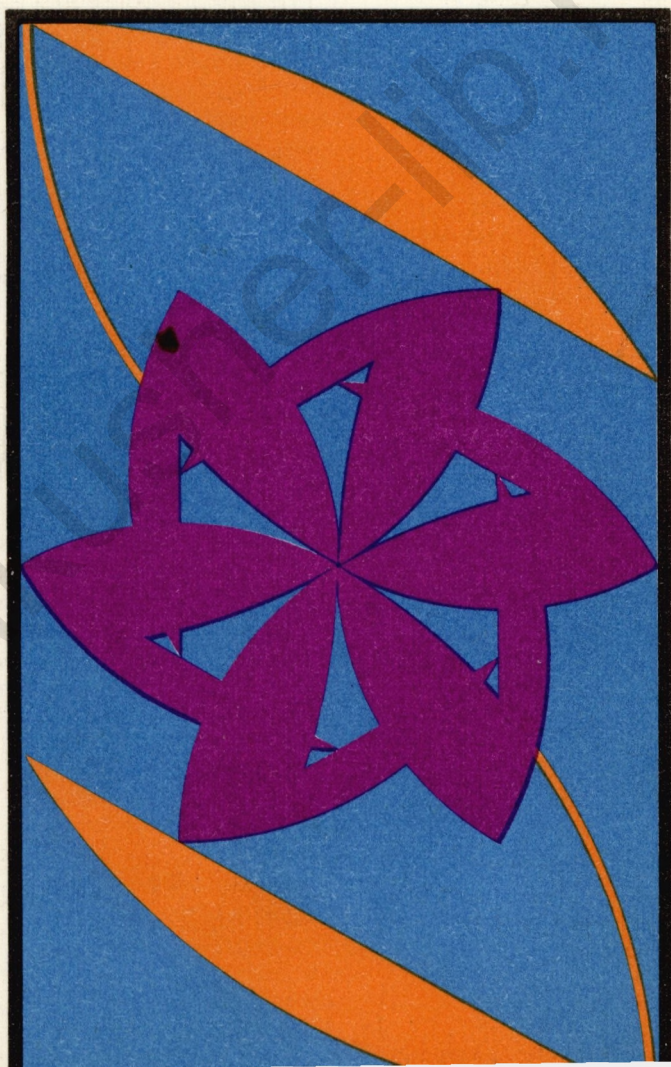


И.В. МАРКОВА Н.П. ШАБАЛОВ

**КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ**



И. В. МАРКОВА, Н. П. ШАБАЛОВ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

(руководство)

Издание 2-е
переработанное и дополненное

СОТИС
Санкт-Петербург
1993

Научный редактор В. А. Гусель

Редактор В. В. Байков

**Ирина Валерьевна Маркова
Николай Павлович Шабалов**

**Клиническая фармакология новорожденных. — Руководство. —
2-е изд. переработанное и дополненное**

Во втором издании (первое вышло в 1984 г.) отражены современные представления о фармакокинетике и фармакодинамике основных лекарственных средств у больных новорожденных. Даны рекомендации по оптимальному применению лекарственных средств при различных заболеваниях у новорожденных. Рассмотрено влияние на плод и младенцев медикаментов, применяемых во время беременности и родов.

Для педиатров, акушеров-гинекологов, фармакологов.

© И. В. Маркова, Н. П. Шабалов, 1993, с изменениями
© СОТИС 1993

© Знаковая система, И. А. Соболева

© Дизайн, С. Д. Шахвердова
Отпечатано в России

ISBN 5-85503-065-2

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД** — артериальное давление
АДФ — аденозиндифосфат
АКТГ — адренкортикотропный гормон
АТФ — аденозинтрифосфат
АТФаза — аденозинтрифосфатаза
БГМ — болезнь гиалиновых мембран
БЛД — бронхолегочная дисплазия
ВПР — врожденные пороки развития
ВЧИВЛ — высокочастотная искусственная вентиляция легких
ГБН — гемолитическая болезнь новорожденных
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГрБН — геморрагическая болезнь новорожденных
ГГТС — гипоталамо-гипофизарно-тиреоидальная система
ГК — глюкокортикоиды
ГОМК — гамма-оксиаминомасляная кислота
ГЭБ — гемато-энцефалический барьер
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови)
ДГБ — диглюкуронид билирубина
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОКСА — дезоксикортикостерона ацетат
ДАПДКВ — дыхание с положительным давлением конца выдоха
ЕД — единица действия
ЗПК — заменное переливание крови
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИПЛГ — идиопатическая легочная гипертензия
ИРДС — идиопатический респираторный дистресс синдром
КОС — кислотно-основное состояние
МАО — моноаминоксидаза
МЕ — международная единица
МОК — минутный объем крови
НАДН — никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НАДФН — никотинамидадениндинуклеотид фосфорилированный восстановленный
НБ — неконъюгированный билирубин
ОАП — открытый артериальный проток
ОД — осмотическое давление
ОЦК — объем циркулирующей крови

ПГ — простагландины
ПЛГ — персистирующая легочная гипертензия
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ППДДП — (дыхание) с постоянным положительным давлением в дыхательных путях
ПФЦ — персистирующая фетальная циркуляция
РДС — респираторный дистресс синдром
СГ — сердечные гликозиды
СДППД — спонанное дыхание под постоянным положительным давлением
СДР — синдром дыхательных расстройств
СМЖ — спинномозговая жидкость
СН — сердечная недостаточность
СОД — супероксиддисмутаза
СОЭ — симптом осаждения эритроцитов
T₄ — тироксин
T₃ — трийодтиронин
ТРГ — тиреотропин-рилизинг — гормон
ТТГ — тиреотропный гормон
ФАТ — функциональная активность тромбоцитов
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

ПРЕДИСЛОВИЕ

Клиническая фармакология — наука о рациональном использовании лекарств в лечении больных. По определению научной группы ВОЗ, «лекарством является любое вещество или продукт, которые употребляются или предназначаются к употреблению для того, чтобы благоприятно повлиять на физиологическую систему или изменить патологическое состояние реципиента» (Серия техн. док. ВОЗ № 341, 1967). В то же время лекарства — мощное, но обоюдоострое оружие, которое при неправильном применении может принести больше вреда, чем пользы, ребенку.

В настоящее время существует большое количество лекарств, которые можно назначить больному ребенку при любом патологическом состоянии, и врач нередко не знает, какое из них выбрать, в какой назначить дозе, как вводить и с какой регулярностью. При этом он нередко идет по пути наименьшего сопротивления — прописывает несколько препаратов, о которых в справочнике или учебнике сказано, что они показаны при том или ином заболевании (синдроме). Если у больного имеются сопутствующие патологические состояния, то и по их поводу аккуратно делают назначения, а в итоге пациент получает нередко десяток медикаментов. В подавляющем большинстве случаев большой поправляется, но клинический эффект зависел от одного или двух-трех препаратов, а остальные в лучшем случае были бесполезны. Лекарства вызывают не только нужные в данный момент (терапевтические), но и ненужные (нежелательные) эффекты. Чем больше одновременно назначается лекарств, тем больше опасность возникновения нежелательных эффектов, в том числе опасных для жизни ребенка. Ежегодно в мировой литературе публикуется не менее десятка статей, в названии которых есть указания на неонатальную ятрогению (McClead R., Menke J., 1987). Эпиграфом к статье о неонатальной ятрогении упомянутых авторов стоят слова Артура Блюменфельда: «Встречаются больные, которым мы можем помочь, но нет таких, которым мы не можем навредить». Врач, неумело применяющий лекарства, может оказаться вредным экологическим фактором для новорожденного.

Ребенок нередко может стать объектом отрицательного воздействия лекарств не только после, но еще задолго до рождения. Последние способности неблагоприятно повлиять на половые клетки родителей (не только матери, но и отца), вызвав в них мутации, нарушить нормальную структуру и функцию плаценты, развитие эмбриона и плода. Итогом этого эффекта могут быть бесплодие, гибель эмбриона, тяжелые повреждения зародыша и плода, проявляющиеся в морфологических пороках (тератогенезе), выявляемых либо сразу после рождения, либо в разные периоды постнатальной жизни, когда начинает активно работать та или иная функциональная

система; нарушаются поведение человека, его психика. В данной монографии есть специальные разделы, посвященные последствиям пренатального воздействия лекарств на плод, влиянию на новорожденных средств, применяемых во время родов, выведению лекарств с молоком матери.

Клиническая фармакология — наука, которая на основе изучения фармакокинетики и фармакодинамики лекарств у больного человека, в данном случае у больных новорожденных, дает рекомендации по оптимальному использованию лекарств у детей с соответствующей патологией. Под оптимальным применением лекарств подразумевают правильный выбор препарата при конкретной патологии у детей с разной степенью зрелости, обоснованную рекомендацию доз и режима применения препарата, т. е. путей и частоты его введения, возможности (или невозможности) сочетания его с другими средствами, знание и умение предотвратить осложнения при назначении препарата.

Правильный выбор лекарства основывается на знании патогенеза заболевания и механизма действия (фармакодинамики) лекарственного вещества. Обоснование дозировки препарата и режима его применения возможно лишь в том случае, если известны скорость и полнота его всасывания, а также распределение и выведение как самого вещества, так и его метаболитов из организма (фармакокинетика). Фармакокинетика лекарств в организме новорожденного, особенно недоношенного, весьма существенно отличается от таковой не только у взрослых, но даже у детей грудного возраста, уже вышедших из периода новорожденности. На протяжении неонатального периода фармакокинетика вещества может меняться день ото дня, и к концу месяца у некоторых лекарств она достигает показателей, характерных для взрослых людей, а для других — существенно отличается от показателей взрослых. К сожалению, фармакокинетика далеко не всех лекарств исследована у новорожденных. Однако мы в ряде глав приводим рекомендации по применению тех или иных средств у новорожденных, исходя из клинического опыта.

При подготовке второго издания книги все главы были существенно переработаны и дополнены, написаны новые разделы и главы. При этом были учтены предложения и замечания читателей по поводу содержания первого издания. Резкое увеличение объема информации по противомикробной и витаминотерапии привело к тому, что решено издать самостоятельную книгу «Антибиотики и витамины в лечении новорожденных». Авторы считают своим приятным долгом выразить глубокую благодарность проф. В. А. Гуселю — научному редактору обоих изданий книги.

Глава 1. НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ДРУГИХ КСЕНОБИОТИКОВ¹ НА ЭМБРИО- И ФЕТОГЕНЕЗ

В настоящее время насчитывают около 5 млн лекарств и других ксенобиотиков, с которыми имеет контакт человек, но действие лишь около 1600 из них изучено в опытах на беременных лабораторных животных. Т. Shepard (1986) подчеркивает, что среди 250 веществ, изученных на животных, 55% оказались тератогенными; 30% тератогенных для животных соединений идентифицированы как тератогенные для человека. По статистическим данным, до 90% женщин принимают в течение беременности по крайней мере одно медикаментозное средство; в среднем женщины используют в этот период до четырех препаратов, не считая витаминов и железа, а 4% беременных принимают 10 видов лекарственных средств и более [Берман Р. Е., Клигман Р. М., 1987]. R. Jain, Tsu F. Yeh (1985) даже пишут, что женщины в США в среднем в течение беременности принимают 9 лекарств, если включать и те, которые не были назначены врачом. Необходимость анализа неблагоприятного действия лекарств на человеческий зародыш и плод, в частности тератогенной их роли, стала особенно очевидной после «талидомидовой трагедии» в ФРГ в конце 50-х — начале 60-х годов.

Согласно данным комитета экспертов ВОЗ (1971, 1978, Серия техн. докл. № 438, 600), частота врожденных пороков развития (ВПР) колеблется в разных странах и регионах от 0,27 до 7% (в среднем 0,7—1,3%). Среди недоношенных детей ВПР встречаются в 9,7% (McIntosh R. et al., 1964), а среди умерших новорожденных, по данным отдельных авторов, даже в 36,7% (Drew J. et al., 1978).

Как отмечают К. Брендел, Р. Дахэмел (1987), к середине 80-х годов процент детей, рожденных с пороками развития, возрос. Так, L. Gagliardi и соавт. (1984), сопоставив собственные наблюдения в 1977—1981 гг., отметили трехкратное увеличение числа детей (на 10 000 родившихся живыми) с аномалиями развития. Речь идет о детях с «большими» морфологическими пороками, которые выявляют сразу или вскоре после рождения ребенка: анэнцефалия, расщепление позвоночника, энцефалоцеле, гидроцефалия, уродства глаз и ушей, пороки сердца, расщепление верхнего неба или верхней губы, атрезии пищевода, анального отверстия, прямой кишки, гипоспадия, агенезия или дисгенезия почек, врожденная косолапость, полидактилия, диафрагмальная грыжа, грыжа пупочного канатика и др. Т. Shepard (1986) подчеркивает, что, если принимать во внимание и пороки развития, диагностируемые в дальнейшей жизни по окончании периода новорожденности, тканевые дисгенезии с функциональными изменениями, то частота ВПР доходит до 6—7%.

Согласно Т. Ивановой и Н. Головацкой (1990), за последние четверть века частота появления врожденных дефектов у детей у нас в стране удвоилась (Аргументы и факты, 1990, № 15 (496), с. 2).

Возрастает и значение ВПР среди причин перинатальной, неонатальной и детской смертности. По данным J. Stein, M. Stein (1987), в ГДР от ВПР в 1983 г. умерло 569 детей, 24,3 на 10 000 живых новорожденных. В струк-

¹ Ксенобиотик — вещество, чуждое организму.

туре причин детской смертности в этой стране пороки развития составили 22,7%. У нас в стране в 1987 г. удельный вес врожденных аномалий в структуре перинатальной смертности составил 24% (Фролова О. Г. и др., 1990). В странах с низкими величинами младенческой смертности (ниже 10 на 1000) ВПР обычно занимают 1—2-е место в структуре ее причин. N. Van Regemorter и соавт. (1984) отметили, что у детей с ВПР перинатальная смертность выше, чем среди остальной популяции детей — 25,5% и 2% соответственно. Пороки развития способствуют возникновению и различной патологии, в частности развитию сепсиса (Беляев Ю. Д. и др., 1983).

К. Брендел и П. Дахэмэл (1987) допускают, что процент детей с ВПР выше 2—7, если учесть выявляемые в последующей жизни нарушения структуры и функции головного мозга (приводящие к отставанию интеллекта, ненормальному поведению), нарушения зрения, слуха, репродуктивного тракта и пр. оказывается выше, достигая почти 15.

О причинах появления пороков развития существуют различные мнения. L. Pelz и соавт. (1983) считают, что аномалии развития — результат дефекта поля развития (участка зародыша, в котором синхронизированно протекают и координируются различные процессы развития в комплексных структурах). Порок развития — результат аномалий первичных закладок органов из-за внутренних причин. Разрыв (*disruptio*) — вторичные нарушения первично нормальных закладок из-за внешней болезнетворной причины. Деформация — нарушение формы, вида и/или положения закладки необычными механическими дородовыми или послеродовыми силовыми воздействиями. Дисплазия — патология организации и/или функции тканей из-за дистигиогенеза.

Е. Ф. Давиденков и И. В. Бутомо (1985), обследовав 266 новорожденных с множественными ВПР, пришли к заключению, что у 57,9% этой группы детей имеют место хромосомные нарушения, у 12,4% — моногенные, у 4,9% — неуточненный тип наследования, у 3,8% — ненаследуемые формы, у 16,1% — неясная причина.

L. Holmes (1974) из 810 новорожденных с большими пороками развития у 57% детей идентифицировал генетические нарушения (у 13,3% из этих детей за счет хромосомных нарушений, 6,7% — одиночного мутантного гена, 41,2% — мультифакториального наследования и 33,8% — за счет неизвестных типов наследования), у 16% — тератогенные влияния внешней среды, у 23% — не выявлена причина. Однако большинство авторов обычно указывают, что лишь у 30—40% новорожденных с большими ВПР можно установить причину их возникновения: наследственную природу приблизительно у 20—25% (генные мутации у 20—23% и хромосомные aberrации у 2—5%), экзогенные эмбрио- и фетопатии у 10—15% (радиационные — 1%, инфекционные 2—3%, метаболические 1—2%, лекарственные 2—5%), тогда как у 60—65% детей причина появления порока остается неизвестной (Лазюк Г. И. и др., 1983; Бочков Н. П. и др., 1984; Брендел К., Дахэмэл Р., 1987; Маццей Т., 1987; Beckman D., Brent R., 1986; Oakley G., 1986; Kurczynski T., 1987; Manciaux M. et al., 1987; Ward R., 1989, и др.).

Лекарственные средства могут нарушить эмбриогенез, воздействуя на половые клетки еще до их слияния, вызывая хромосомные аномалии, генные мутации, появление доминантных леталей. Эти изменения — причина

неспособности гамет к оплодотворению, внутриутробной гибели плода, тератогенеза и преждевременной гибели потомства.

Велика опасность повреждения яйцеклеток и различными веществами, принятыми женщинами даже задолго до развития беременности, поскольку между образованием и оплодотворением яйцеклеток проходит большой промежуток времени, иногда больше 40 лет.

Известно, что исход беременности зависит и от качества яйцеклетки, и от времени имплантации бластоцисты. Лекарственные вещества, влияющие на нейрональную регуляцию функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, могут задержать процесс овуляции и привести к «перезреванию» ооцита; вещества, нарушающие перистальтику фаллопиевых труб, могут задержать передвижение яйцеклетки и/или сперматозоидов, в результате оплодотворение произойдет не в оптимальный период (14-й день менструального цикла), а позднее. Запоздалое поступление бластоцисты в полость матки приведет к имплантированию не в оптимальный срок — 21-й день менструального цикла, а позже. Из-за этих задержек может образоваться ненормальный эмбрион, развиться внематочная беременность, выкидыш; ребенок рождается с низкой массой тела, с повышенным риском перинатальной гибели.

Можно различать 3 варианта неблагоприятного влияния ксенобиотиков на эмбрио- и фетогенез: эмбриотоксическое, тератогенное и фетотоксическое действие.

Эмбриотоксическое действие ксенобиотиков заключается в отрицательном влиянии вещества на зиготу и бластоцисту, находящиеся в просвете фаллопиевых труб или в полости матки. Эмбрион питается секретом эндометрия. Изменение состава этого секрета или попадание в него повреждающего агента могут нарушить развитие бластоцист, приводя в большинстве случаев к их гибели, обычно незамечаемой женщиной.

Попадание лекарственных веществ в маточный секрет происходит преимущественно путем простой диффузии, но отчасти и путем активной секреции экзокринными железами эндометрия. Легко проникают в маточный секрет вещества, хорошо растворимые в липидах, мало или совсем не ионизированные, малополярные, с низкой молекулярной массой.

Из маточного секрета лекарственные вещества, тоже преимущественно путем простой диффузии, попадают в бластоцисту (например, сульфаниламиды, салицилаты, кофеин, никотин, изониазид, фенобарбитал, тиопентал и пр.). Поскольку в бластоцисте рН жидкости равен 9,0, а в маточном секрете — 7,6, то кислые лекарственные препараты (барбитураты, салицилаты, сульфаниламиды и пр.) диссоциируют и задерживаются в ней, создавая в 1,5—2 раза более высокие концентрации, чем в маточном секрете. Основные же вещества, превращаясь в целые молекулы, легче исчезают из жидкости бластоцисты и мало задерживаются в ней. В самом эмбриональном диске некоторые вещества обнаруживают в значительно большей концентрации, чем в жидкости бластоцисты (например, ДДТ — в 5 раз). К сожалению, таких наблюдений о распределении ксенобиотиков в бластоцисте очень мало.

Тератогенное действие вещества — способность нарушать нормальное развитие эмбриона и вызывать появление различных аномалий. Преимущественно это действие возникает в период наиболее интенсивной

дифференцировки тканей эмбриона, между 3-й и 8-й неделями гестации. Попадание тератогенного вещества в дифференцирующуюся ткань вызывает ее повреждение. Но аномалии могут быть следствием нарушения и фетоплацентарного кровотока (из-за введения сосудосуживающих или гипотензивных средств), витаминного и гормонального баланса в организме матери, изменения водно-солевого обмена. Основное значение все же имеет прямое воздействие на ткани эмбриона ксенобиотика или его метаболитов, проникших к нему через плаценту.

Проникновение лекарств через плаценту зависит от интенсивности фетоплацентарного кровотока, структуры плаценты и физико-химических свойств вещества.

Фетоплацентарный кровоток определяется геометрией сосудов в плаценте и регуляцией их резистивности. Ток крови по сосудам материнской и фетальной сторон плаценты осуществляется не только однонаправленно, но также в противоположном и поперечном направлениях. Это замедляет установление равновесия между концентрациями веществ в плазме крови матери и плода. Оно возникает в 3 раза медленнее, чем при наличии только однонаправленного кровотока.

Интенсивность кровотока по сосудам плаценты зависит от пре- и постплацентарной нервной и нервно-гуморальной регуляции. Основное значение, особенно на ранних стадиях беременности, имеет, естественно, регуляция кровотока с материнской стороны. Увеличивают маточный кровоток эстрогены, особенно на ранних сроках беременности. Сужение же сосудов в маточно-плацентарной системе происходит под влиянием катехоламинов (норадреналин, адреналин), преимущественно за счет активации α -адренорецепторов, но у овец отмечено сужение этих сосудов и при активации β -адренорецепторов. Это наблюдение должно привлечь к себе внимание клиницистов, так как: а) результаты исследования на беременных овцах и их плодах обычно подтверждаются у женщин; б) β -адреномиметики (партусистен, ритодрин, салбутамол) часто применяют для прекращения преждевременно начавшейся родовой деятельности. Нарушают маточно-плацентарный кровоток гистамин, серотонин. Вдыхание избыточных концентраций кислорода может привести к сужению сосудов плаценты, преимущественно с фетальной стороны.

Ухудшение фетоплацентарного кровотока очень опасно, так как, вызвав гипоксию плода, оно может нарушить его развитие.

Проникновение лекарств (и других химических веществ) через плаценту может осуществляться путем простой диффузии, облегченной диффузии, активного транспорта, пиноцитоза и прохождения через поры мембраны.

Большинство лекарственных веществ проникают через плаценту путем простой диффузии без затраты энергии, по градиенту концентрации, в сторону меньшей концентрации. Особенно легко это происходит, если вещество хорошо растворимо в липидах, неионизировано, имеет молекулярную массу в диапазоне 250—500, мало связано с белками плазмы крови матери. Помимо лекарств, вода, электролиты, дыхательные газы тоже проникают путем простой диффузии. Сахара, в частности глюкоза, проникают скорее (облегченная диффузия), видимо, с помощью специфической транспортной системы, способствующей этому процессу.

Интенсивность диффузии находится в обратной зависимости от толщины плаценты (уменьшающейся к концу беременности). Большую роль играет эндотелий фетальных сосудов, не пропускающий молекулы с молекулярной массой более 600—1000. В плазме материнской крови, по сравнению с плазмой крови плода, больше концентрации натрия, кальция, фосфатов, глюкозы, белков, липидов, нейтральных жиров, т. е. выше осмотическое и онкотическое давление, что способствует обратному току жидкости от плода к матери и вместе с ней растворенных в воде и липидах низкомолекулярных веществ.

Активный транспорт с затратой энергии осуществляется против градиента концентрации с участием специальных транспортных механизмов. В плаценте обнаружены ферменты, способные поставлять энергию для этого процесса: Na^+ , K^+ -АТФаза, Са -АТФаза и др. Через плаценту активно транспортируются пурины, пиримидины, аминокислоты, водорастворимые витамины и иммуноглобулины. Особенно активны системы, транспортирующие аскорбиновую кислоту, пиридоксальфосфат, тиамин.

Пиноцитозом транспортируются (через микроворсинки синтиция) белки, вирусы, антитела.

Через поры в липидной мембране, имеющие диаметр около 1 нм, могут проникнуть только молекулы с молекулярной массой меньше 100.

Помимо плаценты, лекарственные вещества попадают к плоду из амниотической жидкости, в которую они проникают через плодные оболочки (параплацентарно) и с мочой плода. Наличие лекарственного вещества в амниотической жидкости может поддерживать его концентрацию в плазме крови плода, так как оно может попадать к нему путем простой диффузии через кожу (которая до 16 гестационных недель не представляет собой барьера для проникновения веществ), пупочный канатик, а также легкие плода и, после заглатывания, желудочно-кишечный тракт.

Разные вещества проникают к плоду в неодинаковой степени (табл. 1).

Проницаемость плаценты возрастает по мере развития беременности, а также при системных заболеваниях матери, таких как сахарный диабет, преэклампсия (могут быть и другие, пока неясные причины).

Это сказывается и на попадании лекарств к плоду. Например, обнаружены резкие колебания в содержании сульфамидазина в тканях 5—8-недельных эмбрионов, удаленных через 1—73 ч у принявших его через рот женщин в дозе 200 мг. У большинства эмбрионов концентрация в тканях была меньше, чем в плазме крови матери, но у трех эмбрионов (из 16) концентрация препарата в тканях была в 2 раза больше, чем в плазме крови матери (Нишимура И., 1973).

Плацента способна к биотрансформации ксенобиотиков. В ней обнаружены ферментные системы — компоненты монооксигеназных систем, подвергающие окислению, восстановлению, гидролизу попавшие в нее вещества. Конечно, процессы эти происходят значительно менее интенсивно, чем в печени, но все же они в какой-то мере ограничивают поступление ксенобиотиков к плоду.

В плаценте обнаружена и система гидрогеназы арильных (циклических) углеводов, локализующаяся в эндоплазматическом ретикулеуме плацентарных клеток. Она превращает полициклические ароматические

Т а б л и ц а 1. Перенос лекарственных препаратов от матери к плоду (Ритшел В. А., 1987)

Лекарственный препарат	Отношение концентрации препарата в крови матери к его концентрации в крови плода	Лекарственный препарат	Отношение концентрации препарата в крови матери к его концентрации в крови плода
Амикацин	<2	Оксациллин	1—<2
Амоксициллин	>2	Пенициллин	1.4—5
Ампициллин	1,5—2	Пентазоцин	1.4—2.5
Аминазин	2	Сибазон (диазепам)	1—1.2
Антипирин	1	Стрептомицин	2
Барбитураты	1.4	Сульфонамиды	2
Гентамицин	1.3—2	Сульфасалазин	1.7
Диклоксациллин	<2	Тетрациклины	>2
Дипразин	1.4	Тиопентал	1
Инсулин	4	Тиоурацил	1
Захись азота	1.7	Тобрамицин	<2
Имизин	0.5	Триметоприм	>2
Изониазид	1.1	Трихлорэтилен	1
Карбенициллин	>2	Фурадонин	>2
Клиндамицин	<2	Хлоралгидрат	1
Колистин	<2	Цефалоспорины	<2
Канамицин	2	Циклопропан	1.3
Левомецетин	0.9—>2	Эфир диэтиловый	1
Лидокаин	1,8	Эритромицин	<2
Метициллин	>2	Этиловый спирт	1.3
Новокаин	1.7		

углеводороды в различные окисленные продукты, в том числе в эпоксиды, необратимо связывающие ДНК, РНК, белки клеток и повреждающие их. Небольшие количества эпоксидов могут быть ликвидированы защитными механизмами, в частности эпоксидгидразами, переводящими эпоксиды в малоопасные соединения. Но попадание больших количеств ароматических углеводородов, например бензпирена с дымом табака, приводит к активизации гидрогеназы арильных углеводородов и одновременно к подавлению активности эпоксидгидраз. Тогда концентрация эпоксидов в пла-

центе возрастает, вызывая ее тяжелые повреждения, что является одной из причин нарушений беременности у курящих женщин (см. ниже).

В развитии тератогенного эффекта имеет значение активность монооксигеназных систем, появляющихся в тканях эмбриона на самых ранних этапах его развития (сначала в желточном мешке); затем эта активность становится отчетливой, особенно в печени, где у 6—8-недельного плода отмечают уже достаточную (для биотрансформации ксенобиотиков) интенсивность. Эти системы переводят липидорастворимые вещества, легко проникающие через плаценту к плоду, в водорастворимые полярные метаболиты, с трудом возвращающиеся к матери, накапливающиеся поэтому (иногда в существенных количествах) в тканях эмбриона, например метаболиты талидомида, хлорзепада (хлордиазепоксид-эллиниум) и пр.

Под влиянием этих монооксигеназных систем в печени плода могут образоваться из ряда веществ (барбитуратов, дифенина, диэтилстильбэстрола, карбамазепина и ряда других бензодиазепинов и пр.) «реактивные» — токсические метаболиты, способные образовывать необратимые соединения с макромолекулами нуклеиновых кислот и белка, нарушая и прекращая их участие в метаболизме клеток и приводя последние к гибели.

Особую опасность представляют вещества (дифенин, фенобарбитал, рифампицин и некоторые другие), стимулирующие активность монооксигеназных систем и этим увеличивающие образование у плода водорастворимых метаболитов (в том числе токсических) других веществ.

Тератогенное действие ксенобиотиков зависит от ряда обстоятельств:

1. Срок беременности. Наиболее тяжелые пороки, несовместимые с жизнью, возникают от повреждающего воздействия на ранних этапах эмбриогенеза (3—8 нед.). Они заключаются в грубых нарушениях развития головного мозга, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и пр. В конце эмбрионального периода тератогенное вещество может вызвать менее тяжелые пороки, в ряде случаев совместимые с жизнью (пороки сердца, конечностей, кишечника, желудка, половой сферы и пр.), но они делают человека инвалидом на всю жизнь.

После 8 гестационных недель, когда в основном закончена дифференцировка органов и тканей, но продолжается развитие ЦНС, эндокринной системы, репродуктивного тракта, зарощение верхней губы и верхнего неба и пр., прием женщиной тератогенного вещества вызывает малые морфологические пороки (незарощение верхнего неба или губы, нарушение развития средней части лица, носа, переносицы, пальцев рук, репродуктивного тракта и пр.). В последующей жизни могут появляться нарушения функции ЦНС (мышление, память и пр.), зрения, слуха.

2. Большое значение имеют величина принятой дозы и длительность применения препарата.

3. Способствуют появлению тератогенеза у беременной нарушения функции элиминирующих органов, особенно печени и почек. Недостаточная их активность приводит к кумуляции вещества, к появлению высоких его концентраций в организме женщины и плода и к нежелательному воздействию на развитие последнего.

4. Возраст женщины. Чем она старше, тем больше нарушений в функции ее печени, почек, эндокринной и сердечно-сосудистой систем, тем

больше опасность повреждения ее яйцеклеток, а следовательно, и опасность нежелательного действия лекарств на ее эмбрион. Беременность у подростков чаще, чем у взрослых женщин, заканчивается рождением детей с пороками развития. В этом случае имеют значение незрелость системы гипоталамус-гипофиз-гонады и несбалансированность половых гормонов в организме юной женщины.

5. Существенное значение для развития тератогенного эффекта имеют генетические особенности родителей и особенно плода. Это четко показано в экспериментах на животных.

У человека выявлена тенденция к увеличению частоты ВПР у детей, родители которых совместимы по лейкоцитарному (HLA) фенотипу. С увеличением степени совместимости возрастает и частота ВПР у детей. Т. Г. Подгорная (1984) полагает, что факторы наследственной детерминированности в патогенезе ряда ВПР могут носить характер мультигенетической обусловленности. О значении генетических особенностей организма женщины и ее плода свидетельствуют наблюдения и 60-х годов, из которых следует, что только у 20% женщин, принимавших талидомид в самый критический период развития эмбриона, родились дети с ВПР (Newman C., 1986).

В 1974 г. J. Wilson предложил разделить лекарственные вещества на три группы в соответствии со степенью их опасности для человеческого плода. Многие авторы такого деления не придерживаются, но мы полагаем, что оно имеет большое практическое значение. Некоторые авторы предлагают другое деление лекарственных средств: вещества, тератогенность которых доказана или не вызывает сомнения; вещества, относительно которых существуют противоречивые сведения или сведения о возможном эмбриотоксическом действии и, наконец, группа средств, не оказывающих тератогенного действия.

Отмеченные в последней группе средства, однако, нельзя считать абсолютно безопасным, так как, по данным других авторов, многие из них все же опасны для человеческого эмбриона.

Как уже сказано, мы предпочитаем делить препараты по степени их опасности для человеческого плода на следующие группы.

Первая группа — вещества, чрезвычайно опасные для развивающегося плода. Их следует исключить из употребления у беременных женщин. К этой группе относятся: талидомид, антимаболиты (антагонисты фолиевой кислоты, в том числе триметоприм, содержащийся в бисептоле — бактриме, антипурины, антипиримидины), алкирующие средства и другие цитостатики, андрогены, диэтилстильбэстрол.

Талидомида в нашей стране нет. Антимаболиты нарушают важнейшие процессы синтеза нуклеиновых кислот, а потому могут нарушить деление любых клеток, в том числе быстро делящихся клеток эмбриона, особенно в дифференцирующихся тканях. Аналогичный эффект вызывают цитостатики (Blatt J. et al., 1980; Beckman D., Brent R., 1986; Shepard T., 1986). Наиболее изучен тератогенный эффект антифолиевого препарата — метотрексата (аминоптерин), который при назначении беременным вызывает у потомков задержку роста, аномальную оксификацию черепа, гидроцефалию, расщелину неба, отставание роста нижней челюсти, аплазию пальцев (Milunsky A. et al., 1968; Warkany J., 1978). Важно отметить,

Лекарственные препараты

Эмбриотоксическое действие установлено или возможно

Противоречивые сведения об эмбриотоксичности

Не оказывающие эмбриотоксического действия

Андрогены
Ингаляционные анестетики (для персонала отделений)
Анорексигенные препараты
Противоопухолевые препараты
Противоэпилептические препараты
Антиэстрогены
Эстрогены
Противомаларийные препараты
Пероральные антикоагулянты
Пероральные противозачаточные препараты (принимаемые во время беременности)
Пероральные противодиабетические препараты
Прогестагены
Стрептомицин
Тетрациклины
Талидомид

Кортикостероиды
Транквилизаторы
Антидепрессанты
Противорвотные препараты
Нейролептики
Противотуберкулезные препараты
Психодислептики (галлюциногены)
Салицилаты
Гормоны щитовидной железы

Противоглистные препараты
Антидоты
Противогрибковые препараты
Антигистаминные препараты*
Гиполипидемические препараты*
Антигипертензивные и сосудорасширяющие препараты*
Спазмолитики
Противовирусные препараты (при местном применении)
Барбитураты*
Кофеин*
Кардиотонические препараты
Желчегонные препараты
Мочегонные препараты*
Гепарин
Наркотические анальгетики*
Пенициллин*
Гормоны гипофиза
Сульфонамиды*
Витамины (в терапевтических и физиологических дозах)

* По сведениям других авторов, эти препараты обладают тератогенным или фетотоксическим (см. ниже) свойством.

что риск аборт, прерывания беременности, рождения детей с ВПР повышен и у медицинского персонала, имевшего постоянный контакт с цитостатиками в первые месяцы беременности (Erickson J. et al., 1979; Salevan S. et al., 1985).

Андрогены (тестостерон, метилтестостерон и др.) и препараты, обладающие даже небольшой андрогенной активностью (анаболические стероиды: метандростенолон-дианобол-неробол, феноболин-неробол, ретабол-л-нандролон деканоат), могут вызвать вирилизацию женского плода (Shepard T., 1987). Некоторые гестагенные препараты (прогестины), содержащиеся в пероральных противозачаточных средствах, например медроксипрогестерона ацетат, норэтистерон, норэтистерона ацетат, содержащиеся в нон-овлоне, прегэстрол и пр., также могут вызвать вирилизацию женского плода.

Т а б л и ц а 2. Патологические изменения в слизистой оболочке влагалища у женщин, пренатально подвергшихся воздействию ДЭСЭ (Bibbo M. et al., 1977)

Патологические изменения	Обследуемая группа, %	Контрольная группа, %
Аденоз слизистой оболочки влагалища	66,8	3,68
Цилиндрический эпителий и зона трансформации	21,4	3,18
В мазках:		
цилиндрические клетки	7,4	0
метапластические клетки	61,16	1,5
умеренная дисплазия	3,57	0
гиперкератоз	9,8	3,68

В настоящее время медицина и человечество переживают «д и э т и л с т и л ь б э с т р о л о в у ю т р а г е д и ю», являющуюся следствием широкого применения названного препарата в 60-х годах с целью снижения акушерской патологии. Назначение его, однако, не снизило частоты абортов, недонашиваемости, перенашиваемости, перинатальной смертности и токсикозов беременных. Дети же рождались нормальными, с обычной массой тела и ростом, поэтому препарат не вызывал тревоги у акушеров. Однако уже в 1971 г. А. Herbst и соавт. показали, что у дочерей женщин, получавших во время беременности диэтилстильбэстрол (ДЭСЭ), чаще развиваются злокачественные опухоли влагалища, шейки матки, вагинальный аденоз и другие генитальные нарушения, чем у женщин обычной популяции. Вскоре это подтвердили и другие исследователи. Так, J. Hengy-Suchet и соавт. (1975) отметили, что аденоз влагалища (обычно редкое заболевание) обнаружен у половины девочек, подвергшихся пренатальному воздействию этого препарата. Аденоз появлялся в пубертатном периоде, когда развивается железистый эпителий под влиянием эндогенных эстрогенов. Он характеризовался дисплазией (белые участки слизистой оболочки с отчетливыми контурами, местами с утолщениями или бородавками) и вагинитом. У 0,1% этих девочек выявлена аденокарцинома.

E. Sandberg (1976) обследовал 320 молодых женщин (11—28 лет), из них 166 подверглись пренатальному воздействию ДЭСЭ. У 12 из них обнаружены злокачественные процессы: у 5 — в шейке матки, у 7 — во влагалище. T. Shepard (1986) подчеркивает, что более 90% всех случаев рака у таких девушек и женщин развивается в возрасте старше 14 лет.

M. Bibbo и соавт. (1977) обследовали 365 женщин и 331 мужчину, матери которых на 20—35-й неделях беременности получали ДЭСЭ. В период обследования им уже было в среднем $23 \pm 0,7$ лет. Половина женщин — замужем, беременность у них возникла в 18% случаев (в контрольной группе — у 33%). Эти авторы выявили существенные морфологические изменения в слизистой оболочке влагалища (табл. 2).

R. Kaufman и соавт. (1980) методом гистеросальпингографии обследовали 267 женщин, подвергшихся пренатальному воздействию ДЭСЭ в разные сроки гестационного возраста. Авторы обнаружили у 185 (т. е. у 69%) из них различные отклонения от нормы в верхнем отделе репродуктивного тракта. Эти отклонения заключались в Т-образной форме

Т а б л и ц а 3. Влияние пренатального воздействия ДЭСЭ на состав спермы и активность сперматозоидов у мужчин (Bibbo M. et al., 1977)

Показатель	Обследуемая группа, %	Контрольная группа, %
Число сперматозоидов меньше 20×10^6 /мл	26	0
Процент подвижных сперматозоидов меньше 40	27	16
Степень подвижности сперматозоидов меньше 3	38	4
Число подвижных сперматозоидов в эякуляте меньше 15×10^6 /мл	18	0
Процент нормальных форм сперматозоидов меньше 60	22	0
Объем эякулята меньше 1,5 мл	26	0
Генетические нарушения в сперматозоидах	54	20

матки, узости ее полости, спазме; они могли быть отдельно или в комбинации друг с другом. У 44% женщин отмечены изменения в шейке матки. Чем меньше был гестационный возраст плода, подвергавшегося воздействию ДЭСЭ, тем больше различной патологии было отмечено у взрослой женщины. Так, при воздействии данного препарата на женский плод до 12 гестационных недель патология отмечена в 73%, при гестационном возрасте 13—18 нед. — у 66% и при гестационном возрасте больше 19 нед. — у 45% женщин. Принципиально аналогичные данные, но на большем количестве наблюдений (2940 пренатально леченных ДЭСЭ женщин) получены P. Vignon и соавт. (1979).

Величина дозы ДЭСЭ, принятого матерью во время беременности, существенно не влияла на выраженность названных нарушений. У женщин с ненормальной структурой верхнего отдела репродуктивного тракта, связанной с пренатальным воздействием ДЭСЭ, чаще развивались спонтанные аборт, преждевременные роды (Gill W. et al., 1976; Shepard T., 1986).

A. Nancy, M. Hammond (1983) исследовали причину бесплодия у 33 супружеских пар. Все женщины этой группы пренатально подверглись воздействию ДЭСЭ. У них в возрасте 21—31 года обнаружены: непроходимость маточных труб в интрамуральном отделе (3), ановуляция (7), неполноценная лютеиновая фаза (3), эндометриоз (11), стеноз шейки (1), спаечный процесс в придатках матки (2). У одного мужчины найдена олигоспермия. Аналогичные причины бесплодия могут быть и у женщин, не подвергавшихся воздействию ДЭСЭ, но частота названной патологии выше у женщин, пренатально получивших ДЭСЭ.

У мужчин, подвергшихся пренатальному воздействию этого препарата, также обнаружены тяжелые нарушения в половой сфере. M. Bibbo и соавт. (1977) сопоставили 163 таких мужчин с 168 мужчинами контрольной группы. Морфологические ненормальности (цисты эпидидимуса, гипотрофия тестикул, индурация их капсул, гипоплазия полового члена) обнаружены у 41 мужчины обследуемой группы (25,15%) и у 11 мужчин

контрольной группы (6,55%). В обследуемой группе отмечено больше нарушений в составе спермы и в сперматозоидах (табл. 3).

Г. Лаудан (1987) полагает, что наибольшая опасность ДЭСЭ во время беременности заключается в трансплацентарном онкогенезе.

До сих пор обсуждается причина повреждающего воздействия названного препарата на эмбрион и плод; считают, что механизм тератогенного действия препарата неизвестен. Однако следует учесть, что ДЭСЭ, подвергаясь биотрансформации в организме, частично превращается в эпоксиды, способные образовывать прочные соединения с активными группами биологически активных веществ (по типу алкилирования), в том числе нуклеиновых кислот и других веществ.

Наряду с ДЭСЭ, врожденные пороки развития могут вызывать эстрогены, гормоны желтого тела (гестагены, прогестины) и их аналоги. К сожалению, акушеры и гинекологи применяют эти препараты зачастую без объективной оценки гормонального фона беременной как до, так и во время лечения, что резко повышает вероятность развития у эмбриона и плода неблагоприятных эффектов гормональной терапии.

Вторая группа — вещества с несколько меньшей опасностью для плода. К ней можно отнести препараты, обычно назначаемые женщинам с такими заболеваниями, как эпилепсия, сахарный диабет. Сама патология может вызвать нарушения обмена, расстройства различных систем в организме женщин, а следовательно, и эмбриопатию. Поэтому трудно было сразу сказать, обладают ли тератогенным свойством противозепилептические и пероральные антидиабетические препараты или высокая частота рождения детей с пороками развития связана с соответствующей патологией матери.

За последние годы, однако, накопилось большое число наблюдений, свидетельствующих о том, что все эти средства, особенно противозепилептические, действительно оказывают тератогенное действие.

Так, в США был создан специальный комитет, исследовавший тератогенность дифенина и ряда других противозепилептических средств. Была оценена частота возникновения аномалий развития у большой популяции (606673) беременных женщин, а также у женщин с эпилепсией, получавших (1626) и не получавших (614) противозепилептические средства — табл. 4 (Segal S. et al., 1979). Назначение противозепилептических средств увеличивает опасность возникновения врожденных пороков сердца в 5—10 раз, а незаращение верхней губы — в 2—3 раза по сравнению с общей популяцией и с женщинами, страдающими эпилепсией, но не получающими противозепилептических средств.

Т. Kelly (1984) опубликовал обзор о тератогенности противозепилептических средств, в котором отмечено, что у детей матерей, больных эпилепсией, получавших эти препараты, пороки развиваются в 2—3 раза чаще, чем у детей женщин обычной популяции. Наиболее часто у таких детей отмечают незаращение верхней губы и/или верхнего неба (Kelly T. et al., 1984; Gaily F. et al. 1988; Holmes Z., 1988). В то же время Т. Kelly и соавт. (1984) 5 лет наблюдали 468 женщин, больных эпилепсией. За это время родился 171 ребенок. 30% детей от матерей, получавших во время беременности дифенин, родились с небольшими изменениями черепно-лицевого отдела. Эти авторы не отметили крупных пороков и отставания в росте

Т а б л и ц а 4. Влияние противосеипептических средств на появление пороков развития у детей (число на тысячу родившихся)

Популяции	Число наблюдений	Все аномалии	Аномалии сердца	Незаращение губ и неба
Общая популяция	606673	27,5	4,5	1,6
Женщины с эпилепсией, получавшие противосеипептические средства	1626	63	18	18,5
Женщины с эпилепсией, не получавшие противосеипептических средств	614	31	4—9	0

и интеллектуальном развитии детей в последующей жизни.

Выявлению ВПР способствует рентгенография костей. Так, Т. Kelly (1984) при рентгенографии кистей рук 57 детей в возрасте 12 мес, подвергшихся пренатальному воздействию противосеипептических средств, выявил дистальную гипоплазию пальцев в 30% случаев (при отсутствии семейной предрасположенности к названному дефекту). N. Van Lang Quynch Chi и соавт. (1984), произведя цефалометрический анализ рентгенограмм черепа, выявили нарушения в черепно-лицевой части черепа у детей, матери которых во время беременности получали дифенин. Обычный осмотр этих детей при рождении названных нарушений не выявил.

J. Hanson, D. Smith (1975) предложили специальный термин — «гидантоиновый синдром» (дифенин — производное гидантоина), характеризующий комплекс аномалий развития у детей, пренатально подвергшихся воздействию дифенина: меньший рост при рождении, широкие роднички, микроцефалия, гипоплазия верхней челюсти, широкое расстояние между глазами (гипертелоризм), эпикант, стробизм, птоз, широкая плоская и низко расположенная переносица, большой рот и выступающие губы, гипоплазия носа, аномальные уши, гипоплазия ногтей и/или дистальных фаланг пальцев рук, ненормальное развитие большого пальца руки, низкая линия волос на голове, искривление ног, незаращение верхней губы и/или верхнего неба, пупочная грыжа, пороки сердца, катаракта и пр. Отдельные признаки этого синдрома встречаются у детей с разной частотой: нарушение развития большого пальца в 14% случаев, широкая плоская переносица до 66%. 11% детей имеют полную картину гидантоинового синдрома. У 30—38% детей с названным синдромом отмечают недостаточное развитие интеллекта, задержку физического развития, повышенный риск появления нейробластом.

Опасность развития гидантоинового синдрома у плода тем выше, чем дольше женщина получала дифенин еще до возникновения беременности. Обнаружено, что длительный прием дифенина (и других противосеипептических средств) ускоряет биотрансформацию фолиевой кислоты, элиминацию витаминов D, K, стероидных гормонов и ряда других эндогенных факторов. В результате у женщины нарушаются баланс витаминов, гормонов, воды и солей, репаративные процессы в тканях. Эти же вещества

могут вызвать хромосомные aberrации, понизить возбудимость клеточных мембран. Возможно, имеет значение отмеченное выше активирование монооксигеназной системы самого плода.

Существовало предположение, что в возникновении тератогенного эффекта дифенина имеет значение его способность нарушать синтез коллагена, снижать уровень стероидов и необратимое их связывание с нуклеиновыми кислотами (Hanson J., Buchler B., 1982).

L. Dansky и соавт. (1986) показали, однако, наличие четкой связи между концентрациями дифенина и фолатов в крови беременной женщины и риском спонтанного прерывания беременности и возникновения пороков развития. Так, при увеличении концентрации дифенина с 4 до 5—9 и 16—19 мкг/мл в сыворотке риск рождения детей с большими пороками возрастал с 11,8 до 24,1% и 41,7% соответственно. При этом уровень фолатов в крови (в сыворотке и в эритроцитах) негативно коррелировал с уровнем дифенина. Риск неблагоприятного исхода беременности составил 46,2 и 11,8% у женщин с ненормальным (ниже 4 нг/мл) и нормальным уровнем фолатов в сыворотке крови соответственно.

Среди противоэпилептических средств существенное место занимает фенobarбитал. Обнаружено, что и он может вызвать рождение детей с пороками развития, напоминающими гидантоиновый синдром, а в дальнейшем задержку роста и психомоторного развития.

Разные авторы неодинаково оценивают возможность применения прозвольных гидантоина и барбитуратов при беременности. Одни (Segal S. et al., 1979) полагают, что если состояние женщины позволяет, т. е. у нее давно нет припадков, то можно при планировании беременности прекратить прием названных средств и не применять их в течение I триместра, считая, что после него противоэпилептические средства уже не могут повредить плод. С этим, однако, трудно согласиться, так как обнаружено, что прием обсуждаемых препаратов (как дифенина, так и фенobarбитала) не только в конце беременности, но и в период новорожденности может нарушить нормальный обмен половых гормонов в организме ребенка и развитие его репродуктивного тракта. Ряд авторов считают названные препараты абсолютно противопоказанными беременным (Panego S. et al., 1983). Другие авторы, например С. Мацуда (1987), прямо не говорят об абсолютном противопоказании противоэпилептических средств во время беременности, но приводят данные, свидетельствующие о большей их опасности для плода, чем самой эпилепсии (табл. 5).

Опасен для плода триметин (триметадиион), вызывающий у 36% детей фетальный триметадиионовый синдром, характеризующийся V-образными бровями, эпикантом, дисфонией, недоразвитием низко расположенных ушных раковин, пороками развития сердца, пищевода, трахеи, верхнего неба и зубов, гирсутизмом, так же, как при гидантоиновом синдроме, задержкой внутриутробного роста, а в последующие годы — нарушением умственного развития и речи, пороками сердца, но без аномалий развития пальцев (Zackai E. et al., 1975; Feldman G. et al., 1977).

За последнее время все больше появляется данных об опасности применения вальпроата натрия во время беременности, поскольку он приводит к гипокарнитинемии и к нарушению утилизации кетоновых тел развивающимся мозгом (см. гл. 9).

Т а б л и ц а 5. Частота (в процентах) ВПР у детей, рожденных больными эпилепсией матерями (Мацуда С., 1987)

Авторы	Эпилепсия +противо- эпилепти- ческие препараты	Эпилепсия (нелечен- ные)	Здоровые женщины (контроль- ные группы)
Janz, Fuchs (1964)	2,2	0	
Speidel, Meadow (1972)	5,2	0	1,6
South (1972)	9,1	0	2,2
Lowe (1973)	6,7	2,7	2,8
Корпе и соавт. (1973)	8,8	3,0	3,5
Manson и соавт. (1973)	6,1	3,0	2,5
Annegers и соавт. (1974)	7,1	1,8	0*
Shapiro и соавт. (1976)	11,8	11,3	6,4
Weker и соавт. (1977)	4,0	2,3	1,8

* — беременность развилась или до заболевания эпилепсией, или после ремиссии.

Последствием приема матерью вальпроевой кислоты могут быть дефекты, связанные с «открытой нервной трубкой» (различные варианты мозговых грыж), отмечающиеся, по D. Lindhout, D. Schmidt (1986), у 1,5% детей, задержка внутриутробного развития, микроцефалия и черепнолицевой дисморфизм — расщелины губы и неба, микрогнатия, гипертелоризм и низкорасположенные ротированные назад ушные раковины и др., пороки сердца, мочеполовой системы, дыхательного тракта, внутренние грыжи, гемангиомы, телеангиэктазии (Delens B. et al., 1980; Ardinger H. et al., 1988; Carter B., Stewart J., 1989).

Из сказанного следует, что к назначению противоэпилептических средств беременным следует относиться с большой осторожностью.

С. Ранего и соавт. (1983) считают, что беременным абсолютно не противопоказаны, хотя и следует назначать с осторожностью, карбамазепин, диакарб, ГАМК. Особо они подчеркивают недопустимость назначения беременным комбинации противоэпилептических средств; у них следует использовать монотерапию с обязательной витаминотерапией (не превышая доз!) и хорошим питанием.

Противодиабетические средства, назначаемые через рот, особенно производные сульфонилмочевины, очень опасны для плода, так как во время их приема возможны состояния гипогликемии, отрицательно сказывающиеся на эмбриогенезе.

Третья группа — относительно мало опасные для человеческого плода лекарства, вызывающие ВПР у небольшого процента плодов при неблагоприятном сочетании факторов, способствующих их возникновению (см. выше). Однако препараты этой группы широко используют в медицине

вообще и у беременных женщин пока тоже. Поэтому препараты указанной группы, вероятно, являются причиной появления ВПР у большого числа детей.

К третьей группе можно отнести салицилаты, некоторые антибиотики, противотуберкулезные средства, хинин, имизин, большие дозы инсулина (применяемые в психиатрии) и витамина А, антикоагулянты — антагонисты витамина К, пероральные контрацептивные средства (принятые во время беременности), ингаляционные средства для наркоза, траквилизаторы и ряд других.

Из перечисленных препаратов следует особо остановиться на ингаляционных средствах для наркоза. Из них наибольшее значение имеет фторотан. В организме он подвергается биотрансформации, превращаясь в трифторэтанол, жадно связывающийся (по типу алкилирующих средств) с компонентами тканей, клеточных мембран, активными группами ферментов, нуклеиновых кислот, белков. Этот метаболит задерживается в организме по крайней мере на неделю. Если женщина работает в анестезиологическом отделении и постоянно вдыхает следы фторотана, выдыхаемого больным после операции или попавшего в воздух из аппаратуры, то в ее организме названный метаболит находится практически все время. Нарушение эмбриогенеза отмечено и у жен мужчин, работающих в анестезиологических отделениях (см. ниже).

Первое сообщение об опасности ингаляционных средств для наркоза сделал в 1967 г. А. И. Вайсман. В 1974 г. в США был создан специальный комитет, изучивший последствия вдыхания паров этих средств женщинами, работающими в анестезиологических отделениях. Сопоставление произведено со служащими педиатрических отделений. Всего обследовано 9585 служащих анестезиологических отделений и 23 911 других медицинских работников. В результате было обнаружено статистически достоверное увеличение (по сравнению с педиатрическими отделениями) процента спонтанных аборт и/или рождения детей с аномалиями у женщин-анестезиологов, анестезистов, у жен анестезиологов, медицинских братьев и технических служащих анестезиологических отделений (Cohen E. et al., 1971, 1980; Erickson A., Källen B., 1979, Vessey M., Nunn J., 1980).

Помимо средств для наркоза, следует назвать траквилизаторы — производные бензодиазепа (хлосепид, сибазон), мепротан. Еще недавно их считали безопасными для плода и новорожденного, но оказалось, что они могут нарушить физическое и психическое развитие ребенка.

В 1974 г. L. Milkovich, R. Van den Berg опубликовали результаты наблюдений за 19 044 детьми, рожденными женщинами, принимавшими во время беременности транквилизаторы и некоторые другие лекарства. Результаты этого исследования представлены в табл. 6.

В последующие годы эту работу многие авторы подвергли резкой критике за недостаточную тщательность исследования и сомнительные контроли. Однако и в других работах показана тератогенность траквилизаторов. Так, K. Rothman и соавт. (1979) сообщили о статистически достоверно большей частоте врожденных пороков сердца и сосудов у детей, матери которых во время беременности принимали хлосепид (хлордиазепоксид) или сибазон (диазепам). Есть сообщения и о случаях однократного приема этих препаратов беременными женщинами. Так, F. Rivas и

Т а б л и ц а 6. Влияние приема транквилизаторов во время беременности на появление аномалий у детей (Milkovich L., Van den Berg R., 1974)

Группа детей	Пренатальное воздействие в первые 6 нед беременности	% детей с аномалиями
I	0	2,6
II	Мепротан	12,1
III	Элениум (хлорзепид-хлордиазепоксид)	11,4
IV	Другие лекарства	4,6

соавт. (1984) сообщили о женщине, принявшей на 43-й день беременности 580 мг сибазона. У ее ребенка отмечена асимметрия черепно-лицевой части: правосторонняя гипоплазия лобной, орбитальной, носовой, челюстной и ушной областей, парамедиальная расщелина губы и неба.

L. Laegreid и соавт. (1989) обнаружили у 6 из 8 детей, подвергнутых пренатально воздействию бензодиазепинами (сибазон и др.), комплекс пороков развития, несколько напоминающий фетальный алкогольный синдром (по преимущественному поражению мозга ребенка и черепно-лицевому дисморфизму).

Нейролептики — аминазин, галоперидол, резерпин — вызывают в ряде случаев нарушение развития ЦНС, скелета, сердечно-сосудистой системы. Трициклические антидепрессанты типа имизина также нарушают развитие ЦНС и, вероятно, скелета.

Наркотические анальгетики вызывают преимущественно внутриутробную гипотрофию, но есть сообщения о нарушении развития сердечно-сосудистой системы при приеме беременной женщиной кодеина (Rothman E. et al., 1979).

Ненаркотические анальгетики (ацетилсалициловая кислота, индометацин) могут нарушить развитие у плода ЦНС, скелета.

Антибиотики и сульфаниламиды, еще по наблюдениям М. А. Петрова-Маслакова и М. А. Репиной (1967), принятые в I триместре беременности, достоверно связаны с развитием уродств ЦНС и желудочно-кишечного тракта. Наибольшую опасность среди антибиотиков представляют тетрациклины, левомецетин, стрептомицин. По данным К. Rothman и соавт. (1979), тетрациклины и ампициллин, принятые во время беременности, статистически достоверно увеличивают число детей, родившихся с пороками сердца. Общеизвестно, что тетрациклины и клиндамицин могут в будущем вызывать гипоплазию эмали зубов с коричневой их окраской, они могут также нарушить развитие костей и привести к возникновению катаракты.

На основании экспериментальных данных можно отметить, что антибиотики, в частности тетрациклин, олеандомицин (Петрова Т. Б., Савицкая Т. Н. 1984), нарушают развитие лимфоидной ткани. Если учесть, что эта ткань — орган иммуногенеза, то допустимо, что пренатальное воздействие этими антибиотиками приводит к нарушению иммунной системы и способствует возникновению в постнатальном периоде как аллергических, так и инфекционных заболеваний. Отмечают неблагоприятное влияние

на внутриутробное развитие человеческого плода некоторых мочегонных (фуросемид, тиазиды, диакарб), нарушающих водно-солевой баланс в организме матери; высоких доз витаминов А (урогенитальные аномалии, микроцефалия), D (стеноз аорты, лицо эльфа) (Ferfar J., Nelson M., 1973). Прием препаратов лития беременной женщиной увеличивает риск развития у потомков пороков сердца и крупных сосудов (комплекс Эбштейна) (Noga J. et al., 1974; Weinstein M., 1979; Källén B., Tandberg A., 1983).

Оральные антикоагулянты — антагонисты витамина К (производные кумарина — дикумарин, варфарин и др.), применяемые в I триместре беременности, могут привести к варфариновой эмбриопатии — задержке внутриутробного развития, черепно-лицевому дисморфизму (плоское лицо, гипертелоризм, гипоплазия носа и носовых ходов), порокам развития мозга (гидроцефалия и др.; результат — умственная отсталость), глаз (катаракта, микрофтальмия, атрофия зрительных нервов), органа слуха (глухота), почек и сердца, преждевременному окостенению отдельных участков позвонков, эпифизов трубчатых костей с развитием в дальнейшем зернистости костей, отставания в росте, брахидактилии (короткие пальцы), искривлений позвоночника, аномалий конечностей типа хондродистрофии (синдром Конради) (Kerber I. et al., 1968; Shaul W. et al., 1975; Warkany J., 1976; Hall J. et al., 1980). Этот комплекс аномалий развивается у 25% детей, матери которых использовали кумариновые производные с 8-й по 14-ю неделю беременности (Beckman D., Brent R., 1986).

Производное витамина А, применяемое для лечения угрей (аккутан, изотретионин), как в эксперименте, так и в клинике вызвало значительную частоту черепно-лицевого дисморфизма и спинномозговых грыж у потомков при использовании его во время беременности (Lammer E. et al., 1985).

Трудность в получении убедительного ответа на вопрос о наличии тератогенного действия вещества у человека состоит в том, что лекарства принимают больные женщины, и сама патология может неблагоприятно воздействовать на развитие эмбриона или способствовать нежелательному действию на него принимаемых лекарственных средств. Поэтому существуют попытки проанализировать значение и патологии, и принимаемых лекарств в появлении аномалий развития у плодов. Здесь следует упомянуть работу О. Koskimes и соавт. (1978), которые обследовали 274 матерей, родивших дефектных детей, и парный контроль. У матерей дефектных детей был в 4 раза больше титр антител по отношению к Herpes simplex, Cytomegalovirus, Varicella-zoster, Toxoplasma и к некоторым другим возбудителям. У этих женщин в прошлом было больше абортот, они получали больше лекарств, особенно ненаркотических анальгетиков, мочегонных, гормональных средств. Из работы следует, что и инфицирование беременной женщины, и прием лекарственных средств отрицательно влияют на развитие плода, и оба фактора несут ответственность за появление аномалий развития. Из сказанного следует сделать вывод о том, что многие лекарственные средства могут нарушить нормальное развитие человеческого эмбриона, но закономерностей в этом отношении выявлено мало. Поэтому пока должен быть сделан вывод: во избежание появления аномалий развития у ребенка надо максимально ограничить применение лекарств у беременной женщины, особенно в I триместре.

Назначать беременным женщинам можно только препараты, давно применяемые в медицине и лишь после их проверки на экспериментальных животных.

На русский язык переведена книга «Клиническая фармакология при беременности» (под ред. Х. П. Кьюмерле и К. Брендела.— М., Медицина, 1987), в которой можно найти конкретные сведения о потенциальных вредных последствиях для плода и новорожденного лекарств, назначаемых беременной.

В то же время не следует забывать и о необходимости сопоставления потенциальной опасности для плода лекарства и болезни матери, по поводу которой это лекарство назначают. Например, тератогенный эффект салицилатов для человека не доказан (Хоукинс Д. Ф., 1987, и др.), хотя и есть отдельные сообщения, но соответствующая опасность лихорадки, по поводу которой они могут быть назначены, установлена.

Гипертермия I триместра беременности как тератогенный фактор была идентифицирована лишь в конце 70-х годов (Edwards M., Wanner P., 1977; Miller P., et al., 1978; Smith D. et al., 1978). Установлено, что лихорадка в течение 1—3 дней с температурой тела матери выше 38,9 °С между 18-м и 30-м днями беременности статистически достоверно повышает вероятность рождения ребенка с анэнцефалией, мозговыми грыжами, spina bifida, микрофтальмией (Smith D. et al., 1978; Kleinbrecht J. et al., 1979; Layde P. et al., 1980; Pleet H. et al., 1981; Shiota K., 1982; Shepard T., 1986). Перегревание женщины в сауне в эти же сроки беременности также может быть причиной вышеперечисленных пороков развития (Edwards M., 1981; Saxen T. et al., 1982). М. А. Germain и соавт. (1985) в эксперименте на крысах показали, что повышение на 2,5 °С в течение часа температуры тела беременной крысы уже может оказать влияние на формирование мозга крысят.

Общеизвестен вывод, сформулированный во второй половине 80-х годов Комитетом экспертов ВОЗ: здоровье народа зависит на 50% от образа жизни, питания; 20% — состояния окружающей среды; 20% — наследственных особенностей (генотипа) и на 10% — от уровня медицинской науки и состояния медицинской помощи в той или иной среде, регионе. Останемся лишь на некоторых проблемах, относящихся к образу жизни отца.

Отрицательное влияние приема отцом этилового спирта, наркотических анальгетиков, курения известно уже давно. Известны и трагические последствия использования некоторых дефолиантов армией США во время войны во Вьетнаме. Дети с ВПР чаще рождались не только у вьетнамцев, но и у американок, вышедших замуж за участвовавших в этой войне солдат.

Нарушения развития плода могут быть следствием геномных или хромосомных повреждений химическими, в том числе и лекарственными, веществами. Эти вещества или их метаболиты могут оказаться в семенной жидкости, нарушая созревание, жизнеспособность и подвижность сперматозоидов, а следовательно, и нормальное оплодотворение. Попав с семенной жидкостью во влагалище женщины, они могут дать локальный эффект — нарушить ранний этап беременности, в частности имплантацию, но могут и всосаться со слизистой оболочки влагалища, оказывая системное влияние на женский организм и вызывая отрицательное воздействие

на плод. Возможно действие лекарственных и химических веществ на нейроэндокринную систему мужчины.

В обзоре J. Goffe, L. Soyka (1982) сопоставлены экспериментальные и клинические данные о неблагоприятном влиянии ряда веществ, принятых отцом, на возникновение, течение беременности и развитие плода. В частности, рассмотрено влияние наркотических анальгетиков, этанола, свинца (на соответствующих производствах), ингаляционных анестетиков (на служащих анестезиологических отделений), курения, особенно в сочетании с употреблением повышенных количеств кофе, диазепама, противозипептических средств, спиронолактона, циметидина.

Помимо лекарственных средств, и ряд веществ, употребляемых в быту, могут отрицательно влиять на эмбриогенез. К таким веществам относятся этиловый спирт, никотин и большие дозы кофеина.

Множественные аномалии развития у плода вызывают алкогольные напитки, употребляемые как матерью, так и отцом. Естественно, что их прием матерью больше отражается на внутриутробном развитии ребенка. К. Jones и соавт. предложили в 1973 г. специальный термин «фетальный алкогольный синдром». Это комплекс ВПР, очень похожий на гидантоиновый синдром.

P. Hill (1978) приводит даже таблицу, в которой сопоставляет выраженность одних и тех же проявлений этих синдромов. При хроническом алкоголизме матери, длившемся в течение 9 лет, в значительно большей степени, чем от длительного приема противозипептических средств, страдают пре- и постнатальный рост, развитие лица, скелета, сердца, и примерно в одинаковой степени (если мать получала противозипептические средства 10—20 лет) нарушается развитие интеллекта, пальцев рук, верхней губы, верхнего неба.

Клиническая картина алкогольного синдрома у плода подробно описана в отечественной литературе и в данной книге не приводится (Кругликов Р. И., Майзелис М. Я., 1987; Тимошенко Л. В. и др., 1987; Таболин В. А. и др., 1988, и др.).

Исследованиями на животных обнаружено, что отрицательное влияние этанола на развитие плода прямо зависит от его концентрации в плазме крови матери. У генетически разных линий животных одно и то же количество этилового спирта создает в плазме крови разные его концентрации, что зависит от неодинаковой активности элиминирующих органов (печени, почек). В результате — разная выраженность тератогенного действия этанола. У людей тоже имеются генетические различия в скорости метаболизма этанола и в реакции на него. Вероятно, эти различия и приводят к неодинаковой выраженности тератогенного действия спиртных напитков у разных людей. Обращают внимание на способность этанола вызывать спазм сосудов пуповины и нарушать кровообращение в плаценте, приводя этим к внутриутробной гипоксии плода. Кроме того, имеет значение попадание через плаценту от матери ацетальдегида (у самого плода он не образуется, так как у него еще нет необходимого фермента). Прием этанола и образование из него ацетальдегида сопровождаются снижением уровня цинка в тканях плода, что отрицательно сказывается на его развитии (см. гл. 9). Кроме того, ацетальдегид нарушает синтез белка мозговой тканью, обладает мутагенными свойствами и повышает мутагенность

других веществ. В патогенезе неблагоприятного действия алкоголя на эмбрион и плод имеют значение также развивающиеся у зародыша дефицит витаминов (фолиевой кислоты, тиамин и др.), простагландина E₁, а также другие нарушения обмена веществ. При этом важно отметить, что при алкоголизме родителей прежде всего повреждается мозг плода. 30—50% детей, матери которых употребляли систематически алкоголь во время беременности, страдали олигофренией (Куниковская Л. С., 1980; Кругликов Р. И., Айзелис М. Я., 1987; Таболин В. А. и др., 1987). У них значительно чаще, чем у детей от здоровых матерей, возникают детский церебральный паралич, эпилепсия, неврозы, задержка психомоторного, психического и речевого развития (Усов И. Н. и др., 1987).

Длительный прием этанола вызывает тяжелые нарушения в организме матери, что несомненно отрицательно сказывается на развитии эмбриона и плода. Иногда считают, что небольшие количества этанола не приводят к таким тяжелым последствиям для плода. Однако J. Hanson и соавт. (1978) проанализировали влияние небольших количеств этанола, употреблявшегося женщинами до наступления беременности или в ее первые 5 мес. Ими показано, что прием даже небольших количеств спиртных напитков способствуют появлению фетального алкогольного синдрома и других аномалий развития у плода (табл. 7).

Т а б л и ц а 7. Влияние небольших количеств этанола на рост и морфогенез плода (Hanson J. et al., 1978)

Показатели	Количество абсолютного этанола в день, г					
	30	3—27	3	30	3—27	3
	Прием до беременности			Прием в первые 5 мес беременности		
Всего наблюдений	70	31	62	30	54	79
Фетальный алкогольный синдром	9	0	2	3	4	4
Другие аномалии	3	2	2	1	4	2
Нормальное развитие	58	29	58	26	46	73

Глава 2. ВЛИЯНИЕ НА ПЛОД И НОВОРОЖДЕННОГО СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В КОНЦЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ВО ВРЕМЯ РОДОВ. ФЕТОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Использование лекарств в акушерской практике освещено в большом количестве монографий, обзоров и отдельных статей.

В данной главе лишь кратко будут упомянуты показания к применению фармакологических средств у беременных женщин, речь в основном пойдет о влиянии этих средств на плод и новорожденного.

Большинство лекарств, введенных беременной женщине, проникают к плоду достаточно быстро. В конце гестационного периода, когда у плода начинают функционировать основные биологические системы, лекарственное средство может вызвать свойственный ему фармакологический эффект. Этот эффект может отразиться на состоянии и плода, и новорожденного, если он родился до элиминации веществ из его организма через материнский организм.

