicella-zoster* вирус (герпесвирус человека 3-го типа). Симптоматика врожденной ветряной оспы зависит от срока инфицирования беременной.

Если заражение происходит в первой половине беременности, то риск развития врожденной ветряной оспы (**ветряночная эмбриопатия**) составляет в среднем 1–2 %. Поражение плода проявляется рубцами и другими дефектами кожи, гипоплазией конечностей, микроцефалией, атрофией коры головного мозга, судорогами, выраженными неврологическими дефектами, хориоретинитом, микрофтальмией. Поражение вегетативной нервной системы приводит к недержанию мочи и кала, кишечной непроходимости, синдрому Горнера и другим нарушениям функции черепных нервов. Данным пациентам проводится посиндромная терапия.

Если ветряная оспа развивается у беременной за 4 и менее дней до родов или в течение 2 дней после родов, у новорожденного может развиться тяжелая инфекция – **неонатальная ветрянка**, в том числе генерализованная, поскольку трансплацентарных материнских антител у него нет. Заболевание проявляется везикулезной сыпью (рис. 33.7 на вкладке), может осложниться пневмонией (рис. 33.8 на вкладке).

Если мать заболела более чем за 4 суток до родов, у нее успевают образоваться специфические IgG-антитела, которые, проникнув через плаценту, хотя и не защитят ребенка от инфекции, предотвратят ее тяжелое течение. Дети, чьи матери перенесли ветряную оспу во время беременности или заболевшие ей в первые месяцы жизни, могут уже в младшем возрасте заболеть опоясывающим лишаем. Лечение неонатальной

ветряной оспы проводится ацикловиром (по 15 мг/кг каждые 8 часов в течение 7 дней).

33.4.6. Врожденная парвовирусная В19 инфекция

Врожденная парвовирусная В19 инфекция – тяжелое инфекционное заболевание плода и новорожденного, развивающееся вследствие трансплацентарной передачи возбудителя. Среди женщин репродуктивного возраста 25–50 % серонегативны в отношении данного вируса и составляют группу риска по инфицированию во время беременности. Частота трансплацентарной передачи вируса составляет около 30 %. Во 2-м триместре беременности риск трансплацентарной передачи парвовируса В19 значительно выше, чем в 3-м триместре. Это обусловлено высоким содержанием Р-антигена на поверхности трофобласта во 2-м триместре (рецептор, который используется вирусом для проникновения в ткани плаценты). У 5–10 % инфицированных плодов появляется анемия, и у 30–50 % из них в последующем разовьется водянка.

Сродство парвовируса В19 к клеткам-предшественникам эритроцитов обусловлено присутствием на их поверхности Р-антигена, благодаря которому вирус способен проникать внутрь клетки. Р-антиген обнаружен также на поверхности эритробластов, клеток эндотелия, трофобласта, печени плода и миокарда. После проникновения в клетку парвовирус В19 запускает механизмы цитотоксического повреждения, приводящего к гибели клетки путем апоптоза. Лизис предшественников эритроцитов приводит к угнетению эритропоэза, уменьшению числа эритроцитов периферической крови. Поражение плода развивается через 1–3 недели после заражения матери, для появления признаков водянки плода требуется еще примерно 4 недели. Тяжелые проявления при данной внутриутробной инфекции также могут быть вызваны

гипоальбуминемией, миокардитом и плацентитом. В итоге развивается сердечная недостаточность с последующей неиммунной водянкой и гибелью плода. Во втором триместре процесс кроветворения у плода переходит от желточного мешка к печеночному гемопоэзу, из-за повышения потребностей растущего плода происходит резкое увеличение количества эритроцитов, сопровождающееся одновременным сокращением продолжительности жизни красных кровяных клеток до 45–70 дней. Эти обстоятельства делают плод особенно уязвимым для факторов, влияющих на эритропоэз. Неиммунная водянка плода в 80 % случаев развивается именно во втором триместре беременности (17–28-я неделя гестации).

Парвовирус В19 не чувствителен ко всем современным противовирусным препаратам. При тяжелой анемии плода (гемоглобин ниже 80 г/л) проводится внутриутробная гемотрансфузия, но эта процедура сопряжена с рисками. Обследованию на парвовирусную инфекцию подлежат беременные с клинической симптоматикой (сыпь, арталгия), подвергшиеся контакту с больными инфекционной эритемой детьми дошкольного возраста, особенно посещающими детские коллективы.

33.4.7. Врожденный токсоплазмоз

Toxoplasma gondii – облигатный внутриклеточный паразит, относящийся к простейшим. Основным хозяином токсоплазм являются животные семейства кошачьих. В клетках кишечника кошек происходит половое размножение токсоплазм с образованием ооцист. После созревания ооциста в земле (около недели) попадает алиментарным путем в кишечник промежуточных хозяев – различных млекопитающих, в том числе человека. В результате неполового деления образуется тахизоит размером 4-7 микрон, способный мигрировать и размножаться в клетках различных органов и тканей (ЦНС, лимфоидных, мышечных и др.), где быстро

формируются псевдоцисты и цисты. При первичном заражении во время беременности токсоплазмы попадают в кровоток плода посредством инфицирования плаценты. Число неиммунных беременных составляет 60–70 %. Во время беременности первично инфицируется около 1 % женщин, которые в 30–40 % случаев передают инфекцию плоду. Вероятность инфицирования плода тем выше, чем больше срок беременности: в I триместре – 17 %, во II – около 25 %, в III – 65 %. Таким образом, инфицируется 1 из 1000 плодов.

При врожденном токсоплазмозе нарушается развитие больших полушарий головного мозга, образуются спайки в желудочках мозга, происходит облитерация подпаутинных пространств; в коре головного мозга, подкорковой области появляются очаги некроза и обызвествления. Классическая триада в виде гидроцефалии, хориоретинита и внутримозговых кальцификатов (очагов обызвествления) в головном мозге, выявляемых рентгенологически, в том числе пренатально, возможна у новорожденных, инфицированных в I триместре беременности. Больные младенцы обычно маленькие для своего гестационного возраста, у них развивается ранняя желтуха, гепатоспленомегалия и генерализованная пятнисто-папулезная сыпь. Новорожденные, инфицированные в конце беременности, при рождении обычно не имеют клинических признаков заболевания. Остаточные явления включают потерю слуха, зрения, задержку умственного и физического развития, гипоталамический синдром, эпилептический синдром.

При симптоматическом и асимптоматическом врожденном токсоплазмозе первоначальная терапия включает сульфадиазин, пириметамин в сочетании с фолиевой кислотой в течение как минимум 12 месяцев. На втором месте по эффективности этиотропного лечения стоят макролиды, тормозящие синтез белка на рибосомах возбудителя; макролиды рекомендуются, учитывая также их меньшую токсичность и действие на внутриклеточные формы паразита. Новорожденным с

хориоретинитом или высоким уровнем белка в ликворе может потребоваться системное введение ГКС.

33.4.8. Врожденный сифилис

Под **врожденным сифилисом** понимают сифилитическую инфекцию, вызываемую *Treponema pallidum*, возникающую у ребенка внутриутробно, т.е. процесс заражения имел место до рождения. Путь передачи при внутриутробном инфицировании – трансплацентарный (риск инфицирования выше всего на поздних сроках беременности, может достигать 100 %).

Сифилис плода характеризуется увеличением массы плаценты до соотношения 1:3 к массе плода (при этом плацента гипертрофирована, хрупкая, легко рвется); маловодием. Поражение практически всех жизненно важных органов ребенка (сердце, головной мозг, костная ткань, легкие) приводит к выкидышу на поздних сроках беременности или мертворождению; обычно такой исход беременности наступает в том случае, когда у матери развивается вторичный активный сифилис.

Ранний врожденный сифилис обычно проявляется на 2–4-й неделе жизни и позже. Типична триада симптомов: ринит, пузырчатка, гепато- и спленоmegалия. Ринит – сухой, серозный, гнойный с геморрагическим отделяемым. Сыпь эритематозная в динамике становится пятнистой, папулезной. Патогномоничным симптомом является пузырчатка на подошвах, ладонях в виде дряблых пузырей от 3 до 10 мм медно-красного цвета на инфильтративном фоне (рис. 33.9 на вклейке). В состав клинических проявлений врожденного сифилиса могут входить гепатоспленоmegалия, периоститы и остеохондриты трубчатых костей (рис. 33.10 на вклейке), пневмония, гемолитическая анемия, трещины в углах рта, прямой кишке, лихорадка. Нередко заболевание начинается с беспокойства, беспричинных вздрагиваний, крика, бледности

кожи, плохой прибавки массы тела. При раннем врожденном сифилисе поражения ЦНС имеются у 60–85 % детей.

Поздние осложнения в грудном возрасте включают инфильтраты Гохзингера (поражение кожи в виде множественных инфильтратов медно-красного цвета, покрытых трещинами, образующихся на ладонях, подошвах, подбородке, губах и ягодицах); папулезную сыпь; ринит; кондиломы вокруг ануса; гепатоспленомегалию; псевдопаралич Парро (отсутствие активных движений в конечностях и болезненность пассивных движений вследствие образования гумм в эпиметафизах длинных трубчатых костей с предрасположенностью к переломам); рубцы Фурнье (рубцы кожи вокруг рта на месте диффузных папулезных инфильтратов); анемию. В дошкольном возрасте можно выявить триаду Гетчинсона (паренхиматозный кератит, глухота, дистрофия зубов), седловидный нос, саблевидные голени, нейросифилис.

Диагноз «врожденный сифилис» подтверждается результатами серологических реакций (ИФА, реакция пассивной гемагглютинации, реакция иммобилизации бледных трепонем, реакция иммунофлюоресценции).

Специфическое **лечение** детей, больных ранним врожденным сифилисом, проводится бензилпенициллина натриевой солью 20 или 28 суток (больше – при манифестном сифилисе и поражении ЦНС). Альтернативными препаратами при наличии аллергических реакций на пенициллин являются цефтриаксон, ампициллин.

33.4.9. Гонорея

Инфекция, вызванная *Neisseria gonorrhoeae*, у новорожденных обычно затрагивает глаза (**офтальмия новорожденных**). Помимо этого, *N. gonorrhoeae* вызывает абсцессы скальпа (часто в местах прикрепления электродов для фетального мониторинга), а также вагинит, диссеминированное заболевание с бактериемией, артритом или менингитом.

Передача инфекции младенцу обычно происходит при прохождении через родовые пути, когда его слизистые оболочки контактируют с инфицированными секретами. Заболевание обычно манифестирует в первые 5 дней жизни и первоначально характеризуется прозрачными, водянистыми выделениями из глаз, которые быстро становятся гнойными. Обычно присутствует выраженная гиперемия конъюнктивы и хемоз. Поражение глаз двустороннее, но может быть асимметричным. Без лечения инфекция распространяется на роговицу (кератит) и переднюю камеру глаза, что может привести к перфорации роговицы и слепоте. При заражении *N. gonorrhoeae* следует провести анализы на врожденный сифилис, инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*, ВИЧ, вирусным гепатитом В.

Рекомендуется проводить профилактику офтальмии всем новорожденным сразу после рождения в родильном блоке путем применения глазной мази эритромицина 0,5 % или тетрациклина или нитратом серебра однократно. Рекомендованное лечение изолированной инфекции (например, офтальмии новорожденных) включает одну внутримышечную дозу цефтриаксона 125 мг. Диссеминированное заболевание лечится антибиотиками (цефтриаксон или цефотаксим) в течение 7 дней. Цефотаксим может использоваться у младенцев с гипербилирубинемией. При подтвержденном менингите лечение продолжается 10–14 дней.

33.4.10. Хламидиоз

Инфекция, вызванная *Chlamydia trachomatis*, – частая инфекция, передаваемая половым путем. Наличие хламидий у беременных женщин, по некоторым оценкам, составляет 3–20 %. Возбудитель передается от инфицированной матери новорожденному через родовые пути. Около 50 % младенцев, родившихся от инфицированных матерей, заражаются при влагалищных родах. У инфицированных младенцев риск

конъюнктивита составляет 25–50 %, а риск пневмонии – 5–20 %. Неонатальный **хламидийный конъюнктивит** характеризуется отеком и слизистыми или слизисто-гнойными выделениями, развивающимися в период от 5–14 дней до нескольких недель после рождения и продолжающимися 1–2 недели. Почти всегда вовлечены оба глаза; однако один глаз может быть более отекившим и воспаленным, чем второй.

Хламидийная пневмония развивается между 2-й и 19-й неделями жизни и характеризуется нормальной или субфебрильной температурой тела; сухим повторяющимся отрывистым приступообразным коклюшеподобным (без реприз) кашлем «стаккато» (итал. *staccato* – отрывисто); рассеянными влажными хрипами. При сборе анамнеза можно установить факт выделений из половых органов у матери во время беременности, сопутствующий длительный конъюнктивит у ребенка на первом месяце жизни. В общем анализе крови выявляется эозинофилия. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечается гиперинфляция с диффузными инфильтратами (рис. 33.11 на вклейке). Могут присутствовать заложенность носа и средний отит.

Продолжительность **терапии** пероральным эритромицином при хламидийных конъюнктивите и пневмонии составляет 14 дней. Местное лечение конъюнктивита неэффективно и не назначается. Профилактика гонококковой офтальмии нитратом серебра, эритромицином или тетрациклином не предотвращает хламидийный конъюнктивит.

33.4.11. Врожденная инфекция, вызванная вирусом Зика

Вирус Зика относится к роду флавивирусов, переносимых комарами рода *Aedes*. Вирус Зика у матери вызывает инфекцию плаценты и, обладая нейротропностью, поражает клетки-предшественники нейронов в развивающемся головном мозге. Нарушаются пролиферация нервных клеток, их

миграция и дифференцировка. Инфекция может быть передана плоду в любой период беременности и приводит к серьезным поражениям головного мозга, таким как микроцефалия, гипоплазия мозжечка, вентрикуломегалия, лиссэнцефалия (сглаживание извилин), подкорковые кальцинаты. Проявлениями внутриутробного поражения головного мозга будут судороги, задержка нервно-психического и моторного развития, умственная отсталость, атаксия, дисфагия, тугоухость.

Вирус может привести к поражению глаз (рубцевание желтого пятна, пятнистое поражение сетчатки, катаракта), гипоплазии легких и множественным врожденным контрактурам. Лечение не разработано.

33.5. Профилактика

Большая часть ВУИ вызывается возбудителями, передающимися половым путем, поэтому медицинское образование и нравственное воспитание, исключение случайных половых связей – важнейшие мероприятия в их профилактике. К профилактическим мероприятиям у пациенток группы риска по развитию ВУИ также относятся подготовка к планируемой беременности; ограничение сексуальной активности во время беременности; соблюдение личной гигиены; ограничение контакта с животными; своевременное и адекватное лечение инфекционных заболеваний мочеполовой системы с соответствующим контролем эффективности проведенной терапии (II и III триместры беременности). Большое значение имеет лечение инфекции мочеполовой системы у женщин детородного возраста до наступления беременности.

В России при постановке на учет в женской консультации и в динамике наблюдения за беременной обязательны обследования на сифилис, токсоплазмоз, краснуху, вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию, обследование перед родами на наличие в родовых путях стрептококков группы В.

Рекомендуемая литература к главе 33

1. Акушерство для неонатологов и педиатров / под ред. М.В. Фомичева, Д.Ш. Бакурадзе. – СПб.: СпецЛит, 2023. – С. 256–320.
2. Балашова Е.Н., Васильев В.В., Вайнштейн Н.П. и др. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (клинические рекомендации) // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 68–87.
3. Иванов Д.О., Панченко А.С., Федорова Л.А. и др. Диагностика и лечение инфекции, специфичной для перинатального периода (Проект клинических рекомендаций для обсуждения неонатологами и педиатрами) // Педиатр. – 2024. – Т. 15, № 3. – С. 5–25.
4. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – Т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 215–279.
5. Шабалов Н.П. Общебиологическая проблема: закономерности и последствия перинатального инфицирования человека // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 26–31.

ГЛАВА 34

ВСКАРМЛИВАНИЕ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

34.1. Питание беременной и кормящей женщины

Средняя прибавка массы тела за период беременности должна составлять 10–12 кг. При этом около 5 кг прибавки приходится на плод, послед, околоплодную жидкость, 1–1,5 кг – на увеличение массы молочных желез, 0,5–1 кг – на увеличение массы матки и 4–4,5 кг – на прибавку непосредственно массы тела женщины за счет накопления подкожного жира, необходимого в последующем для обеспечения лактации. За 3–4 дня до родов масса тела резко падает (на 1–1,5 кг). Для суждения об адекватности прибавок массы тела необходимо в каждом конкретном случае учитывать исходную массу тела женщины до наступления беременности, рассчитав индекс массы тела (ИМТ):

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}.$$

Рекомендованный средний показатель прибавки массы тела во время беременности с учетом ИМТ до беременности представлен в табл. 34.1.

Малые прибавки массы тела в ходе беременности могут сопровождаться высоким риском задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР), что, с учетом концепции метаболического программирования, может иметь серьезные негативные последствия для последующего здоровья (см. гл. 1). Возможные последствия для ребенка и женщины может иметь недостаток в рационе беременной отдельных нутриентов (табл. 34.2).

Таблица 34.1

**Рекомендованный средний показатель прибавки массы
для беременных женщин с учетом индекса массы тела
до беременности**

[Institute of Medicine, 1990]

Значение ИМТ до беремен- ности	Категория	Оптимальные рекомендуемые прибавки массы тела во время беременности, кг
< 19,8	Дефицит массы тела	12,5–18
19,8–26,0	Нормальная масса тела	11,5–16
26,1–29,0	Избыточная масса тела	7–11,5
> 29,0	Ожирение	Не менее 6,8

Таблица 34.2

**Последствия недостатка в рационе беременной женщины
некоторых нутриентов**

[по: Воронцов И.М., Фатеева Е.М., 1998]

Дефицит	Для женщины	Для ребенка
Белково-энергетическая недостаточность	Преждевременные роды, снижение качества молока, уменьшение сроков лактации	Врожденные аномалии развития, низкая масса тела, риск генерализованных инфекций, анемия в грудном возрасте
Полиненасыщенные жирные кислоты	—	Нарушение роста и миелинизации нейронов; нарушение функций сетчатки со снижением остроты зрения
Витамин В ₁	Рвота и энцефалопатия	Моторные расстройства ЖКТ, метаболический ацидоз, отеки, беспокойство, бессонница
Витамин В ₆	Гестоз (рвота, тошнота)	Низкие показатели по шкале Апгар, рвота, диарея, задержка прибавки массы тела, судороги, микроцитарная анемия, фоточувствительность кожи, дерматозы
Витамин D	—	Гипокальциемия, недоразвитие зубной эмали в последующие годы

Дефицит	Для женщины	Для ребенка
Фолиевая кислота	—	Дефекты нервной трубки (головного и спинного мозга)
Цинк	Спонтанные аборт	Недостаточная масса тела при рождении, аномалии развития нервной трубки
Кальций	Преэклампсия и эклампсия, артериальная гипертензия, преждевременные роды	Недостаточная масса тела при рождении, гипокальциемия, судороги, рахит
Фтор	—	Кариес молочных зубов
Йод	—	Отставание в развитии, снижение интеллекта
Магний	Тремор и судороги, слабость родовой деятельности	Судороги
Медь	—	Мертворождение или ранняя неонатальная смерть; неврологические нарушения (дефектный синтез миелина, гипоплазия большого мозга или мозжечка); изменения сердечно-сосудистой системы (аневризмы, ломкость сосудов); изменения скелетного матрикса (аномальное строение коллагена, эластина); замедление роста

Во второй половине беременности потребность женщины в основных ингредиентах и энергии увеличивается, что требует повышения калорийности рациона на 300 ккал за счет дополнительного введения белка (10–15 %), жира (20–30 %), углеводов (40–50 %). Возможно использование продуктов, специально разработанных для беременных и кормящих женщин, характеризующихся сбалансированным составом макро- и микронутриентов. Следует помнить, что беременная женщина не должна «питаться за двоих»: избыточные прибавки массы тела во время беременности (равно как и

ожирение на момент зачатия) увеличивают риск рождения ребенка, крупного для срока гестации, и формирования у него избыточной массы тела или ожирения в дальнейшем. Рекомендации по питанию во время беременности и кормления грудью приведены в табл. 34.3.

Таблица 34.3

**Рекомендации по питанию во время беременности
и кормления грудью**

[Практические аспекты педиатрической диетологии, 2008]

- Следует проводить мониторинг увеличения массы тела в течение длительного времени с учетом ИМТ до беременности, потребление энергии должно быть скорректировано, чтобы достигнуть адекватного прироста массы тела при беременности.
- Женщины должны получать здоровую смешанную диету (пищевая пирамида, пищевой круг). В период беременности не должны применяться диеты для снижения веса.
- Беременные женщины должны пить много воды.
- Беременные и кормящие женщины не должны потреблять алкогольные напитки и запрещенные препараты, курить, им также следует ограничить потребление кофеина.
- Беременные женщины не должны потреблять сырые или недоваренные яйца и непастеризованные молочные продукты. Мясо и домашняя птица должны быть полностью термически обработаны, фрукты и овощи следует мыть перед потреблением.
- В период беременности и грудного вскармливания рекомендуются аэробные, но не утомительные нагрузки.
- Беременные женщины должны получать добавки с фолиевой кислотой, йодом, железом, а также с другими критически важными микроэлементами в адекватных дозировках, в зависимости от индивидуального или регионального риска.
- Беременные и кормящие женщины должны регулярно получать с пищей докозагексаеновую кислоту (в среднем по крайней мере 200 мг/сут), что может быть достигнуто при употреблении морской рыбы 1–2 раза в неделю, включая жирную рыбу, или за счет применения обогащенных продуктов/добавок.

Особое значение для нормального внутриутробного развития, предотвращения развития дефектов нервной трубки (ДНТ) имеет фолиевая кислота (витамин В₉). ДНТ представляют собой гетерогенную группу врожденных пороков, которые возникают в первые недели эмбрионального развития и являются результатом нарушения процесса нейруляции (закрытие нервной складки и нейропор с формированием нервной трубки). Коварство этого нарушения связано с тем, что процесс закрытия нервной трубки завершается в течение 28 дней (закрытие происходит на 21–28-й день) после зачатия, когда женщина может даже не догадываться о своей беременности. Если трубка не закрывается, формируется порок (*spina bifida*). Прием фолиевой кислоты до и во время беременности в количестве 400 мкг/сут снижает частоту развития не только ДНТ, но и аномалий эмбриогенеза мозга, сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной системы, образования расщелины верхнего неба, дефектов конечностей, дефектов больших артерий и омфалоцеле.

Безопасных доз алкоголя во время беременности не существует, что связано с индивидуальной чувствительностью к алкоголю. Внутриутробное воздействие алкоголя повышает риск самопроизвольного аборта, приводит к ЗВУР плода, может вызвать фетальный алкогольный синдром, а также ряд физических и когнитивных нарушений. Согласно критериям Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США, фетальный алкогольный синдром диагностируется при наличии 3 лицевых отклонений (сглаженный носогубный желобок, тонкая верхняя губа и короткие глазные щели); дефицита длины и массы тела при рождении; нарушений со стороны ЦНС (микроцефалия; поведение существенно ниже ожидаемого от индивидуума данного возраста, школьного обучения или обстоятельств); подтверждении употребления матерью алкоголя во время беременности.

34.2. Терминология

Грудное (естественное) вскармливание – вскармливание при непосредственном прикладывании ребенка к груди биологической матери. При этом обеспечиваются включение специфического процесса сосания из молочной железы, полная внутриспарная совместимость (мать – ребенок), тактильный и эмоциональный контакты.

Отдельно выделяют **неполное («псевдоестественное») грудное вскармливание**:

- вскармливание кормилицей;
- вскармливание сцеженным нативным материнским молоком;
- вскармливание термически обработанным (пастеризованным) материнским молоком;
- вскармливание донорским молоком.

Исключительно грудное вскармливание – младенец получает только грудное молоко своей биологической матери и никаких других жидкостей или твердых веществ, за исключением капель или сиропов, состоящих из витаминов, минеральных добавок или лекарств.

Преимущественно грудное вскармливание – ребенок получает грудное молоко и докорм молочными смесями (формулами) с ложки или из чашки (до 100 мл/сутки) нерегулярно или прикорм до 30 мл/сутки с ложки.

Смешанное вскармливание – сочетание грудного вскармливания и молочных смесей, которые ребенок получает из соски. В этом случае смеси в рационе ребенка представляют собой **докорм**. Кроме смесей, докорм может проводиться донорским грудным молоком (при наличии).

Искусственное вскармливание – питание из бутылочки молочными смесями вместо грудного молока.

Свободное вскармливание – вскармливание по требованию, когда ребенок получает грудное молоко, регулируя по

требованию время кормления и количество молока. Целесообразно у детей первых 1,5–2-х месяцев жизни.

Регламентированное вскармливание – вскармливание, при котором режим, кратность и объем питания регламентируются врачом с учетом индивидуальных потребностей и особенностей ребенка.

«Знаковое, или символическое» грудное вскармливание – прикладывание к груди как форма психологической защиты и поддержки ребенка вне задач его пищевого обеспечения, иными словами – такое прикладывание к груди, при котором из груди ничего или почти ничего не высасывается и, соответственно, не может учитываться даже как минимальное энергетическое обеспечение. Может применяться у тяжело больных, недоношенных детей.

34.3. Физиология лактации

Лактация – процесс образования и выделения молока в молочной железе кормящей матери.

Молочная железа состоит из сегментов, разделенных соединительнотканными перегородками на дольки и ацинусы. Каждый сегмент содержит до 100 мельчайших пузырьков, от которых отходят каналы, впадающие в выводной млечный проток своего сегмента. Протоки открываются отверстиями в области соска, где много нервных окончаний. Размеры и форма соска индивидуальны, так же как и размеры и форма молочных желез, что не влияет на объем образующегося молока и его выведение. Вокруг соска находится ареола, на которой видны маленькие припухлости – железы, вырабатывающие маслянистую жидкость со специфическим запахом, после рождения этот запах становится обонятельным ориентиром для младенца. Околососковая область также богата рецепторами, стимуляция которых во время кормления ребенка приводит к увеличению лактации. Молочная железа интенсивно развивается у девочек в пубертатный период, но наибольшего

развития достигает во время беременности и после родов. В период беременности под влиянием эстрогенов и прогестерона секреторная ткань железы разрастается, протоки начинают ветвиться и на концах образуются альвеолы.

Выделяют 5 основных *фаз секреторного цикла в молочной железе*: поглощение секреторной клеткой компонентов-предшественников молока из крови и тканевой жидкости; внутриклеточный синтез сложных молекул; формирование гранул или капель секрета; их переход в апикальную часть клетки; выход секрета в просвет альвеолы.

Лактация происходит в результате действия различных гормонов и рефлексов. Основными регуляторами эффективной лактации являются гормоны: пролактин (гормон передней доли гипофиза) и окситоцин (гормон гипоталамуса).

Пролактин стимулирует секрецию молока. Раздражение соска и околососковой области при сосании рефлекторно активизирует выработку пролактина, который продолжает выделяться и после кормления, обеспечивая непрерывную секрецию молока и подготавливая наполнение груди к следующему кормлению. Особенно интенсивно пролактин выделяется гипофизом в ночные часы, в связи с этим ночные кормления увеличивают количество молока.

Чем больше ребенок сосет грудь, тем больше молока она производит, и, наоборот, чем меньше ребенок сосет, тем меньше молока вырабатывает грудь. Если у женщины – близнецы и она кормит обоих, в ее молочной железе будет вырабатываться молоко в количестве, которое необходимо обоим детям. В молочной железе вырабатывается столько молока, сколько требует ребенок. Если мать хочет увеличить количество молока, вырабатываемого молочными железами, то лучший способ – это кормить ребенка грудью дольше и чаще: более долгое и частое кормление приводит к увеличению количества молока. Напротив, давление остаточного молока на клетки молочной железы снижает секрецию.

Кроме влияния на процесс грудного вскармливания пролактин формирует так называемый материнский инстинкт –

когда мама всеми силами старается заботиться о ребенке, оберегать его и любить. Еще одна функция пролактина – подавление овуляции, и у многих женщин во время лактации отмечается лактационная аменорея, предохраняющая их от следующей беременности (в первые полгода лактации вероятность наступления беременности ниже, чем после 6 месяцев от начала грудного вскармливания). Условием лактационной аменореи является наличие не менее двух ночных кормлений.

Второй рефлекс, регулирующий лактацию, – **рефлекс окситоцина**, или рефлекс выброса молока. В вырабатывающих молоко долях молочной железы и вдоль стенок протоков находятся клетки-миоэпителиоциты. Когда ребенок начинает сосать молоко, тактильные ощущения, испытываемые матерью, запускают механизм выработки гормона окситоцина. Окситоцин поступает в кровеносные сосуды молочной железы и стимулирует сокращение миоэпителиоцитов. Молоко из альвеол поступает по протокам в млечный синус, иногда – вытекает наружу. Окситоцин вырабатывается значительно быстрее, чем пролактин: он стимулирует поступление молока в молочные железы для данного кормления.

Рефлекс окситоцина более сложен, чем рефлекс пролактина. На него могут оказывать влияние мысли, эмоции и чувства матери. Если мать с любовью думает о своем ребенке или слышит его плач, ее гипоталамус вырабатывает окситоцин. В этом случае она чувствует «распирание» в груди, и при этом молоко может самопроизвольно вытекать из груди. Тормозить рефлекс выделения молока могут беспокойство, страх, боль, особенно если эту боль ей доставляет кормление грудью. Таким образом, если женщина испытывает положительные эмоции и она уверена, что может кормить грудью, то молоко у нее прибывает хорошо. Если же она сомневается в своей способности, ее волнения могут остановить процесс прибывания молока. Еще одним важным эффектом окситоцина является то, что он вызывает сокращение матки после родов и способствует уменьшению длительности послеродовых выделений.

Для запуска нейроэндокринных механизмов регуляции лактации необходимо первое прикладывание ребенка к груди матери провести как можно раньше после родов, когда рефлексы ребенка и чувствительность области соска и ареолы наиболее высоки. В табл. 34.4 перечислены факторы, позитивно и негативно влияющие на лактацию.

Таблица 34.4

Факторы, влияющие на лактацию

Усиливают лактацию	Тормозят лактацию
▪ убежденность матери в необходимости грудного вскармливания, ▪ мысли о любимом ребенке, ▪ контакты «кожа к коже», «глаза в глаза» при кормлении, ▪ голодный крик ребенка (слуховая стимуляция), ▪ вид голодного ребенка (зрительная стимуляция), ▪ запах ребенка (обонятельная стимуляция), ▪ частые прикладывания к груди матери, ▪ ночные кормления грудью, ▪ полное опорожнение молочных желез	▪ физическая усталость, ▪ стресс, ▪ боль, ▪ волнение, тревога, ▪ отрицательные эмоции, депрессия, ▪ болезни, ▪ редкие прикладывания к груди, ▪ неполное опорожнение молочных желез

Лактационный криз – временное уменьшение выделения грудного молока, возникающее без видимых причин и сопровождающееся беспокойством ребенка, урежением стула. Лактационные кризы могут быть связаны с повышением аппетита ребенка, неравномерными темпами нарастания его энергетических потребностей, материнскими факторами (гормональная перестройка после родов). Следует иметь в виду, что лактационный криз – явление физиологическое и функциональное, отражающее адаптацию организма матери после родов. Лактационные кризы обычно возникают на 3–6-й неделе, а затем на 3–4-м, а иногда и на 7–8-м месяцах кормления. Их периодичность составляет около 1,5 месяцев. Длительность транзиторной гипогалактии при кризе – около

3–4 дней, редко 6–8 дней. Для здорового ребенка лактационные кризы опасности не представляют при условии адекватного контроля за состоянием ребенка, в том числе за антропометрическими показателями, частотой стула и мочеиспускания. В этот период необходимо рекомендовать частые прикладывания ребенка к груди, при этом объем лактации быстро восстанавливается. Задача врача состоит в том, чтобы заранее предупредить мать о возможности возникновения лактационных кризов и обеспечить правильную тактику в период их развития. Если же лактационный криз становится ошибочной причиной диагностики гипогалактии, то необдуманное введение искусственных молочных смесей может способствовать быстрому подавлению лактации и ребенок переводится вначале на смешанное, а затем на искусственное вскармливание.

34.4. Разновидности, состав, свойства грудного молока и преимущества грудного вскармливания

34.4.1. Разновидности грудного молока

В зависимости от сроков лактации грудное молоко подразделяется на молозиво (1–5-е сутки после родов), переходное молоко (4–15-е сутки после родов) и зрелое молоко (с 16–20-х суток после родов до окончания лактации).

Молозиво – вязкая жидкость желтоватого цвета, образующаяся в последние дни беременности и выделяемая молочными железами в первые дни после родов. Имеет большую энергетическую ценность и содержит мало жидкости. Энергетическая ценность молозива в 1-й день жизни составляет в среднем 1500 ккал/л, уменьшаясь к 5 дню до 700 ккал/л. Основная функция молозива заключается в обеспечении благоприятного течения адаптации новорожденного ребенка к новым условиям жизни и новому типу питания. В составе молозива присутствуют легко усвояемые белки, главным образом альбумины и глобулины, а также антиоксиданты,

витамин А в высокой концентрации. Кроме того, в большом количестве содержатся иммунные факторы, такие как IgA, лактоферрин, лейкоциты, нейтрофилы и лимфоциты. За счет наличия данных факторов молозиво обеспечивает защиту от инфекции и аллергии. Молозиво обладает слабительным эффектом, способствуя удалению мекония, уменьшая выраженность желтухи. Содержащиеся в молозиве факторы роста способствуют созреванию кишечника, предотвращают пищевую непереносимость. Белки молозива способны в неизменном виде проникать через слизистую оболочку кишечника в кровь ребенка. Очень важно, чтобы ребенок получал молозиво в течение первых дней жизни. Оно содержит все, что необходимо детям до тех пор, пока не появится переходное и зрелое молоко. Отсутствие прикладываний к груди в первые дни жизни или кормление искусственными смесями до того, как ребенок получит молозиво, представляет серьезную опасность для здоровья новорожденного.

В *переходном молоке* постепенно снижается количество белка, солей натрия, калия, иммуноглобулинов, витаминов А и Е, возрастает содержание жиров, углеводов и витаминов группы В. В переходном молоке жидкости больше, чем в молозиве.

Об успешной лактации будет свидетельствовать увеличение количества молока, молочные железы становятся налитыми, тяжелыми. Часто этот процесс характеризуют словами «молоко прибыло». Энергетическая ценность *зрелого молока* составляет в среднем 67 ккал/100 мл. Для обозначения изменения состава зрелого молока и его свойств в течение одного кормления используют термины «раннее» и «позднее» молоко.

Раннее («переднее») молоко — это молоко, вырабатываемое в начале кормления. Оно имеет голубоватый оттенок и в сравнении с молоком «задним» содержит больше жидкости и лактозы.

Позднее («заднее») молоко – это молоко, вырабатываемое в конце кормления. Позднее молоко по цвету более белое, потому что в нем больше жира, оно более густое и вязкое. Этот жир является источником энергии при грудном вскармливании. В первых порциях молока содержится больше грелина, стимулирующего аппетит, а в последующих – лептина – гормона насыщения. Очень важно не прерывать сосание ребенка слишком рано, пока он не насосался не только «переднего», но и «заднего» молока. При вялом сосании и при отсутствии рефлекса молокоотдачи ребенок будет получать только бедное жиром «переднее» молоко. При сцеживании молока из груди в основном выделяется «переднее» молоко, и ребенок может недополучить необходимой энергии. Существенно меняется концентрация нутриентов и в зависимости от техники сцеживания молока из груди при ручном сцеживании, сцеживании ручным или электрическим молокоотсосом.

34.4.2. Химический состав грудного молока в сравнении с составом коровьего молока и молочных смесей

В грудном молоке 87–90 % воды. Вот почему здоровому ребенку на грудном вскармливании не нужно дополнительное питье в первые 4–6 месяцев жизни. Состав грудного молока динамичен, меняется на протяжении лактации, в течение суток и на протяжении одного кормления, адаптируясь к потребностям ребенка, а также оказывая своего рода «обучающее» действие: например, различия в концентрации гормонов, регулирующих аппетит, в первых и последних порциях грудного молока, «обучают» ребенка регулировать объем потребляемой пищи. Состав грудного молока после преждевременных родов отличается более высоким содержанием нутриентов, однако этого увеличения все равно недостаточно для покрытия потребностей недоношенного младенца, поэтому для сохранения грудного вскармливания у недоношенных

младенцев применяют так называемые фортификаторы, дополнительно обогащающие сцеженное грудное молоко необходимыми нутриентами. Грудное молоко существенно отличается по составу от молока других видов млекопитающих, а также от искусственных смесей. Из примерно 400 идентифицированных компонентов грудного молока при создании молочных смесей в настоящее время в состав молочных смесей дополнительно вводится лишь около 40 компонентов. В этой связи термин «заменители материнского молока» некорректен и не должен использоваться, так как такие смеси просто не могут быть созданы. Разница между женским, коровьим молоком и молочными смесями приведена в табл. 34.5.

Таблица 34.5

Состав грудного молока, адаптированной детской молочной смеси, коровьего молока и неадаптированной детской молочной смеси (средние величины на 100 мл)

[по: Department of Health, United Kingdom, 1994]

Компонент	Зрелое грудное молоко	Адаптированная молочная смесь*	Коровье молоко	Неадаптированная молочная смесь домашнего приготовления**
Энергия, ккал	67	60-75	66	63
Белок, г	1,3	1,2–1,95	3,2	2,1
Жир, г	4,2	2,1–4,2	3,9	2,5
Углеводы, г	7	4,6–9,1	4,6	8,0
Натрий, мг	15	13-39	55	36
Кальций, мг	35	59	120	75
Фосфор, мг	15	16,3–58,5	92	60
Железо	76***	325–975***	60	39
Витамин А	60	39–117	35	23
Витамин С	3,8	5,2	1,8	1,2
Витамин D	0,01	0,65–1,63	0,08	0,05

Примечания: *допустимый диапазон, одна величина указывает минимальные допустимые значения; **для детских питательных смесей домашнего приготовления ВОЗ рекомендует следующий рецепт: вскипятить 70 мл воды; добавить 130 мл кипяченого коровьего или козьего молока, чтобы получить 200 мл смеси; добавить 1 чайную ложку без верха (5 грамм) сахара; ***всасывание железа из грудного молока составляет 50–70 %, из детской молочной смеси – 10 %.

Белки. Женское молоко имеет самое низкое содержание белка по сравнению с молоком других животных и искусственными смесями (в среднем 1,15 г/100 мл). Таким образом, любое другое питание приводит к избыточному поступлению белка в организм. Известно, что избыток белка в рационе ребенка первого года жизни ведет к повышенной нагрузке на почки, избыточным прибавкам массы тела, риску развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома в последующие годы. Количество белка в грудном молоке уменьшается по мере лактации, чем обусловлено замедление роста ребенка первого года жизни.

Значительная часть белков женского молока представлена иммуноглобулинами и другими сывороточными белками, не подвергающимися гидролизу и не содержащимися ни в искусственных смесях, ни в коровьем молоке: лизоцимом, лактоферрином, ферментами, факторами роста, гормонами.

Содержание сывороточных белков в грудном молоке составляет как минимум 70 % на протяжении всего первого года лактации. В коровьем и козьем молоке соотношение содержания сывороточных белков к содержанию казеина составляет 20:80, что прямо противоположно таковому соотношению в молоке грудном – это одна из причин, по которой молоко животных не должно использоваться в питании детей первого года жизни ни в цельном, ни в разведенном виде. В современных адаптированных детских молочных смесях относительное содержание сывороточных белков составляет как минимум 60 %. Высокая усвояемость белков женского молока обусловлена преобладанием сывороточной фракции, наличием протеолитических ферментов, которые начинают гидролизовать белки уже в желудке у младенца, а также механизмом пиноцитоза (способностью всасывания белка, не подвергнутого гидролизу) в первые месяцы жизни.

Сыворотка человеческого молока представлена в основном человеческим α -лактальбумином, который является активным компонентом галактазилтрансферазы – фермента,

катализирующего в грудной железе синтез лактозы. Верифицированы противоопухолевые свойства как самого α -лактальбумина, так и выделенного из грудного молока белково-липидного комплекса (α -лактальбумин + олеиновая кислота), который получил название HAMLET (Human Alpha-lactalbumin Made LEthal to Tumor cells – человеческий α -лактальбумин, смертельный для опухолевых клеток). Этот комплекс обладает селективной проапоптотической активностью против 50 типов раковых клеток. Белковый компонент сам по себе не является цитотоксическим, но участвует в транспорте цитотоксического вещества – олеиновой кислоты через мембрану опухолевой клетки. Кроме того, у HAMLET обнаружена антибактериальная активность. Основной белок коровьего молока – β -лактоглобулин, не имеющий аналогов среди белков женского молока и способный вызывать аллергическую реакцию у склонных к аллергии детей.

Небелковый азот женского молока (25–30 %) представлен в виде мочевины, мочевой кислоты, аммиака, креатинина, свободных аминокислот, нуклеиновых кислот, нуклеотидов, карнитина, аминокислот. Небелковый азот необходим для синтеза заменимых аминокислот (азот мочевины), роста и дифференцировки органов и тканей (таурин). Таурин грудного молока стимулирует рост, развитие и дифференцировку сетчатки глаза, нервной ткани, надпочечников, эпифиза, гипофиза, слухового нерва; участвует в конъюгации желчных кислот, улучшает всасывание липидов; обладает мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием; участвует в осморегуляции, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов; влияет на сократительную способность миокарда. Дети грудного возраста не способны синтезировать таурин, в отличие от взрослых, поэтому для них эту аминокислоту принято считать незаменимой. Коровье молоко значительно уступает женскому по содержанию таурина и ряда других свободных аминокислот, что учитывается при создании современных детских молочных смесей.

Нуклеотиды – биополимеры, предшественники ДНК и РНК, низкомолекулярные соединения, состоящие из азотистых оснований. В организме человека синтез нуклеотидов ограничен, требует больших энергозатрат и возможен только в некоторых тканях. Наличие нуклеотидов в пище – это практически единственная возможность их поступления в организм человека. Они способствуют созреванию иммунной системы и участвуют в формировании иммунного ответа. Кроме того, нуклеотиды способствуют росту и делению клеток, являясь универсальным источником энергии. Содержание нуклеотидов в женском молоке 4–70 мг/100 мл, в смесях – вариабельно.

Жиры. Жиры являются наиболее изменчивым компонентом из всех компонентов молока. Содержание жира постепенно увеличивается с 2 г/100 мл в молозиве до 4–4,5 г/100 мл в зрелом молоке, а затем снова уменьшается к окончанию срока лактации (после 1,5 лет). Наблюдаются суточные колебания жиров с максимумом, регистрируемым поздним утром и непосредственно после полудня. Кроме того, концентрация жира изменяется и в течение одного кормления: к концу кормления молоко в 4–5 раз жирнее, чем в начале. Считается, что повышение содержания жира в конце кормления действует как регулятор насыщения, поэтому нельзя произвольно регулировать длительность кормления. На содержание жиров в женском молоке оказывает непосредственное влияние диета матери. Чем больше жиров в меню матери, тем большее количество жиров будет находиться в грудном молоке. При «жирном» стуле и диспепсии у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, коррекция рациона матери (снижение жирности употребляемых продуктов) может уменьшить выраженность данных симптомов.

Жир в грудном молоке состоит из триглицеридов (глицерол и жирные кислоты), на долю которых приходится 88 %, холестерина, фосфолипидов и свободных жирных кислот (12 %). В женском молоке отмечается высокая концентрация холестерина от 90–410 мг/л в молозиве и до 160–200 мг/л

в зрелом молоке. Холестерин используется для построения клеточных мембран, нервной ткани, синтеза витаминов, в том числе и витамина D, стероидных гормонов, сурфактанта, желчных кислот и других биологически активных веществ. Особая роль принадлежит полиненасыщенным жирным кислотам – линолевой кислоте (ω -6-жирная кислота) и линоленовой кислоте (ω -3-жирная кислота). Они являются компонентами фосфолипидов головного мозга и фоторецепторов сетчатки глаза, регулируют синтез тромбоксана, агрегацию тромбоцитов. По содержанию этих кислот женское молоко в 4 раза превосходит коровье, а содержание их в различных смесях сильно отличается.

Жиры – основной источник энергии для ребенка (50 % суточной потребности). Причем дети начинают употреблять такой высокожирный продукт, как грудное молоко, в то время, когда секреция панкреатической липазы и эффективность соединения солей желчи еще недостаточно зрелы. Незрелость этих функций компенсируется язычной и желудочной липазами, а также присутствием в грудном молоке неактивной липазы, которая активируется солями желчи в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Все эти три компонента взаимодействуют между собой, что позволяет эффективно расщеплять жиры. Введение же в рацион ребенка коровьего молока или смеси на его основе, которые не содержат липазы, делает этот механизм намного менее эффективным, что способствует нарушению всасывания жиров и жирорастворимых витаминов.

Структурной единицей липидной фракции грудного молока являются жировые глобулы. Центральная часть глобул представлена триглицеридами, составляющими 95–98 %, остальные 2 % приходятся на трехслойную липидно-белковую мембрану жировых глобул молока, обладающую определенной степенью текучести. Мембрана имеет толщину всего несколько нанометров, а сами глобулы достигают в диаметре нескольких микрометров. Роль мембран жировых глобул молока

в энергетическом обеспечении минимальна, однако составляющие ее компоненты выполняют важные функции в развитии головного мозга, периферической нервной системы, иммунной системы, становлении кишечной микробиоты и др.

Углеводы. Углеводы грудного молока состоят из лактозы (90 %) и олигосахаридов (прежнее название: бифидус-фактор), моносахаридов (10 %). Лактоза – углевод, содержащийся только в молоке, и женское молоко содержит наивысшие ее концентрации. Лактоза – специфический продукт питания в младенчестве, так как фермент, расщепляющий лактозу, – лактаза – обнаруживается только у детенышей большинства млекопитающих.

Лактоза обеспечивает около 40 % энергетических потребностей ребенка. Образующаяся при расщеплении лактозы галактоза является составной частью галактолипидов ЦНС. Неусвоенная лактоза переходит в толстую кишку, где в результате ферментации под действием присутствующих там бактерий превращается в жирные кислоты с короткой цепью и лактат, которые, в свою очередь, всасываются и вносят свой вклад в образование энергии, а также уменьшают показатель pH в толстой кишке, улучшая всасывание кальция.

Олигосахариды грудного молока – это третий по величине компонент грудного молока после лактозы и жиров. Содержание олигосахаридов варьирует от 20–25 г/л в молозиве до 10–15 г/л в зрелом молоке. Олигосахариды грудного молока представляют собой сложные молекулы, в состав которых входят глюкоза, галактоза, фукоза, сиаловая кислота, N-ацетилглюкозамин и другие компоненты; синтезируются в молочных железах в зависимости от материнского генотипа. Они не перевариваются в тонкой кишке; достигнув просвета толстой кишки, активно метаболизируются микрофлорой, поддерживая рост преимущественно бифидо- и лактобактерий. Образующиеся метаболиты препятствуют росту патогенной микрофлоры, являются энергетическим субстратом для

колоноцитов, участвуют в поддержании водно-электролитного равновесия и минерального обмена в организме, стимулируют перистальтику, модулируют местные иммунные реакции. Более высокое содержание бифидо- и лактобактерий в стуле детей на грудном вскармливании по сравнению с искусственным связывают, прежде всего, с наличием в женском молоке олигосахаридов и лактозы. Действие олигосахаридов обеспечивает максимальную защиту ребенка, находящегося на грудном вскармливании, от различных патогенов за счет антиадгезивных и антимикробных свойств; поддержания целостности кишечного барьера; снижения продукции провоспалительных цитокинов; прямого иммуномодулирующего влияния; действия на иммунные клетки; влияния на экспрессию генов. В некоторые искусственные смеси сравнительно недавно начали добавлять олигосахариды, структурно идентичные олигосахаридам грудного молока.

Витамины. Содержание витаминов в грудном молоке может изменяться в зависимости от рациона матери, но почти всегда соответствует потребностям ребенка (за исключением витамина D). Ребенок, получающий исключительно грудное вскармливание до 6 месяцев, а затем своевременный и адекватный прикорм при сохранении вскармливания грудью, не нуждается ни в каких витаминных добавках. В коровьем молоке содержание витаминов А, С, фолиевой и никотиновой кислот ниже, чем женском. В смеси витамины добавляют искусственно, их спектр, концентрации и усвояемость в разных смесях варьируют.

Минеральные вещества. Содержание минеральных веществ в грудном молоке полностью удовлетворяет потребности ребенка. В коровьем молоке и в молочных смесях концентрация солей выше, что создает повышенную нагрузку на почки ребенка и требует введения в рацион дополнительного питья. Концентрация кальция в грудном молоке меньше, чем в коровьем, но он более эффективно всасывается благодаря

оптимальному соотношению кальций:фосфор (2:1). Содержание железа в грудном молоке относительно невысокое, всасывание железа из грудного молока выше, чем из смесей. Высокая биодоступность железа грудного молока обусловлена наличием в молоке лактоферрина и адекватных количеств меди и цинка.

34.4.3. Клеточные, иммунологические и другие биологически активные компоненты грудного молока

Женское молоко представляет собой нечто большее, чем простая комбинация питательных веществ; это живая субстанция высокой биологической сложности, выполняющая как активную защитную, так и иммуномодулирующую функции. Оно не только обеспечивает уникальную защиту от инфекций и аллергии, но также стимулирует развитие собственной иммунной системы ребенка, включая переключение иммунного статуса после рождения в сторону защитного фенотипа с преобладанием активности Т-хелперов 1-го типа. В молозиве и грудном молоке содержится ряд защитных факторов (табл. 34.6). Их действие усиливается за счет присутствия в грудном молоке бактерий. Большинство гуморальных противoinфекционных факторов грудного молока разрушаются при нагревании до 50 °С. Значительное количество клеток, полученных из грудного молока, передается младенцу и приводит к более эффективному созреванию иммунитета слизистой оболочки и/или системного иммунитета. Перечисленные биоактивные компоненты грудного молока повышают иммунитет у младенцев в течение первых лет жизни, в том числе за счет передачи факторов активного иммунитета.

Биологически активные компоненты грудного молока и их функции
[по: Неонатология, 2023; Михеева И.Г. и др., 2024; с дополн.]

Защитные противoinфекционные факторы
▪ Все классы иммуноглобулинов с преобладанием секреторного IgA ▪ Лактоферрин – конкурентно связывает железо по отношению к патогенным бактериям ▪ Лизоцим ▪ Компоненты комплемента ▪ Моноциты/макрофаги ▪ Нейтрофилы ▪ Т- и В-лимфоциты ▪ Интерфероны ▪ Цитокины ▪ Лакто- и миелопероксидазы ▪ Олигосахариды ▪ HAMLET-комплекс ▪ Гаптокоррин ▪ Протеины мембраны глобулы молочного жира ▪ Цистеин ▪ Противовирусные муцины
Эндокринные факторы и регуляторы метаболизма
▪ Пролактин, окситоцин, ТТГ, АКТГ, СТГ ▪ Рилизинг-факторы тиреотропина, гонадотропина, гормона роста ▪ Тироксин и трийодтиронин, кальцитонин ▪ Паратиреоидный гормон ▪ Кортикостероиды, прогестерон, эстрогены и их метаболиты ▪ Инсулин ▪ Гастроинтестинальные гормоны и регуляторные пептиды – бомбезин, нейротензин, мотилин, соматостатин, лептины и др. ▪ β-эндорфины – обезболивание во время сосания и кормления грудью (в т. ч. за счет эндогенных β-эндорфинов, вырабатываемых ребенком) ▪ Простагландины и другие эйкозаноиды ▪ Микроэлементы ▪ Витамины и витаминоподобные соединения, в том числе карнитин
Факторы роста и дифференцировки тканей
▪ Стволовые клетки ▪ Эпидермальный фактор роста ▪ Фактор роста эндотелия сосудов ▪ Гормон роста ▪ Фактор роста нервов ▪ Инсулиноподобный фактор роста 1

▪ Таурин – фактор развития сетчатки, головного мозга ▪ Лактоферрин – фактор роста энтероцитов ▪ Нуклеотиды – рост и дифференцировка энтероцитов, формирование ДНК, РНК ▪ Простагландины и другие эйкозаноиды – формирование головного мозга, органа зрения, мембран клеток, формирование иммунитета, рост и дифференцировка тонкой кишки ▪ Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор ▪ Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты ▪ Остеопонтин ▪ Эритропоэтин ▪ Холестерин ▪ Полиамины ▪ Интерлейкины ▪ Интерфероны ▪ Фактор активации тромбоцитов ▪ МикроРНК
Ферменты грудного молока
▪ Амилаза – переваривание полисахаридов ▪ Липаза (активируемая солями желчных кислот) – расщепление жиров (триглицеридов) ▪ Протеазы – расщепление белков ▪ Ксантин-оксидаза – содержит железо, молибден ▪ Глутатионпероксидаза – содержит селен ▪ Щелочная фосфатаза – содержит цинк и магний ▪ Антипротеазы – защита биоактивных компонентов-ферментов
Противовоспалительные вещества
▪ Каталаза – катализирует разложение перекиси водорода ▪ α-токоферол, цистеин, аскорбиновая кислота – поглощение радикалов кислорода ▪ Гистаминаза – разрушает гистамин ▪ Арилсульфатаза – расщепляет лейкотриены ▪ α1-антитрипсин – нейтрализуют ферменты, участвующие в воспалительном процессе
Иммуномодулирующие факторы
▪ Растворимые CD14 ▪ Растворимые toll-подобные рецепторы ▪ Трансформирующий фактор роста β и другие цитокины ▪ Остеопонтин ▪ Лактоферрин ▪ Олигосахариды

Антиоксидантные факторы	
▪ Инозитол ▪ Витамин Е ▪ β-каротин ▪ Лактоферрин	
Формирование кишечной микробиоты	
▪ Олигосахариды – пребиотики ▪ Бифидо- и лактобактерии грудного молока – пробиотики	

Стволовые клетки. В грудном молоке были обнаружены полипотентные и плюрипотентные стволовые клетки, гемопоэтические стволовые клетки, стволовые клетки молочной железы, мезенхимальные стволовые клетки, клетки-предшественники нейронов и миоэпителиальные клетки-предшественники. Число стволовых клеток выше в зрелом молоке по сравнению с молозивом. Число стволовых клеток, поступающих в организм младенца, находящегося на грудном вскармливании, ежедневно, может достигать миллиардов. После прохождения через ЖКТ и попадания в кровоток эти клетки иммигрируют в различные органы и дифференцируются в функциональные клетки, что было названо материнским микрохимеризмом. Специфические стволовые клетки, полученные из грудного молока, обнаруживаются в тимусе, печени, поджелудочной железе, головном мозге, костном мозге, селезенке, тканях кишечника и легких ребенка, дифференцируясь в последующем. Перспективной представляется возможность использования стволовых клеток, полученных из грудного молока, при трансплантации.

Клетки врожденного иммунитета. При рождении иммунитет новорожденного отличается от иммунной системы взрослого человека, что подвергает младенца повышенному риску инфекционного заболевания. Однако грудное вскармливание идеально подходит для удовлетворения потребностей, связанных с установлением баланса между борьбой с инфек-

циями и толерантностью к безвредным соединениям окружающей среды. Помимо стволовых клеток, грудное молоко содержит моноциты/макрофаги, нейтрофилы, естественные киллеры (NK-клетки), лимфоидные клетки врожденного иммунитета. Эти клетки обеспечивают иммунитет новорожденных благодаря своей способности вырабатывать биоактивные молекулы, такие как лактоферрин, лизоцим, олигосахариды, цитокины и др. В-лимфоциты дополняют эти биоактивные молекулы, вырабатывая иммуноглобулины. Доля лейкоцитов в молозиве значительно выше, чем в переходном молоке и в зрелом молоке.

Среди всех клеток грудного молока 80 % приходится на макрофаги, которые являются профессиональными антигенпредставляющими клетками и, следовательно, играют важную роль в процессе активации адаптивного иммунитета. Значительное присутствие макрофагов в грудном молоке обусловлено их высокой фагоцитарной активностью. Они способны спонтанно вырабатывать гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор при воздействии компонентов грудного молока, а попадая на слизистую оболочку ЖКТ грудного ребенка, участвуют в созревании его иммунной системы, не вызывая воспаления.

Нейтрофилы грудного молока, будучи более активными и подвижными по сравнению с нейтрофилами новорожденного, компенсируют недостаточную функцию нейтрофилов последнего, участвуют в активном иммунном ответе у младенцев. Во время грудного вскармливания относительная медиана частоты нейтрофилов в общем количестве лейкоцитов значительно увеличивалась от молозива к зрелому молоку.

NK-клетки составляют в среднем 0,5 % лейкоцитов, полученных из молозива, 1,3 % клеток переходного грудного молока и 2 % клеток зрелого грудного молока. NK-клетки мигрируют в молочную железу из лимфатических сосудов и системного кровообращения. Данные клетки играют роль не

только в защите ЖКТ младенца, но и молочной железы матери от инфекции.

Т-лимфоциты. Как ключевые участники адаптивного иммунитета, лимфоциты составляют 5–10 % всех лейкоцитов грудного молока, причем на Т-лимфоциты приходится более 80 % от всех лимфоцитов, тогда как на В-клетки – лишь 4–6 %. В грудном молоке CD4⁺ Т-лимфоциты присутствуют в активированном состоянии и экспрессируют маркеры активации, такие как CD40-лиганд, sCD30, рецептор ИЛ-2, HLA-DR⁺ и др. Эти адаптивные иммунные клетки также экспрессируют маркер CD45RO, который связан с функциями иммунологической памяти, в то время как содержание наивных CD4⁺ Т-клеток в грудном молоке низкое. Количество CD8⁺ Т-лимфоцитов в грудном молоке выше, чем CD4⁺. Цитотоксические Т-лимфоциты грудного молока обладают высокой способностью продуцировать цитолитические и воспалительные медиаторы. Установлено, что грудное молоко за счет Т-регуляторных клеток (Treg) участвует в иницировании иммунологической толерантности у новорожденных к антигенам как матери, так и окружающей среды для достижения пожизненного гомеостаза и предотвращения нарушений, связанных с иммунитетом (аутоиммунные заболевания). Размер тимуса у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, вдвое больше, чем у младенцев, не находящихся на грудном вскармливании.

В-лимфоциты и иммуноглобулины. В-клетки памяти и плазматические клетки, присутствующие в молочной железе, являясь одним из компонентов иммунной системы, ассоциированной со слизистыми оболочками, перемещаются туда из других участков слизистой оболочки, где они столкнулись с антигенами, чаще со слизистой оболочки кишечника, чем со слизистых оболочек верхних дыхательных путей матери. Грудное молоко содержит все классы иммуноглобулинов – А, М, G, Е, D, а также секреторные IgA, которые играют основную роль в переносе пассивного иммунитета от матери

к ребенку, обеспечивая «первую линию» защиты от вирусов и бактерий. Более 90 % иммуноглобулинов, секретируемых в грудном молоке, составляют IgA. Особое значение имеют секреторные IgA грудного молока, так как организм ребенка в первые месяцы жизни не способен к самостоятельной выработке данного иммуноглобулина. Вместе с тем именно в данный период происходит формирование микробиоценоза кишечника, требуется особая защита для того, чтобы уменьшить риск инфекции, которая может быть вызвана и условно-патогенными микроорганизмами. Было установлено, что вскармливаемый исключительно грудью ребенок получает в день 0,5 г секреторного IgA на 1 кг массы тела. Подтверждением значимости секреторного IgA грудного молока является факт его высокого содержания в молозиве с постепенным снижением в женском молоке в течение первого года жизни. Кроме того, секреторный IgA содержит антитела к патогенам, с которыми сталкивалась мать в течение жизни, либо от которых были привита.

Внеклеточные микровезикулы. В грудном молоке обнаружены внеклеточные пузырьки, включающие в себя микровезикулы (100–1000 нм) и экзосомы (30–100 нм). Внеклеточные микровезикулы содержат цитозольные и мембранные белки, матричную РНК, микроРНК, ориентированы на межклеточную коммуникацию и приводят к формированию иммунитета новорожденных, особенно его кишечного иммунного ответа. В молозиве обнаружена более высокая концентрация экзосом по сравнению со зрелым молоком. В грудном молоке микроРНК определяется в высокой концентрации. Эти крупные некодирующие молекулы со средней длиной 22–25 нуклеотидов стабильны в кислых условиях ЖКТ, они регулируют посттранскрипционную экспрессию генов и обладают биологической активностью, способностью защитить новорожденного от инфекции, уменьшая воспаление и усиливая иммунный ответ. Кроме того, микроРНК может играть

важную регулирующую роль во взаимодействиях человека и микробиоты.

Цитокины. Грудное молоко содержит множество цитокинов. Они в основном вырабатываются в молочных железах и включают ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ФНО α , трансформирующий фактор роста (ТФР) β , ИФН- γ и др. Цитокины, полученные из грудного молока, определяют созревание и развитие иммунных клеток у младенцев. Например, ТФР β , ИЛ-6 и ИЛ-10 индуцируют развитие и дифференцировку IgA-продуцирующих клеток и созревание иммунной системы кишечника. На цитокиновый профиль грудного молока влияют многие факторы, например, географическое положение, миграция женщин в место, отличное от места рождения, количество беременностей.

Микробиота грудного молока. Грудное молоко – важный источник симбиотических микроорганизмов (бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков) для ребенка первого года жизни. Младенцы на исключительно грудном вскармливании, употребляющие 800 мл грудного молока в сутки в первые 3–4 месяца жизни, получают из молока приблизительно 10^5 – 10^7 КОЕ бактерий, что определяет состав микробиома кишечника у них. На сегодняшний день из образцов грудного молока здоровых матерей выделено более 400 видов бактерий, спектр которых весьма разнообразен. Бактерии грудного молока принадлежат к родам *Lactobacillus* (*L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*), *Limosilactobacillus* (*L. fermentum*) и *Bifidobacterium* (*B. breve*, *B. bifidum*, *B. lungum*, *B. dentium* и *B. adolescentis*). Среди стафилококков, представленных в грудном молоке, преобладает *S. epidermidis*, также был найден *S. aureus*. К представителям рода *Streptococcus* в грудном молоке относятся *S. salivarius*, *S. hominis* и *S. mitis*. Бактерии присутствуют в разное время лактации, и их состав неодинаков у разных женщин. Различия в микробиоте грудного молока зависят от рациона питания матери, генетических особенностей, способа и сроков родоразрешения,

демографических или экологических факторов, антибиотикотерапии беременной. В качестве источников микробиома грудного молока обсуждаются кожа, молочная железа или ЖКТ матери, полость рта младенца. Таким образом, вопреки прежним многолетним представлениям грудное молоко нестерильно, содержит достаточно большое количество бактерий, что никоим образом не ассоциируется с рисками для младенца – наоборот, микробиота грудного молока является важнейшим фактором стимулирования и становления эффективного полноценного иммунного ответа у грудного ребенка. Посевы грудного молока на стерильность у здоровых женщин, вскармливающих здоровых младенцев, не имеют клинического значения вне зависимости от видовой принадлежности выделенных из грудного молока микроорганизмов.

34.4.4. Свойства грудного молока и преимущества грудного вскармливания

1. Грудное молоко – оптимальное питание для ребенка. Уникальность состава женского молока делает его незаменимым питательным субстратом, который способен удовлетворить все потребности ребенка, не создавая при этом избыточной нагрузки на органы и системы растущего организма.

2. Защита от инфекций. Дети, не получающие грудного молока или получающие его недостаточно долго, чаще болеют острым бронхолитом, острыми средними отитами и другими респираторными инфекциями, а также ОКИ. У новорожденных на искусственном вскармливании чаще развиваются некротизирующий энтероколит, менингит, инфекция мочевых путей, сепсис, бронхолегочная дисплазия. Протективный эффект грудного молока в отношении инфекций тем выше, чем дольше продолжается вскармливание.

3. Защита от аллергических и других иммуноопосредованных заболеваний. Антигенная аутентичность грудного молока, высокое содержание в нем секреторного IgA и других факторов, регулирующих иммунный ответ, обуславливает

уменьшение риска развития аллергических заболеваний и/или возникновения этих заболеваний в более старшем возрасте у предрасположенных к аллергии детей, длительно получающих грудное молоко (наряду со своевременным прикормом), в сравнении с детьми на искусственном вскармливании. У вскармливаемых искусственной молочной смесью детей существует повышенный риск развития таких заболеваний, как сахарный диабет 1-го и 2-го типа, целиакия, рак и возможно воспалительные заболевания кишечника. Искусственное вскармливание снижает эффективность вакцинации, уменьшая иммунный ответ ребенка и выработку необходимого количества антител у него.

4. Влияние на рост и физическое развитие. Содержащиеся в грудном молоке гормоны, различные факторы роста и другие вещества, обладающие регулирующей функцией, перечень которых пополняется (см. табл. 34.6), создают уникальные условия для оптимального физического, нервно-психического и интеллектуального развития ребенка, роста и дифференцировки тканей и органов ребенка.

5. Влияние на нервно-психическое развитие. Положение о грудном молоке, как «лучшем питании для младенца», хотя и является верным по сути, но, тем не менее, не отражает всех преимуществ грудного молока для ребенка. Правильнее говорить о преимуществах не только грудного молока, но и грудного вскармливания как сложного коммуникационного процесса между мамой и ребенком, играющего важнейшую роль в формировании прочного эмоционального контакта между мамой и ребенком на всю жизнь. Уже в первые дни жизни дети, получающие грудное молоко, более активны в эмоциональной и двигательной сферах. В первые 2–3 недели жизни они устанавливают близкий контакт с матерью, и очень скоро общение ребенка и матери во время кормления грудью приобретает самостоятельный ценностный характер. Пребывая у материнской груди, ребенок испытывает удовлетворение и умиротворение, он чувствует себя в безопасности, окруженным любовью и заботой.

Как сам процесс грудного вскармливания, так и грудное молоко оказывает стимулирующее влияние на развитие нервной системы ребенка. Сроки самостоятельного хождения детей на грудном вскармливании опережают на 3–4 недели детей, получавших искусственное вскармливание. Способности к обучению в школе выше у детей, получавших материнское молоко на первом году жизни, как и коэффициент интеллектуальности (IQ) в последующем. Установлена связь между продолжительностью исключительно грудного вскармливания ребенка и уровнем его финансовой состоятельности к возрасту 30 лет. У детей, которые не вскармливались грудью в течение первого года жизни, в дальнейшем повышается вероятность трудностей коммуникации, депрессий, тревожных расстройств, алкоголизма (по образному выражению, «привыкнув к бутылочке младенцем, взрослый может чаще тянуться к бутылке»), синдрома дефицита внимания и гиперактивности, шизофрении. В подростковом периоде у детей, которых не кормили грудью, выше вероятность возникновения серьезных проблем с поведением.

6. Влияние на формирование челюстно-лицевого скелета и речи. Длительное грудное вскармливание способствует развитию мышц челюстно-лицевой области и формированию ровных и красивых зубов. Нарушения артикуляции значительно чаще встречаются у искусственно вскормленных детей.

7. Значение грудного вскармливания для матери. Грудное вскармливание является исключительно важным и для матери (табл. 34.7).

8. Социальная польза грудного вскармливания. Грудное молоко ничего не стоит, оно всегда под рукой, нужной температуры и концентрации. Для сравнения: стоимость искусственного вскармливания в первые 6 месяцев жизни ребенка включает стоимость искусственной смеси, бутылочек, сосок, а также бутилированной воды, приспособлений для стерилизации бутылочек, термосов и т.д. Стоимость полноценного питания матери ниже, чем стоимость искусственных

смесей. Мать при грудном вскармливании не тратит время на приготовление смеси. Снижаются расходы на медицинскую помощь.

Таблица 34.7

Преимущества грудного вскармливания для матери

[Кешишян Е.С., Рюмина И.И., 2007; Рюмина И.И. и др., 2017]

- Раннее начало грудного вскармливания после рождения ребенка способствует восстановлению сил матери после родов, ускоряет инволюцию матки и уменьшает риск кровотечения, тем самым снижая материнскую смертность, а также сохраняет запасы гемоглобина у матери благодаря снижению кровопотери, что ведет к улучшению положения с содержанием железа в ее организме. Во время первых кормлений мать может почувствовать болезненные сокращения матки и увеличение объема кровянистых выделений, что обусловлено окситоцином, который способствует выделению молока и сокращению матки.
- Увеличивается период послеродовой аменореи, что ведет к увеличению интервала между беременностями (в случае, если мать кормит исключительно грудным молоком, по требованию ребенка, и днем и ночью, по крайней мере 8–10 раз в течение 24 часов, с интервалом не более 5 часов между кормлениями).
- Возможно ускорение потери массы тела и возвращения к массе тела, которая была до беременности, за счет уменьшения жировой ткани (трата энергии на лактацию).
- Уменьшается риск рака молочной железы в предклимактерическом возрасте.
- Возможно уменьшение риска рака яичников.
- Возможно улучшение минерализации костей и за счет этого уменьшение риска переломов бедра в постклимактерическом возрасте.
- Гормоны гипофиза, вырабатываемые при лактации, изменяют нейроэндокринный статус женщины, делая ее более работоспособной, менее ощущающей усталость, умиротворенной.
- Кормление грудью вызывает эмоциональное удовлетворение матери, чувство выполненного долга перед ребенком, ставит ее в особое положение в семье. Кормящая женщина вызывает особую нежность любящего мужчины, окрашивает в новые яркие тона чувство любви, создает тот специфический климат в семье, когда мужчина в полной мере начинает чувствовать свою роль защитника двух неразрывно связанных и важных для него людей – матери и ребенка!
- Мать, которая кормит грудью, более ласкова со своим ребенком. Несмотря на усталость, у нее реже отмечаются агрессивные настроения по отношению к ребенку.

Таким образом, грудное вскармливание незаменимо, эссенциально для ребенка первого года жизни. Борьба за сохранение грудного вскармливания для всех детей, не достигших 4-5-месячного возраста, – неотъемлемый профессиональный долг каждого врача.

34.5. Система поддержки и консультирование по грудному вскармливанию

34.5.1. Система поддержки грудного вскармливания

Первые несколько часов и дней жизни новорожденного являются критически важным периодом для начала лактации и оказания матерям поддержки, в которой они нуждаются для успешного грудного вскармливания. В 1991 г. ВОЗ и детский фонд ООН (ЮНИСЕФ) провозгласили инициативу по созданию в больницах благоприятных условий для грудного вскармливания («Больница, доброжелательная к ребенку»), содействующую тому, чтобы во всем мире у медицинских учреждений для матерей и новорожденных появилась мотивация для более эффективной поддержки грудного вскармливания. Основа данной инициативы – «Десять шагов на пути к успешному грудному вскармливанию» – была пересмотрена в 2018 г. (табл. 34.8).

Необходимо приложить ребенка к груди сразу же после рождения и в последующем находиться с ребенком в палате, что будет способствовать частому прикладыванию к груди и увеличению количества молока. После неосложненных родов следует расположить здорового обнаженного новорожденного ребенка на груди или животе матери (на период от 40 минут до 2 часов). При этом ребенок должен быть обсушен, укрыт теплой пеленкой/одеялом, на голове должна быть шапочка. Первичная обработка, антропометрия и пеленание должны проводиться после контакта с матерью. Пациентки роддомов

должны быть обучены техникам грудного вскармливания, сцеживания грудного молока как возможным способам сохранения лактации даже при временном разделении матери и ребенка. Мать и ребенок после рождения должны находиться в совместной палате, что обеспечивает свободный режим вскармливания, при этом потеря первоначальной массы тела у новорожденного минимальна, масса быстро восстанавливается. Противопоказания к грудному вскармливанию перечислены в табл. 34.9.

Таблица 34.8

**«Десять шагов на пути к успешному грудному вскармливанию»
[Защита, содействие и поддержка грудного вскармливания..., 2018]**

Шаг	Медучреждения оказывают матерям поддержку в отношении грудного вскармливания, опираясь на следующие принципы:	Поскольку...
1. Политика медучреждений	• Не рекламировать и не стимулировать продажи детских смесей, бутылочек или сосок для кормления • Оказание помощи в вопросах грудного вскармливания необходимо внедрять в качестве стандартной практики • Отслеживать поддержку грудного вскармливания	Наличие собственной политики у медучреждений способствует тому, чтобы все матери и новорожденные получали наилучшую медицинскую помощь
2. Профессиональная компетенция персонала	• Обучение персонала навыкам оказания поддержки матерей для грудного вскармливания • Проведение оценки знаний и навыков медицинских работников	Хорошо подготовленные медицинские работники оказывают наилучшую поддержку грудного вскармливания
3. Дороговая помощь	• Обсуждать важное значение грудного вскармливания для новорожденных и матерей • Прививать женщинам навыки кормления их младенца	Большинство женщин в состоянии кормить грудью, если им оказывается надлежащая помощь

Шаг	Медучреждения оказывают матерям поддержку в отношении грудного вскармливания, опираясь на следующие принципы:	Поскольку...
4. Незамедлительная послеродовая помощь	• Поощрять контакт между матерью и младенцем «кожа к коже» вскоре после родов • Помогать матерям прикладывать ребенка к груди сразу же после родов	Телесный контакт «кожа к коже» способствует началу грудного вскармливания
5. Практическая поддержка матерям в вопросах грудного вскармливания	• Проверять, правильно ли выбрана поза для кормления грудью, правильно ли малыш приложен к груди и сосет ли он грудь • Оказывать практическую поддержку грудному вскармливанию • Помогать матерям преодолевать обычные трудности при грудном вскармливании	Грудное вскармливание является естественным процессом, однако большинству матерей вначале потребуется помощь в этом вопросе
6. Дополнительное питание	• Не давать новорожденному никакого питания или питья кроме грудного молока, за исключением случаев медицинских показаний • При необходимости введения дополнительного питания предпочтение отдавать донорскому грудному молоку • Матерям, которые хотят кормить ребенка детскими смесями, следует помогать делать это безопасными способами	Кормление младенцев детскими смесями в медучреждении затрудняет начало грудного вскармливания
7. Совместное пребывание в одной палате матери и новорожденного	• Разрешать матерям находиться вместе с ребенком днем и ночью • Позаботиться о том, чтобы матери больных младенцев могли находиться поблизости от них	Матерям следует находиться рядом с их младенцами, чтобы заметить сигналы и реакции их ребенка в том, что касается потребностей в кормлении, и отреагировать на них

Шаг	Медучреждения оказывают матерям поддержку в отношении грудного вскармливания, опираясь на следующие принципы:	Поскольку...
8. Кормление с учетом реакции ребенка	• Помогать матерям определять, что их младенец проголодался • Не ограничивать продолжительность кормления грудью	Кормление младенцев грудью по их первому требованию благоприятно для всех
9. Бутылочки и соски для кормления, а также пустышки	• Консультировать матерей в отношении использования бутылочек для кормления, сосок и пустышек, а также связанных с этим рисков	Все, что попадает в рот малыша, должно быть чистым
10. Помощь при выписке	• Направлять матерей к ресурсам на уровне местного сообщества за поддержкой в вопросах грудного вскармливания • Сотрудничать с местными сообществами для улучшения качества услуг по поддержке грудного вскармливания	Для приобретения навыков грудного вскармливания требуется время

Таблица 34.9

Противопоказания к кормлению грудью
[Кешишян Е.С., Рюмина И.И., 2007; Рюмина И.И., и др., 2017;
Неонатология, 2023, с дополн.]

Со стороны ребенка
• Отсутствие сосательного рефлекса, дискоординация между сосанием и глотанием (недоношенность, тяжелые формы поражения ЦНС) • Затянувшаяся гипербилирубинемия (более 3 недель), связанная с составом грудного молока (отдельные компоненты грудного молока снижают активность ферментов, участвующих в конъюгации непрямого билирубина), когда уровень билирубина превышает 250 мкмоль/л; при этом с лечебно-диагностической целью возможно кормление ребенка сцеженным пастеризованным грудным молоком в течение 1–3 суток

• Тяжелые соматические заболевания, нарушающие акт сосания • Пороки развития верхней и нижней челюсти, неба, не позволяющие совершать акт сосания • Наследственные болезни обмена веществ, например, галактоземия, фенилкетонурия, болезнь кленового сиропа и другие аминокислотопатии и органические ацидурии • Тяжелый комбинированный иммунодефицит • Хирургические заболевания (врожденная диафрагмальная грыжа, атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, кишечная непроходимость, атрезия ануса, гастрошизис) • Хилоторакс (до разрешения)
Со стороны матери
• Прием матерью цитостатиков, других химиопрепаратов, медикаментов, абсолютно противопоказанных при кормлении грудью* • Гнойный мастит, герпетические высыпания (только для кормления из больной молочной железы) • Злокачественная опухоль молочной железы, злокачественные опухоли другой локализации в стадии метастазирования • Высокий титр антител в грудном молоке при тяжелой форме иммунной гемолитической болезни новорожденного в первые 7–10 дней жизни • В развитых странах не рекомендуется грудное вскармливание, если мать инфицирована ВИЧ, Т-лимфотропным вирусом человека 1–2-го типа, а также бруцеллезом • Открытая форма туберкулеза** • Лихорадка Эбола • Чрезмерное употребление алкоголя, наркотическая зависимость

Примечания:

*заболевания матери, вследствие которых временно необходимо принимать лекарства, не рекомендуемые при кормлении грудью, не являются абсолютным противопоказанием для вскармливания грудным молоком; в этих случаях грудное вскармливание прекращается только на время лечения, в процессе которого грудное молоко сцеживается в режиме кормлений (10–12 раз в сутки);

**даже при активной форме туберкулеза грудное вскармливание может быть возобновлено после лечения матери, но не ранее чем через 2 недели и при отсутствии выделения возбудителя.

При задержке становления лактации и пограничных показателях первоначальной потери массы тела допаивание новорожденного ребенка целесообразно проводить в случаях: заболеваний/состояний, сопровождающихся лихорадкой (повышение температуры тела более 38 °С при измерении в подмышечной впадине), диареей, рвотой; транзиторной лихорадки (гипертермии) новорожденных (см. параграф 2.9); проведения фототерапии с использованием люминесцентных ламп синего цвета (потребность ребенка в жидкости увеличивается на 10–20 мл/кг в сутки по сравнению с физиологической); уровня гематокрита периферической крови более 65 % после 2 суток жизни в сочетании с признаками дегидратации; клинических и параклинических признаков мочекишечного инфаркта почек; массы тела при рождении более 4 кг (повышенная потеря жидкости); повышенной температуры воздуха в помещении (более 26 °С). В таких ситуациях можно предлагать ребенку воду, но не растворы глюкозы (с ложки, из пипетки).

Даже в случае рождения здорового, доношенного ребенка семья может испытывать определенные трудности при грудном вскармливании. Перед выпиской из стационара необходимо провести консультирование родителей по вопросам грудного вскармливания и уходу за ребенком. Консультирование — это не только советы, как надо кормить грудью, это укрепление уверенности матери в необходимости грудного вскармливания для ее здоровья и здоровья ребенка, а также возможность помочь ей отыскать самой правильные решения в случае появления каких-либо трудностей. Основная информация о грудном вскармливании, которую должны получить родители перед выпиской из стационара, следующая:

■ примерно до 6 месяцев ребенок не нуждается в другом питании и дополнительном питье, если он хорошо развивается, нормально прибавляет в массе и не имеет каких-либо отклонений в здоровье (вместе с тем сроки введения прикорма

определяются индивидуально в промежутке от 4 до 6 месяцев жизни ребенка);

- ребенка можно и нужно прикладывать к груди по первому его желанию, без каких-либо ограничений;

- необходимо кормить ребенка ночью;

- если грудь стала мягкой и после кормления в ней не остается молока, это еще не значит, что молока мало и его не хватает;

- если ребенок временами плачет, постарайтесь выяснить причину – если беспокойство и плач связаны с кишечными коликами, объясните матери, что это не повод отнимать ребенка от груди;

- нет необходимости в проведении контрольных взвешиваний (до и после кормления), контроль динамики массы тела целесообразно проводить не чаще, чем еженедельно;

- у ребенка на исключительно грудном вскармливании стул может быть достаточно часто, иногда после каждого кормления; частый желтый стул не является признаком заболелания, в стуле не должно быть прожилок крови и большого количества слизи;

- питание матери в период кормления грудью должно быть разнообразным, достаточно калорийным и богатым витаминами (табл. 34.3).

Рекомендуемой ВОЗ продолжительностью грудного вскармливания является период до двух лет или старше, включая период исключительно грудного вскармливания в течение первых 6 месяцев жизни ребенка с последующим введением надлежащего прикорма. Не рекомендуется прекращать грудное вскармливание, если малыш болеет, в период его вакцинации, в жаркий сезон, а также при воздействии других стрессорных факторов. Полагают, что на втором году жизни для сохранения преимуществ и положительных эффектов грудного вскармливания достаточно одного кормления грудью ребенка в сутки.

34.5.2. Техника грудного вскармливания

Во время грудного вскармливания важно соблюдать правила личной гигиены. Перед кормлением необходимо вымыть руки, чистым должен быть и бюстгальтер. Не следует мыть молочные железы и соски перед каждым кормлением с мылом, достаточно обмыть их водой из душа. Мыло и дезинфицирующие средства удаляют естественную жировую смазку кожи, что повышает риск появления трещин. Ароматизаторы, имеющиеся в моющих средствах, могут стать причиной отказа ребенка от груди. Перед началом кормления можно сцедить несколько капель молозива/молока, находящегося в выводных протоках молочной железы, обладающего антибактериальным эффектом.

Прикладывание ребенка к груди с первого дня должно осуществляться по первому знаку голода – активным сосательным движениям губ, головы с различными звуковыми знаками, не дожидаясь появления плача или крика от голода. У здорового грудного ребенка механизм сосания осуществляется за счет трех основных рефлексов: поискового, сосательного и глотательного (см. приложение 1). При прикосновении к губам или щеке ребенка он открывает рот и поворачивает голову в поисках груди. Это движение называется поисковым рефлексом. При прикосновении к небу ребенок начинает сосать, а если его рот полон молока, он проглатывает его. Все эти рефлексy представляют собой автоматизмы, возникают без предварительного обучения ребенка. Однако нет рефлекса, который помогает соску матери попасть от губ ребенка к его небу. Мать и ребенок должны вместе научиться, как правильно это делать. Правильное прикладывание и положение ребенка у груди, о чем будут свидетельствовать признаки, определяемые во время кормления, перечисленные в табл. 34.10, очень важны для успешного грудного вскармливания. Возможны следующие положения при кормлении: сидя (классическое), из-под руки (при затруднениях с захватом груди, кормлении

близнецов), на руке (кормление маловесных и больных детей), лежа на боку (после кесарева сечения, швах на промежности). Положение при кормлении выбирает сама женщина, важно чтобы поза была удобной и позволяла удерживать ребенка близко к груди в течение сравнительно долгого времени.