Обезболивающие средства. *Наркотические анальгетики* устраняют боль, активируя «опиатные» рецепторы, в физиологических условиях реагирующие на эндогенные вещества — эндорфины. При системном введении они преимущественно воздействуют на мю₁-рецепторы, локализованные в коре головного мозга, в таламусе и в околосинаптическом сером веществе; при эпидуральном введении они преимущественно воздействуют на каппа-рецепторы, локализованные в желатинозной субстанции спинного мозга, нарушая проведение болевых импульсов от матки к ЦНС.

При системном введении наркотические анальгетики могут вызвать угнетение дыхания или сердечно-сосудистой системы у плода и новорожденного, поэтому к их назначению у рожениц следует относиться с большой осторожностью, особенно при наличии признаков внутриутробной гипоксии у плода. Она обычно сопровождается ацидозом, а в этих условиях наркотические анальгетики (слабые основания) концентрируются в тканях плода.

Чтобы уменьшить попадание наркотических анальгетиков к плоду (как и других веществ), их следует вводить женщине в период сокращения матки, когда в ней уменьшен кровоток. Поскольку обсуждаемые вещества быстро распределяются в ткани, то по окончании сокращения матки в плазме крови матери их концентрация становится меньше, соответственно меньше они попадают к плоду.

Обычно наркотические анальгетики предпочитают вводить внутривенно, так как при этом сразу возникает максимальная концентрация в крови, скорее подавляется боль и для получения этого эффекта нужна меньшая доза вещества. Внутримышечное же введение сопровождается медленным развитием анальгетического эффекта, медленно нарастает концентрация вещества в крови, существуют большие индивидуальные колебания в величине максимальной концентрации вещества в крови, т. е. при этом пути введения нельзя предсказать ни концентрацию в крови матери, ни интенсивность подавления боли.

Наркотические анальгетики по-разному влияют на сокращения матки в зависимости от периода родов: введение их в латентную фазу I стадии (или в больших дозах) сопровождается угнетением сокращений матки

и замедлением расслабления шейки, т. е. задержкой развития родов. Введение же этих препаратов в активную фазу (или в маленькой дозе) может ускорить развитие родов, так как, устраняя боль и страх, они снижают освобождение катехоламинов, тормозящих сокращения матки.

Из наркотических анальгетиков акушеры в СНГ преимущественно используют промедол, а за рубежом — похожий по структуре и фармакокинетике — петидин (меперидин). Помимо анальгетического, эти препараты обладают спазмолитическим свойством, способствуя раскрытию шейки матки. Оба легко проникают через плаценту. Через 2 мин после внутривенного и несколько позднее после внутримышечного введения петидина в крови пуповины возникает концентрация, примерно равная таковой в плазме крови матери. В зависимости от времени, прошедшего после внутримышечного введения 1,5 мг/кг препарата, его концентрация в плазме крови из пуповины может колебаться от 60 до 400 нг/мл. Наиболее высокую концентрацию в крови новорожденного обнаруживают между 1 и 5 ч после его введения матери. Рождение ребенка в этот промежуток времени может сопровождаться угнетением его дыхания. Петидин подвергается биотрансформации, превращаясь в норпетидин (обнаруживаемый в крови матери уже через 10 мин после введения препарата). Норпетидин обладает значительно более выраженным влиянием на дыхание и более медленной элиминацией, чем сам петидин. К счастью, его содержание в крови матери (и плода) обычно невелико (Tomson G. et al., 1982), но у женщин, получающих фенobarбитал, образование норпетидина возрастает.

Период полуэлиминации петидина из организма новорожденного — 23 ч, а у его матери — 3 ч (Spielman F., 1987).

Промедол и петидин обычно безопасны и для матери, и для ребенка. Однако при неблагоприятном стечении обстоятельств (патология беременности, недоношенность, асфиксия в родах, назначение других лекарственных средств) названные препараты все же могут вызвать угнетение дыхания у новорожденного. Поэтому для устранения названного осложнения всегда наготове надо иметь антагонисты наркотических анальгетиков — налорфин, налоксон. Налорфин — частичный агонист, а налоксон — полный антагонист наркотических анальгетиков, поэтому эффект последнего лучше, он полнее устраняет угнетение ЦНС, вызванное названными веществами. Налорфин же сам может вызвать некоторое угнетение ЦНС.

Налорфин вводят в вену пуповины в дозе 0,01 мг/кг массы тела, восстановление нормального дыхания происходит в течение нескольких минут. Налоксон вводят тоже внутривенно (не смешивать со щелочными растворами!) в начальной дозе 0,01—0,02 мг/кг; при отсутствии эффекта дозу можно повторить через 3—5 мин. Если и тогда не восстановится дыхание, стало быть, его угнетение не связано с эффектами наркотических анальгетиков. После внутривенного введения налоксона его эффект развивается в течение нескольких минут и сохраняется 1—2 ч. Учитывая более длительное действие наркотических анальгетиков, следует контролировать дыхание и деятельность сердечно-сосудистой системы новорожденного и при необходимости производить повторное введение антагониста. Помимо промедола, применяют и другие анальгетики, например дипидолор, выпускаемый фирмой Гедеон Рихтер. Его фармакокинетика у роженицы,

плода и новорожденного пока не исследована, но отмечены хороший анальгетический эффект у роженицы, особенно в сочетании с седуксеном, пипольфеном и галидором, и отсутствие неблагоприятного влияния на плод и новорожденного.

Используют также пентазоцин (лексир), но этот препарат, введенный роженице в анальгетических дозах, нередко вызывает у новорожденных угнетение дыхания и адаптации сердечно-сосудистой системы к внеутробным условиям жизни. Он не имеет преимуществ по сравнению с другими анальгетиками (Spielman F., 1987).

Фентанил в 1000 раз сильнее промедола и петидина как анальгетик, но отличается быстрым началом и кратковременностью (30—60 мин) действия. Последнее преимущественно связано с его быстрым перераспределением в организме, а не с биотрансформацией. К плоду он поступает уже через 1 мин, а через 5 мин после введения матери в крови плода определяется максимальная концентрация препарата. Иногда он вызывает внезапное и выраженное угнетение дыхания, поэтому (и из-за кратковременности действия) системное его введение редко используют в акушерстве (Spielman F., 1987).

Наркотические анальгетики способны вызвать у матери артериальную гипотензию и ухудшить этим маточно-плацентарный кровоток. Следует отметить, что фенотиазины (аминазин и пр.), бензодиазепины (сибазон, диазепам-седуксен, хлосепид-хлордиазепоксид-эллиум) усиливают угнетающее влияние наркотических анальгетиков на дыхание новорожденного.

Применение наркотических анальгетиков во второй период родов снижает уровень β -эндорфинов — эндогенных морфиноподобных веществ — в крови матери и ребенка, что особенно отчетливо проявляется у плода, перенесшего тяжелую гипоксию (Zivny J. et al., 1986).

Длительный прием во время беременности наркотических анальгетиков (морфина, героина, кодеина, пентазоцина и пр.) увеличивает частоту недонашиваемости, осуществления родов путем кесарева сечения, у плодов же развивается зависимость от соответствующего препарата (наркомания). После рождения либо в первые часы (сутки), либо на 2—3-й неделе жизни у детей таких женщин может развиться абстиненция (явления лишения — «синдром отмены»). У новорожденных от матерей, употреблявших во время беременности героин, синдром отмены наблюдался в 44% случаев (Navarro C. et al., 1987). Синдром отмены может развиваться также у детей матерей с алкоголизмом, а также длительно применявших во время беременности седативные средства (барбитураты и др.), транквилизаторы, антидепрессанты.

Клиническая картина синдрома отмены: обильная потливость (один из наиболее частых симптомов), тахикардия, тахипноэ, приводящее иногда к выраженной гипервентиляции со значительной гипокапнией и алкалозом, нарушение сна, неэмоциональный крик с высокочастотными компонентами, мышечная гипер- или гипотония, тремор, гипервозбудимость со спонтанным рефлексом Моро, дрожание, судороги, упорное сосание кисти, но малое высасывание молока, регургитация, рвота, диарея, заложенность носа, чиханье, субфебрильная и реже фебрильная температура тела.

В зависимости от тяжести абстиненции последствия ее могут быть разные (в том числе нарушения адаптации новорожденного к внеутробной жизни, нарушения дыхания, гибель новорожденного). У таких детей значительно чаще (в 32% случаев), чем в контроле (9,3%), отмечают большую общую продолжительность сна, большую продолжительность апноэ (больше 6 с), периодического дыхания, тахипноэ, брадикардию (Ward S. et al., 1986). Дети, перенесшие выраженную абстиненцию, потребовавшую медикаментозного лечения, в период новорожденности теряют более 6% от первоначальной массы тела; наибольшее снижение ее отмечают в возрасте 6—7 дней, лишь к 13—14 дням после рождения они восстанавливают исходную массу тела. В связи с этим полагают, что такие новорожденные нуждаются в большем поступлении источников энергии (Weinberger S. et al., 1986).

Длительность упомянутой симптоматики может быть разной — обычно неделя, но может быть и до 3-х мес и более (в частности, при злоупотреблении матерью во время беременности барбитуратами, аминазином, диазепамом, героином). У таких детей повышен риск синдрома внезапной смерти (Marx C., Cloherty L., 1985).

Согласно данным С. Marx, J. Cloherty (1985), 40% детей с клиническими проявлениями синдрома отмены могут быть вылечены без применения медикаментов: охранительный режим с ограничением внешних раздражителей и успокоением ребенка в том числе укачиванием, гиперкалорийное питание (24 кал/30 мл, обильное питье и др.). В качестве седативных средств обычно рекомендуют использовать фенobarбитал — 6—9 мг/(кг·сут), разделенные на 3 приема внутрь. Величина дозы и длительность лечения зависят от интенсивности и длительности явлений абстиненции. Обычно фенobarбитал назначают 12—14 дней, снижая суточную дозу до 10% от первоначальной после исчезновения симптомов гипертонической болезни. В то же время при судорогах начальная доза фенobarбитала должна быть 20 мг/кг массы тела и ее можно ввести внутривенно, внутримышечно или дать внутрь; далее препарат в дозе 1—2 мг дают каждые 8 ч. При рвоте, диарее, регургитации как единственных симптомах синдрома отмены G. Srinivasan (1985) рекомендует назначать аминазин 0,5—0,7 мг/кг каждые 6 ч внутрь в течение 2—4 дней.

Наркотические анальгетики, в частности фентанил, все шире используют для перидуральной анестезии в акушерстве. Он отличается от морфина и ряда других анальгетиков этой группы хорошей липидорастворимостью и меньшей гидрофильностью. В результате он хорошо проникает через оболочки мозга в ЦСЖ и воздействует на желатинозную субстанцию спинного мозга, нарушая в ней проведение болевых импульсов от матки. Поскольку он мало гидрофилен, то не накапливается в ЦСЖ, как морфин, и поэтому меньше угнетает структуры продолговатого мозга, регулирующие дыхание.

При перидуральном введении роженице 1,5 мкг/кг фентанила максимальная концентрация препарата в плазме крови (0,8 нг/мл) возникает через 5 мин, снижаясь до 0,3 нг/мл к 60 мин; максимальная анальгезия возникает через 60 мин, исчезает через 75 мин. При внутривенном введении фентанила (50—100 мкг) максимальная его концентрация в плазме крови 2,2 нг/мл, анальгезия возникает через 10 мин и исчезает через 20 мин. При

концентрации его в плазме крови женщины выше 1 нг/мл у нее возникает головокружение, а у ребенка — преходящий седативный эффект (Henry M. et al., 1988). Таким образом, перидуральное введение фентанила менее опасно для ребенка и более эффективно. При добавлении 80—100 мкг фентанила к местным анестетикам, используемым для перидуральной анестезии у рожениц, получают более сильное и длительное обезболивание без увеличения отрицательного воздействия на плод и новорожденного (Justins D. et al., 1982; Leveque C. et al., 1986). Так, P. Preston и соавт. (1988) назначали здоровым роженицам эпидурально 8 мл 2% раствора лидокаина с добавлением адреналина до концентрации 1:200 000, к которым добавляли 2 мл либо изотонического раствора натрия хлорида, либо этого же раствора, содержащего 1 мкг/кг фентанила. Во второй группе произошло полное обезболивание на всех стадиях операции кесарева сечения, в контрольной же группе 40% женщинам потребовалось системное введение анальгетиков. Состояние новорожденных было хорошим, в их крови фентанил обнаружен в концентрации 0,1 нг/мл (на пределе возможности примененного метода). Содержание кислорода и КОС в артериальной и венозной крови в обеих группах новорожденных были одинаковыми.

Местные анестетики — л и д о к а и н (к с и к а и н), т р и м е к а и н, н о в о к а и н (прокаин). У нас наиболее часто используют лидокаин, а за рубежом — бупивакаин. Их вводят перидурально (эпидурально), парацервикально или непосредственно в родовые пути. Перидурально введенный лидокаин (200 мг) вызывает интенсивное обезболивание (достаточное для выполнения кесарева сечения), длящегося более 2 ч. При этом он легко проникает через плаценту, создавая в плазме крови плода и новорожденного концентрацию, составляющую 50% от таковой в крови матери.

Столь интенсивное обезболивание приводит к торможению рефлекса Фергюсона (освобождение окситоцина в ответ на растяжение шейки матки), и в результате происходит снижение силы, но не частоты сокращений, увеличение продолжительности первой и второй фаз родового акта, уменьшение процента спонтанных родов.

Используя лидокаин, следует учесть, что в организме матери он подвергается биотрансформации, образуя 2 конъюгата с глицином, обладающих (как и лидокаин) способностью понижать возбудимость и силу сокращений сердца, снижать АД, а один из них — возбуждать ЦНС (в высоких концентрациях — вызывать судороги). Эти метаболиты, образующиеся при любом способе введения, легко проникают через плаценту, создавая достаточно высокие концентрации в плазме крови плода (Амон И., Хюллер Г., 1987). Известно, что конъюгаты лидокаина с глицином выводятся из организма значительно медленнее, чем сам лидокаин, особенно при нарушении выделительной функции почек. Скорость их элиминации из организма новорожденных пока не определена, поэтому повторные введения лидокаина беременной женщине, приводящие к накоплению его метаболитов и в организме матери, и в организме плода и новорожденного, следует производить с большой осторожностью.

Перидуральная анестезия не сопровождается снижением уровня катехоламинов в плазме крови плода. Это имеет положительное значение для новорожденного, так как катехоламины способствуют синтезу в легких сурфактанта, мобилизации глюкозы из гликогена, термогенезу без

дрожки. Отмечают, что перидуральная анестезия так же, как и общая анестезия, приводит к снижению уровня β -эндорфинов в плазме крови плода, которые, подобно морфину, способны угнетать дыхание ребенка (Haberger J., Monteillard C., 1986). Для усиления эффекта лидокаина, как сказано выше, используют одновременно вводимый фентанил.

При парацервикальном блоке максимальная концентрация лидокаина в крови матери возникает через 5—30 мин, а в крови плода, взятой из сосудов кожи головы, — через 6—20 мин после инъекции препарата. В вене пуповины лидокаин обнаруживается в концентрации, составляющей 50% от концентрации в плазме крови матери, более высокой, чем при перидуральной анестезии. Введение адrenalина позволяет снизить дозу лидокаина и этим уменьшить его концентрацию в крови матери и плода. Период полуэлиминации лидокаина у новорожденного равен 3,16 ч, а у матери — 1,8 ч. Обнаружено, что практически все местные анестетики способны вызывать сужение сосудов беременной матки. Чем выше их концентрация в крови женщины, тем выраженнее этот эффект. В результате может нарушиться фетоплацентарный кровоток и развиться гипоксия плода. К тому же местные анестетики обладают способностью блокировать симпатические ганглии и этим снижать АД. Нельзя допускать понижение его у матери ниже 13,3 кПа (100 мм рт. ст.), иначе плод может оказаться в условиях гипоксии, которая способствует развитию у него метаболического ацидоза, повышающего токсичность лидокаина (и тримекаина). В условиях ацидоза названные вещества меньше связываются с белками плазмы крови плода, что облегчает их поступление в его ткани. Интенсивное образование молочной кислоты создает внутриклеточный ацидоз, в результате повышается ионизация молекул анестетиков, они интенсивно связываются с белками клеток и задерживаются в тканях, создавая в них высокие концентрации, особенно в печени, мозге и сердце. В условиях ацидоза лидокаин вызывает судороги и прекращение кровообращения в концентрациях, которые соответственно в 3 и в 6 раз меньше тех, что приводят к названным эффектам без ацидоза (Haberger J., Monteillard C., 1986).

Поскольку наиболее интенсивно лидокаин всасывается из парацервикальной области, то именно при этом способе введения часто (примерно в 30% случаев) нарушается деятельность сердца у плода, что проявляется в брадикардии. Она обычно кратковременна, отмечается в момент наивысшей концентрации лидокаина в крови матери, но может отрицательно сказываться на гемодинамике плода и способствовать развитию у него гипоксии и ацидоза.

Нередко интоксикация местными анестетиками возникает при парацервикальном их введении или при локальном обезболивании промежности еще и потому, что в этих случаях возможно случайное попадание иглы с раствором в кожу прорезывающейся головки плода. В этих случаях развивается тяжелая интоксикация ребенка с нарушениями дыхания, вздрагиваниями, судорогами, даже опистотонусом, с последующим (в течение 12—18 ч) его угнетением, мышечной гипотонией, апноэ, брадикардией (сменяющейся тахикардией), метаболическим ацидозом. Обычно эти явления бесследно проходят, но отмечены нарушения функции ЦНС, сохранявшиеся на протяжении 4 лет и проявлявшиеся в задержке психического развития (Haberger J., Monteillard C., 1986).

О воздействии лидокаина на ЦНС ребенка, у которого не выявлено никаких видимых изменений, свидетельствует работа М. Diaz и соавт. (1988). Они обнаружили у доношенных детей матерей, которые в родах получали лидокаин, замедление появления центральной нейрональной компоненты в ответных слуховых потенциалах ствола мозга при воздействии на них звуком 90 дБ.

Неингаляционные и ингаляционные средства общей анестезии легко проходят через плаценту, поэтому большое значение имеет выбор дозы вещества и срока между его введением и завершением родоразрешения (естественным путем или кесаревым сечением).

Т и о п е н т а л в дозе 4—7 мг/кг массы тела роженицы обычно безопасен для плода, в более высокой дозе может вызвать угнетение ЦНС; через 45 с он попадает в кровь плода; в вене и особенно в артерии пуповины концентрация обычно меньше, чем в венозной крови матери. Это является следствием быстрого снижения его уровня в крови матери, неравномерного распределения в межворсинчатом пространстве, экстрагирования печенью плода и разведением в фетальной циркуляции (Datta S., Alper M., 1980). Если плод удален (кесаревым сечением) не позднее чем через 10 мин после введения тиопентала, то угнетения дыхания и других выраженных проявлений угнетения ЦНС у новорожденных обычно не отмечают. При более длительном промежутке времени между введением названной дозы препарата и извлечением плода новорожденный может находиться в состоянии угнетения разной степени, которое может продолжаться до 48 ч. Для устранения этого угнетения можно использовать этимизол (в дозе 1 мг/кг в вену пуповины в виде 0,3% раствора — 0,33 мл/кг) или аналептическую смесь, предложенную профессором А. Н. Кудриным (в 1 мл ее содержится: 0,01 г кофеина, 0,01 г коразола и по 0,00005 г стрихнина и пикротокина). Вводят ее в вену пуповины по 0,5—1 мл.

П р о п а н и д и д (эпонтол, сомбревин) в крови плода обнаруживают достаточно быстро, минуты через 4 после введения матери. Он может ослабить сокращения сердца у матери (так как снижает реакцию миокарда на катехоламины) и этим привести к временной гипотензии и к ацидозу у плода.

К е т а м и н (кеталар) в дозе 1—1,5 мг/кг не оказывает отрицательного влияния на плод и новорожденного. В больших дозах — 3 мг/кг, которые использовали раньше, он вызывал выраженную депрессию новорожденного. Кетамин очень быстро проходит через плаценту, уже через 97—125 с его концентрация в плазме крови плода больше, чем в плазме крови матери (Datta S., Alper M., 1980). Кетамин способен усиливать сокращения матки, и после введения суммарной дозы 75—100 мг обычно отмечают увеличение интенсивности 2—3 последующих сокращений матки.

В дозе 1,5 мг/кг кетамин вводят внутривенно роженице для введения в наркоз (эффект длится всего 3—5 мин), а в дозе 0,25 мг/кг для обезболивания в момент прорезывания головки плода.

Для женщины имеет значение свойство кетамина вызывать после окончания наркоза небольшую аналгезию и сонливость. Если до его введения не было премедикации, то у роженицы могут быть явления дисфории с нарушениями поведения, галлюцинациями и пр.; для их предупреждения и устранения необходимо назначить небольшую дозу сибазона.

γ -Оксимасляную кислоту (ГОМК) — натрия оксибутират — используют (обычно после предварительного введения промедола и димедрола) для базисного наркоза, а также для лечения слабости изгоняющих сил и дискоординации родовой деятельности (Манелис Э. С., 1980). Вводят внутривенно в зависимости от цели назначения и состояния женщины в дозе 50—100 мг/кг. Если роды наступили до 46 ч после введения препарата, то в первые часы после рождения в крови ребенка обнаруживают концентрацию, составляющую 70—80% от уровня вещества в крови матери. При кесаревом сечении концентрация в крови ребенка выше, чем при естественных родах (поскольку нет сокращения матки, которое уменьшает фетоплацентарный кровоток и поступление вещества к плоду). Если нет сопутствующей акушерской патологии, то состояние новорожденного в первые минуты после рождения обычно хорошее, оцениваемое по шкале Апгар в 7—8 баллов, без наркотического угнетения. В последующие часы концентрация ГОМК в крови и матери, и ребенка быстро снижается. Все же Э. С. Манелис (1980) отмечает, что ГОМК лучше вводить не позднее чем за 2 ч до завершения родов.

Предион (виадрил) обычно не нарушает состояния плода и новорожденного. Вводят его внутривенно в дозе 10—20 мг/кг. К сожалению, он может привести к тромбированию вен на месте введения. Следует отметить, однако, что предион может нарушить нормальную структуру плаценты. Поэтому после введения препарата плод должен быть извлечен как можно скорее.

Из ингаляционных средств общей анестезии чаще используют закись азота. Она быстро проходит через плаценту. Через 2—19 мин концентрация ее в вене пуповины составляет 80%, при более длительном вдыхании — 90% от уровня в крови матери. Длительное вдыхание закиси азота иногда сопровождается рождением ребенка с меньшими показателями по шкале Апгар, что рассматривают как следствие повышенного освобождения катехоламинов закисью азота в организме матери и сужения сосудов матки (Datta S., Alper M., 1980).

Применяют и другие ингаляционные средства для наркоза — трихлорэтилен (трилен, наркоген), метоксифлюран (пентран), фторотан (галотан). Отмечают, что трихлорэтилен и метоксифлюран не оказывают неблагоприятного влияния на сократительную активность матки, состояние доношенного плода и новорожденного, но у каждого из них есть свои противопоказания для определенных групп беременных. При преждевременных родах эти вещества применять не рекомендуют, так как они все-таки могут вызвать угнетение ЦНС плода и новорожденного. Фторотан нарушает функцию сердечно-сосудистой системы матери, подавляет сокращения матки, снижая ее реакцию на окситоцин. Он же угнетает ЦНС плода и новорожденного, степень угнетения пропорциональна длительности его вдыхания матерью (Datta S., Alper M., 1980).

Премедикационные средства. Дроперидол. Его используют как перед естественными родами (примерно за 30 мин), так и перед операцией кесарева сечения. Назначают в дозе 0,1—0,15 мг/кг. В крови роженицы от этих доз возникает концентрация значительно меньше тех, что ослабляют сокращения миометрия. При естественных родах в крови новорожденного препарат практически не обнаруживается, при кесаревом же

сечении, завершающемся через 30—35 мин после введения препарата, концентрация дроперидола в крови матери равна $3 \cdot 10^{-6}$ — $6 \cdot 10^{-6}$ мг/мл, а в крови новорожденного — $5 \cdot 10^{-7}$ — $8 \cdot 10^{-7}$ мг/мл. Эти концентрации в крови новорожденного в 200—400 раз меньше тех, что обнаруживают от обычной терапевтической дозы (0,5 мг/кг), и не вызывают угнетения ребенка (Жданов Г. Г., Пономарев Г. М., 1980).

А м и н а з и н. Через 30—45 мин после внутримышечного или внутривенного введения аминазина роженице его обнаруживают в крови пуповины у новорожденного в концентрации, равной таковой у матери. В моче новорожденного аминазин и его метаболиты находятся на протяжении нескольких дней. При длительном назначении аминазина беременной женщине у ее ребенка могут быть запоры из-за синдрома «функционально малой ободочной кишки», явления экстрапирамидных расстройств, возникающие в течение первых 24 ч и длящиеся иногда до 19 мес (Копера Г., Пиндер Р., 1987). Аминазин может откладываться в сетчатке глаз плода и нарушать развитие ее пигментного слоя.

А т р о п и н (см. стр. 219).

Д и п р а з и н (пипольфен) обладает спазмолитическим, противорвотным, слабым анальгетическим свойством, но усиливает эффективность наркотических анальгетиков, не угнетает дыхание матери. При кратковременном (только в родах) назначении не нарушает состояние плода и новорожденного.

Миорелаксанты. **Т у б а р и н** (д-тубокурарин), **д и т и л и н** (сукцинилхолин, листенон) являются четвертичными соединениями, плохо проникающими к плоду. Они практически не влияют на состояние новорожденного. **А р д у а н** является стероидным веществом, и через 3 мин после внутривенного введения матери (60—100 мкг/кг) его обнаруживают в крови плода в концентрации, составляющей около 20% от концентрации у матери. На его состояние он тоже практически не влияет, и в большинстве случаев через 1 и 5 мин после рождения показатели по шкале Апгар больше 9, но у отдельных новорожденных через 1 мин все же отмечают 6 баллов.

Успокаивающие и противосудорожные средства назначают при нефропатии беременных для устранения повышенной возбудимости, профилактики или устранения судорог, снижения повышенного АД у женщины.

Бензодиазепины. **С и б а з о н** (диазепам-седуксен), **н о з е п а м** (оксазепам). Обычно вводят одновременно внутривенно в дозе 10 мг за 10 ч до родов. Можно вводить и через рот, и внутримышечно. При пероральном приеме концентрация препарата в крови выше, чем после внутримышечного введения.

Успокаивающий и противосудорожный эффекты сибазона у женщины длятся обычно долго, так как период полуэлиминации его равен 24 ч, несколько больше, чем у небеременных. В крови плода наивысшая концентрация создается через 5 мин после внутривенного введения. Если препарат введен в момент сокращения матки, то он в меньшей степени попадает к плоду и в его плазме крови концентрация сибазона оказывается меньше в течение 1—2 сут. по сравнению с введением препарата в момент расслабления матки. Через 2 мин после внутривенного введения

сибазона матери у плода исчезает вариабельность сердечного ритма. Эффект сохраняется в течение часа.

В крови пуповины новорожденного концентрация сибазона и нозепама выше, чем в венозной крови матери. Допускают, что бензодиазепины больше фиксируются плазменными белками плода, чем таковыми матери. Отмечено, что использование в родах сибазона увеличивает частоту акушерских оперативных вмешательств и возникновения апноэ у новорожденных. У них отмечены мышечная гипотония, гипотермия (особенно опасна для недоношенных новорожденных, так как у них при этом снижается синтез сурфактанта в легких), признаки неврологического угнетения. Так, F. Bavoux и соавт. (1982) у 8 из 9 детей, подвергшихся пренатальному воздействию бензодиазепинами (разными), отметили угнетение ЦНС, продолжавшееся более 10 дней, у одного из них показатель Апгар на 3-й минуте был меньше 5. У трех детей на 3-й день возникло вторичное апноэ. Угнетение ЦНС новорожденных связано с достаточно высоким уровнем в их крови как самих бензодиазепинов, так и их метаболитов, в частности нордиазепама, который элиминируется очень медленно (период полужизни у новорожденных — 106 ч), так как медленно биотрансформируется в печени и угнетает функцию почек. Выводятся бензодиазепины у новорожденных из организма медленно, период их полужизни (после однократного введения матери) 31 ч, а обнаруживают их в крови детей на протяжении 34 дней. При повторном приеме бензодиазепинов матерью возникает их более высокая концентрация в крови и матери, и ее ребенка, что может сопровождаться более выраженным угнетением его ЦНС. Из-за нарушения дыхания ребенка может возникнуть дыхательный ацидоз, который затем может перейти в метаболический (Huller H. et al., 1980).

У новорожденных от матерей, длительно получавших бензодиазепины, нередко возникают явления лишения (синдром отмены): у них появляются тремор, гиперрефлексия, мощное сосание, повышенная возбудимость, мышечная гипертония. Эти явления появляются через 2,5—6 ч после рождения, но могут сохраняться 2—6 нед. Одна из причин столь длительного персистирования синдрома отмены — накопление активных метаболитов диазепама у плода. Для устранения чрезмерно выраженных симптомов иногда приходится назначать фенobarбитал — 5—10 мг/(кг·сут) (Bavoux F. et al., 1982). Явления лишения могут возникнуть даже в том случае, когда беременная, длительно (например, 2 мес) получавшая сибазон, прекращает его употребление перед родами.

Барбитураты. Женщинам с умеренной гипертензией иногда внутримышечно вводят барбитал в дозе 200 мг, обычно за 0,7—3,5 ч до родов. В крови матери и новорожденного обычно обнаруживают одинаковые его концентрации, но период полужизни вещества у ребенка равен $39 \pm 4,9$ ч, а у матери — $15,8 \pm 1,7$ ч.

Фенobarбитал назначают женщинам для снижения повышенного АД, а также для профилактики внутриутробной гипоксии плода (у женщин с сердечной недостаточностью) и гипербилирубинемии у новорожденного. При ежедневном введении 2 раза по 50 мг постоянная концентрация в плазме крови матери устанавливается через 5—6 сут. Между этой концентрацией и уровнем фенobarбитала в плазме крови плода суще-

ствуется прямая зависимость (Boreus L. et al., 1978). Фенобарбитал постепенно проникает через плаценту к плоду. Элиминация его у новорожденного осуществляется медленнее, чем у матери: период полуэлиминации соответственно равен 111 ± 34 ч и 79 ± 23 ч. При наличии токсикоза у матери фенобарбитал больше попадает к плоду, и у отдельных новорожденных период полуэлиминации может быть равен 404 ч (Nation R., 1980). Заметного угнетения ЦНС новорожденного при этом не отмечают. Но длительное введение фенобарбитала беременным женщинам может привести к индукции обезвреживающих ферментов в печени плода и новорожденного. Прежде всего это проявляется в снижении активности витамина К (см. ниже), но одновременно ускоряется элиминация фолиевой кислоты (необходимой для нормального кроветворения и анаболических процессов), стероидных гормонов, в том числе андрогенов у новорожденных мальчиков. В эксперименте на животных отчетливо показано, что недостаток андрогенов в организме новорожденных самцов приводит к последующему нарушению их полового созревания и фертильности.

Ускоренная элиминация витамина К у женщины снижает его поступление к плоду и способствует развитию геморрагий у новорожденных. Геморрагии могут быть внутримозговыми, в органы грудной клетки и брюшной полости. Для их предупреждения вводят викасол — водорастворимый аналог витамина К.

У новорожденных от женщин, длительно получавших фенобарбитал, нередко возникают явления «лишения», гипокальциемия преимущественно в первые часы после рождения. Они проявляются в виде тремора, пронзительного крика, повышенной возбудимости, гиперракузии. Эти явления могут продолжаться 10—14 дней (Boreus L. et al., 1975). У некоторых детей, даже при назначении барбитуратов, симптомы «лишения» могут сохраняться в течение 4—6 мес (Hill R., 1978). У детей при этом отмечают склонность к срыгиванию, повышенный аппетит, бессонницу, эпизоды повышенной возбудимости, особенно при звуковых раздражениях, потливость. Е. С. Филиппов (1980), применявший фенобарбитал у беременных (см. гл. 10) для профилактики гемолитической болезни новорожденных (ГБН), ни у одного из 77 детей не наблюдал синдрома отмены.

Здесь уместно упомянуть работу J. Charman, M. Cutler (1983), отметивших нарушения в поведении, возникающие на 15-й неделе жизни мышей, пренатально подвергшихся воздействию фенобарбитала. С. М. Марх (1985), указывая на то, что риск врожденных аномалий и задержки умственного развития повышается при длительном приеме матерью во время беременности фенобарбитала в 2—3 раза, все же не рекомендует матерям с эпилепсией, у которых фенобарбитал является эффективным средством профилактики судорог, отказываться во время беременности от его приема — 90% новорожденных все же нормальны, а риск повреждающего действия гипоксии во время судорожного приступа для плода превышает риск от профилактического лечения матери фенобарбиталом.

Длительный прием антидепрессантов матерью во время беременности, вплоть до родов, может вызвать у новорожденного одышку, тахипноэ, раздражительность, тахикардию, затруднения сосания (Копера Г., Пиндер Р., 1987). Отмечена и задержка мочеотделения.

У новорожденных от матерей, принимавших литий, могут быть

угнетение ЦНС, гипотензия, цианоз, шумы в сердце, дыхательная недостаточность, вялость, плохой сосательный рефлекс, апатия, отмечается гепатомегалия. Эти явления особенно легко возникают, если беременная, наряду с литием, принимает салуретики и потребляет пищу с ограничением натрия.

Литий может вызвать у плода нарушения структуры и функции щитовидной железы, и ребенок может родиться с зубом и с явлениями гипотиреоза.

В связи со сказанным литий считают противопоказанным беременным женщинам. Если они не могут обойтись без него, то во время применения необходимо контролировать его уровень в плазме крови (он должен быть на нижней границе терапевтического уровня) и избегать применения диуретиков и бессолевой диеты.

V. Kallen, A. Tandberg (1983) проанализировали исход беременности у 350 женщин с маниакально-депрессивным психозом. Среди них 41 женщина получила только литий, 18 — литий вместе с другими психотропными средствами. По их данным, прием лития увеличил число детей с ВПР (в том числе с пороками сердца) и смертность детей в неонатальный период.

Вещества, влияющие на интенсивность сокращений матки. *Токостимуляторы* применяют для родовозбуждения при переносенной беременности и для усиления слабых сокращений матки. В первом случае задача более сложная, так как переносенная беременность обычно сочетается (в 70% случаев и больше) с внутриутробной гипоксией плода. Поэтому роды следует вызывать скорее, но предварительно надо активировать созревание шейки матки. Для этой цели наиболее эффективно используют эндоцервикальное введение геля простагландина E_2 , лучше на фоне терапии эстрогенами.

Простагландины (ПГ) активируют коллагеназы, приводя к деполимеризации коллагена и к растяжению шейки: они снижают число β -адренорецепторов в гладкой мускулатуре тела матки, делая ее менее чувствительной к тормозящему влиянию катехоламинов и β -адреномиметиков; наконец, они способны вызывать, и усиливать сокращения матки.

В качестве препаратов ПГ у нас используют ПГФ_{2 α} — динопрост (энзапрост) и ПГЕ₂ — динопростон. Их применяют в виде растворов внутривенно, экстраамниотически, интраамниотически, интравагинально и в виде таблеток — внутрь или трансбуккально (Машковский М. Д., 1985).

При любом способе введения ПГ оказывают влияние на функцию матки. Однако системное введение, особенно внутривенное, вызывает ряд нежелательных эффектов. Так, у женщин с переносенной беременностью, они способны вызвать гиперактивность матки, не только усиление ее сокращений, но и повышение базального тонуса, децелерацию плода (Тимошенко Л. В., Волобуев В. В., 1988). К тому же они приводят к тахикардии, отмечаются тошнота, рвота, понос, бронхоспазмы, повышение температуры тела, флебиты. Поэтому имеется много противопоказаний к внутривенному введению ПГ: органические заболевания сердца, гипертоническая болезнь, гастриты, бронхиальная астма, сахарный диабет, глаукома, эпилепсия и пр. Экстра- и интраамниотическое, а также интравагинальное введение вызывают преимущественно локальный эффект и сопровождаются значительно меньшим числом и тяжестью осложнений.

На плод и ребенка ПГ обычно действия не оказывают, и в первые 1—5 мин после рождения по шкале Апгар его состояние оценивают в пределах 8—10 баллов. Однако есть сообщение А. Schoenfeld и соавт. (1985) о неблагоприятном влиянии ПГ (примененных для родовозбуждения) на сетчатку глаза новорожденных, у 40% из которых в первые 48 ч жизни обнаруживают гемorragии в сетчатку.

Окситоцин, вызывающий и усиливающий сокращение матки, используют и для родовозбуждения, и для увеличения силы сокращений матки.

Вводят его внутривенно капельно, это позволяет подбирать необходимую дозу для каждой женщины. Следует, однако, учесть, что при таком способе введения максимальный его уровень в крови возникает лишь через 40 мин и зависит от скорости клиренса плазмы, неодинакового у разных женщин.

Увеличивать вливаемую дозу окситоцина (в случае неэффективности предыдущей) рекомендуют лишь через 40 мин. При этом J. Seitchik (1987) отмечает, что 15—20% женщин достаточно внутривенно вливать окситоцин в дозе 0,001 Ед/мин, 70—75% — до 0,005 Ед/мин и 95% женщин — до 0,01 Ед/мин.

Внутривенное вливание окситоцина у женщин с перенесенной беременностью может вызвать роды в 65—96% случаев, но мертворождаемость при этом равна $9,67 \pm 5,3\%$ (Тимошенко Л. В., Волобуев В. В., 1988).

Длительно ведутся споры: влияет ли введение окситоцина роженицам на уровень билирубина в крови новорожденных. Одно время считали, что он повышается лишь при передозировке препарата, когда из-за чрезмерных сокращений матки нарушается фетоплацентарный кровоток и возникает гипоксия плода. Однако за последнее время вновь появились сообщения о гипербилирубинемии у новорожденных от матерей, получавших в родах окситоцин. Так, А. Яроков и соавт. (1988) наблюдали 53 новорожденных (1-я группа), матери которых получали 5 ЕД окситоцина в родах, и 100 новорожденных (2-я группа) от матерей, не получавших этот гормон. Через 72 и 96 ч после рождения у них обнаружили: в 1-й группе 142 ± 51 и 155 ± 62 и во 2-й группе $103,5 \pm 38,5$ и 114 ± 64 мкмоль/л билирубина в плазме крови соответственно. Авторы пришли к заключению, что окситоцин следует назначать роженицам только при особой необходимости.

J. Johnson и соавт. (1985) отметили, что степень гипербилирубинемии у новорожденных находится в прямой зависимости от дозы окситоцина, введенной женщине, и от объема одновременно вливаемой жидкости.

По наблюдению А. Schoenfeld и соавт. (1985), у 28% новорожденных от женщин, получавших для стимуляции матки окситоцин, отмечены гемorragии в сетчатку.

Кроме того, окситоцин может вызвать флебиты и задержку жидкости, поэтому его не следует назначать при повышенном АД. Следует упомянуть, что новорожденные, у чьих матерей развилась гипонатриемия на фоне введения окситоцина, также могут быть гипонатриемичными, и вследствие этого у них развиваются судороги. Коррекция дефицита натрия приводит к исчезновению судорог (Marx С. М., 1985).

Г а н г л и о б л о к а т о р ы — пахикарпин, пентамин, ганглерон — хороши тем, что не только повышают сокращение матки, но и снижают

чрезмерно повышенное АД у женщин с поздним токсикозом, улучшая этим их состояние и ограничивая затем кровопотерю в родах. Они сравнительно мало проникают к плоду (пахикарпин больше), но описаны случаи вздутия живота, ileus, возникшего из-за атонии кишечника, и даже смерть детей. За рубежом их не применяют.

Токолитики. β -Адреномиметики — наиболее часто применяемые токолитики. Их рассматривают как очень эффективные и наименее опасные препараты из этой группы средств (Воробьева А. М., Чижова Т. В., 1987; Rubin P., 1987).

Токолитический эффект могут вызвать и эндогенные катехоламины — норадrenalин, адреналин, которые к тому же не проникают через плаценту (так как инактивируются находящимися в ней MAO и КОМТ). Однако у них очень короткий эффект (только в момент внутривенной инфузии), и к тому же очень много различных осложнений возникает у матери, из-за активации α - и β_1 -адренорецепторов (сужение сосудов большого и малого круга кровообращения, повышение АД, резкое учащение сердечных сокращений и пр.).

Поэтому основное значение имеют синтетические β -адреномиметики — салбутамол, партусистен (фенотерол, беротек), ритодрин, преимущественно воздействующие на β_2 -адренорецепторы. Увеличивая образование в миометрии цАМФ, они приводят и к удалению Ca^{2+} из его клеток, и к депонированию в них этого иона. В итоге ослабляются сначала тонические, а затем и фазные сокращения матки. Этому способствуют и другие перемещения ионов. При увеличении цАМФ происходит фосфорилирование протеинов, способствующих притоку калия в клетку и выходу из нее натрия, в связи с этим снижается активность механизма обмена натрия на кальций. В клетке возрастает концентрация K^+ , стимулирующего энергообразование, необходимое для удаления Ca^{2+} из клетки или для его депонирования внутри нее (Baxi L., Petrie R., 1987). Эти препараты не инактивируются MAO и КОМТ, а потому проникают через плаценту к плоду. Выводятся они из организма почками, преимущественно в неизменном виде.

Выраженность токолитического эффекта β -адреномиметиков зависит от степени раскрытия шейки матки. Наибольший эффект возникает у женщин с раскрытием шейки на 1—2 см, с сокращениями матки не чаще 1 раза за 10 мин, длительностью не больше 30 с. При раскрытии шейки больше чем на 3 см названные препараты неэффективны (Кудрина Е. А. и др., 1988; Rajan R. et al., 1985). Начинают обычно с внутривенного капельного вливания препарата, длящегося 4—48 ч, а затем переходят на внутримышечные введения или прием через рот, продолжаящие 10—130 дней.

β -Адреномиметики начали применять и при наличии внутриутробной гипоксии плода, учитывая их способность улучшать фетоплацентарный кровоток, и без подозрения на преждевременное прерывание беременности. Для этой цели их назначают в умеренных дозах, например партусистен 1—2 мкг/мин, сочетая его с сигетином (Кудрина Е. А. и др., 1988).

β -Адреномиметики начинают применять при позднем токсикозе беременных, поскольку они могут снизить диастолическое АД и свертываемость крови. Последнее связывают с их способностью увеличивать синтез простаглицлина (эндогенного антиагреганта и вазодилататора) эндотелиаль-

ными клетками и снижать образование тромбосана A_2 (эндогенного агреганта и сосудосуживающего агента) тромбоцитами (Кудрина Е. А. и др., 1988).

К сожалению, препараты оказывают лишь преимущественное, но не избирательное действие на β_2 -адренорецепторы. Поэтому при внутривенном введении 2,5 мкг/мин партусистена или 10 мкг/мин салбутамола, необходимых для получения быстрого токолиза, могут проявиться и β_1 -адреномиметические эффекты. У матери может произойти учащение сердечных сокращений (на 15—50 уд/мин), возрасти сила сердечных сокращений, сердечный выброс (на 50%). Под влиянием этих препаратов может увеличиться проводимость в предсердиях, А-V узле, в месте соединения пучка Гиса с волокнами Пуркинье, что также способствует учащению сокращений сердца и появлению экстрасистол. β -Адреномиметики могут снизить резистентность артериол в скелетных мышцах, в брюшных органах, почках — в результате происходит снижение диастолического АД, из-за гипотонии активируются барорецепторы, и в связи с этим усиливается деятельность сердца, что также способствует увеличению ударного выброса крови.

Появились сообщения о стимуляции β -адреномиметиками орнитин-декарбоксилазы и об увеличении в связи с этим массы сердца плода (мыши), т. е. о возникновении гипертрофии миокарда.

β -Адреномиметики увеличивают секрецию ренина почками, в результате увеличивается образование ангиотензина II и альдостерона, возрастают задержка натрия и воды, ОЦК. Это может стать причиной, к счастью, редкого, но очень опасного осложнения — отека легких (во избежание его рекомендуют регистрировать объем выпитой и выделенной жидкости, в случае существенной ее задержки необходимо прекратить введение β -миметика и назначить фуросемид, можно в сочетании с дофамином!).

β -Адреномиметики, увеличивая образование цАМФ, стимулируют гликолиз, вызывая гипергликемию и последующее увеличение секреции инсулина. Длительное назначение β -адреномиметиков поэтому приводит к рождению детей с большой (по сравнению с соответствующей нормой) массой тела и с большим ростом. Гиперинсулинизм способствует поступлению калия в клетки и снижению его уровня в плазме крови, т. е. развитию гипокалиемии. Активация β -адреномиметиками липолиза приводит к увеличению уровня свободных жирных кислот в крови, синтеза кетоновых тел, что может снизить рН плазмы и жидкостей тканей.

Перечисленные осложнения встречаются преимущественно у женщин, страдающих сахарным диабетом, артериальной гипертензией, патологией сердца, почек, бронхиальной астмой, особенно у пациенток, получающих одновременно кортикостероидную терапию. У здоровых же беременных осложнения встречаются сравнительно редко, преимущественно в виде тахикардии и тремора (Rajan R. et al., 1985).

β -Адреномиметики противопоказаны беременным, страдающим сахарным диабетом, при артериальной гипертензии выше 150/90 мм рт. ст., при пороках сердца, гипертиреозе, глаукоме, нарушении выделительной функции почек, Rh-конфликте, при высокой температуре тела, гипоксии плода. Их нельзя сочетать с фторотаном (возможно возникновение опас-

ных аритмий сердца), нежелательно сочетать с магния сульфатом (возрастает опасность развития отека легких). Как и другие токолитики, β -адреномиметики не показаны при отслойке плаценты, аномалиях развития плода, при наличии мертвого плода.

Поскольку синтетические β -адреномиметики проникают через плаценту к плоду, они могут воздействовать на него, вызывая как терапевтические, так и нежелательные эффекты.

Положительное значение имеет их свойство способствовать созреванию легких и поэтому снижать риск развития синдрома дыхательных расстройств (СДР) у недоношенного новорожденного. Есть мнение, что этот эффект связан с увеличением синтеза сурфактанта в легких, но пока непонятно как. Полагают, что β -адреномиметики уменьшают секрецию и увеличивают всасывание жидкости из легочной ткани плода, что улучшает функцию легких. Даже введение их в течение всего одних суток уменьшает развитие и тяжесть СДР, способствуя аналогичному эффекту глюкокортикостероидов (см. гл. 6).

Из нежелательных эффектов, которые β -адреномиметики могут вызвать у плода и новорожденного, следует отметить: тахикардию, развивающуюся позже, чем у матери, менее выраженную и скорее прекращающуюся; гипергликемию, возникающую из-за поступления глюкозы матери через плаценту и из-за гликогенолиза у самого плода; в ответ на гипергликемию возникает повышенная секреция инсулина, период полуэлиминации которого у плода и новорожденного больше, чем у взрослых, происходит быстрое снижение уровня глюкозы (запасы гликогена у недоношенного плода ничтожны), и если рождение ребенка происходит в течение первых 6—8 ч после введения препарата, то малыш может оказаться в состоянии гипогликемии, требующей введения глюкозы. Увеличивая содержание цАМФ в тканях, β -адреномиметики способствуют депонированию Са в тканях и снижению его уровня в плазме крови. Активация липолиза β -адреномиметиками увеличивает в крови уровень свободных жирных кислот, уменьшающих связывание билирубина с белками плазмы крови. Наконец, β -адреномиметики могут вызвать атоническую непроходимость кишечника и повышение секреции желудочного сока (Чез Р. К., 1984).

Опасность осложнений тем больше, чем меньше времени прошло между введением препаратов и завершением родов. Поэтому следует правильно оценить необходимость назначения их женщине, а при отсутствии желаемого угнетения маточных сокращений прекратить введение β -адреномиметиков.

Еще в 1979 г. J. Brazu, M. Purkin отметили, что у новорожденных от матерей, получающих β -адреномиметики для подавления преждевременных родов, чаще возникают гипокальциемия, гипогликемия, илеус, гипотензия и выше неонатальная смертность, чем у новорожденных от матерей, не получавших эти препараты. Недавно K. King и соавт. (1988) тщательно проанализировали результаты применения β -адреномиметиков по поводу преждевременных родов и пришли к заключению, что названные препараты оказывают отчетливое токолитическое действие, задерживая наступление родов, однако они не снижают неонатальную смертность и частоту тяжелой асфиксии в родах.

Все же многие клиницисты считают, что перечисленные осложнения, вызываемые β -адреномиметиками, представляют меньшую опасность, чем рождение недоношенного ребенка, так как перинатальная смертность наиболее высока у таких детей.

Индометацин быстро проникает через плаценту, спустя 1—2 ч в крови плода создается концентрация, составляющая 50% от таковой в крови матери, но через 5 ч они сравниваются. Период полуэлиминации индометацина у новорожденного равен примерно 15 ч, поэтому при повторном введении (или поступлении от матери) может произойти его кумуляция.

Ингибируя синтез простагландинов, индометацин вызывает сужение артериального (боталлова) протока у плода, изменяя этим его гемодинамику. Обычно у плода 90% крови, выталкиваемой из правого желудочка, через артериальный проток поступает в нисходящую аорту, и лишь около 7% объема крови, выталкиваемого обоими желудочками, поступает в легкие. Сужение артериального протока увеличивает кровоток по легочным сосудам, растягивая их и повышая их резистивность, что приводит к утолщению гладкомышечного слоя сосудов и к последующему развитию легочной гипертензии у новорожденного. Н. Виквист (1984), обсуждая степень опасности индометацина для плода, отмечает, что при назначении его матери в суточной дозе от 100 до 300 мг на протяжении 7—21 дня риск названного осложнения составляет 1—3%, а неонатальная смертность от него — менее 0,5%. А. Капулов и соавт. (1987) в группе 69 новорожденных от женщин, получавших на протяжении 5—8 дней индометацин в дозе 100 мг в сутки, не обнаружил признаков сужения артериального протока ни в одном случае.

Однако индометацин приводит и к другим нежелательным эффектам у плода и новорожденного: подавляя синтез простагландинов, он вызывает сужение сосудов пуповины, нарушая этим гемодинамику плода, и сосудов мозга, приводя к его ишемии и к некрозу отдельных нейронов (возможно и прямое нейротоксическое действие). Поэтому N. Harris (1982) и другие авторы считают, что перинатальная смертность после введения индометацина возрастает не только из-за сужения артериального протока.

Известно, что в эксперименте на животных индометацин нарушает синтез сурфактанта в легких. Угнетая синтез простагландинов в почках, он тормозит образование мочи у плода и околоплодной жидкости, описаны случаи маловодия (Dewit N. et al., 1988), нарушающего нормальные движения и условия внутриутробной жизни плода.

P. Vanhaesebronck и соавт. (1988) описали трех недоношенных новорожденных, получивших антенатально индометацин, у которых в первые 3 дня жизни развились отеки, олигурия и почечная недостаточность. Отделение мочи после 3-го дня жизни самостоятельно восстановилось, но к концу недели у них развились микроперфорации кишечника, т. е. некротизирующий энтероколит. Жизнь детей удалось сохранить, лишь выполнив необходимую операцию.

J. Magni и соавт. (1987) описали новорожденного с рефрактерной гипоксемией, периферическими отеками, асцитом и плевральным выпотом. Его мать в последние 10 дней беременности получала индометацин для предотвращения преждевременных родов. Эхокардиографически у ребенка

обнаружили дисфункцию трехстворчатого клапана, которую удалось ликвидировать симптоматической терапией.

Следует назвать общие противопоказания к применению индометацина беременным: бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты, нарушение выделительной функции почек, сердечная недостаточность.

Магния сульфат применяют в акушерстве не только в качестве токолитического средства, но и для устранения таких проявлений преэклампсии, как артериальная гипертензия, судороги, а в заключительной фазе болезни — распространенного тромбоза мелких сосудов.

Токолитический эффект — результат антикальциевого действия ионов магния. Снижение повышенного АД происходит из-за активации магнийзависимой Na^+ , K^+ -АТФазы гладких мышц сосудов (увеличивающей выталкивание натрия из его клеток и этим препятствующей замене натрия на кальций, вызывающий сокращение гладких мышц), ограничения освобождения катехоламинов из окончаний симпатических волокон, уменьшения реакции на них сосудов. Параллельно магний снижает резистивность маточных сосудов, улучшая кровоток по ним. Наконец, магний способствует освобождению простаглицина из эндотелиальных клеток и этим предотвращает адгезию тромбоцитов к эндотелию и их агрегацию вблизи от поверхности сосудов (так как только здесь функционирует быстро инактивируемый простаглицин). В результате магний предотвращает тромбообразование в мелких сосудах (Watson K. et al., 1986).

Все эти эффекты возникают при концентрации магния в плазме крови 2—3 ммоль/л. Хотя магний легко проходит через плаценту, но при названных концентрациях и даже более высоких — до 3,7 ммоль/л (Canez M. et al., 1987) — никаких нарушений в состоянии плода и новорожденного не обнаруживают. Если же концентрация магния в плазме крови матери превышает 5 ммоль/л (что может быть при введении высоких доз для устранения признаков преэклампсии и судорог или у женщин с нарушенной выделительной функцией почек, постоянно получающих препараты магния), тогда может быть угнетение плода и новорожденного, проявляющееся мышечной слабостью, гипотензией, угнетением дыхания, гипокальциемией, илеусом. Особенно чувствительны к этому действию магния недоношенные новорожденные и дети, родившиеся в состоянии гипоксии (Alderte J., 1987), у которых в первый день жизни отмечают гипермагниемию и без введения препаратов магния (Engel R., Elin R., 1970). Введение кальция глюконата немедленно может устранить эти эффекты гипермагниемии, но обычно они проходят самостоятельно.

J. Spätting, G. Spätting (1988) показали, что назначение беременным женщинам с ранним токсикозом препаратов магния (аспартат-хлорид магния 15 ммоль/сут, разделенные на 6 приемов через рот), в ранние сроки беременности, не позднее 16 нед, уменьшает заболеваемость женщин (геморрагии, преждевременные роды) и детей (меньше детей с недостаточной массой тела, детей, потребовавших интенсивной терапии после рождения). Вместе с тем С. Lamm и соавт. (1988) сообщили о двух детях с врожденным рахитом, матерям которых длительно, со II триместра беременности, для токолиза вводили магния сульфат.

Этанол снижает секрецию окситоцина задней долей гипофиза,

реакцию гладких мышц матки на ионы кальция и пр., что приводит к подавлению преждевременных сокращений примерно в 60% случаев (от плацебо в 16% — A. Fuchs, F. Fuchs, 1981), т. е. несколько меньше, чем от β -адреномиметиков.

Введение этанола может вызвать у матери головную боль, тошноту, даже рвоту (поэтому перед его вливанием рекомендуют вводить противорвотные средства, например церукал), а также увеличение частоты сердечных сокращений и снижение как систолического, так и диастолического АД. Отчасти это может быть следствием возникающего у нее лактатацидоза. Названные изменения в функции сердечно-сосудистой системы выражены несколько меньше, чем от салбутамола. Эйфории обычно не отмечают. Этанол сравнительно легко проникает через плаценту, но лишь через 60 мин после внутривенного введения матери его концентрация в крови, взятой из сосудов кожи головы ребенка, и в крови матери становится одинаковой. Равновесие сохраняется долго, особенно при проведении поддерживающей терапии. Если ребенок родится через 6—8 ч после прекращения введения этанола, то в его крови концентрация может быть даже выше, чем у матери, так как сказывается медленная элиминация препарата (Nation B., 1980). У такого новорожденного можно отметить угнетение ЦНС, тенденцию к мышечной слабости, иногда угнетение дыхания. Если у матери был лактатацидоз, то у новорожденного может быть выраженное угнетение ЦНС. У детей, родившихся позднее, особых изменений в состоянии не обнаруживают. Однако при последующей оценке течения периода новорожденности отмечают более частое возникновение СДР и более высокую летальность у детей (табл. 8), особенно при рождении их с низкой массой тела.

Кроме того, обнаружено, что этанол угнетает интенсивность и скорость сокращений мышечных волокон миокарда плода и этим способствует развитию у него сердечной недостаточности (Harris N., 1982).

Если мать длительно употребляла алкогольные напитки, то у новорожденного могут развиваться явления «лишения» (повышенная возбудимость, нарушения дыхания, тремор, судороги), а также гипогликемия, геморрагии из-за нарушения свертывания крови.

Антикальциевые препараты — также обладают способностью угнетать сокращения матки, так как тормозят поступление Ca^{2+} в клетки миометрия по медленным кальциевым каналам. Они угнетают и сокращения матки, вызванные простагландинами и окситоцином в любые сроки беременности. Однако пока к применению этих препаратов относятся с большой осторожностью, так как еще недостаточно исследовано их влияние на плод и новорожденного. Полагают, что из всей большой группы этих средств наиболее приемлем для акушерства **нифедипин**, меньше всех нарушающий деятельность сердца (Хоукинс Д. Ф., Хиллиер К., 1987).

A. Kaul и соавт. (1985) сообщили об успешном применении нифедипина (по 20 мг 3 раза в день) у женщины (с повторными абортами в анамнезе) с угрозой прерывания беременности на 23-й неделе. До этого ей безуспешно назначали β -адреномиметик (тербуталин) по 5 мг каждые 4 ч.

Антигипертензивные средства (АГТС). Помимо специфических АГТС, у женщин с гипертензией или с поздним токсикозом беременных приме-

Таблица 8. Сопоставление частоты СДР и летальности у новорожденных от матерей, получавших и не получавших этанол для подавления преждевременных родов (Fuchs A. B., Fuchs F., 1981)

Масса тела при рождении, г	СДР**		СДР*		Летальность	
	Этанол	Контроль	Этанол	Контроль	Этанол	Контроль
500—2000	25/41— (61)	18/41— (44)	13/17— (76)	4/17— (23)	13/41— (32)	7/41— (17)
2001—3000	8/124— (6,4)	2/124— (1,6)	2/14— (14)	0/14— (0)	1/124— (0,8)	0/124— (0)

Примечание: в числителе число больных или умерших, в знаменателе — число наблюдений; в скобках (%...);

* — дети родившиеся в течение 0—12 ч после прекращения вливания этанола; ** — через 12 ч и больше.

няют уже названные выше фенobarбитал, сибазон, магния сульфат.

Апрессин (гидралазин) может эффективно снизить повышенное АД у матери и улучшить маточно-плацентарный кровоток. После внутривенного введения эффект развивается достаточно быстро и сохраняется несколько часов. У некоторых рожениц может вызвать тахикардию, нарушения функции желудочно-кишечного тракта со рвотой. Его рекомендуют назначать вместе с β-адреноблокаторами. На плод и новорожденного отрицательного влияния не оказывает. Однако *in vitro* обнаружено повреждение плаценты, и при длительном его приеме отмечена задержка роста плода. Допускают, что она возникает при наличии предшествовавшей недостаточности плаценты.

Метилдофа — достаточно широко используется для снижения повышенного АД у беременных женщин (Voto J. et al., 1987). Д. Ф. Хоукинс (1987) подчеркивает, что метилдофа — единственный препарат, который улучшает прогноз для плода при эссенциальной гипертензии у матери. Он не снижает минутный объем крови, почечный и маточный кровоток. При его использовании не обнаруживают задержки роста плода или иного неблагоприятного действия на него и новорожденного, хотя при введении его в 16—20 нед беременности окружность головы детей была меньшей, чем в контрольной группе. Не выявлено изменений в состоянии детей на протяжении 4 лет после рождения. Даже их психомоторное развитие было лучше, чем у нелеченных детей. Следует все же отметить, что период его полувыведения у новорожденного в 10 раз больше, чем у матери; метилдофа, при введении его незадолго до родов, сохраняется в сыворотке крови ребенка до 5-го дня жизни. В эксперименте на животных показано, что он снижает содержание катехоламинов в тканях плода, а следовательно, их участие в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза в ответ на родовую стресс (Harris W., 1982). Тем не менее отрицательного влияния на функцию сердечно-сосудистой системы человеческого плода и новорожденного не отмечено. В. Бэннер (1987) допускает, что малое его влияние на АД плода и новорожденного (концентрация препарата в крови матери

и ребенка обычно сходная) является следствием недостаточного развития α -адренорецепторов в этот период жизни (образующийся в организме из метилдофа метилнорадреналин влияет на центральные α_2 -адренорецепторы и этим вызывает антигипертензивный эффект).

Все же прием матерью метилдофа может вызвать у ребенка положительную реакцию Кумбса, но без гемолитической анемии. Нельзя беременным назначать и слишком высокие его дозы: прием препарата 2 г/сут и выше может вызвать кишечную мекониальную непроходимость у недоношенных и незрелых новорожденных (Хоукинс Д. Ф., Хиллиер К., 1987).

β -Адренолитические средства — анаприлин (индерал-обзидан), пиндолол (вискен), надолол, талинолол (корданум) — активно снижают повышенное АД (так как уменьшают силу и частоту сердечных сокращений, а следовательно, и МОК, секрецию ренина почками (и в связи с этим образование ангиотензина II и альдостерона), задержку натрия и воды в организме, ОЦК, возбудимость ЦНС. Устраняя артериальную гипертензию, β -адреноблокаторы восстанавливают нормальный кровоток в аорте, сосудах почек плода (Rasmussen K., 1987), улучшая этим его гемодинамику и внутриутробное развитие.

Однако беременных, длительно получающих анаприлин, относят к группе риска (Harris W., 1982). Назначать препарат следует осторожно, так как иначе он может привести к снижению массы плаценты, внутриутробной задержке роста плода, к постнатальной гипогликемии, гипокальциемии, дыхательной депрессии, брадикардии. Г. Хитценберг (1987) считает, что β -блокаторы можно использовать для лечения артериальной гипертензии у беременной, но необходимо тщательное наблюдение за новорожденным, особенно в первые 3 дня после рождения, с регистрацией у него уровня сахара в крови, частоты сокращений сердца и дыхания.

В. Бэннер (1987) считает, что анаприлин может быть использован только в тяжелых случаях, когда существует угроза жизни матери, а другие препараты не дают эффект. Он отдает предпочтение кардиоселективным β -блокаторам (типа талинолола), которые плохо проникают к плоду и мало на него влияют. О предпочтительном использовании кардиоселективных β -блокаторов пишут и другие авторы (Harris W., 1983).

Женщинам, получавшим β -адренолитические средства, абсолютно противопоказана в родах регионарная (спинальная, перидуральная, парацервикальная) анестезия, поскольку возрастает опасность гипотензии. Нельзя назначать и антикальциевые препараты типа верапамила (изоптина), так как велика опасность развития резкой слабости сердечной деятельности.

Октадин (гуанетидин) беременным не рекомендуют назначать, так как он вызывает ортостатическую гипотензию и снижает МОК у матери, ухудшая этим фетоплацентарный кровоток. Описаны случаи паралитического илеуса у новорожденных.

Резерпин иногда назначают беременным (Бенедиктов Н. И. и др., 1988). Однако это очень опасно для плода и новорожденного. Он снижает содержание катехоламинов во всех тканях плода, ограничивая этим поддерживающую роль реакции сердечно-сосудистой системы новорожденного на родовой стресс. Резкое снижение уровня катехоламинов

в ЦНС приводит к длительному ее угнетению (проявляющемуся в нарушениях дыхания, сосания, в сонливости, снижении температуры тела). Кроме того, резерпин увеличивает освобождение гистамина, что приводит к набуханию слизистой оболочки носа и затруднению носового дыхания у ребенка, повышению секреции кислого желудочного сока. Поэтому большинство акушеров считают резерпин малопримемлемым для лечения беременных женщин с высоким АД.

Нитраты. Нитроглицерин иногда используют путем внутривенного введения (в дозе от 32 до 220 мкг/мин). Он хорошо снижает АД и улучшает фетоплацентарный кровоток, не снижая при этом АД у плода и новорожденного.

Натрия нитропруссид — сильное, быстродействующее антигипертензивное средство, назначаемое внутривенно капельно. После отмены эффект в течение 5 мин исчезает, поэтому отмену надо производить постепенно. Беременным его вводят только в очень тяжелых случаях. Так, М. Yehia и соавт. (1987) применили его — 1,7 мкг/(кг·мин) — у беременных с тяжелой гипертензией и отеком легких, не поддававшимся терапии другими средствами. АД у этих женщин снизилось до нормы, никаких осложнений не возникло. Показатель Аппар на 5-й минуте у новорожденных был 7—9, никаких нежелательных влияний на них авторы не отметили.

Однако нитропруссид следует рассматривать как резервное средство и не назначать без особой необходимости. В организме он подвергается биотрансформации, превращаясь в цианиды и тиоцианат, которые легко проникают через плаценту и при неблагоприятных условиях (например, при нарушении выделительной функции почек) могут накопиться и вызвать интоксикацию у плода и новорожденного (Бэннер В., 1987).

Диазоксид — производное тиазидов — иногда назначают внутривенно — медленно (по 500 мг) при гипертоническом кризе (наиболее эффективно в сочетании с фуросемидом). Однако он угнетает сокращение матки, поэтому предпочтительнее его применять у женщин, у которых производят кесарево сечение. Кроме того, он проходит через плаценту и, угнетая секрецию инсулина, может вызвать у новорожденного состояние гипергликемии, требующее назначения инсулина.

Каптоприл противопоказан беременным женщинам. Описаны случаи тяжелых нарушений функции почек у новорожденных, матери которых получали этот препарат в связи с тяжелой артериальной гипертензией, не поддававшейся лечению другими препаратами (Plouin P., Tchobronsky S., 1985). Так, G. Guignard и соавт. (1981) сообщили о женщине, которой на 26-й неделе беременности назначили каптоприл. Через 2 нед у нее исчезла амниотическая жидкость. На 29-й неделе беременности произвели кесарево сечение и извлекли плод. У ребенка была анурия, длившаяся 7 дней и приведшая его к смерти. На секции отмечено нормальное развитие почек и мочевыводящих путей, но геморрагии в корковый и мозговой слои почек. Есть и другие сообщения об олиго- и анурии у новорожденных, рожденных женщинами, получавшими каптоприл.

Из экспериментов на животных известно, что каптоприл прекрасно проникает через плаценту (Ita C. et al., 1987), ухудшает маточный и фетоплацентарный кровоток (вероятно, из-за подавления синтеза простаглан-

динов) (Ferris T., Neir E., 1983), снижает АД (систолическое и диастолическое) у плода на 48 ч, в то время как у матери оно снижается всего на 8 ч.

Клофелин — центральный α -адреномиметик (Coen G. et al., 1985) — эффективно снижает повышенное АД у беременных (Fievet E. et al., 1987). Однако появились сообщения о явлениях отмены препарата у новорожденных — подъем АД, сохраняющийся от нескольких часов до нескольких дней после рождения. Так, M. Boutrou и соавт. (1987) наблюдали группу из 5 новорожденных, матери которых получали клофелин (клонидин, гемитон) по 0,3—0,45 мг/сут. У 3 из этих 5 детей отметили повышение АД выше 100 мм рт. ст. между 12 и 60 ч после рождения. В течение 3 сут у них АД было выше, чем у 10 новорожденных контрольной группы.

Ганглиоблокаторы (бензогексоний, пентамин и пр.) акушеры используют (часто в комбинации с промедолом и пипольфеном), но осторожно, так как, снижая АД у матери, они могут ухудшить маточно-плацентарный кровоток. Описаны случаи смерти плода в связи с внутриутробной гипоксией, а также из-за паралитического илеуса у матери и плода. Зарубежные акушеры эти препараты не применяют.

Антикоагулянты. Назначение антагонистов витамина К (типа неодикумарина, фенилина) во II и III триместре беременности приводит к нарушению развития ЦНС примерно у 3% новорожденных. У них отмечают атрофию зрительного нерва (12%), глухоту (12%), задержку умственного и общего развития (31%), судороги (4%), микроцефалию (Hill J., Kleinfeld F., 1984). J. Hall и соавт. (1980) проанализировали исходы 423 беременностей, во время которых женщины получали антикоагулянты — антагонисты витамина К. Шесть из них закончились абортми или мертворождением, в 29 случаях диагностировали варфариновую эмбриопатию; 2/3 детей к моменту рождения были нормальными. Катамнестическое наблюдение за третьей группой не было закончено.

Отклонения в развитии ЦНС, вероятно, являются следствием механизма действия этих антагонистов, нарушающих участие витамина К в биохимических процессах. Как известно, основное значение этого витамина состоит во включении остатка γ -карбоксиглутаминовой кислоты в различные протеины, приобретающие тогда свойство связывать Ca^{2+} . Последнее необходимо не только для активности компонентов системы свертывания крови, но и для функционирования различных тканей, ЦНС.

Гепарин — крупномолекулярное вещество с молекулярной массой около 1000 дальтон, он не проникает через плаценту и поэтому прямо на плод не влияет, не оказывает и прямого тератогенного действия. Однако его трудно дозировать беременным женщинам из-за индивидуальных особенностей фармакокинетики и реакции на него. При обычных введениях (под кожу или внутримышечно) стандартной дозы можно получить недостаточный или избыточный эффект. В упомянутой выше работе J. Hall и соавт. (1980) отметили, что использование у беременных гепарина приводит к большей перинатальной, неонатальной (36%) и материнской смертности (12%), чем от антагонистов витамина К. Последние, однако, больше вызывают эмбриопатий и нарушений развития ЦНС. Всего из 423 беременных, получавших антагонисты витамина К, и 135 беременных, получавших гепарин, нормально беременность закончилась в 67% случаев. Таким обра-

зом, и гепарин нельзя считать безопасным антикоагулянтом для беременных, их плодов и новорожденных.