Таблица 34.10

Результаты наблюдения за кормлением грудью
[Ежова Н.В. и др., 2014]

Признаки правильного кормления	Признаки, указывающие на возможные трудности
Положение тела	
Кормящей матери удобно, она расслаблена, плечи опущены	Она наклоняется вперед плечи напряжены
Кормящая мать поддерживает ребенка за ягодицы (относится только к новорожденному)	Мать поддерживает ребенка за голову и плечи
Тело ребенка прижато к телу матери, голова и тело лежат в одной плоскости, подбородок касается груди	Тело ребенка не прижато к матери, шея повернута, подбородок не касается груди
Эмоциональная связь	
Кормящая мать спокойна, смотрит на ребенка, поглаживает его	Мать нервничает, напряжена, не смотрит на ребенка, качает его
Реакция матери и ребенка	
Выявляются признаки рефлекса окситоцина (покалывание в молочных железах; выделение молока; боль в матке, ощущение прилива крови; медленное глубокое сосание и глотание ребенка)	Отсутствуют
При касании груди появляется захватывающий рефлекс (относится только к новорожденному)	Не выявляется
Ребенок спокоен, в случае голода берет грудь и не выпускает ее	Беспокоен, плачет, отказывается от груди
Сосание	
Рот широко открыт	Рот открыт нешироко
Губы, особенно нижняя, вывернуты наружу	Губы вытянуты вперед

Признаки правильного кормления	Признаки, указывающие на возможные трудности
Ареола больше видна над верхней губой	Ареола больше видна, особенно под нижней губой
Язык обхватывает грудь снизу	Язык не виден
Щеки не раздуваются и не втянуты	Щеки напряжены и втянуты
Сосание медленное, глубокое, с паузами	Сосание быстрое, поверхностное
Можно видеть и слышать глотание	Слышно чмоканье, щелканье
В конце кормления ребенок отпускает грудь	Мать отнимает ребенка от груди
Длительность сосания индивидуальна	Недостаточно продолжительное или чрезмерно долгое
Внешний вид молочной железы	
Во время кормления она округлой формы	Железа вытянутой формы
После кормления железа мягкая, соски набухшие и вытянуты вперед	Выявляются признаки застоя молока и мастита, сосок может быть плоским с полоской на кончике из-за сдавливания кожи во время сосания

При прикладывании к груди ребенок должен захватить не только сосок, но и обязательно околососковый кружок (ареолу), а также часть груди ниже ареолы. Это предупредит аэрофагию у ребенка и образование трещин и воспаление сосков у матери. Нижняя губа ребенка должна быть вывернута наружу, подбородок, щеки и нос плотно прилегать к груди. Ребенок втягивает сосок и ареолу груди и, надавливая на них языком, выжимает молоко. Если мать почувствовала боль – это значит, что ребенок неправильно взял грудь. Надо осторожно прикоснуться пальцем к губам ребенка, чтобы он открыл рот, и попытаться приложить к груди повторно.

Во время кормления ребенка необходимо держать в таком положении, чтобы ему не приходилось вытягивать голову и тянуться к груди во время кормления. Ребенка лучше не придерживать во время кормления, при необходимости можно

придерживать только за плечи и спинку. Нос ребенка во время кормления должен быть на одном уровне с соском. Если ребенок сонный или беспокойный, можно привлечь его внимание к кормлению – выдавить капельку молока на поверхность соска, это будет стимулировать дальнейший аппетит ребенка. При этом ребенок широко открывает рот, язык находится глубоко внизу рта. Мама, приближая ребенка к себе, дает ему возможность «захватить» сосок. Когда ребенок сердит, сильно голоден или плачет в момент прикладывания к груди, он поднимает язык, делая кормление невозможным. В таком случае надо сначала успокоить ребенка.

Длительность пребывания ребенка у груди не только должна включать период насыщения пищей, но и удовлетворять потребность ребенка в контакте с матерью. После кормления одной молочной железой и при полном ее опорожнении ребенку обязательно следует предложить вторую, а следующее кормление начинать с той молочной железы, которой закончилось предыдущее. Продолжительность кормления составляет от 15 до 30 минут. Показано, что здоровый ребенок способен активно сосать только первые 30 минут, далее он просто дремлет у груди. По окончании кормления рекомендуется поддержать ребенка в вертикальном положении, пока из желудка не отойдет воздух, который он заглатывает при кормлении. После окончания кормления несколькими каплями молока можно обработать сосок и ареолу и дать соскам высохнуть.

В течение дня ребенок высасывает разное количество молока. Основной показатель того, что ребенку достаточно грудного молока, – его поведение. Если после очередного кормления малыш спокойно отпускает грудь, имеет довольный вид, достаточно долго спит (возможно, частично бодрствует) до следующего кормления, следовательно, молока ему хватает. Получая достаточное количество грудного молока,

ребенок мочится не менее 6 раз в сутки, стул имеет однородную желто-соломенную мягкую консистенцию, без неприятного запаха; частота испражнений от 1 до 6–8 раз в сутки.

34.5.3. Гипогалактия и проблема малого количества молока, получаемого ребенком

Одной из самых распространенных причин, из-за которых женщины начинают переходить на кормление из бутылочки и/или прекращают кормить грудью, является то, что они считают, что у них «недостаточно молока». Практически каждая женщина может продуцировать молоко в достаточном количестве для одного или двоих детей. Обычно, даже когда мать думает, что у нее мало молока, ребенок получает все необходимое. Очень редко у матери действительно не хватает молока.

Гипогалактия – пониженная секреторная способность молочной железы. Истинная (первичная) гипогалактия встречается крайне редко и, по данным мировой статистики, ее частота составляет не более 1 %. Причинами первичной гипогалактии являются неполноценность молочных желез при инфантилизме, эндокринных заболеваниях, массивные кровотечения в родах. Чаще всего речь идет о вторичной гипогалактии, связанной с внешними факторами: медикаментозным влиянием (например, подавление синтеза пролактина на фоне стимуляции окситоцином в родах, влияние наркотических средств при кесаревом сечении), неправильным прикладыванием и опорожнением груди, отсутствием психологической мотивации к грудному вскармливанию.

Есть два признака, которые в действительности свидетельствуют о том, что ребенок получает недостаточно молока:

1) плохая прибавка массы тела за неделю/месяц или отсутствие прибавок массы тела (плоская весовая кривая);

2) выделение небольшого количества концентрированной мочи.

Если ребенок имеет нормальные прибавки массы тела, находясь на грудном вскармливании, если ребенок выделяет много неконцентрированной мочи, то он получает достаточное количество молока. Если здоров и ребенок выделяет концентрированную мочу меньше, чем 6 раз в день, то он получает недостаточное количество молока. К вероятным признакам гипогалактии, малого количества употребляемого ребенком молока можно отнести также следующие: ребенок не удовлетворен после кормления грудью, часто плачет; очень частые кормления грудью, очень продолжительные кормления грудью; ребенок отказывается от груди; стул плотный, сухой, зеленый; мать не может сцеживать молоко; молочные железы не увеличились (во время беременности); молоко «не прибыло» (после родов).

При подозрении на гипогалактию необходимо осмотреть ребенка (оценить массу и длину тела, их динамику, наличие заболеваний), понаблюдать за кормлением грудью (табл. 34.10), оценить привязанность к ребенку, психологическое состояние и самочувствие матери, уточнить получаемую матерью медикаментозную терапию (диуретики, контрацептивы). Очень важно формирование уверенности и оказание поддержки кормящей женщине: необходимо помочь матери в том, чтобы ребенок получал больше грудного молока. Мать должна поверить в то, что у нее может вырабатываться молоко в достаточном количестве. Необходимо похвалить за имеющиеся успехи в грудном вскармливании; объяснить, как сосание ребенка регулирует количество молока (рефлексы пролактина и окситоцина) и что можно сделать, чтобы ребенок получал больше молока (скорректировать процесс кормления грудью). Необходимо обсудить с матерью возможные причины малого количества молока, получаемого ребенком (табл. 34.11).

Причины малого количества молока, получаемого ребенком**[по: ВОЗ, 2002]**

1. Задержка начала кормления грудью: если ребенка не начали кормить грудью в первый день, то потребуется больше времени для выработки материнского молока и ребенок может поздно начать набирать вес.
2. Редкие кормления грудью – меньше 8 раз в день в первые 4 недели или меньше 5–6 раз в более старшем возрасте – являются распространенной причиной, по которой ребенок получает недостаточное количество молока: иногда мать не реагирует на плачущего ребенка или пропускает кормления из-за занятости или работы. Некоторые дети довольствуются тем, что им дают. В этом случае мать не должна ждать, пока ребенок «потребуется», а будить его и кормить каждые 3–4 часа.
3. Отсутствие кормлений ночью: если мать прекратит кормление ночью до того, как это сделает сам ребенок, то количество молока у нее уменьшится.
4. Короткие кормления грудью или кормление по часам: кормление грудью может быть слишком коротким, второпях или «по часам», поэтому ребенок недополучит богатого жирами «заднего» молока. Иногда ребенок делает паузу в кормлении, а мама решает, что он насытился, и прерывает кормление.
5. Неправильное прикладывание к груди: если ребенок сосет неэффективно, то он может получать недостаточное количество молока.
6. Бутылочки и пустышки: ребенок, которого кормят из бутылочки, может меньше сосать грудь, поэтому количество молока у матери уменьшится.
7. Дача других продуктов питания и жидкостей: ребенок, который стал получать докорм (искусственные молочные смеси), прикорм или питье до 4-6 месяцев меньше сосет грудь, поэтому количество молока у матери может уменьшиться.
8. Недостаток уверенности: очень молодые матери или матери, у которых нет поддержки со стороны семьи или друзей, часто теряют уверенность. Матери могут потерять уверенность из-за того, что поведение ребенка их беспокоит. Недостаток уверенности может привести к тому, что мать начинает давать ребенку докорм, в котором нет необходимости.
9. Беспокойство, стресс: если мать что-то беспокоит, то рефлекс окситоцина может временно плохо срабатывать.
10. Неприязнь к кормлению грудью, неприятие ребенка и усталость: трудность с реакцией на ребенка. В таком случае мать может кормить грудью нерегулярно или недолго держать у груди, или, вместо того чтобы накормить ребенка, когда он плачет, дать ему пустышку.

11. Беременность: если мать снова забеременела, то она может заметить, что количество молока у нее уменьшилось.
12. Резкое истощение: очень истощенные матери могут вырабатывать мало молока. При истощении легкой и средней степени женщина продолжает производить молоко за счет своих собственных тканей при условии, что ее ребенок сосет достаточно часто.
13. Алкоголь и курение: алкоголь и сигареты могут снизить количество получаемого ребенком молока.
14. Болезнь: ребенок, если он болен и не может хорошо сосать, получает недостаточное количество молока. Если это будет продолжаться и дальше, у матери уменьшится количество молока.
15. Врожденные пороки развития (например, сердца, расщелина твердого неба), хронические заболевания, дисфагия: такие дети могут иметь трудности с эффективным сосанием и не набирать массу тела.

Универсальные рекомендации при гипогалактии включают в себя следующие:

- 1) кормить грудью чаще, продолжительнее, по ночам;
- 2) перестать кормить из бутылочки или давать пустышку (если необходимо, то кормить из чашки);
- 3) давать поменьше или совсем не давать другую пищу или питье (если ребенку еще нет 4–6 месяцев);
- 4) мать должна больше спать и отдыхать, иметь адекватные питание и питьевой режим (1000 мл дополнительно);
- 5) поочередное прикладывание к одной и другой груди за одно кормление;
- 6) контакт матери и ребенка «кожа к коже»;
- 7) кормление ребенка из одной груди с одновременным сцеживанием молока с помощью молокоотсоса из другой груди;
- 8) применение горячего напитка (200 мл) перед кормлением в сочетании с теплыми компрессами на область молочных желез в виде полотенец, смоченных теплой водой, или термонакладок промышленного производства;
- 9) использование контрастного душа на область молочных желез перед кормлением 1–2 раза/сутки с мягким

растиранием груди махровым полотенцем, легкий массаж молочных желез.

Если ребенок болен, его нужно лечить или направить к специалисту.

34.6. Режим питания ребенка первого года жизни и расчет объема питания

Частота кормлений ребенка, родившегося доношенным, устанавливается по его требованию: при режиме свободного вскармливания, рекомендуемого в первые 1,5–2 месяца жизни, новорожденный ребенок может получать грудь до 10–20 раз в сутки без ночных перерывов. По мере увеличения продукции молока, а также лучшего приспособления ребенка к кормлению частота прикладываний ребенка к груди уменьшается до 7–8 раз в сутки, а затем до 5–6 с ночным перерывом (табл. 34.12). В возрасте старше 1,5–2 месяцев жизни обычно происходит переход на регламентированное вскармливание («по часам»), что является способом профилактики перекорма ребенка, учитывает возможности матери, у которой обычно имеются еще обязанности по дому, кроме кормления грудью. Частота кормлений может изменяться в данный конкретный день в зависимости от самочувствия, активности ребенка и матери, состояния лактации. При болезни ребенка, лактационных кризах, гипогалактии происходит возвращение на свободный режим вскармливания.

Если возникает необходимость кормить ребенка сцеженным молоком матери, тогда чаще используется регламентированный режим с относительно фиксированными часами кормлений и их числом. При этом молоко дается из несосательных приспособлений – ложки или пипетки, желательно не из соски, чтобы предупредить преждевременный отказ от груди. Если молоко сцеживается для хранения, то его собирают либо в герметичные стерильные контейнеры, либо в стерилизован-

ные домашними методами бутылочки, при этом лучше воспользоваться системой для сбора грудного молока (молокоотсосом), защищающим молоко от контакта с внешней средой. Свежесцеженное молоко лучше хранить в холодильнике при температуре 4 °С в течение 6–8 часов и использовать без пастеризации, подогрев на водяной бане или в теплой воде.

Таблица 34.12

Характеристика свободного и регламентированного вскармливания
[по: Михеева И.Г. и др., 2024]

Возраст	Число кормлений	Интервалы между кормлениями (в часах)	Время кормления (в часах)	Ночной перерыв (в часах)
Свободное вскармливание				
До 1,5–2 мес.	10–20	По требованию ребенка		Отсутствует
Регламентированное вскармливание				
До 1,5–2 мес.*	7	3	06:00, 09:00, 12:00, 15:00, 18:00, 21:00, 24:00	6
С 2 до 5–6 мес.**	6	3,5	06:00, 09:30, 13:00, 16:30, 20:00, 23:30	6,5
С 5–6 до 12 мес.**	5	4	06:00, 10:00, 14:00, 18:00, 22:00	8

Примечание: *при искусственном вскармливании или кормлении сцеженным молоком; **независимо от вида вскармливания.

При искусственном вскармливании и вскармливании сцеженным грудным молоком возникает необходимость расчета количества молока, необходимого ребенку, что зависит от возраста (табл. 34.13). Предложенные методы дают лишь приблизительный объем питания, предпочтительными являются методы расчета по Г.И. Зайцевой и Н.П. Шабалову, так как в этих формулах учитывается индивидуальный показатель – масса тела при рождении. Необходимо учитывать ограничения,

связанные с возрастом и массой тела: с 5-го месяца и при достижении массы 6 кг и более ребенок должен получать не более 1000 мл молока/смеси в сутки.

Таблица 34.13

Способы расчета объема питания при искусственном вскармливании и вскармливании сцеженным грудным молоком
[по: Михеева И.Г. и др., 2024]

Способы расчета для новорожденных в первые 10 дней жизни
Суточный объем ($V_{\text{сут}}$)
1. Формула Н.Ф. Филатова в модификации Г.И. Зайцевой: $V_{\text{сут}} = (2\% \text{ от массы тела при рождении в граммах}) \times n,$ где $V_{\text{сут}}$ – суточный объем питания, в мл; n – возраст ребенка в днях.
2. Формула Г. Финкельштейна в модификации А.Ф. Тура: $V_{\text{сут}} = n \times 70 \text{ (если масса тела при рождении менее 3200 г)}$ $V_{\text{сут}} = n \times 80 \text{ (если масса тела при рождении более 3200 г)}$ где $V_{\text{сут}}$ – суточный объем питания, в мл; n – возраст ребенка в днях.
Разовый объем ($V_{\text{раз}}$)
1. Объем молока/смеси на одно кормление в миллилитрах (при семикратном кормлении): $V_{\text{раз}} = n \times 10,$ где n – возраст ребенка в днях.
2. Объем молока/смеси на одно кормление в миллилитрах – формула Н.П. Шабалова: $V_{\text{раз}} = 3 \times M \text{ (масса тела при рождении в кг)} \times n,$ где n – возраст ребенка в днях.
Способы расчета суточного объема питания для детей старше 10 дней жизни
Объемный метод О. Гейбнера и А. Черни
Суточный объем питания в зависимости от возраста составляет: – в возрасте от 10 до 2 месяцев – 1/5 от фактической массы тела в граммах; – в возрасте от 2 до 4 месяцев – 1/6 от фактической массы тела в граммах; – в возрасте от 4 до 6 месяцев – 1/7 от фактической массы тела в граммах; – в возрасте от 6 до 9 месяцев – 1/8 от фактической массы тела в граммах.

Калорийный (энергетический) метод
При расчете данным способом (более точным) учитывается потребность ребенка в энергии, которая, согласно существующим российским нормативам, составляет в I полугодии – 115 ккал/кг фактической массы тела, во II полугодии – 110 ккал/кг фактической массы тела. Зная ориентировочную энергоемкость женского молока (700 ккал в 1 л) и массу тела ребенка, легко рассчитать суточный объем молока, составив пропорцию. <i>Пример.</i> Ребенок в возрасте 3 месяцев имеет массу тела 5 кг. Суточная потребность в энергии составляет $5 \times 115 = 575$ (ккал). Далее составляем пропорцию, определяя, в каком количестве молока содержится такое количество энергии. В 1000 мл молока – 700 ккал, В X мл молока – 575 ккал, $X (V_{\text{сут}}) = (575 \times 1000) / 700 = 821$ (мл) – молока.
Разовый объем питания ($V_{\text{раз}}$)
$V_{\text{раз}} = V_{\text{сут}} / \text{число кормлений в сутки (см. табл. 34.12)}.$

34.7. Искусственное вскармливание

Решение о назначении даже здоровому ребенку детской молочной смеси должно осуществляться с участием врача, поскольку только врач обладает достаточным уровнем знаний, необходимых для принятия такого решения, а также выбора смеси, состав которой должен максимально учитывать особенности конкретного ребенка.

34.7.1. Смеси для здоровых детей, основные направления адаптации состава детских молочных смесей

Существовавшие ранее понятия «адаптированные смеси» и «частично адаптированные смеси» утратили свою актуальность, поскольку в качестве основного или дополнительного источника питания у детей первого года жизни могут исполь-

зоваться только смеси, полностью адаптированные к особенностям и потребностям организма грудного ребенка. Большинство смесей выпускаются в виде сухого порошка, который нужно разводить водой перед применением, небольшая часть продуктов представлена в виде смесей, готовых к применению – такие смеси стерильны. Важным аспектом правильного приготовления молочной смеси является соблюдение верного соотношения сухого компонента и воды, что должно сопрягаться с рекомендациями из аннотации к смеси и соблюдением матерью правил личной гигиены.

В качестве исходного сырья для изготовления детских молочных смесей используют коровье или козье молоко, а также изолят белков сои или (реже) белки риса; смеси на основе изолята соевого белка не используются у детей младше 6 месяцев. Любая детская молочная смесь по сути своей является «конструктором», составленным из отдельных компонентов: сывороточных белков, казеинов, витаминно-минерального модуля и других компонентов, при этом небольшие различия в составе разных смесей могут иметь большое значение для ребенка. Процесс приведения состава коровьего или козьего молока в промышленных условиях к параметрам женского молока и потребностям ребенка называется *адаптацией*.

Состав смесей в части диапазона содержания в ней всех нутриентов регулируется законодательными документами, которые могут различаться в разных странах. Обычно «коридоры» значений для разных нутриентов очень широки, поскольку в регуляторных документах учитываются прежде всего границы безопасного содержания нутриентов, исключаяющего риск как их дефицита, так и выраженного избытка. Приближенность состава смеси к составу грудного молока не является основной целью в создании современных детских молочных смесей, хотя грудное молоко и его состав и служат «образцом» для производителей. Количественное содержание некоторых нутриентов в грудном молоке и смесях может значительно различаться, что не всегда является недостатком

последних. Типичным примером является железо, содержание которого в смесях значительно превышает его содержание в грудном молоке, что связано с различной биодоступностью железа из грудного молока и смесей (см. табл. 34.5). Гораздо более значимой целью в процессе создания смесей является придание им свойств, способных обеспечить ребенку на искусственном вскармливании некоторые из преимуществ, которыми обладают дети, находящиеся на грудном вскармливании. В настоящее время детские молочные смеси обогащаются биологически активными компонентами. Это делается для того, чтобы приблизить состав, но, главным образом, функциональные свойства молочных смесей к грудному молоку и улучшить метаболизм организма ребенка в целом. К таким компонентам относятся нуклеотиды, пребиотики, пробиотики, а также ряд метаболитов (таурин, карнитин, инозитол, холин, каротиноид лютеин).

Белок. Состав грудного молока моделирует темпы роста ребенка, которые характеризуются снижением ежемесячных прибавок роста и массы тела начиная с третьего месяца жизни. Этот феномен определяет физиологическую траекторию метаболического программирования, что ассоциируется со снижением риска развития ожирения и метаболического синдрома в старшем возрасте. Данный эффект грудного вскармливания опосредуется содержанием в грудном молоке белка – его концентрация в зрелом грудном молоке составляет порядка 9–11 граммов в литре, что является самым низким показателем среди всех млекопитающих, при этом относительное содержание сывороточных белков в грудном молоке во все стадии лактации составляет не менее 70 %, что определяет высокую ценность белков грудного молока. Напротив, избыточное потребление белка детьми первого года жизни ассоциируется с увеличением темпов роста и риском ожирения в более старшем возрасте. Учитывая эти данные, снижение общего количества белка в смеси для здоровых младенцев яв-

ляется необходимым, хотя этот процесс должен сопровождаться одновременным процессом улучшения аминокислотного состава белка, приближением аминокислотного спектра адаптированной смеси к аминокислотному спектру грудного молока за счет преобладания сывороточных белков. Законодательно закреплённое минимальное содержание белка в смесях для доношенных младенцев составляет 12 грамм в литре. Первая в мире смесь с содержанием белка 12,4 грамма в литре (NAN OPTIPRO 1, Nestle, Швейцария) создавалась с применением запатентованных технологий, позволивших впервые значительно снизить содержание белка в смеси, не ухудшая при этом его аминокислотный профиль. Проведенные клинические исследования подтвердили способность смеси NAN 1 OPTIPRO обеспечивать детям на искусственном вскармливании параметры физического развития, сравнимые с таковыми у детей на исключительно грудном вскармливании.

Углеводы. Лактоза является основным углеводом и в грудном молоке, и в большинстве детских смесей для здоровых детей; в соевых смесях лактоза полностью заменена на мальтодекстрин. В некоторых случаях в смесях, помимо лактозы, применяется мальтодекстрин – в основном для придания конечному продукту лучшей растворимости, снижения осмолярности, обеспечения стабильности смеси в растворённом состоянии.

Жировой компонент. Смесь растительных масел используется во всех смесях, поскольку молочный жир беден необходимыми для ребенка полиненасыщенными жирными кислотами и их длинноцепочечными вариантами, прежде всего докозагексаеновой и арахидоновой. Пальмовый олеин, часто встречающийся в составе смесей, некорректно отождествлять с пальмовым маслом, которое не используется при производстве детских молочных смесей; кокосовое масло не имеет отношения к пальмовому маслу. Наличие в смеси молочного жира, богатого холестерином, в дополнение к смеси растительных масел следует рассматривать как преимущество

продукта. Источником липидов могут служить также добавленные в отдельные продукты мембраны жировых глобул молока.

Витамины, минеральные вещества. Разные производители используют при производстве детских молочных смесей разные витаминно-минеральные комплексы, в связи с чем содержание макро- и микронутриентов в смесях разных производителей может отличаться.

Пробиотики. Данные о наличии в грудном молоке бактерий подтвердили целесообразность включения в состав детских молочных смесей живых бактерий, относящихся к пробиотикам. Перечень штаммов, использующихся в смесях, весьма ограничен, что связано с серьезным уровнем контроля бактерий, вводимых в состав смесей. В составе детских молочных смесей используют *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB 12), *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), *Limosilactobacillus* (прежнее название – *Lactobacillus*) *reuteri* (DSM 17938), *Limosilactobacillus* (прежнее название – *Lactobacillus*) *fermentum hereditum* (СЕСТ 5716). Мнение о том, что пробиотики в составе смеси перманентно колонизируют ЖКТ ребенка, неверно – они присутствуют в ЖКТ, оказывая доказанные для них клинические эффекты, так долго, как долго применяется в питании ребенка смесь, их содержащая, и еще в течение 2–3 недель после ее отмены. Основными целями включения пробиотиков в состав смесей являются их позитивное влияние на формирование состава кишечной микробиоты, иммунного ответа, уменьшения риска некоторых инфекционных заболеваний, в том числе ОКИ, а также предупреждение и коррекция функциональных расстройств пищеварения у младенцев (*L. reuteri* DSM 17938). Принципиально важным является то, что эффекты пробиотиков строго штаммоспецифичны, и переносить эффективность одних штаммов, например бифидобактерий, на другие штаммы этого же рода бактерий неправомерно. Применение пробиотиков у

здоровых младенцев на исключительно грудном вскармливании обычно нецелесообразно, исключение составляет возможность назначения *L. reuteri* DSM 17938 с целью предупреждения младенческих колик. У детей на искусственном вскармливании можно отдавать предпочтение смесям с пробиотиками.

Пребиотики. Более 20 лет назад в качестве пребиотиков в составе смесей было предложено использовать галакто- и фруктоолигосахариды, не имеющие структурного сходства с олигосахаридами грудного молока (фруктоолигосахариды отсутствуют в составе грудного молока). Основной целью их включения в состав смесей было улучшение состава кишечной микробиоты, а также показателей стула. На смену галакто- и фруктоолигосахаридам пришли искусственно синтезированные точные структурные копии олигосахаридов грудного молока (2'-фукозиллактоза, лакто-N-тетраоза, дифукозиллактоза, 3- и 6-сиалиллактоза и др.), введение которых в состав молочных смесей имеет клинические преимущества в виде снижения частоты респираторных инфекций, улучшения состава кишечной микробиоты, позитивных изменений в иммунологических показателях по сравнению со вскармливанием смесью без олигосахаридов грудного молока.

34.7.2. Кисломолочные смеси

Современные адаптированные кисломолочные смеси лишены недостатков неадаптированных продуктов, таких как кефир, применение которого на первом году жизни ребенка нецелесообразно, учитывая избыточное содержание в кефире и подобных ему продуктах белка (30–35 грамм в литре), натрия, выраженный дефицит многих микронутриентов, неконтролируемую кислотность, а также наличие спиртового брожения в процессе его приготовления. Опасения, связанные с возможностью развития ацидоза на фоне применения в питании детей первого года жизни кисломолочных продуктов,

могут быть связаны с неадаптированными продуктами; современные адаптированные кисломолочные смеси с пробиотиками ацидоз не вызывают и могут назначаться в полном объеме суточного кормления начиная с рождения – при невозможности кормить ребенка грудью. Преимуществами адаптированных кисломолочных смесей с пробиотиками является их позитивное влияние на частоту и консистенцию стула, состав кишечной микробиоты, а также положительные эффекты, которые они оказывают, будучи использованы в качестве компонента терапии детей с ОКИ (сокращение длительности диареи, укорочение сроков санации от патогена, уменьшение риска внутрибольничного инфицирования). Кисломолочные смеси назначают здоровым детям, детям с функциональными запорами. Данные смеси могут способствовать усилению срыгиваний.

34.7.3. Смеси на основе белков козьего молока

Среди всех видов молока сельскохозяйственных животных козье молоко в настоящее время является единственной разрешенной альтернативой коровьему молоку в качестве сырья для изготовления детских молочных смесей. Как и коровье молоко, цельное и разведенное козье молоко является неадаптированным продуктом и не обладает никакими особыми свойствами. Относительно высокая цена смесей на основе козьего молока связана с дороговизной исходного сырья, часто декларируемые преимущества некоторых смесей на основе козьего молока («нежный сгусток в желудке», «более мелкие жировые глобулы») не имеют доказанных в серьезных научных исследованиях значимых клинических преимуществ для ребенка. Позиционирование белков козьего молока, в том числе их казеиновой фракции, как более приближенных по составу к белкам грудного молока в сравнении с белками молока коровьего, также не имеет под собой обоснования. Как и в случае с коровьим молоком, использование для производства

смесей козьего молока должно сопровождаться процессом адаптации – снижением общего количества белка, увеличением относительного содержания сывороточной фракции, обогащением смеси витаминами, микро- и макроэлементами, функциональными компонентами (пре- и пробиотики). Смеси на основе козьего молока не являются гипоаллергенными, их нельзя назначать детям с подтвержденной аллергией на белки коровьего молока (АБКМ) вне зависимости от степени тяжести проявлений аллергии, в том числе и на этапе расширения рациона в схеме диетотерапии АБКМ.

34.7.4. Смеси на основе расщепленных (гидролизованных) белков и аминокислот

В настоящее время выделяют две категории таких смесей: на основе частично гидролизованных белков и на основе высокогидролизованных белков. Термин «полный гидролизат» некорректен и может приводить к неправильному назначению продукта. Мнение о якобы нефизиологичности смесей на основе частично гидролизованных белков, как и о том, что их применение может приводить к «атрофии» ферментных систем ЖКТ у ребенка, не обосновано, поскольку при грудном вскармливании белки грудного молока становятся по сути частично гидролизованными уже в желудке младенца благодаря наличию в грудном молоке целого набора ферментов-протеаз, осуществляющих расщепление крупных белковых молекул на более мелкие фрагменты.

Смеси на основе частично гидролизованных белков иногда называют профилактическими гидролизатами в связи с частым их назначением с целью снижения риска развития аллергии у здоровых детей на искусственном вскармливании. Следует помнить, что в разных смесях используются частично гидролизованные белки, произведенные по разным технологиям, что влияет на молекулярно-массовое распределение пептидов в конечном продукте. Это, в свою очередь, влияет на

эффективность смеси в профилактике формирования АБКМ, поскольку размер и аминокислотная последовательность пептидов играют решающую роль в наличии у них способности формировать толерантность к белкам коровьего молока. Все это диктует необходимость учитывать перед назначением каждой конкретной смеси, позиционируемой производителем как профилактическая, наличие клинических исследований, доказывающих ее способность снижать риск развития аллергии в реальных условиях. Наибольшим числом таких исследований обладает смесь NAN ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ 1 (Nestle, Германия).

Смеси на основе высокогидролизированных белков используются для диетотерапии АБКМ, а также у детей с синдромом мальабсорбции. Смеси на основе свободных аминокислот («аминокислотные смеси»), используемые при наиболее тяжелых формах АБКМ, к гидролизатам не относятся, поскольку белковый компонент в этих продуктах получают путем смешивания в определенном соотношении и концентрации отдельных аминокислот.

34.7.5. Неадаптированные молочные смеси

Неадаптированные молочные смеси (цельное или разбавленное водой в разных соотношениях коровье, козье, овчье молоко, а также кефир) в настоящее время, в соответствии с международными рекомендациями, не должны использоваться для вскармливания детей первого года жизни, хотя в России, особенно в сельской местности, такая практика до сих пор существует. Эти продукты отличаются выраженным дисбалансом многих пищевых веществ, дефицитом железа, которое присутствует в небольших концентрациях и имеет низкую биологическую доступность. Продукты на основе немодифицированного коровьего молока, включая кефир, могут вызывать желудочно-кишечное диapedезное кровотечение. Коровье молоко и неадаптированная молочная смесь

домашнего приготовления сильно отличаются от грудного молока и адаптированной молочной смеси как по качеству, так и по количеству пищевых веществ (см. табл. 34.5). Давать их возможно только в чрезвычайных ситуациях, в том случае, когда нет в наличии детских питательных смесей промышленного производства и ребенка нечем кормить. Чем младше грудной ребенок, тем важнее для него получать адаптированную детскую молочную смесь, а не коровье молоко.

34.7.6. Правила искусственного вскармливания

Правила искусственного вскармливания перечислены в табл. 34.14.

Таблица 34.14

Правила искусственного вскармливания [по: Михеева И.Г. и др., 2024]

1. При искусственном вскармливании рекомендуется использовать регламентированный режим кормлений.
2. Частота кормлений может быть реже, чем при естественном вскармливании в связи с более медленной эвакуацией детской молочной смеси из желудка: 6 раз до 2 месяцев, 5 раз с 4 месяцев.
3. При искусственном вскармливании ребенка рекомендуется кормить одной смесью при хорошей ее переносимости. Можно использовать 2 смеси, если одна из них кисломолочная, т.е. сочетать пресную и кисломолочную смесь в соотношении 2:1 или 1:1. При этом целесообразно пресную и кисломолочную смесь выбирать от одного производителя, а разводить их – в разных бутылочках.
4. Не следует часто менять смеси так же, как и слишком долго приедиваться одной из них, если ребенок плохо прибавляет в массе или есть симптомы непереносимости смеси.
5. Введение смеси должно быть постепенным, время введения смеси обычно составляет от 2–3 до 5–7 дней.
6. Детей кормят с учетом колебаний аппетита. Количество смеси в бутылочке может быть на 10–20 мл больше рассчитанного объема. Если ребенок съел меньше и отказывается от еды, насильно кормить не следует.
7. Смесь готовят непосредственно перед кормлением, она должна быть подогрета до 36–38 °С.

8. При искусственном вскармливании, учитывая большую нагрузку осмотически активных веществ на организм, ребенку можно предлагать между кормлениями дополнительную жидкость приблизительно 20 мл/кг массы тела в сутки или в объеме одного кормления. Для питья используют кипяченую водопроводную или бутилированную детскую воду.
9. Расчет объема смеси производится на фактическую массу тела калорийным методом.
10. Изменение цвета кала, чаще всего на зеленоватый, после введения новой смеси, в отсутствие каких-либо других симптомов, не является поводом для отмены смеси.

34.8. Докорм и смешанное вскармливание

Докорм – это использование в питании ребенка первых 4–6 месяцев жизни детских молочных смесей или донорского молока наряду с молоком матери при его недостаточном количестве. Введение докорма или полный перевод ребенка на искусственное вскармливание должны быть строго обоснованными и осуществляться только в случаях, когда необходимость введения смеси в рацион ребенка является объективной, а весь арсенал средств, направленных на стимуляцию лактации, оказался неэффективным. Необоснованный докорм сцеженным молоком или смесью – это верный способ уменьшить количество грудного молока, так как ребенок может легко насытиться докормом, высосет меньше молока из груди, меньше будет стимуляция лактации.

Причинами докорма и перевода ребенка на смешанное вскармливание могут быть гипогалактия (наиболее частая причина); болезни матери, при которых желательно уменьшить число прикладываний к груди в интересах матери (например, пороки сердца, тяжелые заболевания других органов и систем); выход матери на работу или учебу; лактационные кризы; недостаток молока при кормлении двойни или

тройни. Возможные показания к введению докорма зависят от возраста оценки состояния ребенка (табл. 34.15).

Таблица 34.15

Показания для докорма в зависимости от возраста оценки
[по: Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни..., 2019]

0–7 дней жизни
<i>Со стороны ребенка</i>
1) гипогликемия, в том числе бессимптомная; 2) симптомы, указывающие на недостаточное потребление молока: • клинические или лабораторные признаки обезвоживания (вялость, сухость слизистых оболочек, урежение мочеиспусканий, повышение уровня натрия в сыворотке крови); • потеря массы тела ниже 75-го перцентиля (начиная с рождения), а также после 5 суток более чем на 8–10 %; • гипербилирубинемия, связанная с недостаточным потреблением грудного молока (начинается на 2–5-й день жизни, сопровождается потерей массы, задержкой стула и недостаточным мочеиспусканием); • стул менее 4 раз за первые 4 суток жизни или продолжение отхождения мекония на 5-е сутки
<i>Со стороны матери</i>
1) отсроченная лактация; 2) первичная железистая недостаточность (первичная гипогалактия); 3) патология грудных желез; операции, ведущие к недостаточной выработке молока; 4) нестерпимая боль во время кормления, не связанная ни с какими вмешательствами; 5) тяжелые хронические заболевания матери, оказывающие влияние на лактацию (эндокринные и др.)
8–28 дней жизни
1) отсутствие прибавки в массе у детей, потерявших 8–10 % от массы тела (первоначальная убыль массы тела), и/или продолжающееся ее снижение; 2) при позднем восстановлении массы тела (к 10–14-му дню) – прибавка за 3-ю неделю менее 200 грамм; 3) независимо от времени восстановления первоначальной массы тела – прибавки менее 150 грамм в неделю на протяжении 2–4 недель жизни и отсутствие динамики к их увеличению

1–2 месяца
1) если прибавка массы тела за первый месяц жизни составила менее 400 грамм; 2) дети, имеющие прибавки массы тела за первый месяц в интервале 400–600 грамм в случае, если ребенок беспокоен и присутствуют другие тревожные симптомы, в частности прибавка массы тела менее 20–30 грамм/сут
2–3 месяца
Еженедельная прибавка массы тела менее 180–200 грамм
4–6 месяцев
Еженедельная прибавка массы тела менее 120–130 грамм

Взвешивания здорового ребенка целесообразно проводить 1 раз в неделю (без одежды и подгузника в одно и то же время). Ориентировочная нормальная еженедельная прибавка массы тела в первые 3 месяца жизни составляет 180–200 грамм в неделю, в возрасте 4–6 месяцев – 120–130 грамм в неделю. Вопрос о назначении докорма следует рассмотреть, если прибавка в массе тела меньше указанных ориентиров (табл. 34.15). Контрольные взвешивания, проводимые до и после кормления, широко используемые родителями и врачами, позволяют лишь оценить количество полученного ребенком грудного молока за эти кормления, не являясь объективным признаком достаточности лактации.

Докорм необходим при заболеваниях, сопровождающихся недостаточной скоростью роста, вялостью, сонливостью, обильными срыгиваниями, рвотой, частым разжиженным стулом и др. У детей с легкой недостаточностью питания, достигших возраста 4 месяцев, целесообразно введение не докорма, а крупяного прикорма.

Лучший вариант для докорма – использование сцеженного материнского молока (молозива) при его наличии. Современным способом сохранения грудного молока для ребенка является создание индивидуального банка грудного молока, он представляет собой запасы замороженного материнского

молока, хранящиеся при низких температурах в морозильной камере домашнего холодильника. При вскармливании сцеженным грудным молоком для сохранения лактации необходимо регулярное, максимально полное сцеживание молока из двух молочных желез, не реже каждые 3–3,5 ч. Альтернативой может быть донорское женское молоко. Однако наиболее широкое распространение получила практика использования для докорма при отсутствии материнского и/или донорского молока базовых детских молочных смесей для здоровых детей. В случае отягощенного семейного аллергоанамнеза предпочтительно использование гипоаллергенных молочных смесей (частично гидролизированных).

Докорм ребенку может быть введен различными способами: с помощью дополнительной системы кормления (англ. — Supplemental Nursing System) из груди, бутылочки с соской, а также кормления из чашки, ложки, шприца. Дополнительная система кормления представляет собой резервуар, который заполняется дополнительным питанием. Его можно размещать на груди у мамы или на штативе. Очень тонкие гибкие трубочки закрепляются у сосков мамы и подают дополнительное молоко и питательные вещества во время кормления ребенка. В каждом конкретном случае врач принимает решение в зависимости от особенностей ребенка и предпочтений матери. На сегодняшний день нет убедительных доказательств в преимуществе какого-либо из применяемых способов докорма ребенка, так же как и наличия рисков при их использовании.

Следует стремиться к тому, чтобы докорм детской смесью был временным, назначался в ограниченном объеме, проводился на фоне стимуляции лактации и своевременно отменялся при наличии у ребенка первых 3 месяцев жизни стабильных (в течение нескольких дней) прибавок в массе тела не менее 26–30 грамм/сут. Правила смешанного вскармливания перечислены в табл. 34.16.

Правила смешанного вскармливания**[по: Михеева И.Г. и др., 2024]**

1. Для докорма используются те же детские молочные смеси, что и для искусственного вскармливания.
2. Давать докорм следует после кормления грудью.
3. Если объем докорма невелик, его следует давать из мягкой ложечки или несосательных приспособлений, так как, привыкнув к более легкому сосанию через соску, ребенок может отказаться брать грудь. При кормлении из бутылки соски должны быть упругими и имитировать сосок матери.
4. В зависимости от количества женского молока и давности перевода на смешанное вскармливание докорм можно назначать после каждого кормления грудью или в виде отдельных самостоятельных кормлений. При впервые установленной гипогалактии вне зависимости от ее степени ребенка следует прикладывать к груди каждое кормление, при выраженной гипогалактии сохраняют, по возможности, не менее 3-4 кормлений грудью с последующим докормом и самостоятельные кормления молочной смесью.
5. Даже при небольшом количестве материнского молока кормление грудью следует продолжать как можно дольше, можно прикладывать ребенка к груди ночью. Целесообразно сохранить не менее 3 прикладываний к груди, так как при меньшем числе лактация быстро угасает.
6. Расчет объема кормлений при смешанном вскармливании с использованием адаптированных смесей аналогичен тому, что проводится при грудном вскармливании.

**34.9. Вскармливание младенцев
с особыми потребностями****34.9.1. Функциональные расстройства
органов пищеварения**

Функциональные срыгивания, запоры и младенческие колики являются самыми распространенными вариантами ФРОП у детей первого года жизни. Диетологическая коррекция этих состояний является одним из основных и наиболее эффективных подходов, учитывая отсутствие органической патологии в основе этих состояний.

Срыгивания. У детей на естественном вскармливании прежде всего следует попытаться уменьшить частоту эпизодов регургитации за счет оптимизации режима вскармливания; детям на искусственном вскармливании с целью коррекции срыгиваний назначаются антирефлюксные смеси. Однако основная цель коррекции срыгиваний состоит не столько в загущении содержимого в желудке для уменьшения вероятности ее обратного заброса в пищевод и полость рта, сколько в максимальном сохранении последовательности этапов пищеварения, прежде всего своевременной эвакуации содержимого желудка в ДПК. Исходя из этого принципа использование смесей только с загустителем, максимально увеличивающим вязкость пищи, не выглядит до конца рациональным подходом, поскольку в этом случае скорость эвакуации пищи из желудка может снижаться. Оптимальным подходом является уменьшение риска ретроградного заброса содержимого желудка в пищевод наряду с обеспечением своевременной эвакуации содержимого желудка в ДПК, что снижает частоту эпизодов срыгиваний. Такой подход может быть реализован путем комбинирования в антирефлюксной смеси загустителя и других функциональных компонентов, прежде всего пробиотиков, а также модификации белкового компонента смеси (частично гидролизованные белки быстрее эвакуируются из желудка в сравнении с белками цельными). Примером такой смеси может быть NAN АНТИРЕФЛЮКС, включающей загуститель (картофельный крахмал), пробиотик (*L. reuteri* DSM17938) и частично гидролизованный сывороточный белок.

Необходимо помнить и о том, что упорные срыгивания могут быть проявлением пищевой аллергии (на первом году жизни – АБКМ), что требует назначения в случае естественного вскармливания – диеты кормящей маме с полным исключением продуктов, содержащих коровье молоко, а в случае искусственного вскармливания – смесей на основе высокогидролизированных белков или аминокислот.

Младенческие колики. Младенческие колики примерно с одинаковой частотой встречаются у детей на грудном и искусственном вскармливании. Большинство исследований подтверждают роль нарушений в формировании состава кишечной микробиоты как основного фактора формирования симптомокомплекса «избыточного плача», являющегося основным проявлением младенческих колик. Среди всех изученных подходов к коррекции младенческих колик наиболее эффективным является применение пробиотического штамма *L. reuteri* DSM 17938, как у детей на грудном вскармливании (может назначаться в виде капель и ребенку, и кормящей маме), так и в составе детских молочных смесей (NAN ТРОЙНОЙ КОМФОРТ). Колики при АБКМ или при лактазной недостаточности младенческими коликами в их классическом понимании не являются, требуют верификации диагноза и соответственно назначения диеты с исключением БКМ или терапии лактазной недостаточности.

Функциональные запоры. Питание детей с функциональными запорами до начала введения прикорма предполагает максимальное сохранение в рационе ребенка грудного молока, при вскармливании смесями – назначения ребенку специализированных смесей с составом, способствующим формированию регулярного мягкого стула. В состав таких смесей включают комбинацию галакто- и фруктоолигосахаридов, играющих роль пищевых волокон, а также пробиотики – прежде всего упомянутый выше штамм *L. reuteri* DSM 17938, эффективность которого в коррекции функциональных запоров доказана как у детей, так и взрослых. В некоторых случаях упорные запоры могут быть проявлением АБКМ, что требует назначения ребенку лечебных смесей на основе высокогидролизированных белков.

34.9.2. Аллергия на белки коровьего молока

Диетотерапия является основным методом лечения детей с АБКМ. Основным принципом диетотерапии является не исключение молока из рациона ребенка, а полное исключение всех продуктов, содержащих любые количества молока и молочных продуктов. Диетотерапия не исключает проведения наружной терапии при лечении ребенка с атопическим дерматитом, однако без адекватной диетотерапии справиться с заболеванием не удастся.

АБКМ может развиваться у детей на исключительно грудном вскармливании, связано это с сенсибилизацией к белкам коровьего молока, которые попадают в грудное молоко из ЖКТ матери. С точки зрения содержания аллергенов грудное молоко во многом является отражением диеты матери, поэтому чем больше коровьего молока употребляет в пищу кормящая мама, тем больше грудное молоко будет содержать белки коровьего молока (то же самое справедливо и для белков куриного яйца и др.), что в итоге может привести к появлению у ребенка симптомов аллергии. В случае развития АБКМ у ребенка на исключительно грудном вскармливании грудное молоко не отменяют, маме назначают диету с полным исключением из рациона всех продуктов, содержащих молоко (включая, например, выпечку, сосиски, говядину), при этом женщине необходима дотация кальция в количестве 1000 мг в сутки. Полная элиминация аллергена из грудного молока после назначения элиминационной диеты маме может происходить в течение 2 недель, что важно объяснять маме в плане ожидаемой скорости наступления клинического эффекта от назначенной ей диетотерапии.

В качестве продуктов, отличных от грудного молока, в диетотерапии АБКМ применяются только смеси на основе высокогидролизованых белков или смеси на основе аминокислот. Не используются для диетотерапии АБКМ (вне зависимости от степени тяжести) смеси на основе частично

гидролизированных белков; кисломолочные, безлактозные смеси; смеси на основе козьего молока или молока любых других видов животных; соевые смеси у детей младше 6 месяцев (у детей старше этого возраста – только при доказанном отсутствии сенсибилизации к белкам сои); цельное или разведенное козье, овечье, кобылье, верблюжье и т. п. молоко.

34.9.3. Недоношенные дети

Недоношенные дети отличаются повышенными потребностями в основных нутриентах при ограниченной возможности незрелого ЖКТ усваивать большие объемы питания (см. табл. 1.3). Несмотря на сложность достижения, цель нутритивной поддержки недоношенного – обеспечить темпы роста, приближенные к таковым у ребенка соответствующего гестационного возраста. Данная концепция догоняющего роста претерпела изменения, которые предполагают отказ от обеспечения слишком высоких прибавок массы и длины тела, поскольку такая стратегия может увеличивать риск формирования в более старшем возрасте ожирения и метаболического синдрома. Вместе с тем недостаточные темпы роста недоношенного ребенка ассоциируются с риском формирования когнитивного дефицита, поэтому стратегия вскармливания недоношенных детей – процесс по сути индивидуальный, требующий индивидуального подхода к каждому ребенку с учетом гестационного возраста, массы тела при рождении, наличия ЗВУР плода, сопутствующих заболеваний (например, бронхолегочной дисплазии), медикаментозной терапии. В настоящее время питание недоношенного ребенка призвано обеспечивать темпы роста, соответствующие темпам роста условно здорового недоношенного ребенка соответствующего гестационного возраста. Потребности недоношенных детей в основных нутриентах тем выше, чем меньше срок гестации, на котором рожден ребенок. При этом чем меньше срок геста-

ции, тем ниже способность ЖКТ младенца к усвоению нутриентов, поступающих энтерально. В связи с этим глубоко недоношенные дети в первые дни/недели жизни зачастую требуют проведения парентерального питания (часто – при одновременном назначении минимального энтерального питания, называемого трофическим).

Грудное вскармливание является предпочтительным видом питания недоношенных младенцев, при этом если ребенок не способен сосать самостоятельно, для его вскармливания используется сцеженное грудное молоко, в том числе через зонд. Несмотря на то, что состав грудного молока после преждевременных родов отличается повышенным содержанием нутриентов, этого количества все равно недостаточно для обеспечения адекватных темпов роста недоношенных, поэтому при грудном вскармливании недоношенных детей прибегают к обогащению или фортификации грудного молока с помощью специализированных продуктов, называемых фортификаторами грудного молока.

Цель применения фортификаторов – повысить в грудном молоке количество основных нутриентов, чаще всего – белка и энергии. Лучшие (мультикомпонентные) фортификаторы содержат в своем составе также длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, витамины и некоторые минералы. Основа большинства фортификаторов – белки коровьего молока. Разработаны фортификаторы на основе донорского грудного молока, однако они отличаются очень высокой стоимостью и в нашей стране не зарегистрированы. Выделяют стандартный метод обогащения, основанный на предполагаемом нутриентном составе грудного молока; целевой метод, который предполагает измерение состава грудного молока с помощью специального анализатора, а также регулируемый метод фортификации, при котором количество фортификатора регулируют в зависимости от результатов исследования маркеров белкового обмена младенца. Стандартный метод обогащения не всегда обеспечивает адекватное количество

нутриентов, однако этот метод на сегодняшний день является наиболее распространенным, учитывая отсутствие в рутинной практике анализаторов грудного молока для проведения таргетной фортификации, а также сложности с забором крови и интерпретации полученных результатов при проведении регулируемой фортификации.

В некоторых фортификаторах белковый компонент представлен цельными белками, однако предпочтительны мультикомпонентные фортификаторы на основе частично гидролизованных сывороточных белков, поскольку такой белок обладает сниженными антигенными свойствами, лучше растворяется в грудном молоке и отличается более легким усвоением в условиях относительной незрелости системы протеаз в ЖКТ недоношенного ребенка. Фортификация грудного молока начинается в стационаре у детей, рожденных с массой тела менее 1800 грамм, гестационным возрастом менее 34 недель и при достижении суточного объема энтерального питания 100 мл/кг массы тела. Во многих случаях применение фортифицированного грудного молока не заканчивается при выписке ребенка на амбулаторный этап и продолжается в некоторых случаях вплоть до 52-й недели постконцептуального возраста. Основными критериями отмены фортификации являются показатели физического развития ребенка, оцениваемые по специализированным шкалам физического развития недоношенных детей, а также данные лабораторных исследований, подтверждающих отсутствие у ребенка дефицитных состояний.

Для искусственного вскармливания недоношенных детей используют специализированные смеси с повышенным содержанием нутриентов и энергии. Самые высокие потребности в нутриентах при одновременной максимальной незрелости ЖКТ отмечаются у детей, рожденных с массой тела менее 1000 граммов. Таким детям при невозможности проведения энтерального питания показано применение специализированных смесей, состав которых максимально адаптирован как

к потребностям ребенка, так и к функциональным возможностям ЖКТ. Примером такой смеси в настоящее время является жидкая, готовая к применению стерильная смесь «preNAN STAGE 0», содержание белка в которой составляет 3,6 граммов на 100 ккал, а белок на 100 % представлен частично гидролизованными сывороточными протеинами. Для детей, рожденных с массой тела более 1000 грамм, предлагается так называемая двухэтапная схема питания, предполагающая использование смеси с более высоким содержанием нутриентов на этапе стационара, и далее, после выписки из стационара, – смеси с более низким содержанием нутриентов, которое, тем не менее, выше в сравнении со стандартными смесями. Таким образом, нутритивная поддержка недоношенных детей предполагает обеспечение более высоких темпов прибавок массы тела с поэтапным снижением дотации нутриентов по мере роста ребенка и своевременным переводом ребенка на стандартную смесь (наиболее часто используемые для этого критерии – достижение массы тела 3000 грамм, отсутствие лабораторных признаков дефицитных состояний, достижение ребенком массы тела в диапазоне 10–25 перцентиля с учетом скорректированного возраста).

Особенности иммунного ответа недоношенных младенцев не исключают возможности формирования у них аллергических реакций, однако значимо влияют на спектр клинических проявлений аллергии. Чаще всего проявлениями аллергии к белкам коровьего молока у недоношенных младенцев становится синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками – вздутие живота, частые срыгивания/рвота, кровь в стуле, снижение толерантности к энтеральной нагрузке, вялость. Этот симптомокомплекс очень схож с симптомами некротизирующего энтероколита, что вполне обоснованно приводит к началу экстренных лечебных мероприятий, обычно применяющихся при некротизирующем энтероколите. Для снижения вероятности появления у недоношенных

детей гастроинтестинальных проявлений АБКМ целесообразно применять в их питании смеси на основе частично гидролизированных белков, отличающихся сниженным антигенным (аллергенным) потенциалом.

Вопрос об оптимальном возрасте начала введения прикорма недоношенным детям окончательно не решен. Как правило, недоношенные дети готовы к приему первого прикорма в возрасте старше 6 месяцев постконцептуального возраста при условии, что ребенок достиг по крайней мере 3 месяцев скорректированного возраста

34.9.4. Острые кишечные инфекции

Принципиально важным моментом диетотерапии ОКИ является отказ от назначения голодных (водно-чайных) пауз, поскольку они способствуют утяжелению течения заболевания, увеличению риска развития осложнений и удлинению сроков госпитализации. Необходимо максимально сохранить грудное молоко в рационе ребенка с ОКИ, поскольку в таком случае грудное молоко, учитывая отсутствие этиотропной терапии в отношении вирусных возбудителей ОКИ, становится по сути частью терапии за счет содержания в нем целого комплекса иммунологически активных компонентов, включая иммуноглобулины. Их содержание в грудном молоке во время болезни ребенка увеличивается, ускоряя процесс выздоровления. В условиях сниженного аппетита может потребоваться увеличение частоты кормлений при одновременном уменьшении объема каждого кормления. В зависимости от тяжести состояния ребенка его можно кормить непосредственно грудью или сцеженным грудным молоком. Потребности ребенка в основных нутриентах и энергии во время нетяжелой ОКИ значимо не меняются.

Искусственное вскармливание ребенка с ОКИ, включая младенцев первых месяцев жизни, может сопровождаться ис-

пользованием адаптированных кисломолочных смесей с пробиотиками, которые в такой ситуации выполняют роль основного компонента диетотерапии. Например, при использовании смеси NAN Кисломолочный по сравнению с использованием стандартной детской молочной смеси было достигнуто уменьшение выраженности и длительности диарейного синдрома, синдрома интоксикации, времени госпитализации, отмечена более быстрая санация от патогена и уменьшение риска повторного инфицирования ребенка при нахождении в отделении для пациентов с ОКИ. Допустимо заменить смесь, которой вскармливался ребенок до заболевания, на кисломолочную смесь с пробиотиками на время лечения, с последующим возвращением на стандартную смесь после выздоровления. Как и в случае грудного вскармливания, у детей на искусственном вскармливании можно увеличивать частоту кормлений при уменьшении объемов кормления. Кефир, в том числе детский, и другие неадаптированные кисломолочные продукты использовать в питании ребенка первого года жизни с ОКИ нецелесообразно. Применение таких продуктов не улучшает течение заболевания, приводит к ухудшению динамики восстановления нарушенного нутритивного статуса.

В случаях тяжелого течения ОКИ и развития выраженного синдрома мальабсорбции у детей на искусственном вскармливании, чаще всего в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, могут применяться лечебные смеси на основе высокогидролизированных белков. В дальнейшем, по мере улучшения состояния ребенка, осуществляют постепенный переход на смесь с учетом состояния ЖКТ (кисломолочная с пробиотиками либо безлактозная).

Признаки непереносимости лактозы часто осложняют течение ОКИ, особенно вирусной этиологии. Степень выраженности симптомов может быть разной, обычно они тем более выраженные, чем тяжелее степень тяжести ОКИ. Наличие симптомов непереносимости лактозы у ребенка с ОКИ не

должно быть основанием для отмены грудного вскармливания. В таких ситуациях используют препараты лактазы, которые либо дают ребенку *per os* перед кормлением грудью, либо добавляют в сцеженное грудное молоко (в зависимости от инструкции по применению конкретного препарата). У детей на искусственном вскармливании нетяжелые варианты непереносимости лактозы могут с успехом корректироваться назначением адаптированных кисломолочных смесей с пробиотиками, учитывая сниженное содержание в них лактозы. При выраженной симптоматике используют безлактозные смеси, предпочтительно с нуклеотидами (их наличие способствует более быстрому восстановлению поврежденного эпителия кишечника). Длительность применения безлактозных смесей обычно составляет около 3 недель, после чего ребенка можно вернуть на вскармливание кисломолочной смесью с пробиотиками и далее стандартной смесью. Такая длительность использования безлактозной смеси не несет в себе никакой опасности для ребенка, связанной с временным отсутствием в его рационе лактозы.

Назначение ребенку с ОКИ антибактериальной терапии часто сопровождается назначением пробиотиков с целью уменьшения риска развития антибиотик-ассоциированной диареи. Следует помнить, что подавляющее большинство пробиотических препаратов содержат штаммы, неэффективные для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, в связи с чем их назначение для этой цели неоправданно. Согласно современным данным, эффективностью в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи обладают *L. rhamnosus* GG, являющаяся представителем нормальной микробиоты кишечника, и *Saccharomyces boulardii*; в последние годы появляется все больше данных и об эффективности *L. reuteri* DSM 17938.

34.10. Желтухи здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании

По современным представлениям, с грудным вскармливанием связаны три разновидности желтух:

- 1) желтуха, обусловленная грудным вскармливанием;
- 2) желтуха, связанная с составом грудного молока;
- 3) транзиторная семейная гипербилирубинемия новорожденных (синдром Люцея – Дрискола).

Желтуха, обусловленная грудным вскармливанием

В ее основе лежит первоначально недостаточный объем питания, что способствует, во-первых, усилению липолиза и повышению уровня в крови неэстерифицированных жирных кислот, нарушающих процесс захвата билирубина гепатоцитом и подавляющих активность УДФ-ГТ. Вторым фактором является замедление пассажа по кишечнику и повышение реабсорбции билирубина. Этот вариант желтухи отмечается у детей, находящихся на грудном вскармливании в период становления лактации и не получающих должный объем питания. Первоначальная убыль массы тела у таких детей составляет 8–10% и более, общее состояние не страдает. По мере увеличения объема питания нормализуются обменные процессы, восстанавливается пассаж по кишечнику и купируется желтуха. Встречается у 12–13% детей, получающих исключительно грудное вскармливание. Появляется на 2–4-е сутки жизни, пик приходится на 3–6-й день, купируется к концу первого месяца жизни при условии нормализации веса. Частые прикладывания к груди и частые кормления (8 и более раз) уменьшают частоту данного вида гипербилирубинемии у новорожденных. Однако применять воду или растворы электролитов при желтухе, связанной с грудным вскарм-

ливанием, не рекомендуется, поскольку они могут отрицательно повлиять на течение гипербилирубинемии.

Желтуха, связанная с составом грудного молока

В 1963 г. И. М. Ариасом была описана «желтуха от материнского молока» у детей, находящихся на грудном вскармливании. Желтуха, связанная с составом грудного молока, наблюдается у 2–4 % здоровых доношенных детей, находящихся на грудном вскармливании. Ее развитие связывают с повышенным содержанием у некоторых женщин метаболитов прогестерона (32–20- β -прегнандиола, 5- β -прегнана-3 α , 20- β -диола) и незэтерифицированных длинноцепочечных жирных кислот, которые ингибируют УДФ-ГТ, наличием глюкуронидазы, высокой активностью фермента липопротеинлипазы в молозиве и грудном молоке. Часто этот вариант гипербилирубинемии ассоциирован с приемом гормональных и других лекарственных препаратов во время беременности, стимуляцией родовой деятельности, не исключают влияние длительного приема поливитаминов во время беременности. Альтернативным механизмом данной желтухи является снижение экскреции билирубина и/или повышение его энтерогепатической циркуляции.

Чаще желтуха от материнского молока встречается у детей с гестационным возрастом 34–36 недель.

В отличие от детей с физиологической желтухой, у новорожденных с желтухой, связанной с составом грудного молока, наблюдается повышение концентрации свободного билирубина в крови к 4–6-му дням жизни, которая продолжает нарастать, достигая пика к 10–15-му дням жизни. При этом гипербилирубинемия не превышает 340 мкмоль/л. Состояние ребенка при этом удовлетворительное, отмечается хорошая прибавка в весе. Если ребенок продолжает получать грудное

молоко, желтуха держится 4–6 недель и затем начинает постепенно ослабевать. Уровень билирубина нормализуется к 16-й неделе жизни. Прекращение грудного вскармливания на 48 часов способствует быстрому снижению концентрации непрямого билирубина не менее чем на 40–50 %. При возобновлении кормления грудным молоком уровень билирубина может повыситься. Таким образом, кратковременная отмена грудного вскармливания имеет диагностическое значение при данном виде гипербилирубинемии.

Таблица 34.17

**Сравнительная характеристика желтух
здоровых новорожденных [Gourley G., 1992]**

Признаки	Физиологическая желтуха	Желтуха, обусловленная грудным вскармливанием	Желтуха, обусловленная химическим составом грудного молока
Время начала (ОБС > 120 мкмоль/л)	После 36 часов	2–4-й день	4–7-й день
Обычный срок достижения максимального уровня билирубина	3–4-й день	3–6-й день	5–15-й день
Максимальный уровень ОБС	86–206 мкмоль/л	> 205 мкмоль/л	> 171 мкмоль/л
Возраст, когда уровень ОБС < 51 мкмоль/л	1–2 недели	> 3 недель	9 недель и старше
Встречаемость у доношенных новорожденных	56%	12–13%	2–4%

ОБС – общий билирубин сыворотки.

Основные отличия желтух от грудного вскармливания от физиологической желтухи новорожденного представлены в табл. 34.17.

*Транзиторная семейная
гипербилирубинемия новорожденных
(синдром Люцея – Дрискола)*

Данный синдром представляет собой глубокий, но транзиторный неонатальный дефект активности УДФ-ГТ. Является разновидностью желтухи, связанной с составом грудного молока. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Механизм ее развития связывают с наличием в сыворотке и молоке матери ингибитора активности УДФ-ГТ. Желтуха появляется с первых дней жизни, имеет тенденцию к прогрессивному нарастанию и затяжному течению. Уровень непрямого билирубина может превышать 340 мкмоль/л, что обуславливает необходимость своевременной диагностики и лечения. С диагностической целью отмена грудного вскармливания на 48–72 часа приводит к снижению уровня билирубина на 40–50%.

Рекомендуемая литература к главе 34

1. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. – СПб.: Фолиант, 2009. – С. 883–1001.
2. Защита, содействие и поддержка грудного вскармливания в медицинских учреждениях, обслуживающих матерей и новорожденных – пересмотренная Инициатива по созданию в больницах благоприятных условий для грудного вскармливания. Руководство по осуществлению, 2018 год. Женева: ВОЗ, 2019.
3. Михеева И.Г., Цветкова Л.Н., Вартапетова Е.Е. и др. Питание детей первого года жизни. Питание здоровых детей

старше года: учебно-методическое пособие / под ред. А.Б. Моисеева, Т.Г. Верещагиной. – М.: РНИМУ, 2024. – 145 с.

4. Ньюман Дж., Питман Т. Грудное вскармливание / пер. с англ.; под ред. И.И. Рюминой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 551 с.

5. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. – М.: б. и., 2019. – 112 с.

6. Руководство ВОЗ по прикорму младенцев и детей раннего возраста от 6 до 23 месяцев жизни. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2023. – 82 с.

ГЛАВА 35

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛАКТОЗЫ И ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

35.1. Определения и эпидемиология

Непереносимость молочного сахара – лактозы является широко распространенной патологией. Наибольшую значимость данная проблема имеет для детей грудного и раннего возраста, так как в этот возрастной период молочные продукты составляют значительную долю в диете, а на первом году жизни являются основным продуктом питания.

Термин **«непереносимость лактозы»** является обобщающим и подразумевает появление каких-либо клинических симптомов в ответ на прием молочного сахара, данный термин не может фигурировать в качестве клинического диагноза. Появление клинической симптоматики может быть связано с недостаточным расщеплением дисахарида в тонкой кишке, нарушением всасывания моносахаров, нарушениями биоценоза кишечника.

Термин **«лактазная недостаточность» (ЛН)** подразумевает, что клиническая симптоматика обусловлена именно недостаточным расщеплением лактозы в тонкой кишке. *Первичная ЛН* – снижение активности лактазы при сохранном энтероците, включает транзиторную ЛН недоношенных, врожденную ЛН, ЛН взрослого типа. *Вторичная ЛН* – снижение активности лактазы, связанное с повреждением энтероцита. Повреждение энтероцита возможно при инфекционном, иммунном (АБКМ) воспалительном процессе в кишечнике, атрофических изменениях (например, после длительного периода полного парентерального питания), недостатке трофических факторов. Наличие пищи в полости кишечника является наиболее сильным трофическим фактором для слизистой оболочки. Это аминокислоты, полиамины, нуклеотиды. Наиболее полно такие вещества представлены в грудном

молоке, в этой связи представляется нецелесообразным отменять естественное вскармливание детям с ЛН. Для профилактики вторичной ЛН, связанной с атрофией слизистой оболочки, необходимо максимально сокращать время полного парентерального питания.

35.2. Физиология расщепления лактозы в кишечнике

Лактоза является дисахаридом, состоящим из глюкозы и галактозы. Расщепление лактозы на моносахара происходит в пристеночном слое тонкой кишки под действием фермента, обладающего лактазной активностью, на глюкозу и галактозу. Лактазная активность связана с ферментом лактаза-флоризин гидролазой, которая является основным гликопротеидом мембраны микроворсинок.

Распределение лактазы вдоль оси «ворсинка-крипта» неравномерно. Клетки из криптальной зоны, являющейся зоной размножения энтероцитов, движутся в направлении вершины ворсин, одновременно происходит процесс их дифференцировки. Каждые 5–6 суток происходит смена клеток эпителия. Максимум дифференцировки они достигают у вершины ворсин, высокую активность дисахаридаз обеспечивают именно зрелые дифференцированные клетки. Этим обусловлено более частое возникновение ЛН при повреждении слизистой оболочки любой этиологии по сравнению с дефицитом других ферментов. Если активность лактазы недостаточна для переваривания всей поступившей лактозы, непереваренная лактоза поступает в толстую кишку, где становится питательным субстратом для бифидобактерий, лактозоположительных штаммов кишечной палочки и других бактерий. Эти микроорганизмы ферментируют лактозу до короткоцепочечных жирных кислот, молочной кислоты, углекислого газа, метана, водорода и воды.

Для детей грудного возраста наличие лактозы в питании и ее неполное расщепление в тонкой кишке является необходимым. Ферментация лактозы в толстой кишке бактериальной микрофлорой имеет большое значение для формирования биоценоза толстой кишки: поступающая лактоза является питательной средой для бифидобактерий, а продукты ее ферментации – короткоцепочечные жирные кислоты – создают кислую pH, способствующую приживлению бифидобактерий и препятствующую размножению патогенов. Иными словами, лактоза является важнейшим пребиотиком. Кроме того, все образующиеся короткоцепочечные жирные кислоты способны играть роль трофических факторов для колоноцитов: они легко всасываются в толстой кишке и участвуют в обмене веществ колоноцитов. Спектр образующихся при ферментации лактозы жирных кислот различается в зависимости от вида вскармливания: на естественном вскармливании преобладает ацетат, на искусственном – бутират. Бутират, образующийся в процессе маслянокислого брожения, способен инициировать синтез провоспалительных агентов. Сохранение естественного вскармливания, даже при наличии непереносимости лактозы, является принципиально важным.

35.3. Развитие функции переваривания лактозы в онтогенезе

Лактазу кодирует ген *LCT*, расположенный на 2-й хромосоме (2q21-22). Его экспрессия регулируется промоторной областью, размещенной выше гена, от начала транскрипции лактазы в интроне соседнего гена *MCM6*. На посттрансляционном уровне возможна регуляция активности лактазы гормональными веществами, факторами роста. Признаков адаптивного изменения активности гена не выявлено. Лактаза впервые обнаруживается на 10–12-й неделе гестации, с 24 недель начинается рост ее активности, который достигает максимума к моменту рождения. С 28 по 34-ю неделю гестации

активность лактазы составляет 30 % от ее уровня в 39–40 недель. В последние недели гестации происходит быстрое нарастание активности лактазы до уровней, превышающих уровень взрослого.

Для большинства млекопитающих типично снижение активности лактазы при переходе на взрослый тип питания, одновременно нарастают активность сахаразы и мальтазы. У человека во многих популяциях высокая активность лактазы сохраняется на протяжении всей жизни (персистирование активности лактазы). В других популяциях активность лактазы, максимальная в первые месяцы жизни, снижается с возрастом, приводя к ЛН взрослого типа. У человека выраженное падение активности лактазы происходит к 3–5 годам. Оно начинается уже в конце первого года жизни (до 24 месяцев активность лактазы обратно пропорциональна возрасту), максимальная активность лактазы наблюдается в 2–4 месяца, когда ребенок получает основное количество углеводов в виде лактозы. В табл. 35.1 представлены популяции с высокой распространенностью ЛН взрослого типа. В европейской популяции наиболее высокая распространенность ЛН наблюдается у шведов, датчан и ирландцев, у греков и русских она составляет от 25 до 30 %, у турок – около 10 %. Средний возраст падения активности фермента также варьирует: у финнов – в возрасте 10–15 лет, у японцев – 6–8 лет, у тайцев – около 2 лет.

Таблица 35.1

**Популяции с высокой распространенностью
лактазной недостаточности взрослого типа [Sahi T., 1994]**

Популяция	Гиполактазия, %
Аборигены Новой Гвинеи	77–86
Американские индейцы	62–100
Китайцы (хань)	86–92
Эскимосы (Канада)	82
Северная Америка (европеоиды)	6–19
Финны	6–19
Датчане	3–6

35.4. Клиническая картина

Выраженность клинической симптоматики при ЛН широко варьирует, так как она обусловлена различным уровнем снижения активности фермента, отличиями биоценоза кишечника, индивидуальными особенностями чувствительности кишечника. В зависимости от степени снижения активности лактазы различные количества непереваренного дисахарида поступают в начальные отделы толстой кишки. В толстой кишке лактоза становится субстратом для нормальной микрофлоры кишечника. На эффективность утилизации лактозы бактериями оказывает влияние как количество ферментирующих лактозу бактерий, так и различия метаболизма внутри их вида. У взрослых постепенное увеличение количества употребляемой лактозы приводит к адаптации микрофлоры толстой кишки к повышенному количеству поступающей лактозы и уменьшению кинических проявлений. Эти факты свидетельствуют в пользу сохранения небольшого количества лактозы в диете при ЛН.

При отсутствии дисбактериоза небольшие количества лактозы могут с успехом ферментироваться молочнокислыми бактериями без заметных клинических проявлений, поступление большего количества лактозы вызывает появление метеоризма и вздутия кишечника из-за образования большого количества газов при ферментации. У маленьких детей метеоризм может стать причиной срыгиваний, но это малохарактерный симптом для изолированной ЛН. Когда количество поступившей лактозы превышает потребности бактерий, развивается диарея. Именно такую динамику во времени имеют симптомы первичной ЛН при отсутствии дисбактериоза кишечника: при небольшом количестве лактозы в диете появляется вздутие живота и метеоризм, а при увеличении количества потребляемой лактозы (для людей с ЛН взрослого типа это количество обычно соответствует 200–250 граммам молока) появляется диарея. В этом случае стул бывает переваренный, обычного

цвета с кислым запахом, разжиженный, пенистый. Патологические примеси отсутствуют. Для грудных детей характерно беспокойство через несколько минут после начала кормления при сохранении хорошего аппетита. Трудность трактовки болевого синдрома у грудных детей часто приводит к тому, что родители могут обращаться за консультацией к неврологу.

Если возможности микрофлоры толстой кишки недостаточны для ферментации всей поступившей лактозы, то дисахарид приводит к повышению осмотической концентрации в полости кишки, выходу воды и развитию диареи. На фоне лечения симптомы исчезают в порядке, обратном появлению: сначала диарея, затем болевой синдром, затем метеоризм. Важно добиться исчезновения болей у ребенка.

Ни у взрослых, ни у детей не обнаружено корреляции между выраженностью клинических симптомов и уровнем активности лактазы (по данным биопсии кишечника) или уровнем водорода в выдыхаемом воздухе. Субъективные ощущения – боли в животе – в большей степени зависят от индивидуальной чувствительности к скоплению газов, чем от количества непереваренной лактозы и скорости пассажа по кишечнику. При одной и той же степени недостаточности фермента наблюдается большая вариабельность как в появлении диареи, так метеоризма и болевого синдрома, однако у всех больных наблюдается дозозависимый эффект от количества лактозы в диете: увеличение нагрузки лактозой ведет к более яркой симптоматике.

Иная клиническая картина имеет место при снижении количества молочнокислой флоры. В этом случае компенсаторные возможности микрофлоры по перевариванию лактозы снижены, диарея возникает при меньших количествах непереваренной лактозы, рН в кишечнике сдвигается в щелочную сторону, что еще больше ухудшает приживание бифидо- и лактобактерий и усугубляет дисбактериоз. Такая ситуация имеет место при сочетании первичной ЛН с дисбиозом кишеч-

ника (например, у глубоко недоношенных детей) и при вторичной ЛН на фоне кишечных инфекций. В этих случаях стул может иметь патологические примеси (слизь, зелень).

Таким образом, клиническая картина ЛН складывается из симптомов, связанных с ферментацией лактозы молочнокислыми бактериями (метеоризм, вздутие кишечника, стул пенистый с кислым запахом), симптомов, обусловленных наличием неферментированной лактозы (жидкий, частый стул) и, в некоторых случаях, из симптомов, связанных с размножением патогенной микрофлоры. Наличие ацидоза, упорной рвоты, аминокислотурии для изолированной первичной ЛН нехарактерно. Такая симптоматика требует дифференциальной диагностики с наследственными нарушениями обмена веществ и другими заболеваниями, протекающими с водянистой диареей.

35.5. Диагностика

В постановке диагноза интолерантности к лактозе врач должен, прежде всего, ориентироваться на клиническую картину, определяя объем обследований на основании выраженности симптоматики. Ниже представлены наиболее информативные методы диагностики заболевания.

Определение содержания углеводов в кале. Этот метод отражает общую способность усваивать углеводы. Метод не позволяет дифференцировать различные виды дисахаридной недостаточности между собой, однако совместно с клиническими данными вполне достаточен для скрининга и контроля правильности подбора диеты. Преимуществами метода являются его дешевизна и доступность. В грудном возрасте содержание углеводов в кале не должно превышать 0,5 %, а у детей старше года они должны отсутствовать.

Определение содержания водорода, метана или меченого ^{14}C CO_2 в выдыхаемом воздухе. Методы отражают активность микрофлоры по ферментации лактозы. Определять

концентрацию газов целесообразно после дозированной нагрузки обычной или меченной изотопом лактозой. Диагностическим критерием считается повышение водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой на 20 ppm (частиц на миллион). Метод широко используется для диагностики ЛН у взрослых и детей старшего возраста. У детей до 3 месяцев без клинических признаков ЛН содержание водорода в выдыхаемом воздухе соответствует таковому у взрослых при ЛН.

Нагрузочные тесты с лактозой. Уровень гликемии, регистрируемый до и после нагрузки лактозой, отражает суммарный результат расщепления и всасывания лактозы в тонкой кишке. На характер гликемической кривой влияет уровень инсулина и степень его повышения при подъеме концентрации глюкозы в крови. Поэтому нагрузочные тесты с лактозой мало приемлемы для диагностики ЛН в ситуациях, когда можно предполагать нарушение всасывания и наличие повреждения слизистой оболочки.

Определение активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки. Данный метод является «золотым стандартом» для диагностики ЛН. Однако инвазивность метода ограничивает его использование. На полученные результаты влияет место получения биоптата (из двенадцатиперстной или тощей кишки). При вторичной ЛН снижение активности фермента имеет разную степень выраженности на поверхности слизистой оболочки и необходимо брать несколько образцов. Следовательно, метод является оптимальным для диагностики первичной ЛН. Морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки не дает информации относительно ЛН, не имеющей специфических морфологических маркеров.

Определение соотношения лактозы и лактулозы в моче после нагрузки дисахаридами, меченными изотопами углерода. Лактулоза не расщепляется в тонкой кишке, но метаболизируется микрофлорой толстой кишки так же, как

и лактоза. Это позволяет «вычлени́ть» долю расщепления лактозы в тонкой кишке.

Молекулярно-генетическая диагностика. Разработана для диагностики ЛН взрослого типа, основана на выявлении мутаций гена-интрона, генетического маркера C(-13910)T (регуляторная область гена *LCT*). Тест является экономически целесообразным, проводится однократно и более удобен для пациента по сравнению с нагрузочными тестами. У детей до 12 лет он может использоваться только для исключения ЛН.

35.6. Лечение

В случае первичной и вторичной ЛН тактика лечения должна быть различна. При заболеваниях, приводящих к вторичной ЛН, основное внимание должно быть уделено лечению основного заболевания, снижение же количества лактозы в диете является временным мероприятием, которое проводится до восстановления слизистой оболочки тонкой кишки.

При ЛН количество лактозы в диете снижается, степень снижения подбирается под контролем экскреции углеводов с калом. Снизить количество лактозы в диете можно путем ограничения или исключения употребления молока. Этот способ вполне приемлем для взрослых и детей старшего возраста с ЛН взрослого типа. Его можно использовать и при вторичной ЛН на фоне кишечных инфекций. Допускается использование кисломолочных продуктов, масла, твердых сыров. Следует учитывать возможное снижение потребления кальция при безмолочной диете.

Однако в грудном возрасте проблема коррекции диеты при ЛН является более сложной. Если ребенок находится на естественном вскармливании, то уменьшение количества грудного молока в диете является нежелательным. В этом случае оптимальным вариантом является использование препаратов лактазы, которые смешиваются со сцеженным грудным молоком, не влияя на остальные свойства грудного молока.

Фермент в пропорции, предназначенной для данного объема молока, необходимо внести в первую порцию предварительно сцеженного молока и дать несколько минут для прохождения ферментации. Доза лактазы – 700 Ед на 100 мл молока. Препарат дается в каждое кормление, которое начинается с порции сцеженного молока (не менее 1/3 разового объема) с лактазой, а затем ребенок докармливается из груди. Полностью исключать лактозу из питания грудного ребенка нецелесообразно. Полное исключение лактозы ведет к нарушению биоценоза кишечника, поскольку лактоза является питательным субстратом для молочнокислых бактерий. Кроме того, лактоза является основным источником поступления галактозы в организм ребенка. Хотя большая часть галактозы в организме перерабатывается в глюкозу, но небольшие ее количества крайне необходимы для синтеза галактоцереброзидов в ЦНС и сетчатке глаза.

Детям, находящимся на смешанном, искусственном вскармливании, следует подобрать смесь с максимальным количеством лактозы, которое не вызывает появления клинической симптоматики и повышения углеводов в кале. Если состояние ребенка не нарушено, отсутствуют симптомы дегидратации и повышение углеводов в кале составляет 0,5–0,6 %, то начинать можно с диеты, содержащей до 2/3 углеводов в виде лактозы. Такого соотношения можно достигнуть, комбинируя обычную адаптированную молочную смесь для доношенных детей или грудное молоко с безлактозной лечебной смесью. В случае использования двух смесей распределять их в течение суток необходимо равномерно. После изменения диеты следует проверить содержание углеводов в кале через 1 неделю и решить вопрос о необходимости дальнейшего снижения количества лактозы. При большем содержании углеводов в кале или снижении нутритивного статуса ребенка доля безлактозного продукта на смешанном или искусственном вскармливании составляет 1/2 каждого кормления. При выраженном дефиците лактозы, отсутствии эффекта при снижении

количества лактозы наполовину, при первичной ЛН рекомендуется назначение низколактозной или даже безлактозной смеси в качестве монотерапии. Недоношенным детям подбирается смесь, предназначенная для недоношенных детей с соответствующим количеством лактозы.

В тяжелых случаях, а также при вторичной ЛН на фоне пищевой аллергии у недоношенных с невыясненной причиной ЛН и нарушением толерантности к пище, у детей с выраженным синдромом мальабсорбции коррекцию диеты следует начинать со смесей на основе полного гидролизата белка (все они безлактозные) до устранения основной причины заболевания. Затем диету можно расширять, постепенно увеличивая нагрузку лактозой до одной трети, затем до половины и т.д., еженедельно контролируя уровень экскреции углеводов.

При вторичной ЛН на фоне АБКМ не рекомендуется использовать соевые смеси, хотя они и являются безлактозными, в связи с риском развития аллергии к белку сои.

Исключение молока и молочных продуктов из диеты матери не влияет на содержание лактозы в грудном молоке.

В дополнение к диетотерапии некоторым детям может быть показана коррекция биоценоза кишечника. Доказанным является пробиотический эффект лишь некоторых штаммов бактерий: *B. longum*, *B. infantis*, *L. rhamnosus*, *L. rhamnosus GG*.

В любом случае ребенка с ЛН следует наблюдать и контролировать содержание углеводов в кале: при возобновлении симптомов – снизить количество лактозы, а при появлении склонности к запорам (что бывает гораздо чаще, ибо при правильной тактике толерантность к лактозе со временем повышается) следует увеличить количество лактозы. Так, у большинства недоношенных детей с транзиторной ЛН к 3–4 месяцам можно вернуться к молочной диете.