Мочегонные экстренного действия применяют у женщин с эклампсией для профилактики или устранения отека мозга.

Фуросемид вызывает очень быстрый эффект, который возникает после внутривенного введения через 5 мин и длится 2—3 ч.

Следует, однако, отметить, что он быстро проходит через плаценту, вызывая у плода снижение ОЦК и гипокалиемию. В крови из вены пуповины его можно обнаружить в концентрациях, равных таковым у матери. Если роды завершились вскоре после введения препарата, то концентрация фуросемида в крови новорожденного может быть даже выше, чем у матери. Период полуэлиминации фуросемида, попавшего к плоду через плаценту, равен $33,8 \pm 26$ ч, и он находится в обратной зависимости от величины гестационного возраста: чем менее доношен ребенок, тем больше у него период полувыведения препарата. В связи с этим у недоношенных детей чаще встречаются нежелательные эффекты, заключающиеся в повышенном выведении воды и натрия, в развитии дегидратации, требующей дополнительных вливаний жидкости. Здесь уместно добавить, что фуросемид повышает нефротоксичность аминогликозидных антибиотиков, а также может привести к гиперурикемии плода (Giacoia G., Jaffe S., 1987).

M. Lindheimer, A. Kztz (1989), анализируя патофизиологические основы преэклампсии, подчеркивают, что у женщин с этой патологией имеет место снижение ОЦК. Поэтому введение им мочегонных не только не показано, но и опасно.

Этакриновая кислота (урегит) также вызывает очень быстрый и сильный мочегонный и противоотечный эффект. Фармакокинетика ее у роженицы, плода и новорожденного пока не исследована, но и она у матери может снизить ОЦК, а у новорожденного вызвать интенсивный мочегонный эффект и обезвоживание. Одновременное назначение матери этакриновой кислоты и фуросемида может привести к ототоксическому действию на плод.

Гипотиазид так же, как урегит, в начале своего диуретического действия у беременной может привести к острому снижению кровотока в плаценте. У новорожденных, матерям которых незадолго до родов назначали гипотиазид, нередко отмечают гипонатриемию и гипокалиемию, реже — тромбоцитопению. Тиазидовые диуретики могут снижать экскрецию эстриола у беременной.

Сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин) легко проникают через плаценту к плоду, создавая в сыворотке его крови концентрацию, равную 50% и более от таковой в крови матери. Однако в сердце, печени, мышцах плода до 16 нед их практически не удается обнаружить (Allonen M. et al., 1976), а у плода до 22 нед дигоксин содержится в миокарде в таких же концентрациях, как и в сыворотке крови (Saarikoski S., 1976), т. е. миокард незрелого плода (и другие его ткани) практически не концентрирует сердечные гликозиды. Вероятно, в этот период онтогенеза еще не созрели соответствующие места связывания (предназначенные для эндогенных дигоксиподобных веществ). Поэтому до названного срока беременности сердечные гликозиды не оказывают на плод никакого влияния. Они не обладают и тератогенным свойством. В конце беремен-

ности названные гликозиды уже влияют на деятельность сердца плода. Поэтому их используют для ликвидации у него суправентрикулярных аритмий. При этом следует учесть, что продолжительность действия гликозидов у плода будет больше, чем у матери, так как их концентрация в крови плода поддерживается поступлением из амниотической жидкости, в которой их содержание может быть выше, чем в крови матери. Поэтому для воздействия на сердце плода можно назначать матери дигоксин в небольших дозах, не оказывающих на нее неблагоприятного действия (Harris W., 1982). М. Moulin и соавт. (1983) применили для ликвидации тахикардий у плода дигоксин, назначая его матери в первый день лечения по 0,01 мг/кг 2 раза (через 12 ч), а затем в этой же дозе 1 раз в сутки. Дигоксин давно применяют для ликвидации сердечной недостаточности у беременных, не вызывая никаких нежелательных эффектов у новорожденных, хотя при использовании матерью токсических доз дигоксина описаны случаи гибели плода (Sherman L., Locke R., 1960).

Средства, улучшающие маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровоток. С и г е т и н — синтетический эстрогенный препарат, способный увеличить маточно-плацентарный кровоток. Его используют для лечения угрожающей или развившейся внутриутробной гипоксии. Внутривенное введение 2 мл 2% раствора сигетина улучшает деятельность сердца у плода. После его применения уменьшается процент детей, родившихся в гипоксии. Никакого отрицательного влияния на мать, плод и новорожденного не обнаружено (Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н., 1978). Появились сообщения о положительных результатах совместного назначения беременным сигетина с партусистеном (Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г., 1982).

Э у ф и л л и н через 10 мин после внутривенного введения роженице вызывает улучшение маточно-плацентарного кровотока, устраняет явления гипоксии у плода. У него повышаются парциальное давление кислорода и рН в артериальной крови, а парциальное давление углекислоты снижается. Все это благоприятно сказывается на состоянии плода и новорожденного. Эуфиллин назначают и для профилактики неблагоприятного влияния кислорода на гемодинамику в фетоплацентарной системе (Гармашева Н. Л., Константинова М. И., 1978). Уже несколько лет его назначают для стимуляции синтеза сурфактанта в легких плода (см. гл. 6).

От однократного введения эуфиллина нежелательных эффектов у плода и новорожденного не отмечено, хотя он и может несколько ослабить сокращения матки. При повторном же приеме эуфиллина, например, женщиной с приступом бронхиальной астмы, развившимся в родах, в крови пуповины, а затем и в крови новорожденного (даже через 52 ч) обнаруживают существенные концентрации, которые могут оказаться достаточными, чтобы вызвать у некоторых новорожденных тахикардию (170—180 уд/мин), рвоту, гипервозбудимость, опистотонус, затруднения дыхания и даже судороги (Yeh T., Pildes R., 1977).

Из сказанного следует, что к назначению эуфиллина (препарата, содержащего 80% теофиллина) следует относиться с осторожностью, не забывая, что это препарат с небольшой шириной терапевтического действия (см. гл. 6).

Д и п и р и д а м о л (курантил) не только улучшает кровоток (см. гл. 11), но и способствует накоплению гликогена в тканях. Его внутривен-

ное введение (сначала 30 мг одномоментно, а затем в виде капельной инфузии в дозе 1 мг/мин до конца родов) женщине с нефропатией улучшает состояние плода, устраняя признаки внутриутробной гипоксии. Отрицательного влияния на плод и новорожденного не отмечено.

АТФ и кокарбоксилаза, по данным Н. Л. Гармашевой и Н. Н. Константиновой (1978), оказывают благоприятное влияние на состояние плода и новорожденного при введении женщине с нарушением фетоплацентарного кровотока.

Ксантинола никотинат (комплаин, ксавин) способен не только улучшить маточно-плацентарный кровоток, но и снизить повышенное АД у матери. После внутримышечного введения 2 мл препарата эффект развивается достаточно быстро. Отрицательного влияния на плод не отмечено.

Пирацетам начали применять у рожениц для нормализации сократительной способности матки как при повышении, так и при снижении ее. Уменьшается длительность затянувшихся патологических родов, рождается больше детей с высокими показателями по шкале Апгар, снижается процент родов кесаревым сечением (Elera J. et al., 1980). Пирацетам благоприятно влияет на функцию ЦНС плода и новорожденного (см. гл. 7).

Антигипоксанты. Гутимин — синтетический препарат, повышающий устойчивость к гипоксии. Вводят его внутривенно или внутримышечно в виде 10% раствора, в дозе 10—15 мг/кг, в конце периода раскрытия и в период изгнания у женщин с патологией беременности. По наблюдениям Ю. В. Цвелева (1973), использование гутимина снижает процент детей с низкими показателями по шкале Апгар в первые минуты после рождения, интранатальную и постнатальную смертность в большей степени, чем триада профессора А. П. Николаева.

Противоинфекционные средства. Многие противоинфекционные средства легко проникают в плаценту и через нее к плоду. Так, в ворсинках хориона обнаруживают 10—20% введенного матери количества большинства антибиотиков, а к концу беременности в плаценте — 20—30% введенной дозы. Через плаценту к плоду особенно легко проникают сульфаниламидные препараты (87% дозы), затем ампициллин, карбенициллин, метициллин, фурадонин, гентамицин, канамицин, стрептомицин, тетрациклин (около 50% введенной дозы), несколько меньше (10—50% введенной матери дозы) — цефалотин, левомицетин, колистин, оксациллин, бензилпенициллин; еще меньше (10% введенной матери дозы) — диклоксациллин, эритромицин, клиндамицин (Мацуда С., 1987). Попавшие к плоду противоинфекционные средства (как и другие вещества) могут выводиться его почками в околоплодную жидкость, из которой вновь попадают к плоду, чем и поддерживается их концентрация в его крови и тканях.

Проникновение противоинфекционных средств зависит от многих обстоятельств: срока беременности, состояния здоровья беременной женщины, особенно от функционирования ее почек. При позднем токсикозе беременных и при иной патологии почек противоинфекционные средства накапливаются в организме матери, создают в плазме ее крови, а следовательно, и в плазме крови ее плода более высокие концентрации, что способствует отрицательному воздействию на него.

Т а б л и ц а 9. Противомикробные средства, оказывающие повреждающее действие на плод (Macuda S., 1987)

Лекарственный препарат	Эффекты	
	в экспериментах на животных	у человека
Пенициллин	(Использовавшийся совместно с сульфаниламидами). Деформация конечностей, разрыв стенки живота, микрофтальмия, гидронефроз	Желтуха
Стрептомицин	Деформация глаз, потеря слуха, повреждение печени, почек; гипоплазия почек, гидронефроз	Потеря слуха
Канамицин	Потеря слуха, гипоплазия почек	Потеря слуха, повреждение почек
Левомецетин	Анофтальмия, гидронефроз, снижение массы тела, увеличение числа случаев гибели плодов	Серый синдром, повреждение печени, тромбоцитопения
Тетрациклин	Деформация конечностей, повреждение печени и почек, снижение массы тела, увеличение числа случаев гибели плодов, разрыв стенки живота, гидронефроз Нарушение развития лимфоидной ткани*	Повреждение печени и почек, несовершенный остеогенез, желтые зубы, повышение внутричерепного давления, гипербилирубинемия, гемолиз
Рифампицин, новобиоцин	Тератогенное действие	
Производные эритромицина и олеандомицина	Снижение массы тела, повреждение печени	Желтуха
Сульфаниламиды	Замедление внутриутробного роста, деформация глаз, черепно-мозговая грыжа, деформация зубов и черепа, увеличение числа случаев гибели плодов	Гипербилирубинемия, анемия, желтуха, катаракта, нарушение функции печени и почек

* По данным Т. Б. Петровой (1984) и Т. Н. Савицкой (1984).

Клиническими наблюдениями выявлена группа антибиотиков, представляющих опасность для человеческого плода и потому противопоказанных во время беременности (табл. 9).

Т е т р а ц и к л и н ы образуют комплексные соединения с Са, накапливаются в костной ткани, закладках зубов, нарушая их развитие.

Кроме того, они вызывают жировой гепатоз, нарушают синтез белка из-за угнетения триптофанпероксидазы. Они опасны и для беременной женщины, так как могут вызвать токсическую жировую дистрофию печени. Возникновение этого осложнения особенно вероятно при наличии у жен-

щины токсикоза беременных или нарушения выделительной функции почек по другим причинам.

Аминогликозидные антибиотики (стрептомицин и канамицин) могут нарушать функцию слухового и вестибулярного нервов у плода, приводя в дальнейшем к снижению слуха. Центр по контролю болезней США (ЦКБ) проанализировал катамнез 203 детей, матери которых во время беременности получали стрептомицин и у 6 детей диагностировал разную степень потери слуха и поражение вестибулярного нерва (Snider D., 1980). Канамицин обладает и нефротоксическим эффектом для плода.

В этом же докладе ЦКБ указано, что противотуберкулезные препараты (этамбутол, этионамид, изониазид, рифампицин) не обладают тератогенным свойством, но у детей матерей, принимавших их во время беременности, достоверно повышена частота энцефалопатий.

Хотя эритромицин не обладает тератогенным свойством, но он может из-за накопления в печени плода увеличить риск гипербилирубинемий.

Противогрибковые препараты (нистатин, миконазол), применяемые местно у беременной женщины в связи с кандидозом родовых путей, никаких отрицательных влияний на плод не оказывает, в то же время безопасность внутривенного введения противогрибковых препаратов (амфотерицин В и др.) не установлена. Согласно литературным данным, пенициллины и цефалоспорины ни тератогенностью ни фетотоксичностью не обладают.

Из противомаларийных средств для плода наиболее опасен хинин, быстро проникающий к плоду и увеличивающий риск врожденных пороков глаз, ушей, сердца, почек, конечностей при назначении в первые месяцы беременности. При лечении матери хинином во вторую половину беременности он приводит у многих детей к тромбоцитопении, гидроцефалии, в дальнейшем — задержке как физического, так и умственного развития, глухоте. Такие противомаларийные препараты, как хлорохин и плаквенил, считаются нетератогенными (Marx S., 1985).

Из синтетических противоифекционных средств беременным противопоказаны сульфаниламидные препараты, так как велика опасность возникновения и у плода, и у новорожденного гипербилирубинемии с последующей билирубиновой энцефалопатией. Совершенно недопустимо применение у беременных бактрима (бисептола) и других комбинированных препаратов, содержащих триметоприм (Мацеев Т., 1985), который нарушает использование фолиевой кислоты в организме, тормозя образование тетрагидрофолиевой кислоты, а следовательно, синтез нуклеиновых кислот и белков в развивающихся тканях плода, в том числе в мозговой и кроветворной тканях.

Налидиксовую кислоту применяют у беременных, так как не обнаружено нежелательных эффектов от нее ни у плодов, ни у новорожденных, хотя некоторые авторы (Мацеев Т., 1987) рекомендуют воздерживаться от ее назначения в I триместре.

Фурадонин используют во время беременности обычно без очевидного вреда для плода и новорожденных. Х. Штамм (1987) рекомендует все же не назначать его беременным, так как у новорожденных отмечены гемолиз, возникновение телец Гейнца-Эрлиха и гипербилирубинемия.

Т. Маццеи (1987) не рекомендует назначать его в I триместре.

Метронидазол эффективно подавляет простейших, в том числе трихомонад, инфицирующих половые пути беременных женщин. В связи с этим его широко применяют в акушерстве. Метронидазол легко проникает через плаценту. Так, М. Karhunen (1984) исследовал его содержание в сыворотке крови беременных женщин (до 3 мес гестации), в их плаценте и в тканях эмбрионов после внутривенного введения в дозе 500 мг. Через 1 ч в сыворотке крови матери его концентрация была равна $13,6 \pm 0,6$ мкг/мл, в плаценте — $9,0 \pm 1,67$ мкг/мл (66% от уровня в крови), а в тканях эмбрионов — $3,5 \pm 0,5$ мкг/мл (27% от уровня в сыворотке крови матери).

I. Morgan (1978) использовал метронидазол (в обычных дозах по 0,25 г 2—3 раза в день) у 597 беременных женщин: у 62 в I триместре, у 284 — во II и у 251 — в III триместре. Частота рождения детей с низкой массой тела, мертворождаемости и врожденных пороков не отличалась от таковой у женщин, не получавших метронидазол. Не отмечено и отрицательного влияния на новорожденных после внутривенного введения метронидазола в конце беременности, например для профилактики инфекции после кесарева сечения (Gardo S. et al., 1984). В крови из пуповины (после внутривенного введения матери 500 мг) обнаружена концентрация метронидазола 11,74 мг/л, т. е. немного меньше, чем в крови матери, — 13,4 мг/л (Visser A., Hundt K., 1984).

Поэтому большинство авторов считают, что метронидазол безопасен и для матери, и для ее плода и новорожденного (Хоукинс Ф. Д., Хиллиер К., 1987). Все же к длительному введению препарата некоторые относятся с осторожностью (Goldman T., 1980), учитывая способность метронидазола (в дозе 0,1—2,0 г/сут) угнетать ряд ферментов (гексокиназу, глюкозо-6-фосфатазу и глутатионредуктазу) в печени человеческого плода.

Нестероидные противовоспалительные средства. В эксперименте на животных доказана возможность тератогенного эффекта ацетилсалициловой кислоты (пороки развития скелета, полидактилия), индометацина (расщелины губы и нёба) при введении их на ранних сроках беременности. У человека тератогенность салицилатов не установлена, хотя считается, что прием противоревматических доз ацетилсалициловой кислоты длительно на ранних сроках беременности в сочетании с курением матери опасен. В то же время противоревматические дозы салицилатов и индометацина, даваемые беременной длительно, могут увеличить частоту мертворождений, олигогидроамниона, рождения детей с низкой массой тела и риск неонатальной смертности (Вислицкий Л., 1987; Peterson R., 1983). Салицилаты, индометацин в терапевтических дозах, назначенные в последнюю неделю перед родами, могут удлинить время родов, увеличить риск развития у ребенка геморрагических осложнений, легочной гипертензии, олигурии и даже почечной недостаточности (Rumack C. M. et al., 1981).

Начиная с 1983 года, в Англии, а далее в других странах, стали применять низкие дозы аспирина (ацетилсалициловой кислоты) для лечения гестозов, угроз прерывания беременности (Lubbe W. F. et al., 1983; Wallenberg H. C. S. et al., 1986; Elder M. G. et al., 1988]. Аспирин в дозе 50—75 мг/сут (около 1—2 мг/кг-сут), тормозя синтез тромбксана A_2 , не изменяет синтеза простаглицина и других сосудорасширяющих и тормозящих агрегацию тромбоцитов простагландинов. Это приводит к улучшению рео-

логических свойств крови, кровотока в плаценте, резко уменьшает выраженность маточно-плацентарной недостаточности, гипоксии плода. Аспирин дают длительно — несколько месяцев. Каких либо осложнений, в том числе увеличения частоты геморрагического синдрома, у новорожденных не отмечено. И все же считается, что за 2 недели до родов аспирин надо отменить. Противопоказано лечение аспирином женщинам с геморрагическими диатезами, особенно наследственными тромбоцитопатиями.

Лекарственные средства из разных групп. К а л и я й о д и д входит в состав микстур для отхаркивания. Всасываясь, он повышает уровень йодидов в плазме крови, что тормозит освобождение гормонов щитовидной железы и у женщины, и у плода. В результате может родиться ребенок с зобом, выявляемым в первые 2 нед жизни. Зоб свидетельствует о гипотиреозе, отрицательно влияющем на постнатальное развитие ребенка, особенно его ЦНС. К тому же зоб может нарушать дыхание, так как сдавливает трахею. Рентгеноконтрастирующие вещества, содержащие йод (кардиотраст, йодотраст, йодамид, билитраст и пр.), могут вызывать аналогичный эффект.

Радиоактивный йод, назначенный беременной женщине с тиреотоксикозом после II триместра, может привести к развитию гипотиреоза у новорожденных и у некоторых из них нарушить в последующие годы умственное развитие (Hill R., 1978).

Антигистаминные средства. Д и м е д р о л назначают в качестве противоаллергического и противорвотного средства. Прием матерью незадолго до родов 150 мг димедрола может привести к возникновению у ребенка генерализованного тремора и поноса через несколько дней после рождения. Известно, что тремор и другие гиперкинезы — типичные явления интоксикации димедролом. При длительном приеме матерью димедрола у ребенка могут развиваться явления «лишения» (беспокойство, повышенная возбудимость, судороги).

Ц и м е т и д и н (H_2 -гистаминолитик) назначают для снижения секреции и кислотности желудочного сока у женщин перед выполнением операции кесарева сечения, чтобы избежать регургитации и попадания желудочного сока в дыхательные пути, т. е. для профилактики рефлкса Мендельсона. Препарат существенно снижает объем желудочного сока у женщин, а также его кислотность и у матери, и у ее новорожденного (Ostheimer G. et al., 1982). В литературе есть указания на возможность ухудшения ответа плода на стресс под влиянием пренатального лечения циметидином.

Циметидин легко проникает через плаценту, создавая в плазме крови плода концентрацию, составляющую примерно половину от таковой в плазме крови матери, колеблясь от 10% до 80% в зависимости от времени, прошедшего между приемом препарата и рождением ребенка.

Следует, однако, обратить внимание акушеров и педиатров на появившиеся сведения о том, что циметидин обладает антиандрогенным свойством (блокируя соответствующие рецепторы) (Funder J., Mercer J., 1979). В эксперименте показано, что пренатальное воздействие циметидином приводит к гипогонадизму взрослых самцов, нарушая их сексуальное поведение (Anand S., Van Thiel D., 1982), о последствиях действия на человеческий плод пока сведений нет, но названные экспериментальные данные

требуют осторожности в его применении акушерами и педиатрами.

Здесь следует подчеркнуть, что циметидин угнетает активность цитохрома Р-450 в печени и этим нарушает метаболизм ряда лекарственных средств (лидокаина, анаприлина, дифенина, диазепамы, теофиллина, антикоагулянтов типа дикумарина). Р. Dailey и соавт. (1988) отметили увеличение почти вдвое концентрации лидокаина в крови женщин, получивших циметидин перед перидуральной анестезией; концентрация лидокаина в крови новорожденных тоже была выше обычной. Р а н и т и д и н такого эффекта не вызвал.

Лечение циметидином язвенной болезни у матери в последнем триместре беременности может привести к недонашиванию беременности, транзиторной печеночной дисфункции у новорожденного.

А тр о п и н и алкалоиды белладонны, назначенные в большом количестве, могут привести к тахикардии плода. Атропин, введенный в родах в дозе 0,01 мг/кг (внутривенно или внутримышечно) уже через 5 мин повышает частоту сердечных сокращений плода, персистирующую в течение часа. Концентрация атропина в пуповинной крови составляет 24—87% от уровня его у матери (Onen I., 1979; Kanto J., 1981).

Вливание растворов глюкозы и солей роженице может повлиять на водно-солевой и другие виды обмена новорожденных, их адаптацию к новым условиям жизни.

Так, вливания растворов, не содержащих натрия хлорид, могут привести к гипонатриемии плода и новорожденного. Например, инфузия 5% раствора глюкозы матери (с целью предотвращения гипогликемии или устранения ацидоза у нее и у плода) приводит к быстрому поступлению натрия из крови плода к матери, а от нее к плоду — воды. Развившаяся гипонатриемия у новорожденного может проявиться гипотензией, бледностью, ухудшением аппетита. Вливание гипертонического раствора глюкозы может привести к гипергликемии плода и новорожденного (сопровождающейся обезвоживанием), с последующей гиперинсулинемией и гипогликемией, сохраняющейся у новорожденного несколько часов после рождения. Если у такого плода по каким-либо причинам недостаточно снабжение кислородом, то интенсивный метаболизм глюкозы может привести к избыточной продукции углекислоты и лактата, т. е. к возникновению фетальной ацидемии (Hill L., Kleinberg F., 1984; Sieber F. et al., 1987). В то же время нельзя и допускать развития эпизодов гипогликемии, особенно во II триместре беременности, у женщин, страдающих сахарным диабетом, так как при этом отмечено увеличение числа детей с СДР (Berk M. et al., 1987). Известно, что инсулин тормозит синтез сурфактанта в легких.

Вливание щелочных растворов (натрия гидрокарбоната и трисамина) иногда производят для профилактики ацидоза у матери и плода. Если ацидоз у них был, то вливание этих растворов ликвидировало его, увеличивает маточно-плацентарный кровоток, исправляя КОС и АД и у матери, и у плода. Вливание же избыточных количеств названных препаратов вызывает алкалоз, что снижает маточно-плацентарный кровоток и сдвигает у матери кривую диссоциации оксигемоглобина влево, т. е. ухудшает транспорт кислорода тканям (Cosmi E. et al., 1983).

Лекарственные средства, способные вызывать поведенческий тератогенез. Помимо морфологически выраженного тератогенеза, все больше

внимания к себе привлекает «поведенческий тератогенез». Он заключается в нарушении поведения, интеллекта, памяти и пр. в постнатальной жизни человека, пренатально подвергнутого воздействию ксенобиотиков, в том числе лекарств, после завершения органогенеза и дифференцировки тканей. У человека трудно установить зависимость между ненормальным поведением, неполноценным интеллектом и приемом каких-либо лекарств матерью во время беременности, хотя есть достоверные наблюдения о нарушении поведения и интеллекта у детей алкоголичек и наркоманок (особенно употребляющих героин и метадон). В эксперименте же на животных установить такую зависимость сравнительно легко. Поскольку развитие ЦНС не заканчивается к концу гестационного периода и продолжается после рождения, то отрицательное воздействие на этот процесс может быть при приеме (или введении) лекарств и в конце беременности, и в неонатальном периоде. Из экспериментов на животных известен ряд препаратов, способных нарушить развитие ЦНС и вызвать явление поведенческого тератогенеза (Bárlow S., 1982).

Адреналин
Аминазин
Витамин D
Галоперидол
Дифенин
Имизин
Ипразид
Кортикостероиды
Мепротан
Морфин
Натрия бромид

Пентобарбитал
Половые гормоны
Резерпин
Ретинол
Салицилаты
Соматотропин
Диазепам
Тироксин
Туринал
Фенобарбитал
Цитостатики

У животных нарушения в поведении проявляются в ненормально медленной обучаемости — выработке условных рефлексов, взрывообразных вспышках чрезмерной активности, нарушениями социального поведения в группе и пр.

Наибольшее внимание привлекли к себе исследования с резерпином и бензодиазепинами. Резерпин вызывает тяжелые нарушения в созревании и функционировании синаптических структур в ЦНС и животных, и человека. Поэтому он противопоказан беременным даже в случаях высокой артериальной гипертензии. Бензодиазепины же до сих пор назначают беременным и роженицам. Поэтому следует привести экспериментальные наблюдения L. Weber, W. Schamahl (1983), из которых следует, что введение диазепама в конце беременности крысам нарушает связывание ГАМК со специфическими рецепторами в мозговой ткани, функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, поведение крысят, что сохраняется до взрослого возраста. Диазепам угнетает активность Na^+ , K^+ -АТФазы (Barlow S., 1982), что проявляется не сразу после рождения, а с 16-го дня постнатальной жизни. Названный фермент играет очень важную роль в энергетическом обеспечении возбудимости нервных клеток, в освобождении нейромедиаторов, росте нейронов, в поддержании нормального уровня соматотропного гормона в крови. Эти исследования о влиянии бензодиазепинов на биохимические процессы в мозговой ткани растущего организма объясняют давно отмеченные нарушения в поведении потомства

мышей, получавших бензодиазепины во время беременности.

Приведенные экспериментальные исследования (относительно не исчерпывающие всю имеющуюся по этому поводу литературу) должны привлечь к себе внимание клиницистов, так как существует много сходства не только в возникновении морфологических пороков у человека и животных, но и в поведенческих нарушениях у потомства, вызванных, например, этиловым спиртом, дифенином, метиловой ртутью и пр. (Barlow S., 1982).

Вредные факторы, используемые в быту. Курение широко распространено среди женщин детородного возраста. Многие из них продолжают курить как во время беременности, так и после нее. Основным действующим началом в листьях табака является алкалоид *никотин*, активирующий холинорецепторы в организме человека, но кроме него с дымом горячей сигареты в дыхательные пути попадают и многие другие вещества, в том числе угарный газ, ароматический углеводород бензпирен и мн. др.

Никотин быстро проникает через плаценту, создавая в плазме крови плода высокие концентрации, нередко выше таковых в плазме крови матери. У плода никотин дольше задерживается и в плазме, и в тканях, он концентрируется в его надпочечниках, сердце, почках, стенке желудка, селезенке.

После однократного выкуривания сигареты в течение $2\frac{1}{2}$ мин в плазме крови матери возрастает уровень катехоламинов, что сопровождается учащением сердечных сокращений и повышением АД, в амниотической жидкости обнаруживают повышенное содержание адреналина, норадреналина и его метаболита (3,4-диоксифенилгликол). Через 5 мин после выкуривания сигареты происходит учащение сердечных сокращений плода. В крови матери постепенно увеличивается содержание карбоксигемоглобина, появляется он и у плода. Тахикардию плода связывают и с прямым влиянием никотина на его сердечно-сосудистую систему, и с гипоксией, развивающейся из-за сужения маточных сосудов, сосудов пуповины и нарушения отдачи кислорода эритроцитами (следствие карбоксигемоглобинемии) (Harris W., 1982).

При исследовании плацент курящих женщин обнаружены некрозы в децидуальной оболочке и ишемические изменения в периферических участках плаценты. В ворсинках плаценты курящей женщины отмечены снижение числа фетальных капилляров, утолщение базальной ее мембраны, увеличение содержания коллагена в строме. Все это свидетельствует о снижении кровотока в плаценте.

В крови курящих женщин и их плодов обнаружен тиоцианат (один из метаболитов веществ, содержащихся в табаке). Отмечено существование обратного соотношения между массой ребенка при рождении и уровнем тиоцианата в крови матери и ребенка (Meberg A. et al., 1979). Наконец, в дыме табака содержится окись углерода, которая приводит к образованию карбоксигемоглобина как у матери, так и у плода. У матери обнаруживают до 4% карбоксигемоглобина, а у плода — в 2—3 раза больше. Это, естественно, нарушает транспорт кислорода к тканям, приводит к гипоксии, что нарушает развитие плода, держит его в условиях кислородного голодания, от чего особенно страдает развитие ЦНС.

Известно, что у курящих женщин дети рождаются с меньшей массой тела вследствие задержки внутриутробного развития плода. У таких детей

достоверно чаще встречаются асфиксия при рождении, гипервозбудимость и транзиторный полицитемический синдром в первые дни жизни, более высок уровень перинатальной смертности. В первый год жизни у детей курящих матерей повышен риск синдрома внезапной смерти, легочной патологии, задержки психомоторного развития и энцефалопатий (Гармашова Н. Л., Константинова Н. Н., 1985; Таболин В. А., Урывчиков Г. А., 1986; Кельмансон И. А., 1989 и др.). В эксперименте обнаружено, что введение никотина беременной крысе приводит к появлению некротизированных нейронов в продолговатом мозге и в стволе мозга у крысят (Krous H. et al., 1981). Возможно, аналогичные изменения есть и у человеческого плода, поэтому среди детей курящих женщин внезапная смерть в неонатальный период в 2 раза чаще, чем у детей некурящих женщин.

Р. Toubas и соавт. (1986) обследовали 298 детей в возрасте с 1 по 59 нед, с гестационным возрастом к моменту рождения 26—46 нед. Матери этих детей либо не курили совсем, либо курили во время беременности, но не после рождения ребенка, другие, напротив, не курили во время беременности, но начали курить после родов. Авторы регистрировали также употребление этими женщинами кофе и высчитывали количество принятого (в виде кофе, чая, шоколада) кофеина.

Авторы показали, что курение во время беременности приводит к угнетению дыхательных движений плода во время его активного сна. Это рассматривают как следствие внутриутробной гипоксии, развившейся из-за сосудосуживающего влияния никотина на сосуды плаценты, пуповины. У детей курящих женщин чаще регистрировали возникновение «центрального» апноэ. Курение матери после родов приводит к увеличению частоты «обструктивных» апноэ и к более частому инфицированию дыхательных путей ребенка. Не только активное, но даже пассивное курение приводит к задержке роста и развития плода (Bottom S. et al., 1982).

Особенно отрицательное влияние на исход беременности оказывают одновременное употребление алкоголя и курение. R. Sokol и соавт. (1980) проанализировали исход 12 000 беременностей и показали, что одно курение увеличивает риск неблагоприятного завершения беременности в 1,8 раза, одно употребление алкоголя — в 2,4 раза, одновременное же их употребление — в 3,9 раза по сравнению с контрольной группой женщин. Курение повышает в плаценте и некоторых тканях плода активность гидроксилазы ароматических углеводов, участвующей в окислении бензпирена. Активность этого фермента в плаценте разных женщин может отличаться в 70 раз. Обнаружена определенная связь между активностью этого фермента и химическим канцерогенезом (особенно в дыхательных путях курящих людей). Поэтому существует представление о том, что курение во время беременности может привести к трансплацентарному канцерогенезу (Pelkonen O., 1980).

Вдыхание дыма табака активизирует и другие ферменты в плаценте, в частности, увеличивается образование реактивных метаболитов эстрогенов — катехолэстрогенов (2- и 4-гидроксиэстрадиола). Они обладают слабой эстрогенной активностью, но угнетают катехол-ортометилтрансферазу, являясь ее субстратом. В результате задерживается метаболизм катехоламинов, удлиняются и усиливаются их эффекты (в том числе сужение сосудов). Кроме того, катехолэстрогены влияют на обмен липидов,

процессы деметилирования, снижают в плазме крови уровень гипофизарного лютеинизирующего гормона (Chao S., Juchao M., 1983).

Л. А. Безруков и соавт. (1988) подвергли изучению влияние пьянства и курения отцов на развитие детей, начиная с периода новорожденности и кончая школьным возрастом. Отмечены задержка психомоторного развития, нарушения мышления, ослабления памяти, нарушения ассоциативного мышления в дошкольном и школьном возрасте и пр. в значительно большей степени у детей от отцов, страдающих алкоголизмом.

Употребление во время беременности повышенных количеств кофеина (545,3 мг/сут) в виде чая, кофе, шоколада увеличивает частоту «центральных» и «обструктивных» апноэ у новорожденного. Известно, что длительный прием кофеина увеличивает число аденозиновых рецепторов в стволе мозга. Допускают, что попадание повышенных количеств кофеина к плоду приводит к увеличению числа аденозиновых рецепторов в мозге ребенка и он больше реагирует угнетением ЦНС на аденозин, образующийся во время гипоксии, и на его аналоги, в том числе и на кофеин. Получается парадоксальное явление: стимулятор ЦНС (антагонист аденозина) у таких детей вызывает ее угнетение. Это отчетливо продемонстрировано в опытах на животных (Lagercrantz T. et al., 1984; Smith K. et al., 1986).

В эксперименте на животных давно показано, что введение кофеина вызывает повышение уровня катехоламинов (норадреналина, адреналина) в плазме крови, а в связи с этим — сужение сосудов матки и плаценты, снижение массы плаценты. К тому же он нарушает оогенез, задерживает рост и развитие яичников.

У человека от обычных доз кофеина, принимаемых в виде чая и кофе, не отмечено каких-либо нарушений в развитии беременности и в развитии плода. Но высокие дозы кофеина, принятые как матерью, так и отцом, способны привести и к тератогенезу. Так, M. Morris, Z. Weinstein (1981) приводят данные о 16 женщинах, употреблявших по 600 мг и больше кофеина в день. У 8 из них беременность закончилась спонтанным абортom, у 5 — мертворождением, 2 родили недоношенных детей (живых) и лишь одни роды были неосложненными, 13 женщин принимали по 400 мг кофеина в сутки и меньше, а их мужья по 600 мг/сут и больше. В этой группе женщин было 4 спонтанных аборта, 2 мертворождения, 2 недоношенных ребенка и 5 беременностей без осложнений.

Перечисленные в данной главе нежелательные эффекты ряда лекарственных средств, применяемых в акушерстве, возникают, конечно, не у всех плодов и новорожденных детей. Частота возникновения осложнений от назначения того или иного препарата беременной женщине зависит от многих обстоятельств, прежде всего от состояния здоровья самой женщины, ее гено- и фенотипа, наличия или отсутствия у нее нефропатии, гипоксии плода, степени его доношенности, наличия или отсутствия врожденной гипотрофии и пр.

Глава 3. ЗНАЧЕНИЕ ВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ С МОЛОКОМ МАТЕРИ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Как уже было сказано, многие женщины как перед родами, так и в их процессе, получают разнообразные лекарственные вещества. После рождения ребенка в связи с осложнениями родового акта или из-за присоединившейся иной патологии женщина может принимать еще целый ряд препаратов. Многие из них способны оказать влияние либо на секрецию молока, либо, выделяясь с ним, на состояние ребенка.

Влияние лекарственных средств на секрецию молока. Секреция молока регулируется гормоном гипофиза — пролактином, образование которого контролируется нейросекреторными структурами гипоталамуса, продуцирующими специальные гормоны, тормозящие (пролактинингибирующий фактор — пролактостатин) и стимулирующие (пролактин-рилизинг-фактор — пролактолиберин) освобождение пролактина. На синтез и освобождение гипоталамических гормонов с помощью различных нейромедиаторов влияют другие отделы ЦНС (через эти отделы осуществляются, например, рефлекс соска, возникающие при кормлении ребенка и стимулирующие секрецию молока). В связи с этим различные нейротропные средства, воздействующие на центральные структуры, регулирующие секрецию пролактина, могут усиливать или угнетать отделение молока.

Помимо центральных влияний, большое значение имеют трофика и кровоснабжение молочной железы, которые находятся под регулирующим влиянием ряда гормонов (соматотропина, адренкортикотропина, инсулина, гидрокортизона, тиреоидных гормонов, паратгормона). Кровоток лактирующей железы в 400—500 раз больше объема продуцируемого молока, и он очень чувствителен к сосудосуживающим веществам, особенно к медиаторам симпатической нервной системы — норадреналину (и к его синтетическим аналогам — адреномиметическим средствам) и к гормону мозгового слоя надпочечников — адреналину. Эти вещества снижают и кровоток в железе, и секрецию молока. Отделение молока осуществляется с помощью расположенных по ходу молочных ходов миоэпителиальных клеток, стимулируемых окситоцином (гормоном задней доли гипофиза).

В результате воздействия на центральные структуры, трофику или кровоснабжение молочной железы одни вещества могут способствовать, а другие тормозить секрецию молока.

Гипогалактии бывают ранние (в первые 2 нед. после родов) и поздние; первичные и вторичные (развившиеся на фоне какого-либо заболевания). В лечении гипогалактии очень важны соблюдение женщиной режима дня (особенно необходим достаточный сон 7—8 ч/сут), рациональное разностороннее питание с обязательным выпиванием не менее литра молока (разведенного литром крепкого чая) или кисломолочных продуктов, психотерапия. Из медикаментозных средств распространение нашли: никотиновая кислота (0,05 г — 3 раза в день за 20—30 мин до кормления; лучше в сочетании с витаминами С, В₁, В₂, В₆); апилак 0,01 г под язык 2—3 раза в день (следить за кожей ребенка — иногда провоцирует появление экссудативного диатеза); аскорбиновая кислота по 0,2 г 2 раза в день; глутаминовая кислота по 0,5 г 3 раза в день; витамин Е по 0,01—0,015 г 2 раза

Вещества, усиливающие
секрецию молока

Вещества, угнетающие
секрецию молока

Лактин	Пиридоксин (о. д.)	Эстрогены	Фуросемид
Пролактин	Глутаминовая кислота	Прогестерон	Адреналин
Окситоцин*	Пирроксан	Оральные контрацептивные средства	Норадреналин
Маммофизин*	Метилдофа	Леводопа	Эфедрин
Никотиновая кислота	Апилак	Бромокриптин** (парлодел)	Пиридоксин (б. д.)
Аскорбиновая кислота	Метоклопрамид	Эргокриптин	
Витамин А	Теофиллин		
Тиамин	Токоферола ацетат		
	Сульпирид		

* — Стимуляция отделения молока: о. д.— обычные дозы, внутрь, б. д.— большие дозы: внутримышечно 1 раз в день по 600 мг, 5—7 дней; эффект в 89% (Scaglione D., Vecchione A., 1982).

** Описаны явления, похожие на послеродовую форму эклампсии: через 48 ч — несколько недель после родов внезапное повышение АД (Lindheimer M., Katz A., 1989).

в день; лактин (по 0,5 мл ежедневно внутримышечно) или пролактин по 5 ЕД 2—3 раза в день внутримышечно в сочетании с маммофизинном (содержащим окситоцин) по 1 мл 2—3 раза в день внутримышечно (гормональные препараты назначают лишь при первичных ранних гипогалактиях). Лактопоэтическим свойством обладает и отечественный α -адрено-блокатор пирроксан (Колодина Л. Н., 1978). Его назначают по 0,015 г 2 раза в сутки через рот на 5—7 дней. Особенно целесообразно использовать его у эмоционально лабильных женщин, у которых, по данным Л. Н. Колодиной и В. Н. Туголукова (1978), имеются расстройства симпатико-адреналовой системы и значительное повышение продукции норадреналина. Препарат противопоказан женщинам с гипотонической болезнью, сердечной недостаточностью.

Сульпирид (по 50 мг внутрь 3 раза в день, 2 нед) увеличивал секрецию пролактина: его концентрация в сыворотке крови женщин возросла до 380 ± 43 нг/мл (в контроле 23 ± 7 нг/мл), через неделю и 381 ± 38 нг/мл (в контроле 34 ± 10 нг/мл) через 2 нед. Количество молока увеличилось до 628 ± 51 мл вместо 440 ± 68 мл в группе плацебо (Pikorkala O. et al., 1984).

Церукал (метоклопрамид), назначаемый по 1 таблетке (10 мг) за 15—20 мин до еды в течение 7 дней, также способен существенно стимулировать синтез пролактина и дофамина и нормализовать количество выделяемого молока у женщин с гипогалактией (Довлетсахатова Г. Р. и др., 1990; Мовсум-Заде Ф. П. и др., 1990).

Отмечают неплохой эффект от отвара крапивы (20 г сухих листьев залить литром кипятка, настоять и пить по 1 столовой ложке 3 раза в день), настоя шиповника или сбора по Д. Йорданову и соавт. (1970); плоды аниса, плоды укропа, плоды фенхеля, трава душицы по 25 г; смесь истолочь в ступке и хорошо размешать; чайную ложку сбора заливают стаканом кипятка, настаивают; пить 2—3 раза в день по стакану.

Е. А. Стегайло и соавт. (1980) добились повышения лактации у женщин, получавших после родов метилэргометрин (применяется в послеродовом периоде для профилактики кровотечений, но может угнетать лакта-

цию), назначением экстракта чистеца буквицветного по 30 капель 3 раза в день в течение всего пребывания в роддоме.

Кроме того, применяют иглотерапию, УВЧ, ультразвук и электрофорез никотиновой кислоты на молочные железы, трансцеребральные и диадинамические токи (Колодина Л. Н., 1978).

Крайне важны соблюдение режима кормления ребенка и тщательное сцеживание молока после кормления (вплоть до последней капли), что наиболее эффективно при использовании электромолокоотсосов. После сцеживания желателен горячий душ, особенно на молочную железу. Если у матери гипогалактия, то в первые недели жизни ребенка необходимо прикладывать его к груди не 6, а 7 раз, причем в каждое кормление к обоим железам.

Р. И. Зейц и И. А. Лешкевич (1986) предлагают метод комплексного лечения вторичных гипогалактий, заключающийся в одновременном назначении следующих медикаментов и физиотерапевтических мероприятий:

1. Никотиновая кислота по 0,05 г за 15—20 мин до кормления с небольшим количеством молока (через 40—50 мин после приема пищи) 4 раза в день. Если после приема никотиновой кислоты мать не ощущает прилива тепла к голове, конечностям или другой части тела, то разовую дозу препарата увеличивают до 0,075 г и далее до 0,1 г.

2. Глутаминовая кислота внутрь по 1 г 3 раза в день через 20 мин после еды (запивать сладким чаем, таблетки глотать, не разжевывая).

3. Апилак по 0,01 г 3 раза в день под язык до полного рассасывания.

4. Гендевит по 1 драже 2 раза в день одновременно с витамином Е (0,1 г для женщин с массой тела менее и 0,2 г — более 60 кг).

5. После кормления ребенка и сцеживания молока молочную железу (которой кормили ребенка) рекомендуется обдать горячим душем при температуре воды 44—45° С и одновременно произвести массаж круговыми разминающими движениями от центра к периферии и сверху вниз со сцеживанием остатков молока прямо в ванну. Массажу следует обучить мать. При выраженной лакторее (до начала лечения) массаж делать не следует, но если лактореея возникает в процессе лечения, то интенсивность процедуры снижают или же ее отменяют вовсе. Душево-массажная процедура должна быть проведена 4 раза в день (2 раза для левой и 2 раза для правой молочной железы) по 10 мин.

6. Лечение ультразвуком или ультрафиолетовыми лучами (в эритемной дозе при закрытых ареолах соска).

По данным авторов, длительность лечения — 10—14 дней, хотя обычно лактация увеличивается уже к концу недели. Результативность лечения проверена у 471 женщины с вторичной гипогалактией — лактация увеличивалась у 355 (75,4%) из них. Причем у 36,1% женщин был хороший и у 36,5% — удовлетворительный эффект.

Выведение лекарств с молоком. Этой теме посвящено большое число отдельных работ и ряд обзоров. К последним надо отнести обзоры Х. Штамм (1987), С. Marx (1985), L. Rivera-Calimlim (1987), Ch. Berlin (1989). Особенно полными являются обзоры J. Wilson (1980), С. Marx (1985), L. Rivera-Calimlim (1987) монография А. П. Викторова и А. Т. Рыбака (1989). И все же этот раздел фармакокинетики лекарств еще далеко не полностью исследован. Нередко заключения даются на основании слу-

чайных наблюдений, недостаточно проанализированных. Поэтому в литературе существуют противоречивые сведения об одном и том же препарате. Из сказанного следует, что выведение лекарств с молоком и значение этого явления для ребенка все еще требует тщательного изучения педиатрами.

Попадание лекарств в молоко зависит от ряда факторов (Gardner D., 1987): способствуют попаданию в молоко высокие дозы вещества, частое его введение, особенно парентеральное; ограничивают — быстрая элиминация вещества из организма матери (напротив, патология печени и почек, нарушающая этот процесс облегчает поступление вещества в молоко), связывание его с белками плазмы крови.

Обнаружено, что в молоко может попасть вещество, находящееся в плазме крови матери только в свободном, не связанном с белками состоянии. В подавляющем большинстве случаев проникновение осуществляется путем пассивной диффузии. Способностью к такому проникновению обладают только неионизированные, малополярные молекулы, характеризующиеся хорошей растворимостью в липидах. В связи с тем, что рН молока (6,8) меньше рН плазмы крови (7,4), лекарства — слабые основания в этих условиях меньше диссоциируют, чем лекарства — слабые кислоты, и легче последних попадают из плазмы крови в молоко.

Активно секретируются молочной железой в молоко очень небольшое число лекарственных веществ, например литий, амидопирин. В молоке обнаруживают и метаболиты сибазона, левомецетина, изониазида, большинство из них, видимо, проникают в него из плазмы крови, но некоторые могут образоваться и непосредственно в железе. Например, сульфаниламиды подвергаются в ней ацетилированию у 4-го атома азота. Ионизированные молекулы и/или маленькие молекулы с молекулярной массой меньше 200 могут проникать через заполненные водой поры в базальной мембране. Неионизированная фракция некоторых веществ, не связанных с белками молока, может реабсорбироваться обратно в кровь (например, сульфаниламидные препараты).

Концентрация большинства минеральных веществ в молоке мало изменяется при дополнительном, помимо пищи, назначении их женщине. Это относится и к железу, фтору. Литий — важное исключение. Уровень лития в плазме крови ребенка, находящегося на грудном вскармливании, может составлять 1/2—1/3 от терапевтической концентрации в крови матери (Berlin Ch., 1989).

Практически для оценки количества вещества, которое может попасть с молоком матери к ребенку, имеет значение отношение концентрации вещества в молоке к его концентрации в плазме крови матери (М/Пк). Чем больше это отношение, тем больше вещества может попасть к ребенку, и наоборот.

Можно высчитать количество вещества, попадающего с молоком матери к ребенку. Для этого нужно определить концентрацию вещества в молоке, построить соответствующую кривую, отражающую изменение во времени этой концентрации, определить площадь под этой кривой (ПпК), время высасывания (tB) молока и объем молока, высосанного ребенком за одно кормление (V_{выс.})

$$\text{Однократная доза} = \frac{\text{ПпК}}{tB} \times V_{\text{выс.}}$$

Суточная доза = однократная доза × число кормлений.

Естественно, не всегда все вещество, попавшее в желудочно-кишеч-

ный тракт к ребенку, всасывается. Имеют значение и физико-химические свойства вещества, и функциональное состояние кишечника. Поэтому некоторые препараты, содержащиеся в молоке в высокой концентрации, например аминогликозидные антибиотики, мало всасываются (при нормальном состоянии слизистой оболочки; при воспалении ее они могут всосаться). Напротив, даже небольшие количества некоторых веществ в молоке, попав к ребенку, могут вызвать у него нежелательные эффекты, нередко очень опасные.

Противопоказанными кормящим женщинам считают следующие лекарственные вещества: левомицетин, тетрациклины, метронидазол, налidikсовая кислота, йод¹³¹, резерпин, хлорпропамид, препараты лития. *Нежелательно назначение* кормящим женщинам: бромидов (у ребенка могут быть сыпь, слабость), фенилина (геморрагии), мепротана (угнетение ЦНС, снижение тонуса скелетных мышц), алкалоидов спорыньи — эрготамина (рвота, диарея, судороги), резерпина (набухание слизистой оболочки носа, нарушения дыхания, понос, угнетение ЦНС, сонливость, вялость), бутамида, хлорпропамида (гипогликемия, желтуха, олигурия), амантадина (задержка мочи, рвота, сыпь).

Остальные вещества следует назначать с осторожностью, контролировать появление осложнений, предупредив о них мать, и при первых признаках их возникновения немедленно отменить препарат. Иначе, при повторном попадании вещества к ребенку, может произойти его кумуляция и развиться тяжелое осложнение.

Все же ряд лекарств допустимо назначать кормящей женщине, так как либо они мало проникают в молоко, либо плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта ребенка, либо вызывают у него незначительные эффекты.

Лекарственные средства, которые можно назначать кормящей женщине: пенициллины, цефалоспорины, эритромицин, олеандомицин, линкомицин, фурадонин, салбутамол, фенотерол, орципреналин, дикумарин, гепарин, дигоксин, строфантин, анаприлин, октадин, инсулин, кофеин, витамины, диуретики, антикальциевые препараты.

В медицине часто встречаются явления, которые нельзя считать абсолютно однозначными во всех случаях. Так и с выделением лекарств с молоком. Слишком большое число различных факторов влияют и на выведение лекарства с молоком, и на всасывание его из кишечника ребенка, и на реакцию ребенка на вещество.

Исходя из всего сказанного, надо сделать следующие выводы. Лекарства кормящей женщине можно назначать лишь в случае действительной в них необходимости. При выборе препарата следует учитывать возможность их отрицательного воздействия на ребенка. Не назначать лекарства, противопоказанные кормящей женщине. Если врач вынужден по каким-либо соображениям назначить такие вещества, то ребенка необходимо перевести на донорское молоко или на искусственное вскармливание.

При сборе анамнеза у заболевшего ребенка обязательно следует узнать, не принимала ли мать какое-либо лекарство, так как патологическое состояние (диарея, геморрагия, нарушения дыхания, судороги и пр.) может быть следствием нежелательного действия препарата.

В молоке (и молочных смесях) могут содержаться и неожиданные вещества, попадающие в него из пищи, воды. Например, М. Graw и соавт. (1986) обнаружили в молоке кормящих женщин алюминий в концентрации от 92 до 330—499 мкг/л. У детей с почечной недостаточностью это может стать причиной анемий, патологии костей, энцефалопатий.

Окончательно не расшифрован механизм передачи с молоком матери аллергических реакций новорожденному, хотя существование ее несомненно. Мы неоднократно видели аллергические реакции детей в позднем неонатальном периоде при употреблении в пищу кормящей матерью пищевых аллергенов. В настоящее время установлена возможность попадания в кровоток к ребенку как самого аллергена, если мать употребляла его в пищу, например аллергена коровьего молока (Berlin Ch., 1989), так и материнских γ -глобулинов, разного типа лимфоцитов (Goldman A. et al., 1985; Berlin Ch., 1989).

akusher-lib.ru

Глава 4. ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Пути введения лекарственных средств и их всасывание у новорожденных. Выбор способа введения зависит от показания к применению лекарства. Для получения резорбтивного эффекта новорожденным лекарства предпочитают вводить внутривенно, реже вводят внутримышечно и подкожно, но можно вводить через рот, ректально, ингаляционно. За последние годы ряд центрально действующих жирорастворимых средств (противосудорожных, транквилизаторов, наркотических анальгетиков) начали вводить интраназально. Некоторые вещества применяют, втирая в кожу (теофиллин, нитроглицерин). Для получения преимущественно местного эффекта лекарства наносят на кожу или видимые слизистые оболочки, но используют и различные инъекции.

При реанимации только что родившегося ребенка наиболее удобно введение вещества непосредственно в вену пуповины. Этот способ позволяет наиболее быстро ввести вещество непосредственно в кровь. Следует, однако, учесть, что при введении в вену пуповины только что родившегося ребенка лишь около 50% вещества попадает сразу в общий кровоток через венозный (аранциев) проток, остальная же часть попадает в печень, где подвергается захвату, метаболизму и экскреции, т. е. пресистемной элиминации — элиминации до поступления вещества в общий (системный) кровоток.

Венозный проток функционирует недолго, и через 10—15 мин развивается его спазм, уменьшающий объем крови (до 30—10% и меньше), поступающей из вены пуповины в нижнюю полую вену. Затем он запустевает, хотя иногда этот процесс затягивается до 48—72 ч и более, что способствует преимущественному попаданию лекарственных средств в печень новорожденного и их пресистемной элиминации. Особое значение это имеет для веществ, интенсивно захватываемых печенью при первом прохождении через нее (анаприлин, лидокаин др.). Введение в другие вены приводит к поступлению вещества непосредственно в верхнюю или нижнюю полые вены, минуя печень, чем исключает ее барьерную роль при первом (!) прохождении вещества в системный кровоток и способствует созданию более высоких его концентраций в плазме крови, а следовательно, и большему терапевтическому эффекту, чем при введении в вену пуповины. К тому же введение через вену пуповины может привести к большому числу различных осложнений. Выбирая другие вены для вливания или инъекций лекарственных средств, следует учесть, что через вены кожи головы вещество быстрее попадает в сосуды легких, особенно при наличии открытого овального отверстия и артериального протока; при введении же в яремную, бедренную или подкожные вены вещество попадает в правую половину сердца, затем в сосуды легких, в левую половину сердца и дальше во все ткани организма.

Все чаще внутривенные вливания новорожденным, в том числе недоношенным, осуществляют путем чрезкожного введения силиконовых катетеров в поверхностные вены. Преимущественно для этой цели используют вены области складки кожи у локтя и предплечья, реже — вены

подмышечной области. G. Carrera, A. Liberatore (1985) подчеркивают, что вливания в эти вены гораздо безопаснее и они никогда не производят вливания в вену пуповины и вены кожи головы ребенка. Особенно опасны инфузии в вены головы у недоношенных. Т. И. Каганова (1982) во время вливаний в поверхностные вены головы в 61 из 105 наблюдаемых ею недоношенных детей зарегистрировала изменения показателей реоэнцефалограммы, которые трактовала как признаки нарушения мозгового кровотока.

Любое внутривенное вливание должно быть произведено с соблюдением всех правил асептики и антисептики, особенно введение в вену пуповины. В отделении новорожденных вливания надо делать, используя только одноразовые иглы и шприцы.

В первые минуты после рождения ребенка при необходимости срочного его оживления в вену пуповины вливают растворы лекарственных веществ с помощью шприца, но чаще через поливинилхлоридный (полихлорвиниловый) катетер, введенный на глубину 5—6 см от пупочного кольца. Длину пупочного венозного катетера лучше определять по специальной номограмме, предварительно измерив расстояние от плеча до пупка, но для ориентировки достаточно из этой величины вычесть 5 — полученная цифра будет означать должную длину пупочного венозного катетера (в см) от его верхушки до пупочного кольца. Верхушка правильно установленного пупочного катетера должна быть в нижней полости вены, т. е. катетер должен пройти через венозный (аранциев) проток, что в ряде случаев целесообразно контролировать рентгенологически. Однако для замедленного переливания крови и реанимационной терапии сразу после рождения достаточно добиться свободного тока крови из катетера. В то же время за рубежом считается, что гиперосмолярные растворы можно вводить через пупочный венозный катетер только после рентгенологического подтверждения нахождения катетера в нижней полости вены (Cochran W., 1985). Катетер перед введением (впрочем, как и любой венозный катетер) заполняют гепаринизированным изотоническим раствором натрия хлорида (1 ЕД/мл). Место выхода катетера и контакта его с кожей смазывают мазью с антибиотиком.

Ш. Б. Коронес (1981) подчеркивает, что при длительной катетеризации вены пуповины велика опасность различных осложнений, особенно инфицирования. При этом способе введения инфекция развивается тем чаще, чем дольше катетер остается в вене. Описаны также случаи некроза печени, тромбоза воротной вены, который в более старшем возрасте может привести у ребенка к возникновению портальной гипертензии. R. Adelman и соавт. (1978) обнаружили вазоренальную гипертензию, развившуюся у 9 новорожденных после катетеризации сосудов пуповины в период интенсивной терапии. Для ее ликвидации пришлось назначать диуретики, в более тяжелых случаях — апрессин (гидралазин), а в угрожающем состоянии — диазоксид или нитропруссид. Двое детей погибли. Следует с осторожностью относиться к вливанию через эти катетеры растворов с высоким осмотическим давлением.

В связи со сказанным вливание растворов через вену пуповины следует производить недолго, в течение нескольких часов после рождения, переходя затем на вливание в другие вены. Для длительного паренте-

рального питания обычно используют так называемые центральные венозные линии — катетеры, установленные в яремную, подключичную, бедренную и другие вены. За рубежом при этом у тяжелобольного новорожденного могут быть одновременно установлены 3 катетера: первый артериальный (пупочная или радиальные артерии), который используют только для контроля газового состава крови и мониторинга за АД, и 2 венозных, один из которых служит для мониторинга за центральным венозным давлением и взятием крови для анализов, а второй — для длительной инфузионной терапии. Центральные венозные катетеры вводят как после венесекции так и чрескожно, используя для венепункции зачехленную в полихлорвиниловый или другой пластиковый каркас иглу («иглы бабочки»).

При чрескожном введении силиконовых катетеров вливание может осуществляться длительно. При этом риск инфицирования и образования тромбов очень мал, даже у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении меньше 1000 г и с гестационным возрастом меньше 28 нед (Carrera G., Liberatore A., 1985). О технике выполнения этих процедур подробно сообщается в ряде руководств — В. А. Михельсон и соавт. (1980), В. Миддил, Й. Воцел (1986), Э. Д. Костина, Д. А. Ходова (1989). G. Vaksmann и соавт. (1987) предлагают метод, облегчающий выполнение венепункций у детей. Они используют для этой цели 0,4% нитроглицериновую мазь в дозе 0,1 г на 5 кг массы тела. Мазь наносят за 10—15 мин до венепункции на всю поверхность запястья или предплечья. Кроме того, выше места венепункции на конечность ребенка устанавливают источник бестеплового света (трансиллюминация). Происходит расширение, и улучшается видимость вен, что и облегчает процедуру введения иглы. Мазь можно наносить и на любой другой участок кожи, вне места венепункции, но при этом расширение вен в необходимом месте меньше и выполнение процедуры облегчается, но в меньшей степени.

Внутривенные вливания, даже одномоментные, должны производиться медленно (1—2 мл/мин), чтобы не создать в небольшом объеме крови токсических концентраций вводимого вещества, которые могут отрицательно повлиять на структуру и функцию печени, сердца, сосудов, нарушить систему гемокоагуляции. Медленное введение необходимо и для профилактики гиперволемии. После внутривенного вливания в крови сразу создается максимальная концентрация вещества, последующим капельным введением ее можно поддерживать на необходимом уровне. После прекращения вливания концентрация вещества в крови быстро снижается.

При проведении длительных капельных вливаний следует учитывать, что стенки сосудов и трубок, по которым раствор поступает в вену ребенка, способны впитывать или сорбировать содержащееся в растворе лекарственное вещество. Чем дальше расстояние от вены до сосуда, тем больше вещество может быть сорбировано трубкой (Nahata M. et al., 1981). При слишком медленном вливании количество вещества, поступающего в вену ребенка, может оказаться значительно меньше, чем рассчитывал врач. Поэтому, проводя капельное вливание лекарств, необходимо контролировать их уровень в плазме крови новорожденного (или по интенсивности фармакологического эффекта судить о результативности вливания), иначе может оказаться, что ребенок не получает необходимого лекарственного лечения.

Внутривенное вливание может производиться детям, подвергающимся фототерапии. Следует отметить наблюдение J. Opitz и соавт. (1988), которые обнаружили нагревание трубки, через которую осуществляется процедура. Особенно отрицательно это сказывается на переливании крови, нагрев которой до 57 °С сопровождается гемолизом эритроцитов.

G. Giacosa (1987), обсуждая разные способы внутривенного вливания детям с очень низкой массой тела, подчеркивает фотодеградацию лекарственных веществ при выполнении фототерапии ребенку с гипербилирубинемией.

Проводя внутривенные вливания, необходимо предпринимать некоторые предосторожности. Вливаемый раствор, как правило, не должен быть гипертоничным, так как высокое его осмотическое давление может повредить эндотелий сосудов, приводя к образованию тромбов, и нарушить функцию гистогематических барьеров, особенно гематоэнцефалического, облегчая и поступление в мозг лекарственных веществ, циркулирующих в крови, и развитие внутримозговых геморрагий (Rapoport S. et al., 1971; Chiuch G. et al., 1978; Goldstein G., 1979).

R. Cooke и соавт. (1980) сообщили о возникновении некротизирующего энтероколита у трех новорожденных детей после вливания (через нижнюю полую вену в сердце) раствора контрастирующего вещества с высокой осмолярностью.

L. Sann и соавт. (1985) сообщили о существенном снижении частоты возникновения некротизирующего энтероколита в отделении новорожденных после того, как заменили спиртовой раствор теофиллина (осмолярность которого выше 4000 мосм/кг) на его изоосмотический плазме крови раствор с натрия бензоатом, вливаемый как и раньше вместе с кровью (которую подвергали рентгенооблучению в течение 20 мин). В 1981—1982 гг. эти авторы зарегистрировали в своем отделении 6,7% случаев некротизирующего энтероколита, после названного изменения в лечении частота этого осложнения снизилась до 2,7%. Среди недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (меньше 1500 г) частота названного осложнения в этом отделении снизилась с 18 до 4,7%, хотя число детей не только не уменьшилось, но, напротив, возросло.

В связи со сказанным следует реже использовать 10% и более концентрированные растворы глюкозы для разведения веществ, вводимых внутривенно. Не следует в качестве растворителя использовать и многокомпонентные растворы, а предпочитать изотонический раствор натрия хлорида, так как почки детей этого возраста еще не способны быстро удалять различные ионы, что может привести к задержке ионов и воды, к дисиинии. Необходимо учитывать и то, что для новорожденных желателно использовать разовые иглы, не употреблять игл, применявшихся у других детей. Даже тщательно прокипяченные, они могут быть источником заражения вирусным гепатитом, вирусом иммунодефицита человека и др.

Внутримышечное введение сопровождается более медленным поступлением вещества в кровь. Этот способ введения избирают при невозможности внутривенных инъекций, химической несовместимости данного вещества с лекарством, находящимся в инфузионной среде, при плохом его всасывании из желудочно-кишечного тракта. Следует, однако, учесть, что из-за нестабильности гемодинамики у новорожденных детей, особенно при токсикозах,

обезвоживании, нарушениях дыхания и сердечно-сосудистой деятельности, вещество может задержаться на месте введения, создав в нем депо. Повторные инъекции в таких ситуациях не ускорят всасывание, но приведут к возникновению, после восстановления гемодинамики, высокой концентрации вещества в плазме крови, способной вызвать чрезмерный, даже токсический эффект. Поэтому при коматозном состоянии, обезвоживании, нарушении сердечно-сосудистой деятельности вещество должно вводиться только внутривенно, а внутримышечного введения следует избегать.

При внутримышечном введении препаратов, особенно в виде суспензий, нельзя создавать в шприце высокое давление. Иначе жидкость может попасть в сосуды, приводя иногда к тяжелым нарушениям свертывания крови. Описаны явления тромбообразования в сосудах нижних конечностей с последующим развитием гангрены. Введение некоторых веществ в мышцу (дигоксина, сибазона, лидокаина) сопровождается ее повреждением. Аналогичный эффект возникает и от любых раздражающих веществ, поэтому их внутримышечно вводить не следует.

Введение лекарств *под кожу* сопровождается еще большей степенью образования депо, чем внутримышечное введение. В коже существует большое число чувствительных рецепторов, поэтому растворы, вводимые под кожу, не должны их раздражать, вызывать локальное обезвоживание, изменение pH и пр., иначе возникнет сильная боль, отрицательно сказывающаяся на состоянии ребенка.

Для получения резорбтивного эффекта лекарства вводят новорожденным и *через рот*, обычно в виде водных растворов (викасол) или суспензий (индометацин).

При этом способе введения вещество встречает большее число различных препятствий при первом прохождении в кровь и подвергается наибольшей пресистемной элиминации по сравнению с другими способами введения. Оно может быть инактивировано пищеварительными ферментами желудка и кишечника, ферментами микрофлоры и метаболизирующими ферментами в стенке кишечника и особенно печени, в которую вещество попадает по системе воротной вены. Существенное влияние на всасывание введенного вещества через рот оказывает прием пищи, которая задерживает опорожнение желудка, повышает в нем кислотность, активность пищеварительных ферментов, ограничивает соприкосновение вещества со слизистой оболочкой желудка и кишечника; компоненты пищи могут связывать лекарственные вещества. Так, обнаружено, что кормление ограничивает всасывание принятого через рот суфиллина и приводит к созданию меньшей его концентрации в крови, чем прием этой же дозы новорожденным перед кормлением. Следует отметить, что и перед и после кормления всасывание лекарств из желудочно-кишечного тракта новорожденных происходит медленнее, чем в более старшем возрасте. К тому же интенсивность названного процесса очень вариабельна у отдельных детей. Это связано с медленным опорожнением желудка, медленным передвижением и перемешиванием содержимого в кишечнике (табл. 10), с незрелостью механизмов активного транспорта через стенку кишечника, легкой повреждаемостью этих механизмов при нарушениях гемодинамики и гомеостаза вообще. G. Heimann (1980) проанализировал всасывание ряда лекарств (дигоксина, β -метилдигоксина, в виде алкогольных

Таблица 10. Различия между новорожденными и взрослыми, сказывающиеся на фармакокинетике лекарств (Wagner A., 1986)

Процесс	Новорожденные	Взрослые
Всасывание		
кислотность желудочного сока	У недоношенных pH 4,7 У доношенных pH 2,3--3,6	pH 1,4--2,0
время опорожнения желудка	Дольше, чем у взрослых, в зависимости от зрелости и гестационного возраста	Взрослый уровень достигается примерно в 6 мес
двигательная активность желудочно-кишечного тракта	Нерегулярная и непредсказуемая	
чрескожное всасывание	Повышено	
Распределение		
содержание жира	У недоношенных 3--12%, У доношенных — 12%	18%
мышечная ткань	25%	43%
внеклеточная жидкость	60%	20%
общее содержание воды в организме	75%	50%
связывание с белками плазмы крови	Меньше	Взрослый уровень примерно к 1 году
Метаболизм		
микросомальная ткань	26 мг/г печени	35 мг/г печени
редуктаза NADPH цитохрома «с»	49% от взрослой активности	
цитохром P-450	25--50% от активности у взрослых	
глюкуронидация	Низка	Взрослый уровень к 3 годам
Экскреция		
скорость клубочковой фильтрации	У недоношенных 13--58, У доношенных 15--60 мл/(мин · 1,73 м ²)	130 мл/(мин · 1,73 м ²)
канальцевая секреция	20--30% от взрослого уровня	Взрослый уровень к 5--7 мес

растворов, сульфаниамидов в виде водных растворов, фенобарбитала в виде суспензий растертых в воде таблеток) и тест-веществ (д/+/ксилозы, л/+/арабинозы) из желудочно-кишечного тракта детей первых месяцев жизни. Все вещества вводили через рот спустя 3—4 ч после еды. Независимо от способа транспорта через стенку кишечника (пассивного или активного) все испытанные вещества всасывались у новорожденных медленнее, чем у детей последующих месяцев жизни.

В результате в плазме крови новорожденных возникают меньшие концентрации многих лекарственных веществ после введения им равной со старшими детьми дозы на единицу массы тела. Это может быть одной из причин медленно развивающегося лекарственного эффекта. Вместе с тем полнота (т. е. процент) всасывания вещества, оцениваемая по площади под кривой, отражающей концентрацию вещества в крови во времени, может и не отличаться от таковой у старших детей.

Еще очень много неясного во всасывании лекарств из желудочно-кишечного тракта вообще и у новорожденных в частности. Известно, что

на поверхности клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта имеется слой связанной воды, контролирующей скорость и активного, и пассивного всасывания веществ. Чем толще этот слой, тем медленнее и хуже протекает процесс всасывания. G. Heimann (1980) допускает, что у новорожденных толщина этого слоя воды больше в связи с большим содержанием воды в организме вообще, это и задерживает процесс всасывания веществ из желудочно-кишечного тракта. Недостаточное развитие в слизистой оболочке кишечника новорожденных, особенно недоношенных, детей, ферментных систем, участвующих в активном транспорте, например, витаминов А, В₂, также является причиной их меньшего или замедленного всасывания.