Рекомендуемая литература к главе 35

1. Богданова Н.М. Лактазная недостаточность и непереносимость лактозы: основные факторы развития и принципы диетотерапии // Медицина: теория и практика. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 62–70.

2. Болезни кишечника у детей / под общ. ред. С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, А.И. Хавкина. – Т. 1. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018. – С. 340–359.

ГЛАВА 36

АПНОЭ НЕДОНОШЕННЫХ И ПЕРИОДИЧЕСКОЕ ДЫХАНИЕ

У недоношенных новорожденных имеются особенности функционирования системы регуляции дыхания (незрелость, адаптация к постнатальному состоянию, воздействие неблагоприятных факторов, таких как гипоксия или избыточная оксигенация, лекарственная терапия), проявляющиеся периодическим дыханием и апноэ.

36.1. Определения и эпидемиология

Апноэ недоношенных (АН) – это задержки дыхания длительностью более 20 секунд или менее, если они сопровождаются брадикардией и цианозом/десатурацией кислорода. Брадикардия у недоношенных новорожденных считается клинически значимой, если ЧСС замедляется не менее чем на 30 ударов в минуту по сравнению с ЧСС в состоянии покоя. Уровень насыщения кислородом (SpO_2) менее 85 % считается патологическим в этой возрастной группе, как и снижение SpO_2 , если оно сохраняется в течение 5 секунд или дольше.

Анализируя соотношение назального потока воздуха и респираторных усилий, можно выделить три типа апноэ:

- 1) центральные апноэ – одновременно прекращаются дыхательные движения и поток воздуха в дыхательных путях;
- 2) обструктивные апноэ – отсутствует поток воздуха в дыхательных путях при сохраненных дыхательных движениях;
- 3) смешанные апноэ – нарушение потока воздуха в дыхательных путях сочетается с периодами наличия и отсутствия дыхательных движений. У недоношенных детей 10–25 % апноэ носят центральный характер, 10–25 % – обструктивный, 50–75 % – смешанный.

При отсутствии рутинного использования метилксантинов апноэ отмечаются у 100 % детей, рожденных ранее 28 недель гестации. Частота встречаемости АН обратно

коррелирует с гестационным возрастом (ГВ) ребенка, снижаясь до 85 % у новорожденных с ГВ 30 недель и составляя 20 % новорожденных с ГВ 34 недели. Частота АН уменьшается с увеличением возраста. Длительность персистенции апноэ также зависит от ГВ. У большинства детей, рожденных на 24–28 неделях гестации, апноэ сохраняются позже 36 недель ПКВ, а в группе детей с ГВ 24 недели и детей с БЛД – до 40 и более недель ПКВ. У недоношенных детей после исчезновения очевидных апноэ могут сохраняться эпизоды интермиттирующей гипоксии, клиническая значимость которых требует дальнейшего изучения.

Периодическое дыхание (ПД) характеризуется тремя и более респираторными паузами продолжительностью 3 секунды и более, отделенными друг от друга эпизодами нормальной дыхательной активности продолжительностью 20 секунд и менее. ПД часто встречается у недоношенных детей и в 30 недель ПКВ может занимать до 25 % времени. У доношенных новорожденных ПД в основном отмечается во время активного сна до трех недель постнатального возраста, затем продолжительность его снижается. В два месяца ПД занимает менее 3 % общего времени сна, а к 5 месяцам – менее 1 %. ПД обычно не наблюдается у новорожденных в течение первых двух дней жизни. ПД чаще всего отмечается во время активного сна, но может также происходить во время спокойного сна и бодрствования.

36.2. Этиология и патогенез

Контроль дыхания у человека организован по принципу обратной связи. Дыхательный центр представлен совокупностью нескольких групп нейронов, расположенных в разных отделах ЦНС, преимущественно в ретикулярной формации продолговатого мозга. Постоянная координированная ритмическая активность этих нейронов обеспечивает возникновение дыхательных движений и их регуляцию в соответствии с возникающими в организме изменениями. Импульсы от

дыхательного центра поступают в двигательные нейроны передних рогов шейного и грудного отделов спинного мозга, от которых возбуждение передается к дыхательной мускулатуре. Активность дыхательного центра регулируется гуморально (т.е. составом омывающей его крови и тканевой жидкости) и рефлекторно (в ответ на импульсы, поступающие от рецепторов в дыхательной, сердечно-сосудистой, двигательной и других системах, а также от высших отделов ЦНС).

У плода дыхательные движения появляются на 11-й неделе гестации и являются непостоянными, присутствуя только в периоды низкоамплитудной электрокортикальной активности, что соответствует состоянию сна с быстрым движением глаз (REM). При рождении новорожденный устанавливает газообмен через легкие, паттерн дыхания становится непрерывным, а роль метаболической стимуляции дыхательного центра ключевой. В течение первого года жизни респираторный контроль подвергается значительному созреванию, происходит организация и четкая идентификация активного, спокойного и промежуточного состояний сна.

Апноэ недоношенных являются проявлением в большей степени физиологической, нежели патологической незрелости системы контроля дыхания на всех ее уровнях. Их причинами являются незрелость дыхательного центра, особенности центральной и периферической хеморецепции в условиях перехода к самостоятельному дыханию, особенности верхних дыхательных путей (ВДП) и дыхательной мускулатуры. Гистологически незрелость мозговых структур проявляется меньшим количеством синаптических связей, недостаточным ветвлением дендритов и недостаточной миелинизацией. Показано, что у детей с апноэ вызванные слуховые потенциалы задержаны по сравнению с группой контроля, что говорит о замедлении проводимости сигнала в стволе мозга.

Центральные хеморецепторы расположены вблизи вентральной поверхности продолговатого мозга, около выходов IX и X черепно-мозговых нервов, реагируют в большей

степени на концентрацию ионов H^+ и CO_2 . Физиологический ответ на гиперкапнию, выражающийся в увеличении глубины и частоты дыхания, снижен у недоношенных детей. Во сне, особенно в фазу быстрого сна, а также в условиях гипоксии кривая вентиляторного ответа на CO_2 смещена вправо и уплощена. У недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными снижен также порог, по достижении которого гиперкапния вызывает депрессию дыхания. Кроме того, для новорожденных, и в особенности недоношенных, детей характерна маленькая разница между фактическим $PaCO_2$ и его пороговыми для апноэ значениями, что в сочетании с нестабильностью $PaCO_2$ и PaO_2 , «базовой» гипоксией предрасполагает к апноэ и ПД.

Периферические хеморецепторы расположены в области бифуркации общих сонных артерий и в аортальных тельцах и чувствительны в основном к изменениям PaO_2 . Недоношенные новорожденные, вероятно, имеют повышенную активность периферических хеморецепторов по сравнению с доношенными, что выражается в большем снижении вентиляции при проведении теста с гипероксией. При этом у более зрелых детей снижение минутного объема дыхания происходит за счет уменьшения дыхательного объема, а у более незрелых – за счет снижения ЧДД, предрасполагая недоношенных к апноэ. У недоношенных новорожденных имеет место двухфазный ответ на острую гипоксию, сохраняющийся приблизительно до двух месяцев жизни. В течение первой минуты вдыхания гипоксической смеси происходит быстрое увеличение минутной вентиляции с последующим ее снижением ниже базового уровня – обычно к третьей минуте. Первая фаза возбуждения обусловлена стимуляцией периферических хеморецепторов. Среди причин снижения вентиляции рассматривают снижение $PaCO_2$ в результате гипервентиляции, снижение метаболизма, а также центральную депрессию дыхания, вызванную гипоксией, с возможным участием нейротрансмиттеров – ГАМК, аденозина, эндорфинов. Периодическое

дыхание является маркером повышенной функциональной активности периферических хеморецепторов у недоношенных детей. Вследствие снижения легочных объемов во время ПД оно может сопровождаться колебаниями SpO_2 .

Значительную роль в развитии апноэ играют ВДП. Ларингеальный хеморефлекс, выраженный в раннем постнатальном периоде, характеризуется центральным апноэ или гиповентиляцией, брадикардией, гипертензией, глотанием в ответ на контакт надгортанника с жидкостями с низким содержанием хлоридов. Во время вдоха в просвете дыхательных путей создается отрицательное давление, при этом податливая гортань недоношенного новорожденного предрасположена к коллапсу. Кроме того, у недоношенных детей активация подбородочно-язычных мышц задерживается относительно диафрагмы при гиперкапнии, что обуславливает высокую представленность смешанных апноэ.

Во время активного сна дыхание в основном парадоксальное из-за торможения активности межреберных мышц. У крайне недоношенных детей недостаток спокойного сна в сочетании с чрезвычайно податливой грудной клеткой делает парадоксальные движения грудной клетки почти постоянным явлением. Парадоксальные движения грудной клетки могут предрасполагать ребенка к апноэ за счет снижения ФОЕЛ и оксигенации.

Исследования с использованием внутрипросветной импедансометрии в сочетании с внутрипищеводной рН-метрией не выявили в большинстве случаев отчетливой связи гастроэзофагального рефлюкса и апноэ недоношенных. Отсутствуют доказательства снижения частоты апноэ на фоне применения препаратов, снижающих кислотность в желудке или улучшающих моторику кишки.

Механизм развития брадикардии при апноэ неоднозначен. Брадикардия является компонентом периферического хеморефлекса в ответ на гипоксию, однако брадикардия часто

возникает почти одновременно с началом снижения SpO_2 или предшествует ему, являясь вагус-опосредованной.

36.3. Клиническая картина и диагностика

Клинически апноэ проявляются цианозом и десатурацией. Рефлекторные эффекты апноэ включают характерные изменения ЧСС, АД и пульсового давления. Апноэ недоношенных могут быть диагностированы после исключения патологических состояний, при которых апноэ являются вторичным проявлением (табл. 36.1). Должны быть проведены соответствующие лабораторные и инструментальные исследования.

Таблица 36.1

Патологические состояния – причины апноэ недоношенных

- инфекционный процесс (бактериемия, сепсис, НЭК, острый бронхолит);
- метаболические нарушения (гипогликемия, гипермагниемия);
- наследственные болезни обмена;
- патология ЦНС, включая внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярную лейкомаляцию, судорожный синдром;
- открытый артериальный проток;
- анатомическое сужение ВДП при некоторых генетических синдромах;
- гипоксические состояния вследствие анемии, сердечной недостаточности, легочной патологии;
- нарушения терморегуляции;
- лекарственные воздействия;
- вагус-опосредованные состояния;
- предшествующая вакцинация/иммунизация (апноэ могут временно участиться или рецидивировать у госпитализированных недоношенных детей после иммунизации);
- предшествующий офтальмологический осмотр (примерно у 19–25 % недоношенных наблюдается повышенное количество приступов апноэ после рутинных проверок зрения)

Недоношенным новорожденным с апноэ должно проводиться суточное прикроватное мониторирование жизненных функций и параметров: уровня SpO₂ методом пульсоксиметрии, ЧСС, АД, ЧДД, термометрия. Полисомнографическое исследование может быть полезным для уточнения характера апноэ, количественной оценки их частоты, продолжительности и тяжести гипоксических эпизодов и брадикардии, однако не является рутинной процедурой при АН. После выписки из неонатального стационара при подозрении на наличие нарушений контроля дыхания полисомнография становится «золотым стандартом» обследования.

36.4. Лечение

В зависимости от частоты и тяжести апноэ брадикардии и степени десатурации методы лечения АН включают стимуляцию (обычно тактильную), метилксантины или вспомогательную вентиляцию, например, постоянное положительное давление конца выдоха, ИВЛ.

В медикаментозной терапии АН основное место отводится метилксантинам – теofilлину и кофеину. Эти препараты увеличивают минутную вентиляцию, чувствительность к СО₂, диафрагмальную активность, уменьшают гипоксическую депрессию дыхания и продолжительность ПД. Механизм их действия – антагонизм по отношению к аденозиновым рецепторам. Терапия метилксантинами ведет к снижению частоты апноэ и частоты проведения ИВЛ в первые 2–7 дней жизни.

Кофеина цитрат имеет преимущество перед теofilлином ввиду более широкого терапевтического диапазона, длительного периода полувыведения и отсутствия необходимости мониторинга плазменной концентрации. Кофеин также применяется для облегчения экстабуции у недоношенных детей. Терапия кофеином может снизить частоту БЛД у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. В то же время обзор Cochrain (2023)

обозначает неопределенность доказательств преимущества кофеина по сравнению с другими метилксантинами в отношении долгосрочного развития и побочных эффектов. Препарат разрешен к применению путем внутривенного введения и внутрь. В клинической практике в связи с тяжестью состояния недоношенных детей, развивающих апноэ, препарат сначала назначается путем внутривенного введения с последующим рассмотрением вопроса о переводе на пероральную форму дозации после стабилизации состояния. Стартовой нагрузочной дозой является 20 мг/кг в сутки путем медленного внутривенного введения в течение 30 мин. Начиная со второго дня терапии рекомендуемой поддерживающей дозой является 5 мг/кг в сутки однократно путем медленного внутривенного введения в течение 10 мин. При недостаточном терапевтическом эффекте при лечении кофеина цитратом допускается увеличение поддерживающей дозы препарата до 10 мг/кг в сутки, разделенных на 2 приема с интервалом в 12 часов. Решение о завершении курса терапии кофеина цитратом принимается по совокупности клинических данных (отсутствие эпизодов апноэ за время наблюдения в течение 5–7 суток) или при достижении ребенком 37 недель ПКТВ.

Эффективность кофеина у недоношенных детей может различаться. Причины индивидуальных различий в реакции еще не полностью изучены, однако новые исследования показывают, что такие различия тесно связаны с генетическими факторами. При неэффективности медикаментозной терапии (сохранение частоты и/или тяжести эпизодов апноэ на фоне проведения терапии) с лечебной целью рекомендуется проведение неинвазивной искусственной вентиляции легких, включая СРАР, НСРАР, использование метода неинвазивной респираторной терапии, проводимой новорожденным с использованием специализированных назальных канюль, в основе которого лежит создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (NIPPV, nasal intermittent positive pressure ventilation).

36.5. Выписка домой и домашний мониторинг

Большинство неонатологов сходятся во мнении, что ребенок может быть выписан домой через 2–10 дней после последнего эпизода АН. Есть данные о максимальной продолжительности в 8 дней между эпизодами апноэ у здоровых в остальном недоношенных детей. Домашний мониторинг после выписки необходим для младенцев, у которых эпизоды апноэ продолжаются, несмотря на введение метилксантина. Младенцы, проходящие терапию метилксантином, редко отправляются домой без монитора, поскольку апноэ может повториться после того, как они перерастут свой терапевтический уровень.

36.6. Прогноз

Вопрос о влиянии АН на отдаленный неврологический исход остается спорным. Апноэ, особенно в сочетании с брадикардией, сопровождаются снижением мозгового кровотока. В эксперименте было показано, что у новорожденных мышей интермиттирующая гипоксия без ишемии нарушает развитие проводящих путей среднего мозга, регулирующих сон, двигательную активность и системы контроля. Есть данные об ухудшении когнитивного развития у недоношенных с клинически значимыми апноэ. Более длительная персистенция апноэ, возможно, ассоциирована с худшим неврологическим исходом. Апноэ недоношенных не увеличивают риск синдрома внезапной смерти, но недоношенность как таковая повышает этот риск.

Прогноз при наличии эпизодов ПД, как правило, благоприятный. Однако неизвестно, эпизоды десатурации какой частоты, продолжительности и глубины не влекут за собой серьезных осложнений, в частности нарушения роста и развития. Связанные с ПД эпизоды снижения SpO₂, по крайней

мере на 10 пунктов, выявлены и у здоровых детей первых 6 месяцев и тракуются как вариант нормы.

Дыхательные паузы центрального генеза часто встречаются во время сна у здоровых доношенных детей первого года жизни, при анализе данных полисомнографии можно обнаружить, что часто такие паузы следуют за вздохами. При этом 95-й перцентиль частоты центральных пауз доставляет к 4 неделям жизни 9,2 эпизода в час, а 95-й перцентиль их продолжительности – 14,2 секунды. В некоторых случаях частота или тяжесть центральных апноэ у доношенных младенцев является патологической и требует исключения таких состояний, как врожденные нарушения обмена, синдром Прадера – Вилли, центральные врожденные (синдром врожденной центральной гиповентиляции) или приобретенные (при мальформации Арнольда – Киари, опухолях мозга, повреждениях спинного мозга) гиповентиляционные синдромы. Частота обструктивных апноэ у детей не должна превышать 1 эпизода в час в любом возрасте. У детей грудного и раннего возраста, родившихся недоношенными, обструктивные апноэ встречаются чаще, чем у доношенных, что связано с особенностями роста и развития ВДП.

Рекомендуемая литература к главе 36

1. Кельмансон И.А. Респираторные события во время сна у детей первого года жизни и их референтные величины // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 61–77.

2. Кельмансон И.А. Клиническая сомнология детского возраста. – СПб.: СпецЛит, 2021. – 591 с.

3. Ленюшкина А.А., Андреев А.В., Шарафутдинова Д.Р., Крог-Йенсен Й.О. Кофеина цитрат в неонатологии: история применения, особенности фармакодинамики и фармакокинетики, клинические эффекты, режимы дозирования (обзор

литературы) // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 86–92.

4. Пальчик А.Б., Калашникова Т.П., Понятишин А.Е. и др. Сон и его расстройства у детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2022. – 264 с.

5. Di Fiore J.M., Martin R.J., Gauda E.B. Apnea of prematurity-perfect storm // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2013. – Vol. 189, no. 2. – P. 213–222.

6. Gomella T.L., Eyal F.G., Bany-Mohammed F. Neonatology. Management, Procedures, OnCall Problems, Diseases, and Drugs. – Eight edition. – 2020. – 1–1441 p.

7. Joseph V., Bairam A., Carroll J.L. Control of Breathing During Sleep and Wakefulness in the Fetus, Newborn, and Child // ed. by D. Gozal, L. Kheirandish-Gozal. *Pediatric Sleep Medicine.* – Springer, 2021.

8. Long J.Y., Guo H.L., He X. et al. Caffeine for the Pharmacological Treatment of Apnea of Prematurity in the NICU: dose selection conundrum, therapeutic drug monitoring and genetic factors // *Front. Pharmacol.* – 2021. – No. 12. – 681842.

9. Moresco L., Sjögren A., Marques K.A. et al. Caffeine versus other methylxanthines for the prevention and treatment of apnea in preterm infants // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2023. – Issue 10. – Art. No.: CD015462.

ГЛАВА 37

ОСМОТР НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Цель первого осмотра новорожденного в родильном зале: оценка общего состояния, готовности к самостоятельному внеутробному существованию, определение минимального необходимого и достаточного объема медицинской помощи, режима выхаживания. В первую очередь необходимо оценить состояние жизненно важных функций нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. При первичном осмотре оценивается наличие / отсутствие видимых пороков развития ребенка, генетической синдромальной патологии, микроаномалий развития, массо-ростовых показателей и степени зрелости. По итогам анализа соответствующих данных соматического, акушерско-гинекологического анамнеза матери, течения родов и первичного осмотра можно спрогнозировать развитие патологических состояний.

При осмотре новорожденного следует поддерживать комфортный для ребенка температурный режим. Недоношенные дети осматриваются в кувете или открытой реанимационной системе. Обследование желательно проводить при естественном освещении. Руки проводящего обследование должны быть теплыми.

После выписки новорожденного из родильного дома его в течение месяца наблюдают на дому участковый врач-педиатр и медицинская сестра, т.е. проводят *патронаж* (фр. *patronage* – покровительство) новорожденного. В зависимости от сроков проведения патронажи подразделяются на первый, второй, третий и т.д. Первый патронаж проводится на следующий день после выписки из родильного дома; второй – через день после первого; третий – через 7–10 дней после второго. При осмотре новорожденного должны быть описаны пограничные состояния (см. гл. 2).

Последовательность осмотра:

- ✓ подсчет ЧСС и ЧДД, желательно во сне;
- ✓ реакция на осмотр, оценка общего состояния;
- ✓ оценка неврологического статуса;
- ✓ осмотр кожи и внутренних органов по системам;
- ✓ осмотр слизистой оболочки ротовой полости, зева и болезненных участков.

37.1. Общий осмотр и оценка физического развития

Общий осмотр. *Описать:*

- ✓ общее состояние;
- ✓ реакция на осмотр;
- ✓ телосложение;
- ✓ микроаномалии развития.

Общее состояние. Необходимо оценить состояние жизненно важных функций нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, пороков развития, признаков инфекционного токсикоза, гиповолемии, обменных нарушений. Общее состояние определяется на основании реакции на осмотр, оценки выражения лица, интенсивности и модуляции крика, позы и двигательной активности, мышечного тонуса и врожденных рефлексов новорожденных (приложение 1), цвета кожных покровов, тургора тканей и микроциркуляции, ЧСС и периферического пульса, тахипноэ и одышки.

Телосложение. Для новорожденного ребенка характерны следующие пропорции тела: относительно большая голова (мозговой отдел черепа преобладает над лицевым), короткая шея и расширенная книзу грудь, относительно длинный живот и короткие нижние конечности.

Оценка физического развития. *Описать:*

- ✓ ребенок доношенный или нет, указать гестационный возраст;
- ✓ масса тела;

- ✓ длина тела;
- ✓ окружность головы и груди;
- ✓ оценить соответствие массо-ростовых показателей сроку гестации, наличие и тип ЗВУР плода.

Антропометрия. Окружность головы доношенного новорожденного обычно составляет 34–37 см, что на 1–3 см больше окружности грудной клетки. Измерение окружности головы в родильном доме следует проводить не только в родильном зале, но и на 3-й день жизни, так как к этому сроку обычно исчезает родовая опухоль.

37.2. Нервная система и органы чувств

Нервная система. При оценке неврологического статуса следует учитывать время, прошедшее после кормления: после насыщения ребенок расслаблен, у него может быть снижен мышечный тонус и ряд рефлексов и реакций, голодный новорожденный может находиться в состоянии гипогликемии, ведущей к беспокойству, тремору и повышению мышечного тонуса. На поверхности пеленального стола голова ребенка должна располагаться ровно, симметрично (плоскость, проходящая через сагиттальный шов черепа и продольную ось тела перпендикулярна плоскости стола), так как в силу асимметричного шейно-тонического рефлекса на стороне поворота головы отмечается снижение мышечного тонуса, а на противоположной – повышение.

Особенности психомоторного статуса новорожденного:

- громкий эмоциональный крик;
- длительный сон;
- атетозоподобные (некоординированные) движения;
- гипертонус мышц-сгибателей, поза флексии;
- наличие врожденных безусловных рефлексов новорожденных.

Описать:

- ✓ коммуникабельность, соотношение сна и бодрствования;
- ✓ интенсивность и характер крика (громкий, слабый, эмоциональный, болезненный, раздраженный монотонный, пронзительный, «носовой оттенок» крика);
- ✓ мышечный тонус (физиологический гипертонус в мышцах-сгибателях, мышечный тонус повышен, снижен, дистония);
- ✓ поза (флексии, полуфлексии, патологические позы);
- ✓ объем и симметричность спонтанной двигательной активности (при разворачивании потягивается, движения атетозоподобные, двигательная активность повышена, снижена);
- ✓ наличие и степень выраженности врожденных безусловных рефлексов новорожденных (см. приложение 1);
- ✓ патологические общие и очаговые симптомы (если выявлены).

Сразу после рождения ребенок бодрствует, глаза преимущественно закрыты, периодически кратковременно открывает (физиологическая светобоязнь). В дальнейшем вне осмотра ребенок в основном спит, просыпается к кормлению. Ребенок активно сосет грудь, иногда засыпает у груди.

Реакция на осмотр, или коммуникабельность новорожденного, как основной показатель общей активности можно оценить по реакции недовольства в условиях дискомфорта (насильственное пробуждение, голод, мокрые пеленки), по времени успокоения при устранении неприятных ощущений, по ответу на позитивные стимулы. Ребенок прислушивается и успокаивается, когда слышит спокойную интонацию голоса, ощущает ласковые поглаживания, когда его берут на руки.

Лицо новорожденного относительно симметрично. Для здорового ребенка характерно спокойное выражение и своеобразная живая мимика в ответ на тактильное раздражение.

Просыпаясь, здоровый новорожденный реагирует на холодовое или тактильное раздражение при осмотре громким

эмоциональным криком, быстро успокаивается. Для здорового новорожденного характерен *громкий, хорошо модулированный, эмоциональный крик*. Раздраженный плач и беспокойство возможны у здорового, но голодного новорожденного.

У новорожденных *мышечный тонус* является наиболее важной и определяющей характеристикой двигательной активности. О мышечном тонусе новорожденного свидетельствует его поза во время сна и в спокойном бодрствующем состоянии. Если здорового доношенного ребенка взять за запястья и потянуть на себя, стараясь посадить, руки у него слегка разгибаются в локтевых суставах, но в какой-то момент разгибание прекращается, и ребенок всем телом подтягивается к рукам (*проба на тракцию*). При чрезмерном усилении сгибательного тонуса фаза разгибания отсутствует и тело сразу движется за согнутыми руками. При недостаточности сгибательного тонуса объем разгибания увеличен или ребенок вообще не подтягивает тело за руками. При удержании ребенка в воздухе лицом вниз при нормальном тонусе голова новорожденного располагается на одной линии с туловищем. Руки ребенка при этом слегка согнуты, а ноги вытянуты. При снижении мышечного тонуса в таком положении в первую очередь пассивно свисают голова и ноги, и только при резкой гипотонии опускаются руки. Усиление тонуса мышц-сгибателей приводит к выраженному сгибанию рук и в меньшей степени – ног. При усилении тонуса разгибателей голова запрокинута. У новорожденного мышечный тонус симметричен.

Пассивный мышечный тонус оценивают как нормальный при следующих показателях: при движениях головы в сторону подбородок касается акромиального отростка; разгибание рук в локтевых суставах возможно до 180° , сгибание в лучезапястных суставах – до 150° , отведение в сторону согнутых бедер – на 75° в каждую сторону; разгибание ноги в коленном суставе при согнутом под углом 90° бедре возможно до 150° ; дорсальное сгибание стоп составляет 120° .

Некоторое снижение мышечного тонуса в первые минуты, а иногда и часы жизни с последующим восстановлением не следует расценивать как признак поражения ЦНС. Ослабление мышечного тонуса у новорожденных может быть признаком недоношенности или незрелости. Мышечный тонус и выраженность физиологической сгибательной гипертонии варьируют в зависимости от типа нервной деятельности, конституции, физиологического состояния ребенка. Мышечный тонус закономерно усиливается при крике, беспокойстве.

Дистония – проходящее повышение мышечного тонуса то в сгибателях, то в разгибателях.

Поза новорожденного ребенка – поза флексии. Характерно физиологическое усиление тонуса мышц сгибателей (голова приведена к груди, руки согнуты, кисти сжаты, ноги согнуты в коленных суставах, бедра приведены к животу).

Двигательная активность большинства здоровых доношенных детей в первые 15–20 минут после рождения повышена. Бодрствующий здоровый доношенный ребенок двигает ручками в локтевых и лучезапястных суставах, без отведения в плечевых, так что кисти, сжатые в кулаки, двигаются на уровне груди, периодически раскрывает сжатые в кулачки кисти, сгибает и разгибает ноги, отталкивается от опоры.

Спонтанные движения ребенка не целенаправленные, а импульсивные, резкие, толчкообразные, следуют внезапно друг за другом; иногда движения вызывают рефлекторные реакции. Так, резкий поворот головы может обусловить движения, характерные для рефлекса Моро. Случайное дотрагивание ладонью до какого-нибудь предмета вызывает хватательный рефлекс и т.д. У новорожденного часто можно наблюдать тремор.

Исследование безусловных рефлексов. Безусловные рефлексы у ребенка обнаруживаются с рождения и сохраняются на протяжении всего периода новорожденности (см. приложение 1).

Орган зрения. Особенности:

- утолщенная роговица;
- хрусталик округлой формы;
- короткий переднезадний размер глазного яблока (гиперметропия);
- отсутствие слезотечения;
- недоразвитие зрительного нерва и сетчатки;
- корковые и подкорковые отделы зрительного анализатора готовы к функционированию.

Описать:

- ✓ возможную кратковременную фиксацию взгляда;
- ✓ прозрачность сред глаза (роговица и хрусталик);
- ✓ зрачки (форма, размер и симметричность);
- ✓ реакцию зрачков на свет;
- ✓ смыкание век или моргание на яркую вспышку света;
- ✓ склеры (цвет, кровоизлияния);
- ✓ веки и конъюнктиву;
- ✓ выделения из глаз;
- ✓ проходимость носослезных каналов;
- ✓ патологическую глазную симптоматику (при выявлении).

Глаза у здорового новорожденного ясные, роговица прозрачная, зрачки круглые, в диаметре около 3 мм, реакция на свет живая. Взгляд ясный, движения глаз в основном содружественные. При движении глазных яблок периодически может возникать сходящееся косоглазие. При перемене положения головы, а иногда и в покое, возможен кратковременный мелкоамплитудный горизонтальный нистагм. Доношенные и переносенные дети могут кратковременно фиксировать взор. В возрасте 1-й – 2-х недель жизни ребенок начинает следить за исследователем или яркой игрушкой (зрительно-слуховое сосредоточение).

Осмотр конъюнктивы глаз проводят в конце осмотра. Конъюнктивы гладкие, блестящие, розовые. Слезы при крике у новорожденного 1-й недели жизни обычно не появляются.

Орган слуха. Особенности:

- наружный слуховой проход узкий и короткий;
- барабанная перепонка утолщена, расположена горизонтально;
- евстахиева труба широкая и короткая;
- слуховой анализатор сформирован.

Описать:

- ✓ ушные раковины (обычной формы), при описании ушных раковин обратить внимание на расположение ушных раковин и плотность хряща ушной раковины для последующей оценки степени зрелости (по шкале Баллард);
- ✓ наружные слуховые проходы (свободны, отделяемое);
- ✓ надавливание на козелок (безболезненное);
- ✓ реакцию на резкий звук, новорожденный реагирует на внезапный звук плачем или вздрагиванием.

37.3. Кожа, придатки кожи, подкожная жировая клетчатка, лимфатические узлы

Кожа. Особенности:

- тонкий роговой слой;
- слабая связь эпидермиса с дермой;
- хорошо развита сеть широких капилляров;
- недостаточное развитие желез;
- уровень pH близок к нейтральному, у доношенных новорожденных после четырех дней жизни реакция кожи кислая ($\text{pH} < 5$), у недоношенных кожа приобретает кислую реакцию не ранее восьмого дня жизни;
- кожа новорожденного после рождения покрыта естественным кремом – первородной смазкой (*vernix caseosa*), компоненты которой активные против бактерий и грибов.

Описать:

- ✓ цвет и его равномерность;
- ✓ наличие и характер сыпи;
- ✓ целостность;
- ✓ состояние кровеносных сосудов (венозная сеть, «мраморность»);
- ✓ микроциркуляцию (длительность симптома «белого пятна» – норма менее 3 секунд);
- ✓ влажность;
- ✓ температуру;
- ✓ эластичность;
- ✓ дермографизм.

Кожный покров необходимо осмотреть полностью, в том числе кожу в складках. Кожа здорового новорожденного нежная, эластичная, бархатистая, теплая на ощупь. В первые часы после рождения она может быть прохладной (особенно конечности), что связано с физиологическим понижением температуры тела. Акроцианоз и непостоянный периоральный цианоз в раннем неонатальном периоде может проявляться у здоровых доношенных детей, особенно при нарушении температурного режима.

У недоношенных детей кожа более тонкая. За счет поверхностного расположения сосудов она часто имеет мраморный вид.

При рождении у переносенных детей отмечается мацерация утолщенного рогового слоя в области ладоней и стоп – «банные стопы и ладони», казеозной смазки нет или скудное количество. В дальнейшем кожа бледно-розовая, сухая, усилено физиологическое шелушение.

При описании кожи следует обратить внимание на толщину кожи, наличие видимых сосудов и толщину рогового слоя, размер околососковых кружков и исчерченность стоп для последующей оценки степени зрелости.

Осмотр пуповинного остатка или пупочной ранки.

Описать:

- ✓ состояние пуповинного остатка (находится в скобе);
- ✓ число пупочных сосудов;
- ✓ толщину пуповины;
- ✓ состояние кожи вокруг пупочного кольца;
- ✓ результаты пальпации пупочных сосудов под кожей живота (вены – по средней линии над пупочным кольцом; двух артерий – ниже и латеральнее пупочного кольца);
- ✓ наличие/отсутствие кровотечения, корочки, выделения из пупочной ранки.

Придатки кожи. На коже плеч и спины могут присутствовать пушковые волосы – *lanugo*. На голове длина и цвет волос широко варьируют. Ногти мягкие, выполняют ногтевое ложе. У недоношенных детей пушковые волосы покрывают не только плечи и спину, но и другие участки тела. Ногти не прикрывают ногтевое ложе. Лануго у переносенных детей отсутствует. Отмечается удлинение ногтей.

Подкожная жировая клетчатка. Особенности:

- хорошо развита по всей поверхности тела; максимально выражена на лице, груди и верхней 1/3 спины;
- жировая ткань у доношенных составляет 16 % массы тела, бурая – 1–3 %;
- у недоношенных подкожная жировая клетчатка распределена тонким слоем или совсем отсутствует на животе, туловище и конечностях, у глубоко недоношенных детей – выявляется в виде маленьких комочков только на щеках, ткани пастозны; у части детей вскоре после рождения возникают видимые отеки.

Описать:

- ✓ подкожный жировой слой (степень развития, равномерность распределения, консистенцию);
- ✓ оценку питания (упитанности);
- ✓ тургор мягких тканей;

✓ отеки или пастозность, локализацию, плотность, в том числе родовые опухоли (см. параграф 2.7).

Толщина кожной складки оценивается на животе (0,6 см), на груди у края грудины, на спине под лопатками, над трицепсом. Если тургор тканей хороший, созданные при пальпации кожи кожные складки быстро расправляются на любых участках тела.

Лимфатические узлы. Особенности:

- имеют тонкую капсулу, мягкие;
- трабекулы не развиты;
- барьерная функция низкая.

Описать: пальпируемые лимфоузлы, расположение и размеры.

37.4. Костно-мышечная система

Особенности:

- форма головы и наличие родовой опухоли у новорожденного (зависят от положения плода в родах и конфигурации костей черепа при прохождении по родовым путям);
- преобладание размеров мозгового черепа над лицевым;
- шея у новорожденных детей относительно короткая;
- мечевидный отросток у некоторых детей отклонен кнаружи и приподнимает кожу;
- при нормальном тонусе мышц сгибательная гипертония при пассивных движениях преодолевается, но ограничивает их объем;
- вертлужная впадина неглубокая.

Описать:

✓ положение головы относительно оси тела (по средней линии или отклонение вплоть до резкого ее приведения к плечу);

- ✓ симметричность шеи, грудино-ключично-сосцевидных мышц;
- ✓ форму головы (брахицефалическая, долихоцефалическая, неправильная);
- ✓ конфигурацию костей;
- ✓ плотность костей;
- ✓ размеры швов и родничков;
- ✓ западение/выбухание большого родничка;
- ✓ форму грудной клетки;
- ✓ целостность костей;
- ✓ объем пассивных движений;
- ✓ патологические симптомы при разведении тазобедренных суставов;
- ✓ патологические положения стоп.

Пальпация черепа проводится бимануально. **Большой родничок** расположен между теменными и лобными костями на месте соединения венечного и сагиттального швов; **задний (малый) родничок** – между теменными и затылочными костями на месте пересечения продольного и лямбдовидного швов. Большой родничок у доношенного ребенка имеет размеры между противоположными сторонами – краями костей – до 3,0×3,0 см; малый родничок в большинстве случаев закрыт или имеет размеры менее 0,5×0,5 см. Соединительнотканые мембраны родничков находятся на уровне краев костей, их образующих. Выбухание и пульсацию большого родничка при крике ребенка не следует относить к патологическим явлениям. У доношенных детей **сагиттальный шов** обычно открыт и ширина его не превышает 3 мм, остальные швы черепа пальпируются на стыке костей. При конфигурации головы (захождении костей друг на друга) измерение сагиттального шва не проводят. **Боковые роднички** открыты только у недоношенных детей.

Увеличение плотности костей черепа характерно для переносных; податливые кости черепа вследствие недоста-

точности минерализации – для детей, родившихся преждевременно. Локальные утолщения костей свода черепа – дизостозы – относят к микроаномалиям развития.

Пальпация грудной клетки позволяет определить целостность ключиц и ребер. Характерным признаком перелома при первичном осмотре является крепитация в месте перелома. Несколько позже появляется травматический отек окружающих тканей, формируется мягкая костная мозоль.

Объем пассивных движений в суставах несколько ограничен физиологическим гипертонусом сгибателей.

При исследовании тазобедренных суставов отведение согнутых бедер – примерно на 75° в каждую сторону (отклонения от нормы – ограничение подвижности или патологическая подвижность в тазобедренных суставах). **Симптом соскальзывания** – патологический: головка бедренной кости выскальзывает из вертлужной впадины. **Симптом «щелчка»** – ощущение похрустывания при разведении тазобедренных суставов. Данные симптомы отмечаются при врожденной дисплазии тазобедренных суставов (врожденном вывихе бедра).

Патологические положения стоп: *варусная установка* – отклонение стопы от оси конечности в медиальном направлении; *вальгусная установка* – отклонение стопы от оси конечности в латеральном положении; *пяточная стопа* – фиксация стопы в избыточном тыльном сгибании.

37.5. Система органов дыхания

Особенности:

- узкие носовые ходы;
- невозможность дыхания через рот;
- грудная клетка цилиндрическая, нижняя апертура развернута, положение ребер приближается к горизонтальному;
- слабость дыхательной мускулатуры, поверхностный, преимущественно диафрагмальный тип дыхания;

- каркас трахеи и бронхов состоит из мягких хрящевых полуколец, соединенных фиброзной перепонкой;
- слизистая оболочка дыхательных путей богато васкуляризирована;
- легкие богаты соединительной тканью, в ней снижено содержание эластических волокон. Ацинусы развиты недостаточно, легкие менее воздушны.

Описать:

- ✓ носовое дыхание, выделения из носовых ходов;
- ✓ ЧДД, глубину, ритмичность дыхания;
- ✓ форму грудной клетки (цилиндрическая, вздута, в виде «спичечного коробка»);
- ✓ симметричность дыхательных движений;
- ✓ цианоз, зависимость от кислорода;
- ✓ одышку;
- ✓ патологические дыхательные шумы (стридор, стон, «экспираторное хрюканье» и др.);
- ✓ кашель;
- ✓ сравнительную перкуссию (перкуторный и звук и его симметричность);
- ✓ аускультацию (характер и равномерность проведения дыхания, хрипы – характер и локализация).

При **осмотре грудной клетки** можно заметить незначительное втяжение межреберных промежутков во время вдоха у доношенных в течение первых часов, а у недоношенных – дней жизни. Грудная клетка симметрична, нижние ее отделы принимают активное участие в акте дыхания. Наличие одышки определяется по усилению работы дыхательных мышц: втяжение межреберий и грудины на вдохе (см. табл. 6.2).

Подсчет ЧДД желательно проводить до начала осмотра во время сна, не менее чем за 30 секунд за исключением подсчета в период реанимационных мероприятий. ЧДД дыханий у здоровых доношенных новорожденных составляет 40–55

в 1 минуту. У доношенных новорожденных ЧДД более 60 в 1 минуту следует расценивать как тахипноэ, а менее 30 в 1 минуту – как брадипноэ. Нарушения ритма дыхания у здоровых доношенных новорожденных первых часов жизни могут проявляться кратковременными апноэ (до 5 секунд) и наличием гаспов (см. параграф 2.4).

При **пальпации** проводят исследование ригидности грудной клетки.

Перкутируют новорожденных методом непосредственной пальпаторной перкуссии, при этом нередко приходится ориентироваться не столько на звук, сколько доверять своим тактильным ощущениям. Перкуссию задних легочных полей целесообразно проводить, положив ребенка на ладонь, при поддержке за подмышечные области. В данном положении не происходит искажения ясного легочного перкуторного тона.

Аускультацию необходимо проводить фонендоскопом, предназначенным для новорожденных детей и детей раннего возраста. Дыхание новорожденного ребенка пуэрильное, интенсивность дыхательных шумов у детей меньше, чем у взрослых. У здоровых недоношенных детей в первые дни жизни дыхание нередко ослаблено. Хрипы над легкими в первые часы жизни выслушиваются у большинства здоровых новорожденных, что обусловлено неполной резорбцией фетальной легочной жидкости. Для того чтобы отличить проводные хрипы от влажных мелкопузырчатых, следует поднести фонендоскоп к наружным носовым ходам ребенка и повторить аускультацию после санации верхних дыхательных путей.

37.6. Сердечно-сосудистая система

Особенности:

- перестройка кровообращения (см. параграф 2.5);
- форма сердца шарообразная, верхушка закруглена, преобладание правых отделов сердца;

- сердце занимает большой объем грудной клетки, расположено высоко.

Описать:

- ✓ ЧСС;
- ✓ верхушечный толчок (локализацию), сердечный толчок при наличии;
- ✓ границы относительной сердечной тупости;
- ✓ сердечные тоны (ритмичность, звучность, акцент, расщепление);
- ✓ шумы (фазу сердечной деятельности, продолжительность, тембр, интенсивность, локализацию, *punctum maximum*, проведение, изменчивость);
- ✓ пульсацию крупных артерий (шеи, височных, конечностей);
- ✓ АД.