Вместе с тем незрелость некоторых механизмов в слизистой оболочке кишечника новорожденных может способствовать всасыванию лекарств. Так, незрелость монооксигеназной, глюкуронидазной систем ограничивает образование полярных метаболитов, хуже, чем исходное вещество, растворяющихся в липидах и хуже всасывающихся. Лучшему всасыванию может способствовать и большая активность в слизистой оболочке кишечника новорожденных ферментов, разрушающих парные эфиры (все же образовавшиеся в стенке кишечника или попавшие в его просвет с желчью) с глюкуроновой (β -глюкуронидаза), серной (сульфатаза) кислотами и освобождающих из этих полярных (плохо всасывающихся) соединений менее полярные метаболиты или исходные вещества, лучше растворяющиеся в липидах и лучше всасывающиеся.

Степень функционирования всех этих процессов в кишечнике новорожденных детей и их значение для всасывания разных лекарств практически не изучены. Поэтому пока приходится довольствоваться единичными работами, свидетельствующими о неодинаковой скорости и полноте всасывания отдельных лекарств из кишечника новорожденных.

Так, при приеме фенobarбитала через рот его концентрация в крови новорожденных меньше, чем после внутримышечного введения (Heimann G., 1980), у старших же детей (больше 1,5 лет) в обоих случаях концентрация одинакова. Теофиллин, назначенный новорожденным через рот, всасывается всего на 80% (Cottancin G. et al., 1977), поэтому при лечении апноэ недоношенных предпочитают вводить его препарат эуфиллин внутривенно. Кофеин же всасывается быстро и хорошо, и концентрация его в плазме крови примерно одинакова как после приема через рот, так и после внутривенного введения (Aranda J. et al., 1979). Индометацин из желудочно-кишечного тракта всасывается медленно, максимальная его концентрация в крови недоношенного новорожденного развивается лишь через 4 ч (Bhat R. et al., 1979), а биодоступность его (т. е. процент усвоения) в 6,5 раз меньше, чем после внутривенного введения.

При назначении растворов через рот следует учесть, что гиперосмолярные растворы любых веществ (в том числе сахарозы, натрия гидрокарбоната и пр.) относятся к факторам, способствующим развитию некротизирующего энтероколита. Так, K. White, K. Harkavy (1982) сообщили о возникновении некротизирующего энтероколита у недоношенного новорожденного после назначения ему через рот раствора кальция глюконата, добавленного к питательной смеси, введенной через назогастральный катетер. Эти авторы обращают внимание на то, что растворы ряда

Т а б л и ц а 11. Физические свойства жидких лекарств (Obladen M., Mutz A., 1985)

Лекарства	Фирма	Концентрация, мг/мл	pH	Поверхностное натяжение, mN/m	Онкотическое давление, мм рт. ст.	Осмолярность, мосм/л
<i>Растворы</i>						
Натрия хлорид, 1 ммоль/л	Pfrimmer	58,0	6,0	69,7	0,00	1870
Натрия гидрокарбонат, 8,4% раствор	Braun	84,0	8,2	72,3	0,00	1935
Калия хлорид, 7,45% раствор	Braun	74,5	5,8	75,2	0,00	1840
Кальция глюконат, 10% раствор	Sandoz	87,5	6,6	68,4	0,00	319
Глюкоза, 5% раствор	Flesenins	55,0	4,6	64,6	0,00	287
Глюкоза, 10% раствор	Flesenins	110,0	4,5	65,1	0,00	589
Глюкоза, 20% раствор	Flesenins	220,0	4,0	65,9	0,00	1187
<i>Витамины</i>						
Аскорбиновая кислота, 10% раствор	Merck	100,0	2,2	56,1	51,1	12000
Токоферол 3,6% масляный раствор	Mucos	36,0	4,7	46,3	53,15	610
Поливитамины	Merck		4,2	33,6	46,25	6023

лекарственных веществ (теофиллина, фенобарбитала, кальция глюконата, дексаметазона), назначаемые через рот, имеют большую осмолярность, чем растворы этих же веществ, вводимых внутривенно. M. Obladen, A. Mutz (1985) исследователи pH, поверхностное натяжение, коллоидно-осмотическое давление, осмолярность 66 препаратов, используемых в лечении новорожденных Германии. Оказалось, что лишь 9 из них были изоосмолярны плазме крови, а остальные необходимо тщательно растворять в воде. Понимая относительную ценность приводимых этими авторами сведений (различные фирмы-изготовители), мы все же решили ознакомить наших врачей с ними (табл. 11), ибо в каждой лекарственной форме приведена концентрация препарата, да и расширяющиеся в настоящее время связи нашей страны с зарубежными странами привели к тому, что часть этих препаратов уже поступает в клиники страны.

Ректальный способ введения удобен, но ненадежен. Он не обеспечивает одинаковое всасывание вещества и создание более или менее одинаковой его концентрации в плазме крови у отдельных детей. Например, концентрация сибазона после ректального введения детям может колебаться в больших пределах (O'Dulac et al., 1978). К тому же большое значение имеют лекарственная форма и качество растворителя (для клизмы) или основы (для свечей). Наконец, у разных детей препарат, введенный

Продолжение табл. 11

<i>Антибиотики</i>						
Феноксиметил-пенициллин	Grünenthal	60000 ИЕ	5,7	34,2	52,00	3217
Ампициллин	Bayer	50	5,2	35,69	7,65	1844
Цефалексин	Thomal	52,6	4,6	25,20	16,85	1238
Эритромицин	Abbot	40,0	7,8	40,7	13,05	1612
Бактрим (сироп)	Roche	80,0	5,7	31,4	57,25	4032
Нистатин	Hermal	100000 ИЕ	5,6	49,9	23,55	2795
Амфотерицин В	Squibb	100	5,3	42,0	28,95	2315
<i>Сердечные и сосудистые препараты</i>						
Дигоксин	Wellcome	0,05	7,9	45,2	18,05	3647
Дигитоксин	Merck	0,10	6,7	36,9	7,35	7637
Индометацин	MSD-Parma	5,0	4,4	57,6	13,5	3182
Кофеин	Klinikpotheke	30,0	6,5	61,5	17,7	90
Эуфиллин	Byk Gulden	240,0	9,5	69,7	23,5	1012
Бромгексин	Thomal	2,0	5,5	34,7	0,00	347
Ацетилцистеин	Inpharran	10,0	2,2	34,7	3,2	887
<i>Противосудорожные</i>						
Хлоралгидрат	Klinikpotheke	50,0	3,7	41,7	39,65	2630
Диазепам (сироп)	Roche	0,40	5,2	47,4	11,5	4287
Клоназепам	Roche	2,5	4,9	31,86	11,70	14500
Финлепсин	Ciba Geigy	20,0	4,0	34,4	6,25	1100
Дипразин (пипольфен)	Bayer	1,0	2,3	40,8	0,00	1407

ректально, удерживается в просвете кишки неодинаковое время, что также сказывается на всасывании вещества: в зависимости от длительности пребывания в кишке всасывание может быть и очень хорошим, и совершенно недостаточным, несмотря на одинаковую лекарственную форму и дозу вещества. Следует учесть нежность слизистой оболочки прямой кишки, возможность ее раздражения и возникновения воспалительных явлений.

Ингаляционный способ введения лекарственных средств используют как для получения резорбтивных (кислород, ингаляционные средства для наркоза), так и для локальных (щелочные растворы) эффектов. Наиболее легко всасываются из альвеол вещества, хорошо растворимые в липидах, менее в них растворимые — задерживаются в легочной ткани.

Следует отметить, что слизистая оболочка дыхательных путей и альвеолы новорожденных очень нежны, и вдыхание различных веществ легко вызывает раздражение и повреждение их структуры, набухание, гиперемиию. Вдыхание кислорода, особенно в высоких концентрациях, вызывает повреждение альвеол. Растворы натрия гидрокарбоната в аэрозолях не должны быть более концентрированными, чем 2%.

Ингаляции аэрозолей не всегда сопровождаются проникновением вещества в глубину легких, в частности в альвеолы. В таких случаях более

Приводим аналогичные сведения об осмолярности ряда отечественных препаратов (данные представлены нашим сотрудником Э. В. Дюковым).

Препарат	Осмолярность	Препарат	Осмолярность
Изотонический раствор натрия хлорида	$283,0 \pm 0,5$	0,25% раствор новокаина	$8,4 \pm 0,5$
5% раствор глюкозы	$300,6 \pm 1,6$	0,5% раствор новокаина	$24,6 \pm 0,4$
10% » »	$618,2 \pm 1,0$	Панангин	$741,6 \pm 0,8$
20% » »	$1282,0 \pm 3,8$	25% раствор магния сульфата	$1051,6 \pm 1,6$
40% » »	$3242,2 \pm 23,6$	10% раствор кальция хлорида	$1280,4 \pm 1,7$
Гемодез	$264,9 \pm 9,8$	10% раствор кальция глюконата	$293,4 \pm 1,4$
Полиглюкин	$252,5 \pm 12,1$	Бензилпенициллина натриевая соль, 200000 ЕД/мл	$928,8 \pm 13,0$
Реополиглюкин	$317,8 \pm 4,1$	Раствор ампициллина, 100 мг/мл —	$869,3 \pm 2,7$
5% раствор аминокaproновой кислоты	$649,0 \pm 7,8$	2,4% раствор эуфиллина	$133,2 \pm 1,6$
4% раствор натрия гидрокарбоната	$764,4 \pm 6,3$	Раствор кокарбок-силазы	$440,0 \pm 5,8$
15% раствор маннитола	$941,0 \pm 2,3$	20% раствор пирacetama —	$1510 \pm 1,8$
лазикс	$302,2 \pm 0,6$	в разведении 1:2	$678,3 \pm 21,6$
2,5% раствор ами-назина	$274,0 \pm 2,0$	1% раствор викасола	$129,3 \pm 0,6$
Но-шпа	$1526,5 \pm 20,5$	5% раствор аскор-биновой кислоты	$453,3 \pm 33,9$
1,5% раствор этими-зола	$49,1 \pm 4,8$	6% раствор витами-на В ₁	$221,8 \pm 12,7$
Церукал	$189,3 \pm 3,8$	1% раствор витами-на В ₂	$52,8 \pm 0,9$
Реланиум	$2937,3 \pm 41,9$	5% раствор витами-на В ₆	$362,0 \pm 10,2$
в разведении 1:2	$1210,7 \pm 5,0$	Витамин В ₁₂ , 200 мкг/мл	$237,4 \pm 6,0$
20% раствор натрия оксбугурата (ГОМК)	$3269,0 \pm 128,9$	Свежезаморожен-ная плазма	$264,8 \pm 2,5$
в разведении 1:2	$1675,0 \pm 80,6$	Концентрирован-ная свежезаморо-женная плазма	$331,3 \pm 1,2$
50% раствор анал-гина	$3375,7 \pm 35,1$		
0,06% раствор кор-гликона	0		
10% раствор димед-рола	0		
10% раствор альбу-мина	$147,8 \pm 10,8$		
4% раствор калия хлорида	$3159 \pm 41,4$		
в разведении 1:2	$1521,0 \pm 22,1$		

эффективны эндобронхиальные инстилляции, т. е. вливание небольших количеств растворов. Это оказывается эффективным при введении препаратов сурфактанта (гл. 6), аминогликозидных антибиотиков и некоторых других лекарственных средств. В ряде случаев эндобронхиальные инстилляции используют для получения резорбтивного действия (пока у взрослых). U. Hörschen и соавт. (1987) отметили, что этот способ введения вещества так же эффективен, как и внутривенное введение (они в отделении интенсивной терапии так вводили атропин, адреналин, лидокаин).

За последние годы все шире стали использовать *интраназальное введение* липидорастворимых (!) веществ для получения резорбтивного, преимущественно центрального действия веществ. Этому предшествовали экспериментальные наблюдения, свидетельствовавшие, что подслизистое пространство носа имеет прямой контакт с субарахноидальным пространством обонятельной доли головного мозга (Bradbury M. et al., 1981). Появились сообщения о введении таким способом средств общей анестезии (кетамин), стероидных гормонов (прогестерон). T. Abboud и соавт. (1988) применили интраназальное введение фентанила роженицам после завершения родов с очень хорошим, длительным обезболиванием.

Пока этот способ в основном применяют у взрослых. Но появилось сообщение N. Wilton и соавт. (1988) об интраназальном закапывании мидозолама (успокаивающего вещества) для премедикации перед наркотизированием детей в возрасте от 18 мес до 5 лет. Эффект развивался скорее и был более выраженным, чем после внутримышечного или ректального введения. Необходимая доза, вводимая интраназально, оказалась меньше, чем при ректальном способе применения. Стоит подумать о таком безопасном способе назначения лекарств и у новорожденных, например при лечении менингитов, судорожных состояний, для подавления боли и пр. Подчеркнем еще раз, что для получения центрального эффекта так можно вводить только липидорастворимые вещества.

Для получения преимущественно местного эффекта лекарство либо наносят на кожу и видимые слизистые оболочки, либо вводят путем инъекций, например в полость плевры, брюшины, сустава, интралюмбально, в желудочки мозга и пр. Во всех этих случаях необходимо помнить, что после любого такого применения вещество может всосаться и вызвать не только местный, но и резорбтивный эффекты.

При лечении менингитов лекарственные вещества вводят не только внутривенно, но и непосредственно в СМЖ, производя интралюмбальные, интрацистернальные и даже желудочковые инъекции. Последние наиболее результативны, так как вместе с током СМЖ, секреторирующей сосудистыми сплетениями в желудочках мозга, вещество будет распространяться в каудальном направлении, соприкасаясь с оболочками мозга и создавая определенные концентрации в ликворе на разных его уровнях (однако, инъекции в желудочки мозга — чрезвычайно ответственная процедура, неправильное ее выполнение может привести к тяжелому повреждению мозга). При интралюмбальном же введении результат менее отчетлив, так как вещество хуже распространяется против тока СМЖ и не может создать необходимую концентрацию в желудочках мозга.

Нанесение лекарств на кожу ребенка используют для ликвидации воспаления, инфекции и пр. Кожа новорожденных, особенно недоношен-

ных, отличается тонкостью рогового слоя, обильным кровоснабжением, тонким или совершенно отсутствующим подкожным жировым слоем. Она представляет собой меньший барьер для химических веществ, чем у старших детей и взрослых. Поэтому многие вещества, нанесенные на кожу новорожденных, всасываются и вызывают резорбтивные эффекты, иногда очень опасные для здоровья и даже жизни ребенка (Amirante E. et al., 1979). При повторном нанесении вещество может кумулировать и приводить в ряде случаев к интоксикации.

Особенно опасны присыпки, содержащие борную кислоту. Нанесение ее на места опрелости сопровождается быстрым всасыванием препарата, накоплением кислоты в тканях, особенно в почках (поэтому в плазме крови ее обнаруживают в небольшом количестве). Интоксикация ею проявляется рвотой, поносом, коллапсом, судорогами, скарлатиноподобной сыпью (Castot A. et al., 1980). Описано более сотни случаев гибели от такого применения борной кислоты детей, у которых развиваются парез сосудов и почечная недостаточность (Маркова И. В., Абезгауз А. М., 1977). Решением Фармкомитета СССР от 22.12.1986 г. запрещено применение любых препаратов, содержащих борную кислоту, у детей, в том числе и новорожденных.

Тяжелые отравления у детей возникают при нанесении на кожу растворов карболовой кислоты, резорцина, при попадании на кожу анилина, если его применяют для мечения пеленок.

Раствор йода, нанесенный на кожу новорожденных, и особенно недоношенных детей, легко всасывается, о чем можно судить по высокой йодурии (больше 100 мкг/сут). Повышение уровня йодидов в плазме крови может затормозить секрецию гормонов щитовидной железы. Опасность нарушения функции щитовидной железы тем чаще и тяжелее, чем более выражена недоношенность ребенка (Castaing H. et al., 1979). G. Malrieuch и соавт. (1978) наблюдали 8 недоношенных детей, у которых между 10-м и 45-м днями после повторных аппликаций спиртового раствора йода для дезинфекции кожи развился транзитный гипотиреоз. В плазме их крови отмечены низкий уровень тироксина, индекс свободного тироксина, умеренное снижение трийодтиронина и повышенный уровень тиреотропного гормона. Следует согласиться с мнением этих авторов о необходимости осторожного применения спиртового раствора йода для обработки кожи новорожденных, особенно недоношенных детей. Описаны случаи геморрагических некрозов кожи у глубоко недоношенных детей после обработки обширных участков кожи или пуповинного остатка 95% этиловым и 5% метиловым алкоголем (Rutter N., 1982, 1987).

Гексахлорофен (трихлорфенол) — очень эффективный местный антисептик (особенно противостафилококковый), широко применявшийся за рубежом и для обработки новорожденных (добавление 6% в тальк для присыпок, гексахлорофеновое мыло, ванны с 3% гексахлорофеном и др.). Однако в конце 70-х годов было установлено, что как в эксперименте на животных, так и у умерших недоношенных, подвергавшихся местной обработке кожи гексахлорофеном, в мозге можно обнаружить спонгиозные изменения. У выживших животных и недоношенных в дальнейшем выявлялась энцефалопатия (Powell H. et al., 1973; Gowdy G., Ulsamer A., 1975; Rutter N., 1987). Хотя хлоргексидин, который в настоящее время вытеснил

гексахлорофен в качестве антисептика в неонатологических клиниках, и может всасываться в кровь у глубоко недоношенных детей, никаких токсических эффектов его пока не описано (Rutter N., 1987). О более высокой проницаемости кожи новорожденных надо помнить всегда, даже при употреблении веществ, используемых в качестве средств гигиены и санитарии. Так, С. Bernheim и соавт. (1986) описали повышение уровня ртути в плазме крови грудных детей, получавших дважды в день, на протяжении 4 дней, ванны с антисептическим препаратом, содержащим ртуть в небольшом количестве.

Еще с конца прошлого века известны так называемые пеленчатые дерматиты, возникающие на коже новорожденного в месте контакта с анилиновыми красителями на пеленке. Обработка обширных участков кожи растворами анилиновых красителей может привести к цианозу, одышке, тахикардии, гепатомегалии, потливости и метаболическому ацидозу и даже к метгемоглобинемии (Rutter N., 1987).

Как отмечено выше, нитроглицерин начали применять для облегчения попадания иглы или катетера в вены детей. N. Brion и соавт. (1988) отметили, что при нанесении 1 мг тринитрила (нитроглицерина) на кожу грудных детей в плазме их крови обнаружили концентрацию препарата от 0,03 до 3,36 нг/мл; чем младше был ребенок, тем выше оказывалась концентрация нитроглицерина в его крови. Никаких изменений АД, частоты сердечных сокращений и других нежелательных эффектов при этом у детей не отмечено. Все же авторы рекомендуют использовать нанесение мази нитроглицерина на кожу ребенка в случае действительной необходимости, а у новорожденных детей наносить меньшие дозы препарата.

Легко всасываются через кожу новорожденных и грудных детей глюкокортикоиды, содержащиеся в различных мазях (гидрокортизоновой, преднизолоновой, локакортене и пр.), вызывая многочисленные нежелательные эффекты (особенно при длительном применении): язвенные поражения слизистой оболочки желудка, повышение секреции в нем соляной кислоты, угнетение секреции глюкокортикоидов собственными надпочечниками и пр. Так, W. Weston и соавт. (1980) наблюдали 17 грудных детей в возрасте от 1 до 30 мес с неинфекционным дерматитом, у которых после 7 дней нанесения крема, содержащего 0,025% ацетонида флуоцинолона, обнаружили статистически достоверное снижение уровня собственного стероида — кортизола — в плазме крови. В. Feinblatt и соавт. (1966) доложили о 3-недельном ребенке с кушингоидным синдромом, развившимся в связи с лечением врожденного буллезного эпидермолиза 0,25% гидрокортизоновым лосьоном.

Учитывая высокую проницаемость кожи у новорожденного ребенка, наносят на нее некоторые вещества, желая получить резорбтивные их эффекты. Так, N. Evans и соавт. (1985) смазали кожу груди недоношенных новорожденных специально приготовленной мазью теофиллина (15% теофиллина натрия глицината в метилцеллюлозе, однократная доза 17 мг) и обнаружили в плазме крови этот ксантин в концентрации от 3 до 9,8 мг/л, сохранявшейся (более 4 мг/г) на протяжении 72 ч. Авторы применили этот способ введения теофиллина для поддержания его уровня, созданного в крови ребенка внутривенным введением насыщающей дозы препарата. В то же время, Т. Tjandramaga и соавт. (1981), применявшие с опре-

Т а б л и ц а 12. Свободная фракция лекарств (% от общей концентрации в крови) в плазме крови у новорожденных детей и взрослых (Hoffman H., Splinter F., 1973)

Вещество	Плазма взрослых (В)	Плазма новорожденных (Н)	Отношение Н/В
Атропин	61,3±1,1	78,9±0,35	1,3
Морфин	57,9±1,0	68,9±1,2	1,2
Фенацетин	47,3±0,08	60,0±0,9	1,3
Парацетамол	52,5±0,61	63,2±0,25	1,2
Изониазид	100,0±0,2	100,0±0,2	1,0
Парааминосалициловая кислота	32,6±0,17	49,1±0,58	1,5
Фенобарбитал	49,3±1,3	67,6±0,55	1,4
Тиопентал	7,2±0,2	13,0±0,4	1,8
Левомецетин	34,0±0,9	54,1±1,4	1,6
Сульфадиметоксин	2,5±0,2	4,3±0,3	1,8
Салициловая кислота	3,6±0,17	8,6±0,58	2,4
Фурадонин	25,8±0,81	38,1±0,62	1,5
Метициллин	25,8±0,73	35,2±0,93	1,4
Дифенин	14,2±1,0	25,7±1,0	1,8
Дипразин (пипольфен)	17,3±0,2	30,2±0,2	1,8

деленным успехом у взрослых для лечения липодистрофий мазь с эуфиллином, не отмечали достижения в крови сколько-нибудь существенных концентраций препарата.

А. Castot и соавт. (1980) опубликовали большой обзор о нежелательных реакциях, возникающих у детей после нанесения лекарств на кожу, в частности о повышении внутричерепного давления после использования больших доз витамина А.

Из сказанного следует, что при нанесении вещества на кожу новорожденного следует помнить о возможности его всасывания и развития резорбтивных эффектов. Поэтому количество используемого в течение дня вещества не должно превышать суточную его дозу для введения через рот.

Распределение лекарственных веществ в организме новорожденного ребенка. Общие особенности, влияющие на распределение лекарств у новорожденных в сравнении со взрослыми, представлены в табл. 10.

Попавшее в кровь лекарственное вещество может оказаться либо в свободном состоянии, растворенным в жидкой ее фазе — воде, либо быть связанным с белками, преимущественно с альбуминами.

Свободная фракция способна проникать через сосудистую стенку в ткани. Скорость этого проникновения находится в прямой зависимости от липидорастворимости вещества. Связанная же с альбуминами фракция проникать в ткани не способна. Она представляет собой своеобразное депо, из которого вещество может постепенно освобождаться (при снижении концентрации свободной фракции) и лишь после этого поступать в ткани. Каждое вещество характеризуется своей степенью связывания с белками плазмы крови (табл. 12), которая зависит от его физико-химических свойств.

У новорожденных детей связанная с белками фракция лекарственных средств меньше, чем у более старших детей и взрослых. Это является

следствием нескольких причин (Warner A., 1986): 1) в плазме крови новорожденных меньше содержание белков вообще и альбуминов в частности; 2) в плазме их крови содержится фетальный альбумин, который количественно и качественно иначе связывает вещества, чем альбумин крови взрослых; 3) на первой неделе жизни у новорожденного отмечают увеличение липолиза, повышение в связи с этим уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови, препятствующих связыванию с белками многих веществ; 4) во время родов у матери тоже интенсифицируются процесс липолиза, образование свободных жирных кислот и происходит увеличение свободной фракции лекарств в ее крови, в результате большее их количество (чем до родов) попадает в кровь ребенка, увеличивая в ней свободную фракцию вещества.

Основные (щелочные) лекарственные вещества в плазме крови связываются и с α_1 -кислым гликопротеином (α_1 -КГП). Его содержание в крови новорожденных меньше, чем у взрослых, поэтому и связанная фракция основных лекарственных средств тоже меньше. Это можно продемонстрировать наблюдениями K. Piasky, E. Woolmer (1982), которые определили свободные фракции ряда лекарственных средств в крови матерей и в пуповинной крови их новорожденных (табл. 13).

Т а б л и ц а 13. Свободные фракции лидокаина, дифенина и анаприлина (пропранолола) в крови рожениц и их новорожденных детей (Piasky K., Woolmer E., 1982)

Объект исследования	Свободная фракция (% в сыворотке)			α_1 - КГП, мг/дл	Альбумин, г/дл
	Лидокаина	Анаприлина	Дифенина		
Плод	46,8±8,3	31,5±5,4	14,8±2,0	21,5±3,9	3,92±0,77
Мать	20,0±4,4	8,0±2,6	12,4±1,2	71,0±24,0	4,56±1,22

При гипоксии и ацидозе у новорожденных нарушается функция печени. Это снижает образование в ней альбумина и других белков и их уровень в крови. Одновременно в этих ситуациях возрастает образование различных метаболитов, интенсивнее нарастает концентрация свободных жирных кислот. Сказанное объясняет меньшее сорбирование у новорожденных детей в состоянии стресса не только лекарств, но и эндогенных метаболитов. Особенно большое значение названное обстоятельство имеет для билирубина.

Попавшее в кровь вещество может связываться не только с белками и гликопротеинами, но и с форменными элементами крови. Некоторые вещества, сорбированные на поверхности эритроцитов, способны воздействовать на них. Для новорожденных, в эритроцитах которых мала активность восстанавливающих ферментов и содержится легко окисляющийся фетальный гемоглобин, это имеет особое значение. Разнообразные окисляющие вещества легко приводят к образованию метгемоглобина и/или к гемолизу. Это давно известно относительно производных анилина (в том числе фенацетина, парацетамола), нафталина (при вдыхании паров в обработанных им помещениях), повышенных доз викасола и пр. J. Kirsch, H. Cohen (1980) сообщили о развитии у двух недоношенных детей (геста-

Таблица 14. Кажущийся объем распределения (л/кг) лекарственных средств в постнатальной жизни человека (Done A. et al., 1977)

Лекарство	Перинатальный период		Новорожденные 1 нед — 1 мес	Дети		Взрослые
	недоношенные	доношенные		До 1 года	1—16 лет	
Сибазон (диазепам)		1,8			2,6	0,7—2,6
Дигоксин	7,7	6,0—8,4		15,4	16,1	5,8
Гентамицин	0,52—0,56	0,52—0,56				0,28
Канамицин	0,5—0,7	0,5—0,8	0,5—0,6			0,19
Фенобарбитал	0,68	0,94		0,81	0,61	0,7
Бутадион			0,25	0,16	0,15—0,11	0,02-0,15
Теofilлин	0,69				0,25-0,46	0,3-0,6

ционный возраст 31 нед, масса тела при рождении 1220 г и 1180 г) гемолитической анемии, возникшей после введения метиленового синего через рот. Препарат стандартно применяют для дифференцировки пупочных свищей. Этим детям метиленовый синий ввели в виде 0,1% раствора по 2—3 мл несколько раз. Один ребенок всего получил (сухого вещества) 4 мг/кг, а второй — 2 мг/кг. У обоих детей на другой день после назначения препарата обнаружили тельца Гейнца (свидетельствующие об образовании преципитатов гемоглобина) в 90% эритроцитов. Повысился уровень билирубина (свидетельство гемолиза) с 110 до 167 мкмоль/л, снизился гематокрит до 38% и 30%. Пришлось производить гемотрансфузии.

Для внедрения лекарственных средств в эритроциты новорожденных может иметь значение и особый состав поверхностного слоя их мембран, в которых содержатся отрицательно заряженные фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин. Они способствуют отталкиванию амфифильных и притягиванию катионических веществ (Eskelinen S., 1988).

Свободная фракция вещества распределяется в организме в зависимости от физико-химических свойств и растворимости в воде и липидах. Чем меньше заряжена молекула вещества (менее полярна), тем лучше она растворяется в липидах и проникает в ткани. Высокополярные и особенно ионизированные молекулы, обладающие мощным зарядом, плохо растворяются в липидах и остаются в водной фазе организма, преимущественно в плазме крови и во внеклеточной жидкости. Поскольку у новорожденных внеклеточной жидкости больше (см. табл. 10), чем у старших детей и взрослых, то полярное вещество подвергается разведению в большем объеме жидкости, создавая меньшие его концентрации. К этому же приводит медленное всасывание из желудочно-кишечного тракта.

Если же вещество хорошо растворимо в липидах (малополярно, неионизировано), то оно у взрослых и старших детей легко проникает в подкожную или окологепаточную жировую клетчатку, связывается с белками скелетных мышц и в водной фазе плазмы и внеклеточной жидкости его концентрация невелика. У новорожденных же (и грудных) детей в связи с небольшим содержанием жира в организме (см. табл. 10) и меньшей массой скелетных мышц (т. е. белковой ткани) такие вещества меньше

«уходят» в ткани. В результате в плазме крови новорожденных липидорастворимые вещества могут оказаться в большей концентрации, чем у старших детей и взрослых. Прекрасным примером этому служит дигоксин, концентрация которого после введения равной дозы на единицу массы тела в плазме крови новорожденных больше, чем у старших детей и взрослых.

Все сказанное отражается на таком фармакокинетическом показателе, как «кажущийся объем распределения» (apparent distribution volume). Это — гипотетический объем жидкости, в котором должна быть растворена данная доза лекарственного вещества, чтобы при этом создалась его концентрация, равная концентрации, обнаруженной в плазме крови.

В зависимости от физико-химических свойств вещества и изменяющихся в процессе развития содержания воды, липидов, белков тканей и плазмы крови, проницаемости гистогематических барьеров и пр. кажущийся объем распределения разных веществ неодинаково меняется с возрастом ребенка (табл. 14), т. е. может и увеличиться, и снизиться по мере взросления.

Этот показатель очень условен. Для лучшего представления о фармакокинетике, естественно, необходимы сведения о конкретном распределении вещества в отдельных тканях, жидкостях, связывании с белками и пр. Но такие сведения можно получить лишь в эксперименте на животных. У детей лишь в случае гибели можно определить распределение вещества в организме.

Из всего сказанного следует, что разные вещества распределяются в организме неодинаково и у новорожденного не всегда так, как у взрослого. Здесь имеют значение и меньшее содержание липидов и жира, особенно у недоношенных детей, меньший процент мышечной ткани от массы тела и пр.

Особое внимание привлекает к себе проникновение лекарственных веществ в мозг новорожденных через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). За последние 10 лет представление о его функции существенно изменилось (Padridge W., 1988). Оказалось, что он является не неизменной структурой, пассивно проницаемой для липидорастворимых веществ, как думали раньше, а динамически функционирующей мембраной между кровью и мозгом, регулируемой самим мозгом. Он секретирует специальные трофические факторы, определяющие биохимические свойства эндотелиальных клеток капилляров мозга, представляющих собой важнейшую структуру ГЭБ. Оказалось спорным и представление о недостаточном развитии ГЭБ у новорожденных, поскольку он формируется уже в I триместре гестационного возраста. N. Saunder, K. Mollgard (1984) полагают, что большее проникновение липидорастворимых веществ в СМЖ и в мозг новорожденных связано с существованием специальных каналов в клетках эндотелия капилляров мозга и в эпителиальных клетках сосудистого сплетения, через которые может осуществляться прохождение веществ из крови в мозг или в СМЖ соответственно. Когда точно происходит исчезновение этих каналов, пока неизвестно, но, видимо, в раннем онтогенезе.

Различают несколько видов активного транспорта через ГЭБ (Padridge W., 1988).

1. Транспорт, осуществляемый специальными носителями, синтезируемыми клетками эндотелия капилляров мозга. Особенно много такого носителя для глюкозы. Активность гена, регулирующего его образование, находится в обратной зависимости от концентрации глюкозы в окружающей среде. Носители существуют и для различных нейтральных и основных аминокислот. При избыточной концентрации в плазме крови какой-либо одной аминокислоты (например, фенилаланина) появляется ее конкуренция за взаимодействие с этими носителями. В результате нарушается транспорт в мозг других аминокислот, например триптофана, тирозина, являющихся предшественниками серотонина, катехоламинов. В итоге нарушается нормальный обмен в мозге, что особенно отрицательно сказывается на развивающемся мозге ребенка.

2. Транспорт, осуществляемый при участии специальных рецепторов, которые могут, например, связать молекулу пептида (инсулина, трансферрина) и вместе с ним проникнуть в клетку (путем пиноцитоза и интернализации), а затем путем экзоцитоза пептид выталкивается в интерстициальное пространство мозга.

3. Транспорт, опосредованный белками плазмы. Раньше полагали, что только свободная фракция свободных жирных кислот, стероидных гормонов и ряда других веществ может, благодаря их липидорастворимости, проникать в мозг. Теперь обнаружено, что связь с белками плазмы способствует транспорту веществ в мозг. Есть убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что при соприкосновении с поверхностью эндотелиальной клетки (сосудов мозга) происходят конформационные изменения связывающей поверхности белка, что приводит к отщеплению от него до того связанного с ним вещества, которое затем путем пассивной диффузии или активным транспортом проникает через ГЭБ в мозг.

Как развиты названные и другие механизмы функционирования ГЭБ в период новорожденности, пока неизвестно. Но существуют наблюдения о повышенном проникновении лекарственных веществ в мозг новорожденных детей, особенно находящихся в условиях гипоксии и ацидоза. В этих условиях резко увеличивается кровоснабжение мозга — по данным В. Stopnestreet и соавт. (1982), у доношенных ягнят на $213 \pm 33\%$, а у недоношенных — на $301 \pm 59\%$; изменяется степень ионизации молекул (уменьшается у слабых кислот), что может способствовать их более легкой растворимости в липидах и проникновению в мозг. В условиях гипоксии уменьшается образование энергии, необходимой для поддержания барьерной функции эндотелиальных клеток капилляров мозга.

Известно, что вливание гипертонических растворов (20% раствора сорбита, 8,4% раствора натрия гидрокарбоната) повышает проницаемость ГЭБ у новорожденного. Это очень опасно, так как может привести к обезвоживанию мозга ребенка. О высокой проницаемости ГЭБ свидетельствуют и наблюдения о более легком проникновении введенного внутривенно дофамина в СМЖ, который оказывает свойственное ему влияние на продукцию гонадотропинов, в частности пролактина. Снижение его уровня в плазме крови ребенка имеет, по крайней мере, двойное значение: с одной стороны, исчезает его тормозящее влияние на выведение натрия из организма, и у ребенка возрастает диурез, а с другой — снижается стимулирующее влияние пролактина на синтез сурфактанта в легких.

Судить о функции ГЭБ можно и по попаданию в кровь специфических кислых белков — маркеров клеток мозга, обычно не обнаруживаемых в крови. Так, Н. Н. Володин и соавт. (1989) наблюдали 76 новорожденных. 40 из них составили контрольную группу от здоровых матерей, а 36 — наблюдаемую группу от матерей с пре- и интранатальной патологией. У детей этой группы выявили низкие показатели Апгар, последующие нарушения мозгового кровообращения II—III степеней, общий отечный синдром Ia—II степени, СДР. У некоторых из этих детей отметили повышение уровня билирубина в крови, и им проведено заменное переливание крови. В крови здоровых новорожденных не обнаружено специфического α_1 -глобулина (специфического маркера олигодендроглиоцитов), а в крови детей с патологией в момент рождения он содержался в концентрации от 150 до 3200 пг/мл. Чем более была выражена гипоксия в родах, тем выше концентрация α_1 -глобулина в крови детей. Очень высок его уровень в крови детей с внутрижелудочковыми гемorragиями. Выполнение ЗПК привело к увеличению (у 5 из 11) и даже к появлению (у 1-го ребенка) в плазме крови этого белка. На основании проведенного исследования авторы приходят к заключению, что к 28 гестационным неделям ГЭБ для специфических глобулинов мозга сформирован. Хроническая внутриутробная гипоксия или острая гипоксия приводят к открытию ГЭБ, попаданию в кровь белков мозга — антигенов. На них могут выработаться антитела. Попадая затем в мозг, они могут нарушить его структуру и функции.

Проникновение лекарственных веществ в другие ткани тоже может быть и пассивным (преимущественно), и активным. В периферических тканях, как и в ткани мозга, существуют различные рецепторы и места связывания для эндогенных веществ и похожих на них по структуре лекарственных средств. Рецепторы существуют для витаминов, гормонов, аминокислот, катехоламинов, эндодигинов (эндогенных веществ, функционально похожих на сердечные гликозиды), энкефалинов (вызывающих аналгезию подобно наркотическим анальгетикам) и пр. Названные лекарственные вещества, вступающие во взаимодействие с этими рецепторами, распределяются в организме неравномерно, в зависимости от преимущественной локализации соответствующих рецепторов. Вещества же, совершенно чуждые организму (например, средства общей анестезии), распределяются относительно равномерно в зависимости от их растворимости в липидах, связывания с белками тканей, интенсивности кровоснабжения последних и пр. Может существовать конкуренция за связывание с одними и теми же белками. Так, хинидин вытесняет сердечные гликозиды из связи с тканевыми белками, увеличивая этим их концентрацию в плазме крови и способствуя возникновению их центральных эффектов.

Концентрация вещества в плазме крови в какой-то мере отражает его содержание в тканях, в области реагирующих на него структур, а следовательно, и интенсивность фармакологического эффекта. Чем больше концентрация, тем выраженней эффект. В связи с этим так важно определять скорость возникновения максимальной концентрации, ее величину, длительность ее сохранения, время, за которое она снизится на 50% (период полуэлиминации из крови — $T_{1/2}$). От скорости исчезновения вещества из плазмы крови зависит выбор дозы, режима и путей введения вещества в организм. Это будет продемонстрировано в соответствующих

главах на примере выбора дозы и режима назначения индометацина, сердечных гликозидов, эуфиллина, фуросемида и других веществ.

Но снижение уровня вещества в плазме крови обусловлено не только проникновением его в ткани, но и элиминацией из организма.

Элиминация лекарственных средств. Помимо пресистемной элиминации, осуществляемой в процессе первого прохождения вещества через желудочно-кишечный тракт, печень и пр., различают системную элиминацию, посредством которой удаляется из организма вещество, находящееся в системе кровообращения, т. е. в общей массе крови (и в тканях). Элиминация — это удаление вещества из организма путем биотрансформации и экскреции.

Биотрансформация лекарственных средств происходит преимущественно в печени, но достаточно интенсивна в почках, легких, стенке кишечника, обнаруживается также в сердце, мозговой и других тканях. Прежде всего вещество должно быть извлечено из крови и задержано в гепатоците (или в другой клетке). Это происходит при участии четырех типов цитозольных белков — лигандинов (Y-белков), способных захватывать органические анионы, желчные кислоты, органические катионы и нейтральные соединения. У новорожденных многих видов млекопитающих активность лигандинов снижена (Klinger W., 1982). Это одна из причин медленной биотрансформации многих лекарств у новорожденных, особенно у недоношенных детей.

Различают 2 основных этапа биотрансформации (Лакин К. М., Крылов Ю. Ф., 1981).

Первый этап осуществляется при участии монооксигеназных систем, основным компонентом которых являются цитохромы P-450 и НАДФ-Н. Цитохромы P-450 названы так потому, что после взаимодействия с угарным газом, к которому они очень чувствительны, эти ферменты можно определить на волне 450 нм. В результате взаимодействия с этими ферментами и системами вещества подвергаются различным окислительным превращениям (окислительное деметилирование, деалкилирование, декарбоксилирование и пр.), вследствие которых возрастает их полярность и снижается способность проникать из крови в ткани. Некоторые вещества этой же системой подвергаются восстановлению (например, левомецетин).

Цитохромы P-450 — большая группа ферментов, каждый из которых участвует в метаболизме разных как эндогенных, так и экзогенных веществ — ксенобиотиков (Guengerich F., 1989).

Как уже сказано, некоторые цитохромы P-450 появляются в тканях человеческого эмбриона на самых ранних этапах онтогенеза, в печени плода начинают функционировать с 6—8 нед; постепенно активность систем возрастает и к моменту рождения достаточно эффективно биотрансформирует фармакологические вещества. К тому же печень новорожденного ребенка составляет в 2 раза больший процент от массы тела, чем у взрослого человека. И все же разные цитохромы P-450 (может быть, и другие компоненты монооксигеназной системы) созревают неодновременно. Поэтому одни вещества раньше начинают подвергаться окислительным превращениям, а другие — позднее. При этом скорость созревания биотрансформирующих систем может быть различной даже для ксено-

биотиков, относящихся к одной и той же группе веществ. Например, трансформация теофиллина развивается в постнатальном периоде скорее, а кофеина — в более поздние сроки. Одни вещества у новорожденных подвергаются окислительному деметилированию (этилморфин), а другие (теофиллин) — нет.

Как уже было сказано, под влиянием монооксигеназных систем большинство веществ превращаются в более полярные метаболиты, хуже растворяющиеся в липидах и хуже проникающие в ткани. Поэтому уже после первого этапа биотрансформации многие вещества оказывают меньшее влияние на организм, чем исходное вещество, введенное в организм.

Однако под влиянием этих же систем некоторые вещества могут превращаться в активные метаболиты (например, N-оксиды и эпоксиды и др.), которые вступают в необратимую связь с биологически активными компонентами клеток (мембранами, структурными и ферментными белками, нуклеиновыми кислотами и пр.). В результате такого взаимодействия может прекратиться функция ферментов и развиться гибель клетки. Взаимодействие с нуклеиновыми кислотами приводит к мутагенезу, канцерогенезу или к тератогенезу. Взаимодействие со структурными белками превращает их в белки, чуждые организму, т. е. в антигены, что является причиной развития аллергических осложнений на лекарства. Поэтому вещества, способные превращаться в N-оксиды и эпоксиды, длительно назначать не рекомендуется.

Лекарственные вещества, превращающиеся в:

Эпоксиды

Карбамазепин
Диэтилстильбэстрол
Дифенин
Гексобарбитал
Фенобарбитал
Секобарбитал

N-оксиды

Фенамин
Димедрол
Октадин
Имизин
Фенотиазины
Триметоприм

Интенсивность образования названных метаболитов у новорожденных мало изучена.

Поскольку монооксигеназные системы преимущественно локализованы в печени, то именно этот орган больше и повреждается различными химическими веществами, в том числе и лекарствами. Однако эти системы есть и в других органах и тканях (почках, легких, кишечнике, миокарде), поэтому и они могут быть поврежденными или сенсibilизированными к введенному веществу, точнее к его метаболитам.

Второй этап биотрансформации состоит в образовании парных соединений с остатками глюкуроновой, серной, уксусной кислот, а также в образовании конъюгатов с глутатионом, глицином и другими аминокислотами. Итогом этого этапа является образование высокополярных метаболитов, прекрасно растворяющихся в воде и очень плохо растворяющихся в липидах. Эти метаболиты быстро выводятся почками и очень плохо (за небольшим исключением) проникают в ткани, т. е. образование

парных соединений или конъюгатов в подавляющем большинстве случаев прекращает фармакологическую активность вещества.

Онтогенетическое развитие ферментных систем, участвующих в этих процессах, происходит одновременно. Сульфатирование в печени прекращено развито уже к моменту рождения, на 1-м месяце жизни созревает процесс метилирования, глюкуронидация (билирубина) — к концу 2-го месяца, конъюгация (бромсульфаталина) с глутатионом — в 3 мес, а парааминобензойной кислоты с глицином — в 6 мес (Gladtkе E., Neimann G., 1975). Однако и в ферментных системах второго этапа биотрансформации имеют место изоэнзимы, участвующие в образовании парных эфиров или конъюгатов с разными веществами. Это показано для глюкуронидазной системы, в которой существуют глюкуронилтрансферазы, переносящие остаток глюкуроновой кислоты на разные вещества (Klinger W., 1982). Поэтому интенсивность второго этапа биотрансформации разных веществ у новорожденных неодинакова и скорость его созревания по отношению к разным веществам — тоже неодинакова (табл. 15). К сожалению, конкретных данных об этом чрезвычайно мало. Трансформация большинства веществ в организме ребенка, тем более новорожденного, изучена совершенно недостаточно. Имеются лишь единичные работы, в которых исследована фармакокинетика метилксантинов, фуросемида, из которых следует, что биотрансформация лекарств у новорожденных происходит в меньшей степени, и потому с мочой у них больший процент введенного вещества выводится в неизмененном виде.

Биотрансформация лекарственных средств, как уже сказано, может быть не только в печени, но и в других тканях, а также в крови. У детей раннего возраста, особенно у недоношенных, она также происходит медленнее, чем у старших детей и взрослых.

Период новорожденности заканчивается быстро, и врач может продолжать лечить ребенка, перешагнувшего рубеж в 1 мес. Поэтому следует отметить, что интенсивность биотрансформации различных лекарств в печени детей может возрастать неодинаково. Некоторые вещества (например, дифенин) подвергаются биотрансформации со скоростью, свойственной взрослым, уже после 2-недельного возраста. Скорость биотрансформации большинства лекарств резко возрастает в конце первого месяца жизни; в период между двумя месяцами и тремя годами она оказывается значительно выше, чем у взрослых. После трех лет скорость биотрансформации лекарств постепенно снижается до взрослого уровня (Warner A., 1986).

Интенсивность биотрансформационных процессов в печени — величина колеблющаяся даже в одном и том же возрасте. Она может меняться в зависимости от состояния гемодинамики, снабжения печени кислородом, глюкозой, от диеты, патологических ситуаций. Существует обилие сведений о снижении скорости элиминации многих лекарств печенью при ее патологии. К тому же при заболеваниях печени снижаются синтез альбуминов и их содержание в плазме крови, в результате уменьшается связанная фракция и резко возрастает свободная фракция лекарственного вещества в крови, например, свободная фракция сибазона (диазепама) на 65—210%, амобарбитала на 38%, хинидина на 300%, анаприлина (пропранолола) на 38% и пр.

Т а б л и ц а 15. Метаболиты некоторых лекарств, выделяемые с мочой детей разного возраста и взрослых (Done A. et al., 1977).

Лекарство	Экскретируемая форма	Длительность наблюдения, ч	Возраст					
			Новорожденный		До 1 года	1—16 лет	Взрослый	
			недоношенный	доношенный				
Парацетамол (% дозы)	Неизмененный	36	3	3	4	2		
	Глюкуронид Сульфат		17 50	17 50			32-47 45-30	50 30
Салицилат (% метаболитов)	Неизмененный	10-70	2	2		14		
	Конъюгат с глицином		76	76			50	
	Глюкуронид		0	0			5-10	
ПАБК (% дозы)	Неизменная	24	3	2	4	16		
	Ацетат		27	22			36	16
	Глюкуронид		7	19			18	17
	Глицина конъюгат		13	27			28	47
Бензоат натрия (% дозы)	Глицина конъюгат	6	3	5	11	24		
Левомецетин (% дозы)	Неизмененный	24		5-10		5-15		
Диазепам (% дозы)	Неизмененный	24	0,05	0,05		0,02		
	N-деметилированный		0,06	0,17			0,05	
	Глюкуронид		1,0	1,4			4,4	
	Гидроксिलированный		0	0,3			1,5	
Фенобарбитал (% метаболитов)	Неизмененный	72-192		42-72		10-25, равномерно распределены		
	Гидроксिलированный			19-26				
	Сульфат			10-32				
Ксикаин (% метаболитов)	Неизмененный	0-30		71		11		
	N-деметилированный			22		7		
	Глюкуронид			7		82		
Дигоксин (% метаболитов)	Неизмененный	5 дней		100		74-90		

П р и м е ч а н и е: Метаболиты в моче выражены либо в процентах от введенной дозы, либо в процентах от всех извлеченных метаболитов.

Подобных сведений об изменении скорости элиминации печенью и изменении процента свободной фракции в плазме крови при патологии печени у новорожденного нет. Однако, учитывая ее незрелость в этом возрасте, можно думать, что при нарушении функции печени у новорожденных биотрансформация и лекарств, и эндогенных метаболитов может быть снижена в еще большей степени, чем у старших детей, возрастает и свободная фракция лекарств в крови, что не может не отразиться на их распределении.

Существует ряд лекарств, которые способны угнетать функцию печени. К ним относятся: левомецетин, эритромицин, триацетилолеандомицин, тетрациклин, аминазин, парааминосалициловая кислота, индометацин, новобиоцин и некоторые другие. На их фоне удлиняется пребывание в организме других одновременно введенных лекарств. Это может иметь существенное значение для веществ с небольшой шириотой терапевтического действия: например, на фоне эритромицина снижается инактивация теофиллина, алкалоидов спорыньи, возрастает их концентрация в крови, и обычные дозы могут привести к интоксикации детей, особенно новорожденных.

Вместе с тем есть ряд лекарств, которые обладают способностью индуцировать синтез ферментов в печени, особенно цитохромов P-450. К ним относятся: фенобарбитал, дифенин, бутадиион, амидопирин, мепротан, камфора, кофеин, теофиллин, рифампицин, ноксирон, хлозепид (хлордиазепоксид) и ряд других (Nebert D. et al., 1981). Эти же вещества могут повысить активность и ферментов второго этапа метаболизма в печени (Klinger W., 1982).

Практическое значение в основном получило применение фенобарбитала и зиксорина, назначаемых для профилактики и лечения гипербилирубинемий. Под влиянием этих индукторов происходит дерепрессия соответствующих генов и увеличивается синтез ферментов. У взрослых этот эффект может сохраняться длительно, в раннем возрасте активность ферментов может возрастать до уровня взрослых, а затем снова снижается до уровня, характерного для данного возраста. W. Klinger (1982) полагает, что репрессор снова угнетает синтез ферментов, и созревание продолжается со скоростью, свойственной данному виду.

Способность индукторов ускорять инактивацию одновременно назначенных лекарств (например, витамина D) следует учитывать при использовании у новорожденных фенобарбитала в качестве успокаивающего и противосудорожного средства.

Экскреция лекарств почками происходит путем фильтрации в клубочках и активной секреции в канальцах. Оба процесса у новорожденных осуществляются в значительно меньшей степени, чем у старших детей и взрослых (Prandota J., 1985; Warner A., 1986).

В клубочках почек новорожденных эпителий цилиндрический. Он представляет большее затруднение для фильтрации. К тому же у новорожденных кровоснабжение почек меньше, чем у взрослых. Они получают 5—6 вместо 15—25 (у взрослых) процентов объема сердечного выброса крови. Это связано и с меньшим АД крови у новорожденных, и с большим сопротивлением почечных сосудов. Исследования на животных разных видов показали, что в период новорожденности сосуды почек характери-

зуются высокой резистентностью и высокой чувствительностью к сосудосуживающим веществам (Hook J., Bailie M., 1979).

Скорость клубочковой фильтрации у доношенных новорожденных составляет 30—40%, а у недоношенных новорожденных может быть всего 0,5% от показателя взрослых. В течение первых двух недель жизни скорость клубочковой фильтрации, оцениваемая по выведению инулина, увеличивается в 2 раза и между 2¹/₂ и 5 мес достигает уровня у взрослых. Канальцевая секреция у доношенных новорожденных составляет 20—30% от уровня взрослых, у недоношенных новорожденных она, естественно, намного меньше и зависит от степени зрелости ребенка. При оценке по экскреции парааминогиппуровой кислоты «взрослый» уровень канальцевой секреции у доношенных детей достигается в возрасте 7 мес.

У новорожденных недостаточен перитубулярный кровоток, еще не созрел процесс энергоснабжения почечной функции, меньше концентрационная способность, моча более кислая (что сказывается на выведении полярных метаболитов).

Любая патология, снижающая кровоснабжение и доставку кислорода к почкам (сердечная недостаточность, СДР и пр.), резко снижает экскреторную функцию почек. В основном это связано с ухудшением их кровоснабжения. В работе В. Stonestreet и соавт. (1982), выполненной на доношенных и недоношенных ягнятах, обнаружено, что в условиях асфиксии кровоснабжение почек уменьшается на 20 и 36% соответственно. К тому же в условиях асфиксии возрастает секреция антидиуретического гормона.

Развитие процесса реабсорбции в канальцах почек новорожденных практически не изучено. Известно, что глюкоза начинает реабсорбироваться с 25 гестационных недель и даже раньше; ион натрия у новорожденного реабсорбируется достаточно эффективно, так как с трех дней жизни экскреторная его фракция стабильно составляет 1%. В то же время почечный порог реабсорбции бикарбонатов в первые 6 мес жизни ниже, чем у взрослых, что и объясняет выведение кислой мочи. В этот период отмечено, что подкисление мочи происходит в основном за счет секреции ионов водорода, а не аммония.

Поскольку все больше рождается недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела, следует напомнить несколько особенностей выделительной функции их почек. Они заключаются не только в очень небольшой скорости клубочковой фильтрации и неэффективности канальцевой секреции, но и в незрелости процессов канальцевой реабсорбции. Это существенно сказывается на содержании и выведении натрия из организма. Экскреция его в первые несколько дней жизни очень высока (Oh W., 1988). Следствием интенсивной экскреции натрия являются повышенное выведение воды, снижение объема внеклеточной жидкости, что сказывается на фармакокинетике водорастворимых лекарственных средств и приводит к возникновению более высоких их концентраций как в плазме крови, так и во внеклеточной жидкости. Введение больших количеств жидкости таким детям сопровождается необычной реакцией, характеризующейся, в отличие от доношенных новорожденных, задержкой воды в организме, увеличением инулинового пространства, несмотря на возрастание скорости клубочковой фильтрации и клиренса свободной воды. У доношенных новорожденных обычно выведение мочи (после обильного

введения жидкости) может быть даже больше объема введенной жидкости (Oh W. 1988). Задержка жидкости у недоношенных новорожденных может привести к увеличению частоты случаев открытия артериального протока, некротизирующего энтероколита, бронхопальмональной дисплазии.

Медленное осуществление процессов фильтрации и канальцевой секреции является причиной замедленной экскреции введенных лекарственных веществ почками и, следовательно, возникновения более высоких и/или длительнее сохраняющихся их концентраций в плазме крови. Вместе с тем меньше развитый процесс реабсорбции в канальцах может несколько компенсировать это и ускорить выведение вещества с мочой. Все названные явления имеют для экскреции разных веществ неодинаковое значение, поэтому заранее предвидеть скорость экскреции почками новорожденных конкретного вещества невозможно, ее надо определить.

Все же большинство лекарственных веществ выводятся почками новорожденных медленнее, чем у более старших детей. Это может иметь разное значение для эффективности вещества в зависимости от «места» его действия. Если оно оказывает влияние на внепочечные ткани, то длительно сохраняющаяся в крови эффективная концентрация вещества может способствовать возникновению более выраженного и даже токсического эффекта. Если же вещество воздействует на почки, то медленное накопление его в почечной ткани задерживает развитие диуретического эффекта, и сам эффект может быть меньше. Примером служат замедленное развитие и большая длительность мочегонного эффекта фуросемида у новорожденных.

Из сказанного следует, что вещества, преимущественно элиминирующиеся путем почечной экскреции, у новорожденных выводятся медленнее, чем у взрослых, поэтому их надо вводить реже.

Лекарственные вещества, выводящиеся преимущественно почками (Reidenberg M., Drayer D., 1980): ампициллин, карбенициллин, цефалотин, цефазолин, стрептомицин, тетрациклин, гентамицин, канамицин, неомицин, ванкомицин, тобрамицин, новокаиномид, дигоксин, метотрексат, метилдофа.

Особенно замедлено выведение лекарств почками в первые 7—10 дней жизни. Но здесь следует подчеркнуть, что даже на протяжении первого месяца жизни скорость выведения разных веществ увеличивается неодинаково (табл. 16).

Т а б л и ц а 16. Период полувыведения (ч) антибиотиков у детей разного возраста и у взрослых (Абраменко Л. И., 1974; Mc Cracken G., 1974)

Антибиотики	Возраст детей				Взрослые
	< 1 нед	1—2 нед	2—4 нед	3—6 мес	
Бензилпенициллин	3,2	1,7	1,4	0,62	0,4—0,6
Ампициллин	4,0	2,3—2,8	1,0—1,7	0,78	0,6.1,0
Метициллин	3,3—1,3	0,9	0,8	—	0,7

Т а б л и ц а 17. Период полувыведения (Т 1/2, ч) лекарств из плазмы крови новорожденного ребенка и взрослого человека (Rane A., Tomson G., 1980)

Лекарство	Новорожденные	Взрослые
Амидопирин	30—40	2—4
Индометацин	14—20	2—11
Сибазон (диазепам)	25—100	15—25
Дифенин	21—	11—29
Карбамазепин	8—28	21—36
Бутамид	10—40	4,4—9
Теofilлин	24—36	3—9

К сожалению, скорость экскреции многих лекарственных веществ почками детей, особенно новорожденных, еще не определена, а соответствующие знания совершенно необходимы для адекватного выбора доз и режимов введения лекарств.

За последнее время накопилось достаточно данных, свидетельствующих о существовании веществ, индуцирующих в мембранах почечных канальцев животных раннего постнатального возраста какие-то компоненты, которые облегчают транспорт ПАГК и некоторых других веществ (Hook J., Baillie M., 1979). К таким индуцирующим веществам относят пенициллины, фенобарбитал, бензпирен. Для педиатрической практики существенное значение имеет такое свойство пенициллинов и фенобарбитала. G. Schwartz и соавт. (1976) сообщили о ребенке, которому по поводу стафилококковой инфекции вводили оксациллин — 150 мг/(кг · сут) 4 дня — и фенобарбитал (в связи с присоединившимися судорогами по 6—10 мг/(кг · сут)). Не получив эффекта, ребенку назначили диклосациллин в суточной дозе 100—150 мг/кг. При этом не удалось получить ни эффективной концентрации антибиотика в крови, ни положительного терапевтического действия. Доза 175 мг/кг вызвала понос. Только после назначения пробенецида, угнетающего почечную экскрецию кислых веществ (в том числе пенициллинов), удалось достичь и необходимой концентрации диклосациллина в крови ребенка, и ликвидации инфекции.

Результатом замедленной элиминации лекарств как печенью, так и почками новорожденных является удлиненный в большинстве случаев период их полувыведения из организма (табл. 17).

Итак, процессы элиминации лекарственных средств у новорожденных нестабильны, они легко нарушаются при патологических изменениях функции сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, функции печени, почек. К тому же в условиях реанимации нередко вводят не одно, а сразу несколько лекарственных средств, которые могут конкурировать друг с другом за связь с белками плазмы крови и тканей, за взаимодействие с ферментными системами, участвующими в процессах биотрансформации и экскреции лекарств и пр. В результате фармакокинетика каждого из введенных веществ может существенно измениться во всех названных и иных экстремальных ситуациях.

Особенно опасны в таких ситуациях вещества, характеризующиеся небольшой терапевтической широтой и потому назначаемые в дозах, близких к токсическим. Речь идет о теофиллине, кофеине, фенobarбитале, дифенине, аминогликозидных антибиотиках, левомицетине, дигоксине, строфантине, назначение которых требует постоянного контроля (мониторинга) за их концентрацией в плазме крови.

Следует учесть, что даже очень недоношенные дети ощущают боль, и болезненные процедуры могут вызвать у них нарушения в деятельности ЦНС, сердечно-сосудистой системы, в обмене, что ухудшает состояние и прогноз. Проколы кожи, в частности на пятке, могут сопровождаться кальцификацией поврежденных участков, нарушая затем нормальное стояние и ходьбу у ребенка. В связи с этим следует обратить внимание на все шире входящий в практику метод определения концентрации вещества в слюне, так как для многих веществ существует определенная корреляция между уровнем вещества в крови и в слюне. Так, М. Aviram и соавт. (1987) определяли уровень теофиллина в слюне младенцев, используя нанесение кристалликов лимонной кислоты на язык для увеличения ее секреции.

Глава 5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ БОРЬБЫ С ГИПОКСИЕЙ, АЦИДОЗОМ И АЛКАЛОЗОМ

Актуальность совершенствования методов лечения и реабилитации детей, родившихся в асфиксии, вытекает из того, что в структуре причин перинатальной смертности доношенных детей в нашей стране первое место занимают асфиксия (19%) и СДР (13,5%), составляющие в сумме 32,5% (Фролова О. Г. и др., 1990).

При тяжелой гипоксии из-за снижения транспорта электронов в дыхательной цепи, биосинтеза АТФ и креатинфосфата в тканях развивается дефицит энергии. В результате снижается поляризация клеточных мембран (основа их активности), повышается проницаемость цитоплазматических и лизосомальных мембран, что приводит к выходу ионов калия, лизосомальных ферментов в межклеточную жидкость и возникновению деполяризации клеточной мембраны. Это способствует активации потенциал-зависимых кальциевых каналов и поступлению Ca^{2+} внутрь клеток. Недостаток АТФ и цАМФ нарушает депонирование Ca^{2+} (в саркоплазматическом ретикулуме мышечных клеток и в кальцисомах немышечных) и активность кальциевых насосов, выкачивающих ион из клетки (в цитозоле клеток концентрация кальция в 10 000 раз меньше, чем в окружающей клетки жидкости), что способствует длительному сохранению свободного Ca^{2+} и его накоплению в цитоплазме. Ca^{2+} активирует многие протеазы, фосфо- и другие липазы, чрезмерная активность которых способствует повреждению структуры клеточных и субклеточных мембран. Очень важно, что Ca^{2+} активирует протеиназу — каллеин, переводящий ксантиндегидрогеназу в ксантиноксидазу, которая, в свою очередь, при восстановлении доставки кислорода тканям на фоне оксигенотерапии, приводит к образованию супероксидного иона из гипоксантина (накапливающегося при гипоксии) и ксантина. О значении этого процесса сказано ниже.

При гипоксии изменяется активность дыхательной системы митохондрий, в которых наиболее ранимой оказывается I фаза, осуществляемая при участии НАД-зависимых процессов. Происходит накопление НАДН и развивается недостаток НАД^+ , являющегося акцептором H^+ . В результате нарушаются электронтранспортный процесс в митохондриях и связанное с ним окислительное фосфорилирование с образованием АТФ. В этих условиях начинает активироваться II этап дыхательной цепи митохондрий, осуществляемый при участии янтарной кислоты, образующейся в большом количестве из различных предшественников, особенно из аспарагиновой и глутаминовой кислот при участии аспартат-аминотрансферазы, а в мозговой ткани — из ГАМК и оксимасляной кислоты (ГОМК).

Типичным сдвигом при гипоксии является внутриклеточный ацидоз (Антонов А. Г. и др., 1984). На ликвидацию кислых радикалов интенсивно расходуются антиоксидантные метаболиты и ферменты, в частности глутатион, происходит их истощение. В результате активируются окислительные процессы. В эритроцитах происходит аутоокисление оксигемоглобина в метгемоглобин с освобождением супероксидного аниона, что тоже приводит к гемической гипоксии и дает толчок к свободно-радикальным реакциям и перекисному окислению липидов (ПОЛ), дальнейшему по-

вреждению клеточных и субклеточных мембран нейронов, кардиомиоцитов, эпителиальных клеток.

Освобождающаяся под влиянием фосфолипаз из фосфолипидов мембран арахидоновая кислота является субстратом, из которого образуются простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и др. метаболиты, которые в момент возникновения освобождают свободные радикалы кислорода.

При кислородном голодании происходит активация свободно-радикальных реакций, особенно интенсивно у недоношенных новорожденных, у которых недостаточно активны антиоксидантные механизмы. В частности, у недоношенных, родившихся при сроке гестации 32 недели и менее, резко снижена активность в первые дни жизни глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, церулоплазмينا, супероксиддисмутазы, понижено и содержание эстрадиола и эстриола в плазме крови, обладающих мощными антирадикальными свойствами (Набухотная Т. К. и др., 1991). В результате у глубоконедоношенных детей может развиваться «оксидантный стресс» даже и без перинатальной гипоксии. Недостаточность антиоксидантной защиты и активация свободно-радикальных реакций в наибольшей степени проявляются при возобновлении доставки кислорода в ишемизированные ткани, их реперфузии на фоне оксигенотерапии (см. раздел «Опасности кислородотерапии»).

В крови животных с тяжелой гипоксией обнаружен токсичный полипептид, разобщающий окисление и фосфорилирование и вызывающий немедленную гибель при внутривенном введении другим животным (Корпачев В. Г. и др., 1979).

Гипоксически-ишемическое повреждение мозга на первой неделе жизни у недоношенных детей с очень низкой массой тела может проявиться перивентрикулярными и/или интравентрикулярными гемorragиями, очаговой ишемией с последующей перивентрикулярной лейкомаляцией.

В мозговой ткани, как и в других тканях, при распаде АТФ и креатинфосфата образуются аденозин (неравномерно в разных отделах мозга) и гипоксантин. Но в мозговой ткани мала активность ксантиноксидазы, поэтому при восстановлении кровотока и реоксигенации не происходит образования существенных количеств ксантина, мочево́й кислоты (из гипоксантина) и вместе с ними супероксидного аниона. Вместе с тем в клетках глии и нейронах из-за дефицита АТФ нарушается возврат калия в клетку, возрастает его концентрация в интерстициальной жидкости, происходят деполаризация клеточной мембраны и открытие потенциалзависимых каналов для кальция. Ca^{2+} устремляется внутрь клетки. К тому же (все из-за недостатка АТФ) не срабатывает кальциевый насос, обычно удаляющий кальций из клетки, и не происходит депонирования кальция в саркоплазматическом ретикулуме, митохондриях и пр. В итоге резко возрастает концентрация свободного кальция внутри клетки. Это приводит к активации процессов липолиза, протеолиза. Возрастает активность фосфолипаз, в частности фосфолипазы A_2 , под влиянием которой из фосфолипидов мембраны освобождаются свободные жирные кислоты, особенно много арахидоновой кислоты (ее концентрация может возрасти с 5 до 450 нмоль/г). При реоксигенации мозга из накопившейся арахидоновой кислоты образуются ее метаболиты: под влиянием циклооксигеназ простагландины и обильное количество свободных радикалов (повреждающих

мембраны и содержимое клеток), под влиянием липоксигеназ — лейкотриены, особенно В₄, С₄, Д₄ (повреждающие эндотелиальные клетки сосудов). Кальций, накопившийся в мышечных клетках сосудов, приводит к их сокращению, что усугубляет нарушения кровотока в очаге ишемии мозга.

Изменения в составе фосфолипидов мембран нарушают активность их протеинов, входящих в состав различных рецепторов, реагирующих на медиаторы, гормоны, эндогенные метаболиты и пр. В результате нарушается функция не только отдельных нейронов, но и их систем. К тому же накопившийся внутри нейронов и их аксонов кальций нарушает структуру полимеров тубулина, препятствуя нормальному распространению вдоль аксонов медиаторов, синтезируемых в телах нейронов.

Следует напомнить, что при ишемии нарушается метаболизм глюкозы, которая в этих условиях превращается в лактат, приводящий к возникновению внутриклеточного ацидоза (рН внутри нейронов может снизиться до 6,64). При более длительной ишемии мозга внутриклеточный ацидоз усиливается из-за накопления свободных жирных кислот и рН снижается до 6,08 (Meyer F. et al., 1987).

Образованию лактата в нейронах головного мозга в условиях ишемии способствует и активация широко распространенных в нем β-адренорецепторов катехоламинами (норадреналином, дофамином), интенсивно накапливающимися в этих условиях в тканях мозга.

Ишемия головного мозга сопровождается его отеком. Различают 2 его стадии. Сначала, из-за накопления лактата, развивается цитотоксический (внутриклеточный) отек (в клетках глии — через несколько минут). При этом еще нет повышения внутричерепного давления. При более длительной ишемии развивается вазогенный (внеклеточный) отек — следствие повреждения сосудистой стенки и, что особенно важно, — гематоэнцефалического барьера. При этом происходит экстравазация плазмы крови во внеклеточное пространство мозга, и в итоге повышается внутричерепное давление. Эта вторая фаза отека головного мозга развивается в течение нескольких часов. Повреждение сосудов может сопровождаться и гемorragиями как в желудочки, так и в ткань мозга.

У новорожденных ишемия мозга преимущественно является следствием генерализованной гипоксии, но иногда у них может быть и локальная ишемия головного мозга из-за эмболии, тромбоза сосудов в отдельных участках.

Помимо общих мероприятий, предпринимаемых для ликвидации гипоксии, при оказании помощи таким детям необходимо бороться с развивающимся отеком головного мозга (см. стр. 000), гиперкоагуляцией крови, увеличивать диурез. Следует, видимо, критически отнестись к назначению глюкозы, увеличивающей образование лактата и интенсивность внутриклеточного ацидоза в ишемизированных отделах головного мозга. (Взрослым при локальной ишемии мозга глюкоза противопоказана — F. Meyer et al., 1987).

Хотя тяжелая гипоксия нарушает функции ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ведет к развитию шока, надпочечниковой недостаточности, но в данной главе мы рассматриваем лишь тактику применения оксигенотерапии, антигипоксантов и антиоксидантов, а также средств, способствующих ликвидации ацидоза.

Антигипоксанты — вещества, повышающие резистентность организма или отдельных органов к кислородной недостаточности. Антиоксиданты — препараты, подавляющие чрезмерно активированные свободно-радикальные реакции и ПОЛ.

Антигипоксанты

Выделяют две группы этих препаратов — специфического и неспецифического действия. К специфическим антигипоксантам относят вещества, способные в условиях гипоксии повысить активность энергосинтезирующих процессов, электронтранспортной дыхательной системы митохондрий, ферментов биологического окисления, улучшить транспортную функцию крови по доставке кислорода тканям. К этой группе относят и вещества, являющиеся субстратами компенсаторных метаболических путей. Специфические антигипоксанты вызывают терапевтический эффект с помощью различных механизмов, но все они повышают резистентность к кислородному голоданию, предотвращают или устраняют внутриклеточный ацидоз, особенно неблагоприятный для мозговой ткани, ибо от степени ацидоза зависит тяжесть повреждений нейронов, скорость и полнота восстановления функции мозга. Они также могут предотвращать повышение внутриклеточной (в цитозоле) концентрации Ca^{2+} .

К антигипоксантам неспецифического действия относят сосудорасширяющие вещества, антиоксиданты, вещества, увеличивающие образование и активность простаглицина в сосудистой стенке, ингибиторы каскада арахидоновой кислоты, ксантиноксидазы (большинство из этих веществ рассмотрены ниже в разделе антиоксиданты).

γ — Оксимасляная кислота (ГОМК) и ее натриевая соль — натрия оксibuтират как антигипоксант преимущественно используют для профилактики и устранения гипоксии мозга. ГОМК легко проникает в мозговую ткань и в нейронах превращается в янтарный полуальдегид, образуя с ним систему, участвующую в транспорте H^+ от НАДН к флавиновым ферментам дыхательной цепи митохондрий. Этим она устраняет дефицит окисленной формы НАД, являющегося акцептором водорода на I-ом этапе названной цепи от субстратов (пирувата, малата, глутамата, лактата, жирных кислот и пр.). ГОМК способствует утилизации пирувата и лактата, устраняет внутриклеточный лактатацидоз. ГОМК, подобно ГАМК, через янтарный полуальдегид способна превратиться в янтарную кислоту на которую в условиях гипоксии происходит переключение дыхательных процессов в митохондриях. Этим ГОМК поддерживает процессы окислительного фосфорилирования, образование АТФ, необходимого для функционирования нейронов, сохранения целостности клеточных и субклеточных мембран, удаления из клетки или депонирования в кальцисомах избыточного Ca^{2+} в цитозоле. ГОМК облегчает проникновение ионов калия в клетки, чем способствует ликвидации гипокалигемии и внутриклеточного ацидоза (входящий в клетку калий вытесняет из нее ион водорода). Поэтому вместе с ГОМК необходимо вводить препараты калия: калия хлорид (в дозе, составляющей 1/10 от дозы ГОМК). Вводят ГОМК внутривенно медленно: при быстром введении у ребенка могут развиваться

судороги. Используют ГОМК и акушеры при внутриутробной гипоксии плода и неонатологи при гипоксии, судорогах новорожденных. Дозы см. стр. 167.

Фенибут — фенильное производное ГАМК, по механизму антигипоксанта действия очень похож на ГОМК. Назначают его внутрь, он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта у взрослых. Фармакокинетика у новорожденных не изучена. Фенибут используют (в качестве антигипоксанта) для поддерживающей терапии у больных, перенесших острую гипоксию, черепно-мозговую травму. Одновременно надо назначать препараты калия (аспаркам, панангин и др.). Дозы см. стр. 202.

Пирацетам (ноотропил, пирамам) — производное пирролидона — один из наиболее эффективных в настоящее время антигипоксантов. Он способствует утилизации глюкозы, активности гексозомонофосфатного (пентозного) шунта, являющегося поставщиком фруктозо-монофосфата и фруктозо-дифосфата, метаболитов гликолиза, утилизируемых по пути Эмбдена-Мейергофа, в процессе которого образуется АТФ и окисленный НАД, воспринимающий H^+ от окисляемых субстратов (в частности от пирувата и лактата), снижая их содержание в нейронах. Пирацетам способствует синтезу и обороту АТФ, поддерживает его содержание на достаточном для деятельности нейронов уровне, не меняя в них содержание фосфатов и АМФ. Кроме того, пирацетам улучшает мозговой кровоток, реологические свойства крови (так как является дезагрегантом), уменьшает ригидность мембран эритроцитов, чем облегчает их проходимость по капиллярам и доставку тканям кислорода. Пирацетам активно используют для профилактики внутриутробной гипоксии плода у беременных с гестозом и для ликвидации ее последствий у новорожденных. Дозы см. стр. 186.

Гутимин — один из наиболее активных антигипоксантов. Он способствует поступлению глюкозы в клетки различных органов и тканей, ее утилизации, устраняет избыток H^+ в цитозоле клеток, активизирует процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях и синтез АТФ, к тому же он тормозит гидролазы АТФ. В итоге возрастает пул АТФ, обеспечивающий функционирование клеток (нейронов, кардиомиоцитов и др.) даже в условиях гипоксии средней тяжести. Кроме того, гутимин способствует диссоциации оксигемоглобина, обеспечивая этим лучшую доставку кислорода тканям, тормозит процессы липолиза и ПОЛ.

Амтизол обладает похожим механизмом действия.

Оба препарата вводят внутривенно женщинам при гестозе в дозе 4—6 мг/кг, растворяя в 200—400 мл 10% раствора глюкозы (в течение 10—15 минут). Улучшение в состоянии плода отмечено уже через 10—30 мин в 70—85% случаев (Айламазян Э. К., 1991).

Витамин K_3 (менадион) шунтирует поток электронов от НАДН к $Co Q_{10}$ (в обход НАДН-дегидрогеназы) и при умеренной гипоксии способствует сохранению АТФ в миокарде, его хорошей сократительной деятельности, активности нейронов и затем более быстрому восстановлению ее до нормальных величин. Дозы см. стр. 308.

Препараты, способствующие образованию и утилизации янтарной кислоты. Прежде всего это субстраты для активности аспартат-аминотрансферазы и аланин-аминотрансферазы —

глутаминовая, аспарагиновая кислоты и аланин. Препаратами аспарагиновой кислоты являются аспаркам и панангин. К применению глутаминовой кислоты следует относиться очень осторожно (см. стр. 188), ее преимущественное значение — при ишемии миокарда, но не мозга. Предшественником янтарной кислоты является, как уже сказано, ГОМК. Так как кофактором трансаминаз является пиридоксальфосфат, то его введение (или пиридоксина — витамин В₆) ускоряет этот процесс. Активируют трансаминазы — липоевая кислота, некоторые барбитураты. Способствуют образованию янтарной кислоты в цикле трикарбоновых кислот — кокарбоксилаза (входящая в состав кетоглутаратдегидрогеназы) или тиамин. Для активности сукцинатдегидрогеназы, за счет которой утилизируется янтарная кислота, необходим витамин В₂, поэтому введение рибофлавина, рибофлавина мононуклеотида или флавина (натриевой соли рибофлавинаденин-динуклеотида) улучшает функцию митохондрий и образование АТФ.

Клинически хорошие результаты при оказании помощи в условиях гипоксии получены при комбинации: пиридоксина и тиамина, пиридоксина и рибофлавина, рибофлавина и липоевой кислоты, пиридоксальфосфата и рибофлавина. Подробности смотри в нашей книге «Антибиотики и витамины в лечении новорожденных» (СПб, 1993).

• Субстраты для утилизации глюкозы по альтернативным метаболическим путям: фруктозо-монофосфат и фруктозо-дифосфат, утилизируемые в пентозном цикле. Их в основном применяют при ишемии миокарда: внутривенное введение сопровождается снижением внутриклеточного лактатацидоза, снижением потребности в глюкозе клеток и в кислороде митохондрий миокарда при окислении глутаминовой, α -кетоглутаровой и янтарной кислот, активацией окислительного фосфорилирования и образования АТФ, улучшением работы миокарда в условиях гипоксии и ацидоза. К тому же эти препараты снижают способность гемоглобина удерживать кислород, что повышает отдачу его тканям.

Пентоксифиллин (см. стр. 239) и милдронат повышают доставку кислорода тканям. Пентоксифиллин (трентал) снижает способность гемоглобина удерживать кислород и, так же как ионы магния, повышает эластичность мембран эритроцитов, облегчая их прохождение по капиллярам. Милдронат — аналог γ -бутиробетаина (предшественник карнитина), увеличивает содержание в эритроцитах 2,3 дифосфоглицерата и этим повышает отдачу кислорода тканям. К тому же он способствует синтезу метгемоглобинредуктазы в эритроцитах, что снижает содержание в них метгемоглобина, обычно повышенного при гипоксии. Опыта применения милдроната в неонатологии пока нет.

Из антигипоксантов неспецифического действия упомянем здесь антикальциевые препараты и β -адренолитические препараты.

Антикальциевые препараты (нифедипин, верапамил, нимодипин) препятствуют поступлению Ca^{2+} внутрь клеток и этим защищают их в условиях гипоксии от возникновения высоких концентраций свободного Ca^{2+} , повреждающего мембраны и другие компоненты клетки.

β -Адренолитики (анаприлин-индерал-пропранолол) блокируют активность интенсивно освобождающихся в условиях гипоксии средней

тяжести катехоламинов (норадреналина) и этим предотвращают вызываемый ими гликолиз и накопление молочной кислоты в нейронах. Это способствует сохранению их активности и переживанию при гипоксии. В эксперименте на животных (собаках, овцах, мышах) испытаны антикальциевые препараты в модели асфиксии новорожденных. Оказалось, что, действительно, применение в комплексе мероприятий при асфиксии антагонистов кальция повышает выживаемость животных, тормозит колебания мозгового кровотока после асфиксии, способствуя большим его величинам (White B. et al., 1982; Steen P. et al., 1983; Thiringer K., 1987). Однако в клинике для этих целей пока используют лишь магния сульфат, тогда как широкое назначение специфических блокаторов кальциевых каналов — нифедипина и верапамила — опасно из-за их осложнений у новорожденных (см. стр. 215).

Оксигенотерапия

Согласно Ю. Ф. Исакову и соавт. (1981), ингаляции кислорода могут оказывать лечебное действие, так как: устраняют большинство видов гипоксии, особенно демонстративно — гипоксемию; повышают P_{O_2} в крови и тканях, что способствует улучшению функции печени, почек, повышает реакцию организма на СГ, мочегонные, глюкозу, инсулин и ряд других лекарственных средств; во многих случаях оксигенотерапия оказывает положительное рефлекторное воздействие на тонус сосудов, бронхов, кишечника и пр.

Способы подачи кислорода новорожденному: через воронку, расположенную у рта, носовые катетеры и «усы», пластиковые маски, лицевые и общие палатки (кюветы). В последнее десятилетие самое широкое распространение в неонатологии получило создание повышенного давления в воздухоносных путях при спонтанном дыхании под постоянным положительным давлением (СДППД) и ИВЛ.

СДППД показано детям, у которых вдыхание 30—35% концентрации кислорода не создает нормального P_{O_2} крови (выше 5,33 кПа), а также детям со стойкой одышкой, наличием экспираторных шумов, с оценкой по Сильверману 5 баллов и выше (даже при нормальном цвете кожных покровов), с отрицательным пенным тестом с околоплодными водами или содержимым желудка, полученными тотчас после рождения (Шабалов Н. П. и др., 1988).

ИВЛ показана при невозможности нормализовать P_{O_2} крови на фоне СДППД, при P_{O_2} крови меньше 5,33 кПа при дыхании 100% кислородом, при P_{CO_2} выше 9,33 кПа.

В настоящее время считается, что новорожденным и недоношенным детям следует избегать ингаляции чистого кислорода. При ИВЛ 80% кислород при 100% увлажнении показан не более 2—3 ч, 60% кислород — в течение 6—10 ч, а более длительные ингаляции желательно проводить не более чем 30% смесью кислорода с воздухом или гелием.

Обратим внимание на 2 аспекта ингаляций и оксигенотерапии: температуру и влажность. Ш. Коронес (1981) пишет: «Младенец дорого заплатит за беспечность лица, ответственного за введение ему кислорода в том случае, если ему безрассудно введут холодный и сухой кислород... Если

лицо и лоб младенца переохлаждены, то он реагирует на это так, как если бы он был подвергнут общему переохлаждению организма, даже если тело его остается при этом теплым». Холодная кислородно-воздушная смесь не только вызывает холодовой стресс, но и приводит к легочной гипертензии, пневмонии, увеличивает токсичность кислорода для легких, снижая синтез сурфактанта. Подаваемая ребенку кислородно-воздушная смесь должна быть подогрета до 31—34°С (Коронес Ш., 1981). Подогрев увлажненной газовой смеси позволяет, по данным В. И. Грищенко и соавт. (1987), сократить длительность ИВЛ за счет уменьшения повреждения сурфактанта и мерцательного эпителия. Подогрев кислорода при лечении детей, родившихся в асфиксии, независимо от тяжести состояния при рождении, уменьшает длительность сеансов оксигенотерапии приблизительно в 2 раза (Быкова Г. Ф., Сидоренко И. Л., 1986). Установлено, что порогом (т. е. величины ниже указанных), за которым идет достоверное нарастание риска трахеальной обструкции вязкой мокротой, у доношенных новорожденных являются температура вдыхаемого кислорода 30,5°С и содержание воды менее 31 мг/л вдыхаемой смеси (Lomholt N. et al., 1968). Для глубоко-недоношенных детей необходимы более высокие температуры вдыхаемой газовой смеси, используемой для ИВЛ: 37,0—37,5°С.

W. Tarnow-Mordi и соавт. (1989) указывают на в 3 раза меньшую частоту пневмотораксов, меньшую потребность в кислороде в группе недоношенных детей с массой тела менее 1500 г, если вдыхаемую газовую смесь для ИВЛ подогрели до 36,6°—37,6°С, по сравнению с группой недоношенных детей того же срока гестации и массы, но получавших подогрев вдыхаемой газовой смеси лишь до 34,5—36,5°С.

Сухой кислород (в меньшей степени сухой воздух) повреждает слизистую оболочку дыхательных путей, замедляет эвакуацию секрета за счет ухудшения функции реснитчатого эпителия, способствует спадению альвеол (повреждает альвеолоциты, секретирующие сурфактант). При 80—100% увлажнении период безопасного применения высоких концентраций кислорода удлинится в 3—4 раза по сравнению с таковым при ингаляции сухой газовой смеси. Кислород, подаваемый новорожденным, должен быть увлажнен до 80—90%. О методах увлажнения кислорода, способах водно-кислородной терапии можно прочесть в вышеупомянутой книге Ю. Ф. Исакова и соавт. (1981), монографии В. А. Еренкова (1975).

Детям с отеком легких, ателектазами кислород предварительно пропускают через раствор глицерина в боржоме или изотоническом растворе натрия хлорида, растворе Рингера (в соотношении 1:5).

В неонатальном периоде кислород используют и под повышенным давлением — гипербарическая оксигенация (ГБО) (Кравцов В. И., 1972; Байбородов Б. Д., 1976 и др.). Она показана новорожденным с тяжелой сердечной недостаточностью (особенно на фоне пороков сердца). При ГБО повышается физическое растворение кислорода в водной фазе крови. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что кратковременная ГБО ведет к индуцированию антиоксидантных защитных факторов в легких, особенно у молодых животных: супероксиддисмутазы, каталазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, селензависимой глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы (Cottrgeave J. et al., 1988), обеспечивая дальнейшую устойчивость к токсическому действию кислорода.

Однако при проведении ГБО врач лишен возможности контролировать содержание кислорода в крови, а это является непременным условием эффективности и безопасности оксигенотерапии у новорожденных, так как гипероксия для мозга и других тканей так же опасна, как и гипоксия.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) крови введена в неонатологию R. Bartlett и соавт. (1975) для детей с нарушениями функции внешнего дыхания, не поддающимися коррекции на фоне современных методов терапии и имеющими вследствие этого высокий риск смерти. Обычно это дети с синдромом персистирующей легочной гипертензии (вследствие как известных причин — право-левый шунт через артериальный проток или овальное отверстие, так и неизвестных), а также с диафрагмальной грыжей, с синдромом аспирации мекония, болезнью гиалиновых мембран, септической пневмонией. R. Bartlett и соавт. (1985) сформулировали следующие критерии показаний для ЭКМО: 1) напряжение кислорода в крови менее 5,33 кПа или рН менее 7,15 в течение более 2 ч; 2) напряжение кислорода в крови менее 7,33 кПа, рН менее 7,4, гипотензия; 3) наличие одновременно четырех показателей тяжелой баротравмы легких (интерстициальная эмфизема, пневмоторакс, пневмоперитонеум, подкожная эмфизема), персистирующая утечка воздуха более 24 ч при давлении в дыхательных путях более 1471 Па. По R. Bartlett (1985), лишь 10% таких детей выживают без ЭКМО. Однако A. Drowet (1989) показано, что 90% новорожденных детей с синдромом персистирующей легочной гипертензии, имевшие указанные R. Bartlett и соавт. (1985) критерии, могут выжить и без ЭКМО. Для выполнения ЭКМО необходимы специальное оборудование и обходной шунт (между внутренней яремной веной и общей сонной артерией), предварительная общая гепаринизация. Противопоказаниями для ЭКМО являются врожденные заболевания сердца, кровоизлияния в мозг и генерализованный геморрагический синдром, болезни легких, при которых невозможно восстановление их функции (например, гипоплазия или аплазия). Эту процедуру должна выполнять квалифицированная бригада, состоящая из детского хирурга, неонатолога, инфузиолога, инженера по медицинской технике, специалиста по аппарату для ЭКМО и прошедших специальное обучение медицинских сестер. Управляемый и тщательно контролируемый ход выполнения процедуры позволяет избежать гипероксемии, осложнений и добиться достаточно хороших результатов, в том числе и при катamnестическом наблюдении (Bartlett R. et al., 1985; Short B. et al., 1987).

При длительной подаче (особенно очень незрелым детям) кислорода в концентрации выше 25% необходимо измерять его напряжение в крови, чтобы предупредить чрезмерное насыщение крови кислородом (более 9,33 кПа в аорте, более 6,0 кПа в артериализированной капиллярной крови). С этой точки зрения, совершенно неопасна подача кислорода с помощью лицевой воронки, так как его концентрация во вдыхаемом воздухе не превышает 25%. Любые другие методы (маска, палатка и пр.) требуют дозирования кислорода во вдыхаемой смеси и непременного контроля P_{O_2} крови (в случае длительной оксигенотерапии).

Особенно велика опасность гипероксии у реанимированных после длительной гипоксии детей (Неговский В. А. и др., 1987). Вдыхание чистого кислорода или газовых смесей с высоким его содержанием (более 40%)

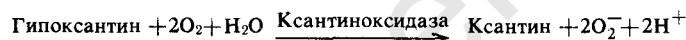
приводит к токсическому действию на легкие, сетчатку глаза и ЦНС (Березин И. П., 1974; Исаков Ю. Ф. и др., 1981, и др.).

В этих случаях может развиваться так называемое явление постишемической реперфузии тканей, сопровождаемой их тяжелыми повреждениями («кислородный парадокс»).

Опасности оксигенотерапии. При гипоксии тканей происходит интенсивный катаболизм внутриклеточных пуринов, богатых энергией (АТФ), с образованием их промежуточного метаболита — гипоксантина. Он накапливается в ишемизированных тканях в высоких концентрациях, так как в этих условиях нарушена его реутилизация (при участии гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы), заблокировано его превращение в инозина монофосфат и заблокирована или уменьшена его деградация в ураты через ксантин.

K. Thiringer (1983) показал более высокую концентрацию гипоксантина в плазме крови из пуповины детей, перенесших гипоксию, по сравнению с кровью здоровых детей. T. Rognum и соавт. (1988) обнаружили повышенное содержание гипоксантина в стекловидном теле недоношенных новорожденных, умерших из-за СДР и легочной недостаточности, длительно вдыхавших 100% кислород: 459 ± 17 мкмоль/л по сравнению с $54 \pm \pm 71$ мкмоль/л у новорожденных, умерших внезапно.

Устранение гипоксии (вдыханием кислорода, улучшением микроциркуляции) сопровождается окислением накопившегося гипоксантина при участии ксантиноксидазы. Это приводит к: а) не обратимой потере гипоксантина из нуклеотидного пула путем образования мочевой кислоты и б) обильному образованию супероксидного иона (O_2^-).



Супероксидный ион — первый из реактивных метаболитов кислорода (РМК), он может превращаться в другие РМК: H_2O_2 , HO_2^- , $\cdot OH$, I_{O_2} . Каждый из них способен воздействовать на разные компоненты клеток (табл. 18). В свою очередь, существуют эндогенные антиоксиданты, способные предотвратить токсическое действие РМК на ткани.

При накоплении РМК происходит перекисная окислительная модификация липидов в клеточных мембранах, приводящая к нарушению их структуры и функции (Kennedy K., 1989). В клетках снижается содержание восстановленного глутатиона, НАДФН, активности тиоловых ферментов. Недостаточная активность тиоловых ферментов снижает функцию кальциевого насоса, выталкивающего названный ион из клеток. В результате происходит накопление внутриклеточного иона кальция, сопровождаемое повышением активности каталитических энзимов: фосфолипаз, протеаз, эндонуклеаз, — что и ведет к острой цитотоксичности.

Учитывая существенную роль образующихся из арахидоновой кислоты свободных радикалов в повреждении мембран нейронов, можно, видимо, по-новому посмотреть на результаты использования индометацина в неонатологии, назначаемого для снижения частоты внутрижелудочковых и внутримозговых геморрагий у недоношенных новорожденных в условиях гипоксии.

Таблица 18. Роль антиоксидантных энзимов в предупреждении клеточных повреждений цитотоксическими метаболитами кислорода (Frank L., Sosenko I., 1987; Cotrgeave J. et al., 1988)

PMK	Антиоксидантные энзимы	Компоненты клеток, атакуемые PMK
Супероксидный радикал — O_2^-	Супероксиддисмутаза $O_2^- + O_2 \rightarrow O_2 + H_2O_2$	Липиды: супероксидация ненасыщенных жирных кислот в клеточных мембранах
Перекись водорода — H_2O_2	Каталаза, глутатионпероксидаза $2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$	Протеины: окисление энзимов, содержащих сульфгидрильные группы
Пероксидные радикалы липидов — ROO^-	Глутатионпероксидаза $2ROO^- + 2H \rightarrow 2ROH + O_2$	Углеводы: деполимеризация полисахаридов
Синглетный кислород — 1O_2	Бета-каротины Тушат 1O_2 , прямо реагируют с ROO^-	Нуклеиновые кислоты: гидроксилирование оснований, образование поперечных связей, разрыв нитей ДНК
Гидроксил — $\cdot OH$	Глутатион. Витамин E	Угнетение синтеза протеинов, нуклеотидов, жирных кислот

Названные явления могут произойти в разных тканях: мозге, сетчатке, стенке кишечника, но наиболее интенсивные изменения происходят в легочной ткани, непосредственно контактирующей с вдыхаемым кислородом. Особенно они тяжелы у недоношенных новорожденных, в незрелых легких которых имеет место недостаток эндогенных антиоксидантных механизмов защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза). Повреждение эндотелиальных и эпителиальных клеток в легких приводит к интенсивному поступлению жидкости в интерстициальное пространство (между эндотелиальным и эпителиальным слоями), к утолщению легочного барьера, снижению его проницаемости и газообмена. Развивается порочный круг. Если дыхание производится под повышенным давлением, то из-за чрезмерного растяжения альвеол может присоединиться их разрыв, особенно у недоношенных детей с незрелыми легкими, приводя к возникновению интерстициальной и медиастиальной эмфиземы, пневмоторакса и пр. Имеется связь между интенсивной оксигенотерапией и возникновением кровоизлияний в легкие.

Накопление O_2^- повреждает разные клетки в легких, в том числе альвеолярные макрофаги, с освобождением из них хемоаттрактантов. В результате происходит накопление больших количеств полиморфноядерных лейкоцитов, освобождающих коллагеназы, эластазы, которые повреждают соединительную ткань в легких и инициируют затем развитие бронхолегочной дисплазии. У ребенка развиваются некроз и метаплазия стенок альвеол, интерстициальный фиброз, очаговая деструктивная эмфизема, вторичная легочная гипертензия. Опасность развития бронхолегочной дисплазии тем больше, чем дольше проводится вдыхание высоких концентраций кислорода (выше 60%), особенно в сочетании с повышенным давлением на вдохе (выше 25—30 см вод. ст.).

Вдыхание высоких концентраций кислорода у недоношенных детей с гестационным возрастом меньше 8 мес может привести к развитию ретинопатии недоношенных (ретролентальной фиброплазии). Гипероксия вызывает торможение созревания периферии сетчатки, сужение ее сосудов, сменяющееся их расширением и пролиферацией, отслойкой сетчатки, помутнением стекловидного тела. Вновь образовавшиеся сосуды характеризуются высокой проницаемостью, развиваются отек и геморрагии. Итогом всех этих процессов является полная или частичная слепота.

Возникновению ретинопатии способствуют: а) незрелость васкуляризации сетчатки (при 32 нед беременности ее отмечают у 40% плодов); б) повышенное парциальное давление кислорода; у очень недоношенных новорожденных с резко выраженной незрелостью васкуляризации сетчатки даже атмосферное давление кислорода может привести к нарушению ее нормального развития; в) повышение парциального давления углекислоты. Оно увеличивает доставку кислорода к сетчатке (происходит сдвиг вправо кривой диссоциации оксигемоглобина), вызывает вазодилатацию, увеличивает кровоток по сосудам сетчатки, их пролиферацию. Кроме того, возникновению этой патологии способствуют: ацидоз, эпизоды апноэ, приступы судорог, внутрижелудочковые геморрагии, свет, сепсис, трансфузии крови, возможно, ингибиторы синтеза простагландинов (Bossi E., Koerner F., 1988). Поэтому, по V. Kinsey и соавт. (1977), для возникновения ретинопатии большее значение имеют степень недоношенности и длительность кислородотерапии, чем напряжение кислорода.

Гипероксия оказывает токсическое действие и на головной мозг, повреждая целые его структуры, отдельные нейроны и/или их мембраны. Это проявляется в судорогах и последующих парезах или параличах, возникающих из-за морфологических и функциональных нарушений в ЦНС.

Повреждение структур кишечника гипероксией, вероятно, является одной из причин последующего развития некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных, у которых недостаточно еще развиты антиоксидантные системы в слизистой оболочке кишки.

Исходя из очень высокой чувствительности недоношенных новорожденных к свободным радикалам кислорода, по предложению O. Sangstad (1988), введен даже термин «свободнорадикальная болезнь недоношенных». Как полагает J. Sullivan (1988), столь высокая чувствительность недоношенных новорожденных к свободным радикалам кислорода является следствием не только повышенного уровня гипоксантина в их тканях (он ненамного больше его концентрации в тканях доношенных новорожденных), но в основном — результатом дефекта антиоксидантных систем, неспособных защитить поэтому ткани от повреждающего действия названных метаболитов. Этот автор особенно обращает внимание на дефицит у недоношенных новорожденных таких антиоксидантных факторов, как апотрансферрин и церулоплазмин. Значение их состоит в связывании ионов трехвалентного железа, активирующих образование гидроксильного иона, оказывающего наибольшее повреждающее действие на ткани.

Церулоплазмин катализирует окисление Fe^{2+} в Fe^{3+} , а апотрансферрин связывает 2 молекулы Fe^{3+} , превращаясь в трансферрин.

Концентрации церулоплазмينا и апотрансферрина очень низки у недоношенных новорожденных, а концентрация насыщенного трансферрина,

напротив, высока. Особенно она высока после гемолиза или переливания крови. При СДР у недоношенных новорожденных уровень церулоплазмينا в плазме крови значительно ниже, чем у таких же детей без него. У крыс внутривенное введение человеческого аполактоферрина (также способного связывать железо) защищает легкие от повреждений (вызванных активацией системы комплемента и нейтрофилов). Человеческое молоко и, особенно, колострум очень богаты лактоферрином. У недоношенных новорожденных, вскармливаемых материнским молоком, реже отмечают возникновение ретинопатии недоношенных. Возможно, аполактоферрин всасывается у них из кишечника и этим повышает антиоксидантную активность плазмы. Переливание крови, особенно эритроцитной массы, недоношенным новорожденным, по мнению J. Sullivan (1988), опасно, так как при этом увеличивается уровень железа в крови, приводя к появлению насыщенного трансферрина, и этим еще больше угнетается антиоксидантная система плазмы крови.

J. Wispe, R. Roberts (1987), представившие очень подробный обзор о молекулярных основах токсичности кислорода у новорожденных, в конце концов все же приходят к заключению, что финальное место токсичности кислорода в живом организме до сих пор остается загадочным и контролируемая определением газового состава крови кислородотерапия с предупреждением гипероксии в настоящее время — лучший способ избежать токсических ее осложнений.

Антиоксиданты

Для предотвращения токсичности кислорода и активируемых им свободно-радикальных реакций и ПОЛ назначают антиоксиданты.

К антиоксидантам относят большое количество лекарственных средств, которые могут прямо взаимодействовать со свободными радикалами кислорода, устраняя их активность; связывать ионы железа, меди, катализирующие свободно-радикальные реакции; изменять структуру мембран, ограничивая доступность ПНЖК (полиненасыщенных жирных кислот) для окислителей; повышать активность эндогенных антиоксидантных систем (супероксиддисмутазы, каталаз, глутатионредуктазы и др.).

Антиоксидантными свойствами обладают: α -токоферол, аскорбиновая кислота; карнитин, карнозин, церулоплазмин, эстрогены, эссенциале, флавоноиды, аллопуринол, Д-пеницилламин, димефосфон, нестероидные противовоспалительные средства, унитиол, ионол, маннит, фенobarбитал, пиразидол и ряд других препаратов.

В и т а м и н Е. Для профилактики и лечения повреждений легких, вызванных гипероксией, в настоящее время разрабатываются разные подходы. Витамин Е был применен прежде других препаратов. Токоферол взаимодействует с РМК, например с ROO^{\cdot} , образуя гидропероксиды липидов, которые удаляются при участии фосфолипидглутатиона. Этим витамин прерывает цепь реакций, ведущих к распространению пероксидации липидов мембран. Поэтому витамин Е относится к антиоксидантам, «разрывающим цепь» (Cotgrave J. et al., 1988).

Л. Н. Софронова и соавт. (1988) показали, что активность перекисно-

го окисления липидов в эритроцитах новорожденных, родившихся в асфиксии, значительно более высока, чем у детей без асфиксии. Введение в комплекс терапии витамина Е (внутримышечно 20 мг/кг в течение 5—7 дней) приводило к достоверному снижению конъюгированных диенов и активности перекисного окисления липидов в группе леченых детей по сравнению с рандомизированной группой новорожденных, не получавших витамина Е.

Первое наблюдение R. Ehrenkrantz и соавт. (1979) показало положительное влияние внутримышечных инъекций (20 мг/кг 4 раза через 24 ч, затем 1 доза на 7-й день с последующим введением препарата 2 раза в неделю, до окончания дополнительного вдыхания кислорода) на частоту и тяжесть бронхолегочной дисплазии. Однако в последующих работах этих же авторов не обнаружено положительных результатов введения витамина Е по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо. Разницу в результатах объяснили достаточным приемом витамина Е контрольной группой детей.

В обзоре, посвященном использованию витамина Е в педиатрии, D. Phelps (1987) отметил, что число обследованных детей в работах R. Ehrenkrantz и соавт. невелико, нужны новые исследования, но все же вполне рационально раннее назначение токоферола недоношенным детям, чтобы исключить даже кратковременную недостаточность его в легочной ткани. У взрослых с острым респираторным дистресс-синдромом назначение через рот высоких доз α -токоферола вызвало увеличение процента выздоровевших людей по сравнению с контрольной группой, леченной без введения этого витамина (Wolf H., Lasch H., 1984).

Одним из тяжелых осложнений длительной кислородотерапии у недоношенных детей является ретролентальная фиброплазия (РЛФ). После того как группа J. Johnson в 1972—1976 гг. провела серию рандомизированных со слепым контролем испытаний профилактического назначения витамина Е недоношенным детям и установила, что при этом снижается частота и тяжесть РЛФ, началось широкое его применение в неонатологии. В дальнейшем, наряду с сообщениями о малой эффективности α -токоферола в снижении частоты РЛФ (Puklin G. et al., 1982), результатами других тщательно выполненных исследований доказана полезность такой терапии в снижении тяжести РЛФ (Finer N. et al., 1983; Kretzer F. et al., 1984; Hittner N. et al., 1981—1986). При этом установлено также, что массивные дозы витамина Е (20 мг/кг и более), введенного внутривенно или внутримышечно, увеличивают риск развития некротизирующего энтероколита, сепсиса, геморрагического синдрома, в том числе кровоизлияний в сетчатку глаза, мозга, синдрома внезапной смерти (СВС) (Hittner N., Kretzer F., 1986). В патогенезе геморрагического синдрома рассматривают влияние антагонистических взаимодействий витамина Е и витамина К, угнетение большими дозами α -токоферола агрегационной активности тромбоцитов.

А с к о р б и н о в а я к и с л о т а является донатором H^+ и способствует восстановлению свободных радикалов кислорода преимущественно вне клетки, но отчасти и внутри ее. Как антиоксидант используют, в основном, при заболеваниях легких. Однако ее лечебный эффект наиболее отчетлив при достаточном содержании в организме витамина Е и глута-

тиона. У новорожденных введение аскорбиновой кислоты может вызывать гемолиз с образованием в эритроцитах телец Гейнца (подробности см. в нашей книге «Антибиотики и витамины в лечении новорожденных», СПб, Сотис, 1993).

Карнитин (см. стр. 000) нормализует жировой обмен, ограничивает окисление липидов, тормозит образование гидроперекисей жирных кислот и этим сохраняет целостность клеточных мембран. Назначение карнитина новорожденным, перенесшим хроническую внутриутробную гипоксию, способствует более быстрому обратному развитию патологических симптомов, восстановлению первоначальной массы тела, снижению выраженности транзиторной желтухи, увеличению концентрации железа, меди, цинка и селена в плазме крови (Дещекина М. Ф. и др., 1990).

Эссенциале — сложный препарат, содержащий фосфолипиды и комплекс витаминов, обладающих антигипоксантами (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, никотинамид) и антиоксидантными (цианокобаламин, токоферол) свойствами. В эксперименте введение эссенциале за 20 минут до опыта резко повышает устойчивость организма к тяжелой гипоксии, увеличивая выживаемость животных в 3—5 раз. Эссенциале обладает способностью снижать активность ПОЛ. Эссенциале применяют при заболеваниях печени, желтухах, а кроме того, вводят эндотрахеально при болезнях легких новорожденных (СДР).

По наблюдениям Э. К. Айламазяна (1991), эссенциале эффективно улучшает состояние плода при хронической внутриутробной гипоксии. Перед родами женщинам с гестозами беременных вводят 10 мл препарата в 200—300 мл 5% раствора глюкозы и далее назначают его внутрь по 1 капсуле 7 раз в день, затем для поддерживающей терапии до окончания родов препарат дают лишь внутрь по 1 капсуле 7 раз в сутки. Детям этих матерей в ИАГ им. Отта вводят в вену пуповины 1—2 мл эссенциале и далее также внутривенно (капельно) по 1—2 мл ежедневно на протяжении 7 дней (в 5% растворе глюкозы). По заключению Э. К. Айламазяна (1990), такая терапия резко улучшает исходы беременности: дети рождаются с большей массой тела, с лучшей оценкой по шкале Апгар, у них улучшается деятельность сердца, скорее восстанавливается нормальный состав фосфолипидов крови.

Унитиол обычно используют в качестве противоядия при отравлениях некоторыми тяжелыми металлами, мышьяком, сердечными гликозидами. Обнаружено также, что его сульфгидрильные группы отвлекают на себя различные окисляющие радикалы, сохраняя этим активность сульфгидрильных групп различных биологически активных веществ, например глутатиона. В связи с этим его начали применять в качестве антиоксиданта, в частности при акушерской патологии. Э. К. Айламазян (1991), Е. В. Костюков и соавт. (1991) сообщили о хороших результатах введения 10—15 мл 5% раствора унитиола (отдельно или в комбинации с 5% раствором аскорбиновой кислоты) женщинам с поздним гестозом, слабостью сокращений матки и внутриутробной гипоксией плода, сопровождающейся активным ПОЛ. По мнению авторов, это привело к достоверному улучшению состояния как женщин, так и их новорожденных. У взрослых унитиол используют и перед проведением сеанса гипербарической оксигенации.

Димефосфон (см. стр. 125) повышает активность антиоксидантной системы крови, увеличивает активность окислительно-восстановительной системы глутатиона, предотвращая окисление его тиоловой группы. В итоге димефосфон тормозит образование и накопление продуктов ПОЛ.

Церулоплазмин начали применять у взрослых больных в послеоперационном периоде, когда отмечено резкое снижение его уровня в крови. Введение церулоплазмينا в дозе 800—1200 мг/сут (с первых часов после реанимации) приводит к стабилизации антиоксидантной системы крови, снижению содержания в ней продуктов ПОЛ (например, уровня малонового диальдегида с 4,5 до 1,5 усл. ед., при норме 1 усл. ед.). Одновременно отмечен и мощный иммунопротекторный эффект, стимуляция активности фагоцитирующих нейтрофилов (Асельдерова А. Ш. и др., 1991).

Аллопуринол. Появились первые сообщения о его результативности. Этот (применяемый обычно в качестве противоподагрического) препарат, являясь мощным ингибитором ксантинооксидазы (ее значение см. выше), устраняет потерю пуриновых оснований, способствует реутилизации гипоксантина (при этом затрачивается в 6 раз меньше энергии, чем на новый синтез молекул АТФ), и, что чрезвычайно важно, подавляет образование супероксидного иона, образующегося при окислении гипоксантина.

D. Voda и соавт. (1984) рандомизированно обследовали 2 группы недоношенных новорожденных, поступивших в центр перинатальной интенсивной терапии с наличием или с подозрением на СДР.

1-я группа — контроль (172 ребенка), с массой тела при рождении 1682 ± 390 г. 2-я группа — наблюдаемая (143 ребенка), с массой тела при рождении 1728 ± 360 г. Помимо обычного лечения СДР (вспомогательное дыхание с дополнительной ингаляцией кислорода), дети 2-й группы получали через рот аллопуринол в дозе 20 мг/(кг · сут), разделенной на 3 приема внутрь, на протяжении 3 дней. Первую дозу в большинстве случаев давали до 12 ч жизни. Прием этого препарата привел к снижению летальности детей вообще, и от СДР в частности (табл. 19).

Таблица 19. Случаи идиопатического респираторного дистресс синдрома (ИРДС), летальность у недоношенных детей (Voda D. et al., 1984)

Группы детей	Число больных			Летальность, %	
	Всего	больные ИРДС	умерло	общая	от ИРДС
Контрольная группа	172	56	32	12,8	39,3
Группа, получавшая аллопуринол	143	50	9	6,3	18
Достоверность, р			<0,05	<0,1	<0,05

У детей, получавших аллопуринол, был относительно короче период респираторной терапии с положительным давлением на выдохе. Кроме того, у них отмечены снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и экскреции ее с мочой, увеличение мочеотделения, экскреции креатинина (последние два показателя особенно на 2-й и 3-й дни жизни).

Авторы этого наблюдения предлагают расширить возможности использования аллопуринола для профилактики СДР у недоношенных новорожденных.

Этот препарат все шире изучается в экспериментальной медицине. Обнаружено, что он способен защитить миокард от постишемической реперфузии (Peterson D. et al., 1985), применяется при лечении эпилепсии (De Marco T., Zagnoni P., 1988), судорог у детей (Гузеева В. И., 1983). При длительном лечении аллопуринолом возможно развитие и целого ряда побочных эффектов: лихорадка, различные кожные сыпи, многоформная эритема и синдром Стивенса — Джонсона, периферические нейропатии, невриты, сомнолентность, катаракты, ретинопатии, тошнота, рвота, диарея, почечная недостаточность, тотальное или парциальное угнетение гемопозза с лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией, нарушение функции печени с гипербилирубинемией, гепатомегалией и печеночной гиперферментемией, миопатии и др. (Bednarczyk E. M. et al., 1990). Особенно опасно применение препарата при диурезе менее 1 мл/(кг · ч), т. е. практически у всех новорожденных до 4-го дня жизни.

Супероксиддисмутаза (СОД). В легких новорожденных, особенно недоношенных детей, активность СОД невелика, ее развитие происходит параллельно с созреванием сурфактанта.

При интенсивной кислородотерапии происходит быстрое истощение активности этого фермента, что сопровождается накоплением супероксидного иона и его метаболитов (см. выше). Сначала в эксперименте на животных были обнаружены положительные результаты от введения препаратов СОД на их выживание в условиях гипероксии. Затем появились клинические наблюдения новорожденных детей. Так, W. Rosenfeld и соавт. (1984) наблюдали новорожденных с гестационным возрастом 28,7 нед, средней массой тела при рождении 1154 г, с тяжелым СДР. Все получали вспомогательное дыхание с $Fi_{O_2} > 0,7$, чтобы поддерживать $P_{O_2} > 50$ торр. Исследование выполнено методом двойного слепого контроля. В качестве плацебо применили солевой растворитель для СОД. Авторы использовали бычий препарат СОД (онтосеин), который вводили детям под кожу в дозе 0,25 мг/кг каждые 12 ч (тест-дозу 0,1 мг/кг вводили внутривенно за 1 ч до начала лечения). Инъекции производили до перевода ребенка на вдыхание обычного воздуха без поддерживающей вентиляции или постоянного положительного давления в дыхательных путях. Первое введение препарата привело к возникновению (через 4 ч) в плазме крови уровня СОД 0,15 мкг/мл, а десятое — 0,45 мкг/мл.

Среди 31 выжившего ребенка (14 получали СОД, 17 — плацебо) радиологические признаки БЛД обнаружены у 3 из 14 детей в группе СОД и у 11 из 17 в группе плацебо; клинические признаки этого заболевания выявлены соответственно у 3 из 14 и у 11 из 17. Дети из группы получавших СОД меньшее количество дней нуждались во вспомогательном дыхании с постоянным положительным давлением в дыхательных путях. Оценивая эти результаты, L. Frank, I. Sosenko (1987) отметили, что СОД — высокомолекулярный протеид, поэтому вряд ли он может попасть в клетки легких, и оказывает защитное влияние только во внеклеточной среде от супероксидного иона, освобождаемого лейкоцитами.

В эксперименте на животных испытано введение СОД и каталазы в

виде липосом, это в несколько раз увеличило активность названных ферментов в легочных клетках, защищая животных от токсического действия кислорода.

Препараты, связывающие железо. Учитывая стимулирующее влияние Fe^{3+} на образование гидроксильного иона и малую способность плазмы недоношенного новорожденного связывать его, возникло предположение о возможной эффективности препаратов, «убирающих» железо. Так, J. Sullivan (1988) предлагает кратковременное применение дефероксамина (десферал), образующего комплексные, хорошо растворимые в воде соединения с железом, для профилактики ретинопатий и других проявлений «свободнорадикальной болезни недоношенных». Длительно назначать его автор не рекомендует, так как десферал вместе с железом выводится из организма с мочой и истощает и без того небольшие депо этого металла в организме ребенка.

Пеницилламин (купренил) — активный комплексообразователь, антиоксидант, обладающий широким спектром действия. Он связывает ряд тяжелых металлов, в частности железо, медь, цинк, некоторые органические соединения, например цистеин и другие тиолы. Связывание меди и особенно железа снижает их активирующее влияние на образование свободных радикалов кислорода, в частности гидроксильного иона. Этим пеницилламин защищает и клеточные мембраны, и клетки вообще от повреждений, сохраняет их функции. На этом основано его использование при лечении болезни Вильсона, нередко вместе с цинком, увеличивающим выведение меди из организма. Эффективность препарата тем больше, чем раньше начато лечение.

С конца 70-х годов пеницилламин начали применять в неонатологии для профилактики чрезмерного гемолиза эритроцитов и гипербилирубинемии (Orszlan G. et al., 1982), предупреждения ретинопатии недоношенных (связывая железо и медь, пеницилламин устраняет их активирующее влияние на гемоксигеназу, т. е. тормозит распад гема и этим косвенно способствует его реутилизации). Так, L. Lakatos и соавт. (1982) применили в отделении интенсивной терапии пеницилламин (внутривенно 30 мг/(кг·сут) в 4 введения на протяжении 3—5 дней) у 109 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении 700—1500 г; 86 аналогичных детей составили контрольную группу (леченную обычными методами). Ретинопатия возникла у 10 из 86 детей контрольной группы и только у 1 ребенка из 109 детей наблюдаемой группы, хотя они подвергались более длительной кислородотерапии.

Поскольку ретинопатия — одно из проявлений «свободнорадикальной болезни недоношенных новорожденных», можно ожидать, что пеницилламин может предотвратить и другие повреждения их тканей, вызванные активированными свободнорадикальными реакциями.

Пеницилламин уже и сейчас широко применяется в медицине при лечении хронического гепатита, ревматоидного артрита, цистинурии и пр. В будущем он, возможно, найдет еще большее применение, так как недавно обнаружена его способность подавлять репликацию вируса СПИДа. У 60% взрослых больных с лимфаденопатией, связанной с инфицированием этим вирусом, после приема 0,5—2,0 г в день в течение 6 нед произошла нормализация размеров лимфатических узлов (Sarin P., 1988).

Может быть, пеницилламин найдет свое применение у детей, внутриутробно инфицированных этим вирусом.

G. Groszlan и соавт. (1987) исследовали фармакокинетику пеницилламина у недоношенных новорожденных. После внутривенного введения 100 мг/кг он быстро исчезает из крови; через 30 мин в крови остается очень небольшая его концентрация. Пеницилламин быстро превращается в дисульфид, образующий комплексное соединение с цистеином, экскретируемое затем почками. Кроме того, он связывается с другими тиолами тканей, с белками плазмы крови. Период полуэлиминации — 115 мин, почечный клиренс — 2,84 мл/(мин · кг), значительно меньше, чем у взрослых.

Для профилактики последствий, связанных с активацией свободно-радикальных реакций, его надо назначать всего на 2—3, максимум 5 дней. При таком кратковременном применении препарат малотоксичен. При внутривенном введении у очень небольшого количества детей возникает кратковременная эритема. После приема через рот у отдельных детей могут быть различные кожные сыпи, анорексия, рвота, жидкий стул, лихорадка, алоpecia, лейкопения, тромбоцитопения, исчезающие после отмены препарата. Описаны перекрестные аллергические реакции на пенициллин и пеницилламин.

Препараты разных групп. Антиоксидантной активностью обладают, кроме названных препаратов, аскорбиновая кислота, тироксин, фенобарбитал, маннит, цитохром С и ряд других. Тироксин и трийодтиронин способствуют уменьшению распада сурфактанта и применяются для этой цели, но допустимо, что имеет значение и их способность «убирать» свободные радикалы кислорода и этим защищать целостность клеточных мембран и клетки целиком.

Фенобарбитал (см. гл. 7) давно привлекает к себе внимание реаниматологов, так как обладает способностью защищать мозг и другие ткани от гипоксии, при которой снижается активность ферментов, подавляющих свободнорадикальные реакции, в результате происходят накопление свободных радикалов и повреждение тканей. Существует представление, что он может либо ограничить образование этих радикалов, либо убрать их, либо защитить клеточные мембраны от их повреждающего действия (Oh Sh., 1983).

Барбитураты дают непостоянный эффект у детей с ишемическими повреждениями головного мозга. В связи с этим следует упомянуть о неодинаковых результатах их использования при глобальной и очаговой ишемии. Так, J. Selman и соавт. (1982) показали, что фенобарбитал эффективен при глобальной, но не при очаговой ишемии. При локальной ишемии он может вызвать эффект лишь при введении в течение первого часа после окклюзии сосудов (в эксперименте). Если при этом кровоток в очаге ишемии не удастся восстановить, то барбитураты даже ухудшают состояние (Selman J. 1981). Может быть, и у новорожденных детей барбитураты вызывают хороший результат — при глобальной ишемии головного мозга, а при фокальной ишемии — результатов нет? Для ответа на этот вопрос необходимы соответствующие наблюдения.

О результатах применения фенобарбитала для защиты мозга недоношенных новорожденных существуют противоречивые данные. К сожалению

нию, большинство соответствующих наблюдений выполнены на ограниченном числе детей, поэтому даже, казалось бы, положительные результаты статистически недостоверны. Здесь следует привести работу V. Ruth и соавт. (1988), которые наблюдали недоношенных новорожденных (гестационный возраст около 29 нед): 47 из них получали фенobarбитал, а 54 были контрольной группой. Фенobarбитал вводили на 110-й минуте жизни внутривенно, сначала в насыщающей дозе 15 мг/кг, затем через 4 ч эту дозу повторяли, с последующим переходом на поддерживающую дозу 5 мг/(кг · сут) на протяжении 5 дней. В леченой группе внутрижелудочковые геморрагии наблюдали у 32% детей, а в контрольной — у 46%; в возрасте 9 мес ультразвуковым сканированием выявлено расширение желудочков у 19% детей, получавших фенobarбитал и у 29% детей контрольной группы; через 27 мес эти явления обнаружены у 10% детей той и другой группы. Таким образом, некоторый положительный эффект получен, но и в этой работе он статистически недостоверен.

У доношенных новорожденных детей фенobarбитал дает более четкие результаты; снижая и летальность (с 50 до 18,7%) детей, родившихся в тяжелой гипоксии, и неврологические расстройства (с 50 до 17%) у выживших (Swenningsen W. et al., 1982). К сожалению, это наблюдение выполнено на небольшом числе детей (19 в наблюдаемой группе и 16 в контроле).

И н д о м е т а ц и н давно используют в неонатологии для закрытия артериального протока у недоношенных новорожденных (см. гл. 8), но за последнее время появились наблюдения о его способности снижать частоту перивентрикулярных и интравентрикулярных геморрагий у очень недоношенных новорожденных детей. При этом авторы работ подчеркивают, что не выявляется связи между закрытием артериального протока и снижением частоты геморрагий. Так, W. Hanigan и соавт. (1988) после внутривенного введения лиофилизированной натриевой соли индометацина (0,1 мг/кг в течение 2 мин детям до 12 ч жизни, затем в возрасте 24, 48 и 72 ч эту же дозу) отметили снижение частоты названных геморрагий с 8 из 39 в контроле (получавших физиологический раствор в равном объеме в те же сроки) до 2 из 39 в наблюдаемой группе детей с массой тела 1000—1500 г. У детей с меньшей массой тела данные авторы положительного результата не получили. Однако L. Ment и соавт. (1988) исследовали эффективность более короткого введения этих же доз индометацина (суммарная доза получилась меньше). Первую дозу 0,1 мг/кг вводили тоже внутривенно в возрасте 6—7 ч жизни, затем каждые 24 ч дозу повторяли, всего 3 дня. Наблюдали 36 недоношенных новорожденных с массой тела 600—1250 г. Было обнаружено, что интра- и перивентрикулярные геморрагии возникли у 2 из 19 детей, получавших индометацин, и у 8 из 17 детей контрольной группы.

Таким образом, индометацин оказал эффективную защиту от внутримозговых геморрагий у недоношенных детей с низкой массой тела. От указанных доз осложнений почти не было, лишь у 2 детей в группе получавших индометацин, но и у 3 детей в контрольной группе отметили снижение диуреза.

Получив указанные результаты, та и другая группы авторов не дают объяснения механизма их возникновения, но подчеркивают, что нет прямой

корреляции между закрытием артериального протока и снижением числа внутримозговых геморрагий.

Прямым антиоксидантным свойством индометацин не обладает, но допустимо, что он, угнетая циклооксигеназы, тормозит появление свободных радикалов кислорода, образующихся в момент превращения арахидоновой кислоты в эндоперекиси (простагландины G и H), и, следовательно, последующее их превращение в другие простагландины.

β -Адренолитики, в частности анаприлин (пропранолол), блокируя β -адренорецепторы, препятствуют интенсивному использованию глюкозы и образованию из нее (в условиях ишемии) лактата. Обнаружено, что введение анаприлина ограничивает зону повреждения мозга в очаге ишемии, отек мозга и улучшает неврологический исход у больных (Meуer F. et al., 1987).

Антикальциевые препараты. Продукция свободных радикалов кислорода способствует повышению уровня в клетке свободных ионов кальция, что, в свою очередь, катализирует генерацию ксантиноксидазы из ксантиндегидрогеназы (значение этого см. стр. 106). С учетом повреждающей роли гиперкальциемии в постишемическом повреждении нейронов, кардиомиоцитов, все большее внимание обращает на себя таурин (тауфон) — см. стр. 284.

Маннит — известное осмотическое мочегонное (см. гл. 8) — также обладает способностью очищать ткани от свободных радикалов, защищая их, в том числе мозговую ткань, от повреждения (Suzuki J., 1984).

J. Sullivan (1988) полагает, что в перспективе возможны изготовление и применение препаратов из человеческих белков — апотрансферрина или аполактоферрина для связывания железа в плазме крови. В отличие от неорганических веществ, связывающих железо, эти белки не приводят к его потере из организма. Он рекомендует переливание донорской плазмы взрослых людей, особенно женщин, получающих контрацептивные средства, так как у них особенно высок уровень апотрансферрина в крови. Во всяком случае, желательно перед переливанием плазмы определять содержание в ней церулоплазмينا и апотрансферрина.

Лекарственные средства, устраняющие метаболический ацидоз

Метаболический ацидоз — часто встречающееся у новорожденных нарушение КОС. Более высокая склонность новорожденных к развитию ацидоза отчасти связана с более интенсивными обменными процессами. На 1 кг массы тела величина его поверхности в 2 раза больше, чем у взрослых. Для поддержания постоянной температуры они нуждаются в большем потреблении энергии: 377—502 кДж (90—120 ккал/кг). Регуляция образования тепла и энергии в основном происходит посредством изменения гликогенолиза и липолиза. У них больше образуется нелетучих кислых метаболитов — 2—3 ммоль/кг вместо 1 ммоль/кг у взрослых. Синтез белка у них в 20 раз интенсивнее, чем у старших детей и взрослых. В сутки у новорожденного метаболически образуется углекислоты 330 ммоль/кг вместо 280 ммоль/кг у взрослых. 90% ее транспортируется гемоглобином в легкие и удаляется при дыхании. Из-за большего объема жидкости в организме

новорожденных детей общее внеклеточное содержание HCO_3^- у них 8 ммоль/кг, т. е. на 50% больше, чем у взрослых (5 ммоль/кг). Суточная регенерация бикарбонатного буфера в 3—4 раза больше, чем у взрослых. Образование HCO_3^- в почках зависит от емкости фосфатных буферов в проксимальных канальцах, а это зависит, в свою очередь, от поступления фосфатов. В материнском молоке их мало, и ион водорода в основном выводится с мочой новорожденного в виде аммонийного иона (NH_4^+), но его достаточное образование устанавливается лишь к 3—5-му дню постнатальной жизни, поэтому в первые дни этот способ удаления кислых радикалов из организма осуществляется медленно (Тörке R., 1982).

Ниже представлено значение различных буферов в организме человека по W. Hartig (1979).

Буфер	Его емкость, %
Гемоглобин и оксигемоглобин	35
Органические фосфаты	3
Неорганические »	2
Протеины плазмы крови	7
Гидрокарбонат » »	35
Гидрокарбонат эритроцитов	13

Ацидоз может быть дыхательным, метаболическим и комбинированным.

Дыхательный ацидоз — следствие альвеолярной гиповентиляции разной этиологии (обструкция дыхательных путей в области носа и гортани, угнетение центральных структур, регулирующих дыхание; агенезия легких; различные нарушения их функции — СДР, аспирационный синдром, легочная недостаточность, отек легких, бронхолегочная дисплазия, пневмоторакс и пр.). При этом у детей снижение рН крови сочетается с увеличением содержания в ней углекислоты.

Метаболический ацидоз — результат либо повышенной продукции кислот (лактата при гипоксии, сердечной недостаточности, шоке; сульфатов при распаде белков; клеточислот при голодании, диабете), либо повышенной потери оснований (при диарее, рвоте), либо снижения выведения кислот с мочой (почечная недостаточность, поздний ацидоз недоношенных новорожденных), введения кислот, отравлений. При этом у ребенка на фоне снижения рН в артериальной крови происходит падение уровня стандартного бикарбоната (т. е. уровня бикарбоната в плазме крови при стандартных условиях: P_{CO_2} — 40 мм рт. ст., максимальном насыщении гемоглобина кислородом, при температуре 37°C). Длительный выраженный ацидоз, возникший по любой причине, ведет к появлению порочного круга, так как приводит к ухудшению функции сердечно-сосудистой системы, падению кровотока, кровоснабжения мозга, активности структур, регулирующих дыхание и сердечно-сосудистую систему. Так, ацидоз нарушает энергообеспеченность клеток, в результате падает активность Na^+ , K^+ -АТФазы, что препятствует возврату калия из внеклеточной жидкости в клетку и способствует гипокалигемии, т. е. обеднению тканей калием. Одновременно нарушается и «выталкивание» из клеток ионов натрия, попавших туда в момент возбуждения мембран. В итоге в клетке разви-

вается и гипернатригемия, способствующая ее отеку. Часть вышедшего калия замещается ионами водорода, что является причиной внутриклеточного ацидоза (2/3 потери клеткой калия замещается натрием, а 1/3 — ионом водорода). Такие изменения в ионном составе клетки быстро развиваются в миокарде, падает работа сердца, ухудшая кровоснабжение всех тканей. При рН ниже 7,25 возникают спазм сосудов малого круга и легочная гипертензия, при рН ниже 7,2 — спазм артериол почечных клубочков, а при рН ниже 7,1 — угнетается сократимость миокарда и развиваются тяжелые расстройства мозгового кровообращения.

Все больше появляется работ, свидетельствующих о неодинаковом изменении КОС в артериальной и венозной крови большого круга кровообращения. Так, Н. Н. Adroque и соавт. (1989) наблюдали взрослых больных с тяжелой кардиопульмональной недостаточностью и одновременно регистрировали показатели КОС в артериальной и венозной крови. Они обнаружили, что рН в венозной крови падает до значительно меньших величин (7,21), чем в артериальной крови (7,31), и в то же время P_{CO_2} оказалось больше, чем в артериальной — $9,0 \pm 2,4$ и $5,8 \pm 1,2$ кПа, или $67,5 \pm 17,7$ и $43,5 \pm 9,2$ мм рт. ст. соответственно. Эти авторы пришли к заключению, что недостаточно определять рН и содержание CO_2 только в артериальной крови, необходимо одновременно определять эти показатели и в венозной крови, которые больше отражают состояние дыхания в тканях.

Для ликвидации ацидоза прежде всего необходимо устранить его причину: бороться с гиповентиляцией, до рождения недоношенного ребенка позаботиться об активизации синтеза сурфактанта; при наличии чрезмерно открытого артериального протока применить консервативный или хирургический методы лечения, ликвидировать сердечно-сосудистую недостаточность, гиповолемию, нормализовать реологические показатели крови, поддерживать в пределах нормальных величин электролитный, углеводный баланс.

В процессе выполнения этих мероприятий и после их завершения можно назначать средства, улучшающие дыхание тканей, способствующие выживанию в условиях гипоксии, а в наиболее тяжелых случаях, не поддающихся обычной терапии, например при реанимации ребенка, находящегося в состоянии клинической смерти, назначить антиацидотические средства, нейтрализующие ионы водорода.

Н а т р и я г и д р о к а р б о н а т. Образующийся из натрия гидрокарбоната бикарбонатный анион функционирует в качестве буфера. Большинство буферов максимально влияет на рН, когда отношение аниона к кислоте равно 1:1, но бикарбонатная система хорошо «работает» при отношении аниона HCO_3^- к кислоте H_2CO_3 , равном 20:1, так как образующаяся углекислота быстро удаляется легкими, что сдвигает реакцию вправо, убирая ионы водорода ($\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$), но только из внеклеточной жидкости, в клетку бикарбонатный анион не проникает и внутриклеточный ацидоз поэтому не ликвидирует.

К назначению натрия гидрокарбоната при выхаживании новорожденных отношении неодинаковое. Одни авторы используют его очень широко, а другие назначают лишь в очень тяжелых случаях.

Г. М. Савельева (1981) назначала натрия гидрокарбонат в виде 5%

раствора внутривенно в дозе от 5 до 25 мл в зависимости от массы тела и тяжести асфиксии. Вслед за этим Г. М. Савельева рекомендует производить инфузию кокарбоксилазы (8—10 мг/кг) в 10—20% растворе глюкозы (8—10 мл).

Ш. Б. Коронес (1981) использует натрия гидрокарбонат у новорожденных с тяжелым ацидозом в виде 7,5% раствора, содержащего в 1 мл 1 мэкв. Поскольку рН этого раствора (7,8) значительно превышает рН плазмы крови, то перед введением в вену пуповины его разводят равным объемом 10% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. Ш. Б. Коронес (1981) рекомендует сначала ввести 1/4—1/2 необходимого данному ребенку количества (полученного после смешения) раствора в вену пуповины, в течение 2—5 мин, а остальное количество затем ввести внутривенно капельно.

Только что названные авторы, сообщая о необходимости использования натрия гидрокарбоната, не приводят клинических результатов и их анализа, подтверждающих целесообразность назначения препарата.

Постепенно накапливается все больше сообщений о неэффективности и опасности назначения натрия гидрокарбоната новорожденным.

Здесь опять следует упомянуть работу Н. Н. Adrogue и соавт. (1989), которые регистрировали рН и в артериальной, и в венозной крови взрослых больных с тяжелой кардиопульмональной недостаточностью. Вливание им раствора натрия гидрокарбоната (на фоне искусственной вентиляции легких) привело к дальнейшему снижению рН с 7,27 до 7,24 в артериальной и с 7,07 до 7,01 в венозной крови; P_{CO_2} при этом возросло с 5,8 до 9,5 кПа в артериальной и с 8,6 до 16 кПа в венозной крови (т. е. с 44 до 127 мм рт. ст. в артериальной и с 65 до 171 мм рт. ст. в венозной крови).

Р. Норе и соавт. (1988) 1—4 недельным ягнятам, находившимся в постпшеческом периоде, на фоне фиксированной вентиляции вливали натрия гидрокарбонат. Они зафиксировали при этом увеличение P_{CO_2} в артериальной крови. CO_2 быстро проникал в мозг и приводил к снижению рН внутри клетки.

А. Eidelman, J. Hobbs (1978) обратили внимание на то, что вливание натрия гидрокарбоната в дозе 3 мэкв/кг приводит к образованию 0,43 ммоль/кг CO_2 . Эндогенная продукция CO_2 примерно равна 0,3 ммоль/(кг · мин), т. е. вливание вышеназванного количества натрия гидрокарбоната приводит к образованию количества углекислоты, которое вырабатывается в организме за 1 1/2 мин. В результате, особенно при нарушении дыхания, вливание этого раствора приводит к возрастанию парциального давления углекислоты в плазме крови на 2,0 кПа.

По наблюдениям А. Corbet (1977), вливание растворов натрия гидрокарбоната мешало исправлению низких величин рН у детей, родившихся в гипоксии, и результат после его назначения не был лучше, чем от раствора глюкозы (табл. 20).

За последние годы обратили внимание на высокую осмотичность растворов натрия гидрокарбоната, у 4% — 952 мосм/л, а у 7,5% — 1400 мосм/л. Вливание этих растворов повышает осмотичность сыворотки и СМЖ, приводит к гипернатриемии. Гипернатриемия, особенно на фоне гипоксии, может быть причиной внутричерепных, в том числе и желудочковых, геморрагий.

Об увеличении частоты внутричерепных кровоизлияний у детей после вливаний растворов натрия гидрокарбоната сообщили R. Usher (1967), M. Simmons и соавт. (1974), L. Papile и соавт. (1978), T. Duda Dykes и соавт. (1980) и др. По наблюдениям T. Kotlarek и соавт. (1980), из 15 детей, погибших от кровоизлияния в мозг, 5 получали натрия гидрокарбонат в дозе 3,5 мкэв/кг.

Т а б л и ц а 20. Влияние инфузии растворов натрия гидрокарбоната и глюкозы на выживание новорожденных детей, находившихся в состоянии ацидоза (Corbet A. et al., 1977)

Терапия	Число наблюдений	Летальность		Внутричерепные геморрагии, %	
		общая (в скобках %)	при БГМ, %	всего	при БГМ
10% раствор глюкозы + 5—15 мл 1 ммоль/л натрия гидрокарбоната	30	13 (43)	50	23	33
10% раствор глюкозы	32	10 (31)	42	19	26

G. Goldstein (1979) подчеркивает, что гиперосмолярность плазмы особенно опасна у недоношенных детей. У них в связи с недостаточным развитием базальной мембраны клеток эндотелия капилляров мозга, выполняющих функцию гематоэнцефалического барьера, гиперосмолярность плазмы в большей степени может привести к «открытию» гематоэнцефалического барьера, что и облегчает развитие внутримозговых геморрагий.

Следует учесть, что выделительная функция почек у новорожденных еще недостаточна, а ацидоз и нарушения функции сердечно-сосудистой системы приводят к еще большей ее недостаточности. В результате введенный натрий задерживается, способствуя развитию отеков, в том числе отека мозга.

Учитывая все сказанное, целый ряд авторов предостерегают от чрезмерного увлечения натрия гидрокарбонатом. Так, В. А. Михельсон и соавт. (1980) рекомендуют использовать растворы натрия гидрокарбоната лишь при неэффективности патогенетической терапии, например у детей, реанимируемых в связи с клинической смертью, при декомпенсированном ацидозе. В остальных случаях считают возможным устранять ацидоз нормализацией дыхания, сердечно-сосудистой функции и пр.

Не все согласны с тем, что вливание растворов натрия гидрокарбоната ведет к возникновению внутричерепных кровоизлияний.

A. Corbet и соавт. (1977), проанализировавшие возможную связь между частотой внутричерепных кровоизлияний и введением натрия гидрокарбоната у недоношенных высокого риска, пришли к заключению об отсутствии ее. Однако F. Oski в комментарии к статье в «Ежегоднике по пе-

диатрии» (1979) пишет: «Принимая во внимание все неблагоприятные эффекты от введения натрия гидрокарбоната, в том числе гиперволемию, гиперосмолярность, гиперкапнию, гипокальциемию и парадоксальный ацидоз спинномозговой жидкости, возникает вопрос, есть ли вообще смысл его использовать?».

Следует упомянуть и о больших различиях в рекомендуемых дозах натрия гидрокарбоната для введения новорожденным, родившимся в асфиксии. К сожалению, в большинстве монографий и руководств для расчета рекомендуют использовать формулу K. Mellengard, P. Astrup (1960) — величина $BE \times \text{масса тела (кг)} \times 0,3 = \text{количество (мл)}$ 8,4% раствора натрия гидрокарбоната, необходимое на введение. У здорового новорожденного величина BE в пуповинной крови равна -10 , а BE становится равным 0 ± 2 (т. е. таким, как у взрослых), только к началу 2-й недели жизни. Это говорит о явной непригодности формулы Mellengard — Astrup для детей первой недели жизни.

Клинический опыт показывает, что дети первой недели жизни (особенно недоношенные) гораздо хуже адаптируются даже к умеренному алкалозу, чем к ацидозу. К сожалению, авторам неоднократно приходилось видеть остановки дыхания у недоношенных на фоне или после введения 4,2% раствора натрия гидрокарбоната.

A. Eidelman, J. Hobbs (1978) считают, что необходимо вливать детям изотонический раствор натрия гидрокарбоната, разводя молярный раствор водой в 5 раз, тогда получается раствор с 300 мосм/л. Но этот раствор надо вливать в больших количествах, по 10—15 мл/кг, что тоже нежелательно, так как может привести к избытку жидкости, чрезмерной нагрузке на сердечно-сосудистую систему.

Вливание натрия гидрокарбоната может вызвать тяжелые нарушения обмена, КОС и деятельности сердца. Большим числом работ, выполненных на животных, и клиническими наблюдениями на взрослых людях (см. J. Ayus, R. Krothapalli, 1989) показано, что внутривенное вливание раствора натрия гидрокарбоната сопровождается повышением в артериальной крови уровня CO_2 , который после легкого проникновения в клетку вызывает снижение внутриклеточного pH, т. е. ацидоз. Это нарушает аэробные процессы в клетках, что проявляется ухудшением сократительной деятельности миокарда, торможением процесса неоглюкогенеза в печени и почках, снижением уровня глюкозы в крови. Угнетение аэробных процессов приводит к возрастанию анаэробных процессов, в частности к увеличению образования лактата в тканях, увеличенному его поступлению в кровь и нарастанию его концентраций в ней. Все это усугубляет нарушения КОС, гемодинамики. Так, R. Bersin и соавт. (1989) обнаружили, что вливание 2,5 мэкв/кг натрия гидрокарбоната взрослым больным с сердечной недостаточностью III и IV степеней сопровождается снижением P_{O_2} в артериальной крови, снижением экстракции кислорода тканями вообще и миокардом в частности, увеличением уровня лактата в крови, ухудшением сократительной деятельности миокарда, проявляющимся снижением сердечного выброса. Авторы обнаружили также, что вливание натрия гидрокарбоната устраняет компенсаторные сдвиги в кривой диссоциации оксигемоглобина, наблюдаемые при сердечной недостаточности как у взрослых, так и у детей (Bergman W. et al., 1987), и этим снижает доставку кислорода

тканям, усугубляет их гипоксию, сдвигает обмен в анаэробную сторону и приводит к увеличению продукции лактата. R. Versip и соавт. (1989), на основании анализа полученных ими данных, полагают, что вливание натрия гидрокарбоната сопровождается появлением внутрилегочного циркуляторного шунтирования, что также приводит к снижению P_{O_2} в артериальной крови.

Иными словами, инфузия раствора натрия гидрокарбоната у больных с сердечной недостаточностью опасна.

Сравнительно недавно обнаружено, что назначение натрия гидрокарбоната при метаболическом ацидозе (лактатацидозе) приводит к парадоксальному ацидозу цереброспинальной жидкости и эритроцитов.