Подсчет частоты сердечных сокращений желательно проводить до начала осмотра во время сна в кроватке, так как этот показатель у новорожденных детей очень лабилен. Измерение проводится за 15-30 секунд за исключением контроля в процессе реанимационных мероприятий. У доношенных новорожденных ЧСС в покое составляет 110–140 уд./мин, снижение ЧСС менее 100 в 1 минуту считается брадикардией, повышение ЧСС более 160 в 1 минуту – тахикардией.

Верхушечный толчок расположен в четвертом межреберье слева на 1–2 см кнаружи от среднеключичной линии.

Определение границ **относительной сердечной тупости** проводят методом непосредственной пальпаторной перкуссии. У новорожденных правая граница сердца в норме расположена на 0,5–1 см кнаружи от правого края грудины, верхняя граница – по верхнему краю II ребра, левая – на 1,5–2 см кнаружи от среднеключичной линии.

Аускультация сердца проводится в той же последовательности и в тех же точках, что и у старших детей фонендоскопом для новорожденных детей и детей раннего возраста.

Точки аускультации:

1-я – митральный клапан – верхушка сердца – IV межреберье слева на 1–2 см снаружи от среднеключичной линии;

2-я – аортальный клапан – II межреберье справа у края грудины;

3-я – клапан легочной артерии – II межреберье слева у края грудины;

4-я – трикуспидальный клапан – нижняя треть грудины;

5-я (точка Боткина – Эрба) – аортальный и митральный клапан – место прикрепления III–IV ребра по левому краю грудины.

Тоны сердца у здорового новорожденного – ясные, звучные, чистые. У новорожденных в течение 2–3 суток на верхушке и в точке Боткина – Эрба II тон громче I. Аускультацию тонов сердца у новорожденных целесообразно проводить не только в классических точках. Например, при выраженном их приглушении фонендоскоп следует поместить над эпигастральной областью, так как там тоны сердца выслушиваются отчетливее. Аускультация сосудов шеи проводится для выявления сосудистых шумов.

Наличие систолического шума в первые часы, а иногда и дни жизни не всегда говорит о ВПС, может быть обусловлено функционированием артериального протока и (или) овального окна. К концу раннего неонатального периода он может исчезнуть или выслушиваться только у края грудины (где в предыдущие дни был его *punctum maximum*). Подобный систолический шум может определяться как у клинически здоровых новорожденных, так и детей с легочной гипертензией. Систолический шум при ВПС нередко появляется на 3–5-е сутки жизни и имеет тенденцию к нарастанию, проводится в аксиллярную область, а иногда и на спину.

37.7. Слизистая оболочка полости рта и система органов пищеварения

Слизистая оболочка полости рта. Особенности:

- слизистая оболочка губ и полости рта новорожденного нежная, легко ранимая, богато васкуляризована, ярко-розового цвета;
- в связи с незначительным слюноотделением суховата;
- полость рта мала, характерно низкое твердое небо;
- на слизистой оболочке твердого неба вдоль медиальной линии можно увидеть белые или желтоватые кистозные пузырьки размером от 1 до 3 мм (небные жемчужины Эпштейна, встречаются у 60–85 % новорожденных), на стыке твердого и мягкого неба – узелки (узелки Бона) размером 1–3 мм (микрокератоциты);
- слизистая оболочка языка розового цвета, после кормления на ней может быть небольшой беловатый налет.

Описать:

- ✓ цвет;
- ✓ влажность;
- ✓ чистоту;
- ✓ целостность твердого и мягкого неба;
- ✓ уздечку языка.

Система органов пищеварения. Особенности:

- пищевод относительно короткий, длина его около 10 см, слизистая оболочка хорошо кровоснабжается, физиологические сужения не выражены, нижний пищеводный сфинктер не развит;
- у новорожденных снижены возможности антирефлюксных механизмов, поэтому срыгивания у новорожденных встречаются достаточно часто; у детей первых суток жизни они могут быть следствием заглатывания околоплодных вод во время родового акта; срыгивания могут быть связаны

с дефектами ухода (перекармливание, аэрофагия), назначением внутрь некоторых медикаментозных средств;

- желудок при рождении находится под диафрагмой, объем его составляет 8–10 мл, слизистая оболочка относительно толще, к рождению процесс дифференцировки слизистого аппарата завершен;

- продукция соляной кислоты снижена, поэтому желудочное пищеварение осуществляется в слабокислой среде;

- кишечник при рождении имеет длину от 280 до 350 см, у новорожденного сформированы все отделы;

- характер стула у здорового новорожденного меняется от мекония в первые сутки к переходному стулу на 2–3-й день и желтому к 4–6-м суткам;

- расхождение прямых мышц живота чаще встречается у недоношенных, при крике возможно выпячивание петель кишечника.

Описать:

- ✓ срыгивания;
- ✓ при обильном слюноотделении и слизи в ВДП проверить проходимость пищевода (зондирование);

- ✓ живот (размер, форма, симметричность, вздутие, западение);

- ✓ расхождение прямых мышц живота;

- ✓ отразить, если есть грыжевые выпячивания (пупочная, паховая грыжа);

- ✓ характер перистальтики кишечника при аускультации живота;

- ✓ размеры печени по передней подмышечной, срединно-ключичной и средней линии;

- ✓ край и поверхность печени;

- ✓ результаты пальпации селезенки;

- ✓ характер и кратность стула;

✓ при первом осмотре ребенка после рождения необходимо отметить наличие анального отверстия и отхождения мекония.

Живот у здорового новорожденного округлой формы, активно принимает участие в акте дыхания, подкожный жировой слой развит хорошо. Видимая перистальтика кишечника и сеть поверхностных сосудов кожи живота может отмечаться у детей с признаками ЗВУР плода и недоношенных.

Если ребенок спокоен, пальпацию живота проводят в начале осмотра. Живот у здорового новорожденного мягкий и при спокойном поведении ребенка доступен глубокой пальпации, не вздут. Передняя брюшная стенка эластична и упруга. Вздутие живота возможно у здоровых новорожденных при перекормливании, увеличенном образовании газов, обычно оно сопровождается отхождением большого их количества, беспокойством ребенка и необильными срыгиваниями.

Печень у всех здоровых новорожденных выступает из-под края реберной дуги не более чем на 2 см по срединно-ключичной линии. Селезенку у новорожденного иногда можно пропальпировать у края реберной дуги. ПеркуSSION живота используют как дополнительный метод для определения нижней границы печени и селезенки, а также выявления свободной жидкости в брюшной полости.

С помощью фонендоскопа проводится аускультация перистальтики кишечника, оценивается ее характер.

37.8. Мочеполовая система

Особенности:

- почки доступны для пальпации у здоровых новорожденных только при глубокой пальпации, чаще у недоношенных и детей со слабо выраженным подкожным жировым слоем;

- у доношенных мальчиков яички опущены в мошонку, у недоношенных, родившихся до 36 недели беременности, яички могут быть не опущены в мошонку;

- у новорожденных мальчиков головка полового члена скрыта под крайней плотью и из-под нее не выводится, у некоторых головка полового члена не прикрыта крайней плотью из-за недоразвития последней (вариант нормы);

- у доношенных девочек большие половые губы прикрывают малые, у недоношенных девочек малые половые губы и клитор не прикрыты большими половыми губами.

Описать:

- ✓ если пальпируется нижний полюс почки;
- ✓ число мочеиспусканий;
- ✓ диурез (мл/кг/час);
- ✓ цвет мочи, прозрачность, примеси (соли мочево́й кислоты и др.);
- ✓ половые органы по женскому/мужскому типу;
- ✓ у мальчиков – опущены ли яички в мошонку, при наличии отметить водянку яичка;
- ✓ у девочек – прикрывают ли большие половые губы малые.

Рекомендуемая литература к главе 37

1. Манин В.Н. Патронаж новорожденных / под ред. А.Г. Румянцева. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 243 с.
2. Пономарева Л.П., Шабалов Н.П. Анатомические и физиологические особенности новорожденного // Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 93–104.
3. Шабалов Н.П. Неонатология: в 2 т. – Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 187–258.

ГЛАВА 38

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫЕ СОСТОЯНИЯ У МЛАДЕНЦЕВ

Внезапно манифестирующие состояния у детей первого года жизни, сопровождающиеся нарушением дыхания, изменением мышечного тонуса и цвета кожных покровов, можно определить как *потенциальные жизнеугрожающие состояния (ПЖС)*. Данные состояния обычно длятся недолго и купируются чаще тактильной стимуляцией либо самостоятельно. Как правило, первыми с ними встречаются родители или лица, осуществляющие уход, которым сложно объяснить причину происходящего с ребенком, и они пугаются, что ребенок умрет.

38.1. Эволюция представлений, определения и диагностические критерии

До 1986 г. внезапно манифестирующие кардиореспираторные состояния у младенцев определялись как прерванный или абортный *синдром внезапной смерти младенцев* (СВСМ; англ. – sudden infant death syndrome), что было основано на превалирующей в то время гипотезе апноэ как основной причине феномена СВСМ. В последующем, когда связь СВСМ и апноэ была подвергнута сомнению, был предложен термин *«очевидное жизнеугрожающее событие»* (ОЖС; англ. – apparent life-threatening event). Были обнаружены общие факторы риска ОЖС и СВСМ, однако продемонстрировано, что профилактика СВСМ не приводит к снижению частоты ОЖС. В последующем фокус исследований сместился на изучение вопроса целесообразности госпитализации детей и необходимости диагностического поиска. Было показано,

что развитие тяжелых состояний, потребовавших медицинского вмешательства у младенцев с ОЖС, происходит в 12–17 % случаев. В центре внимания оказалось слово «жизнеугрожаемость», поскольку она оценивалась со слов родителей или очевидцев, в их субъективном восприятии.

В связи с этим подход к трактовке ОЖС у детей первого года жизни и определению риска неблагоприятного исхода был пересмотрен: в 2016 г. Американской академией педиатрии (AAP) было рекомендовано заменить термин ОЖС новым термином – **«быстро разрешившееся необъяснимое событие»** (БРНС; англ. – brief resolved unexplained event, BRUE). БРНС, согласно определению AAP, – это внезапно возникшее, короткое (менее 1 минуты, обычно 20–30 секунд) и разрешившееся к моменту осмотра обученным медицинским персоналом событие у ребенка в возрасте до одного года, сопровождающееся одним или несколькими из следующих симптомов:

- цианоз или бледность;
- отсутствие, урежение ЧДД или нерегулярное дыхание;
- заметное изменение мышечного тонуса (гипотония или гипертонус);
- изменение реакций.

Диагноз устанавливают только в случае отсутствия у ребенка симптомов до и после эпизода и если состояние остается необъяснимым после изучения анамнеза и проведения осмотра младенца. Выделяют две группы младенцев с БРНС – низкого и высокого риска реализации угрозы жизни, рецидива или наличия тяжелого основного заболевания.

Низкий риск определяется по следующим критериям:

- 1) возраст младенца старше 60 суток;
- 2) гестационный возраст ≥ 32 недель и постменструальный (постконцептуальный, сумма гестационного и хронологического возраста) возраст ≥ 45 недель;
- 3) впервые возникшее состояние (нет анамнеза повторных событий);
- 4) продолжительность состояния менее 1 минуты;

5) отсутствие необходимости в сердечно-легочной реанимации по оценке обученного медицинского работника;

6) отсутствие патологических отклонений по данным физикального обследования и данных отягощенного анамнеза – возможное жестокое обращение с ребенком, признаки заболевания (изменения состояния) в предшествующий день/дни, особенности ante- и перинатального анамнеза, семейный анамнез по внезапной необъяснимой смерти, особенности социального анамнеза.

Для состояний с низким риском реализации угрозы жизни у младенцев в отечественной литературе предложен термин *«псевдожизнеугрожающее состояние»*, который указывает на вероятный благоприятный прогноз для жизни. Псевдожизнеугрожающее состояние – симптомокомплекс, клинически схожий с жизнеугрожающими состояниями, но имеющий низкий риск реализации неблагоприятного исхода даже в случае отсутствия помощи.

События, возникшие у младенцев, не отвечающие критериям низкого риска, относятся к группе *высокого риска* реализации неблагоприятного исхода. Таким образом, по риску реализации угрозы жизни внезапно возникающие кардиореспираторные состояния у детей первого года жизни можно разделить на реализованные и потенциальные жизнеугрожающие состояния (табл. 38.1).

Таблица 38.1

Структура внезапно возникающих кардиореспираторных состояний у детей первого года жизни

Реализованные жизнеугрожающие состояния	Потенциальные жизнеугрожающие состояния	
Синдром внезапной смерти младенцев Асфиксия в кровати и другие случаи асфиксии младенцев	<i>Низкий риск неблагоприятного исхода</i> (псевдожизнеугрожающее состояние)	<i>Высокий риск неблагоприятного исхода</i>

38.2. Эпидемиология, факторы риска, этиология

Распространенность ПЖС ранее изучалась по данным госпитальной статистики и широко варьировала – от 0,5 до 10 случаев на 1000 живорожденных. При этом ПЖС являются причиной 0,6–1,7 % всех обращений с детьми первого года жизни в скорую и неотложную помощь, 2 % госпитализаций и 0,5–6 % всех обращений за амбулаторной медицинской помощью. По данным общенационального ретроспективного поперечного исследования, опубликованного в США в 2024 г., частота случаев ПЖС (БРНС) составила 4,28 на 1000 живорождений и 5,06 на 1000 обращений в отделения неотложной помощи для младенцев и оставалась стабильной в течение последних 8 лет.

Результаты популяционного исследования, проведенного в нашей стране, демонстрируют высокую распространенность симптомов внезапно возникших жизнеугрожающих состояний у детей первого года жизни: каждая 25-я семья с младенцем может столкнуться с данной проблемой. Распространенность симптомов составила 429,5 (95 % доверительный интервал [ДИ] 321-574) на 10 000 детей соответствующего возраста. Независимыми предикторами ПЖС у детей первого года жизни были случаи внезапной смерти у родственников в возрасте до 50 лет – отношение шансов (ОШ) 2,4 (95 % ДИ 1,1–5,3), случаи пре-/синкопе у родственников – ОШ 4,4 (95 % ДИ 2,1-9,0), искусственное вскармливание младенца – ОШ 4,0 (95 % ДИ 1,5–11,2). В группу риска по реализации ПЖС необходимо включать младенцев, имеющих одновременно три независимых предиктора:отягощенную наследственность по внезапной смерти у родственников в возрасте до 50 лет, отягощенный анамнез по пре-/синкопальным состояниям у родственников и искусственное вскармливание. Формирование группы риска должно быть проведено врачом-нео-

натологом на этапе родовспомогательного учреждения и врачом-педиатром участковым на первом патронаже к новорожденному, а также повторно на первом году в случае перевода ребенка с грудного на искусственное вскармливание.

ПЖС происходят одинаково часто у мальчиков и девочек. Большинство исследователей отмечает, что большинство ПЖС происходит в возрасте от одного до трех месяцев жизни и медиана возраста дебюта состояния составляет 41–48 суток. Младенцы, родившиеся преждевременно (ранее 37 недель гестационного возраста), имеют повышенный риск реализации ПЖС, учитывая незрелость центральных механизмов регуляции дыхания. Недоношенность, пре- и постнатальное курение матери, отсутствие грудного вскармливания и отягощенный семейный анамнез по внезапной смерти признаны общими факторами риска для ПЖС и СВСМ.

Наиболее частыми причинами ПЖС являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вирусные инфекции нижних дыхательных путей, судороги, коклюш, сепсис и/или менингит, нарушения ритма сердца (например, синдром удлиненного интервала QT, суправентрикулярные тахикардии), врожденные пороки сердца или дыхательных путей, случаи жестокого обращения с детьми. Однако в 50–63 % случаев найти причину не удастся. До 50 % всех диагнозов, обнаруженных в итоге у младенцев с ПЖС, – гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), судороги и инфекции нижних дыхательных путей (РСВ-инфекция, коклюш).

Вопрос взаимосвязи ПЖС и ГЭР требует тщательного анализа в каждом конкретном случае. Учитывая высокую распространенность у младенцев, ГЭР может быть сопутствующим патологическим состоянием, а не причиной, вызывающей симптомы жизнеугрожающего состояния. Кроме ГЭР клиникой ПЖС может проявиться АБКМ, что еще раз подчеркивает риск искусственного кормления в реализации жизнеугрожающих событий. ПЖС может быть первым клиническим признаком обструктивного апноэ сна у младенцев.

Умышленные повреждения (удушения, отравления и другие варианты жестокого обращения с детьми) обязательно должны рассматриваться как исключаяющие у детей с ПЖС. Была установлена значимая роль жестокого обращения с детьми как фактора риска ПЖС. Педиатры и врачи скорой медицинской помощи должны помнить о возможном жестоком обращении, осматривая ребенка с ПЖС, если присутствуют такие анамнестические данные, как повторные ПЖС; несоответствия в показаниях (родители или лица, осуществляющие уход, путаются в показаниях; нет соответствия жалоб и зафиксированных свидетельств в медицинской документации); семейная история необъяснимой внезапной смерти младенцев; необъяснимые ушибы лица или кровотечения.

Исследования демонстрируют невысокую частоту развития тяжелых состояний (12–17 %) у младенцев, перенесших ПЖС. Наиболее высокий риск развития серьезных заболеваний или дополнительных событий имеют новорожденные дети и те младенцы, кто перенес несколько ПЖС. В последнее десятилетие было показано, что риск смерти после перенесенного ПЖС примерно такой же, как и базовый риск смерти в течение первого года жизни.

38.3. Диагностика и стратификация риска

Изучая *анамнез события* следует обратить внимание на то, кто сообщил о произошедшем; кто являлся свидетелем (родители, другие дети, другие взрослые), и определить надежность свидетелей. Важно оценить место события (в доме/вне дома, в кроватке и т.д.); состояние (спал/бодрствовал); положение ребенка в момент события (на спине, на животе, на боку, сидя, стоя, в движении); связь события с кормлением; нахождение поблизости предметов, способных попасть в дыхательные пути, а также наличие срыгивания и/или

рвоты в момент события. Необходимо акцентировать внимание на состоянии младенца во время события и задать родителям следующие вопросы (табл. 38.2).

Таблица 38.2

**Вопросы при сборе анамнеза
при потенциальном жизнеугрожающем состоянии**

Отмечалось ли поперхивание, позывы на рвоту? Ребенок был активный/подвижный или спокойный/вялый? Ребенок был в сознании? Была ли реакция на голос, зрительная фиксация? Мышечный тонус повышен или понижен? Отмечались ли повторяющиеся движения? Ребенок выглядел испытывающим беспокойство, боль, тревогу? Дыхание: есть/нет, попытки дышать? Цвет кожных покровов: нормальный, бледный, красный, или цианотичный? Отмечалось ли кровотечение из носа или рта? Цвет губ: нормальный, бледный или цианотичный? Приблизительная продолжительность события? Способ купирования (без вмешательства, самостоятельное купирование, подхватывание, изменение положения тела, потирание или похлопывание по спине, дыхание рот в рот, компрессия грудной клетки)? Было ли дано младенцу какое-либо питье: вода, сладкая вода, молочная смесь и др.? Вызвана ли неотложная помощь? Как быстро ребенок вернулся к обычному состоянию – быстро, постепенно, все еще не вернулся? Перед нормализацией состояния был спокойный, заторможенный, беспокойный, раздраженный, плакал?

При оценке **анамнеза предшествующего состояния** существенно уточнить, отмечались ли признаки заболевания (изменения состояния) в предшествующий день/дни, и если «да», то какие симптомы (капризный, снижение активности, лихорадка, заложенность носа, ринорея, кашель, рвота, диарея, снижение аппетита, плохой сон)? Имели ли место травмы, падения, предшествующие необъяснимые синяки на теле?

Из **анамнеза жизни** следует обратить внимание на особенности ante- и перинатального анамнеза, гестационный

возраст, данные неонатального скрининга, наличие врожденных болезней метаболизма, ВПС, ГЭР (если «да», получить подробную информацию о лечении), наличие предшествующих быстро разрешившихся необъяснимых состояний. Имели ли место проблемы с дыханием (шумное дыхание когда-либо, храп), травмы, неотложные состояния и предшествующие госпитализации, операции, недавняя иммунизация, использование лекарств без назначения врача? Необходимо проанализировать основные этапы физического и нервно-психического развития.

Важно оценить **семейный анамнез** по внезапной необъяснимой смерти (включая необъяснимую автомобильную аварию или утопление) у родственников первой и второй линии родства в возрасте до 35 лет и особенно в младенчестве. Также уточнить наличие у родственников любой степени родства диагностированного синдрома удлиненного интервала QT или других жизнеугрожающих аритмий.

Изучая **социальный анамнез**, следует обратить внимание на состав семьи, количество проживающих в квартире (доме), жилищные условия, воздействие дыма, токсичных веществ, наркотиков. Важно оценить наличие социальной системы поддержки семьи, текущий уровень беспокойства / тревоги, как семья справляется с неблагоприятными ситуациями? Имело ли место участие социальных служб или правоохранительных органов в разрешении проблем в семье (например, насилие в семье, случаи жестокого обращения с животными)? Были ли сигналы, жалобы в отношении данного ребенка или других членов семьи? Не контактировали ли с ребенком взрослые с анамнезом психических заболеваний или наркомании, алкоголизма?

Сведения, указывающие на **возможное жестокое обращение с ребенком**: изменение объяснений или различные объяснения обстоятельств события; описание случившегося не соответствует уровню развития ребенка; отказ от описания произошедшего; необъясненные синяки на теле ребенка в

анамнезе; расхождение между возрастными особенностями ребенка и их восприятием взрослыми; негативная оценка ребенка взрослыми.

При проведении *физикального осмотра* ребенка врач должен учесть наличие челюстно-лицевых аномалий, оценить форму черепа, состояние родничков(а), наличие конъюнктивальных кровоизлияний, синяков или других травм, оценить зрачковые реакции, заложенность/отделяемое из носовых ходов, кровь в носовых ходах или ротоглотке, состояние подъязычной уздечки, барабанной перепонки, определить мобильность шейного отдела позвоночника, пропальпировать грудную клетку на предмет болезненности/повреждения ребер, пропальпировать живот (болезненность, органомегалия), оценить кожные покровы (цвет, перфузия, признаки травмы), наличие повреждения/аномалий наружных половых органов, осмотреть конечности (мышечный тонус, наличие деформаций/повреждений, определить симметричность рефлексов, движений, тонуса). Также необходимо измерить температуру тела, пульс, частоту сердечных сокращений и дыхания, уровень артериального давления, сатурацию крови кислородом, антропометрические параметры и ответную реакцию на внешние раздражители (адекватную возрасту).

Следующий шаг алгоритма действий врача-педиатра после установления клинических критериев ПЖС, оценки анамнеза и проведения физикального осмотра – *выделение группы низкого и высокого риска* реализации неблагоприятного исхода (согласно критериям ААР, см. параграф 38.1). Исследования, проведенные после публикации рекомендаций ААР, показали, что, хотя большинство младенцев с БРНС (87-92%) соответствовали группе высокого риска неблагоприятного исхода, лишь у небольшой части из них было выявлено серьезное основное заболевание (4 %). Из критериев ААР показали значимую связь с основным тяжелым заболеванием, наличие в анамнезе аналогичного события, кластеров собы-

тий, проведение сердечно-легочной реанимации и отягощенный анамнез, при этом у пациентов младше 60 дней вероятность выявления тяжелого основного заболевания была ниже.

38.4. Тактика ведения и профилактика

Разнообразие заболеваний и патологических состояний, которые могут проявиться клиникой ПЖС, побудило сместить фокус исследований с поиска причины на изучение вопроса необходимости госпитализации, целесообразности финансовых затрат на проведение диагностического поиска. В клинических рекомендациях ААР определена тактика ведения младенцев, отвечающих критериям низкого риска неблагоприятного исхода. Акцент сделан на отсутствии необходимости в госпитализации для проведения кардиореспираторного мониторинга и ограничении диагностических тестов. Рекомендации ориентированы на образовательные мероприятия с родителями и лицами, осуществляющими уход за младенцами, включая предоставление базовой информации о БРНС, установлении плана последующих действий и учебных курсов по сердечно-легочной реанимации.

Врач может оставить младенца *группы низкого риска* под наблюдением (в течение от 1 до 4 часов) с контролем пульсоксиметрии и убедиться в сохранении стабильности витальных функций. При подозрении на основании клинических данных следует рассмотреть необходимость проведения теста на коклюш (у неполностью привитых или при контакте с больным) и записи 12-канальной электрокардиограммы (для исключения каналопатии, прежде всего, при наличии отягощенного семейного анамнеза). Не рекомендуется проведение общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, рентгенологического исследования грудной клетки, эхокардиографии, электроэнцефалографии, УЗИ внутренних органов, обследования на ГЭР, теста на респираторные вирусы. Подчер-

кивается отсутствие преимуществ данных видов диагностических тестов у пациентов из группы низкого риска неблагоприятного исхода.

Общепринятых рекомендаций для пациентов **группы высокого риска** неблагоприятного исхода по объему диагностического поиска на сегодняшний день нет. Именно младенцы группы высокого риска составляют большинство пациентов, и врачи могут быть склонны госпитализировать их и проводить множество анализов и инструментальных исследований, чтобы исключить серьезное заболевание (табл. 38.3), несмотря на то что сейчас известно о низкой вероятности его наличия. БРНС – диагноз исключения, он должен использоваться только в тех случаях, когда наблюдался кратковременный эпизод, оставшийся необъяснимым после соответствующего медицинского обследования.

Таблица 38.3

Патологические состояния и заболевания, которые можно ошибочно принять за быстро разрешившееся необъяснимое событие [Kliegman R.K. и др., 2018]

Группы	Патологические состояния и заболевания
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Гастроэзофагеальный рефлюкс Инвагинация кишечника Орофарингеальная дисфагия
Инфекции	РСВ-инфекция Коклюш Пневмония Бактериemia Менингит Инфекция мочевой системы
Заболевания нервной системы	Судороги Аффективно-респираторные приступы Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (Ундины) Нейромышечные заболевания Врожденный порок развития головного мозга Злокачественное новообразование Внутричерепное кровоизлияние

Группы	Патологические состояния и заболевания
Респираторные заболевания	Апноэ недоношенных Апноэ грудных детей Периодическое дыхание Врожденный порок развития дыхательных путей Аспирация Инородное тело дыхательных путей Синдром обструктивного апноэ сна
Жестокое обращение с ребенком	Умышленно нанесенная травма Удушение Отравление Делегированное симулятивное расстройство (ранее синдром Мюнхгаузена)
Заболевания сердца	Аритмии (синдром удлиненного интервала QT, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта) Кардиомиопатия Врожденные порок сердца Миокардит
Метаболические и генетические заболевания	Гипогликемия Врожденные метаболические нарушения Электролитные нарушения Генетические синдромы, включая краниофациальные аномалии

Вопрос амбулаторного диспансерного наблюдения детей первого года жизни после перенесенного ПЖС требует дальнейшего изучения и разработки рекомендаций. Врач-педиатр должен определить план последующих действий, провести беседу с родителями о жизнеугрожающих состояниях у младенцев и современных подходах к их профилактике. Особое внимание родителей и лиц, осуществляющих уход за детьми, следует обратить на организацию безопасного сна ребенка, приверженность к грудному вскармливанию, профилактику перегрева, своевременную вакцинацию. Также целесообразно обучение родителей оказанию первой помощи при остановке дыхания и кровообращения.

38.5. Внезапный неожиданный постнатальный коллапс новорожденных

В первые два десятилетия XXI в. исследователи признали риск реализации тяжелых внезапно манифестирующих кардиореспираторных жизнеугрожающих состояний и внезапной неожиданной смерти младенцев среди здоровых доношенных новорожденных в первые дни постнатальной жизни. В 2011 г. мультидисциплинарной командой экспертов в Великобритании был предложен термин, одобренный Британской ассоциацией перинатальной медицины, – **«внезапный неожиданный постнатальный коллапс»** (ВНПК; англ. – sudden unexpected postnatal collapse). Обновленное клиническое руководство Британской ассоциации перинатальной медицины определяет ВНПК как состояние, при котором доношенный или недоношенный новорожденный с гестационным возрастом ≥ 35 недель с оценкой по шкале Апгар в конце 5-й минуты ≥ 7 баллов демонстрирует внезапный коллапс в течение первых 7 дней после родов (определяется как кардиореспираторное нарушение, требующее реанимации с помощью ИВЛ) и либо умирает, либо нуждается в интенсивной терапии (с развитием энцефалопатии или без). При постановке диагноза ВНПК должны быть исключены другие возможные патологические состояния и заболевания, например недоношенность (< 35 недель гестации), перинатальная асфиксия, сепсис, врожденные пороки развития.

ВНПК – редкое, но жизнеугрожающее событие, приводящее к летальному исходу примерно в половине случаев и связанное с инвалидизацией у большинства выживших. Оценки частоты возникновения ВНПК, полученные в ходе популяционных исследований, варьируют в широких пределах – от 2,6 до 133 случаев на 100 000 живорождений. В недавнем популяционном исследовании с жесткими критериями отбора, согласно определению ВНПК, продемонстрирована распространенность ВНПК, приводящего к летальному исходу, –

1,5 на 100 000 живорождений; при этом 11 % случаев произошли в первые сутки жизни и почти 3/4 – на 3–6-й дни после рождения. В более ранних работах сообщалось, что половина случаев ВНПК возникает в первые 24 часа после рождения.

Факторы риска развития ВНПК включают первые 2 часа после рождения, положение младенца на животе, контакт «кожа к коже», грудное вскармливание без присмотра в течение первых 2 часов после родов, усталость матери, первые роды у матери и отвлекающие факторы, включая использование смартфона.

С учетом факторов риска ВНПК важным представляется постоянное наблюдение среднего медицинского персонала за матерью и ребенком, по крайней мере, в течение первых 2-х часов жизни новорожденного. Также необходимо поощрять и широко пропагандировать преимущества грудного вскармливания и контакта «кожа к коже», обеспечивая безопасность новорожденного. Безопасное положение новорожденного во время контакта «кожа к коже» включает возможность визуализировать лицо ребенка; голова должна быть повернута в сторону в положении «принюхивания» (сгибание шейного отдела позвоночника и разгибание в атлантозатылочном сочленении), чтобы обеспечить открытие дыхательных путей; плечи и грудь ребенка обращены к матери; ноги согнуты. Учитывая раннюю выписку из родильного дома, родители также должны быть проинформированы о рисках ВНПК. Родителям следует рекомендовать всегда укладывать ребенка спать на спину (для любого периода сна!); следить за тем, чтобы ребенок возвращался в свою кроватку, если его кладут в родительскую кровать для кормления грудью; избегать засыпания с ребенком на руках, постоянно следить за положением ребенка, если при этом используется смартфон (или родитель отвлекается иным образом).

Широко обсуждается роль терапевтической гипотермии при ВНПК. На сегодняшний день краткосрочные результаты

ее применения варьируют, а долгосрочные данные отсутствуют. У $\frac{3}{4}$ новорожденных, перенесших ВНПК, у которых не выявляется причина коллапса, развивается типичная постасфиксическая энцефалопатия. Вероятно, в данной ситуации ребенок переносит кратковременный тяжелый гипоксически-ишемический инсульт в результате острой обструкции дыхательных путей. Таким образом, теоретически существует вероятность получения пользы от терапевтической гипотермии при ВНПК, и поэтому ее следует применять индивидуально после исключения патологических состояний, на которые может негативно повлиять гипотермия, и после обсуждения с родителями ограниченности доказательств.

Рекомендуемая литература к главе 38

1. Внезапная сердечная смерть у детей, подростков и молодых лиц / под ред. Л.М. Макарова, В.Н. Комолятовой. – М.: Медпрактика-М, 2021. – С. 93–107.
2. Кораблева Н.Н., Макаров Л.М., Балыкова Л.А., Котлукова Н.П. Псевдожизнеугрожающие состояния у детей первого года жизни // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 13–21.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Методика исследования и сроки выявления безусловных рефлексов у доношенных новорожденных и детей грудного возраста [по: Пропедевтика детских болезней, 2008; Бадалян Л.О., 1984]

Рефлекс	Методика	Ответная реакция	Возраст выявления
Оральные сегментарные автоматизмы			
Поисковый	Штриховое раздражение угла рта ребенка	Поворот головы в сторону раздражения, опускание угла рта	0–3 месяца
Сосательный	Вкладывание соска в рот	Сосательные движения	0–18 месяцев
Ладонно-ротовой (Бабкина)	Надавливание на область ладони	Открывание рта и наклон головы вперед	0–3 месяца
Хоботковый	Быстрое легкое постукивание пальцем по губам	Вытягивание губ трубочкой	0–3 месяца
Спинальные сегментарные автоматизмы			
Опоры	Ребенка ставят на пеленальный стол	Выпрямляет туловище и стоит на полусогнутых ногах на полной стопе	0–2 месяца
Автоматической ходьбы	При опоре на стол и наклоне вперед	Делает шаговые движения.	0–2 месяца
Защитный	Ребенка кладут на живот	Рефлекторно поворачивает голову в сторону	0–2 месяца
Ползания (Бауэра)	Новорожденного укладывают на живот (голова по средней линии)	Совершает ползающие движения – спонтанное ползание; если к подошвам приставить ладонь, то ребенок рефлекторно отталкивается от нее ногами и ползание усиливается	0–3 месяца

Рефлекс	Методика	Ответная реакция	Возраст выявления
Хватательный рефлекс (Робинсона)	Вкладывают указательные пальцы в ладони ребенка	Обхватывание и прочное удержание пальцев, иногда ребенка удастся поднять	0–4 месяца
Рефлекс Галанта	Раздражение кожи спины паравerteбрально вдоль позвоночника сверху вниз	Новорожденный изгибает спину дугой, открытой в сторону раздражителя	0–4 месяца
Рефлекс Переса	Проведение с легким надавливанием пальцами по остистым отросткам позвоночника от копчика к шее	Ребенок кричит, приподнимает голову, разгибает туловище, сгибает верхние и нижние конечности; этот рефлекс вызывает у новорожденного отрицательную эмоциональную реакцию	0–4 месяца
Рефлекс Моро	Вызывается различными приемами: ударом по поверхности, на которой лежит ребенок, на расстоянии 15 см от его головы, приподнятием разогнутых ног и таза, внезапным пассивным разгибанием нижних конечностей	Новорожденный отводит руки в стороны и открывает кулачки (I фаза рефлекса Моро); через несколько секунд руки возвращаются в исходное положение (II фаза рефлекса)	0–5 месяцев
Лабиринтный тонический рефлекс	Ребенок лежит на спине или на животе	В положении на спине максимальный мышечный тонус в разгибателях, в положении на животе – в сгибателях	0–2 месяца

Рефлекс	Методика	Ответная реакция	Возраст выявления
Миелоэнцефальные позотонические рефлексы			
Асимметричный шейный тонический рефлекс	У лежащего на спине новорожденного повернуть голову так, чтобы нижняя челюсть находилась на уровне плеча	Ребенок разгибает конечности, к которым обращено лицо, и сгибает противоположные	1–4 месяца
Симметричный шейный рефлекс	Сгибание головы ребенка	Новорожденный сгибает руки и разгибает ноги	0–2 месяца
Мезэнцефальные установочные автоматизмы			
Верхний установочный лабиринтный рефлекс (Ландау)	Ребенка держат свободно в воздухе лицом вниз на руках, расположенных под его животом	Вначале ребенок поднимает голову, затем наступает тоническое разгибание спины	4–24 месяца
Нижний установочный лабиринтный рефлекс (Ландау)	Ребенка кладут на живот	Ребенок разгибает и поднимает ноги	5–24 месяца

Приложение 2

Классификация неонатальных судорог Международной противоэпилептической лиги (ILAE)
[Pressler R.M. с соавт., 2021; Неонатология, 2023]

Тип	Описание	Особые соображения	Клинический контекст
Клонические	Подергивания, симметричные или асимметричные, регулярные, повторяющиеся и вовлекающие те же группы мышц	Тип судорог, который более надежно из всех типов приступов может быть диагностирован клинически. Варианты: • фокальные; • мультифокальные; • билатеральные	Типичны для неонатальных инсультов и внутричерепных кровоизлияний. Могут отмечаться у новорожденных с ГИЭ
Тонические	Устойчивое тоническое напряжение, длящееся от нескольких секунд до нескольких минут	Варианты: • фокальные; • односторонние; • билатеральные; • асимметричные. Генерализованное тоническое напряжение – всегда неэпилептического генеза	Типичный тип судорог для ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии и генетических неонатальных эпилепсий
Миоклонические	Внезапные короткие (< 100 мс) непроизвольные одиночные или множественные сокращения мышц либо мышечных групп различной топографии	Клинически сложно дифференцировать от неэпилептического миоклонуса, требуется проведение ЭЭГ, предпочтительно – с каналом ЭМГ.	Типичный тип судорог при врожденных нарушениях метаболизма и у недоношенных новорожденных. Могут также отмечаться при ранней инфантильной

Тип	Описание	Особые соображения	Клинический контекст
	(аксиальных, проксимальных или дистальных отделов конечностей)	Варианты: • фокальные; • мультифокальные; • билатеральные асимметричные; • билатеральные симметричные	эпилептической энцефалопатии
Эпилептические спазмы	Внезапная флексия, экстензия или смешанный тип сокращений (флексорно-экстензорный) преимущественно проксимальных мышц туловища. Более длительные, чем миоклонические подергивания, но менее длительные, чем тонические судороги. Могут возникать ограниченные формы: гримасы, кивание головой, стертые движения глаз	Короткие у новорожденных, следовательно, может быть сложно дифференцировать их от миоклонических судорог без канала ЭМГ. Могут возникать в виде кластеров. Варианты: • односторонние; • билатеральные асимметричные; • билатеральные симметричные	У новорожденных встречаются редко. Могут отмечаться при врожденных нарушениях метаболизма или при ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии

Тип	Описание	Особые соображения	Клинический контекст
Автоматизмы	Более или менее координированная двигательная активность, обычно возникающая при угнетенном сознании. Обычно напоминает произвольные движения и может показаться продолжением предыдущей преиктальной двигательной активности	Типично оральные у новорожденных. Поведение у доношенных и недоношенных новорожденных может имитировать ик탈ные автоматизмы, следовательно, ЭЭГ/аЭЭГ необходимы. Варианты: • односторонние; • билатеральные асимметричные; • билатеральные симметричные	Отмечается у пациентов с ГИЭ и у недоношенных новорожденных. Часто входит в состав полиморфных (последовательных) судорог
Полиморфные (последовательные судороги, англ. – sequential seizure)	Этот термин используется в инструкции по использованию классификации типов приступов ILAE 2017 г. для событий, представляющих собой последовательность клинических симптомов и изменений на ЭЭГ с течением времени. Полиморфные приступы представляют собой последовательно сменяющие друг друга разные типы судорог	Нельзя выделить ведущий клинический симптом, судороги представлены разнообразием клинических проявлений. Несколько вариантов судорог обычно возникают в виде последовательности, часто с изменением латерализации в течение одного приступа или в разных приступах судорог	Часто отмечаются при генетических эпилепсиях, таких как самоограниченная (англ. – self-limited, ранее применялся термин «доброкачественная»), неонатальная эпилепсия или KCNQ2-энцефалопатия

Тип	Описание	Особые соображения	Клинический контекст
Вегетативные	Отчетливое изменение функции вегетативной нервной системы, включающее изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, зрачков, потовых желез, вазомоторные изменения, изменения терморегуляции	Могут включать изменения дыхания (апноэ). ЭЭГ/аЭЭГ необходимы	Редко являются единственными типом судорог. Отмечаются при ВЖК, а также при повреждениях в височных и затылочных областях. Также описаны при ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии
Замирание / остановка двигательной активности (англ. – behavioral arrest)	Пауза в деятельности, замирание	ЭЭГ/аЭЭГ необходимы (предпочтителен видеосЭЭГ-мониторинг)	Редко является изолированным типом судорог у новорожденных. Чаще отмечается как часть последовательных судорог
Электродграфические судороги	Субклинические, без клинических проявлений	ЭЭГ/аЭЭГ необходимы	Часто отмечаются у недоношенных детей, у новорожденных с ГИЭ (особенно при повреждении базальных ганглиев / таламуса), у пациентов в критических состояниях и после кардиохирургических вмешательств

Тип	Описание	Особые соображения	Клинический контекст
Неклассифицируемые судороги	Из-за неадекватной информации или необычных клинических проявлений невозможно отнести к какому-либо типу	ЭЭГ/аЭЭГ необходимы	—

Примечания: аЭЭГ – амплитудно-интегрированная электроэнцефалография; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия; ЭМГ – электромиография; ЭЭГ – электроэнцефалография; ILAE – International League Against Epilepsy – Международная прогнотическая лига; KCNQ2-энцефалопатия – эволюционная и эпилептическая энцефалопатия, вызванная мутацией в гене *KCNQ2*.