Влияние инфузий раствора натрия гидрокарбоната на деятельность сердца новорожденного, родившегося в асфиксии и находящегося в состоянии метаболического ацидоза с повышенным уровнем лактата в крови, не исследовано, но у такого ребенка из-за внутриклеточного ацидоза явно нарушена деятельность сердца. Поэтому есть основание предположить, что и у него вливание натрия гидрокарбоната может вызвать нежелательные действия: снизить P_{O_2} в крови, снизить экстракцию кислорода тканями, уровень глюкозы в крови, еще больше повысить уровень лактата в крови, ее осмолярность из-за увеличения в ней уровня ионов натрия. Все это требует тщательного клинического изучения.

J. Howell (1987), критически обсуждая результаты 25-летнего мирового опыта по лечению натрия гидрокарбонатом в перинатологии, пришел к следующим четырем выводам: 1) нет убедительных доказательств, что использование натрия гидрокарбоната полезно при метаболическом ацидозе за исключением случаев чрезмерных ренальных или желудочно-кишечных потерь бикарбонатов; 2) адекватные оксигенация и вентиляция должны предшествовать вливаниям натрия гидрокарбоната; 3) выраженные колебания кровяного давления и мозгового кровотока, внутричерепные кровоизлияния, затруднения доставки кислорода к тканям — вероятные неблагоприятные эффекты вливания натрия гидрокарбоната; 4) вводить внутривенно можно лишь 4 или 2% растворы натрия гидрокарбоната и обязательно медленно — за несколько минут.

Заканчивая обсуждение клинического использования натрия гидрокарбоната, следует отметить необходимость осторожного к нему отношения (особенно у недоношенных!) — назначать в случае действительно тяжелого ацидоза, не поддающегося патогенетическому лечению. После его введения следует назначить фуросемид, чтобы ускорить выведение излишнего натрия из организма ребенка и этим предотвратить развитие отеков, в том числе и мозга.

Учитывая сказанное, в настоящее время несомненно, что вливания натрия гидрокарбоната у новорожденных с асфиксией возможны лишь после восстановления проходимости дыхательных путей и налаживания адекватной вентиляции легких, оксигенации. Для детей с легкой и средне-тяжелой асфиксией нет никакой необходимости во введении растворов натрия гидрокарбоната, они показаны лишь детям с тяжелой асфиксией (оценка по Апгар через 1 мин после рождения 4 балла и ниже). Наиболее рационально вводить растворы натрия гидрокарбоната только после определения КОС крови. Мы убеждены в том, что у детей первой недели жиз-

ни необходимо корректировать лишь патологический метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7,25$), внося в формулу Mellengaard — Astrup модификацию, основанную на средних величинах ВЕ у здоровых детей соответствующего дня жизни. Вводить растворы натрия гидрокарбоната целесообразно капельно или медленно в концентрации, не превышающей 4%, и, конечно, после налаживания адекватной вентиляции легких.

Помимо ацидоза, развивающегося из-за гипоксии в родах, у новорожденных, особенно недоношенных, отмечают так называемый поздний метаболический ацидоз в среднем у 38% детей (Törke V. et al., 1987). Преимущественно он возникает у детей, получающих материнское молоко, в котором содержится мало натрия (6,2 ммоль/л по сравнению с 14—15 ммоль/л в питательных смесях типа «Миласан»). Этот ацидоз — результат дисбаланса протеинового обмена, недостаточного выделения кислот и реабсорбции натрия незрелой почкой. В. Тörке и соавт. (1987) наблюдали 46 недоношенных новорожденных с ненарушенной адаптацией к постнатальным условиям жизни в течение 2 нед. У 17 из них развился метаболический ацидоз, у 29 — нарушений КОС не было, но отмечено снижение уровня натрия в сыворотке крови. Этим детям авторы назначали через рот 8,4% раствор натрия гидрокарбоната по 2 мл 6 раз или по 1,5 мл (предварительно необходимо разводить в 4 раза 5% раствором глюкозы) 8 раз в день, в течение 3 дней. Прием этого раствора привел к нормализации КОС, уровня натрия в сыворотке без изменения осмолярности сыворотки, мочи и рН мочи. У детей отметили лишь небольшое снижение уровня кальция в сыворотке, а также снижение гематокрита, гемоглобина и протеинов в сыворотке, увеличение массы тела, как полагают из-за задержки жидкости в экстрацеллюлярном пространстве.

Названные авторы приходят к заключению, что состояние КОС у недоношенных новорожденных необходимо контролировать не только сразу после родов, но и на протяжении первых 2 нед жизни, и при возникновении метаболического ацидоза назначать через рот раствор натрия гидрокарбоната (в указанных дозах), а при искусственном вскармливании использовать смеси с низким содержанием казеина.

Лекарственные вещества, повышающие устойчивость к гипоксии и способствующие устранению ацидоза. Введение кокарбоксилазы ускоряет ликвидацию избытка пировиноградной и молочной кислот, способствует нормализации рН плазмы крови и тканевой жидкости при метаболическом ацидозе. Кокарбоксилаза улучшает метаболизм в миокарде, увеличивая в нем синтез АТФ. Это усиливает сокращения миокарда и активность Na^+ , K^+ -АТФазы, возвращающей калий в клетки миокарда и «выталкивающей» из них натрий. Этим кокарбоксилаза нормализует состав электролитов в клетках, устраняет внутриклеточный ацидоз (так как возвращающийся калий вытесняет из них ион водорода) и нормализует работу сердца, предотвращая или ликвидируя развитие сердечной слабости и аритмий.

Вводят кокарбоксилазу в вену пуповины, в дозе 8—10 мг/кг в 10—20% растворе глюкозы (8—10 мл) (Савельева Г. М., 1981). С другими лекарствами кокарбоксилазу не следует смешивать в одном шприце, так как могут образоваться осадки. Г. М. Савельева (1981) приводит конкретные наблюдения, свидетельствующие о том, что назначение кокарбо-

ную роль в процессах тканевого дыхания на его конечном этапе — взаимодействия кислорода с тканевыми субстратами, что приводит к синтезу большей части энергии клетки. При парентеральном введении цитохрома С улучшается проникновение кислорода в глубь клеток (в частности, в митохондрии).

Н. Е. Маргорина (1981) производила внутривенное капельное или медленное струйное вливание глюкозо-витамино-энергетического комплекса (10% раствора глюкозы 10 мл/кг, аскорбиновой кислоты 25 мг, кокарбоксилазы 25 мг, 1% раствора АТФ — 1 мл) детям, родившимся в асфиксии. После вливания у детей отмечено увеличение сниженных до того окислительно-восстановительного потенциала крови, активности сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы митохондриальной и гиалоплазматической, повышение активности кислой фосфатазы в лимфоцитах. Эти изменения сохраняются на протяжении 4 ч. При однократном введении 4 мл раствора 0,25% цитохрома С указанные изменения выражены в 1,5 раза больше. Особенно это относится к динамике кислой фосфатазы лимфоцитов.

Лекарственные средства, устраняющие алкалоз. Алкалоз может быть метаболическим и респираторным. Метаболический алкалоз тоже делят на 2 вида: а) результат дисбаланса сильных ионов — гипохлоремия; б) результат гипопроteinемии.

Гипохлоремический алкалоз возникает при большей потере хлоридов, чем натрия (например, при рвоте, диарее, назначении мочегонных, истощающих запасы хлоридов в организме; фуросемида, этакриновой кислоты, — параллельно увеличивающих потери калия).

Гипохлоремия может быть и следствием накопления в организме натрия в большем количестве, чем хлоридов: например, при вливании натрия гидрокарбоната, натриевых солей пенициллинов (особенно динатриевой соли карбенициллина).

В последнее время большое значение в возникновении расстройств КОС придают изменениям содержания внеклеточной жидкости и протеинов в сыворотке крови (FencI V., Rossing T., 1989).

Протеины — слабые кислоты, они нейтрализуют избыток сильных катионов (натрия, калия, кальция, магния), превалирующих над сильными анионами (хлоридами, сульфатами) и органическими кислотами в плазме крови.

При недостатке протеинов в сыворотке превалирование катионов над анионами возрастает, что и ведет к алкализации и к возникновению алкалоза. Напротив, при гиперпротеинемии, являющейся, например, следствием водянистого поноса, развивается ацидоз, даже при нормальном уровне хлоридов и натрия в сыворотке крови.

У новорожденных детей содержание протеинов в сыворотке меньше, чем у взрослых и старших детей. В процессе реанимационных процедур при критических состояниях у них могут возникнуть ситуации со снижением уровня протеинов и гематокрита, например, при вливании растворов глюкозы, введении индометацина, тормозящего диурез. Одна гипопроteinемия, даже при нормальных P_{CO_2} и уровне буферов в крови, может стать причиной алкалоза. Названные состояния могут быть усугублены предыдущим

вливанием натрия гидрокарбоната, который увеличивает уровень и натрия, и бикарбоната в крови.

У ребенка при метаболическом ацидозе может быть повышение рН крови и стандартного бикарбоната; обычно отмечают снижение в крови уровня ионизированного кальция, гипокалиемию и внутриклеточный ацидоз. У ребенка при этом отмечают нарушения функции многих органов и систем, возникновение генерализованных судорог, гипотонию, нарушения деятельности сердца, почек и пр.

Для устранения ацидоза необходимо возместить недостаток ионов хлора. Чаще всего для этой цели вводят калия хлорид, возмещая недостаток не только хлоридов, но и калия. Но для ликвидации ацидоза основное значение имеет анион хлора. Введением калия цитрата или бикарбоната можно устранить гипокалиемию, но не ацидоз. Калия хлорид лучше вводить вместе с глюкозой и инсулином, чтобы облегчить его попадание в клетку и этим способствовать ликвидации внутриклеточного ацидоза. К тому же, поступая в клетку, калий может вытеснить из связи с внутриклеточными белками ион водорода, поступающий в плазму крови, что отчасти способствует ликвидации ацидоза (о препаратах калия см. гл. 9).

Для устранения метаболического ацидоза можно вводить и 0,1 N раствор хлористоводородной кислоты (в 1 мл — 0,1 ммоль) в дозе 2,5 мл/(кг · ч), разведя его 5% раствором глюкозы.

Можно вводить диакарб — ингибитор карбоангидразы, способствующий выведению натрия и бикарбоната. Назначают его в дозе 25—50 мг/(кг · сут).

Крайне редко вводят также 21,07% раствор хлорида аргинина (в 1 мл содержится 1 ммоль). Вводят его капельно по 0,5—1,5 мл/(кг · сут), при обязательном условии хорошей выделительной функции почек. При почечной недостаточности препарат противопоказан, так как может развиваться гиперкалиемию.

Респираторный ацидоз может быть следствием гипервентиляции, развивающейся при лихорадке, тяжелой граммотрицательной инфекции (сепсисе), энцефалите, черепно-мозговой травме, нормотонической гипоксии (т. е. при локальном нарушении кровотока, когда в циркулирующей крови содержание кислорода не изменено), при неправильной ИВЛ.

При респираторном ацидозе у ребенка повышается рН крови и снижается содержание углекислоты в крови.

Для устранения респираторного ацидоза необходимо ликвидировать его причину. В помощь можно назначить средства, успокаивающие чрезмерно возбужденный дыхательный центр (фенobarбитал, сибазон и пр.— см. гл. 7).

Вообще ацидоз у детей можно устранить коррекцией вызвавших его причин, и специфическая терапия нужна лишь в тяжелых случаях.

Глава 6. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ДЫХАНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных. Расстройства дыхания у недоношенных детей — одна из наиболее серьезных проблем в раннем неонатальном периоде, так как они являются ведущей причиной смерти детей.

Расстройства дыхания у новорожденных могут быть следствием: 1) обструкции воздухоносных путей (в области носа — атрезия носовых ходов, передняя мозговая грыжа, отек; полости рта — макроглоссия, микрогнатия; шеи — врожденный зоб, кистозная гигрома и другие опухолевые образования; гортани — перепонка, гемангиома, подвязочный стеноз, размягчение хрящей и др.; трахеи — трахеомалация, трахеопищеводный свищ, стеноз и др.); 2) острых и хронических заболеваний паренхимы легких (синдром аспирации, в частности мекония; болезнь гиалиновых мембран; ателектазы; отек легких, синдром персистирующей легочной гипертензии; синдромы утечки воздуха — пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная эмфизема, пневмоперикард; синдром задержки абсорбции фетальной легочной жидкости; кровоизлияния в легкие; пневмонии, БЛД; постасфиксическая пневмопатия — синдром дыхательных нарушений взрослого типа; синдром Вильсона — Микити); 3) пороков развития легкого (агенезия и гипоплазия легких; диафрагмальная грыжа; кисты; трахеопищеводные свищи; врожденная лобарная эмфизема и др.); 4) нелегочных причин (врожденные пороки сердца и кардио-патии; поражения головного и спинного мозга; острая кровопотеря; полицитемия; гипотермия; метаболических расстройств — ацидоз, гипогликемия, гипокальциемия и гипомagneмия; персистирующая легочная гипертензия).

Исходя из сказанного понятно, что у любого новорожденного с расстройствами дыхания для рационального лечения необходимы прежде всего дифференциальный диагноз и установление причины расстройства дыхания. В настоящем разделе мы рассматриваем фармакотерапию лишь при наиболее распространенных расстройствах дыхания у недоношенных новорожденных — болезни гиалиновых мембран (БГМ), приступах апноэ и бронхолегочной дисплазии (БЛД).

Согласно М. Stahlman (1987), БГМ является причиной 30% всех неонатальных смертей в США, в том числе 50—70% смертей недоношенных новорожденных.

По данным литературы, при рождении ребенка с гестационным возрастом до 28 нед БГМ развивается в 60% случаях, с гестационным возрастом 32—36 нед — 15—20%, а после 37 нед — 5% (Берман Р. Е., Клигман Р. М., 1987).

До сих пор этиология и патогенез БГМ окончательно не установлены, но не подлежит сомнению то, что одним из наиболее существенных моментов ее развития является дефицит поверхностно-активного вещества — сурфактанта, синтезируемого альвеолоцитами II типа (покрывающими всего 3% поверхности альвеол) и безволосковыми бронхиолярными клетками (клетками Клара). Сурфактант — липопротеин, снижающий тенденцию альвеол к коллапсу, так как снижает поверхностное натяжение их поверхности и тенденцию к поступлению жидкости в просвет альвеол. Сурфактант на 80—90% состоит из липидов, из них 80% — фосфолипидов: фосфатидилхолина (лецитина) — 60—70%, в том числе около 50% насыщенного фосфатидилхолина, фосфатидилглицерола — 5—10%, фосфатидилэтанолamina — 5—10%, фосфатидилинозитола и фосфатидилсерина —

в сумме 3—6%. Особенностью легочного сурфактанта является высокое содержание в нем фосфатидилглицерола и насыщенного фосфатидилхолина, именно они и ответственны за снижение поверхностного натяжения в альвеолах. Кроме липидов, в сурфактанте содержатся специальные сурфактантные протеины А, В и С. Наибольшее значение из них имеет сурфактантный протеин А (с относительной молекулярной массой 26—36 КД). Без этих белков сурфактант значительно менее эффективен (Merritt T., Hallman M., 1988). При патологии легких, в частности при респираторном дистресс-синдроме взрослых, меняется состав фосфолипидов сурфактанта: исчезает фосфатидилглицерол, резко снижается уровень насыщенного фосфатидилхолина и относительно возрастает уровень фосфатидилсерина и сфингомиелина; у новорожденных с СДР также снижено содержание фосфатидилглицерола.

Предшественниками липидов сурфактанта легких являются жирные кислоты, глицерин и холин. Синтез основного фосфолипида — насыщенного фосфатидилхолина — может происходить заново (*de novo*) или путем ремоделирования. Заново он синтезируется из фосфатидиевой кислоты и холина под влиянием холинфосфотрансферазы, а ремоделирование происходит путем превращения ненасыщенного фосфатидилхолина в насыщенный.

Синтез сурфактанта регулируется глюкокортикоидами, тиреоидными гормонами, эстрогенами и β -адренергическими стимулами. Синтезированный сурфактант может быть обратно захвачен мембранами альвеол. Некоторые компоненты сурфактанта, в частности маленькие гидрофобные белки (предположительно протеин С), тормозят синтез глицерофосфолипида. *In vitro* обнаружено, что сурфактантный протеин А тормозит секрецию сурфактанта, он же и протеины В и С стимулируют обратный захват сурфактанта. Поэтому предполагают существование ауторегуляции его секреции.

Роль сурфактанта состоит не только в поддержании альвеол в момент выдоха. Попадая в просвет бронхов, он способствует «отлипанию мокроты» от поверхности бронхов и мукоцилиарному клиренсу. Кроме того, сурфактант (а также фибронектин) относится к группе неиммунных опсоинов (Reynolds H., 1987). Он обладает антистафилококковой и антипневмококковой активностью. Лизофосфолипид — пальмитоил лизофосфатидилхолин, содержащийся в очень небольших количествах в сурфактанте, — наиболее активная в этом отношении фракция. Сурфактант преимущественно воздействует на грамположительные бактерии, а грамотрицательные бактерии резистентны к нему.

Сурфактант способствует миграции моноцитов в легкие с последующим их превращением в макрофаги; под его влиянием из легочных макрофагов освобождается фактор, стимулирующий моноцитопоз. Следует отметить, что альвеолоциты II типа синтезируют протеины классического и альтернативного путей комплемента (Dobbs L., 1989).

У человеческого плода синтез сурфактанта начинается на 20—24-й неделе внутриутробной жизни, но еще в небольших количествах и легко нарушается при гипоксии, гипотермии и ацидозе. С 32—36 нед синтез осуществляется более активно, и он более устойчив и к гипоксии, и к ацидозу.

Фосфолипиды, синтезируемые легкими, попадают в околоплодные воды, поэтому по их фосфолипидному составу можно судить о зрелости легких по соотношению лецитин/сфингомиелин в амниотической жидкости. Считается, что если это отношение более 2,0 — легкие зрелые, если колеблется от 1,0 до 2,0, — неопределенный результат, и если менее 1,0, то легкие незрелые и очень велика вероятность развития БГМ (Merritt T., 1987; Torday J., 1985). Исключение составляют дети от матерей с сахарным диабетом и отечной формой гемолитической болезни новорожденных. Для большинства же, по М. Chiswick (1978), если соотношение сфингомиелин/лецитин в околоплодных водах более 2,0, то вероятность развития БГМ — 2%, а если менее 2,0 — 50%. Некоторые авторы рекомендуют оценивать степень зрелости легких плода по содержанию в амниотической жидкости фосфатидилинозитола или фосфатидилглицерола, считая их более показательными. Учитывая то, что при осложнениях беременности (гестоз, отслойка и болезни плаценты), задержке внутриутробного развития плода отношение лецитина к сфингомиелину не всегда правильно отражает функциональную зрелость легких плода, рекомендуют судить о ней по концентрации лецитина или тромбопластической активности околоплодных вод (Рейниш М. С., 1981), оптической их плотности, «пенному» тесту (Clements J., 1972; Барышек О. Л., 1981).

«Пенный тест» можно сделать и с желудочным содержимым, полученным в первый час жизни: 0,5 мл желудочного содержимого смешивают в пробирке с 0,5 мл 95% этилового спирта и затем встряхивают в течение 15 с, а через 15 мин оценивают результат: тест положительный, если на поверхности имеется одиночное (3+) или двойное кольцо пузырьков (4+). Тест отрицательный, если пузырьков нет, и слабоположительный, если вокруг мениска имеются единичные, не заполняющие 1/3 окружности небольшие пузырьки.

При отрицательном или слабоположительном тесте развитие БГМ очень вероятно, и если матери не были назначены глюкокортикоиды, то их надо назначить ребенку. Наиболее важной оценкой степени зрелости легких плода и новорожденного является обнаружение сурфактантного протеина А в амниотической жидкости или в секрете дыхательных путей новорожденных (Merritt T., Hallman M., 1988).

Дефицит сурфактанта при СДР обусловлен, с одной стороны, недостаточностью его синтеза, с другой — инактивацией уже образованного сурфактанта. Как причины инактивации сурфактанта рассматривают инфекционные поражения легких (грамотрицательные инфекции, вирусные, микоплазменные) и попадание в альвеолы белков плазмы крови из-за поражения сосудов и протопевания жидкой части крови. Способствуют СДР, кроме того, гиповолемия, патологический ацидоз, особенно смешанный, гипотермия, свойственный недоношенным дефицит плазминогена. Помимо дефицита сурфактанта, в генезе СДР подчеркивают и важную роль незрелости легочной ткани у недоношенных детей.

Для стимуляции созревания легких и синтеза сурфактанта применяют глюкокортикоиды, тироксин, метаболиты бисольвона, β-адреномиметики, теофиллин. Входят в медицинскую практику препараты сурфактанта. Появились первые сведения о возможности использования карнитина для профилактики СДР (о нем см. гл. 9).

Глюкокортикоиды (ГК) (см. также гл. 12), взаимодействуя со специфическими рецепторами альвеолярных клеток II типа, стимулируют в них

образование сурфактанта. Естественно, что для стимуляции синтеза сурфактанта необходимы наличие соответствующих клеток в легких и определенная степень их готовности к реакции на ГК. Эффект от введения гормонопрепаратов развивается не сразу, поэтому назначение глюкокортикоидов детям с уже развившимся СДР не достигает цели. Необходимо по крайней мере 24, лучше 48 ч между введением ГК и завершением родов. Тогда в легких плода успевает синтезироваться достаточное количество сурфактанта. Это уменьшает частоту появления СДР и его тяжесть. Введение бетаметазона (в дозе 12 мг внутримышечно и повторно в той же дозе через 12—24 ч, если не произошли роды) женщинам с угрозой выкидыша или преждевременных родов на 28—34-й неделе беременности приводит не только к уменьшению частоты и тяжести развития СДР, но и к ускорению созревания артериального протока, его закрытию после рождения.

Одновременно с ГК назначают вещества, подавляющие сократительную активность матки, преимущественно β -адреномиметики (партусистен, салбутамол, ритодрин и пр.).

Из ГК предпочитают дексаметазон или бетаметазон, которые сравнительно хорошо проникают через плаценту (отношение концентраций в плазме крови матери и в плазме крови плода равно 1:1). Преднизолон менее пригоден, так как он хуже проникает к плоду (отношение концентрации его в плазме крови матери к концентрации в плазме крови плода равно 10:1). Гидрокортизон перестали применять для этой цели, так как у него слишком короткий эффект и много осложнений.

Дексаметазон (или бетаметазон) назначают либо внутрь, в течение двух дней до родов (по 5 мг каждые 12 ч), либо внутримышечно по 12 мг 1 раз в день 2 дня подряд, либо внутривенно одномоментно 25 мг. Если роды не наступили, то через 10 дней введение глюкокортикоидов, при наличии необходимости, можно повторить.

Введение названных препаратов снижает мертворождаемость и смертность, вызываемую СДР (табл. 21), последующее развитие бронхолегочной дисплазии, укорачивает период вспомогательного дыхания с дополнительным вдыханием кислорода. Особенно этот эффект выражен у недоношенных новорожденных, родившихся на 33—37-й неделе беременности. Наиболее четкий терапевтический эффект (снижение частоты и тяжести СДР у новорожденных) отмечают при введении препаратов за 2 дня до завершения родов. При более коротком или длительном (до 10 дней) их применении — эффект хуже.

ГК успешно используют и у женщин с явлениями нефропатии (гипертензия, отеки, протинурия). Однако предварительно им вводят апрессин (гидралазин) внутривенно для снижения диастолического АД до 90—100 мм рт. ст., магния сульфат — для подавления сокращений матки. На фоне названной премедикации введение ГК не приводит к дальнейшему повышению АД, а у детей СДР развивается реже и в менее тяжелой форме.

D. Coustau (1987) приводит следующие результаты рандомизированных, с двойным слепым контролем, испытаний пренатального введения бетаметазона или дексаметазона в сравнении с плацебо в предотвращении РДС (табл. 22).

W. Morales и соавт. (1989) на большой группе женщин (165 беременных) с преждевременными родами до 34 нед гестации, имевших отноше-

Т а б л и ц а 21. Результаты профилактического применения дексаметазона (ДМ) при разных сроках беременности (Барышек О. Л., 1985)

Доза ДМ, мг	Частота мертворождений, %			Частота СДР, %			Летальность от СДР, %		
	Гестационный возраст (нед)								
	28	29-32	33-37	28	29-32	33-37	28	29-32	33-37
6	60			100	66	26	10	33	0
6—12	30	6,7		97	78	16	61	9	0
12(менее чем за 72 ч)	33			100	89	0	100	25	—
Всего, среди получавших ДМ	35	3,4		94	75	12,3	70	19	0
Контроль	71	9,1		100	70	35	100	42	29

Т а б л и ц а 22. Влияние кортикостероидов на развитие РДС (Coustau D., 1987)

Авторы	Гестационный возраст (нед)	Количество детей с РДС и количество матерей, получавших кортикостероиды	Количество детей с РДС и количество матерей, получавших плацебо
Liggins G., Howie R. (1972)	24—36	4/93 (5)**	18/75 (24)**
Block M. и соавт. (1977)	26—37	4/49 (10)	12/44 (27)
Papageorgiou A. и соавт. (1979)	25—34	6/29 (21)	19/32 (59)
Taeusch H. и соавт. (1979)	26—35	2/11 (18)	8/15 (53)
Doran T. и соавт. (1980)	24—34	4/80 (5)	10/60 (17)
Schmidt P. и соавт. (1984)	26—32	4/32 (12)	8/31 (26)
Всего		25/294 (8,5)*	75/257 (29)

* $p < 0,001$, ** — % детей с РДС; в числителе — количество детей в знаменателе — количество матерей.

ние лецитина к сфингомиелину в околоплодных водах менее 2,0, показал, что частота респираторного дистресса и БЛД у детей, подвергавшихся пренатальному воздействию дексаметазона, снижается вдвое. В то же время авторы показали, что в случае преждевременного разрыва плодных оболочек и отхождения вод назначение дексаметазона матери целесообразно сочетать с введением ампициллина (2 г внутривенно каждые 6 ч), ибо это ведет к снижению частоты не только хориоамнионита, но и неонатального сепсиса, интенсивности обсеменения ребенка стрептококками группы В.

Следует, однако, отметить, что введение ГК беременной женщине влияет на гормональный баланс и метаболические процессы как в ее организме, так и у плода. Отмечено, что введение 8 мг бетаметазона за 24—48 ч до родов сопровождается снижением уровня в плазме крови матери альдостерона, кортикостерона, кортизона, гидрокортизона, прогестерона и некоторых других стероидов. У новорожденных этих женщин также выражено снижение уровня названных стероидов, особенно альдостерона и гидрокортизона, до 15% и 30% от уровня в крови интактных детей соответственно. Уровень альдостерона нормализуется лишь к концу 2-й недели постнатальной жизни. В этот период рекомендуют (Sippel W. et al., 1980) контролировать и поддерживать нормальный уровень водно-электролитного баланса, поскольку бетаметазон (как и дексаметазон), сохраняющийся в организме ребенка, обладает достаточно выраженной глюкокортикоидной, но не минералокортикоидной активностью.

Напомним, что ГК, особенно при одновременном назначении с β -адренотиметиками, интенсивно воздействует на углеводный обмен, вызывая гипергликемию (поэтому они противопоказаны женщинам с сахарным диабетом), водно-солевой обмен, сердечно-сосудистую систему. Описаны случаи отека легких у рожениц, смерти женщины (Hendrics C., 1981).

В 1984 году в США подведены итоги кооперативных исследований, где прослежено на протяжении трех лет постнатальное развитие детей, подвергшихся пренатальному введению ГК. Из 739 детей, рожденных 678 матерями, погибли 93 ребенка (12,7%) в возрасте до 9 мес по разным причинам. Среди них было примерно одинаковое соотношение детей от матерей, получавших дексаметазон и плацебо. Никакого воздействия на показатели физического и нервно-психического развития не выявлено.

L. Doyle и соавт. (1989) сообщили о результатах 5-летнего катамнеза 170 детей с массой тела при рождении менее 1000 г, имевших респираторный дистресс и получавших в полном объеме интенсивную терапию, включая ИВЛ. Из 67 получавших пренатально дексаметазон выжило 46 (67%), а из 103, не имевших антенатальной стероидной терапии, — 43 (41,7%). Никаких достоверных различий в физическом и психомоторном развитии, заболеваемости в обеих группах детей не обнаружено.

Исследовано и влияние бетаметазона, введенного на 35—37-й неделе беременности, на функцию почек новорожденного. Обнаружено, что у него не возникает ни нарушений клубочковой фильтрации (гентамицина), ни канальцевой реабсорбции (β_2 -микроглобулина) (MacKintosh D. et al., 1985).

Целесообразно, вероятно, указать и на то, что, согласно D. Johnson и соавт. (1981), введение бетаметазона женщинам при угрозе выкидыша и преждевременных родов не только приводит к увеличению выживаемости и снижению неонатальной смертности недоношенных детей, но существенно уменьшает стоимость их выхаживания. Л. Глюк (1984), указывая на то, что кортикостероидная терапия беременной, на $\frac{1}{3}$ сокращая частоту развития БГМ, в целом по США означает экономию около 42 млн долларов в год. Не имея возможности изложить все «за» и «против» пренатальной профилактики БГМ применением ГК, мы отсылаем к переведенной на русский язык книге под редакцией М. Г. Эльдера и Ч. Х. Хендрикса «Преждевременные роды», Медицина, 1984, где ведущие неонатологи США М. Э. Эвери и Л. Глюк тщательно рассматривают эти вопросы.

В то же время в работах последних лет все более четко говорится о необходимости при преждевременных родах до 34 нед беременности назначения дексаметазона. При этом подчеркивается, что выгода такой профилактики сводится к стимуляции не только синтеза и выброса сурфактанта, но и созревания легких за счет каких-то других, не вполне ясных механизмов, за счет чего и снижается тяжесть течения РДС, увеличивается выживаемость детей, уменьшается частота БЛД, открытого артериального протока, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита и др. (Jobe A., 1989). Подчеркивается также, что сочетание пренатального назначения ГК и инстилляций экзогенного сурфактанта сразу после рождения — взаимодополняющие мероприятия, в комплексе позволяющие существенно снизить частоту и тяжесть СДР (Avery M., 1988; Jobe A., 1989).

О применении дексаметазона для профилактики БЛД и ее лечения новорожденным см. стр. 148.

Тиреоидные гормоны. Клинические наблюдения свидетельствуют о низком содержании тиреоидных гормонов в плазме крови недоношенных новорожденных с СДР. Впервые это показано R. Cuestas, R. Engle (1979), а затем рядом других авторов. Например, U. Zumsteg, J. Girard (1984) обнаружили в плазме крови детей с названным синдромом всего 8,9 пкмоль/л свободного тироксина, в то время как у недоношенных новорожденных без СДР (гестационный возраст 36—37 нед) 15,3 пкмоль/л, а у доношенных новорожденных — 17 пкмоль/л, что практически не отличается от уровня гормона у взрослых. Примерно аналогичные данные представили W. Mogales и соавт. (1989). М. И. Балаболкин и соавт. (1988) отметили у недоношенных детей низкое содержание тиреоидных гормонов не только при легочной недостаточности, но также при анемии и длительной желтухе. Авторы подчеркивают нарушение функциональных отношений в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, так как, несмотря на низкий уровень трийодтиронина и тироксина в плазме крови (иногда 0), уровень тиреотропного гормона в плазме крови значительно ниже нормы (меньше 2,2 мкЕд/мл вместо 2—22 мкЕд/мл в контроле).

Сохранение низкого уровня тиреоидных гормонов в плазме крови недоношенных новорожденных с СДР ухудшает прогноз, устранение же их недостаточности способствует улучшению состояния и выживаемости детей. Так, Е. Караханян и соавт. (1986) применили у 38 новорожденных с СДР тиреокOMB (препарат, содержащий трийодтиронин и тироксин) с первых часов жизни и затем ежедневно на протяжении в среднем 12 дней. У этих детей, как и у 38 детей контрольной группы, был низкий уровень трийодтиронина, тироксина и тиреотропного гормона в плазме крови. Из 38 детей, получавших тиреоидные препараты, умерло 2 (летальность 5,26%), а из 38 детей контрольной группы умерло 7 детей (летальность 18,42%). Похожие результаты сообщили G. Sağamıa и соавт. (1986). Назначение тиреоидных гормонов не только устраняет их дефицит, но, нормализуя процессы обмена, способствует образованию других, не менее важных, метаболитов, например образованию ФАД-содержащих ферментов, в частности глутатионредуктазы эритроцитов (Cimino J. et al., 1987). В свою очередь, уровень тиреоидных гормонов в крови новорожденных зависит от активности других эндогенных веществ, в частности кортикостероидов.

Так, М. Б. Охупкин и Н. Ю. Минаева (1984) отметили, что при назначении дексаметазона беременным женщинам перед родами у недоношенных новорожденных (28—36 нед) статистически достоверно увеличивается уровень тироксина и трийодтиронина в плазме крови. Авторы, как и ряд других исследователей, полагают, что именно эти гормоны участвуют в процессе синтеза сурфактанта в легких плода.

Эффективно снижает частоту и тяжесть СДР у недоношенных новорожденных однократное введение тиреоидных гормонов (тироксина 250 мкг) интраамниотически матери перед родами (Taleb-Ahmed L. et al., 1983).

М. Amato и соавт. (1984) ввели интраамниотически по 250 мкг тироксина 7 беременным с высоким риском преждевременных родов, каждая из которых имела соотношение лецитин/сфингомиелин в околоплодных водах, указывающее на незрелость легких плода. Все дети родились до 34 нед беременности. Респираторный дистресс был только у одного ребенка, родившегося до 48 ч после инъекции. Шесть других детей, родившихся через 3—14 дней после введения тироксина, не имели признаков респираторного дистресса. У этих детей фарингеальный аспират продемонстрировал соотношение лецитин/сфингомиелин более 2,0, т. е. зрелые легкие. Аргументом в пользу именно такого назначения тиреоидных гормонов считают плохое проникновение тироксина через плацентарный барьер (Coustau D., 1987).

W. Morales и соавт. (1989) исследовали эффективность антенатальной стимуляции созревания легких плода у женщин с предполагаемыми родами до 34 нед гестации, имевших в околоплодных водах соотношение лецитин/сфингомиелин менее 2 в двух группах: 1-я (129 беременных) получила дексаметазон за 48 и 24 ч до родов по 12 мг, 2-я же (119 беременных), наряду с дексаметазоном по такой же схеме, получила тиреотропин-релизинг-гормон внутривенно по 400 мкг каждые 8 ч (6 доз). Частота респираторного дистресса у детей, родившихся от матерей 1-й группы, была 44%, а у детей матерей 2-й группы — 28%, БЛД соответственно развилась у 24% детей 1-й и 8% — 2-й группы. У детей матерей 2-й группы уже в пуповинной крови концентрации общего тироксина, свободного тироксина, тиреотропного гормона были статистически достоверно более высокими.

Основное преимущество тиреоидных гормонов по сравнению с кортикостероидами заключается в их эффективности при введении непосредственно ребенку, но сразу же после рождения.

Однако это положение нуждается в некотором разъяснении. Как известно, калориогенный эффект тиреоидных гормонов начинается уже через 2 ч, тогда как стимулирующее влияние на синтез белков в чувствительных к ним клетках лишь через 2—3 дня у тироксина и 6—12 ч у трийодтиронина с максимумом эффекта соответственно на 10—12-й и 2—3-й дни (Шамбах Х., Менг В., 1988). Трийодтиронин имеет гораздо большее сродство к ядру клетки, но лишь через 50 ч существенно повышает синтез белка в клетке (Тепперман Дж., Тепперман Х., 1989). Отсюда понятно, что в плане профилактики СДР, стимуляции синтеза сурфактанта выгоднее использовать именно трийодтиронин.

Препараты разных групп. Э т и м и з о л — моноциклический аналог

кофеина, воздействующий на пуринергические структуры в тканях. На ЦНС он оказывает преимущественно стимулирующее влияние, вероятно, путем устранения тормозных эффектов аденозина в продолговатом мозге, стволе, гипоталамусе. И в то же время он может подавлять повышенную возбудимость коры головного мозга. В результате этимизол активирует структуры мозга, регулирующие дыхание, АД, он повышает продукцию кортиколиберина гипоталамусом и, как следствие этого, — секрецию АКТГ аденогипофизом и кортикостероидов корой надпочечников. В связи с этим его и применяют в педиатрии. Но этимизол вызывает ряд других эффектов, которые могут иметь значение при лечении детей с неврологическими и иммунологическими расстройствами. Так, обнаружено, что этимизол повышает активность аденилатциклазы и увеличивает содержание в различных органах и тканях цАМФ, являющегося внутриклеточным посредником многих медиаторов нервных импульсов, аминокислот и гормонов; под его влиянием возрастает уровень креатинфосфата в тканях, т. е. их энергетические ресурсы. Вероятно, все это является основой отчетливого спазмолитического, ноотропного эффектов этимизола, его способности активировать синтетические, регенераторные процессы, в том числе при нейродистрофической патологии, его антигипоксантаго действия (Богословская С. И. и др., 1984). Обнаружена и иммуномодулирующая активность этимизола, проявляющаяся в повышении резистентности организма к инфекции и в ослаблении аллергических реакций. В неонатологии его пока применяют ограниченно, в основном для профилактики и лечения детей с СДР. Это применение основано на способности этимизола увеличивать секрецию ГК корой надпочечников матери, плода и новорожденного, а в результате — синтез сурфактанта.

Профилактически его назначают женщинам с угрозой преждевременного (на 28—35-й неделе) прерывания беременности. Для этой цели вводят либо через рот по $\frac{1}{4}$ таблетки 2 раза в день, либо внутривенно капельно (разведя 2 мл 1,5% официального раствора препарата в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида) 1 раз в день, на протяжении 6—7 дней. По данным В. К. Ярославского (1983), введение этимизола в 2,5 раза снижает частоту возникновения дыхательных расстройств у новорожденных и предупреждает их гибель от названной патологии. По данным этого автора, даже одна инфузия препарата, выполненная за 3—12 ч до родов, снижает частоту возникновения СДР у новорожденных.

С лечебной целью его назначают для поддерживающей терапии новорожденным, матери которых перед родами получали кортикостероиды. Детям этимизол вводят внутримышечно в дозе 0,2—1 мг/кг, 1—3 раза в сутки, в течение 2—3 дней. Фармакокинетика этимизола у новорожденных не изучена, но ей посвящено исследование у взрослых. Показано, что при приеме через рот биодоступность препарата колеблется от 3,6 до 22,6%, максимальная концентрация в крови возникает через 33—43 мин, период полувсасывания из кишечника — 7—57 мин, период полуэлиминации 34—78 мин, сывороточный клиренс 0,42—16,7 мл/(мин·кг), т. е. этимизол выводится из организма (взрослых) скорее, чем кофеин (Trnovec T. et al., 1985).

Иногда его применяют для стимуляции дыхания у недоношенных детей, родившихся в состоянии асфиксии, после выведения ребенка из

Т а б л и ц а 23. Сопоставление результатов пренатального воздействия аминофиллина и бетаметазона (Granati B. et al., 1984)

Показатели	Пренатальное воздействие	
	аминофиллином	бетаметазоном
Число наблюдений	18	16
Число СДР,	2	—
Перинатальная смертность с 0 до 7 день	—	—
Число вентилируемых детей	1 (5,5)	4 (25)
Признаки инфекции	—	8 (50)
Белых клеток крови >5000 и/или тромбоцитов <80 000	—	8 (50)
Положительный высеv из крови	—	5 (31)
Положительные рентгеновские признаки инфицирования легких	—	5 (31)

Примечания: в скобках — % наблюдений.

названного состояния. Следует, однако, предостеречь от широкого использования этимизола в качестве стандартного компонента инфузируемых растворов в пупочную вену всем детям, родившимся в асфиксии, что практикуют некоторые неонатологи. Согласно Л. Т. Ломако (1982), этимизол в дозе 1 мг/кг так же, как и 1 мл аналептической смеси А. Н. Кудрина (1 мл содержит: кофеин-бензоата натрия 0,01 г, коразола 0,01 г, стрихнина нитрата и пикротоксина по 0,00005 г), выражено ослабляет сократительную функцию миокарда, снижает среднее и пульсовое АД, повышает диастолическое давление и этим усиливает тканевую гипоксию у детей, родившихся в тяжелой асфиксии. Автор отмечает, что выраженный синдром гиподинамии миокарда левого желудочка у детей, которым вводили этимизол, снимали назначением кокарбоксилазы.

Э у ф и л л и н (аминофиллин) используют (Granati B. et al., 1984) для профилактики СДР у недоношенных, вводя его перед родами их матерям: по 250 мг внутримышечно через каждые 12 ч, максимум 3 дня. По эффективности введение эуфиллина сопоставимо с использованием бетаметазона, но, в отличие от последнего, не оказывает неблагоприятного воздействия на плод и новорожденного (табл. 23).

Е. Hadjigeorgiou и соавт. (1979), предложившие описанную выше схему введения аминофиллина для стимуляции созревания легких плода, провели рандомизированное испытание ее у 67 женщин с высоким риском преждевременных родов на 28—34-й неделе беременности (75 подобных беременных составляли контрольную группу) и обнаружили значительное снижение частоты РДС у детей под влиянием такой терапии матерей (особенно выраженное при сроках гестации 28—30 нед).

В работе G. Mellis и соавт. (1984) сопоставлена результативность пренатального воздействия теофиллина и ритодрина (β -адреномиметик). Оба препарата примерно одинаково снижали сокращения матки, задерживали роды, но в группе ритодрина 2 детей погибло, а в группе теофиллина гибели детей не было, хотя двое из них были менее доношены (меньше

27 гестационных недель), чем в группе ритодрина.

Для понимания этих эффектов следует упомянуть работы, из которых следует, что теофиллин активно воздействует на нейроэндокринную систему. Так, М. Hiratani и соавт. (1982) обнаружили, что у здоровых взрослых и у детей (5—14 лет), страдающих бронхиальной астмой, введение препаратов теофиллина увеличивает секрецию тироксина. По наблюдению J. Pulin-Silver и соавт. (1981), он стимулирует секрецию глюкокортикоидов.

Инозитол синтезируется в больших количествах в тканях плода, и у новорожденных его концентрация в плазме крови в 2—100 раз выше, чем у взрослого (Hallman M. et al., 1985). Высокий уровень инозитола в плазме крови плода обусловлен также низким метаболизмом и малой экскрецией его почками, заглатыванием амниотической жидкости, содержащей инозитол. Для новорожденного имеет значение высокое его содержание в молоке матери.

Инозитол и содержащие его фосфолипиды играют существенную роль в функции клеточных мембран. М. Hallman и соавт. (1987) проанализировали соотношение между содержанием инозитола в крови новорожденных, скоростью его экскреции с мочой, содержанием сурфактанта в секрете бронхов, с одной стороны, и развитием БЛД — с другой. Авторы обследовали 44 недоношенных новорожденных с массой тела меньше 2000 г, подвергшихся из-за СДР механической вентиляции легких более 24 ч. В аспириате из бронхов у этих детей было низкое отношение лецитина к сфингомиелину и совсем не определялся фосфатидилглицерол; в сыворотке крови у них была низкая концентрация инозитола. У детей с развившейся затем БЛД экскреция инозитола почками была повышена уже с 1—9-го дней жизни (в норме его экскреция повышается после 9-го дня постнатальной жизни). Эти дети к тому же из-за проведения у них ИВЛ были лишены кормления материнским молоком и находились на полном парентеральном питании.

Авторы назначали таким детям (интрагастрально) инозитол в дозе 40 мг/кг (220 мкмоль/кг) каждые 8 ч между 48 ч после рождения и 10 днями жизни. Количество инозитола соответствовало таковому в молоке женщин, родивших недоношенных детей. Контрольной группе детей также назначали глюкозу, начиная с 48 ч после рождения. Лечение инозитолом уменьшило частоту развития БЛД.

Прием инозитола способствовал увеличению содержания сурфактантных фосфолипидов в аспириате из бронхов. В предыдущей работе М. Hallman и соавт. (1986) показали, что инозитол снижает тяжесть СДР.

Из сказанного следует, что назначение инозитола недоношенным детям, особенно при кормлении их молочными смесями, а не материнским молоком, можно рекомендовать для профилактики и лечения как СДР, так и БЛД.

Бензиламины (амброксол и бромгексин). Оба вещества в основном относят к отхаркивающим и противокашлевым средствам. Однако спектр их действия на органы дыхания значительно шире. Они способствуют секреции (а может быть, и синтезу) сурфактанта в легких, отделению легко удаляемого секрета в бронхах, активизации мукоцилиарного клиренса. Клинические исследования у взрослых показали, что амб-

роксол не только увеличивает объем мокроты, но и повышает содержание в ней IgG (поступающего из крови и продуцирующегося в легочной ткани), лизоцима, у отдельных больных в мокроте возрастает содержание и секреторного IgA. Все это способствует защите дыхательных путей от инфекции (Yoshida T. et al., 1987). К тому же он облегчает попадание других веществ в мокроту и ткани легких, в частности, способствует повышению концентрации в легочной ткани амоксициллина (Gené R. et al., 1987).

Учитывая активирующее влияние амброксола на продукцию сурфактанта, его преимущественно назначают профилактически перед завершением преждевременных родов. Для этой цели амброксол вводят либо по 800 мг через рот ежедневно, в течение 5 дней, либо однократно в виде внутривенной инфузии 1000 мг в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Получаемый эффект сопоставим с результатом введения матери перед родами кортикостероидов, хотя, по данным ряда авторов, он несколько меньше. В основном амброксол применяют у женщин, которым противопоказаны кортикостероиды (сахарный диабет, высокое АД). Важна также его способность снижать вязкость мокроты, так как у новорожденных с дыхательной недостаточностью повышена вязкость фосфолипидов в содержимом трахеи и бронхов (Labbe A., Motte C., 1984). Может быть, он, как и у взрослых, повышает резистентность дыхательных путей к инфекции?

β -Адреномиметики (салбутамол, тербуталин, изоксуприн, ритодрин). Обнаружена способность β -адреномиметиков стимулировать синтез и освобождение сурфактанта из альвеолярных клеток II типа (Mason R., 1988).

L. Sabero и соавт. (1979) установили, что введение адреномиметиков снижает частоту СДР у новорожденных, матери которых страдали легкой и среднетяжелой формами сахарного диабета.

J. Salvat и соавт. (1978) для профилактики СДР у новорожденных назначали матерям (58 женщин) одновременно бетаметазон и салбутамол. Контрольная группа женщин (92) такого лечения не получала. В 1-й группе СДР развился у 4 детей (6,9%), а в контрольной группе — у 21 ребенка (22,8%). Авторы считают, что совместное применение названных препаратов уменьшило опасность возникновения нарушений дыхания у детей.

Еще раз напомним, что у детей, родившихся от матерей, которым применяли адреномиметики при угрозе преждевременных родов, в первые сутки жизни могут развиваться гипогликемия, гипокальциемия, гипотензия. В монографии «Преждевременные роды» под ред. М. Г. Эльдера и Ч. Х. Хендрикса (М., Медицина, 1984) подробно обсуждаются аргументы «за» и «против» применения этих и других токолитических препаратов при угрозе преждевременных родов.

Препараты сурфактанта (его значение см. стр. 128). Первыми применили инстилляцию сурфактанта из легких быков, с добавлением фосфатидилглицерола и некоторых других компонентов T. Fujiwara и соавт. (1980) и получили хороший терапевтический эффект.

В разных странах сейчас назначаются более десятка различных препаратов сурфактанта из легких крупного рогатого скота, свиней, телят, из человеческой амниотической жидкости (полученной в асептических условиях во время операции кесарева сечения). Наиболее эффективными явля-

ются препараты, содержащие сурфактантный протеин А (см. выше), в основном это препараты из амниотической жидкости. Гетерологические сурфактанты, в том числе и из легких телят, не содержат сурфактантного протеина А, в них есть низкомолекулярные липофильные протеины (сурфактантные протеины В или С) с меньшей биологической активностью.

Сурфактантный протеин А — кислый гликопротеин с относительной молекулярной массой 28000—35000 (молекулярная масса гидрофобных сурфактантных протеинов В и С соответственно 7000—8000 и 5000) — синтезируется пневмоцитами II типа (ген, ответственный за его синтез, локализован в 10 хромосоме), и функция его заключается в стимуляции Ca^{2+} -зависимой организации липидов и тубулярного миелина, регуляции поглощения сурфактантных фосфолипидов, регуляции секреции фосфолипидов, стимуляции иммунной защиты легких, т. е. иммунорегуляции (Whitsett J., 1988).

Из сказанного понятно, почему синтетические сурфактанты (изолированный дипальмитоилфосфатидилхолин или в комбинации с фосфатидилглицеролом) не дают столь положительного эффекта при аэрозольном применении в сравнении с сурфактантом человека (Vidyasagar D. et al., 1987).

Разные препараты сурфактанта характеризуются не только неодинаковым составом, но и неодинаковой фармакологической активностью. Не все вызывают эффект сразу после попадания в дыхательные пути, не все снижают потребность во вдыхании дополнительных концентраций кислорода.

Из эксперимента на животных следует, что наиболее эффективна инстиляция препарата в трахею, а не вдыхание аэрозоля.

Полученные к настоящему времени данные внушают оптимизм, так как применение препаратов, даже не содержащих сурфактантный протеин А, не только предупреждает СДР, но и снижает число сопутствующих ему осложнений.

Так, М. Konishi и соавт. (1988) применили бычий сурфактант у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении 1000—1499 г с тяжелым СДР, потребовавшим проведения ИВЛ. Дети получили эндотрахеально (через катетер) 60 или 120 мг/кг названного препарата в возрасте 5 ч постнатальной жизни. В обеих группах повысилась оксигенация крови, возникла возможность снизить давление на вдохе. От 120 мг/кг эффект был более длительным, у детей достоверно снизилось число внутрижелудочковых геморрагий и БЛД. Сходные результаты применения бычьего сурфактанта ранее были сообщены Т. Raju и соавт. (1987), J. Gitlin и соавт. (1987) и др.

Интересно сообщение М. Kwoong и соавт. (1985), которые инстиллировали 90 мг (3 мл) экстракта сурфактанта из легких теленка перед первым вдохом 14 недоношенным с гестационным возрастом 24—28 нед. Контрольным 13 недоношенным новорожденным инстиллировали 3 мл изотонического раствора натрия хлорида. Через 48 ч лишь у 2 из 14 детей, получавших сурфактант, была БГМ, а в контроле — у 7 из 14. У детей, получавших сурфактант, были значительно лучше различные показатели дыхания по сравнению с детьми контрольной группы.

Ch. Speer и соавт. (1988) сообщили о результатах применения есте-

ственного свиного сурфактанта у 14 недоношенных новорожденных с тяжелым СДР, потребовавшим проведения ИВЛ. У этих детей при рождении масса тела была 1170 ± 369 г, гестационный возраст — $29,9 \pm 2,2$ нед. Контрольная группа состояла из 20 детей с массой тела при рождении 1200 ± 288 г и с гестационным возрастом $29,9 \pm 1,6$ нед. Сурфактант вводили всего 1 раз в просвет обоих главных бронхов с помощью желудочного зонда, в дозе 200 мг/кг. Через несколько минут у детей повысились оксигенация крови и газообмен. У детей, получавших сурфактант, ИВЛ проводили 16 дней, в контрольной группе — 27 дней. Продолжительность дыхания кислородом (выше 40%) у леченых — $5\frac{1}{2}$ ч, в контроле — 79 ч. В 1-й группе не было пневмоторакса, в контроле — у 7 из 20. Открытый артериальный проток с нарушениями гемодинамики несколько чаще наблюдали в группе получавших сурфактант, но летальный исход среди леченных был всего у 1 ребенка из 14, а в контрольной группе — у 5 из 20 детей.

Появились сообщения об использовании у недоношенных новорожденных человеческого сурфактанта. Его научились получать из стерильной амниотической жидкости, удаляемой во время операции кесарева сечения (Hallman M. et al., 1981). M. Hallman и соавт. (1985) сообщили о применении человеческого сурфактанта у 21 недоношенного ребенка с массой тела при рождении около 1000 г и со средним гестационным возрастом 27 нед. 24 аналогичных ребенка составили контрольную группу. В группе детей, получавших сурфактант, меньше детей умерли от СДР, а у выживших реже развивались пневмоторакс, интерстициальная пневмония и БЛД.

Возникло сомнение, достаточно ли глубоко попадает введенный извне сурфактант в легкие ребенка. По данным T. Fegaga и соавт. (1987), инстиллированный препарат сурфактанта хорошо проникает в глубь легких и обнаруживается во всех исследованных альвеолах (у погибших детей).

До использования сурфактант хранят в холодильнике при температуре — 20 °С. Оба способа применения сразу после рождения или после первого вдоха (профилактическое), или при первых признаках РДС (лечебное) дают четкий положительный клинический эффект. Однако наилучшие результаты получены при вливании сурфактанта в первые 6—8 ч жизни (Vidyasagar D. et al., 1987). Как правило, достаточно одной дозы около 60—90 мг/кг сурфактантных фосфолипидов, но дозы 100—150 мг/кг все же более предпочтительны — они эффективнее снижают внутрилегочное шунтирование. Иногда все же приходится прибегать к повторным вливаниям сурфактанта через 4—5 дней (Vidyasagar D., 1987). В первой работе T. Fujiwaga и соавт. (1980) было указано, что лечение сурфактантом увеличивает частоту персистирующего открытого артериального протока с шунтом слева направо, в дальнейшем это положение оспаривается R. Notter, D. Shapiro (1987), D. Vidyasagar и соавт. (1987). Однако в работах, подтверждающих мнение T. Fujiwaga и соавт. (1980) об увеличении частоты синдрома открытого артериального протока при терапии экзогенным сурфактантом, в то же время подчеркивается, что это не увеличивало время как спонтанного, так и стимулированного индометацином закрытия протока (Heldt G., et al., 1989).

Необходимо отметить, что терапия экзогенным сурфактантом увеличи-

вает спонтанный диурез (Bhat R. et al., 1988), снижает частоту таких осложнений БГМ, как пневмоторакс, интерстициальная эмфизема, внутрижелудочковые кровоизлияния и самое главное — БЛД (Vidyasagar D. et al., 1987; Enhorning G., 1988; Heldt G. et al., 1988, 1989).

У. Vaucher и соавт. (1988) проследили катамнез 46 детей с очень низкой массой при рождении, получивших человеческий сурфактант для лечения СДР. В течение 12—24 мес жизни никаких побочных эффектов терапии не обнаружили.

Лаборатория Ross (США) выпускает препарат Survanta (beractant) — экстракт из легких быка с добавлением дипальмитоилфосфатидилхолина, пальмитиновой кислоты, трипальмитина. 1 мл препарата содержит 25 мг фосфолипидов (из них 11,0—11,5 мг фосфатидилхолина) и 1 мг белка. В эксперименте на животных не выявлено канцерогенного, мутагенного действия препарата или влияния на фертильность.

Оптимальное время введения Survanta для профилактики СДР — первые 15 минут жизни. Разовая доза — 100 мг/кг массы тела (4 мл/кг). При необходимости через 6 часов Survanta можно ввести повторно (не более 4 раз за 48 часов). Разовую дозу делят на 4 части, и каждую часть вводят через катетер в эндотрахеальную трубку в течение 2—3 секунд, далее катетер извлекают и в течение 30 секунд или более (до нормализации состояния ребенка и оксигенации) проводят ИВЛ (частота — 60/мин, время вдоха 0,5 с, F_{iO_2} 1,0). Первые два вливания делают при положении ребенка на спине с наклоном головы и туловища несколько вниз, а два следующих — при наклоне вверх. При первом и третьем вливании Survanta в трахею голова ребенка повернута вправо, а втором и четвертом — голова повернута влево.

Обширные рандомизированные испытания с охватом 4800 детей показали, что профилактическое вливание Survanta в первые 15 минут жизни детям, родившимся при сроке гестации 23—29 недель (масса тела при рождении 600—1250 г), снижает частоту СДР на 70%, а летальность от СДР — на 87% (летальность у детей с начавшимся СДР снижалась на 68% при условии начала терапии в первые 8 часов жизни и введении повторных доз с интервалом не менее 6 часов, всего 4 вливания), а также уменьшает тяжесть болезни (снижается потребность в высоких концентрациях кислорода во вдыхаемой газовой смеси, т. е. уменьшается F_{iO_2} а также процент детей с интерстициальной эмфиземой, «утечками воздуха»). Применение Survanta не увеличивает частоту приступов апноэ, внутричерепных геморрагий, синдрома открытого артериального протока, некротизирующего энтероколита и вообще тяжелых инфекций (правда, несколько увеличивается частота сепсиса), а также частоты аллергических заболеваний в катамнезе до 1 года. Не удалось обнаружить в крови детей и антител к каким-либо компонентам сурфактанта.

Побочными эффектами лечения Survanta были: у 11,9% доз — транзиторная брадикардия, у 9,8% доз — ухудшение оксигенации, у 1% доз — рефлюкс трахеальной трубки, бледность, гипотония или гипертония, приступы апноэ, закупорка трубки. Внезапных смертей на фоне вливания препарата не было.

Активно разрабатывают и синтетические препараты сурфактанта. *Препараты крови.* В 70-х годах опубликован ряд работ о положитель-

ном влиянии ЗПК, проведенных в первую половину первых суток жизни, на исход лечения РДС у недоношенных новорожденных (Delivoglio-Paradopoulos M. et al., 1976; Gottuso M., 1976 и др.). Механизм этого эффекта до конца был неясен, но полагали, что в крови детей с БГМ имеются вещества, тормозящие синтез сурфактанта, а также недостаточна фибринолитическая активность. В наступающее время ЗПК как метод профилактики и лечения БГМ не используют по ряду соображений, основным из которых является опасность инфицирования не только вирусом иммунодефицита человека и гепатита В, но и цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барра и другими вирусами из группы герпес-вирусов.

В комплексе патогенетических механизмов, приводящих к образованию альвеолярных гиалиновых мембран, определенное значение придают недостаточности фибринолиза вследствие дефицита у недоношенных детей плазминогена. С. Ambrus (1974) сопоставил 2 группы недоношенных детей — 51 нелеченных и 49 леченных при рождении плазминогеном. В 1-й группе у 7 детей развилась средней тяжести, а у 10 детей тяжелая БГМ; умерло 5 детей от БГМ и 2 — от других причин (сепсис, герпес-инфекция). Во 2-й группе тяжелое течение БГМ отмечено у 3 и средней тяжести — у 13 детей, умерших от БГМ не было, от других причин умерло 2 детей (врожденный порок сердца, гидроцефалия). Плазминоген авторы вводили в вену пуповины при рождении в следующие дозы: при массе тела 1—1,69 кг — 7,5 ед.; 1,7—2,5 кг — 15 ед. (1 ед. — количество, которое может растворить 0,6 мл 0,3% чисто фибринового сгустка за 2 мин при температуре 45° С). Других работ о результатах применения плазминогена при БГМ у новорожденных больше не встретилось, но названный препарат привлекает к себе внимание потому, что его можно использовать для лечения детей с уже развившейся БГМ, а не для профилактики, как глюкокортикоиды и другие вышеназванные средства.

Уместно отметить, что многочисленные попытки применить при БГМ как с лечебной, так и с профилактической целью гепарин себя не оправдали; гепарин, назначенный в аэрозоле, тормозит синтез сурфактанта (Maak B., Frenzel J., 1976; Gross S., Stuart M., 1977).

Общие мероприятия. Лечение детей с БГМ, конечно, не сводится только к вышеизложенному. Необходимо контролировать и, если возможно, нормализовать газы крови (кислород и углекислый газ), биохимические и физиологические показатели (АД, температура тела, КОС, уровень электролитов, глюкозы и пр.), состояния артериального протока, функцию легочной ткани. Нельзя допускать развития у ребенка гипотермии, так как при снижении температуры тела ниже 35° С синтез сурфактанта прекращается. Необходимо устранять патологический ацидоз, так как при снижении рН ниже 7,15 синтез сурфактанта резко снижается или прекращается. Для этой цели вливают 2,1% раствор натрия гидрокарбоната со скоростью 1 мл/мин. Необходимое количество 2,1% раствора натрия гидрокарбоната рассчитывают по формуле: дефицит $BE \times$ масса тела (кг). Натрия гидрокарбонат можно вводить только после налаживания адекватной вентиляции легких. Нецелесообразно сочетать введение натрия гидрокарбоната с осмотическими диуретиками (сорбит, маннит и др.).

Если диагностируется БГМ или возникает подозрение на ее развитие, энтеральное питание прекращается, но с первых часов внутривенно вводят

10% раствор глюкозы, начиная с 50—60 мл/кг в первые сутки с повышением ежедневно на 20—30 мл/кг (но не более 110 мл/кг). Со 2—3-го дня рассматривается вопрос о добавлении электролитов (калий и натрий по 2 ммоль/кг), белковых препаратов.

Подозрение или диагностика СДР (одышка — более 60 дыханий в минуту; западение межреберных промежутков, мечевидного отростка грудины, напряжение крыльев носа, затрудненный выдох, сопровождаемый стоном, «хрюканьем», хрипами в конце выдоха при аускультации, пена на губах, цианоз, не исчезающий при дыхании кислородом через воронку) и лабораторные данные ($pH < 7,25$ при CO_2 выше 7,33 кПа, P_{O_2} ниже 6,0 кПа) являются показанием для вспомогательной вентиляции легких с постоянным положительным давлением в воздухоносных путях (иногда ее называют ДПДКВ — дыхание с положительным давлением конца выдоха). Для этого используют либо маски, либо носовые катетеры, мешок Мартина-Буйера, либо метод Грегори. Регулируют величину положительного давления (от 2—3 до 6—8 см вод. ст.), а также содержание кислорода во вдыхаемом воздухе по исчезновению цианоза, нормализации газового состава крови (Исаков Ю. Ф. и др., 1981). Оптимальным в этом плане является постоянный контроль напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной крови через катетер в пупочной артерии или с помощью транскутанного монитора.

При применении ДПДКВ необходимо помнить, что оно осуществляется с включением механизмов активного выдоха. Поэтому при применении ДПДКВ противопоказан фенобарбитал и другие барбитураты, подавляющие экспираторные структуры дыхательного центра (Львов В. В., 1981).

При рецидивирующих апноэтических эпизодах или полной остановке дыхания, P_{O_2} крови ниже 6,0 кПа (45 мм рт. ст., несмотря на дыхание 95—100% кислородом), $pH < 7,2$ (несмотря на введение натрия гидрокарбоната, $P_{CO_2} > 8,67$ кПа (80 мм рт. ст.) ребенка переводят на ИВЛ, при этом P_{O_2} крови не должно превышать 80 мм рт. ст.

ЭКМО, выполненную с использованием венозно-артериальной и вено-венозной перфузий, применяют в качестве вспомогательного метода лечения у детей с тяжелой дыхательной недостаточностью при наличии риска нарушения деятельности ЦНС, возникновения хронического заболевания легких и летального исхода. Так, А. Andrews и соавт. (1986) сообщили о 14 новорожденных детях, подвергшихся названному методу лечения. 10 из них были обследованы на протяжении 1—3 лет после лечения. Умственное развитие у них происходило в соответствии с возрастной нормой.

Детям, находившимся на ИВЛ, показано назначение антибиотиков (пенициллины + гентамицин) для профилактики инфекции; гепарина 0,5 Ед на 1 мл внутривенно вливаемых растворов. Иногда (при опасной гипотонии, нарушении кровоснабжения мозга, почек) назначают вазоактивные вещества, преимущественно допамин (Keith U., 1988).

Механическая вентиляция легких — далеко не безопасная процедура. Она может нарушить нормальную гемодинамику, снизить число тромбоцитов в периферической крови. Так, А. Ballin и соавт. (1987) отметили снижение числа тромбоцитов в крови 61 новорожденных детей с СДР, под-

вергшихся ИВЛ, на $39 \pm 5\%$. Тревогу должны вызвать и сама тромбоцитопения, так как она может способствовать геморрагиям, и механизм ее возникновения. У взрослых при РДС ИВЛ способствует депонированию полиморфно-ядерных лейкоцитов в легочной ткани, из них происходит освобождение протеолитических ферментов, повреждающих соединительную ткань легких и способствующих освобождению из макрофагов фактора, активирующего пластинки. Он и приводит к накоплению тромбоцитов в капиллярах, окружающих альвеолы, повреждению эндотелиальных клеток. Напомним, что фактор, активирующий пластинки, является к тому же сильным спазмогеном, потенцирующим эффекты других аминов, в частности гистамина, освобождающегося при повреждении тканей. Вполне допустимо, что похожие процессы происходят в легких и новорожденных детей под влиянием ИВЛ; во всяком случае, чем менее доношен ребенок, тем более выражена у него тромбоцитопения в ответ на последнюю (Ballin A. et al., 1987). ИВЛ может снизить доставку кислорода к периферическим тканям, так как уменьшает сердечный выброс (Lhoste F., Barnes P., 1983), а ИВЛ с положительным давлением на выдохе снижает отделение мочи и электролитов на 30—50%. Обнаружено, что эта процедура уменьшает сердечный выброс из-за повышения внутригрудного давления, снижения венозного возврата и желудочковой преднагрузки. Вместе с тем поддержание сердечного выброса (в условиях эксперимента на животных) не предупреждает уменьшения диуреза. Содержание антидиуретического гормона тоже не меняется. Е. Kharasch и соавт. (1988) обнаружили, что во время ИВЛ с положительным давлением на выдохе снижается содержание предсердного натрийуретического фактора в плазме крови собак с 82 ± 11 до 62 ± 11 пг/мл ($p < 0,05$) (о значении этого фактора см. в гл. 8). Возможно, что похожие изменения в уровне этого фактора имеют место и у новорожденных детей, подвергающихся ИВЛ.

БЛД — одно из наиболее тяжелых последствий кислородотерапии и ИВЛ при БГМ — развивается у 2,5—6% всех вентилированных детей, но у недоношенных с очень низкой массой тела при рождении — до 40%. В настоящее время общепризнана формула А. Philip (1975): кислород + давление + время = БЛД. Отсюда и важность, с одной стороны, ограничения интенсивности и продолжительности кислородотерапии, с другой — совершенствования методов ИВЛ.

В настоящее время считается, что высокочастотная искусственная вентиляция легких (ВЧИВЛ) в лечении детей с СДР имеет ряд преимуществ, основные из которых — более быстрая нормализация газового состава крови, меньшая длительность ИВЛ, меньшая частота осложнений. Различают струйную ВЧИВЛ с частотой 4—10 Гц (1 Гц = 60 циклов в минуту) и осцилляторную ВЧИВЛ с частотой 10—30 Гц (Bancalari E., Goldberg R., 1987). В данной книге мы не имеем возможности описать технику ВЧИВЛ, а потому отсылаем читателя к литературе (Franz I., 1985; Bancalari E., Goldberg R., 1987; Mammel M., Boros S., 1988). Отрабатываются методики и ИВЛ с одновременным использованием отрицательного давления вокруг грудной клетки (циклы перемежаются).

Так, И. С. Ширяева и соавт. (1989) приводит отличные результаты от применения постоянного отрицательного давления вокруг грудной клетки у недоношенных новорожденных с респираторными нарушениями из-за

ателектазов. Показатели внешнего дыхания при таком способе лечения не отличались от показателей контрольной группы детей.

При любом виде кислородотерапии необходим контроль за напряжением O_2 в крови, подъем которого выше 10,67—12,00 кПа — опасен. За рубежом для оценки P_{O_2} крови у тяжелобольных детей на ИВЛ устанавливают артериальный катетер, ибо считается, что чрескожные датчики недостаточно точно выявляют гипероксемию; кроме того, различие показателя содержания кислорода в артериальной крови и показателя, определяемого чрескожным датчиком, может зависеть от наличия сердечной недостаточности, отеков, гипотермии, приема сосудоактивных препаратов и пр.

Считается, что для профилактики БЛД целесообразно в первый день жизни недоношенного не давать большую водную нагрузку (50—60 мл/кг), несколько ограничить и калораж (в острый период 50—70 ккал/кг; промежуточный — 95—120 ккал/кг; обратного развития 120—130 ккал/кг), но резкие ограничения вредны. Безусловно, большие нагрузки жидкостью способствуют отечности легких — одному из патогенетических факторов БЛД, персистируванию открытого артериального протока. L. J. Van Marter et al., (1992), в обстоятельном рандомизированном исследовании изучили влияние интенсивности кислородотерапии, баротравмы и нагрузки жидкостью в первые 4 дня жизни на исход СДР в БЛД. Оказалось, что имеется достоверное увеличение частоты исхода в БЛД в зависимости от высоких величин F_{iO_2} и P_{O_2} крови, интенсивности нагрузки коллоидными жидкостями. В стационарах, где рано и интенсивно нагружали недоношенных детей коллоидными жидкостями, была увеличена частота как БЛД, так и открытого артериального протока. Увеличение диуреза вливанием жидкости (Oh W. et al., 1982; Engle W. et al., 1983), введением фуросемида (Као L. et al., 1983) или инстилляцией сурфактанта улучшает легочные функции (растяжимость, пиковое и среднее давление в воздухоносных путях) и облегчает течение как БГМ, так и БЛД.

Мочегонные средства применяют у детей с БЛД для устранения интерстициального отека легких, чем способствуют снижению резистентности и улучшению газообмена в них.

Первоначально пробовали использовать фуросемид как быстро и сильно действующее средство. Некоторое улучшение было отмечено, но не у всех детей.

Так, J. Velik и соавт. (1987) 39 новорожденным с СДР с первого дня жизни вводили 1 мг/кг фуросемида внутривенно. Клиническое улучшение отмечено у новорожденных с массой тела 1—1,5 кг, но оно возникало через 32—48 ч, когда соотношение объема выводимой мочи и объема введенной жидкости через 32 ч после приема фуросемида составило 1,24 вместо 0,97 в контроле. В это же время отмечено существенное улучшение показателей альвеолярно-артериального градиента кислорода и пикового инспираторного давления. У детей с массой тела меньше 1 кг существенного улучшения не было.

Следует отметить, что фуросемид оказывает и недииуретическое действие на легкие, которое препятствует развитию терапевтического эффекта. Он, как и тиазиды, увеличивает ток лимфы в грудном ductus lymphaticus, но, в отличие от них, уменьшает ток лимфы и содержание в ней белков

в мелких лимфатических сосудах легких, уменьшает интрапульмональное шунтирование и ток в легочных капиллярах, он ограничивает трансвазкулярную фильтрацию жидкости в легких, повышает емкость системных и легочных вен, коллоидоосмотическое давление в сыворотке крови. Показания к применению фуросемида продолжают еще исследовать (см. гл. 8).

Введение фуросемида детям с СДР при наличии отеков, олигурии или признаков сердечной недостаточности, видимо, оправдано, но профилактическое его назначение недоношенным новорожденным с тяжелым СДР без названных явлений может вызвать даже ухудшение состояния — у детей отмечают большую потерю массы тела, тахикардию (Green Th. et al., 1988). Длительное назначение фуросемида может вызвать гиповентиляцию, метаболический алкалоз с гипохлоремией, гиперкальциурию (Hufnagle K. et al., 1982; Nazinski T., 1985). Один фуросемид не уменьшает частоту развития БЛД, но облегчает ее течение (Taussig L., 1986; Hodgman J., 1988). Профилактическое назначение фуросемида при СДР (4 дозы по 1 мг/кг через 12 ч, начиная с 24 ч жизни) положительного эффекта не дает и приводит лишь к появлению нежелательных эффектов (Green T. et al., 1988) — см. гл. 8.

Исходя из сказанного, предпочитают использовать при обсуждаемой патологии другие мочегонные.

Л. Као и соавт. (1987) применили комплекс хлортиазида — 20 мг/кг на прием (у нас выпускают дихлотиазид — более эффективное мочегонное и его дозы в 10 раз меньше) и спиронолактона — 1,5 мг/кг на прием — 2 раза в день внутрь, сочетая их с теофилином, оказывающим и спазмолитическое, и небольшое мочегонное действие. Назначение одного теофиллина малоэффективно. В данной работе теофиллин назначали сначала в насыщающей дозе 7 мг/кг, а затем в поддерживающей — по 3 мг/кг каждые 6 ч, внутрь, создавая в плазме крови концентрацию 12—18 мкг/мл. Исследование проведено с двойным слепым контролем на 16 детях с БЛД. Авторы обнаружили четкий синергизм в действии теофиллина и мочегонных. Существенно увеличилась динамическая растяжимость легких, снизилась резистентность дыхательных путей больше чем в 2 раза, тоже более чем в 2 раза возрос максимальный экспираторный ток (при функциональной остаточной емкости). Все это способствовало улучшению состояния детей.

В. Engelhardt и соавт. (1989) проанализировали влияние препарата альдактазида, представляющего собой комбинацию спиронолактона с гидрохлортиазидом (1:1), у недоношенных новорожденных с БЛД, дышащих спонтанно, но зависимых от дополнительных количеств кислорода. 12 детей получали названные лекарственные вещества в дозе 3 мг/(кг · сут) (каждый), разделенной на 2 приема внутрь, в течение 6—8 дней. 9 детей этих препаратов не получали. У всех детей регистрировали растяжимость и резистентность легких, насыщение гемоглобина кислородом в первый и последний дни исследования. Каждый день определяли потребление воды и отделение мочи. Авторами показано, что отделение мочи возросло практически в такой же степени, как от фуросемида (что было ими зарегистрировано в ранней работе — В. Engelhardt et al., 1966), но не было улучшения ни механики легких, ни оксигенации. В итоге В. Engelhardt и соавт. (1989) пришли к заключению, что одного увеличения диуреза недоста-

точно для улучшения функции легких при БЛД и эффективными могут оказаться вещества, не обладающие мочегонными свойствами, но улучшающие гемодинамику в легких, например вазоактивные вещества типа нифедипина. Кстати, уже есть наблюдение о гемодинамических эффектах нифедипина у детей с БЛД и легочной гипертензией (Brownless J. et al., 1988).

В нескольких рандомизированных испытаниях было показано, что недельный курс дексаметазона детям с СДР в суточной дозе 0,5 мг/кг, разделенной на 2 введения, приводит к достоверному улучшению легочных функций и уменьшению частоты развития БЛД, увеличивает выживаемость детей (Mammel M. et al., 1983; Avery G. et al., 1985; Thompson T., 1986).

Потенциальная польза от назначения дексаметазона при БЛД основана на следующих свойствах глюкокортикоидов: стабилизировать мембраны, повышать продукцию сурфактанта, ингибировать синтез простагландинов и лейкотриенов (повышая продукцию белка — липомодулина (липокортин), который ингибирует фосфолипазу А₂, освобождающую арахидоновую кислоту из фосфолипидов мембран), понижать лейкоцитарную инфильтрацию легких и тормозить образование нейтрофильных агрегатов, повышать β-адренергическую активность, уменьшать отек легких, бронхов и бронхоспазм (Taussig L., 1986).

M. Avery, H. Als (1988) рекомендуют следующий курс дексаметазона при уже развившейся БЛД: 0,5 мг/(кг·сут), разделенных на 2 внутривенных вливания, в течение 3 дней, далее 3 дня 0,3 мг/(кг·сут) и далее каждые 3 дня снижать дозу на 10%, доходя до дозы 0,1 мг/(кг·сут), которую и надо отменить. Однако авторы подчеркивают, что если эффекта нет в течение 6 дней, то его не будет совсем. Тогда препарат надо отменить. J. Cummings и соавт. (1989) доложили результаты рандомизированного применения дексаметазона у детей, родившихся до 30 нед гестации с массой менее 1250 г, в трех группах: 1-й группе (13 детей) дексаметазон назначали в течение 42 дней, 2-й группе (12 детей) — 18 дней, 3-й (11 детей) — контрольной — группе дексаметазон не применяли. До начала лечения у всех детей был диагностирован РДС и все они не менее 3 дней находились на ИВЛ. В 1-й группе дексаметазон назначали по схеме, близкой к вышеизложенной: 0,5 мг/(кг·сут) — 3 дня, 0,3 мг/(кг·сут) — следующие 3 дня и далее снижение дозы на 10% каждые 3 дня до дозы 0,1 мг/(кг·сут) на 34-й день лечения. После 3 дней дачи этой дозы дексаметазон назначали через день в течение недели. Вторая группа получала дексаметазон в дозе 0,5 мг/(кг·сут) — 3 дня и далее каждые 3 дня дозу снижали на 50%. На 10-й день доза была 0,06 мг/(кг·сут), и это количество дексаметазона давали 3 дня и затем ее же в течение недели через день. Дневную дозу препарата разделяли и вводили внутривенно в изотоническом растворе натрия хлорида дважды через 12 ч (контрольная группа получала лишь вливания изотонического раствора натрия хлорида). Ни родители детей, ни медицинские сестры, ни лечащие врачи всех трех групп детей не знали о составе групп и вводимых медикаментах. Оказалось, что в группе детей, в течение 42 дней получавших дексаметазон, статистически достоверно меньше были: длительность ИВЛ, необходимость в кислородотерапии, летальность (приблизительно вдвое по всем параметрам по сравнению с двумя другими группами), длительность госпитализации (в полтора раза). К сожалению,

во всех трех группах частота ретинопатии была одинаковой, приближавшейся или равной 100%. Разницы в частоте развития сепсиса не было. При катамнестическом обследовании через 6 и 15 мес нормальное неврологическое развитие обнаружено у 78% выживших детей в 1-й группе и 22% и 40% соответственно во 2-й и 3-й. Результаты лечения, конечно, в данной серии исследований говорят сами за себя, но все же длительные курсы терапии глюкокортикоидами опасны. В частности, в эксперименте на новорожденных животных показано, что длительный курс дексаметазона приводит к уменьшению массы тела, легких, мозга, вилочковой железы, количества лимфоцитов в легких (Ohtsu N. et al., 1989).

Бронхолитики. При переходе СДР в БЛД происходит повышение резистентности дыхательных путей из-за гипертрофии гладкой мускулатуры в мелких (но не крупных) дыхательных путях, а также в связи с интерстициальным отеком легких, растянутостью лимфатических сосудов, интерстициальной эмфиземой.

Обычно считают, что гладкая мускулатура бронхов детей до 1 года, особенно у недоношенных новорожденных, настолько плохо развита, что не реагирует на бронхолитики. Но это результат испытаний, проведенных у здоровых детей, а не при БЛД.

R. Wilkie, M. Bryan (1987) применили ингаляции салбутамола и ипратропия бромида (атровента) у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом от 25 до 29 нед, со средней массой тела при рождении 755 г (от 560 до 1050 г), постнатальным возрастом 40 (от 19 до 103) дней, массой тела при обследовании 1073 г (от 680 до 1990 г). Оба препарата растворяли в 1,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида, давая вдыхать 10—15 мин, создавая размеры вдыхаемых частичек меньше 1 мкм. Салбутамол назначали в дозе 0,02 мг/кг, ипратропия бромид — в дозе 0,025 мг/кг. Оба препарата снизили резистентность и повысили растяжимость дыхательных путей примерно на 20%. Поскольку в данной работе резистентность дыхательных путей определяли, используя эндотрахеальные трубки, сопротивление которых составляет 40% от измеренной резистентности дыхательных путей, то авторы допускают, что она была снижена у детей на 60—70%. По эффективности оба препарата равны, но при повторном ингалировании салбутамола у детей возникали тахикардия, дрожь, а от ипратропия осложнений не отмечено, поэтому названные авторы отдают ему предпочтение.

R. Sosulski и соавт. (1982), применившие подкожно тербуталина сульфат у 7 детей с БЛД, отметили у 5 из них клиническое улучшение с обнаружением уже через час значительного улучшения легочной растяжимости, снижения P_{CO_2} крови. Упомянем, что β -адреномиметики способны снижать тонус нижнего сфинктера пищевода и этим повышать опасность желудочно-пищеводного рефлюкса (Orenstein S., Orenstein D., 1988).

A. Denjean et al. (1992) наблюдали у 6 из 10 недоношенных детей с начинающейся БЛД после ингаляции 100 мкг салбутамола (1 толчок) достоверное увеличение P_{O_2} крови, снижение пассивной легочной резистентности на 33%, увеличение легочного комплайнса (растяжимости, эластичности) на 67%. Остальные дети потребовали для достижения этого эффекта 2 толчка салбутамола. Длительность эффекта — 3 часа. У части детей после ингаляции была выраженная тахикардия.

В и т а м и н А. Известно, что у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела имеет место недостаток витамина А в организме и ретинолсвязывающего белка в плазме крови. Введение им жирорастворимого витамина А через рот затруднительно, а включение в смесь для парентерального питания — неэффективно, так как ретинол на свету деградирует и к тому же сорбируется поверхностью трубок, по которым эти смеси поступают к ребенку.

Недостаточность витамина А приводит к снижению секреции бокаловидных и других клеток слизистой оболочки дыхательных путей, к потере волосков мерцательным эпителием и к угнетению их способности удалять из бронхов слизь с содержащимися в ней чужеродными частицами, в том числе микроорганизмами; к нарушению нормального перемещения воды через трахеобронхиальный эпителий, к снижению растяжимости дыхательных путей и к повышению их резистентности.

R. Zachman (1986), обсуждая особенности состояния обмена витамина А при болезнях легких у недоношенных, указывает на следующие факты:

1. Уровень ретинолсвязывающего белка в крови детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС) снижен в первые 3 дня жизни, если у этих детей в дальнейшем развивалась бронхолегочная дисплазия (БЛД), и повышен, если БЛД в будущем не появлялась (Hustead V. et al., 1984).

2. Дети с БЛД имели в пуповинной крови на 4, 14, 21 и 28-й дни жизни более низкие уровни ретинола (табл. 24) по сравнению с детьми с РДС, но без БЛД (Haustead V. et al., 1984; Shenai J. et al., 1985).

3. Потребление ретинола ниже у детей с БЛД по сравнению с детьми без БЛД (Shenai J. et al., 1985).

Т а б л и ц а 24. Уровни витамина А в крови детей (Karrell P. et al., 1985)

Показатель	Дни жизни	Дети с БЛД	Дети без БЛД	Достоверность различия
Ретинол, мкг/дл	0	14,2±4,4 (14)	20,0±9,2 (54)	<0,05
	21	15,3±8,6 (12)	23,7±10,6 (35)	<0,02
Ретинол-связывающий белок, мг/дл	0	1,92±0,42 (13)	1,83±0,70 (51)	>0,05
	21	1,62±0,86 (6)	1,97±0,58 (25)	>0,05
Отношение ретинол-ретинолсвязывающий белок (в молярных концентрациях)	0	0,55±0,17 (13)	0,83±0,34 (51)	<0,05
	21	0,86±0,71 (6)	0,89±0,42 (25)	>0,05

Примечание: в скобках указано количество обследованных.

J. Shenai и соавт. (1987) наблюдали 40 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 28 нед с массой тела при рождении около 1 кг. Наблюдение проводили методом двойного слепого контроля. Дети были поделены на 2 группы. В 1-й группе через 72 ч после рождения детям вводили внутримышечно 2000 ИЕ витамина А (водная взвесь ретинола

пальмитата), инъекции повторяли через день, всего 14 раз в течение 28 дней. Контрольная группа получала внутримышечно равные объемы 0,9% раствора натрия хлорида, тоже 14 инъекций в течение 28 дней. Результаты наблюдений представлены в табл. 25.

Введение витамина А в названной дозе привело к возникновению его концентрации в плазме крови 20—40 мкг/дл, наблюдаемой у здоровых детей и взрослых, к повышению уровня ретинолсвязывающего белка в крови. Нежелательных эффектов от назначения витамина А в этой работе не отмечено. Хотя в группе детей, получавших витамин А, отмечено 4 смерти, они связаны с очень тяжелым дыхательным расстройством (у 2) и с вирусной инфекцией, развившейся после отмены препарата (у 2).

J. Shenai (1986) на симпозиуме по БЛД подчеркнул, что ни у одного из наблюдавшихся детей не было концентрации витамина А в крови

Т а б л и ц а 25. Клинические результаты назначения витамина А недоношенным новорожденным (Shenai J. et al., 1987)

Показатель	Группа с витамином А	Контроль	P
Число случаев БЛД	9/20 (45%)	17/20 (85%)	< 0,008
Необходимость механической вентиляции легких на 28-й день	4/19 (21%)	11/20 (55%)	< 0,029
Инфекция дыхательных путей	4/19 (21%)	11/20 (55%)	< 0,029
Ретинопатия	5/19 (26%)	12/20 (60%)	< 0,034

Примечание: в числителе — число отмеченных явлений, в знаменателе — общее число детей.

60 мкг/дл и более, при которой отмечают токсические признаки лечения витамином А (повышение внутричерепного давления и его последствия).

E. Lamson, A. Stiles (1987), оценивая приведенные J. Shenai и соавт. (1987) исследования, считают, что они очень перспективны, но требуют доработки, прежде чем можно будет рекомендовать к широкому применению в педиатрии витамин А. Эти авторы отмечают, что, может быть, нужны более высокие концентрации ретинола в крови, тогда и случаев БЛД, может быть, станет меньше. По их мнению, необходимо разработать режим применения витамина, чтобы достигать пока неизвестного «терапевтического» его уровня в плазме крови детей. Было бы очень важно определить содержание витамина А не в плазме крови, а непосредственно в легких, так как наиболее существенный признак насыщенности организма витамином — содержание его в тканях.

E. Bell (1986), обсуждая литературу и собственные исследования особенностей питания детей с БЛД, пришел к заключению: дети, которые имеют дефицит витамина Е, селена, серосодержащих аминокислот, а возможно, и других питательных ингредиентов, могут иметь повышенный риск БЛД, но этот дефицит маловероятен у детей, получающих промышленные специальные смеси для питания новорожденных или материнское молоко. Однако при парентеральном питании такие дефициты вполне возможны, и это обстоятельство надо учитывать (Kennedy K., 1989).

Из других методов лечения детей с БЛД можно упомянуть дренажные перкуссии и массаж, аэрозоли с кромолином натрия, ацетил-цистеином, эссенциале. Однако рандомизированных контрольных испытаний этих методов в литературе не представлено.

О симптоматической терапии при нарушении функции сердечно-сосудистой системы, дыхания — см. соответствующие главы.

Современные методы выхаживания недоношенных при постоянном мониторинге за основными физиологическими и биохимическими показателями позволяют снизить летальность при БГМ в группе детей с массой тела более 1 кг до 10% (Исаков Ю. Ф. и др., 1981; Chiswick M., 1979).

Лекарственные средства, применяемые при периодическом дыхании и апноэ у недоношенных детей. Около 30—50% недоношенных детей в первые дни жизни имеют остановки дыхания на 5—10 с, что чередуется с периодами обычного, регулярного дыхания 50—60 в минуту (Квасов Д. Г., Шипова Н. В., 1962; Львов В. В., 1981; Сотникова К. А. и др., 1981; Chiswick M., 1978). Н. И. Пузырева (1973) наблюдала у здоровых недоношенных дыхание типа Биота, Чейна-Стокса, а также периодическое и регулярное снижение амплитуды дыхательных движений. Наиболее типично периодическое дыхание для недоношенных первых дней жизни, но оно может персистировать до 6 нед. Согласно М. Chiswick (1978), брадикардия во время таких коротких периодов апноэ может и не развиваться, а рН даже, как правило, слегка повышен (7,44).

Под апноэ недоношенных подразумеваются остановки дыхания на 20—30 с (и больше), обычно сопровождающиеся брадикардией (до 100 сокращений в минуту и меньше) и цианозом. Появляются апноэ обычно не сразу, а через 2—3 дня после рождения. Число эпизодов апноэ и их тяжесть могут колебаться в больших пределах, достигая 40—80 раз в сутки.

Лечение детей с приступами апноэ начинается с симптоматической терапии, направленной на устранение или коррекцию состояний, которые могут спровоцировать приступы: недостаточность питания и гипогликемия, гипергликемия, липемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипербилирубинемия, ацидоз или алкалоз, анемия, полицитемия, гипотермия или гипертермия, желудочно-пищеводный рефлюкс и регургитация молока, аспирация, персистирующий артериальный проток, судороги, нарастающее внутрижелудочковое или другое внутричерепное кровоизлияние, сепсис и токсико-септические состояния.

Уместно упомянуть, что В. Spiedel (1978), непрерывно регистрировавший P_{O_2} крови в пупочной артерии недоношенного ребенка с СДР, показал, что такие обычные исследования, как взятие крови из пятки для анализа, осмотр, измерение температуры, процедуры при рентгенографии и пр., а также установка капельницы для внутривенного вливания, приводили к апноэ, значительной гипоксемии. Отсюда ясно, что покой, минимум травмирующих процедур — одно из необходимых условий лечения недоношенных.

Тактильная (превентивная) стимуляция — эффективный метод снижения частоты приступов апноэ, так как повышает количество эфферентных импульсов к дыхательным центрам. Для этого предлагают помещать ребенка на качающуюся кровать, в воду и др. (Kattwinkel F. et al., 1975;

Tuck S. et al., 1982). Во многих неонатальных центрах считают, что постоянное (или большую часть суток) положение ребенка в кровати на животе способствует уменьшению частоты приступов апноэ.

Дыхание с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (ППДДП) тоже является одним из методов, достоверно снижающих частоту приступов апноэ (Kattwinkel J. et al., 1975; Marchal F. et al., 1987), но при этом надо использовать избыточное давление лишь 3—5 см вод. ст. (Paval D., Yeh Tsu F., 1985). Последние авторы объясняют положительный эффект лечения повышением функциональной остаточной емкости легких, снижением внутрилегочных шунтов, а также торможением при спонтанном дыхании с положительным давлением в конце выдоха рефлекс Геринга — Бейера.

Устранение гипоксии повышением концентрации кислорода на 5—10% во вдыхаемом воздухе (т. е. с помощью «воронки», «колпака») тоже достоверно снижает частоту приступов апноэ (Paval D., Yeh Tsu F., 1985).

Мониторное наблюдение за газовым составом крови (чрескожные датчики), частотой сердечных сокращений и дыханием — необходимое условие выхаживания глубоконедоношенных детей, позволяющее своевременно диагностировать и начинать реанимационные и другие мероприятия при развившемся апноэ.

Метилксантины. Все больше внимания уделяется использованию метилксантинов при лечении детей с апноэ — теофиллину (и его препарату зуфиллину) и кофеину.

Впервые для этой цели теофиллин был применен J. Kuzemko, J. Raala (1973). Последующие клинические наблюдения подтвердили способность ксантинов устранять апноэ или эффективно уменьшать их частоту и длительность.

Теофиллин более эффективен, чем ППДДП (4—5 см вод. ст.) (табл. 26).

Помимо устранения апноэ, метилксантины могут (в зависимости от дозы) увеличить число дыханий в минуту, альвеолярную вентиляцию (т. е. ликвидировать типичную для недоношенных альвеолярную гиповентиляцию), улучшить показатели газов крови (снизить парциальное давление углекислоты и увеличить P_{O_2} в артериальной крови), снизить концентрацию

Т а б л и ц а 26. Частота приступов апноэ (ПА) у недоношенных новорожденных во время лечения по отношению к состоянию до лечения, %/ % (Jones R., 1982)

Показатели	Теофиллин	ППДДП	P
1 день лечения, все ПА > 10 с	15	43	< 0,05
Весь курс лечения (9 дней), все ПА > 10 с	14	35	< 0,05
1 день лечения, все ПА с брадикардией или цианозом	18	44	< 0,05
Весь курс лечения, все ПА с брадикардией или с цианозом	13	50	< 0,05
1 день лечения, все ПА > 60 с	0	57	< 0,01
Весь курс лечения, все ПА > 60 с	0	52	< 0,05

ионов водорода, устранить необходимость в ИВЛ. После их введения дыхание становится регулярным, возрастает минутный объем вентиляции (Garchardt T. et al., 1979; Aranda J. et al., 1987). В связи с этим у детей уменьшаются или могут быть совсем предотвращены неврологические последствия гипоксии, возникающие во время апноэ: укорачивается время СДППД, а в результате снижается опасность развития БЛД у детей.

Терапевтические эффекты теофиллина развиваются не сразу после начала лечения, а постепенно, становятся наиболее отчетливыми к концу 1—2-х суток на фоне продолжающегося лечения. При этом оставшиеся эпизоды апноэ укорачиваются, реже сопровождаются цианозом и брадикардией. Длительность лечения различна у отдельных больных. Иногда достаточно 2—3 дней, но у отдельных детей оно должно продолжаться месяц и дольше.

Механизм такого терапевтического действия ксантинов еще недостаточно ясен, но, видимо, он неодинаков при использовании разных доз. В дозах выше 10—12 мг/(кг·сут) обнаруживают признаки стимуляции дыхательного центра, связанной, как полагают, с повышением поступления к нему афферентной импульсации и со снижением порога реакции на углекислоту (Gerhardt T. et al., 1979). В дозах меньше 10 мг/(кг·сут) признаков стимуляции дыхания не обнаруживают (Meyers Th. et al., 1980).

Допускают, что ксантины изменяют характер сна, что и приводит к исчезновению апноэ. Так, E. Thoman и соавт. (1985) показали, что введение теофиллина недоношенным приводит к укорочению суммарной продолжительности активного сна у детей и к увеличению суммарной длительности состояния бодрствования, повышению возбудимости (табл. 27). Эти изменения в характере сна сохраняются на протяжении 7—8 нед после прекращения терапии препаратом.

Т а б л и ц а 27. Средний % суммарной длительности различных состояний в пересчете на одного ребенка, получавшего и не получавшего теофиллин (Thoman E. et al., 1985)

Показатели состояния ребенка	Гестационный возраст, нед.			
	28,4	30	29,1	31
	Дети, получавшие теофиллин		Дети без теофиллина	
Беспокойство или крик	2,4	3,3	4,4	1,9
Активность без сна	10,3	8,3	6,8	2,1
Настороженность, тревога	12,3	10,7	4,8	6,6
Дремота, переходное состояние	10,4	18,4	10,2	6,4
Активный сон	41,0	33,4	61,2	56,5
Спокойный сон	23,7	25,9	22,8	26,4

Возможно, имеет значение антагонизм теофиллина (и кофеина) с адеинозином (медиатором пуринергических нейронов), который обладает способностью угнетать функцию нейронов, нарушая освобождение медиаторов из пресинаптических окончаний.

Одновременно у детей обнаруживают повышение потребления кисло-

рода. Так, А. Kraus, Р. Auld (1980) заметили, что через 24—48 ч после начала лечения теофилином (сначала 2,5 мг/кг, затем 2 мг/(кг·сут), разделенные на 3 приема через рот) потребление кислорода возросло на 25%, с $6,5 \pm 0,4$ до $8,1 \pm 0,6$ мл/(кг·мин). В это же время частота апноэ снизилась с $8,6 \pm 1,4$ до $1,6 \pm 0,5$ эпизода/ч, а брадикардия с $4,4 \pm 1,1$ до $1,2 \pm 0,4$ эпизода/ч. Чувствительность к углекислоте и дыхательный коэффициент практически не изменились.

Недавно было обнаружено, что процесс исчезновения идиопатического апноэ недоношенных не связан со стимулирующим влиянием ксантинов на ЦНС. Так, S. Muttit и соавт. (1988) 22 недоношенным новорожденным (гестационный возраст 32 нед) с эпизодами апноэ не реже 0,33 в час внутривенно вводили возрастающие дозы теофиллина, создавая в плазме крови его концентрации, равные: 4,2; 8,5; 12,7; 15,3 мг/л (т. е. 23, 47, 70 и 84 мкмоль/л соответственно). В прямой зависимости от увеличения концентрации происходили изменения в динамике дыхания (МОД, инспираторное давление при кратковременной окклюзии дыхательных путей и пр.). Апноэ исчезло вне зависимости от этих концентраций и изменения динамики дыхания. Авторы пришли к заключению, что для ликвидации апноэ необходима концентрация теофиллина в плазме крови выше 40 мкмоль/л (7,3 мг/л). На 70 мкмоль/л (12,7 мг/л) реагирует 75—80% детей.

Здесь следует отметить, что теофиллин может устранять только апноэ центрального или смешанного генеза, но не апноэ из-за обструкции дыхательных путей. Однако и апноэ центрального происхождения теофиллин устраняет не всегда, примерно у 20% детей он не нормализует дыхание.

Недоношенным новорожденным назначают либо сам теофиллин, либо его препарат эуфиллин (аминофиллин), представляющий собой комбинацию теофиллина с этилендиамином. В эуфиллине содержится 75—85% теофиллина, поэтому доза эуфиллина должна быть на $1/5$ больше дозы теофиллина.

После приема через рот до кормления у недоношенных усваивается примерно 80% принятой дозы теофиллина. Кормление существенно снижает и замедляет его всасывание. Максимальная концентрация его в крови при приеме натощак возникает через 1,6 ч, а при приеме непосредственно перед кормлением — через 4,7 ч (Heimann G., 1982).

Скорость всасывания и достигаемая концентрация в крови неодинаковы у разных субъектов. Поэтому для получения быстрого эффекта предпочитают вводить препарат внутривенно. Ректально теофиллин обычно не назначают, так как он раздражает слизистую оболочку прямой кишки. Внутримышечные и тем более подкожные инъекции эуфиллина очень болезненны, и их следует избегать. Теофиллин у недоношенных новорожденных хорошо всасывается через неповрежденную кожу. N, Evans и соавт. (1985) применили нанесение 0,25 мл стандартного гелеподобного препарата теофиллина на кожу (2 см в диаметре) в верхней части живота ребенка. В плазме крови у 11 из 13 детей при этом возникала концентрация выше 4 мг/л, сохраняющаяся на протяжении 72 ч. С увеличением возраста ребенка до 20 дней интенсивность всасывания в первые 24 ч после нанесения препарата на кожу несколько снижалась, но терапевтический эффект сохранялся. Осложнений не отмечено.

У взрослых теофиллин в печени подвергается деметилированию

у первого или третьего азота (и превращается в 3- или 1-метилксантины соответственно) и гидроксигированию у 8 углерода (превращаясь в 1,3-диметилмочевую кислоту). Оба процесса осуществляются при участии цитохрома Р-450. У недоношенных детей этих метаболитов не обнаруживают. В неизменном виде с мочой у взрослых выводится 10% принятой дозы теофиллина, а у недоношенных детей — 90% (Grygiel J., Birkett D., 1980). У новорожденных 2% теофиллина превращается в кофеин, т. е. он подвергается не деметилированию, как у взрослых, а, напротив, дополнительно метилированию.

По наблюдениям J. Aranda и соавт. (1984), у недоношенных новорожденных (2—40-дневного возраста) теофиллин в основном выводится с мочой в неизменном виде (60%), но все же подвергается метаболизму: основные метаболиты — кофеин (13%) и 1,3-диметилуровая кислота (18%).

Элиминируется теофиллин из организма новорожденных медленно, период его полуэлиминации равен 30 ч, что в 5—6 раз больше, чем у взрослых. После 3 нед постнатальной жизни клиренс теофиллина увеличивается, и период его полуэлиминации из плазмы снижается (до 19,8 ч), но все же остается значительно выше, чем у взрослых. К 25-му дню клиренс может стать равным 39 мл/(кг·ч) вместо 8,56—17,6 мл/(кг·ч) в первые 2 нед жизни (Aranda J. et al., 1980).

В связи с медленной элиминацией теофиллина (и образующегося из него кофеина) при повторном его введении может произойти кумуляция ксантинов.

Так, P. Baltassat и соавт. (1980), назначая теофиллин внутрь недоношенным детям (26—33 гестационные недели, масса тела 700—1960 г) в дозе 0,5—2 мг/кг, обнаружили, что в первый день лечения его концентрация в плазме была равна 2,4—6,8, на 9-й день — 8—18 мг/л, содержание кофеина в плазме в первый день назначения теофиллина — 0,5—0,7, на 9-й день 2,9—8,2 мг/л. К 16-му дню лечения их концентрации стали почти одинаковы — 4—9 и 5—8 мг/л соответственно. После отмены теофиллина он исчезал из плазмы ребенка через 3—4 дня, а кофеин обнаруживали в течение 9 дней.

Эти особенности кинетики и биотрансформации теофиллина следует учитывать при лечении недоношенных детей и отдавать предпочтение меньшим дозам (см. ниже).

Надо подчеркнуть, что элиминация теофиллина зависит от ряда условий. Она уменьшается при острой сердечной недостаточности (так как ухудшается кровоснабжение элиминирующих органов), при увеличении содержания углеводов в диете (в 4 с лишним раза) (Feldman Ch. et al., 1980). Поэтому у недоношенных с нарушениями сердечной деятельности и при вливании концентрированных растворов глюкозы следует снизить величину дозы и частоту введения теофиллина. Инактивацию теофиллина в печени тормозит эритромицин, поэтому детям, вышедшим из состояния новорожденности, когда теофиллин уже начинает биотрансформироваться в печени, его дозу на фоне введения эритромицина надо уменьшить.

Длительное изучение фармакокинетики и зависимости эффекта от дозы и концентрации теофиллина в плазме крови выявило, что для ликвидации апноэ надо создать в плазме крови ребенка концентрацию препарата

от 6 до 12 мг/л, хотя в отдельных случаях терапевтический результат возникает и от 3 мг/л, а у некоторых детей нужны концентрации до 20 мг/л и выше.

Неэффективные концентрации теофиллина и крови (меньше 6 мг/л) не препятствуют возврату приступов апноэ, которые в будущем могут привести у ребенка к возникновению глухоты, спастичности, диплегии, задержке умственного развития.

Для получения концентрации теофиллина 6—12 мг/л обычно рекомендуют начинать с внутривенного введения недоношенным новорожденным насыщающей дозы 5 мг/кг, которая должна обеспечить его концентрацию в сыворотке крови 7—10 мг/л. В качестве начальной поддерживающей дозы для недоношенных детей (меньше 40 постконцептуальных недель) назначают 1 мг/кг каждые 12 ч, доношенным новорожденным меньше 4 нед постнатального возраста — 1—2 мг/кг каждые 8 ч и после 8 нед — 1—3 мг/кг каждые 8 ч (Blanchard P., Aranda J., 1986).

Окончательную поддерживающую дозу теофиллина определяют по формуле:

$$C_p = \frac{D}{(C_k) \cdot (T)}$$

где C_p — поддерживающая доза; D — начальная поддерживающая доза; C_k — сывороточный клиренс, л/(кг·ч); T — промежуток времени между приемами препарата.

Однако некоторые авторы считают, что названные насыщающая и поддерживающие дозы не создают активной концентрации в сыворотке крови новорожденного ребенка и не обеспечивают должного фармакологического воздействия.

Так, J. Gilman, P. Gal (1986) отметили, что указанная выше насыщающая доза (5 мг/кг) у 80% детей, получающих ее внутривенно, и у 86% детей, получающих ее внутрь, создает концентрации в сыворотке крови меньше 6 мг/л. Они рекомендуют начинать лечение с насыщающей дозы теофиллина 5 мг/кг, создающей обычно в сыворотке крови концентрацию, равную 6 мг/л. Затем необходимо проверять сывороточную концентрацию каждые 2 ч. При необходимости, вводить еще теофиллин по 0,75 мг/кг, обеспечивая подъем его концентрации на 1 мг/л, если начальная доза была неэффективной. Стабильную концентрацию они рекомендуют поддерживать на уровне 6—12 мг/л, вводя поддерживающую дозу — 2 мг/кг — каждые 12 ч.

За детьми, получающими теофиллин, необходим постоянный контроль. При возникновении нежелательных эффектов дозу надо снизить или увеличить промежутки между приемами. При достижении постоянной концентрации в сыворотке контрольные определения ее следует производить 1 раз в 4—5 дней.

Детям, перенесшим асфиксию в родах, эти авторы рекомендуют назначать несколько меньшую поддерживающую дозу теофиллина — 1,5 мг/кг каждые 12 ч, так как у них замедлена элиминация препарата.

Отсутствие терапевтического эффекта теофиллина при апноэ у некоторых новорожденных может быть следствием вызываемой им гипонатриемии, усугубляющей апноэ. Поэтому при продолжающемся апноэ, несмотря

на введение необходимых доз теофиллина, создающих его концентрацию в крови 6—12 мг/л, следует определить концентрацию натрия в плазме крови. При наличии гипонатриемии ребенку необходимо вводить соли натрия через рот (4,25—9 ммоль/(кг · сут), что может нормализовать уровень натрия в крови и способствовать устранению апноэ (Sann L. et al., 1982).

Теофиллин назначают для профилактики и других нарушений дыхания у новорожденных. Он способствует переводу детей, находящихся на ИВЛ, на самостоятельное дыхание. Так, D. Durand и соавт. (1987) вводили недоношенным новорожденным теофиллин в обычных дозах (см. выше), создавая в плазме крови его концентрацию 6—12 мг/л. Во время выхода детей из РДС они получали минимальную вентиляционную поддержку. У детей, родившихся с массой тела менее 1000 г, в возрасте меньше 7 постнатальных дней предварительное введение теофиллина предотвращало необходимость реинтубации. У детей старше 7 дней экстубацию авторы производили и без введения теофиллина. Похожие результаты получили R. Viscardi и соавт. (1985). Они рекомендуют вводить теофиллин недоношенным новорожденным (внутривенно в начальной дозе 6 мг/кг, а затем в поддерживающей — 2 мг/кг 1 раз в сутки) за 24 ч до планируемой экстубации и продолжать его назначение по крайней мере 3 дня.

Здесь уместно отметить стимулирующее влияние теофиллина на мукоцилиарный клиренс. Он улучшает самоочищение дыхательных путей, так как активирует движение волосков мерцательного эпителия, увеличивает секрецию слизи железами подслизистой оболочки и изменяет качество секрета с улучшением реологических свойств (Dorow P. et al., 1987).

Теофиллин существенно отличается от других бронхолитиков тем, что он не устраняет спазм сосудов в гипоксических участках легких (Bekumoff J., Trousdale F., 1982), а поэтому не снижает насыщение крови кислородом (как, например, β -адреномиметики).

Теофиллин практически в тех же дозах, обеспечивающих его концентрацию в плазме крови 6—12 мг/л, назначают для профилактики СВС у доношенных новорожденных и грудных детей, нередко являющегося следствием возникновения у них апноэ и периодического дыхания во время сна. Особенно показан теофиллин детям, в семьях которых ранее были случаи внезапной смерти или идиопатического апноэ. Введение теофиллина нормализует пневмограмму у большинства (81—87%) таких детей, а у остальных укорачивает эпизоды апноэ, делая их менее опасными для ребенка.

При назначении теофиллина у новорожденных может возникнуть ряд нежелательных эффектов. Помимо упомянутой гипонатриемии, теофиллин может вызвать снижение тонуса нижнего сфинктера пищевода и повысить кислотность желудочного сока. Это опасно для ребенка, так как названные явления способствуют возникновению желудочно-пищеводного рефлюкса, являющегося одной из причин возникновения как центрального, так и обструктивного апноэ (Macfadyen U. et al., 1983).

Теофиллин может вызвать нарушение углеводного обмена и у недоношенных новорожденных. Примерно у 13% из них, по данным G. Srinivasan и соавт. (1983), отмечают явления гипергликемии, глюкозурии и кето-

нурии. Некоторые авторы параллельно с этим отмечают и увеличение секреции инсулина (Aranda J., Clorez M., 1982; Vestal R. et al., 1983). При введении теофиллина в дозах выше 10 мг/(кг · сут) может произойти кумуляция, тогда возникнут высокие концентрации в плазме крови (15—20 мг/л) и разовьется интоксикация. Она проявляется прежде всего учащением сердечных сокращений до 160—180 уд/мин и больше с одновременным развитием аритмии, гиподиастолии, ухудшающей гемодинамику, может развиваться суправентрикулярная тахикардия.

В крови при этом отмечают гипокалиемию, гипергликемию, нарушающие гомеостаз и способствующие дальнейшему ухудшению состояния. В возникновении названных метаболических, а также сердечно-сосудистых нарушений большую роль играет повышенная активность адренергических структур, поскольку ксантины увеличивают (устраняя тормозящее влияние аденозина) освобождение катехоламинов (см. выше). В связи с этим в клеточных мембранах возрастает содержание цАМФ, который приводит к активации Na^+ , K^+ -АТФазы, способствующей входу калия в клетки (Clausen T., 1983), и к увеличению секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы (Gerich J. et al., 1974). При более высоких концентрациях в сыворотке (выше 20 мг/л) могут развиваться рвота, понос с примесью крови, тонико-клонические судороги, тремор. Эти явления возникают из-за повышения возбудимости миокарда, секреции кислого желудочного сока, раскрытия нижнего сфинктера пищевода, регургитации, понижения агрегации тромбоцитов, возбуждения ЦНС, снижения мозгового кровотока. Для устранения этих явлений назначают противосудорожные средства — фенобарбитал и/или сибазон (диазепам) (см. гл. 7), для ликвидации гипокалиемии вводят препараты калия. Недавно показано, что β -адренолитики устраняют многие признаки интоксикации теофиллином — тахикардию, гипергликемию, гипокалиемию (Amin D., Henry J., 1985), способствуя улучшению состояния больного.

Следует напомнить, что описаны случаи внезапной смерти новорожденных при быстром внутривенном введении теофиллина (Howell J. et al., 1981).

Кофеин. Существуют 2 основных препарата кофеина — бензоат и салицилат кофеина. Оба препарата нежелательны для новорожденных, особенно при наличии у них гипербилирубинемии. Бензоат и в несколько меньшей степени салицилат снижают связывание билирубина с белками плазмы крови, увеличивая этим и его несвязанную фракцию, и опасность билирубиновой энцефалопатии. Детям предпочитают вводить кофеина цитрат. Для этой цели можно смешать равные массы чистого кофеина и лимонной кислоты. Эта смесь хорошо растворяется в воде и полученный раствор можно стерилизовать кипячением.

Вводят растворы кофеина недоношенным обычно через рот, внутривенно или внутримышечно. Всасывается он из желудочно-кишечного тракта быстро. Уже через 30 мин в плазме крови возникают максимальные концентрации, сохраняющиеся в течение 2 ч. Они близки к тем, что отмечены после внутривенного введения препаратов кофеина. Это свидетельствует о полном его всасывании из желудочно-кишечного тракта.

Элиминируется кофеин из организма недоношенных детей еще медленнее, чем теофиллин. Не обнаружено зависимости между скоростью элими-

нации, с одной стороны, и гестационным возрастом, массой тела при рождении — с другой.

По данным J. Aranda и соавт. (1979), период полувыведения кофеина из плазмы крови недоношенных новорожденных детей равен $102,9 \pm 17,9$ ч, что больше, чем у доношенных новорожденных (80 ч) и грудных детей (26,3 ч в 1—2¹/₂ мес). У взрослых кофеин подвергается окислительному деметилированию, из него возможно образование до 15 различных метаболитов, а в неизменном виде выводится всего 2% принятой дозы. У новорожденных биотрансформация происходит крайне плохо, и с их мочой в неизменном виде выводится больше 85% принятой дозы, а окисленных метаболитов — очень мало. Такой недостаток метаболизма сохраняется по крайней мере на протяжении 3 мес постнатальной жизни.

Как уже сказано, 20% детей с апноэ не реагируют на теофиллин. J. Davis и соавт. (1987) сопоставили эффективность теофиллина и кофеина у 11 недоношенных новорожденных, у которых продолжались эпизоды апноэ, несмотря на наличие достаточного (8—12 мг/л) уровня теофиллина в плазме крови (все дети дышали обычным воздухом, ни у кого не было неврологических, сердечно-легочных и почечных нарушений). При отсутствии эффекта от теофиллина на протяжении 6 дней¹ детей перевели на кофеин. Насыщающая доза кофеина — 10 мг/кг (20 мг/кг кофеина цитрата) через рот, через 24 ч перешли на однократный прием кофеина в день в поддерживающей дозе 2,5 мг/кг (5 мг/кг кофеина цитрата). Общий уровень метилксантинов в плазме крови детей существенно не менялся. Между тем у 9 из 11 детей (82%) отмечено немедленное снижение частоты апноэ и числа их эпизодов длительностью более 15—20 с (табл. 28).

Таблица 28. Содержание ксантинов в плазме крови (мг/л) и длительность апноэ у детей (Davis J. et al., 1987)

Препарат	Концентрация в плазме крови		Суммарное содержание ксантинов	Число эпизодов апноэ за 6 ч при длительности апноэ, с		
	теофиллина	кофеина		10—	15—	20
				14	20	
Во время приема теофиллина	$9,1 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,5$	$10,5 \pm 0,5$	$7,3 \pm 1,2$	$5,5 \pm 1,4$	$10,1 \pm 3,8$
Во время приема кофеина	$1,2 \pm 0,5$	$11,8 \pm 1,1$	$12,4 \pm 1,2$	$2,5 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,4$
P				$<0,01$	$<0,01$	$<0,05$

¹ При переводе ребенка с теофиллина на кофеин необходима осторожность, так как (по крайней мере у взрослых) кофеин снижает клиренс теофиллина почти в 2 раза и увеличивает его T_{1/2} в 1,5 раза (Zilly W., et al., 1986).

Данная работа свидетельствует о большей эффективности кофеина при лечении детей с апноэ. Авторы (Davis J. et al., 1987) полагают, что это может быть следствием нескольких причин: 1) кофеин обладает большим центральным респирогенным свойством; 2) он больше, чем теофиллин, влияет на сократимость диафрагмы (Supinski G. et al., 1984). Оба ксантина повышают содержание кальция в саркоплазме, но теофиллин облегчает его поступление по медленным кальциевым каналам извне (это блокируется антикальциевыми препаратами типа верапамила), а кофеин увеличивает освобождение кальция из внутриклеточных депо, и его эффект антикальциевые препараты не блокирует (Aubier M. et al., 1983).

Кофеин лучше применяемого за рубежом центрального аналептика доксапрама, который вызывает эффект только во время внутривенной инфузии и оказывает нежелательное влияние на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Кофеин можно назначать и через рот, и внутривенно 1 раз в сутки, так как его $T_{1/2}$ — 100 ч. Никаких последствий от применения кофеина в период новорожденности не обнаружено (Gunn T. et al., 1979).

J. Bouloche и соавт. (1986) наблюдали хороший терапевтический эффект у 18 недоношенных новорожденных, у которых возникло апноэ из-за СДР. Первую дозу — 10 мг/кг кофеина — им вводили внутривенно или внутримышечно, а затем по 3 или 6 мг/(кг · сут) внутрь. В плазме крови этих детей была концентрация кофеина 75 мкмоль/л. Авторы подчеркивают, что могут быть индивидуальные различия в элиминации кофеина, поэтому необходимо ежедневное определение его концентрации в плазме, с последующей коррекцией дозы. В трех случаях они отметили увеличение уровня билирубина в крови.

К сожалению, и на кофеин реагируют не все дети, и профилактическое его назначение не всегда предотвращает возникновение у недоношенных новорожденных эпизодов гипоксии. Так, H. Bucher, G. Duc (1988) вводили кофеина цитрат 50 недоношенным новорожденным (гестационный возраст меньше 32 нед, постнатальный возраст 48 ч) сначала в насыщающей дозе 20 мг/кг, а затем в поддерживающей дозе 10 мг/(кг · сут). В плазме крови была концентрация кофеина 90 мкмоль/л. Несмотря на это, у 57% детей возникало до 6 и более эпизодов гипоксии в сутки.

E. Autret и соавт. (1985) показали, что относительно постоянная концентрация кофеина в плазме крови устанавливается с 4-го дня его приема, в это время и отмечают наиболее отчетливо выраженный эффект.

Отсутствие эффекта кофеина у некоторых детей может быть следствием назначения им неадекватных его доз. Wakamotsu Akio (1988) показано, что у каждого недоношенного новорожденного своя оптимальная концентрация в плазме крови. Он назначал внутрь 1% раствор кофеина в 10% растворе спирта (начальная доза 15 мг/кг, поддерживающая — 3 мг/(кг · сут)). У 76% детей полностью были ликвидированы эпизоды идиопатического апноэ при концентрации кофеина в плазме крови 18,1 мг/л от однократной дозы. Остальным детям необходимы были более высокие концентрации. Этим же автором показано, что скорость элиминации кофеина даже у недоношенных детей на 1-й неделе жизни меняется. Так, $T_{1/2}$ в первый день у недоношенного ребенка равен 50,2—344 ч в зависимости от гестационного возраста. К 7-му дню $T_{1/2}$ укорачивался и оставался примерно одинаковым на протяжении 3 нед.

Кофеин так же, как и теофиллин, назначают для профилактики СВС у детей с риском его возникновения. Применяют его для профилактики и других нарушений дыхания у новорожденных. Так, L. Welbogne и соавт. (1987) показали значение профилактического введения кофеина недоношенным новорожденным перед эндотрахеальным наркозом, назначенным для выполнения малых операций. Внутривенное введение 5 мг/кг кофеина предупредило возникновение в посленаркозном периоде опасных для жизни остановок дыхания, сочетающихся с брадикардией.

При назначении кофеина тоже возникают нежелательные эффекты. Так, E. Autret и соавт. (1985) наблюдали их у недоношенных новорожденных, которым после насыщающей дозы кофеина — 20 мг/кг — через 24 ч назначали поддерживающие дозы 3 или 5 мг/(кг · сут) (табл. 29).

До изучения фармакокинетики кофеина его назначали в сравнительно высоких дозах и часто. При этом в плазме крови недоношенных новорожденных возникали высокие его концентрации, выше 50 мг/л. Хотя кофеин и характеризуется большей терапевтической широтой действия, чем теофиллин, все же от концентрации, равной или выше 50 мг/л, обнаруживают признаки повышенной возбудимости ЦНС и даже интоксикации. P. Kulkarni, R. Dorand (1979) сообщили о такой интоксикации у доношенного ребенка (через 1 и 5 мин после рождения показатель Апгар равен 3 и 4). Ему в возрасте 20 мин ввели внутримышечно 125 мг, а через 10 мин еще 250 мг кофеина (с бензоатом натрия). Через 6 ч появились признаки интоксикации, максимально проявившиеся через 26—36 ч. Возникли беспокойство, тахипноэ (80 дыханий в 1 мин), тахикардия (пульс 150—156 уд/мин), тремор конечностей, усиленные рефлексы Моро и хватательный. Уровни кальция, магния и глюкозы в плазме крови были нормальными. У ребенка была обнаружена концентрация кофеина в плазме крови (через 26 и 36 ч после введения препарата) 55 и 52 мг/л. Фенобарбитал (5 мг/кг внутривенно) не устранил тремор, пришлось вводить диазепам (1 мг внутривенно). Для поддерживающей терапии вводили их совместно: фенобарбитал — 5 мг/кг в 2 дозы и 1 мг диазепама в сутки. В возрасте 60 ч беспокойство и тремор исчезли. В возрасте 84 ч в плазме крови было 28 мг/л кофеина. Следовательно, концентрация кофеина 50 мг/л для некоторых детей токсична.

Для контроля за содержанием метилксантинов в организме ребенка можно производить их определение не только в сыворотке, но и в слюне. В ней ксантины содержатся в концентрации, составляющей 76—80% от концентрации в сыворотке крови. N. Khann и соавт. (1980) обнаружили, что при уровне кофеина или теофиллина в слюне недоношенного новорожденного меньше 8 мг/л концентрация в сыворотке крови ниже токсической. T. Gunn и соавт. (1979) проследили развитие 21 недоношенного ребенка, получавшего по поводу апноэ кофеин, и не обнаружили у них нарушений в развитии ЦНС, зрения.

В последние годы в США для лечения недоношенных детей с приступами апноэ, не купирующимися метилксантинами, вновь стали применять дыхательный аналептик — доксапрам. Его вводят внутривенно сначала в насыщающей дозе 2,5—3,0 мг/кг в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида, а затем в поддерживающей дозе — 5 мг/(кг · ч). Если доксапрам назначают вместе с метилксантинами, то дозу снижают до

Т а б л и ц а 29. Осложнения, возникающие при назначении кофеина недоношенным новорожденным (Autret E. et al., 1985)

Поддерживающие дозы мг/(кг · сут)	Число наблюдений	Прибавка массы тела г/сут	Осложнения*				Смерть
			тахикардия	регургитация	некротизирующий энтероколит	желудочно-кишечные геморрагии	
3	29	20,7±8,7	3	9	2	1	3
5	30	22,9±7,6	1	16	0	0	0

* — Число детей, у которых отмечено названное осложнение.

0,25—0,5 мг/(кг · ч) (Marchal F. et al., 1987; Peliowski A., Finer N., 1990). Однако, также как и при лечении теофиллином, частота приступов апноэ достоверно снижается лишь в первую неделю терапии (Peliowski A., Finer N., 1990).

В комплексной терапии детей с первичным медикаментозным апноэ, т. е. угнетением дыхания вследствие наркоза или наркомании матери и др., полезно использовать антагонист опиатов — **налорфин** (разовая доза 0,01 мг/кг). Вместе с тем необходимости введения всем или многим детям, родившимся в асфиксии, налорфина нет, ибо в рандомизированном клиническом испытании у 98 детей, родившихся в асфиксии и получавших налорфин, никаких клинических и лабораторных преимуществ перед таким же количеством детей, не получавших его, V. Chernick и соавт. (1988) не выявили.

Нарушения функции головного и спинного мозга — одна из ведущих причин перинатальной смертности. Этим нарушениям посвящено большое число монографий (Бадалян Л. О. и др., 1980; Лебедев Б. В. и др., 1981; Ратнер А. Ю., 1979, 1983; Шанько Г. Г. и др., 1985; Цукер М. Б., 1986; Volpe J., 1988 и др.), в которых читатель может познакомиться с этиологией, патогенезом, клиническими проявлениями и диагностикой, а также с общими принципами лечения новорожденных с поражениями мозга. Из переведенных на русский язык зарубежных монографий по этой проблеме особенно полезна книга «Неотложная неврологическая помощь в детском возрасте» (Под ред. Дж. М. Поллока, Э. К. Майера, М., Медицина, 1988). Вкратце, нарушения функции мозга в перинатальном периоде могут быть следствием гипоксии, травмы, инфекции, обменных нарушений (наследственных и приобретенных, как связанных, так и не связанных с гипоксией). Изолированное или сочетанное воздействие этих факторов может вызвать увеличение или уменьшение мозгового кровотока, кровоизлияния, отек мозга, дистрофические изменения в нем (в том числе демиелинизацию аксонов и дендритов нейронов), некрозы и гибель клеток с последующим развитием глиоза, атрофии.

При современном уровне развития неонатологии нередко трудно поставить точный этиопатогенетический топический диагноз, а потому терапия детей с нарушениями функции мозга носит синдромальный характер.

Учитывая задачи настоящей книги, в этой главе будут представлены сведения о лекарственных препаратах, применяемых при различных синдромах. Естественно, одновременно необходимо проводить комплексную терапию, направленную на коррекцию тех заболеваний и патологических состояний, которые привели к нарушениям деятельности мозга.

Лекарственные средства, применяемые при судорожном синдроме. Судороги (внезапное и непроизвольное сокращение мышц) в разных клиниках у новорожденных регистрируют с различной частотой: от 1,5 до 14 случаев на 1000 детей, а у недоношенных, находящихся в современном блоке интенсивной терапии, их частота доходит до 25% — табл. 30 (Пиантер М. Дж. и др., 1988; Robertson N., 1986; Volpe J., 1988).

J. Volpe (1988), G. Calciolari и соавт. (1988) выделяют следующие варианты судорог у новорожденных: минимальные, трудноуловимые; генерализованные тонические; генерализованные фрагментарные (мультифокальные), локальные клонические; миоклонические.

Минимальные судороги могут проявляться в виде фиксации взора, девиации глаз с быстрыми движениями, дрожанием глазных яблок, подергиванием век, движениями губ, языка (сосание, причмокивание, жевание, беспокойство), тоническим напряжением конечностей, педалирующими, плавающими, кругообразными движениями конечностей, приступами апноэ или неэмоционального крика.

Причинами судорог у новорожденных могут быть метаболические нарушения (гипогликемия, гипокальциемия, гипомагнемия, гипо- или гипернатриемия, гипераммониемия, аминокислотопатия, пиридоксинзависимость, гипербилирубинемия с ядерной желтухой), гипоксически-трав-

Т а б л и ц а 30. Время начала судорожного синдрома и его относительная частота у новорожденных (Volpe J., 1988)

Этиология	Время начала		Относительная частота	
	0—3 дня жизни	старше 3-го дня жизни	недоношенные дети	доношенные дети
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	+		+++	+++
Внутричерепные кровоизлияния	+		++	+
Гипогликемия	+		++	+
Гипокальциемия	+	+	++	+
Внутричерепные инфекции		+	++	++
Дефекты развития	+	+	++	+
Синдром отмены	+	+	+	+

матическое поражение мозга (без или с кровоизлияниями в мозг и/или его оболочки, тромбозом корковых вен, отеком мозга), врожденные аномалии (дисгенезии мозга), инфекции (менингиты, менингоэнцефалиты), синдром абстиненции (дети матерей-наркоманок или алкоголиков), лекарственные отравления, семейные факторы, в том числе факотомозы, наследственная эпилепсия.

Наиболее частой причиной судорог у новорожденных является гипоксически-ишемическая энцефалопатия (Пиантер М. Дж. и др., 1988; Volpe J., 1988). Она — этиологический фактор у 65—70% новорожденных с судорогами (Calciolari G. et al., 1988).

Рано начавшийся, стойкий, плохо поддающийся терапии судорожный синдром у новорожденных, стойкие судороги, появившиеся по окончании раннего неонатального периода, уже могут быть проявлением эпилепсии и требовать соответствующей терапии (Бондаренко Е. С., Быкова Л. И., 1990). Прогноз при судорогах у новорожденных определяется прежде всего их этиологией т. е. характером поражения мозга. М. Дж. Пиантер и соавт. (1988), обобщив данные литературы и собственные наблюдения, считают, что летальность у новорожденных с судорогами достигает 24% (с колебаниями в разные годы от 18 до 30%), а из числа выживших детей лишь у 47% в дальнейшем отмечается нормальное развитие, у 28,3% детей — легкие нарушения, а у 28,3% — тяжелые отклонения нервно-психического развития (в том числе у 17% детей — рецидивирующие судороги). В то же время после неонатальных судорог, обусловленных лишь гипокальциемией, гипомagnesемией или субарахноидальным кровоизлиянием, нормальным развитие было у 88,9—94,7% детей. Обращается внимание и на то, что длительность судорожного синдрома может быть прогностически важным фактором, указывающим на тяжесть имеющегося поражения мозга. Поэтому крайне важно максимально быстро купировать судороги.

Лечение ребенка с судорогами должно быть этиопатогенетическим. Для этого необходимо выяснить их причину и назначить соответствующее лечение: вливание глюкозы при гипогликемии, препаратов кальция при гипокальциемии и пр. Для выяснения причины судорог, помимо тщательного анализа характера родов и клинической картины, целесообразны следующие исследования у новорожденных: клинический анализ крови, определение уровня глюкозы, кальция, магния, натрия, фосфатов в крови, ее посев, люмбальная пункция для определения цитоза, концентрации в СМЖ глюкозы, белка, выполнения посева; ЭЭГ, эхоэнцефалография. Этих исследований достаточно, чтобы выявить наиболее распространенные причины судорог. При стойком судорожном синдроме необходимы ЭЭГ и компьютерная томография для раннего выявления эпилепсии и пороков развития мозга.

В период выполнения названных процедур, особенно во время ожидания результатов исследований, назначают лекарственные средства, которые подавляют возбудимость ЦНС и препятствуют возникновению судорог, так как чем дольше длятся судороги, тем хуже прогноз (Andre M. et al., 1988). Для этой цели новорожденным назначают: сибазон (диазепам, седуксен, реланиум), натриевую соль ГОМК (натрия оксибутират), фенобарбитал, магния сульфат; для потенцирования их эффекта — дроперидол (иногда в сочетании с фентанилом); для профилактики в предсудорожном периоде и для повышения эффективности других средств, в частности фенобарбитала, — дифенин.

С и б а з о н (диазепам, седуксен, реланиум) — производное бензодиазепина — относится к группе транквилизаторов. Помимо успокаивающего действия, он может быстро устранить судороги разной этиологии. Механизм его действия связан с повышением активности эндогенной ГАМК.

Для получения противосудорожного эффекта диазепам (в виде 0,5% раствора) вводят внутривенно; если не удастся попасть в вену, то внутримышечно в дозе 0,2 мг/кг (0,04 мл/кг 0,5% раствора). У некоторых детей дозу повышают до 0,5 мг/кг (0,1 мл/кг 0,5% раствора) внутривенно. При столбняке доза диазепама 0,83—1,67 мг/(кг · ч) и далее 20—40 мг/(кг · сут), разделенные на 12 введений (Bednarczyk E. et al., 1990). Введение должно быть медленным, чтобы не создать концентрации, угнетающей дыхание. В большинстве случаев противосудорожный эффект возникает сразу же после окончания вливания («на конце иглы») и длится около 2 ч. При отсутствии эффекта инъекцию можно повторить через 30 мин. Следует помнить, однако, что диазепам очень медленно элиминируется из организма новорожденных, период его полувыведения у них составляет $31 \pm 2,2$ ч (Nation R., 1980). Поэтому к повторным введениям препарата надо относиться с осторожностью. При передозировке диазепама у новорожденных, помимо угнетения дыхания (в тяжелых случаях), возникают сонливость, вялость, угнетение сосательного рефлекса, мышечная слабость, гипотония и гипотермия. Эти нежелательные явления могут длиться несколько дней, нарушая адаптацию новорожденного к новым условиям жизни. При интенсивной выраженности перечисленных нежелательных эффектов диазепама рекомендуют назначить ф и з о с т и г м и н а (эзерина) с а л и ц и л а т в виде 0,1% раствора подкожно или внутримышечно в дозе 0,1 мг (т. е. 0,1 мл).

J. Volpe (1988), указывая на редкость применения диазепама для купирования судорожного синдрома у новорожденных, приводит следующие аргументы в пользу этого ограничения: 1) фенобарбитал и дифенин более эффективны для купирования неонатального судорожного синдрома; 2) противосудорожный эффект диазепама более короткий; 3) комбинация диазепама с фенобарбиталом повышает риск циркуляторного коллапса и остановок дыхания; 4) противосудорожный эффект препарат дает в дозе, близкой к той, которая приводит к остановкам дыхания (по его данным — 0,36 мг/кг); 5) содержащийся в препарате натрия бензоат увеличивает риск ядерной желтухи. В других зарубежных руководствах по неонатологии содержатся примерно те же мнения о применении диазепама.

В эксперименте на новорожденных собаках R. Young и соавт. (1989) показали, что, хотя после введения диазепама и прекращения судорог быстро восстанавливались уровень креатинфосфата и включение неорганического фосфора в мозговую ткань, но еще длительное время не нормализовался повышенный мозговой кровоток, высокие уровни в мозге лактата, ацетата, валина.

Натрия оксибутират (натриевая соль ГОМК). ГОМК — эндогенное вещество, как и ГАМК, участвует в осуществлении тормозных процессов в ЦНС. В основном эффект ГАМК заключается в торможении освобождения из пресинаптических окончаний активирующих медиаторов, а также в подавлении реакций на них постсинаптических структур. Извне введенная ГАМК через гематоэнцефалический барьер не проникает и не может устранить повышенную возбудимость ЦНС.

ГОМК легко проникает через гематоэнцефалический барьер в структуры мозга, вызывая угнетение ЦНС и устранение (через 5—15 мин после внутривенного введения) судорог различной этиологии. ГОМК тоже улучшает кровообращение, устраняя спазм мозговых (и иных) сосудов, что имеет большое значение для детей с соответствующими нарушениями. К тому же ГОМК способна нормализовать нарушенные при гипоксии некоторые виды обмена веществ в головном мозге и повысить его резистентность к гипоксии (см. гл. 5). Таким образом, назначение ГОМК ребенку, находящемуся в состоянии судорог, имеет многогранный эффект и облегчает его выхаживание.

Вводят ГОМК внутривенно медленно (!) (реже внутримышечно) в виде 20% раствора в дозе 100—150 мг/кг. Эффект развивается через 10—15 мин и длится 2—3 ч и дольше. К сожалению, фармакокинетика ГОМК у новорожденных пока не исследована, поэтому нет обоснованных рекомендаций режима ее повторных введений, необходимых для поддержания эффективных концентраций в плазме крови и тканях головного мозга.

Применяя ГОМК, надо иметь в виду, что, увеличивая поступление ионов калия в клетки, она приводит к возникновению гипокалиемии, отрицательно сказывающейся на функции сердца, нервно-мышечных синапсов, кишечника и пр. Для предотвращения названного осложнения одновременно с ГОМК надо вводить калия хлорид в дозе, составляющей 0,1 от весового количества ГОМК. При гипокалиемии ГОМК противопоказана.

Нейролептик дроперидол можно использовать как седативное, противорвотное средство и для потенцирования противосудорожного эф-

фекта. Вводят его внутривенно или внутримышечно в виде 0,25% раствора в дозе 0,1—0,2 мг/кг (т. е. 0,04—0,08 мл/кг). Дроперидол особенно хорош у детей с лихорадкой и нарушениями периферического кровообращения, в частности при спазме кожных сосудов. Противопоказан детям с гипотензией, поражениями сердца. Он, обладая аденолитическим действием, улучшает периферическое кровообращение, устраняя спазмы сосудов. В результате постепенно исчезают гипоксия тканей, метаболический ацидоз, увеличивается отдача тепла и снижается повышенная до фебрильных величин температура тела. Длительность эффекта дроперидола 2—4 ч (начало эффекта через 3—10 мин после введения и пик — через 30 мин). Метаболизируется в печени, выводится почками, а потому надо применять с осторожностью при тяжелых заболеваниях печени и почек.

На фоне дроперидола дозу ГОМК надо снизить до 50 мг/кг, так как он повышает реакцию на нее.

Фенобарбитал — барбитурат длительного действия. Его используют в неонатальном периоде по нескольким показаниям, из которых наиболее важны устранение судорог и активация обезвреживания билирубина в печени.

В гл. 10 рассмотрены фармакокинетика фенобарбитала и его применение у новорожденных с гипербилирубинемией. При названной патологии нет необходимости очень быстро создавать высокую концентрацию барбитурата в плазме крови. Для ликвидации же судорог ее нужно достигнуть как можно скорее. Вместе с тем концентрация фенобарбитала не должна быть слишком высокой, чтобы не привести к угнетению центров продолговатого мозга, в том числе дыхательного.

Фенобарбитал нарушает проведение импульсов как в самой ЦНС, так и из нее к периферическим тканям, в частности к скелетным мышцам. Связано это его действие с повышением активности ГАМК. Для подавления судорог в плазме крови новорожденных обычно создают его концентрацию, равную 15—20 мкг/мл (Poza L., 1987), но иногда этот эффект достигается от более высокой концентрации — 30 мкг/мл (Пиантер М. Дж. и др., 1988; Donn S. et al., 1985). Для получения сравнительно быстрого эффекта фенобарбитал вводят внутривенно, обычно в дозе 15—20 мг/(кг · сут) (Poza L., 1987). При этом через 5 мин возникает барбитемия около 25 мкг/мл, вызывающая противосудорожный эффект, который может сохраняться в течение 43 ч и более (иногда до 120).

S. Donn и соавт. (1985) вводили новорожденным с гипоксическими судорогами фенобарбитал в дозе 30 мг/кг в течение 15 мин. Через 2 ч в плазме крови была его концентрация $30 \pm 3,2$ мкг/мл. $T_{1/2}$ препарата составлял 148 ± 55 ч. Ни в одном случае эти авторы не отметили нарушения функции сердечно-сосудистой системы или дыхания. Однако в подавляющем большинстве случаев по неонатологии как нагрузочную называют дозу фенобарбитала 20 мг/кг, которую рекомендуют вводить в течение 15 мин внутривенно (Пиантер М. Дж. и др., 1988; Goldberg H., Yeh T., 1985; Volpe J., 1988; Young T., Mangum O., 1988).

Как только что было сказано, $T_{1/2}$ фенобарбитала очень велик. Поэтому отдельным больным достаточно одной его внутривенной инъекции, если за 2 сут исчезли причины, вызвавшие судороги. Но все же для поддержания терапевтического эффекта его назначают внутривенно или внутрь в дозе

3—4 мг/(кг · сут) в течение 5 дней (Пиантер М. Дж. и др., 1988; Gold F. et al., 1986; Pozo L., 1987).

Из желудочно-кишечного тракта фенобарбитал всасывается медленно. По наблюдениям Р. Aumard и соавт. (1980), после приема через рот 5 или 10 мг/кг максимальные концентрации в крови новорожденных (5 или 10 мг/л) достигаются лишь через 6 ч. Эти концентрации ниже противосудорожной, но они достаточны для успокоения возбужденного ребенка. Даже если возникает противосудорожный эффект, то через 5—6 ч, а это слишком поздно. В то же время за счет кумуляции препарата к концу первой недели жизни при ежедневных дозах фенобарбитала 5—10 мг/кг в крови ребенка может создаваться и терапевтическая концентрация препарата от 15 до 40 мкг/мл (Nahata M. et al., 1988). Однако, безусловно, более оправдано начинать лечение с указанной выше нагрузочной дозы и далее переходить на поддерживающую. М. Nahata и соавт. (1988) считают, что если у недоношенных детей поддерживающая доза может быть от 3,5 до 4,5 мг/(кг · сут), то у доношенных ее надо увеличить до 4—5 мг/(кг · сут). В исследованиях Н. Б. Богатыревой, проведенных в нашей клинике, показано, что ежедневно назначаемый фенобарбитал внутрь в дозе около 4—5 мг/(кг · сут) (без введения нагрузочной дозы) не создает в крови концентрации более 10 мкг/мл, а значит терапевтически малоэффективен.

В зарубежных руководствах по неонатологии и клинической фармакологии подчеркивается, что отсутствие или недостаточность клинического эффекта фенобарбитала требует мониторинга концентрации препарата в крови, ибо параметры его фармакокинетики у отдельных больных могут очень сильно варьировать.

Через рот назначают сам фенобарбитал, но для инъекций необходима его натриевая соль. Ее можно получить, добавив к взвеси фенобарбитала в дистиллированной воде (20 мг в 1 мл) натрия гидрокарбонат до растворения препарата. Приготовленный таким образом и простерилизованный раствор необходимо иметь наготове в каждом педиатрическом отделении, особенно в отделении интенсивной терапии новорожденных.

За последнее время появились сообщения о том, что фенобарбитал недостаточно эффективен, особенно у новорожденных детей с полифокальными клоническими и тоническими судорогами (наиболее опасными). Так, С. Van Orman, Н. Darwish (1985) оценили результаты применения фенобарбитала у новорожденных с 1977 по 1983 г. Они отметили, что положительный ответ был лишь у 33% детей после введения им адекватной ударной дозы фенобарбитала. И этот эффект существенно не улучшился после одновременного назначения детям дифенина.