**Некоторые аутоантитела матери, передающиеся трансплацентарно
и способные вызвать заболевания у плода/ребенка
[Олс Р., Едер М., 2013]**

Материнские аутоантитела	Ассоциированное заболевание
<i>Коллагеновые сосудистые заболевания</i>	
Антитела анти-SSA/Ro, анти-SSB/La и анти-RNP	Неонатальная красная волчанка/блокада сердца
Антитела к цитоплазматическим антигенам нейтрофилов	Неонатальный васкулит
Моноклональные IgG	Криоглобулинемия типа I, гломерулонефрит
<i>Гематологические заболевания</i>	
Антиэритроцитарные	Неонатальная анемия
Антитромбоцитарные	Неонатальная тромбоцитопения
Антинейтрофильные	Неонатальная нейтропения
Антилимфоцитарные	Неонатальная лимфопения
<i>Эндокринные заболевания</i>	
Антитиреоидные антитела	Неонатальный гипертиреоз / гипотиреоз
Антитела, связанные с диабетом	Неизвестно
Антиадреналовые антитела	Неизвестно
<i>Болезни нервно-мышечного соединения</i>	
Антитела к рецептору ацетилхолина	Неонатальная тяжелая миастения
Неизвестные	Неонатальный синдром Гийена – Барре
Антитела к ганглиозиду GM-1	Неонатальная болезнь нижних мотонейронов
<i>Болезни сердца</i>	
Антитела к β -адренорецептору / холинергическому рецептору	Неонатальная болезнь сердца
Антитела к миолемме	Фетальные аритмии
<i>Болезни кожи</i>	
Антитела к десмоглеину	Неонатальная пузырчатка
<i>Дефицит питательных веществ</i>	
Антитела к рецептору фолатов	Дефекты нервной трубки
Антитела к внутреннему фактору	Неонатальный дефицит B ₁₂

Материнские аутоантитела	Ассоциированное заболевание
<i>Осложнения беременности</i>	
Антитела к рецептору ангиотензина II	Преэклампсия
Антифосфолипидные антитела	Преэклампсия, внутриутробная задержка роста плода, гибель плода
Антитела к ламинину 1	Спонтанный аборт
Антитела к тканевой трансглутаминазе	Спонтанный аборт, внутриутробная задержка роста плода
Антитела к рецептору ацетилхолина	Осложнения процесса родов
<i>Болезни печени</i>	
Антинуклеарные антитела	Неонатальные болезни печени
Антитела к неизвестной мишени (мишеням)	Неонатальный гемохроматоз

Показатели клеток крови в зависимости от возраста

[Matoth Y. et al., 1971; Nathan D., Oski F.A., 2003; Oski F.A., Naiman J.L., 1982; Wintrobe M.M., 1999]

Возраст	Гемоглобин, г/л, среднее (-2SD)	Гемато- крит, %, сред- нее (-2SD)	MCV, фл, среднее (-2SD)	МСНС, г/дл, среднее (-2SD)	Лейкоциты, 10 ⁹ /л, среднее (±2SD)	Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, среднее (±2SD)
Недоношенные, ГВ 28 недель	145	45	120	31,0	–	275
Недоношенные, ГВ 32 недели	150	47	118	32,0	–	290
Доношенные, пупо- винная кровь	165 (135)	51 (42)	108 (98)	33,0 (30,0)	18,1 (9–30)	290
1–3 сутки	185 (145)	56 (45)	108 (95)	33,0 (29,0)	18,9 (9,4–34)	192
2 недели	166 (134)	53 (41)	105 (88)	31,4 (28,1)	11,4 (5–20)	252
1 месяц	139 (107)	44 (33)	101 (91)	31,8 (28,1)	10,8 (4–19,5)	–
2 месяца	112 (94)	35 (28)	95 (84)	31,8 (28,3)	–	–
6 месяцев	126 (111)	36 (31)	76 (68)	35,0 (32,7)	11,9 (6–17,5)	–
6 месяцев – 2 года	120 (105)	36 (33)	78 (70)	33,0 (30,0)	10,6 (6–17)	(150–350)
2–6 лет	125 (115)	37 (34)	81 (75)	34,0 (31,0)	8,5 (5–15,5)	(150–350)
6–12 лет	135 (115)	40 (35)	86 (77)	34,0 (31,0)	8,1 (4,5–13,5)	(150–350)
12–18 лет, юноши	145 (130)	43 (36)	88 (78)	34,0 (31,0)	7,8 (4,5–13,5)	(150–350)

Возраст	Гемоглобин, г/л, среднее (-2SD)	Гемато- крит, %, сред- нее (-2SD)	MCV, фл, среднее (-2SD)	МСНС, г/дл, среднее (-2SD)	Лейкоциты, 10 ⁹ /л, среднее (±2SD)	Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, среднее (±2SD)
12–18 лет, девушки	140 (120)	41 (37)	90 (78)	34,0 (31,0)	7,8 (4,5–13,5)	(150–350)
Взрослые, мужчины	155 (135)	47 (41)	90 (80)	34,0 (31,0)	7,4 (4,5–11)	(150–350)
Взрослые, женщины	140 (120)	41 (36)	90 (80)	34,0 (31,0)	7,4 (4,5–11)	(150–350)

Примечания. ГВ – гестационный возраст; SD – стандартное отклонение; MCV – mean corpuscular volume (англ.), средний объем эритроцита; МСНС – mean corpuscular hemoglobin concentration (англ.), средняя концентрация гемоглобина в эритроците

Приложение 5

Абсолютное и процентное содержание лейкоцитов в периферической крови в зависимости от возраста
[по Сагю M.S., Брауно F., 2003]

Возраст	Общее количество лейкоцитов	Нейтрофилы*		Лимфоциты		Моноциты		Эозинофилы	
		Среднее (диапазон)	%	Среднее	%	Среднее	%	Среднее	%
При рождении	18,1 (9–30)	11 (6–26)	61	5,5 (2–11)	31	1,1	6	0,4	2
24 часа	18,9 (9,4–34)	11,5 (5–21)	61	5,8 (2–11,5)	31	1,1	6	0,5	2
1 неделя	12,2 (5–21)	5,5 (1,5–10)	45	5,0 (2–17)	41	1,1	9	0,5	4
2 недели	11,4 (5–20)	4,5 (1–9,5)	40	5,5 (2–17)	48	1,0	9	0,4	3
1 месяц	10,8 (5–19,5)	3,8 (1–8,5)	35	6,0 (2,5–16,5)	56	0,7	7	0,3	3
6 месяцев	11,9 (6–17,5)	3,8 (1–8,5)	32	7,3 (4–13,5)	61	0,6	5	0,3	3
1 год	11,4 (6–17,5)	3,5 (1,5–8,5)	31	7,0 (4–10,5)	61	0,6	5	0,3	3
2 года	10,6 (6–17)	3,8 (1,5–8,5)	33	6,3 (3–9,5)	59	0,5	5	0,3	3
4 года	9,1 (5,5–15,5)	3,8 (1,5–8,5)	42	4,5 (2–8)	50	0,5	5	0,3	3
6 лет	8,5 (5–14,5)	4,3 (1,5–8)	51	3,5 (1,5–7)	42	0,4	5	0,2	3
10 лет	8,1 (4,5–13,5)	4,4 (1,5–8,5)	54	3,1 (1,5–6,5)	38	0,4	4	0,2	2
16 лет	7,8 (4,5–13)	4,4 (1,8–8)	57	2,8 (1,2–5,2)	35	0,4	5	0,2	3
21 год	7,4 (4,5–11)	4,4 (1,8–7,7)	59	2,5 (1–4,8)	34	0,3	4	0,2	3

Примечания: общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов $\times 10^9/\text{л}$; диапазон лейкоцитов, нейтрофилов в пределах 95 % доверительного интервала; *для всех возрастов приведены значения нейтрофилов, включая палочкоядерные нейтрофилы, для детей первых суток жизни, также включая небольшое количество миелоцитов и метамиелоцитов.

Критерии диагностики анемии в зависимости от возраста
[Dallman P.R. и др., 1977; ВОЗ, 2001]

Возраст/пол	Уровень гемоглобина, г/л	Уровень гематокрита, %
1–3-е сутки	< 145	< 45
1-я неделя	< 135	< 42
2-я неделя	< 125	< 39
1 месяц	< 100	< 31
2 месяца	< 90	< 28
3-6 месяцев	< 95	< 29
6 месяцев – 4 года	< 110*	< 33
5–11 лет	< 115*	< 34
12–14 лет	< 120*	< 31
15 лет и старше, женский пол, небеременные	< 120*	< 36
Беременные женщины	< 110*	< 33
15 лет и старше, мужской пол	< 130*	< 39

Примечания: *на уровне моря; поправка к измеренному значению гемоглобина (г/л) в зависимости от высоты (в метрах над уровнем моря) составляет: + 1000 м – –2 г/л; + 2000 м – –8 г/л; + 3000 м – –19 г/л; + 4000 м – –35 г/л.

Нормальное абсолютное количество лимфоцитов, абсолютное и относительное количество субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у детей разного возраста, медиана (10–90 перцентиль) [Tosato F. с соавт., 2015]

Возраст- ные группы	Лимфо- циты, абс.	Субпопуляции лимфоцитов												Соотношение CD4+/CD8+
		CD3+		CD4+		CD8+		CD16+56+		CD19+				
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
0–3 мес.	5740	4040	72,0	3079	53,2	1048	18,4	408	8,2	1032	17,0	2,9 (1,93–4,19)		
	(4054–7048)	(3180–5401)	(62,7–81,6)	(2330–3617)	(42,8–65,7)	(712–1361)	(15,0–23,0)	(201–870)	(4,2–14,8)	(315–1383)	(7,4–21,3)			
3–12 мес.	5690	3833	66,8	2492	43,6	976	16,2	381	7,9	1123	23,4	2,64 (1,48–3,77)		
	(3320–7006)	(2284–4776)	(51,8–74,2)	(1523–3472)	(34,9–53,1)	(524–1583)	(12,8–27,1)	(230–801)	(4,0–15,1)	(776–2238)	(17,0–37,2)			
1–2 года	4685	3133	67,5	1866	41,2	884	19,3	296	6,8	1152	24,0	2,00 (1,34–3,04)		
	(3873–6141)	(2542–4933)	(60,7–75,8)	(1573–2949)	(35,0–51,9)	(656–1432)	(16,1–29,4)	(186–724)	(4,0–13,8)	(733–1338)	(14,3–28,2)			
2–6 лет	3800	2580	68,6	1448	38,0	804	21,0	299	8,0	730	22,0	1,77 (1,26–2,90)		
	(2340–5028)	(1578–3707)	(59,7–77,6)	(870–2144)	(31,1–47,4)	(472–1107)	(16,0–26,9)	(155–565)	(4,7–16,2)	(434–1274)	(12,9–29,2)			
6–12 лет	2500	1793	71,7	1030	39,9	595	24,0	262	9,8	403	15,6	1,67 (1,18–2,65)		
	(1662–3448)	(1239–2611)	(63,2–77,8)	(646–1515)	(31,7–47,0)	(365–945)	(17,1–30,0)	(120–483)	(5,4–18,6)	(276–640)	(12,0–24,0)			
12–18 лет	2285	1629	73,0	887	44,0	518	23,0	230	11,7	321	14,0	2,05 (1,21–2,64)		
	(1340–3173)	(954–2332)	(62,6–80,4)	(610–1446)	(32,6–51,5)	(282–749)	(19,0–29,0)	(87–504)	(4,3–16,2)	(173–685)	(11,9–21,0)			

Примечание. Абсолютное количество – $n \times 10^6/\text{л}$, или количество клеток в 1 мкл крови.

Нормы биохимических показателей крови у новорожденных
[Роуз Р. и др., 2011; Майер Р.Ф., Обладен М., 2021; Nig A. и др., 2009; Ми S. и др., 2023]

Параметр	Дополнительные возрастные рамки, характеристики	Единицы СИ	Традиционные единицы
Аланинаминотрансфераза	–	6–45 Ед/л	3,3–4,7 г/дл
Аспартатаминотрансфераза	–	11–43 Ед/л	–
Альбумин	–	25–45 г/л	2,5–4,5 г/дл
Аммоний	Недоношенный	До 150 мкмоль/л	До 355 мкг/дл
	Доношенный	До 70 мкмоль/л	До 120 мкг/дл
α -амилаза	–	До 50 Ед/л	–
Антитромбин III	–	0,6–0,9 Ед/мл	38–63%
α 1-антитрипсин	–	1,24–3,48 г/л	90–220 мг/дл
Газы крови			
<i>pH</i>	–	7,29–7,39	–
CO_2	–	3,7–6,0 кПа	35–45 мм рт. ст.
O_2	–	11,3–13,3 кПа	85–100 мм рт. ст.
<i>BE</i>	–	0 (–2...+2) ммоль/л	0 ($\pm$ 2) мэкв/л
<i>Стандартный HCO_3</i>	–	21–25 ммоль/л	21–25 мэкв/л
<i>Сатурация кислорода SpO_2</i>	–	92–96 %	92–96 %
Билирубин общий	–	< 256 мкмоль/л	< 15 мг/дл
Билирубин связанный	–	< 26 мкмоль/л	< 1,5 мг/дл
Глюкоза	–	2,6–5,6 ммоль/л	47–100 мг/дл
Хлорид	–	95–110 ммоль/л	95–100 мэкв/л
Холестерин общий	–	До 5 ммоль/л	До 190 мг/дл

Параметр	Дополнительные возрастные рамки, характеристики	Единицы СИ	Традиционные единицы
Холинэстераза	–	3500–8500 Ед/л	3000–8000 Ед/л
С – реактивный белок	1–3-й дни	< 20 мг/л	< 2 мг/дл
	Далее	< 5 мг/л	< 0,5 мг/дл
Железо	–	7–33 мкмоль/л	40–184 мкг/дл
Ферритин	0–7 дней	90–770 мкг/л	9–77 мкг/дл
	7–14 дней	250–950 мкг/л	25–95 мкг/дл
	14–21-й дни	160–770 мкг/л	16–77 мкг/дл
Белок общий	–	35–68 г/л	3,5–6,8 г/дл
Фракции белка			
<i>Альбумин</i>	–	57–68 %	57–68 %
<i>α1-глобулин</i>	–	1–6 %	1–6 %
<i>α2-глобулин</i>	–	5–11 %	5–11 %
<i>β-глобулин</i>	–	7–13 %	7–13 %
<i>γ-глобулин</i>	–	10–18 %	10–18 %
α -фетопrotein	–	< 100 мг/л	< 10 мг/дл
Фибриноген	–	1,25–3 г/л	0,125–0,3 г/дл
Галактоза	–	< 0,4 ммоль/л	< 7,4 мг/дл
γ -глутамилтранспептидаза	0–2 недели	< 3,08 мккат/л	< 185 Ед/л
	2–4 недели	< 150 Ед/л	< 150 Ед/л

Параметр	Дополнительные возрастные рамки, характеристики	Единицы СИ	Традиционные единицы
Фетальный гемоглобин (HbF)	После родов	70–95 % общего Hb	70–95 % общего Hb
	До 2 месяцев	11–33 % общего Hb	11–33 % общего Hb
	До 12 месяцев	0,2–12 % общего Hb	0,2–12 % общего Hb
Гаптоглобин	–	0,02–0,3 г/л	0,2–30 мг/дл
Мочевая кислота	–	120–350 мкмоль/л	2–6 мг/дл
Азот мочевины	–	До 7,1 ммоль/л	До 20 мг/дл
17-гидроксипрогестерон	4–7-й дни	Мальчики 1,4–5 нмоль/л	Мальчики 0,5–1,7 мкг/л
		Девочки 1,7–4,1 нмоль/л	Девочки 0,6–1,4 мкг/л
		Мальчики 3,7–8,5 нмоль/л	Мальчики 1,2–2,8 мкг/л
IgM	1–2 месяца	Девочки 1,7–4,7 нмоль/л	Девочки 0,6–1,6 мкг/л
		–	< 20 мг/дл
		–	630–1400 мг/дл
IgG	–	7–16 г/л	630–1400 мг/дл
IgA	–	0,1–0,7 г/л	< 8 мг/дл
IgE	–	До 1,5 МЕ/мл	До 3,6 нг/мл
Калий	–	3,6–6,0 ммоль/л	3,6–6,0 мэкв/л
Кальций общий	–	1,75–2,7 ммоль/л	7,0–10,8 мг/дл
Кальций ионизированный	–	1,1–1,3 ммоль/л	4,4–5,2 мг/дл
Креатинин	–	До 106 мкмоль/л	До 1,25 мг/дл
Креатинфосфокиназа	–	До 500 Ед/л	До 500 Ед/л

Параметр	Дополнительные возрастные рамки, характеристики	Единицы СИ	Традиционные единицы
Медь	–	2–10 мкмоль/л	12,7–63 мкг/дл
Лактат (натощак)	–	0,6–2,4 ммоль/л	5,7–22 мг/дл
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	–	До 750 Ед/л	До 750 Ед/л
Лейцинаминопептидаза	–	До 31 Ед/л	До 31 Ед/л
Липаза	–	6–55 Ед/л	До 80 Ед/л
N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида B-типа (NT-proBNP)	0–2-е сутки	260–13224 пг/мл	–
	3–11-е сутки	28–7250 пг/мл	–
	1 месяц – 1 год	5–1121 пг/мл	–
	1 год, мальчики	25–379 пг/мл	–
	1 год, девочки	23–367 пг/мл	–
Магний	–	0,7–1,5 ммоль/л	1,7–3,7 мг/дл
Натрий	–	135–145 ммоль/л	135–145 мэкв/л
Осмоляльность	–	260–295 мосм/кг	260–295 мосм/кг
Фенилаланин	–	< 121 мкмоль/л	< 2 мг/дл
Фосфор (неорганический)	–	1,6–2,6 ммоль/л	4,8–9,5 мг/дл
Щелочная фосфатаза	–	До 650 Ед/л	До 650 Ед/л
Общая фосфатаза (кислая)	–	До 60 Ед/л	До 60 Ед/л
Пируват (натощак)	–	45–90 ммоль/л	0,4–0,8 мг/дл
Ренин	–	1,7–2,6 мкг/л в час	–
Тиреотропный гормон (ТТГ)*	< 3 дней	0,68–29 мкЕд/мл	0,68–29 мкЕд/мл
	4–30 дней	0,51–11 мкЕд/мл	0,51–11 мкЕд/мл
	2–12 месяцев	0,55–6,7 мкЕд/мл	0,55–6,7 мкЕд/мл

Параметр	Дополнительные возрастные рамки, характеристики	Единицы СИ	Традиционные единицы
Свободный тироксин (Т4)*, прямой показатель синтеза	< 3 дней	1,1–3,0 нг/мл	13,5–38,4 пмоль/л
	4–30 дней	0,9–2,8 нг/мл	11,7–35,8 пмоль/л
	2–12 месяцев	0,7–2,3 нг/мл	9,4–30 пмоль/л
Трийодтиронин (Т3)*	< 3 дней	0,9–3,2 нг/мл	1,3–4,9 нмоль/л
	4–30 дней	0,8–3,0 нг/мл	1,2–4,6 нмоль/л
	2–12 месяцев	0,8–3,2 нг/мл	1,2–5,0 нмоль/л
Трансферрин	1–4 недели	1,0–2,5 г/л	150–250 мг/дл
	> 4 недель	2,0–4,0 г/л	200–400 мг/дл
Насыщение трансферрина	–	30–100%	30–100 %
Триглицериды	–	До 3,0 ммоль/л	До 260 мг/дл
Витамин А	До 6 лет	0,20–0,43 мг/л	0,70–1,5 мкмоль/л
Витамин D	–	–	90–160 мкг/дл
Интерлейкин-6	–	–	< 30 мг/дл
Интерлейкин-8	–	< 70 пг/мл	–
Цинк	–	9,8–16,8 мкмоль/л	64–110 мкг/дл

Примечание: *Норма зависит от метода, применяемого в лаборатории.

Нормы анализов мочи у новорожденных [Рооз Р. и др., 2011]

Параметр	Значения
Эритроциты	0–5 кл/нл
Белок	<150 мг/м ² в сутки
Кальций	1–2 ммоль/л
Медь	5–120 мкмоль/моль креатинина (= 3–67 мкг/г креатинина) в утренней моче
Лейкоциты: верхняя граница (пограничные значения)	20 кл/нл (20–50 кл/нл)
Натрий	0,5–4,9 ммоль/кг в сутки
Креатинин	8–15 мг/кг в сутки
Фосфат	0,1–0,6 г/л (1–2 ммоль/л)
Осмоляльность	До 600 мОсмоль/л
pH	5,0–7,0

Нормы анализа цереброспинальной жидкости у новорожденных [Рооз Р. и др., 2011]

Параметр	Дополнительные возрастные рамки, характеристики	Значения
Альбумин	–	0,1–0,17 г/л
Белок общий	После родов	До 1 г/л (до 100–150 мг/дл)
	1 мес.	До 0,9 г/л (до 90 мг/дл)
	С 2 месяца	До 0,4 г/л (до 400 мг/дл)
Глюкоза	–	45–80 % от уровня глюкозы крови
Иммуноглобулины	IgG	8–64 мг/л (0,8–6,4 мг/дл)
	IgA	4–6 мг/л (0,4–0,6 мг/дл)
	IgM	0
Лейкоциты	До 1 месяца	До 22 кл/нл
	Старше 1 месяца	До 5 кл/нл

СПИСОК ОСНОВНОЙ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Введение

Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. – СПб.: Фолиант, 2009. – С. 40–65.

Кильдиярова Р.Р. Клинические нормы. Педиатрия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 384 с.

Неонатология: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 25–49.

Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А., Брыксина Е.Ю. Вклад профессора Н.П. Гундобина в клиническую, научную и социальную педиатрию (к 160-летию со дня рождения) // Медицинский совет. – 2020. – № 18. – С. 180–183.

Педиатрия: учебник для мед. вузов / под ред. Н.П. Шабалова. – СПб.: СпецЛит, 2015. – С. 42–49.

Руководство по перинатологии: в 2 тт. / под ред. Д.О. Иванова. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 18–92.

Шабалов Н.П. Перинатальный опыт адаптации к внеутробной жизни. Актовая речь (Санкт-Петербург, 10 января 2019 г.) // Неонатология: новости, мнение, обучение. – 2019. – Т. 7, №2. – С. 8–21.

Шабалов Н.П. Неонатология: учебник: в 2 т. – Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 720 с.

Duff R.S., Campbell A.G. Moral and ethical dilemmas in the special-care nursery // N. Engl. J. Med. – 1973. – No. 289. – P. 890–894.

Hartline J.V. Historical Perspectives. URL: <https://www.aap.org/en/community/aap-sections/sonpm/tecan/career-development-leadership/exploring-and-evaluating-practices-of-neonatal-perinatal-medicine> (дата обращения: 17.12.2024).

Глава 1. Основные понятия неонатологии, недоношенные дети, задержка внутриутробного роста плода

Антонов А.Г., Ленюшкина А.А., Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Особенности выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела // Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 709–730.

Гераськина В.П., Думова С.В. Недоношенные дети // Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 117–123.

Ильина А.Я., Чубарова А.И. Задержка внутриутробного развития плода // Детские болезни / под ред. Н.Н. Володина, Ю.Г. Мухиной. Т. 1. Неонатология / под ред. Н.Н. Володина, Ю.Г. Мухиной, А.Г. Чубаровой. – М.: Династия, 2011. – С. 79–85.

Киосов А.Ф. Поздние недоношенные дети: эпидемиологические аспекты, заболеваемость, тактика ведения // Доктор.Ру. – 2019. – № 9 (164). – С. 19–24.

Наглядная неонатология / под ред. Т. Лиссауэра, А.А. Фанароффа, Л. Майалла, Дж. Фанароффа; пер. с англ., под ред. И.И. Рюминой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 304 с.

Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А. Питание на ранних этапах жизни. Причины нарушений и последствия. – Нестле, 2000. – 100 с.

Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. – М.: МЕД-пресс-инфрм, 2012. – С. 327–334.

Полин Р.А., Спитцер А.Р. Секреты неонатологии и перинатологии / пер. с англ.; под ред. Н.Н. Володина. – М.: Бином, 2011. – 624 с.

Софронова Л.Н. Недоношенный ребенок: справочник. / Сост. Л.Н. Софронова, Л.А. Федорова. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. – 312 с.

Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие: в 2 т. – Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 14–135, 370–458.

Шабалов Н.П. Перинатология: учебник / Н.П. Шабалов, А.А. Шмидт, Д.И. Гайворонских и др. – СПб.: СпецЛит, 2020. – 206 с.

Barker D.J.P. Fetal Undernutrition and Disease in Adult Life // Developmental Brain Dysfunction. – 1994. – Vol. 7. – P. 28–29.

Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. – 2012. – N 380. – P. 2111–2128.

Visruthan N.K., Agarwal P., Sriram B., Rajadurai V.S. Neonatal outcome of the late preterm infant (34 to 36 weeks): the Singapore story // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2015. – No. 44 (7). – P. 235–243.

Глава 2. Пограничные (транзиторные) состояния новорожденных

Вауэр Р.Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных / пер. с нем. – М.: Мед. лит., 2011. – 96 с.

Кэйн К. Ш.-М., Лио П.А., Стратигос А.Дж., Джонсон Р.А. Детская дерматология. Цветной атлас и справочник / пер. с англ. – Изд. Панфилова, Бином, Лаборатория знаний, 2011. – 496 с.

Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. – СПб.: Фолиант, 1999. – С. 59-81.

Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – С. 214–229.

Фесенко Ю.А., Чурилов Л.П., Худик В.А. Неврозы и стресс. – СПб.: Фолиант, 2018. – С. 144–157.

Хегер П. Детская дерматология / пер. с нем. – М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013. – 648 с.

Шабалов Н.П. Перинатальный опыт адаптации к внеутробной жизни. Актовая речь // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 9–21.

Шабалов Н.П., Неонатология: учебное пособие: в 2 т. – Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 136–187.

Глава 3. Перинатальная асфиксия и гипоксически-ишемическая энцефалопатия, первичная реанимация новорожденных

Аслам С., Стрискланд Т., Моллой Э.Д. Неонатальная энцефалопатия: необходимость понимания ее полиэтиологичности для оптимизации лечения // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 1 (27). – С. 87–94.

Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале: методическое письмо / под ред. проф. Е.Н. Байбариной // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. – Т. 8, № 1 (27). – С. 34–61.

Овсянников Д.Ю., Кршенинская И.В., Бойцова Е.В. Перинатальная асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и их последствия: учебное пособие / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2018. – 138 с.

Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – М.: Медпресс-информ, 2013. – 288 с.

Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей: Клинические рекомендации, 2019. URL: http://neonatology.pro/wp-content/uploads/2019/02/protokol_hypothermia_2019.pdf (дата обращения: 10.08.2020).

Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. Асфиксия новорожденных. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 367 с.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy // Obstetrics and gynecology. – 2014. – No. 123 (4). – P. 896.

Zanelli S.A., Stanley D.P., Kaufman D. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Clinical Presentation. 2018. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-clinical> (accessed: 20.02.2021).

Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study // Arch. Neurol. – 1976. – No. 33. – P. 696–705.

Глава 4. Транзиторное тахипноэ новорожденных

Гомелла Т.Л. Неонатология: 2 т. Т. 2 / под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Канингама и Ф.Г. Эяля. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – С. 580–585.

Украинцев С.Е., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Ребенок, рожденный путем операции кесарева сечения: возможные риски для здоровья, и возможности их минимизации // Неонатология: новости, мнения, обучения. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 28–38.

Фомичева М.В. Респираторный дистресс у новорожденных / под ред. М.В. Фомичева. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – С. 72–77.

Jha K., Makker K. Transient Tachypnea of the Newborn // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. (accessed: 2020 Feb 3).

Moresco L., Bruschetti M., Cohen A., Gaiero A., Calevo M.G. Salbutamol for transient tachypnea of the newborn // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – N 5. – CD011878.

Moresco L., Calevo M.G., Baldi F., Cohen A., Bruschetti M. Epinephrine for transient tachypnea of the newborn // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – N 5. – CD011877.

Yurdakök M. Transient tachypnea of the newborn: what is new? // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2010. – No. 23. Suppl. 3. – P. 24–26.

Глава 5. Пневмонии у новорожденных

Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Запечалова Е.Ю. и др. Проблемы и дискуссионные вопросы диагностики пневмоний у новорожденных детей // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 178–185.

Ионов О.В., Мостовой А.В., Овсянников Д.Ю. Дыхательные расстройства у новорожденных // Неонатология: национальное руководство: краткое издание / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 204–211.

Сотникова К.А., Панов Н.А. Пневмонии и пневмопатии новорожденных детей. – М.: Медицина, 1975. – 216 с.

Фомичев М.В., Мельне И.О. Новорожденные: терапия тяжелых инфекций. – М.: Логосфера, 2016. – С. 206.

Хувен Т.А., Полин Р.А. Пневмония // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3 (17). – С. 39–49.

Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): практическое руководство. – СПб.: Элби СПб., 2002. – 352 с.

Vergnanao S., Butteryb J., Cailesa B. et al. Neonatal infections: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data // Vaccine 2016. Dec. 1; 34(49): 6038e46.

Глава 6. Респираторный дистресс-синдром новорожденных

Вауэр Р.Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных / пер. с нем., под ред. Г.А. Шилко, Т.К. Чуваковой. – М.: Медицинская литература, 2011. – 96 с.

Володин Н.Н. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: клинические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина. – М.: РАСПМ, 2016. – С. 80.

Ионов О.В., Мостовой А.В., Овсянников Д.Ю. Дыхательные расстройства у новорожденных // Неонатология:

национальное руководство: краткое издание / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 174–230.

Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган: в 3 т. – Т. 1. – М.: Логосфера, 2014. – С. 509–549.

Межинский С.С., Карпова А.Л., Мостовой А.В. и др. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом – 2019 // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – № 7 (3). – С. 46–58.

Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Кршеминская И.В., Дегтярева Е.А. Доказательная пульмонология новорожденных и грудных детей: учебное пособие / под ред. Д. Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2017. – 168 с.

Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 74–98.

Глава 7. Бронхолегочная дисплазия

Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Клинические и структурно-функциональные респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и молодых взрослых // Терапия. 2019; 5: 86–96.

Бронхолегочная дисплазия: монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахова, Д.Н. Дегтярева. – М.: 2020. – 176 с.

Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. М.: РУДН, 2014. 180 с.

Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А. Врожденный дефицит белков сурфактанта // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1 (3). – С. 80–90.

Овсянников Д.Ю., Беяшова М.А., Нароган М.В. и др. Синдром Вильсона-Микити: обзор литературы и клинические наблюдения // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 3 (5). – С. 59–66.

Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беяшова М.А. и др. Торакоасфиктическая дистрофия (синдром Жёна): обзор литературы и клинические наблюдения // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 4. – С. 47–59.

Овсянников Д.Ю., Фролов П.А., Семенов П.А. Врожденная мальформация дыхательных путей // Педиатрия. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 152–161.

Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Павлинова Е.Б. и др. Фармакотерапия бронхолегочной дисплазии: персонифицированный подход // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 105–111.

Хиггинс Р.Д., Джоб А.Х., Косо-Томас М. и др. Бронхолегочная дисплазия: сводное резюме семинара // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 71–82.

Bhandari A., Panitch H. An update on the post-NICU discharge management of bronchopulmonary dysplasia // Semin Perinatol. – 2018. – No. 42 (7). – P. 471–477.

Duijts L., van Meel E.R., Moschino L. et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia // Eur Respir. J. – 2020. – No. 55. – 1900788.

Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – No. 163. – P. 1723–1729.

Hilgendorff A., Apitz C., Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK // Heart. – 2016. – No. 102 Suppl 2. – ii49–56.

Hines D., Modi N., Lee S.K. et al. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in

preterm infants and calls for a consensus // *Acta Paediatr.* – 2017. – No. 106 (3). – P. 366–374.

Глава 8. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. Изоиммунизация при беременности. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2012. – 163 с.

Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемолитической болезни новорожденных: избранные клинические рекомендации по неонатологии / под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 80–102.

Антонов А.Г., Дегтярев Д.Н., Нароган М.В. и др. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного: клинические рекомендации // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2018. – № 2. – С. 131–142.

Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В. и др. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией (клинические рекомендации) // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2017. – № 2. – С. 113–126.

Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н., Голубцова Е.М. Негемолитические желтухи у новорожденных детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 80 с.

Елиневская Г.Ф., Елиневский Б.Л. Заболевания у новорожденных детей. Клинические варианты и дифференциальная диагностика. – Минск: Беларусь, 2004. – 203 с.

Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган: в 3 т. – Т. 1. – М.: Логосфера, 2014. – С. 509–549.

Петрук Н.И., Овсянников Д.Ю., Бондаренко Н.А. Желтухи (гипербилирубинемии) новорожденных: учебное пособие / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2017. – 116 с.

Полин Р.А., Спитцер А.Р. Секреты неонатологии и перинатологии / пер. с англ.; под ред. академика РАМН, проф. Н.Н. Володина. – М.: Бином, 2011. – С. 91–107, 306–314.

Самыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Дегтярев Д.Н. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного // Неонатология: национальное руководство: краткое издание / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 479–489.

Oski F.A. Differential diagnosis of jaundice // Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn. 6th ed. / H.W. Taeusch, R.A. Ballard, M.A. Avery (eds.). – Philadelphia: W.B. Saunders, 1991.

Глава 9. Геморрагическая болезнь новорожденных

Дегтярев Д.Н., Карпова А.Л., Мебелова И.И. и др. Диагностика и лечение геморрагической болезни новорожденных: избранные клинические рекомендации по неонатологии / под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 44–67.

Назарова Т.И. Геморрагическая болезнь новорожденных: уч.-методич. пособие / под ред. Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2016. – 39 с.

Шабалов Н.П., Неонатология: учебное пособие: в 2 т. – Т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 228–245.

Глава 10. Критические врожденные пороки сердца у новорожденных

Абрамян М.А., Буров А.А., Теплякова О.В. Радикальная коррекция жизнеугрожающих пороков сердца в период новорожденности. Аналитический обзор // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 1. – С. 98–105.

Подуровская Ю.Л., Абрамян М.А. Врожденные пороки развития. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 1025–1026.

Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца: руководство. – М.: Теремок, 2005. – 384 с.

Kirklin/Barrat-Boyes. Cardiac Surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. – 4th ed. Elsevier Saunders 2013.

Глава 11. Сепсис и септический шок новорожденных

Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис новорожденных. – СПб.: СПбГПМУ, 2018. – 176 с.

Голубцова Е.М., Дегтярев Д.Н. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению раннего неонатального сепсиса // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 2. – С. 16–24.

Ионов О.В., Никитина И.В., Зубков В.В. и др. Порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России // Неонатология: новости, мнение, обучение. – 2014. – № 1 (3). – С. 95–106.

Крючко Д.С., Карпова А.Л., Пруткин М.Е. и др. Диагностика и лечение шока у новорожденных детей: клин. рекомендации. – 2019. – 25 с.

Купер Н., Форрест К., Крэмп П. Неотложные состояния: принципы коррекции / пер. с англ. – М.: Мед. лит. 2008. – 216 с.

Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И. и др. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста // Педиатрия. – 2019. – Т. 98. № 1. – С. 186–192.

Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Процитте Г. Неонатология: практические рекомендации / пер. с нем. – М.: Мед. лит., 2011. – 592 с.

Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис. – М.: ПедиатрЪ, 2014. – 174 с.

Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. Б.Р. Гельфанда. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 408 с.

Паолуччи М., Ландини М.П., Самбри В. Каким образом микробиолог может помочь в диагностике неонатального сепсиса? // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1 (3). – С. 40–56.

Тепяев Р.Ф. Клинические рекомендации по диагностике сепсиса у детей // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 12 (2). – С. 205–208.

Фомичев М.В., Мельне И.О. Новорожденные: терапия тяжелых инфекций. – М.: Логосфера, 2016. – 206 с.

Brierley J., Carcillo J.A., Choong K. et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine // Crit Care Med. – 2009. – No. 37 (2). – P. 666–688.

Goldstein B., Giroir B., Randolph A., International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // Pediatr Crit Care Med. – 2005. – No. 6 (1). – P. 2–8.

Riggs J.W., Blanco J.D. Pathophysiology, diagnosis, and management of intraamniotic infection // Semin. Perinatol. – 1998. – N 22 (4). – P. 251–259.

Wynn J.L., Wong H.R. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates // Clin. Perinatol. – 2010. – No. 37 (2). – P. 439–479.

Глава 12. Гипертрофический пилоростеноз

Глыбочко П.В., Поляков В.Г., Морозов Д.А. Основы детской хирургии: учебное пособие. – М.: Практическая медицина, 2009. – С. 199.

Дворяковский И.В., Сугак А.Б. Ультразвуковая диагностика при синдроме срыгивания и рвоты у новорожденных и детей грудного возраста // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 1. – С. 84–92.

Дыдыкин С.С., Морозов Д.А. Топографическая анатомия и оперативная хирургия детского возраста: учебное пособие. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2018. – С. 77–78.

Неонатальная хирургия / под ред. Ю.Ф. Исакова, Н.Н. Володина, А.В. Гераськина. – М.: Династия, 2011. – С. 470–479.

Непроходимость желудочно-кишечного тракта у детей: национальное руководство / под ред. Ю.А. Козлова, В.В. Подкаменева, В.А. Новожилова. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. – 752 с.

Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Распутин А.А. и др. Врожденный гипертрофический пилоростеноз: эволюция хирургического доступа // Педиатрия. – 2017. – Т. 96. – № 3. – С. 130–137.

Лабузов Д.С., Савченков А.Л., Салопенкова А.Б. Ультразвуковая диагностика врожденного гипертрофического пилоростеноза // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 126–130.

Малеваный Б.Я., Переяслов А.А., Шахов К.В. Врожденный гипертрофический пилоростеноз у новорожденных // Хирургия детского возраста. – 2014. – N 3 (4). – С. 120–125.

Almaramhy H.H., Al-Zalabani A.H. The association of prenatal and postnatal macrolide exposure with subsequent development of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis // Ital J. Pediatr. – 2019. – No. 4 (45). – P. 1–20.

Donda K., Asare-Afriyie B., Ayensu M. (Etc.). Pyloric Stenosis: National Trends in the Incidence Rate and Resource Use in the United States From 2012 to 2016 // Hosp Pediatr. – 2019. – No. 9 (12). – P. 923–932.

Georgoula C., Gardiner M. Pyloric stenosis a 100 years after Ramstedt // Arch. Dis. Child. – 2012. – No. 97. – P. 741–745.

Jobson M., Hall N.J. Contemporary management of pyloric stenosis // Semin Pediatr Surg. – 2016. – No. 25. – P. 219–224

Kamata M., Cartabuke R.S., Tobias J.D. Perioperative care of infants with pyloric stenosis // Paediatr. Anaesth. – 2015. – No. 25. – P. 1193–206.

Kozlov Y., Kovalkov K., Smirnov A. Gastric peroral endoscopic myotomy for treatment of congenital pyloric stenosis – first clinical experience // Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. – 2019. – P. 1.

Meissner P.E., Engelmann G., Troeger J. et al. Conservative treatment of infantile hypertrophic pyloric stenosis with intravenous atropine sulfate does not replace pyloromyotomy // Pediatr Surg Int. – 2006. – No. 22. – P. 1021–1024.

Nair J., Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment / Semin Perinatol. – 2014. – No. 38. – P. 78–91.

Sathya C., Wayne C., Gotsch A. et al. Laparoscopic versus open pyloromyotomy in infants: a systematic review and meta-analysis // Pediatr Surg Int. – 2017. – No. 33(3). – P. 325–333.

Wu S.F., Lin H.Y., Huang F.K. et al. Efficacy of medical treatment for infantile hypertrophic pyloric stenosis: a meta-analysis // Pediatr Neonato. – 2016. – No. 57. – P. 515–21.

Zeng L., Xu P., Choonara et al. Safety of azithromycin in pediatrics: a systematic review and meta-analysis // Eur J. Clin Pharmacol. – 2020. – No. 76 (12). – P. 1709–1721.

Глава 13. Родовая травма

Барашнев Ю.И., Медведев М.И., Рогаткин С.О. и др. Перинатальные поражения нервной системы // Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 293–349.

Власюк В.В. Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста. – М.: Логосфера, 2014. – С. 84–167.

Власюк В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. – СПб.: «Нестор-История», 2009. – 252 с.

Водолацкий М.П. Повреждения челюстно-лицевой области при родах и их последствия / М.П. Водолацкий, В.М. Водолацкий. – Ставрополь, 2009. – 111 с.

Кестнер А.Г. Родовая травма плода // Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. – М., 1958. – С. 528–549.

Лиссауэр Т. Наглядная неонатология / под ред. Т. Лиссауэра, АА. Фанароффа, Л. Майалла, Дж. Фанароффа; пер. с англ., под ред. И.И. Рюминой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 304 с.

Мидленко А.И., Шевалаев Г.А., Мидленко М.А. и др. Родовая травма: учебное пособие. – Ульяновск: УлГУ, 2015. – 42 с.

Милованов А.П., Кочетов А.М. Патологоанатомическая дифференциальная диагностика травматических и гипоксических повреждений головного мозга у плода и новорожденного. – Омск, 2003. – 40 с.

Подлевских Т.С. Клинико-диагностическая характеристика внутрижелудочковых кровоизлияний неонатального периода / Т.С. Подлевских, И.В. Попова, А.Н. Токарев, В.А. Беляков // Детская больница. – 2012. – № 6. – С. 35–39.

Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 368 с.

Шабалов Н.П., Неонатология: учебное пособие: в 2 т. Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 512–525.

Шабалов Н.П., Шмидт А.А., Гайворонских Д.И. и др. Перинатология: учебник. – СПб.: СпецЛит, 2020. – 206 с.

Шевцова Т.И. Внутричерепная родовая травма новорожденных // Неонатология. – Киев, 2015. – № 1 (60). – С. 163–167.

Volpe J.J., Inder T.E., Darra B.T., Vries L.S de V., Plessis A.J. du P., Neil J., Perlman J.M. Volpe's Neurology of the Newborn, 6th Edition. – Elsevier, 2017.

Глава 14. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных

Алекси-Месхишвили В.В., Козлов Ю.А. Открытый артериальный проток у недоношенных детей // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 147–157.

Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В. и др. Открытый артериальный проток у недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 4. – С. 120–128.

Майер Р.Ф., Обладен М. Интенсивная терапия новорожденных. Доказательность и опыт / пер. с нем. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 768 с.

Глава 15. Перинатальные поражения головного мозга у недоношенных детей

Иванов Д.О., Капустина О.Г., Мавропуло Т.К. и др. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22–27 недель. – СПб.: Информ-навигатор, 2013. – 132 с.

Михалев Е.В., Ермоленко С.П., Филиппов Г.П. и др. Внутривентрикулярные кровоизлияния у недоношенных новорожденных (этиология, патогенез, диагностика, лечение): учебное пособие. – Томск: СибГМУ, 2008. – С. 32–46, 59–67.

Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 376 с.

Глава 16. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных

Буров А.А., Гребенников В.А., Крючко Д.С. и др. Проект клинического протокола по диагностике и терапии персистирующей легочной гипертензии новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1. – С. 145–160.

Легочная гипертензия у детей / под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. – М., 2013. – С. 208–240.

Миклашевич И. М., Школькова М. А., Горбачевский С.В. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 101–124.

Cerro M.J., Abman S., Diaz G. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011 // *Pulm. Circ.* – 2011. – Vol. 1, no. 2. – P. 286–298.

Глава 17. Острое повреждение почек у новорожденных

Савенкова Н.Д., Чемоданова М.А., Панков Е.А. Острое повреждение почек у детей // Нефрология. – 2013. – 17(4). – С. 26–35.

Савенкова Н.Д. Педиатрические классификации и эпидемиология острого повреждения почек // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 36–42.

Чугунова О.Л., Иванов Д.О., Козлова Е.М. и др. Острое повреждение почек у новорожденных (проект клинических рекомендаций от 29.04.2019) // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 68–81.

URL: <http://www.kidney-international.org> (KDIGO clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements Volume 2/issue 1/March 2012).

Глава 18. Некротизирующий энтероколит

Иванов Д.О., Капустина О.Г., Мавропуло Т.К. и др. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22–27 недель. – СПб.: Информ-навигатор, 2013. – 132 с.

Неонатальная хирургия / под ред. Ю.Ф. Исакова, Н.Н. Володина, А.В. Гераськина. – М.: Династия, 2011. – С. 549–565.

Неонатология: в 2 т. Т. 2 / под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Канингама и Ф.Г. Эяля; пер. с англ. под ред. Д.Н. Дегтярева. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 864 с.

Парентеральное и энтеральное питание детей: практические рекомендации / под ред. Ю.В. Ерпулевой, А.И. Чубаровой, О.Л. Чугуновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 304 с.

Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г. Неонатология: практические рекомендации / пер. с нем. – М.: Мед. лит., 2011. – 592 с.

Глава 19. Синдром аспирации мекония

Респираторный дистресс у новорожденных / под ред. М.В. Фомичева. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 504 с.

Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г. Неонатология: практические рекомендации / пер. с нем. – М.: Мед. лит., 2011. – 592 с.

Burgess A.M., Hutchins G.M. Inflammation of the lungs, umbilical cord and placenta associated with meconium passage in utero. Review of 123 autopsied cases // Pathology, Research and Practice. – 1996. – 192. – P. 1121–1128.

Cleary G.M., Wiswell T.E. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome: an update. // Pediatric Clinics of North America. – 1998. – Vol. 45, no. 3. – P. 511–529.

Greenough A., Milner A.D. Neonatal Respiratory Disorders. – Arnold. 2003. – 550 p.

Gupta A.K., Anand N.K. Wheezy baby syndrome-a possible sequelae of neonatal meconium aspiration syndrome // Indian J. Pediatr. – 1991. – 58 (4). – P. 525–527.

Lopez-Rodriguez E., Echaide M., Cruz A., Taeusch H.W., Perez-Gil J. Meconium impairs pulmonary surfactant by a combined action of cholesterol and bile acids // Biophysical Journal. – 2011. – Vol. 100, no. 3. – P. 646–655.

Reuter S., Moser C. Baack M. Respiratory Distress in the Newborn // Pediatrics in Review. – 2014. – Vol. 35(10). – P. 417–428.

Swarnam K., Soraisham A.S., Sivanandan S. Advances in the Management of Meconium Aspiration Syndrome // Pediatrics in Review. 2012, Article ID 359571. – P. 1–7.

Глава 20. Синдромы утечки воздуха

Овсянников Д.Ю., Фролов П.А., Семенов П.А. Врожденная мальформация дыхательных путей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 152–161.

Попов С.Д., Караваева С.А., Омельченко Т.В., Ильина Н.А. Персистирующая интерстициальная эмфизема легких: морфология, принципы диагностики и лечения // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 119–122.

Cheong C.Y., Ong G.Y., Chor Y.K. Bedside Ultrasound Detection of Systemic Air Embolism Secondary to Fulminant Necrotizing Enterocolitis in a Neonate With Congenital Heart Disease: A Case Report // Cureus. – 2022. – Vol. 14, no. 3: e22970.

Greenough A. Air leaks. In: Greenough A., Milner A.D. (eds.) Neonatal respiratory disorders. London: Arnold, 2003. – P. 311–333.

Hook B., Hack M., Morrison S. et al. Pneumopericardium in very low birth weight infants // J. Perinatol. – 1995. – Vol. 15, no. 1. – P. 27–31.

Jeng M.J., Lee Y.S., Tsao P.C., Soong W.J. Neonatal air leak syndrome and the role of high-frequency ventilation in its prevention // J. Chin. Med. Assoc. – 2012. – Vol. 75, no. 11. – P. 551–559.

Panigrahy N., Chirla D.K., Rajiv P.K. Pulmonary Air Leaks. Essentials of Neonatal Ventilation. 1st ed. Rajiv P.K., Satyan Lakshminrusimha, Dharmapuri Vidyasagar (eds.). – Elsevier Health Sciences, 2018. – P. 170–192.

Raimondi F., Yousef N., Migliaro F. et al. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications // Pediatr. Res. – 2021. – Vol. 90, no. 3. – P. 524–531.

Robinson P.D., Cooper P., Ranganathan S.C. Evidence-based management of paediatric primary spontaneous pneumothorax // Paediatric Respiratory Reviews. – 2009. – Vol. 10, no. 3. – P. 110–117.

Pulmonary interstitial emphysema. URL: <https://radiopaedia.org/articles/pulmonary-interstitial-emphysema> (дата обращения: 21.05.2023).

Pneumopericardium. URL: <https://radiopaedia.org/articles/pneumopericardium>. (дата обращения: 21.05.2023).

Глава 21. Заболевания кожи, подкожной жировой клетчатки и пупочной ранки у новорожденных и грудных детей

Вейнберг С., Проуз Н., Кристал Л. Детская дерматология: атлас / пер. с англ.; под ред. Н.Н. Потеева, А.Н. Львова. – ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 336 с.

Кошелева Н.М., Алекберова З.С. Неонатальная волчанка // Современная ревматология. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 92–97.

Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.

Тамразова О.Б. Особенности ухода за кожей новорожденных детей // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2014. – № 1. – С. 77–82.

Blume-Peytavi U. et al. Recommendations from a European roundtable meeting on best practice healthy infant skin care // Pediatric Dermatology. – 2016. – Т. 33, № 3. – С. 311–321.

Eichenfield L. F. et al. Neonatal and infant dermatology e-book. – Elsevier Health Sciences, 2014.

Глава 22. Заболевания сальных желез у новорожденных и грудных детей

Тамразова О.Б., Османов И.М. Акне и малассезиозы у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 208 с.

Filo-Rogulska M., Weisło-Dziadecka D., Brzezińska Weisło L. Neonatal and infantile acne – ethiopathogenesis, clinical presentation and treatment possibilities // *Post N Med.* – 2018. – Vol. XXXI(1A). – P. 45–48.

Глава 23. Бактериальные инфекции кожи (пидермии)

Детская дерматовенерология / под ред. И.А. Горланова. – М.: Академия, 2012. – 352 с.

Вейнберг С., Проуз Н., Кристал Л. Детская дерматология: атлас / пер. с англ.; под ред. Н.Н. Потекаева, А.Н. Львова. – ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 336 с.

Сергеев А.Ю, Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю. Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2014. – № 4. – С. 32–45.

Чеботарев В.В., Тамразова О.Б., Чеботарева Н.В., Одинец А.В. Дерматовенерология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 584 с.

Luciana Baptista Pereira. Impetigo – review // *An. Bras. Dermatol.* – 2014. – Vol. 89, no. 2. – P. 293–299.

Galli L., Venturini E., Bassi A. et al. Common Community-acquired Bacterial Skin and Soft-tissue Infections in Children: an Intersociety Consensus on Impetigo, Abscess, and Cellulitis Treatment // *Clin Ther.* – 2019. – Vol. 41, no. 3. – P. 532–551.

Tong S.Y.C., Davis J.S., Eichenberger E. et al. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015. – Vol. 28, no. 3. – P. 603–661.

Глава 24. Желтухи новорожденных, обусловленные преимущественным повышением конъюгированного (прямого) билирубина

Берман Р.Э., Клигман Р.М., Дженсон Х.Б. Педиатрия по Нельсону: в 5 т. / пер. с англ. под ред. академика РАМН, проф. А.А. Баранова. – 17-е изд. – М.: Рид Элсивер, 2009. – Т. 1. – С. 405–418.

Гриноу А. Проблемы, стоящие перед педиатрами. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / под ред. А. Грноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. – М.: Медицина, 2000. – С. 25–32.

Дегтярева А.В. Желтухи новорожденных. Детские болезни / под ред. Н.Н. Володина, Ю.Г. Мухиной. – М.: Династия, 2011. – Т. 1: Неонатология / под ред. Н.Н. Володина, Ю.Г. Мухиной, И. Чубаровой. – С. 183–213.

Дегтярева А.В., Пыков М.И., Разумовский А.Ю. Заболевания печени и гепатобилиарной системы. Неонатология: национальное руководство: краткое издание / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 577–605.

Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Горяйнова А.Н. и др. Неонатальные желтухи: пособие для врачей. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 52 с.

Кузьменко Л.Г., Овсянников Д.Ю., Киселева Н.М. Детские инфекционные болезни. – М.: Академия, 2009. – С. 385–411.

Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В. Холестаз у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Детская гастроэнтерология (избранные главы) / под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – М., 2002. – С. 306–351.

Неонатальная хирургия / под ред. Ю.Ф. Исакова, Н.Н. Володина, А.В. Гераськина. – М.: Династия, 2011. – С. 409–429.

Неонатология: в 2 т. Т. 2 / под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннингама, Ф.Г. Эяля. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 864 с.

Нью Дж. Гастроэнтерология и питание. Проблемы и противоречия в неонатологии / под ред. Р. Полина. – М.: Логосфера, 2015. – С. 181–220.

Парентеральное и энтеральное питание детей: практические рекомендации / под ред. Ю.В. Ерпулевой, А.И. Чубаровой, О.Л. Чугуновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 154–161.

Полин Р.А., Спитцер А.Р. Секреты неонатологии и перинатологии / пер. с англ. под ред. академика РАМН, проф. Н.Н. Володина. – М.: Бином, 2011. – С. 91–107, 306–314.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XVI. – М.: Эхо, 2015. – 1016 с.

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Алажилия. URL: <http://www.medgen.ru/docs/recomend-alazhilliya.pdf> (дата обращения: 04.05.2017).

Шабалов Н.П. Неонатология: в 2 т. – Т 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 126–186.

Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. – С. 486–539.

Cimadamore E., Palazzo M., Fioroni M.C. et al. Enteral Nutrition in Neonatal Cholestasis: An Up-to-Date Overview // Nutrients. – 2025. – Vol. 17, no. 11. – P. 1794.

Gleason C.A., Devaskar S. Avery's Diseases of the Newborn. – 9th Ed. – Elsevier, 2011. – 1498 p.

Глава 25. Врожденный гипотиреоз

Смирнова О.В. Физиология эндокринной системы: учебное пособие. – М.: КДУ, Добросвет, 2018. – С. 33–40.

Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – С. 183–214.

Leger J., Olivieri A., Donaldson M. et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening,

diagnosis, and management of congenital hypothyroidism // *Horm. Res. Paediatr.* – 2014. – Vol. 81, no. 2. – P. 80–103.

Wassner A.J. Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment // *Paediatr. Drugs.* – 2017. – Vol. 19, no. 4. – P. 291–301.

Глава 26. Врожденная дисфункция коры надпочечников

Неотложная педиатрия: национальное руководство / под ред. Б.М. Блохина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 276–284.

Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – С. 311–332.

Clayton P.E., Miller W.L., Oberfield S.E. et al. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, no. 9. – P. 4048–4053.

Miller W.L. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 78. – P. 241–246.

Глава 27. Остеопения (метаболическая болезнь костей) недоношенных

Нароган М.В., Рюмина И.И., Степанов А.В. Остеопения (метаболическая болезнь костей) у недоношенных: возможности диагностики, лечения и профилактики // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2014. – № 3. – С. 77–83.

Глава 28. Общие вопросы клинической генетики

Горбунова В.Н., Стрекалов Д.Л., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Клиническая генетика: учебник. – СПб: Фолиант, 2015. – 400 с.

Медицинская генетика: национальное руководство / под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева, С.И. Куцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 896 с.

Глава 29. Современные методы диагностики наследственных болезней

Горинова Ю.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А. и др. Генотип-фенотипические корреляции течения кистозного фиброза у российских детей. Первое описание одиннадцати новых мутаций // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 61–69.

Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. и др. Несовершенный остеогенез: особенности диагностики // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 224–232.

Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н. и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72, № 4. – С. 242–253.

Савостьянов К.В. Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: информационные материалы. – М.: Полиграфист и издатель, 2022. – 452 с.

Цыгин А.Н., Мазо А.М., Ананьин П.В. и др. Клиническая и генетическая характеристика российских детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 65–73.

Bi W., Borgan C., Pursley A.N. et al. Comparison of chromosome analysis and chromosomal microarray analysis: what is the value of chromosome analysis in today's genomic array era? // *Genet Med.* – 2013. – Vol. 15, no. 6. – P. 450–457.

Chistiakov D.A., Savost'yanov K.V., Pushkov A.A. et al. Molecular characteristics of patients with glycosaminoglycan storage disorders in Russia // *Clinica Chimica Acta.* – 2014. – Vol. 436. – P. 112–120.

Dogan O., Serdar M.A., Murat K. et al. A Simple Method for Quantification of Five Urinary Porphyrins, Porphobilinogen and 5-Aminolevulinic Acid, Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2019. – Vol. 34, no. 1. – P. 82–88.

Lindstrand A., Eisfeldt J., Pettersson M. et al. From cytogenetics to cytogenomics: whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability // *Genome Med.* – 2019. – Vol. 11, no. 1. – P. 68.

Ma S., Guo Q., Zhang Z. et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in newborns from Xinxiang city in China // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2020. – Vol. 34. – e23159.

Mathur N.B., Kaushaki Shankar, Seema Kapoor et al. Evaluation of diagnostic accuracy of biomarkers of inborn errors of metabolism in sick neonates: A prospective observational study // *Clinical Epidemiology and Global Health.* – 2021. – Vol. 10. – 100707.

Miclea D., Szucs A., Mirea A.M. et al. Diagnostic Usefulness of MLPA Techniques for Recurrent Copy Number Variants Detection in Global Developmental Delay/Intellectual Disability // *Int. J. Gen. Med.* – 2021. – Vol. 14. – P. 4511–4515.

Mokhtariye A., Hagh-Nazari L., Varasteh A.R. et al. Diagnostic methods for Lysosomal Storage Disease // *Rep. Biochem. Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 7, no. 2. – P. 119–128.

Monostori P., Klinkе G., Hauke J. et al. Extended diagnosis of purine and pyrimidine disorders from urine: LC MS/MS assay development and clinical validation // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 14, no. 2. – e0212458.

Powell-Hamilton N.N. Microdeletion and Microduplication Syndromes. URL: <https://www.msmanuals.com> (accessed: 11.12.2024).

Rehm H.L., Bale S.J., Bayrak-Toydemir P. et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing // Genet Med. – 2013. – Vol. 15, no. 9. – P. 733–747.

Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Shchagina O.A. et al. Genetic Landscape of Nephropathic Cystinosis in Russian Children. Front. Genet. – 2022 – Vol. 13. – 863157.

Savostyanov K., Pushkov A., Zhanin I. et al. The prevalence of Fabry disease among 1009 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy: a Russian nationwide screening program using NGS technology // Orphanet J. Rare. Dis. – 2022 – Vol. 17, no. 1. – P. 199.

Savostyanov K., Murashkin N., Pushkov A. et al. Targeted NGS in Diagnostics of Genodermatosis Characterized by the Epidermolysis Bullosa Symptom Complex in 268 Russian Children // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, no. 22. – 14343.

Semeraro M., Sacchetti, E., Deodato F. et al. A new UHPLC-MS/MS method for the screening of urinary oligosaccharides expands the detection of storage disorders // Orphanet J. Rare. Dis. – 2021. – Vol. 16, no. 1. – P. 24.

Глава 30. Хромосомные синдромы

Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Колтунов И.Е. Респираторные заболевания у детей с синдромом Дауна // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 58–64.

Горбунова В.Н., Стрекалов Д.Л., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Клиническая генетика: учебник. – СПб: Фолиант, 2015. – 400 с.

Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: атлас-справочник / пер. с англ. А.Г. Азова и др. – М.: Практика, 2011. – С. 10–85.

Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – С. 253–276, 371–402.

Biko D.M., Schwartz M., Anupindi S.A., Altes T.A. Subpleural lung cysts in Down syndrome: prevalence and association with coexisting diagnoses // *Pediatr. Radiol.* – 2008. – Vol. 38. – P. 280–284.

Bull M.J. Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 128, no. 2. – P. 393–406.

Hall B. Mongolism in Newborn Infants // *Clinical Pediatrics.* – 1966. – Vol. 5, no. 1. – P. 4–12.

Lanzillotta C., Di Domenico F. Stress Responses in Down Syndrome Neurodegeneration: State of the Art and Therapeutic Molecules // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11, no. 2. – P. 266.

Nelson Textbook of Pediatrics / ed. by R.M. Kliegman, J.St. Geme et al. – 21st ed. – Elsevier, 2020. – 4264 p.

Pandit C., Fitzgerald D.A. Respiratory problems in children with Down syndrome // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2012. – Vol. 48, no. 3. – E147–52.

Shankar R.K., Backeljauw P.F. Current best practice in the management of Turner syndrome // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 9, no. 1. – P. 33–40.

Tsou A.Y., Bulova P., Capone G. et al. Medical Care of Adults With Down Syndrome: A Clinical Guideline // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324, no. 15. – P. 1543–1556.

Weijerman M.E., Brand P.L.P., van Furth M.A. et al. Recurrent wheeze in children with Down syndrome: is it asthma? // *Acta Paediatr.* – 2011. – Vol. 100, no. 11. – e194–7.

Глава 31. Синдром делеции 22q11.2

Антоненко В.Г., Котлукова Н.П., Козлова Ю.О., Золотухина Т.В. Рекомендации по выявлению и ведению пациентов с синдромом делеции 22Q11.2 // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, №4. – С. 63–68.

Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: атлас-справочник / пер. с англ. А.Г. Азова и др. – М.: Практика, 2011. – С. 314–317, 742–744.

Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. – М.: ИндексМед Медиа, 2020. – С. 327–336.

Швец О.В., Давыдова Н.В., Зимин С.В. и др. Клинические и лабораторные проявления дефектов иммунной системы у пациентов с синдромом Del22Q11.2 // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2013. – Т.12, № 4. – С.23–30.

Bassett A.S., McDonald-McGinn D.M., Devriendt K. et al. and the International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome // J. Pediatr. – 2011. – No. 159. – P. 332–339.

Velo-Cardio-Facial Syndrome. A Model for Understanding Microdeletion Disorders / K.C. Murphy, P.J. Scambler (eds.) New York: Cambrige University Press, 2005.

Глава 32. Цилиопатии и первичная цилиарная дискинезия

Стрельникова В.А., Овсянников Д.Ю., Пушкин А.А. и др. Первичная цилиарная дискинезия у детей: клиническая, лабораторно-инструментальная и генетическая характеристика // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2024. – № 3. – С. 280–288.

Фролов П.А., Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю. и др. Возможности ранней диагностики первичной цилиарной дискинезии // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, №1. – С. 107–114.

Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47, no. 4. – P. 1103–1112.

Bergström S.E., Das S. Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome). UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/primary-ciliary-dyskinesia-immotile-cilia-syndrome> (accessed: 27.05.2023).

Coren M.E., Meeks M., Morrison I. et al. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history // *Acta Paediatr.* – 2002. – Vol. 91, no. 6. – P. 667–669.

Faus-Pérez A., Sanchis-Calvo A., Codoñer-Franch P. Ciliopathies: an Update // *Pediatrics Research International Journal.* – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 935983.

Fitzgerald D.A., Shapiro A.J. When to suspect primary ciliary dyskinesia in children // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2016. – No. 18. – P. 3–7.

Gänger S., Schindowski K. Tailoring Formulations for Intranasal Nose-to-Brain Delivery: A Review on Architecture, Physico-Chemical Characteristics and Mucociliary Clearance of the Nasal Olfactory Mucosa // *Pharmaceutics.* – 2018. – Vol. 10, no. 3. – P. 116.

Horani A., Ferkol T.W. Advances in the Genetics of Primary Ciliary Dyskinesia: Clinical Implications // *Chest.* – 2018. – Vol. 154, no. 3. – P. 645–652.

Machogu E., Gaston B. Respiratory Distress in the Newborn with Primary Ciliary Dyskinesia // *Children (Basel).* – 2021. – Vol. 8, no. 2. – P. 153.

Powles-Glover N. Cilia and ciliopathies: classic examples linking phenotype and genotype-an overview // *Reprod. Toxicol.* – 2014. – No. 48. – P. 98–105.

Shoemark A., Dell S., Shapiro A., Lucas J.S. ERS and ATS diagnostic guidelines for primary ciliary dyskinesia: similarities and differences in approach to diagnosis // *Eur. Respir. J.* – 2019. No. 54. – 1901066.

Tobin J., Beales P. The nonmotile ciliopathies // Genet. Med. – 2009. – No. 11. – P. 386–402.

Глава 33. Врожденные и перинатальные инфекции

Акушерство для неонатологов и педиатров / под ред. М.В. Фомичева, Д.Ш. Бакурадзе. – СПб.: СпецЛит, 2023. – С. 256–320.

Алиев Т.З., Бельшева Т.С., Мачнева Е.Б. и др. Синдром «черничного маффина» у пациента с врожденным лейкозом: клинический случай // Вопросы современной педиатрии. – 2024. Т. 23, № 5. – С. 350–355.

Балашова Е.Н., Васильев В.В., Вайнштейн Н.П. и др. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (клинические рекомендации) // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 68–87.

Дегтярев Д.Н. Штрихи истории // Неонатология: новости, мнение, обучение. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 5–6.

Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.

Каганова М.А., Спиридонова Н.В. Хориоамнионит, спорные вопросы терминологии и диагностики // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, №3. – С. 20–27.

Кузьменко Л.Г., Овсянников Д.Ю., Киселева Н.М. Детские инфекционные болезни. – М.: Академия, 2009. – С. 385–411.

Неонатология: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – Т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 215–279.

Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. – Т. 1 / под ред. Т. Е. Ивановской, Л. В. Леоновой. – М.: Медицина, 1989. – С. 6–21.

Русанова Н.Н., Теплова С.Н., Коченгина С.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни. – СПб.: Лань, 2001. – 136 с.

Столл Б. Инфекции новорожденных // Берман Р.Э., Клигман Р.М., Дженсон Х.Б. Педиатрия по Нельсону: в 5 т. / пер. с англ.; под ред. А.А. Баранова. – Т. 1. – М.: Рид Элсивер, 2009. – С. 460–488.

Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. – М.: ПедиатрЪ, 2012. – С. 244–245.

Шабалов Н.П. Общебиологическая проблема: закономерности и последствия перинатального инфицирования человека // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 26–31.

Шабалов Н.П. Неонатология: в 2 т. – Т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 77–125.

Шабалов Н.П., Шмидт А.А., Гайворонских Д.И. Перинатология: учебник для студентов медицинских вузов – СПб.: СпецЛит, 2020. – С. 117–133.

Graham C., Chooniedass R., Stefura W.P. et al. CHILD Study Investigators; HayGlass K.T. In vivo immune signatures of healthy human pregnancy: Inherently inflammatory or anti-inflammatory? // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, no. 6. – e0177813.

Higgins R.D., Saade G., Polin R.A. et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop // Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 127 (3). – P. 426–436.

Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, no. 23. – P. 2211–2218.

Marcdante K.J., Kliegman R.M. Nelson Essentials of Pediatrics. – 7 ed. – Elsevier, 2015. – 754 p.

Maldonado Y.A., Nizet V., Klein J.O. et al. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In Wilson C.B., Nizet V., Maldonado Y. et al., ed.: Remington and Klein's

infectious diseases of the fetus and newborn, ed 8. – Philadelphia: Elsevier, 2016.

Nahmias A., Walls K., Stewart J. et al. The ToRCH complex-perinatal infections associated with toxoplasma and rubella, cytomegal- and herpes simplex viruses // *Pediatr. Res.* – 1971. – No. 5. – P. 405–406.

Nelson Textbook of Pediatrics / ed. by R.M. Kliegman, J.St. Geme et al. – 21st ed. – Elsevier, 2020. – 4264 p.

Penner J., Hernstadt H., Burns J.E. et al. Stop, think SCORTCH: rethinking the traditional ‘TORCH’ screen in an era of re-emerging syphilis // *Arch. Dis. Child.* – 2021. – Vol. 106, no. 2. P. 117–124.

Sacks G.P., Studena K., Sargent K., Redman C.W. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179, no. 1. – P. 80–86.

Sharma S., Rodrigues P.R.S., Zaher S. et al. Immune-metabolic adaptations in pregnancy: A potential stepping-stone to sepsis // *EBioMedicine.* – 2022. – Vol. 86. – 104337.

Tang Q., Zhang L., Li H., Shao Y. The fetal inflammation response syndrome and adverse neonatal outcomes: a meta-analysis // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2021. – Vol. 34, no. 23. – P. 3902–3914.

Глава 34. Вскармливание новорожденного ребенка

Бицадзе В.О., Самбутова Н.В., Макацария Н.А., Мищенко А.Л. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2016. – № 1. – С. 38–48.

Большот Ю.К., Бордий Т.А., Мавропуло Т.К. и др. Практическое руководство по грудному вскармливанию. – Днепрпетровск, б/и, 2009. – 80 с.

Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей. Его значение и поддержка. – СПб.: Фолиант, 1998. – 259 с.

Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. – СПб.: Фолиант, 2009. – С. 883–1001.

Ежова Н.В., Русакова Е.М., Кащеева Г.И. Педиатрия: учебник. – 8-е изд., испр. – Минск: Вышэйшая школа, 2014. – 639 с.

Защита, содействие и поддержка грудного вскармливания в медицинских учреждениях, обслуживающих матерей и новорожденных – пересмотренная Инициатива по созданию в больницах благоприятных условий для грудного вскармливания: руководство по осуществлению, 2018 г. Женева: ВОЗ, 2019. – 80 с.

Кешишян Е.С., Рюмина И.И. Вскармливание детей первого года жизни // Росс. вест. перинатол. и педиатрии. – 2007. – прил. 1. – 46 с.

Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста: методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза / Michaelsen K.F., Weaver L., Branca F., Robertson A. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, № 87. – ВОЗ, 2001. – 370 с.

Лаврентьев С.Н., Петрова А.С., Кондратьев М.В. и др. МикроРНК: проблемы консервации в сцеженном грудном молоке // Вопр. дет. диетологии. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 81–88.

Макарова Е.Г., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 4. – С. 152–160

Михеева И.Г., Цветкова Л.Н., Вартапетова Е.Е. и др. Питание детей первого года жизни. Питание здоровых детей старше года / под ред. А.Б. Моисеева, Т.Г. Верещагиной. – М.: РНИМУ, 2024. – 145 с.

Неонатология: национальное руководство в 2 т. / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 247–266.

Ньюман Дж., Питман Т. Грудное вскармливание / пер. с англ.; под ред. И.И. Рюминой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 551 с.

Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. – М.: МЕД-пресс-информ, 2021. – 472 с.

Петрук Н.И., Овсянников Д.Ю., Бондаренко Н.А. Желтухи (гипербилирубинемии) новорожденных: учебное пособие / под ред. Д. Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2017. – 116 с.

Практические аспекты педиатрической диетологии / под ред. Б. Колецко. Каргер, 2008. – 320 с.

Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. – М.: б. и., 2019. – 112 с.

Пропедевтика детских болезней: учебник / под ред. Р.Р. Кильдияровой, В.И. Макаровой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 480–511.

Рюмина И.И., Нароган М.В., Орловская И.В. и др. Организация грудного вскармливания новорожденных в перинатальном центре (клинические рекомендации) // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4. – С. 149–160.

Рюмина И.И., Нароган М.В., Байбарина Е.Н. Введение прикорма у недоношенных детей // Фарматека. – 2023. – № 1–2. – С. 12–17.

Садырина Л.Б., Созонтова Т.И. Грудное вскармливание. – Киров, 2020. – 36 с.

Современные рекомендации по питанию детей / под ред. Ю.Г. Мухиной, И.Я. Коня // Практическое руководство по детским болезням / под ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцева. – Т. 14. – М.: Медпрактика, 2010. – 568 с.

Шабалов Н.П., Неонатология: учебное пособие: в 2 т. – Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 259–338.

Department of Health, United Kingdom. Weaning and the weaning diet. Report of the Working Group on the Weaning Diet of the Committee on Medical Aspects of Food Policy. London, H.M. Stationery Office, 1994 (Report on Health and Social Subjects, No. 45).

Institute of Medicine: Nutrition during Pregnancy. – Washington, National Academy Press, 1990. – 408 p.

Lokossou G.A.G., Kouakanou L., Schumacher A., Zenclussen A.C. Human Breast Milk: From Food to Active Immune Response With Disease Protection in Infants and Mothers // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 13: 849012.

Глава 35. Непереносимость лактозы и лактазная недостаточность

Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераськина В.П. и др. Рабочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей // Вопр. детской диетологии. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 64–69.

Sahi, T. Hypolactasia and Lactase Persistence Historical Review and the Terminology // Scand. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 29 (sup. 202). – P. 1–6.

Глава 36. Апноэ недоношенных и периодическое дыхание

Кельмансон И.А. Респираторные события во время сна у детей первого года жизни и их референтные величины // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 61–77.

Кельмансон, И. А. Клиническая сомнология детского возраста. – СПб.: СпецЛит, 2021. – 591 с.

Ленюшкина А.А., Андреев А.В., Шарафутдинова Д.Р., Крог-Йенсен Й.О. Кофеина цитрат в неонатологии: история применения, особенности фармакодинамики и фармакокинетики, клинические эффекты, режимы дозирования (обзор

литературы) // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 86–92.

Пальчик А.Б., Калашникова Т.П., Понятишин А.Е. и др. Сон и его расстройства у детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2022. – 264 с.

Di Fiore J.M., Martin R.J., Gauda E.B. Apnea of prematurity-perfect storm // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2013. – Vol. 189, no. 2. – P. 213–222.

Gomella T.L., Eyal F.G., Bany-Mohammed F. Neonatology. Management, Procedures, OnCall Problems, Diseases, and Drugs. – Eight edition. – 2020. – 1–1441 p.

Joseph V., Bairam A., Carroll J.L. Control of Breathing During Sleep and Wakefulness in the Fetus, Newborn, and Child // Gozal D., L. Kheirandish-Gozal (eds.) *Pediatric Sleep Medicine.* – Springer, 2021.

Long J.Y., Guo H.L., He X. et al. Caffeine for the Pharmacological Treatment of Apnea of Prematurity in the NICU: dose selection conundrum, therapeutic drug monitoring and genetic factors // *Front. Pharmacol.* – 2021. – No. 12. – 681842.

Moresco L., Sjögren A., Marques K.A. et al. Caffeine versus other methylxanthines for the prevention and treatment of apnea in preterm infants // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2023. – Issue 10. – Art. No.: CD015462.

Глава 37. Осмотр новорожденного ребенка

Пономарева Л.П., Шабалов Н.П. Анатомические и физиологические особенности новорожденного / Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 93–104.

Шабалов Н.П. Неонатология. – в 2 т. – Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 187–258.

Глава 38. Потенциальные жизнеугрожающие кардиореспираторные состояния у младенцев

Внезапная сердечная смерть у детей, подростков и молодых лиц / под ред. Л.М. Макарова, В.Н. Комолятовой. – М.: Медпрактика-М, 2021. – С. 93–107.

Кораблева Н.Н., Макаров Л.М., Балыкова Л.А., Котлукова Н.П. Псевдожизнеугрожающие состояния у детей первого года жизни // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 13–21.

Кораблева Н.Н., Першина Е.Н., Гусев В.А. Распространенность симптомов жизнеугрожающих событий у детей первого года жизни: одномоментное популяционное исследование // Вопр. соврем. педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 109–117.

Anderson T.M., Ferres J.M.L., Ramirez J.M., Mitchell E.A. Sudden Unexpected Postnatal Collapse Resulting in Newborn Death in the United States // Am. J. Matern. Child. Nurs. – 2021. – Vol. 46, no. 3. – P. 130–136.

Cotton H., Osmond E. Guideline review: Sudden and unexpected postnatal collapse – BAPM framework // Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed. – 2023. – Vol. 108, no. 5. – P. 351–354.

Kliegman R.K., Lye P.S., Bordini B.J. et al. Nelson pediatric symptom-based diagnosis. – Philadelphia: Elsevier, 2018. – Table 5.3.

Nama N., Hall M., Neuman M. et al. Brief Resolved Unexplained Event Research and Quality Improvement Network. Risk Prediction After a Brief Resolved Unexplained Event // Hosp. Pediatr. – 2022. – Vol. 12, no. 9. – P. 772–785.

Nama N., DeLaroche A.M., Neuman M.I. et al. Epidemiology of brief resolved unexplained events and impact of clinical practice guidelines in general and pediatric emergency departments // Acad. Emerg. Med. – 2024. – Vol. 31, no. 7. – P. 667–674.

Tieder J.S., Bonkowsky J.L., Etzel R.A. et al. Brief Resolved Unexplained Events (Formerly Apparent Life-

Threatening Events) and Evaluation of Lower-Risk Infants // Pediatrics. – 2016. – Vol. 137, no. 5. – e2016059.

Приложения

Бадалян Л.О. Детская неврология. – М.: Медицина, 1984. – 576 с.

Майер Р.Ф., Обладен М. Интенсивная терапия новорожденных. Доказательность и опыт / пер. с нем. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 768 с.

Неонатология: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 556–570.

Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни (Проблемы и противоречия в неонатологии) / под ред. Р. Полина. – М.: Логосфера, 2013. – С. 179–230.

Пропедевтика детских болезней / под ред. Р.Р. Кильдияровой, В.И. Макаровой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 78–106.

Пропедевтика детских болезней / под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 59–84.

Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитге Г. Неонатология: практические рекомендации / пер. с нем. – М.: Мед. лит., 2011. – 592 с.

Cairo M.S., Brauhof F. Blood and blood-forming tissues // Pediatrics / A.M. Randolph (ed.). – 21st ed. – New York: GrawHill, 2003.

Dallman P.R. Blood and blood-forming tissues // Pediatrics / A. Rudolph (ed.). – 16th ed. – New York: Appleton-Century Crofts; 1977. P. 1111.

Matoth Y., Zaizor K., Varsano I. et al. Postnatal changes in some red cell parameters // Acta Paediatr Scand. – 1971. – No. 60. – P. 317.

Mu S., Echouffo-Tcheugui J.B., Ndumele C.E. et al. NT-proBNP Reference Intervals in Healthy U.S. Children, Adolescents, and Adults // J. Appl. Lab. Med. – 2023. – Vol. 8, no. 4. – P. 700–712.

Nathan D., Oski F.A. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: WB Saunders; 2003.

Nir A., Lindinger A., Rauh M. et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies // *Pediatr. Cardiol.* – 2009. – Vol. 30, no. 1. – P. 3–8.

Oski F.A., Naiman J.L. Hematological Problems in the Newborn Infant. – Philadelphia: WB Saunders, 1982.

Pressler R.M., Cilio M.R., Mizrahi E.M. et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures // *Epilepsia.* – 2021. – Vol. 62, no. 3. – P. 615–628.

Tosato F., Bucciol G., Pantano G. et al. Lymphocytes subsets reference values in childhood // *Cytometry.* – 2015. – No. 87 (1). – P. 81–85.

WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers. – Geneva, World Health Organization, 2001. – URL: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/index.html

Wintrobe M.M. Clinical Hematology. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абрамян Михаил Арамович – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы, заместитель главного внештатного специалиста сердечно-сосудистого хирурга (детская сеть) ДЗМ, заведующий отделением экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии Морозовской детской городской клинической больницы ДЗМ.

Айрапетян Максим Игоревич – кандидат медицинских наук, заведующий отделом хирургии детского возраста НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заместитель главного врача по детской хирургии ММКЦ «Коммунарка».

Бойцова Евгения Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми СПбГПМУ.

Болибок Анна Михайловна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы.

Бондаренко Наталья Алексеевна – ассистент кафедры педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы.

Брыксина Евгения Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии РостГМУ.

Вайнштейн Наталия Петровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неонатологии Института непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Володин Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент Ассоциации специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ+).

Гайворонских Дмитрий Иванович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова.

Горев Валерий Викторович – кандидат медицинских наук, главный врач Морозовской детской городской клинической больницы ДЗМ, главный внештатный специалист-неонатолог ДЗМ, доцент кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова РМАНПО.

Гришина Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой клинической аллергологии и иммунологии научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко РУМ.

Жесткова Мария Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы.

Заячникова Татьяна Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ВолгГМУ, главный внештатный неонатолог комитета здравоохранения Волгоградской области.

Илларионова Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы.

Кантемирова Марина Григорьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы.

Карпенко Максим Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы.

Карпова Анна Львовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова РМАНПО.

Колганова Наталья Игоревна – лаборант кафедры педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы.

Колчина Анастасия Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии ПИМУ.

Кораблева Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии медицинского института СГУ им. Питирима Сорокина.

Котлукова Наталья Павловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина Института материнства и детства РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Кршеминская Ирина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы.

Лаврентьев Семен Николаевич – врач анестезиолог-реаниматолог, неонатолог отделения реанимации для новорожденных МОПЦ.

Ларина Варвара Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко РУМ.

Малютина Людмила Вячеславовна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой неонатологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, заместитель главного врача по педиатрической части Щелковского перинатального центра.

Межинский Семен Сергеевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова РМАНПО.

Морозов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, директор НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад.

Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный внештатный детский специалист хирург Минздрава России.

Назарова Татьяна Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы.

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы.

Петрова Анастасия Сергеевна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по педиатрической помощи МОПЦ, главный внештатный неонатолог Министерства здравоохранения Московской области.

Петрова Наталья Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры перинатологии и педиатрии, заведующая НИЛ физиологии и патологии новорожденных НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Петрук Наталия Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы.

Петрайкина Елена Ефимовна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии Института материнства и детства, директор РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Пушков Александр Алексеевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лаборатории медицинской геномики НМИЦ здоровья детей.

Савостьянов Кирилл Викторович – доктор биологических наук, начальник медико-генетического центра, заведующий лабораторией медицинской геномики НМИЦ здоровья детей.

Сигова Юлия Александровна – ассистент кафедры неонатологии Института непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Тамразова Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней РМАНПО.

Тимаков Евгений Юрьевич – кандидат медицинских наук, главный врач многопрофильного медицинского центра «Лидер Медицина».

Турина Ирина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Туш Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии ПИМУ.

Украинцев Сергей Евгеньевич – ассистент кафедры педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы, медицинский директор ООО «Нестле Россия».

Федорова Лариса Арзумановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО СПбГПМУ.

Халед Мустафа – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы.

Халецкая Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ПИМУ.

Чубарова Антонина Игоревна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина Института материнства и детства РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный врач детской городской клинической больницы им Н.Ф. Филатова ДЗМ.

Учебное издание

**Овсянников Дмитрий Юрьевич,
Кршеминская Ирина Владимировна,
Петрук Наталия Ивановна и др.**

НЕОНАТОЛОГИЯ

*Редактор И.Л. Панкратова
Компьютерная верстка Н.А. Ясько
Дизайн обложки М.В. Рогова*

Тематический план 2025 г., прил. 1, № 7

Подписано в печать 02.09.2025 г. Формат 60×84/16. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 49,29. Тираж 1000 экз. Заказ 1892.

Российский университет дружбы народов
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3

Типография РУДН
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3.
Тел.: +7 (495) 955-08-61. E-mail: publishing@rudn.ru

Для заметок

Для заметок