Кроме того, имеется уже ряд сообщений о том, что введение фенобарбитала сопровождается увеличением числа внутрижелудочковых геморагий у новорожденных, которым его назначили с профилактической целью. Так, F. Porter и соавт. (1985) наблюдали 19 недоношенных новорожденных, масса тела при рождении 1058 ± 269 г, гестационный возраст $29,4 \pm 2,8$ нед, которым через 6 ч после рождения с профилактической целью вводили фенобарбитал в дозе 30 мг/кг, а затем поддерживающую дозу 1—1,5 мг/(кг · сут) в течение 72 ч. В плазме крови при этом была концентрация 21 мкг/мл. Фенобарбитал снизил двигательную активность детей, но повысилась частота внутрижелудочковых геморагий. К. Kuban

и соавт. (1986) наблюдал 280 недоношенных новорожденных (с массой тела меньше 1751 г), которых в связи с нарушениями дыхания подвергли эндотрахеальной интубации до 12 ч после рождения. До введения фенобарбитала ни у одного ребенка (с помощью эхолокации) не было выявлено внутричерепных геморрагий. После его введения отмечено увеличение частоты внутрижелудочковых и внутримозговых геморрагий по сравнению с контрольной группой.

Механизм этого явления пока неясен. Произведены попытки проанализировать его в эксперименте на животных, но пока безуспешно. Так, J. Coddard-Fiuegod, D. Armstrong (1987) щенятам в возрасте 24—72 ч внутривенно ввели фенобарбитал в дозе 20 мг/кг. Это снизило реакцию на сосудосуживающее вещество — фенилэфрин (мезатон) и частоту перивентрикулярных геморрагий.

В то же время антенатально поступающий фенобарбитал может снижать частоту внутрижелудочковых кровоизлияний. W. Raybign и соавт. (1988) 40 женщинам с угрозой преждевременных родов, беременных двойней, с 30 нед беременности давали внутрь фенобарбитал в дозе 90 мг в день. В среднем длительность назначения составила 8 дней с колебаниями у отдельных женщин от 1 до 47 дней. У всех детей женщин, получавших фенобарбитал более 5 дней и родивших ребенка на сроке гестации менее 34 нед, внутрижелудочковых кровоизлияний не диагностировано. Никто из 31 ребенка не умер, тогда как в рандомизированной контрольной группе умерло 2 детей и у двоих диагностированы внутрижелудочковые кровоизлияния. Концентрация фенобарбитала в пуповинной крови была аналогичной или чуть превышала уровень его в крови матери и колебалась от 5,42 до 12,8 мкг/мл, т. е. была меньше противосудорожной.

Д и ф е н и н — противосудорожное средство, и противосудорожный эффект у него небольшой. Поэтому сам он подавить уже возникшие судороги либо совсем не может, либо угнетает их неполностью. Вместе с тем он способствует противосудорожному действию других средств, в частности фенобарбитала, так как нормализует транспорт ионов натрия и калия через клеточные мембраны нейронов и нейроглии и снижает активность кальция. В итоге он и уменьшает готовность ЦНС к судорогам.

Назначают дифенин через рот, в дозе 5—10 мг/кг 1—2 раза в сутки, как правило, в сочетании с фенобарбиталом. Всасывается он медленно, максимальная концентрация в крови возникает лишь через 6—12 ч, метаболизируется печенью, период полувыведения 18—60 ч (Young T., Mangum O., 1988). Для получения более быстрого эффекта L. Pozo (1987) рекомендует вводить дифенин медленно внутривенно в нагрузочной дозе 15—20 мг/(кг · сут) в течение 30 мин. При этом сравнительно быстро в плазме крови возникает концентрация 25 мкг/мл, достаточная для устранения судорог (особенно на фоне фенобарбитала). Диапазон терапевтического уровня дифенина в плазме крови достаточно широк — 10—20 мкг/мл. Для поддержания его после использования нагрузочной дозы рекомендуют давать дифенин внутрь в суточной дозе 4—8 мг/кг, разделенной на 2 или 3 приема.

Следует отметить, что при гипербилирубинемии уменьшается связывание дифенина с белками в плазме крови, и свободная его фракция увеличивается с 8—10% до 20%. При этом влияние на ЦНС возрастает и могут возникнуть нежелательные эффекты, особенно при повторном введении

у недоношенных детей. У ребенка развиваются сонливость, летаргия, нистагм, гингивит, гипотония мышц, цианоз, персистирующая брадикардия (не реагирующая на введение атропина и тактильную стимуляцию), гипотензия, может появиться бигеминия, фибрилляция желудочков, предсердные экстрасистолы, остановка сердца (при быстром внутривенном введении), депрессия кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, мегалобластная анемия), токсические поражения печени и аллергические, токсико-аллергические реакции кожи (фотосенсибилизация, токсический эпидермонекролиз Лайла, скарлатиноподобные поражения), угнетение дыхания, кома. Кроме того, возможны гипертрихоз, увеличение лимфатических узлов, гипергликемия, гипоинсулинемия. Эти явления у недоношенного ребенка могут сохраняться несколько дней после отмены препарата (Wiryathian S. et al., 1982).

Заканчивая обсуждение лечения судорог у новорожденных, М. Дж. Пиантер и соавт. (1988) рекомендуют такую схему назначения противосудорожных препаратов у новорожденных (табл. 31).

Т а б л и ц а 31. Лечение судорог у новорожденных

Препараты	Нагрузочная доза, мг/кг	Поддерживающая доза мг/(кг · сут)	Максимальная терапевтическая концентрация в сыворотке крови, мг/л
Фенобарбитал	20 внутривенно	3,4 внутривенно или внутрь	40
Дифенин (фенитоин)	20 внутривенно	3,4 внутривенно	20
Гексамидин (примидон)	20, внутрь	15, внутрь	15
Сибазон (диазепам, седуксен, реланиум)	0,1 внутривенно		

Авторы советуют назначать препараты именно в такой последовательности, т. е. при неэффективности фенобарбитала назначать дифенин, а затем гексамидин. Сибазон (диазепам) в дополнение к терапии не используют из-за потенциальных осложнений или назначают однократно. В последние годы при стойком судорожном синдроме у детей в позднем неонатальном периоде и более старшего возраста изолированно или в сочетании с фенобарбиталом стали применять карбамазепин (финлепсин, тегретол), хотя фармакокинетика препарата в детском возрасте и не изучена.

У взрослых карбамазепин всасывается из желудочно-кишечного тракта медленно, и пик концентрации в плазме крови наблюдают лишь через 4—5 ч. Терапевтический уровень препарата в крови — 3—14 мкг/мл плазмы, хотя уже при концентрации 10 мкг/мл могут появляться токсические эффекты (анорексия, головокружение, головная боль, атаксия). В плазме

карбамазепин на 75% связывается с белками. Метаболизируется в печени медленно: период полуэлиминации из крови при первом введении препарата 25—65 ч, тогда как при повторных введениях — 12—17 ч. Лишь 3% препарата выводится с мочой в неизмененном виде, 70% — в виде метаболитов, 28—30% — с фекалиями в виде метаболитов. Рекомендуемая начальная доза детям 5 мг/(кг · сут), далее при недостаточном эффекте через каждые 5—7 дней дозу можно повышать до 10 и даже до 20 мг/(кг · сут). Суточную дозу делят на 4 приема после еды (Bednarczyk E. M. et al., 1990). Возможные побочные явления (встречаются редко): головокружения, сонливость или возбуждение, галлюцинации, усиление судорог; анорексия, тошнота, рвота; кожные сыпи, токсический эпидермонекролиз, многоформная эритема, синдром Стивенса — Джонсона; сердечная недостаточность и различные сердечные аритмии, усиление гипертонии или гипотонии, водная интоксикация и гипокальциемия; агранулоцитоз (6 случаев на 1 млн леченных) или апластическая анемия (2 случая на 1 млн леченных), тромбоцитопения; нарушение функции печени, лихорадка, озноб, нарушения зрения. Применение карбамазепина нельзя сочетать с назначением ингибиторов моноаминоксидазы, фуразолидоном.

Длительность противосудорожной терапии у детей пока обсуждается, но научно все же не определена. После кратковременных судорог в раннем неонатальном периоде она, вероятно, достаточна в течение 7—10 дней. Рецидивирующие судороги, позднее их появление (на 2-3-4-й неделе жизни) без видимых причин очень подозрительны как дебют эпилепсии. В этих случаях необходима ЭЭГ и при выявлении эпилептической активности противосудорожную терапию продолжают. Длительная терапия фенобарбиталом и/или дифенином провоцирует развитие рахита и требует раннего назначения витамина D. Мы наблюдали ребенка, у которого на 5-м году лечения дифенином и фенобарбиталом развились стойкая гипогликемия и гиперинсулинизм. Отмена фенобарбитала не изменила ситуацию, но отказ от дифенина привел к нормализации как уровня инсулина, так и концентрации глюкозы в крови с исчезновением и клиники гипогликемии.

Е. С. Бондаренко, Л. И. Быкова (1990), обсуждая лечение эпилептического синдрома у недоношенных детей первых месяцев жизни, отмечают, что изолированная терапия фенобарбиталом приводила к стойкому купированию судорог лишь у 28% больных, комбинация фенобарбитала с дифенином — у 2/3 детей. Авторы рекомендуют при резистентности судорожного синдрома к комбинации фенобарбитала с дифенином добавлять клоназепам (антэлепсин) или натрия вальпроат (депакин). С этим вряд ли можно согласиться, ибо принцип монотерапии судорожного синдрома и индивидуального подбора доз под контролем электроэнцефалограмм и изучения фармакокинетики препаратов здесь явно нарушен.

Наш опыт позволяет согласиться с тем, что при резистентных к терапии фенобарбиталом, дифенином и диазепамом судорогах в раннем неонатальном периоде можно успешно использовать лидокаин, который давно у взрослых и детей применяют для лечения эпилептического статуса. I. Hellstrom-Westas и соавт. (1988), рекомендациями которых мы пользовались, назначали лидокаин внутривенно в нагрузочной дозе 2 мг/кг и далее 6 мг/(кг · ч). Длительность лечения 1—3 дня. У 21 из 29 так леченных детей судороги прекратились через 15 мин и еще у 5 — через 30 мин после введения нагрузочной дозы. Все дети до начала терапии

лидокаином безуспешно получали фенobarбитал по общепринятой схеме, а часть из них диазепам. Кроме того, у детей с тяжелой асфиксией проводилась ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции, а также назначались фуросемид и бетаметазон. Лишь при продолжающихся судорогах назначали лидокаин. Наиболее частыми причинами судорог были асфиксия и внутричерепные кровоизлияния, менингит. Побочных эффектов лечения авторы не видели. Не отмечали их и мы при использовании лидокаина по указанной схеме.

При резистентных к обычной терапии судорогах у детей раннего неонатального периода не следует забывать и о возможности пиридоксинзависимых судорог и для диагноза *ex juvantibus* полезно ввести внутривенно или внутримышечно 50—100 мг витамина В₆. Побочных эффектов такой терапии не отмечено. Аномальная ЭЭГ нормализуется уже через 1 мин.

Магния сульфат иногда используют в качестве противосудорожного средства, особенно в том случае, когда у ребенка обнаружена гипомагниемия. Ион магния является антагонистом кальция и подавляет освобождение медиаторов нервных импульсов как в ЦНС, так и в нервномышечных синапсах. В эксперименте показана его способность устранять эффекты избыточных концентраций глутаминовой кислоты.

К сожалению, и у магния мала терапевтическая широта действия, и он может привести к нарушению дыхания. Поэтому к его применению у новорожденных, особенно у недоношенных, надо относиться с большой осторожностью, учитывая не достигшую еще достаточного уровня выделительную функцию почек.

Основным показанием к применению магния сульфата является гипомагниемия, а также судороги из-за отека головного мозга, гипертензия. Обычно препарат вводят внутримышечно в дозе 50 мг/(кг · сут) в виде 25% раствора по 0,2 мл/кг. G. Retzman и соавт. (1988) предпочитают вводить этот препарат (1% раствор) внутривенно капельно, с последующим переходом на поддерживающие дозы на протяжении нескольких недель.

При угнетении дыхания или ослаблении сократительной деятельности сердца ребенку необходимо ввести антагонист магния — кальций в виде 10% раствора кальция глюконата внутривенно, в дозе 1—2 мл/кг. Это устранит нежелательные эффекты магния, но, к сожалению, и терапевтический противосудорожный эффект.

Лекарственные средства, применяемые для устранения отека мозга (см. гл. 8). Набухание и отек мозга — закономерные проявления тяжелой асфиксии у доношенных детей — цитотоксические по своему патогенезу. В настоящее время наиболее закономерными считаются следующие изменения обмена веществ в мозге после перенесенной асфиксии: несмотря на увеличение притока глюкозы в мозг, активацию гликогенолиза и гликолиза, в самом мозге отмечается снижение уровня глюкозы (преобладание интенсивности утилизации над притоком), окислительного фосфорилирования, продукции АТФ и креатинфосфата. Столь же закономерно отмечаются увеличение в мозге продукции лактата, внутриклеточный ацидоз, накопление внеклеточного калия и внутриклеточно — кальция и натрия, перекисных соединений, свободнорадикальных ионов, «возбуждающих» аминокислот, в частности глутамата, а также аммиака (Volpe J., 1987).

Многими исследователями, в том числе и нашими сотрудниками

Д. А. Ходовым и Р. А. Жетишевым, выявлены и тяжелые нарушения мозгового кровообращения у детей, родившихся в тяжелой асфиксии: повышение сопротивления сосудов мозга, ухудшение притока и оттока крови из черепа, повышение внутричерепного давления и снижение интенсивности мозгового кровотока. Принципиально важным является нарушение ауторегуляции мозгового кровотока у всех детей, родившихся в асфиксии, и отсюда очень выраженная зависимость интенсивности мозгового кровотока от состояния системного кровотока. В связи с этим отметим два обстоятельства, наблюдавшиеся у детей, родившихся в тяжелой асфиксии: 1) снижение сердечного выброса и объема циркулирующей крови, артериальная гипотония; 2) неадекватно активная секреция антидиуретического гормона (по данным М. Speeg и соавт., 1984, плазменный уровень аргинин-вазопрессина у детей, родившихся в тяжелой асфиксии, в первый день жизни в 75 раз, а на второй — в 15 раз больше, чем у здоровых детей соответствующего возраста), что может привести к избыточной задержке жидкости, гипонатриемии, гипоосмолярности крови.

Имеется стадийность задержки жидкости в мозге после перенесенной асфиксии: в первый час жизни из-за цитотоксического действия развивается внутриклеточный отек, наиболее быстро в клетках нейроглии (астроцитах), затем возникает вазогенный отек из-за повреждения сосудистой стенки, т. е. гематоэнцефалического барьера. При этом происходит плазморрагия — увеличение количества внеклеточной жидкости в мозге, что повышает сопротивление в сосудах мозга, увеличивает количество крови в мозге, нарушает гемодинамику.

Начиная со 2-го часа жизни, в связи как с описанными выше нарушениями обмена веществ в нейронах, прогрессирующим расстройством ассенизационной функции нейроглии по «очищению» нейронов от токсических, недоокисленных продуктов, так и с нарушениями гемодинамики мозга, реологии крови, еще больше ухудшается поступление кислорода в нейроны, нарастают дистрофические процессы в нейронах и начинаются внутриклеточное накопление жидкости, отек нейронов. Это набухание мозга доминирует на протяжении последующих 24—36 ч, а далее вновь может преобладать процесс внеклеточного накопления жидкости из-за развития перифокального воспаления при массивной гибели нейронов.

Принципиально важно подчеркнуть, что выше изложена схема и у отдельных детей могут доминировать либо ликворная гипертензия и внеклеточное накопление жидкости в мозге, либо энергетический дефицит и набухание нейронов. Клинически различить отек и набухание мозга невозможно. Клиника набухания-отека мозга у новорожденных в данной книге нами не приводится, ибо неоднократно описана в литературе, в том числе и нами (Шабалов Н. П. и др., 1990).

Из изложенного ясно, что основными в лечении отека мозга являются мероприятия, направленные на патогенетические механизмы его развития, предотвращающие его прогрессирование. Лечить «изолированно мозг» невозможно. Такими мероприятиями должны быть: 1) скорейшее восстановление нормальной проходимости дыхательных путей и адекватная вентиляция легких — ИВЛ в режиме создания гипокапнии для ограничения мозгового кровотока, но без гипероксемии; 2) поддержание адекватной перфузии мозга за счет предупреждения как системной (артериальной) гипотензии, так и гипертензии, полицитемии и гипервязкости крови, гипер-

волемии, в частности за счет перегрузки сосудистого русла жидкостью; 3) краниocereбральная гипотермия; 4) охранительный режим (профилактика охлаждения, инфицирования, излишних травмирующих и раздражающих влияний внешней среды); 5) коррекция патологического ацидоза, профилактика и лечение гипогликемий, гипокальциемий, гипомагниемий и др. Таким образом, в лечении детей с отеком мозга главное — общие мероприятия, ликвидирующие условия для прогрессирования процесса. Индивидуализация терапии в связи с особенностями центральной и мозговой гемодинамики, состояния основных показателей обмена веществ, как до начала, так и в процессе лечения, наряду с вышеперечисленными принципами — «золотое правило» лечения детей с тяжелой асфиксией, в том числе и с отеком мозга.

Фармакотерапия при лечении детей с отеком мозга может быть следующей: 1) осмотически активные вещества; 2) гормонотерапия-дексаметазон; 3) пирacetам (ноотропил); 4) высокие дозы барбитуратов; 5) опиатные антагонисты; 6) антикальциевые препараты; 7) салуретики.

Гиперосмолярные вещества показаны лишь в первый час (!) после рождения (пока не развилась II, вазогенная, фаза отека мозга, характеризующаяся повреждением ГЭБ), а по показаниям — и с середины 2-х суток. В качестве их используют концентрированную плазму, маннитол, сорбитол. Рациональность применения плазмы обусловлена и влиянием ее на гемостаз с компенсацией нередко недостающих у детей с тяжелой асфиксией плазменных факторов свертывания крови и антисвертывающих, фибринолитических факторов. 10% раствор альбумина применять нерационально из-за обилия в нем натрия и быстрого прохождения альбумина во внеклеточное пространство. Опасность назначения гипертонических растворов глюкозы и сорбитола обусловлена «феноменом отдачи», когда не утилизируемая их часть проникает в клетки, повышая в них осмотическое давление и поступление воды в мозговую ткань. 20% раствор глюкозы при лечении новорожденных с асфиксией лучше вообще не применять. В отношении же сорбитола вопрос пока остается открытым, но инструментально подтвержденных, хорошо клинически обсужденных данных о применении его при отеке мозга у новорожденных в литературе нам найти не удалось. О пользе манитола при лечении новорожденных с отеком мозга существуют противоречивые сведения: одни авторы приводят четкие клинико-лабораторные доказательства его полезности при отеке мозга после асфиксии у новорожденных (Marchal C. et al., 1974; Levene M. et al., 1985), другие этого эффекта не находили (Volpe J., 1987). Одним из аргументов против назначения гиперосмолярных растворов является то, что они повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера, который у детей с тяжелой асфиксией и так уже поврежден. Однако в последние годы все больше появляется сведений, что гиперосмолярные вещества в малых дозах (например, маннитол в дозе 0,25 г/кг на инфузию) даже стимулируют, улучшают функцию эндотелия мозговых капилляров и астроцитов. Значит, гиперосмолярные агенты надо вводить лишь по показаниям и желателно лишь сразу после рождения или затем не ранее середины 2-х суток.

Любая инфузионная терапия детям, родившимся в асфиксии, должна проводиться медленно, капельно (за исключением случаев шока), избегая гипертензии, перегрузочной полицитемии, что может существенно ухуд-

шить мозговой кровотока (интенсивность его определяется разницей между внутричерепным и центральным АД), усилить отек-набухание мозга.

Гормональная терапия. При шоке показаны для подъема АД гидрокортизон, солукортэф, преднизолон. Для стабилизации отека мозга как такового, т. е. клеточного эффекта глюкокортикоидов, назначают дексаметазон (0,5 мг/кг однократно).

J. Volpe (1987) подчеркивает, что убедительных доказательств пользы для новорожденного с отеком мозга такого лечения в литературе не представлено, хотя побочные эффекты известны.

Пирацетам (см. ниже). Нашим аспирантом Р. А. Жетищевым при изучении мозгового кровотока и внутричерепного давления показано, что внутривенное введение пирацетама в дозе 50 мг/кг в первые сутки жизни детям, перенесшим асфиксию, способствует нормализации мозгового кровообращения и внутричерепного давления.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что парентеральное введение фенбарбитала в дозе 10 мг/кг дважды (в первые же часы после рождения и повторно через 12—24 ч) достоверно улучшает резистентность нейронов к гипоксии и «неврологический выход», т. е. уменьшает тяжесть неврологических отдаленных осложнений (см. гл. 5).

Подробные сведения об *опиатных антагонистах, антикальциевых препаратах и мочегонных* см. в соответствующих разделах книги. Здесь же упомянем, что польза от блокаторов кальциевых каналов у новорожденных с тяжелой асфиксией в литературе считается недоказанной, и их не следует рутинно использовать для лечения таких новорожденных. Вероятно, их положительный эффект ограничен первым часом жизни, а после того, как внутриклеточный кальций уже вызвал повреждение клетки, введение блокаторов кальциевых каналов уже запоздало и бесполезно.

Реаниматологи считают, что салуретики у новорожденных с тяжелой асфиксией целесообразно начинать назначать не ранее середины 2-х суток жизни в связи как с малой эффективностью их в первый день жизни, так и с доминированием в этот период набухания мозга, при котором они могут быть даже вредны. Кроме того, при синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона и гипонатриемии салуретики также могут усугубить ситуацию, усилить гипонатриемию.

Лекарственные средства, применяемые при синдроме повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Для этой цели назначают практически те же препараты, что и для устранения судорог. В зависимости от степени выраженности явлений их применяют либо внутрь (в более легких случаях), либо парентерально (внутримышечно) при необходимости получить более быстрый и выраженный эффект. Дозы препаратов либо равны противосудорожным, либо несколько уменьшены. Необходимость терапии синдрома повышенной нервной возбудимости обусловлена тем, что нарушения коммуникабельности, повышенный мышечный тонус у таких детей способствуют задержкам или нарушениям возрастного нервно-психического развития. Н. В. Богатырева сравнила 2 рандомизированные группы детей, имевших в периоде новорожденности стойкий синдром гипервозбудимости. Одна группа получала седативную терапию (основа ее фенбарбитал и/или пирацетам), а другая группа — нет. В работе

убедительно показано, что в возрасте 1—3 лет процент детей с задержками развития, психо-неврологическими отклонениями был достоверно ниже в 1-й группе. Ею отмечено также, что пираретам в суточной дозе 200—240 мг/кг (внутри 4 раза в день) лучше нормализовал мышечный тонус, чем фенобарбитал. Терапевтическая концентрация пираретама в сыворотке крови у новорожденных и детей первых месяцев жизни составляла 25—35 мг/л.

Помимо фенобарбитала и пираретама, при синдроме повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и высоком мышечном тоне используют и другие препараты, не применяющиеся для лечения судорог: мидокалм, амизил, метамизил, хлордиазепоксид (элениум), аминазин.

Мидокалм — центрально действующий препарат, нарушающий проведение импульсов в полисинаптических путях. Преимущественно влияя на каудальную часть ретикулярной формации, он подавляет мышечную ригидность и в меньшей степени — спастичность. Снижая тонус мышц, мидокалм облегчает осуществление рефлекторных движений и их тренировку, а затормаживая определенные структуры нижних отделов ствола — улучшает возможность осуществления произвольных движений. Применение мидокалма уменьшает патологический мышечный гипертонус. К. А. Семенова, Н. М. Махмудова (1979) подчеркивают, что у детей, угрожаемых по детскому церебральному параличу, мидокалм применяют как профилактическое средство, подавляющее деятельность тех структур ствола, патологическая активность которых, с одной стороны, могла вызвать грубую патологию тонуса, а с другой — затормозить формирование центральных структур двигательного анализатора и процесс развития больших полушарий. Отсюда при лечении им развитие больших полушарий может идти правильнее и быстрее. Вводят мидокалм внутримышечно 1 раз в день по 0,05—0,1 мл 10% раствора. Внутри назначают по 0,005 г — в начале 1 раз в день за 30 мин до массажа, далее дозу постепенно повышают у доношенных новорожденных до 0,01 г 2 раза в день в течение месяца. При двойной гемиплегии, двойном атетозе, спастической диплегии К. А. Семенова, Н. М. Махмудова (1979) рекомендуют применять мидокалм длительно по $\frac{1}{2}$ таблетки (таблетка — по 0,05 г) 2 раза в день 2—3 мес. Они указывают, что дозу препарата надо перед отменой постепенно уменьшать на протяжении 10—12 дней, ибо в противном случае могут развиваться судорожные приступы.

Амизил — центральный м-холинолитик, обладающий умеренной спазмолитической способностью и усиливающий центральные эффекты барбитуратов и других веществ. Назначают амизил новорожденным с повышенной возбудимостью ЦНС, особенно отделов, регулирующих активность парасимпатической вегетативной нервной системы, что проявляется периодически возникающими приступами брадикардии, спазмами гладких мышц. Вводят амизил через рот 1 либо 2 раза в день по 0,0001 г, увеличивая в дальнейшем разовую дозу до 0,0002 г.

Хлордиазепоксид (элениум), как и сибазон (диазепам), относится к производным бензодиазепинов. Его преимущественно назначают внутрь при менее выраженном возбуждении ЦНС, но у детей старше месяца. У новорожденных его применять не следует, так как у них он

медленно биотрансформируется и может кумулироваться (Bednarczyk E. et al., 1990). В США парентеральное введение элениума считается противопоказанным детям до 12 лет.

Сибазон (диазепам, седуксен, реланиум) в качестве успокаивающего средства можно назначать внутрь по 0,1—0,2 мг/кг 3 раза в день. Эффект наступает через 30—60 мин и длится 3 ч (до 90 ч при недостаточности печени и почек). Если ребенку предстоит болезненная процедура, то сибазон в дозе 0,1 мг/кг вводят вместе с анальгетиками, происходит потенцирование анальгетического эффекта.

Аминазин относится к числу нейролептиков, интенсивно угнетающих ЦНС, блокируя постсинаптические адрено- и допаминовые рецепторы мозга, но, наряду с этим, он может повышать активность некоторых структур головного мозга (вероятно, в результате их растормаживания) и этим облегчает возникновение судорог. Поэтому при готовности к ним, и тем более при наличии судорог, один аминазин назначать нельзя. Его можно вводить лишь вместе с другими противосудорожными средствами (фенобарбиталом, диазепамом). Все же аминазин, понижая окислительные процессы в тканях (в том числе в головном мозге), снижает их потребность в кислороде. Этим он способствует выживанию в условиях гипоксии, предотвращает развитие отека головного мозга, являющегося одной из причин судорог.

Вводят аминазин внутримышечно по 0,25 мг/кг 2—3 раза в день. Поскольку медицинской промышленностью выпускается концентрированный, неудобный для введения новорожденным раствор (2,5%), его надо предварительно развести в 10 раз (ампулу в 10 мл 0,5% раствора новокаина). Приготовленный раствор, в 1 мл которого содержится 2,5 мг аминазина, вводят новорожденным по 0,1 мл/кг. Успокоение наступает через 20—40 мин и длится 4—6 ч. В плазме крови 91—99% препарата связано с белками. Следует отметить, что аминазин, как и другие производные фенотиазина, способен углублять сон, снижать двигательную активность и способствовать возникновению экстрапирамидных симптомов, тахикардии или асистолии, а также центрального или обструктивного апноэ у детей. Так, А. Kahn и соавт. (1985) наблюдали 4 детей 11—19-недельного возраста, которым в течение одного дня назначали аминазин в дозе 1 мг/кг. Ночью, после приема препарата, у детей увеличилась продолжительность сна, снизилось число пробуждений, снизилась общая двигательная активность. На следующую ночь повысилась частота центральных апноэ, возникло по нескольку приступов обструктивного апноэ (длительностью около 4 с), с замедлением сокращений сердца и снижением P_{O_2} в крови. Поскольку внезапные апноэ связаны с опасностью СВС детей, названные авторы вполне обоснованно считают, что детям до года производные фенотиазина можно назначать только по строгим показаниям. Видимо, новорожденным эти препараты лучше не назначать совсем.

Лекарственные средства, применяемые при болевом синдроме. Новорожденные дети, как и все люди, могут испытывать боль. Между тем их нередко подвергают болезненным процедурам без применения обезболивающих средств. Интенсивная боль вызывает состояние стресса, приводящее к выбросу гормонов из коркового и мозгового слоев надпочечников, учащению сердечных сокращений, повышению артериального давления,

снижению насыщенности крови кислородом, изменению метаболизма (интенсификации катаболизма белков, мобилизации и расходованию гликогена, жира, АТФ), дисбалансу электролитов, нарушениям иммунной функции и пр. Все это сказывается на неврологическом статусе и поведении ребенка как в период новорожденности, так и в последующие периоды жизни. Устранение боли у новорожденных снижает их морбидность и летальность.

Кроме того, ряд манипуляций, производимых у новорожденных (рентгенологические исследования, ангиография, катетеризация сосудов и пр.), требуют спокойного состояния ребенка.

В качестве *наркотических анальгетиков* у новорожденных в основном применяют фентанил, промедол и крайне редко — морфин. Обезболивающий эффект этих средств является следствием их воздействия на опиатные рецепторы. Различают несколько групп опиатных рецепторов, активация которых приводит к появлению разных эффектов.

Фентанил — очень активный анальгетик, в 100 раз сильнее морфина. Вместе с тем он предупреждает возникновение изменений системной и легочной гемодинамики, предупреждает биохимические и гормональные реакции на боль (Yaster M., Deshpande J., 1988), немного снижает внутричерепное давление (Friesen R. et al., 1987). Его введение улучшает прогноз у детей, перенесших перевязку артериального протока (Yaster M., 1987).

Фентанил вводят внутривенно медленно, это позволяет получить быстрый эффект и предотвратить возникновение нежелательных эффектов (см. ниже). Препарат хорошо растворяется в липидах, поэтому легко проникает через гематоэнцефалический барьер и быстро вызывает анальгетический эффект (в течение нескольких минут). Так же легко он проникает и в другие ткани, задерживается в них, поэтому его период полуэлиминации у новорожденных 233 ± 137 мин (Johnson K. et al., 1984). Повторное введение может привести к кумуляции препарата и к угнетению дыхания. Клиренс фентанила у отдельных новорожденных очень variabelен, и длительность анальгезии $1-1\frac{1}{2}$ ч.

Начальная доза фентанила для новорожденного $1-2$ мкг/кг, ее можно увеличивать, добавляя по $2,5$ мкг/кг, проводя индивидуальное «титрование» дозы, так как нет двух детей, одинаково реагирующих на одну и ту же дозу как этого, так и других наркотических анальгетиков (а также вообще всех нейротропных средств). M. Yaster (1978) называет оптимальную (суммарную) дозу фентанила для новорожденного $12,5$ мкг/кг. Она вызывает хорошую степень обезболивания без изменений частоты сокращений сердца, АД, МОК. Длительность анальгезии от этой дозы — 90 мин, от дозы 10 мкг/кг — 75 мин. Повторные введения возможны каждые $2-4$ ч (Young T., Mangum O., 1988).

Основными осложнениями от высоких доз ($0,005-0,01$ мг/кг) фентанила являются угнетение дыхания и ригидность мышц грудной клетки. Кроме того, могут быть судороги, гипотензия, брадикардия, возникающие либо от высоких доз, либо от сравнительно небольших (несколько больше 5 мкг/кг), но введенных быстро.

Для устранения угнетения дыхания используют антагонисты опиатов — **наллоксон** или **налорфин** внутривенно. Для этого ампульный $0,5\%$ раствор налорфина разводят изотоническим раствором натрия

хлорида в 10 раз, после чего полученный 0,05% раствор вводят по 0,2—0,5 мл. Выпускают специально для новорожденных 0,05% раствор, его не надо предварительно разводить. Восстановление глубины и частоты дыхания от адекватной дозы препарата произойдет в течение 1—2 мин, но при этом исчезнет или резко уменьшится анальгетический эффект. Налорфин, в отличие от налоксона, вызывает небольшой анальгетический эффект, поскольку налорфин является частичным антагонистом опиатов и сам способен вызывать свойственные им эффекты, хотя и менее выраженные. Доза избирательного антагониста опиатов налоксона (наркана) в 10 раз меньше, чем налорфина. В вену пуповины налоксон вводят в дозе 0,01 мг/кг; ее можно повторять каждые 3 мин, но не более 3 раз. Начало эффекта налоксона — через 1—2 мин после внутривенного введения. Период полуэлиминации у взрослых 30—90 мин, у новорожденных — 3 ч (Bednarczyk E. et al., 1990). Длительность эффекта — около 45 мин. Побочные эффекты: тахикардия, повышение артериального давления, тахипноэ, тремор, потливость. Для новорожденных используют ампульный препарат налоксона, содержащий 0,02 мг в 1 мл. Оба препарата эффективны и при передозировке фентанила (но не барбитуратов). Для профилактики или устранения ригидности скелетных мышц грудной клетки, нарушающей нормальную вентиляцию легких, применяют миорелаксанты типа ардуана.

Ардуан — миорелаксант, близкий по действию к панкурония бромиду, назначают для устранения и профилактики ригидности мышц (скелетных), нарушающей нормальную вентиляцию легких, включая ИВЛ. Вводят его внутривенно, начальная доза — 0,02 мг/кг, поддерживающая (1 раз в 50—60 мин) — 0,03—0,09 мг/кг. При введении препарата возможны нежелательные эффекты: тахикардия, подъем артериального давления или коллапс, остановка дыхания. Последний эффект особенно част при одновременном введении новорожденным аминогликозидных антибиотиков.

Промедол от других наркотических анальгетиков отличается меньшим угнетающим влиянием на дыхание и меньшей способностью вызывать у детей судороги, а также наличием спазмолитического действия на гладкую мускулатуру. Вводят его при интенсивных болях и через рот, и парентерально (внутримышечно, подкожно) в виде 1% раствора по 0,05—0,1 мл (т. е. по 0,5—1 мг) на прием.

Поскольку период полувыведения промедола из организма новорожденного ребенка равен $22,7 \pm 3,2$ ч (Nation R., 1980), то повторные введения его можно делать лишь 1 раз в сутки, иначе может произойти кумуляция препарата, особенно у недоношенных детей и детей с малой массой тела при рождении, и тогда все-таки может возникнуть угнетение дыхания. Для того, чтобы устранить такое осложнение, надо ввести антагонист наркотических анальгетиков — налорфин (см. выше).

Морфин — более слабый анальгетик, чем фентанил; он сильнее угнетает дыхание у новорожденных, особенно в первые 3 дня жизни. Поэтому в неонатологии он используется крайне редко.

A. Lynn, J. Slattery (1987) применили морфин у детей в возрасте от 1 дня жизни до 10 нед. Всем им производили инфузию препарата в дозе от 20 до 100 мкг/(кг · ч). У всех детей была ИВЛ. Эти авторы обнаружили, что у новорожденных $2,14 \pm 0,9$ дня клиренс морфина $6,29 \pm 2,19$ мл/кг,

это примерно $\frac{1}{3}$ от его клиренса у детей в возрасте 29—65 дней — $23,8 \pm 13,5$ мл/(кг · ч), приближающегося к таковому взрослых. Период его полувыведения у новорожденных детей — 4—9 ч. У эуволемических детей морфин мало влияет на гемодинамику, хотя (из-за освобождения гистамина) и расширяет периферические сосуды. У детей же с гиповолеимией или при одновременном назначении бензодиазепинов может существенно снизить АД (Yaster M., Deshpande J., 1988). Рекомендуемая разовая доза морфина — 0,05—0,2 мг/кг, медленно внутривенно, подкожно или внутримышечно (или постоянная инфузия 10—15 мкг/(кг · ч)). Морфин применяют крайне редко у новорожденных в России, в основном у детей, находящихся на ИВЛ.

При применении наркотических анальгетиков необходимо постоянно контролировать насыщение артериальной крови кислородом, чтобы не упустить момент нарушения вентиляции легких и возникновения гипоксии (Brett C., 1987). Из других осложнений, вызываемых морфином, следует упомянуть илеус, задержку мочеотделения (результат повышения секреции вазопрессина).

Анальгин — *ненаркотический анальгетик*, вызывает меньшее обезболивание, преимущественно при наличии воспалительного процесса. Для получения анальгетического эффекта его вводят внутримышечно в виде 50% раствора по 15—25 мг, т. е. по 0,03—0,05 мл. Поскольку вводить такие количества неудобно, то перед употреблением ампульный раствор можно развести в 10 раз изотоническим раствором натрия хлорида и вводить полученный раствор по 0,3—0,5 мл.

При очень тяжелых, непереносимых болях можно создать у ребенка *нейролептаналгезию*. Для этого внутривенно вводят 0,25% раствор дроперидола в дозе 0,3—0,5 мг/кг, и 0,005% раствор фентанила в дозе 0,0025 мг/кг. Высчитанные для данного ребенка дозы растворяют в 10 мл 5—10% раствора глюкозы и вводят очень медленно внутривенно. Введение этой смеси на несколько часов подавляет боли и вызывает выраженное угнетение ЦНС, в том числе ликвидирует и судороги, если они были у ребенка. Однако создание нейролептаналгезии имеет опасности, так как у некоторых детей при этом происходит угнетение дыхания. Приступать к ее созданию можно лишь в том случае, если на отделении есть антагонист наркотических анальгетиков налорфин (см. выше). Здесь уместно отметить экспериментальные данные о том, что его введение восстанавливает дыхание, но не устранит противосудорожный эффект нейролептаналгезии (Ротледер А. М., 1978).

Средства, применяемые при параличах и парезах. Для этой цели назначают вещества, облегчающие передачу импульсов как в центральных, так и в периферических (нервно-мышечных) синапсах.

Поскольку передача импульсов с двигательных нервов на скелетные мышцы осуществляется с помощью ацетилхолина, то в основном для этой цели используют *холиносенсибилизирующие средства*. К ним относят прозерин, галантамин, оксазил и др.

Все названные препараты обладают способностью (в разной степени): а) увеличивать освобождение ацетилхолина в момент поступления импульса; б) угнетать ацетилхолинэстеразу (поэтому их еще называют антихолинэстеразными), инактивирующую ацетилхолин в синапсе, что приво-

дит к увеличению его концентрации в последнем; в) повышать чувствительность холинорецептора к ацетилхолину. В итоге названных механизмов на фоне холиносенсibiliзирующих средств усиливается проведение даже очень слабого импульса.

Хотя механизм действия названных препаратов однотипный (с той только разницей, что перечисленные механизмы играют несколько неодинаковую роль в активности отдельных веществ), все же между ними есть различия, преимущественно связанные с особенностями их структуры.

Галантамин (инвалин) — алкалоид, получаемый из клубней некоторых подснежников, является третичным амином, т. е. содержит в своей структуре трехвалентный азот. В жидких средах человеческого организма он не диссоциирует и остается в виде целой молекулы, хорошо растворяющейся в липидах и потому легко проникающей во все ткани, в том числе и в ЦНС.

Прозерин и **оксазил** — синтетические препараты. В прозерине одна, а в оксазиле 2 четвертичные аминные группы. В их структуре содержится пентавалентный азот, четыре из этих валентностей прочно фиксированы (отсюда название — четвертичный азот), а одна валентность в жидких средах организма диссоциирует, в результате молекула превращается в катион, утрачивающий способность растворяться в липидах, что затрудняет их проникновение в ткани, в том числе через гематоэнцефалический барьер в мозг. Особенно ограничено попадание в мозг оксазила, имеющего в своей структуре 2 четвертичных азота.

Эти различия в препаратах имеют существенное значение для получения терапевтического эффекта и их применения у детей. Галантамин, легко проникающий в ЦНС, облегчает проведение импульсов как в структурах головного (и спинного) мозга, так и в периферических нервно-мышечных синапсах. Прозерин же и особенно оксазил преимущественно действуют в нервно-мышечных синапсах, мало влияя на ЦНС.

Таким образом, если у ребенка диагностированы нарушения проведения импульсов в ЦНС (и в периферических синапсах), то ему надо назначать галантамин. Если же у него только нервно-мышечная патология, то предпочтение следует отдать оксазилу или прозерину.

Галантамин вводят в виде 0,5% раствора под кожу или внутримышечно по 0,18 мг/(кг · сут). Прозерин вводят в виде 0,05% раствора по 0,04—0,08 мг/кг внутримышечно (2—3 раза в сутки). Оксазил назначают через рот 1 раз в сутки в дозе 0,0001—0,0002 г. При передозировке названных препаратов у ребенка могут развиваться брадикардия, сердечные аритмии, брадипноэ, тремор, миоз, артериальная гипотензия, бронхоспазм, мышечная гипотония, срыгивания, слюнотечение, рвота, понос, потливость. Для их устранения необходимо назначить **атропина сульфат** в виде 0,1% раствора в дозе 0,018 мг/кг (на прием).

Помимо холиносенсibiliзирующих средств, для ликвидации парезов иногда назначают **дибазол**. Это — производное бензимидазола, в основном применяемое в качестве сосудорасширяющего средства. Отмечена, однако, его способность восстанавливать проведение нервных импульсов, а потому способствовать ликвидации парезов. Механизм этого действия пока неизвестен, и доказательных клинических исследований (с необходимым контролем) о его эффективности при параличах и парезах у ново-

рожденных тоже пока нет. Тем не менее, учитывая результаты его применения у взрослых, дибазол назначают и новорожденным через рот по 0,5—1 мг 1 раз в день на протяжении 3—4 нед.

Лекарственные средства, применяемые для устранения срыгиваний, рвоты. Дискинезии желудка у новорожденных могут быть следствием разных причин, в том числе следствием повышенной возбудимости рвотного центра из-за нарушений мозгового кровообращения и пр., а также из-за пилороспазма.

Аминазин — адрено- и дофаминолитический препарат, эффективно устраняет пилороспазм. В раннем онтогенезе сокращения пилорического сфинктера регулируются катехоламинами и осуществляются за счет активации адренорецепторов (у старших детей и взрослых этот сфинктер регулируется парасимпатическими нервами посредством возбуждения м-холинорецепторов). Способ введения и дозы аминазина см. на стр. 178. Аминазин обладает и противорвотным свойством, так как блокирует дофаминовые рецепторы триггерной (хемочувствительной) зоны продолговатого мозга, с которой возбуждение поступает к рвотному центру. Более выраженное влияние на эту зону оказывает нейролептик дроперидол, обладающий большим дофаминолитическим свойством. Нередко используют такую микстуру: 2,5% раствора аминазина 1 мл; 2,5% раствора пипольфена 1 мл; 0,25% раствора дроперидола 1 мл; 0,25% раствора новокаина 100 мл. Назначают по 1 чайной ложке 3—4 раза в день сразу после еды.

Следует подчеркнуть, что в последнее время установлена более низкая, по сравнению с данными прошлых лет, частота пилороспазма как причины рвот и срыгиваний у новорожденных. Ведущей их причиной у новорожденных считают желудочно-пищеводный рефлюкс, возникающий вследствие перинатальных поражений мозга, чаще гипоксически-травматических, приводящих к расслаблению (ахалазии) пищеводно-желудочного сфинктера. Эффективными мероприятиями для борьбы с этим рефлюксом являются положение ребенка в кровати на животе, частые кормления более малыми порциями. На животе он должен лежать большую часть дня. При этом основные усилия медикаментозной терапии направляются на лечение энцефалопатии (ноотропные и другие препараты, парентеральное назначение витаминов В₁ и В₆), а с начала 80-х годов для борьбы с рефлюксом стали использовать и метоклопрамид.

Метоклопрамид (церукал, реглан) характеризуется отчетливым дофаминолитическим действием, но меньшим, по сравнению с аминазином, проникновением в головной мозг и поэтому меньшим угнетением ЦНС. Кроме того, он обладает холинопозитивным свойством и в связи с этим повышает тонус нижнего сфинктера пищевода. Последнее имеет большое значение для предотвращения регургитации и срыгиваний. По этой же причине он ускоряет опорожнение желудка и стимулирует перистальтику кишечника. Снижение остаточного объема в желудке способствует высасыванию ребенком большего объема молока, что ускоряет прибавку массы тела.

Разовую дозу церукала (0,125 мг/кг) либо вводят медленно внутривенно или внутримышечно, либо назначают внутрь. Препарат дают 3—4 раза в день перед едой (за 30 мин). Начало эффекта после приема церукала внутрь отмечают через 30—60 мин, длительность — около 2 ч.

Побочные явления зависят от длительности лечения. При передозировке препарата или после длительного лечения могут развиваться экстрапиримидные расстройства (возбуждение, расстройство сна, дискинезии). Следует отметить работу N. Machida и соавт. (1988), которые провели двойное слепое рандомизированное испытание эффективности метоклопрамида для лечения детей первых месяцев жизни с желудочно-пищеводным рефлюксом. По мнению авторов, никакого положительного эффекта лечения не было. И, более того, в группе леченных церукалом детей были большая частота рефлюкс-эпизодов и более длительное течение каждого из них. Авторы рекомендуют пересмотреть вопрос о целесообразности лечения желудочно-пищеводного рефлюкса метоклопрамидом.

м-Холинолитические средства — атропин и метацин — у новорожденных детей менее эффективны, чем у детей старшего возраста, хотя их иногда и назначают. Атропин — третичный амин, легко проникает в ЦНС и способствует устранению и чрезмерного в ней возбуждения, и спазма гладких мышц. Метацин — четвертичное соединение.

У новорожденных детей, в отличие от старших детей и взрослых, атропин способен угнетать ЦНС, в том числе структуры мозга, регулирующие дыхание. Метацин такого угнетения не вызывает, поэтому новорожденным предпочтительнее назначать его.

Дозировку атропина см. на стр. 182. Метацин назначают в виде 0,1% раствора, в дозе 0,018 мг/кг (0,018 мл/кг) внутримышечно или подкожно, можно и через рот по 0,0001 г 1 раз в день.

Лекарственные средства, улучшающие трофические процессы в головном мозге. Ноотропные средства (средства, действие которых направлено на мышление, от греч. ноос — мышление, тропос — направление). Ноотропные средства все шире входят в медицинскую практику. Преимущественно они являются синтетическими аналогами биологически активных соединений, принимающих участие в обмене веществ нервной ткани и в передаче возбуждения. Обладая сходством в структуре с биологически активными веществами, ноотропные средства воздействуют на метаболизм головного мозга, активируют энергетический обмен. Они способствуют захвату и утилизации глюкозы мозговой тканью, утилизации кислорода, образованию и обороту фосфорсодержащих макроэргов (АТФ, креатинфосфат), синтезу РНК и белка, внедрению фосфата в фосфолипиды мембран нейронов и глиальных клеток. Ноотропы уменьшают нарушения обмена веществ мозга во время стрессорных ситуаций и способствуют его восстановлению. Так, в эксперименте показано, что при гипоксии мозговая ткань теряет дофамин (следствие перекисидации фосфолипидов мембран), восстановление его уровня происходит лишь через 110 ч. Ноотропы в сравнительно высоких дозах защищают от этого повреждения, а в меньших дозах ускоряют только процесс восстановления уровня дофамина. Прямо на процессы аминергического возбуждения, а также на мозговую кровоток, ноотропы не влияют, но косвенно (изменяя метаболизм мозга) улучшают в нем регионарный кровоток, т. е. они обладают способностью мобилизовать экономный обмен мозга, необходимый для поддержания его функции в стресс-ситуациях, а также повышают резистентность мозга к повреждающим воздействиям (Schmidt J., 1985). Механизм действия ноотропных препаратов непрерывно изучается. В 1990 г. вышла монография

на эту тему Г. В. Ковалева «Ноотропные средства», к которой мы и отсылаем любознательного читателя.

В неонатологии их начали применять для выхаживания новорожденных, перенесших гипоксию, нарушения мозгового кровообращения, нейроинфекции, черепно-мозговые родовые травмы.

К ноотропным средствам относят аминалон (гаммалон), пирацетам (ноотропил), пиридитол (энцефабол, пиритинол, пиритиоксин), пантогам, фенибут, ницерголин (сермион), нейропептиды и др. У каждого из этих препаратов есть особенности в механизме действия, но все они способствуют нормализации клеточного метаболизма в мозговой ткани, улучшению интеллектуально-мнестических процессов. В неонатологии используют лишь некоторые из ноотропных препаратов, назначая их последовательно и не применяя комбинации.

А м и н а л о н (гаммалон) — препарат ГАМК — медиатора торможения в ЦНС. Через гематоэнцефалический барьер аминалон не проникает. Применяют его при нарушениях мозгового кровообращения, а также при их неврологических и психических последствиях. ГАМК обладает способностью расширять сосуды мозга, улучшая этим его метаболизм и функцию. В итоге обнаруживают улучшение физического и психического развития ребенка.

Для достижения терапевтического эффекта необходим длительный прием высоких доз препарата. Детям уже по окончании периода новорожденности назначают его через рот по 0,125 г ($1/4$ драже) 2 раза в день, растворяя перед употреблением в воде или давая 1% раствор по 1 чайной ложке 3—4 раза в день. Курс лечения продолжается от 2 нед до 6 мес.

П и р а ц е т а м (ноотропил), циклическое производное ГАМК (2-окси-1-пирролидинацетамид), отличающееся от нее быстрым всасыванием из желудочно-кишечного тракта и легким проникновением через гематоэнцефалический барьер (Рощина Л. Ф., Полежаева А. И., 1981; Лукьянова Л. Д., 1989; Ковалев Г. В., 1990).

Препарат синтезирован в 1963 г. сотрудниками бельгийской фирмы ICF. С. Giurgea (1972) назвал его ноотропиллом за способность улучшать умственную работоспособность. Основными эффектами пирацетама в мозговой ткани являются: усиление синтеза и кругооборота АТФ; улучшение утилизации глюкозы; активация аденилатциклазы и угнетение нуклеотидфосфатазы; активация синтеза протеинов и РНК; угнетение кортикального выброса пролина; активация фосфолипазы A_2 ; активация кругооборота фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина (Воронина Т. А., 1989; Giurgea С., 1977—1979; Skondila V., 1977—1979; Hummel H., Hoffman J., 1988). Это ведет к улучшению биоэнергетических процессов в мозге, нейронного и глиального фосфолипидного метаболизма. Помимо ноотропного эффекта, пирацетам способствует сохранению активности мозга при гипоксии, обладает противогипоксическим эффектом (Воронина Т. А., 1989; Лукьянова Л. Д., 1989; Fischer H., 1984). Он обладает противосудорожным, седативным свойствами, но не только не усиливает активность барбитуратов, но даже уменьшает степень интоксикации ими (Ковалев Г. В., 1990).

Пирацетам с успехом применяют при различных видах кислородной недостаточности, при ишемии мозга, его травмах. Он положительно влияет

на процессы консолидации памяти и обучения. Как уже сказано, пирарцетам быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг. В организме не подвергается метаболическим превращениям и в основном (90%) выделяется почками. Период полувыведения пирарцетама у взрослых — 4 ч. Как показали исследования И. В. Сиротиной и Н. В. Богатыревой, фармакокинетика препарата у новорожденных в позднем неонатальном периоде принципиально сходна с таковой у взрослых. Ими также изучена противогипоксическая эффективность для плода введения пирарцетама матери в родах. При наличии плацентарной недостаточности роженицам с момента начала родовой деятельности вводили пирарцетам по следующей схеме: первое введение — 25 мл 20% раствора пирарцетама (5 г) в 100 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 20—30 мин, последующие введения (от 1 до 4 раз с интервалом 2 ч) по 10 мл 20% раствора (2 г) внутривенно струйно.

Установлено, что такая терапия улучшает течение родов, повышает устойчивость плода к гипоксии. Это проявляется также и в улучшении оценки по Апгар детей при рождении, и в снижении частоты неврологических осложнений как в раннем неонатальном периоде, так и при катамнестическом исследовании через несколько месяцев после рождения по сравнению с рандомизированной группой детей, не подвергшихся пренатально действию пирарцетама (Сиротина И. В. и др., 1990). При указанной схеме введения пирарцетама в крови рожениц создавались средние концентрации препарата от 57 до 81 мг/л, с колебаниями от 38,3 до 116,5 мг/л, которые авторы и расценили как терапевтические. Никаких нежелательных реакций на введение пирарцетама у рожениц не было. В пуповинной крови уровень пирарцетама был несколько ниже, чем у матери, и составлял от 36,7 до 90 мг/л (средний 57,5 мг/л), уменьшаясь через 8 ч приблизительно в 2 раза, а через 24 ч — в 4 раза. Период полувыведения препарата у беременной $3\frac{1}{2}$ ч, а у плода $8\frac{1}{2}$ ч.

Парентеральное (внутривенное) введение 50 мг/кг пирарцетама новорожденным дает высокие его концентрации в сыворотке крови (25—57 мг/л) и на короткий период времени. Прием внутрь в дозе 200—240 мг/кг создает терапевтическую концентрацию в крови, обнаруживаемую через 2 ч после назначения (Богатырева Н. В., 1991).

Обычно новорожденным пирарцетам рекомендуют вводить в разовой дозе 200—240 мг/кг (внутри — большие, а внутримышечно — меньшие дозы), назначая ее 4 раза в день. Чаще не надо, так как в СМЖ пирарцетам обнаруживают и после его исчезновения из плазмы крови.

Хотя, и по данным литературы, и по наблюдениям наших сотрудников (Н. В. Богатырева), пирарцетам не дает каких-либо токсических побочных эффектов, все же надо иметь в виду, что он является ингибитором функции тромбоцитов (Чумакова Г. Н., и др., 1987). Нарушения их агрегации зависят от разовой дозы: 35—50 мг/кг на 2—3 ч в 1,5 раза снижают их агрегацию, вызванную АДФ или ристоцетином, а 80—110 мг/кг снижают ее в 3,5 раза. Большое значение имеет сопутствующий прием других препаратов, ингибирующих тромбоциты. Согласно Г. Н. Чумаковой и соавт. (1987), введение одного пирарцетама (на 5—10% растворе глюкозы) детям

первых недель жизни не усиливало и не обостряло геморрагических осложнений асфиксии, но введение его вместе с тромбоцитарными ингибиторами иногда приводило к усилению геморрагического синдрома, в частности к появлению микрогематурии.

Пиридитол (энцефабол, пиритинол, пиритиоксин) — дисульфидное соединение двух молекул пиридоксина.

Пиридитол обладает выраженной психотропной и слабой витаминной (0,1% по отношению к пиридоксину) активностью. Он оказывает разнонаправленное влияние на функцию ЦНС: с одной стороны, усиливает активность таких адреносенсибилизирующих средств, как фенамин, а с другой — оказывает седативное действие, понижает чрезмерную спонтанную активность, ориентировочную реакцию, потенцирует эффект снотворных и противосудорожных средств, в частности фенобарбитала. Он способен подавлять в печени деметилирование ряда лекарственных средств. В связи с этим требуется большая осторожность при одновременном применении пиридитола и других нейротропных средств. Пиридитол активирует метаболизм в ЦНС, способствует проникновению глюкозы через гематоэнцефалический барьер, ускоряет ее окисление, уменьшает образование избыточных количеств молочной кислоты, способствует проникновению в структуры мозга свободных жирных кислот, аминокислот, уменьшает обратный транспорт фосфатов через гематоэнцефалический барьер. Очень важна его способность повышать устойчивость мозговой ткани к кислородной недостаточности. Он защищает мозг от гипоксии, способствует утилизации кислорода мозгом, увеличивает включение фосфатов в РНК (Hummel M., Huffmann G., 1988). Пиридитол снижает содержание ГАМК в нервной ткани, ингибирует ГАМК-трансаминазу, но не изменяет уровня предшественника ГАМК — глутаминовой кислоты (Ковалев Г. В., 1990).

Назначают пиридитол новорожденным уже в позднем неонатальном периоде при перинатальных энцефалопатиях различного генеза с задержками психомоторного развития или его грубыми дефектами.

Выпускают пиридитол в таблетках по 0,05; 0,1 и 0,2 г, покрытых оболочкой желтого цвета. Индийский препарат «Энцефабол» расфасован в драже по 0,1 г пиридитола или в виде сиропа во флаконах по 200 мл, в 5 мл (1 чайная ложка) сиропа — 0,1 г пиридитола. Назначают препарат внутрь (через 15—30 мин после кормления) 2—3 раза в день. Разовая доза для новорожденных 0,05 г. Вечером (на ночь) препарат не назначают. Так же, как и при применении пираретама, у некоторых детей прием пиридитола может привести к возбуждению, нарушениям сна, судорожной готовности, а потому у таких детей его не применяют или вдвое снижают разовую дозу.

Пантогам — кальциевая соль гомопантотеновой кислоты — тоже улучшает обменные процессы в мозге, повышает устойчивость мозга к гипоксии. В эксперименте пантогам оказывает выраженное противосудорожное действие на разных моделях медикаментозных судорог. В неврологической клинике у взрослых показано противосудорожное, седативное действие пантогама, сравнимое с действием транквилизаторов (Нисс А. И. и др., 1983). Успешно применяли пантогам и в детской неврологической клинике при двигательных расстройствах (гиперкинезах), треморе, заикании, некоторых формах эпилепсии (Авруцкая И. Г., 1980, 1982). При

приеме внутрь пантогам быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер с максимумом концентрации в мозге через час после приема (Ковалев Г. В., 1990). Препарат не кумулируется в организме, малотоксичен. Мы назначаем пантогам новорожденным в суточной дозе 30—50 мг/кг, деля ее на 3 приема. Длительность лечения 1—3 мес. Мы ни разу не видели каких-либо осложнений, в том числе беспокойства, появления судорожной готовности.

Глутаминовая кислота выполняет чрезвычайно важные функции в ЦНС; существует несколько типов рецепторов, локализованных на поверхности мембран нейронов в разных структурах мозга, реагирующих на нее. Активация этих рецепторов может привести к ионотропным (интенсификацией поступления натрия и кальция в клетку и выхода калия из нее) и metabолотропным эффектам. Последние являются результатом активации фосфолипазы С, гидролиза фосфоинозитидов, приводящего к образованию инозитол-1, 4,5-трифосфата (ИФ₃) и диацилглицерола. ИФ₃ действует на внутриклеточные рецепторы в эндоплазматическом ретикулуме, увеличивает внутриклеточную концентрацию кальция и зависимый от него эффект диацилглицерола, активирующего протеинкиназу С.

Повышение внутриклеточной концентрации Са ведет к активации гуанилатциклазы, увеличению образования цГМФ, освобождению арахидоновой кислоты, образованию ее метаболитов и активации протеинкиназы С. Все эти изменения сопровождаются и повышением возбудимости нейронов, и изменением их метаболизма (Wroblewski J., Danys W., 1989). Глутаматергические процессы участвуют в передаче сенсорных ощущений, вызванных звуком, болью; в осуществлении «пробуждающего» эффекта, имеющего значение для процесса обучения. Глутамат повышает двигательную активность, воздействуя на постсинаптические дофаминергические рецепторы в некоторых структурах мозга (p. accumbens, s. nigra). Глутамат имеет существенное значение для процесса обучения и памяти, особенно важна при этом вызванная им длительная потенция соответствующих нейронов, начинающаяся также с интенсивного входа Са в нейроны (Monaghan D. et al., 1989).

Вместе с тем избыточная концентрация глутаминовой кислоты способна вызвать цитотоксический эффект и гибель нейронов, на поверхности которых имеют место рецепторы для нее. Это особенно важно для новорожденных, так как в их мозговой ткани рецепторы для глутаминовой кислоты очень реактивны (Monaghan D. et al., 1989). Наибольшее количество нейронов с рецепторами для глутамата локализовано в гиппокампе и в дорсолатеральных отделах мозга.

При ишемически-гипоксических повреждениях мозга происходит чрезмерное накопление в нем глутамата (Meldrum B., 1985). Аналогичное явление отмечают и при гипогликемии, когда нарушается процесс обратного захвата глутамата (Rothman S., Olney J., 1987). Гибель нейронов из-за избытка глутамата может быть следствием чрезмерной активации соответствующих рецепторов, приводящей либо к деполяризации мембран (сопровождающейся пассивным входом хлоридов, катионов, воды и осмотическим лизисом клетки), либо к чрезмерному входу ионов кальция через ре-

цепторзависимые каналы, повышению его внутриклеточной концентрации и активации соответствующих липаз и протеаз.

Разрабатывается большое число новых фармакологических средств, способных ограничить повреждающее действие избыточных концентраций глутаминовой кислоты на нейроны, в частности кетамин (Magsox F. et al., 1988), таурин (Jones A. et al., 1984). Пока же следует назначать препараты глутаминовой кислоты осторожно, лишь по окончании острого периода, не допуская создания высоких ее концентраций в мозговой ткани ребенка, так как это может сопровождаться нейротоксическими эффектами. Так, в эксперименте на новорожденных животных Sh. Amir, L. Davis (1982) обнаружили, что высокие дозы натриевой соли глутаминовой кислоты вызывают повреждения ядер некоторых структур мозга. Это сопровождается нарушениями в них обмена дофамина, ацетилхолина, увеличением пролактина в сыворотке крови, снижением уровня тироксина и соматотропного гормона; снижением продукции β -эндорфинов, АКТГ, α -меланостимулирующего гормона во время стрессов и пр., т. е. избыток глутаминовой кислоты вызывает тяжелые нейроэндокринные нарушения.

Здесь следует привести наблюдение о том, что ионы магния могут несколько снизить нейротоксичность избыточных концентраций глутамата в ЦНС (Gibson W., Reif-Lehrer L., 1985).

Назначают глутаминовую кислоту новорожденным очень редко, а более старшим детям за 15—30 мин до кормления через рот по 0,05—0,1 г 2—3 раза в день. Продолжительность курса лечения может колебаться от 1—2 до 6—12 мес, в зависимости от тяжести патологии и динамики процесса. Во время приема препарата у ребенка могут возникнуть диспепсические явления, которые исчезают при снижении дозы.

Средства, способствующие миелинизации нервной ткани. К этой группе средств можно отнести ряд витаминов: В₁, В₆, В₁₂, В₁₅. Их значение, естественно, не ограничивается только нормализацией обмена веществ в мозге и синтеза миелина. Здесь лишь отметим, что при нарушении функции ЦНС и периферического ее отдела витамин В₁₂ (цианокобаламин) назначают внутримышечно по 30—50 мкг на введение через день, курс лечения составляет 8—10 инъекций.

Вспомогательные средства. Церебролизин — безбелковый гидролизат мозга животных, содержащий до 18 аминокислот. Допускают, что эти аминокислоты, а возможно, и другие компоненты гидролизата, проникают в поврежденный травмой или другими патологическими процессами мозг и способствуют нормализации его обмена и функции.

Выпускают церебролизин в ампулах по 1 мл. Назначают его подкожно или внутримышечно через день, по 0,5—1 мл. На курс лечения обычно используют 20—30 инъекций. Если при лечении церебролизинотом отмечается возбуждение ребенка, его сочетают с фенобарбиталом.

Липоцеребрин — препарат, содержащий фосфолипиды головного мозга животных. Допускают, что содержащиеся в нем фосфолипиды могут способствовать нормализации структуры, обмена и функции поврежденного мозга дегей.

Выпускают липоцеребрин в таблетках. Назначают его новорожденным через рот, по 0,125—0,25 г 2 раза в день. Курс лечения 2—4 нед.

церебрин, так и церебролизин при патологии головного мозга новорожденных пока нет.

Л и д а з а — препарат гиалуронидазы, приготовленный из семенников крупного рогатого скота. Механизм ее действия заключается во временном (обратимом) снижении вязкости гиалуроновой кислоты путем ее деполимеризации. Гиалуроновая кислота является основным веществом соединительной ткани, она входит в состав сосудистых стенок. При воспалении, завершающемся рубцеванием, гиалуроновая кислота — компонент рубцовой ткани, прорастающей, например, в нервные стволы, в поврежденный спинной мозг, мешая их регенерации.

Назначают лидазу для предотвращения образования соединительнотканых рубцов или для обратного их развития. Последнее возможно лишь в начале патологического процесса. Ограничение плотности и распространения рубцовой ткани способствует процессу регенерации нервных стволов, поврежденных, например, в результате родовой травмы.

Для получения терапевтического эффекта лидазу необходимо вводить вблизи от места повреждения. Назначают ее обычно подкожно, инфильтрируя ткани вокруг пораженного нерва. Для этой цели содержимое ампулы растворяют в 1 мл 0,5% раствора новокаина. Иногда применяют и путем электрофореза. В этом случае 64 УЕ (условные единицы) лидазы растворяют в 30 мл дистиллированной воды, добавляя 4—5 капель 0,1 N раствора соляной кислоты, и вводят с анода. Применяют препарат ежедневно или через день. Курс лечения обычно 6—10—15 инъекций или сеансов электрофореза. Обычно осложнений от применения лидазы не отмечают. У старших детей могут быть аллергические реакции.

Средства микробного происхождения. Преимущественно используют препараты микробных липополисахаридов — пирогенал (из *Pseudomonas aeruginosa*), продигиозан (из *Bact. prodigiosum*), а также комплекс лиофилизированных грибов (*Cryptococcus albicans*, *Candida tropicalis*, *Sacharamyces cerevisiae* — пропер-мил).

Содержащиеся в пирогенале и продигиозане липополисахариды обладают способностью активировать процессы фагоцитоза как циркулирующих в крови лейкоцитов, так и фиксированных в тканях макрофагов. При этом усиливается фагоцитирование не только возбудителей инфекции, но и продуктов распада тканей. Последнее способствует рассасыванию участков погибших тканей и регенерации.

Оба препарата активируют процессы неспецифической резистентности организма к инфекции, а потому могут применяться для ликвидации затянувшихся и хронических инфекционных процессов, преимущественно у детей старшего возраста.

По сведениям, приводимым К. А. Семеновой, Н. М. Махмудовой (1979), пирогенал стимулирует миелинизацию нервных волокон и их рост (в том числе прорастание нервного волокна через рубцовую глиальную ткань мозга), стимулирует рассасывание коллагеновых патологических разрастаний, рубцовой глиальной ткани мозга. Назначают пирогенал внутримышечно, начиная с 0,1 мл 1 раз в день с постепенным повышением дозы (по 0,1 мл) до 0,3—0,5 мл под контролем температуры тела (повышение до субфебрильных величин). Курс лечения — 10—12 инъекций.

Продигиозан более показан новорожденным (чем пирогенал), ибо он вызывает меньшее число осложнений. Назначают его в виде 0,005% раствора внутримышечно 1—2 раза в неделю в возрастающих дозах. Начинают с 10—25 мкг (0,2—0,5 мл), постепенно увеличивая дозу до 50—100 мкг (1—2 мл). Курс лечения обычно 5—6 инъекций. Введение препарата чередуют с инъекциями витамина В₁₂. Из осложнений необходимо отметить повышение температуры тела на несколько часов, могут быть боли в животе.

Пр о п е р-м и л — препарат, созданный в Италии, обладает свойством препятствовать распаду и стимулировать образование миелина. При спастической диплегии, атонически-астатической, гиперкинетической формах детского церебрального паралича К. А. Семенова и Н. М. Махмудова (1979) наблюдали четкое нарастание всех форм двигательного развития, установочных рефлексов и произвольной моторики. Назначают пропер-мил внутримышечно по 0,5 мл через день, на курс 15 инъекций.

* * *

В данной главе перечислено большое число препаратов, которые могут быть назначены новорожденному ребенку, перенесшему гипоксию мозга в связи с нарушениями его кровообращения, нейроинфекцией, черепно-мозговой травмой, геморрагиями и пр. Естественно, что нельзя назначать все эти препараты одновременно. В каждом отдельном случае надо выбрать наиболее показанные данному ребенку вещества.

Глава 8. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Нарушения деятельности сердца у новорожденного — нередкое явление. Наиболее частые причины сердечной недостаточности следующие (Serrato M., 1985):

Плод и новорожденный

Трикуспидальная и митральная регургитация, обусловленная асфиксией
Легочная регургитация
Анатомальное закрытие межпредсердного отверстия, приводящее к синдрому гипоплазии левого сердца
Системная артериовенозная фистула
Легочная или системная гипертензия, обусловленная асфиксией
Гипогликемия
Гипокальциемия
Расстройство деятельности надпочечников
Анемия
Полицитемия
Аритмии сердца
Сепсис
Миокардит

Новорожденный первых 2 нед жизни

Атрезия или тяжелый стеноз аорты или легочной артерии
Коарктация аорты
Транспозиция больших сосудов
Общий аномальный легочный венозный дренаж

Возраст 2—8 нед жизни (недоношенные 2—3 нед, доношенные 6—8 нед)

Лево-правые шунты
Дефект межжелудочковой перегородки
Открытый артериальный проток
Открытый атриовентрикулярный канал

Дети от 3 мес до 1 года

Болезни миокарда
Эндокардиальный фиброэластоз
Аномалия отхождения левой коронарной артерии
Гликогенная болезнь
Вирусные миокардиты

Любая гипоксия немедленно увеличивает нагрузку на сердце, так как у ребенка происходит сужение сосудов как в малом, так и в большом круге кровообращения, что является результатом освобождения катехоламинов и прямого действия углекислоты, особенно на сосуды малого круга. Увеличивается возврат крови к сердцу, в правом желудочке давление может стать равным системному артериальному давлению. В этих условиях миокардиальный кровоток не может удовлетворительно снабжать миокард кислородом. Работа же сердца в условиях гипоксии возрастает, так как кровь приходится выталкивать против повышенного давления, потребность миокарда в кислороде повышается. В результате возникает коронарная недостаточность, следствием которой является ишемия миокарда, преимущественно субэндокардиально и в папиллярных мышцах, т. е. в участ-

ках, наиболее удаленных от коронарных сосудов (Donnelly W. et al., 1980; Kibride H. et al., 1980)

Названные гемодинамические нарушения приводят к ослаблению сердечных сокращений, появлению аритмий, которые еще больше ухудшают гемодинамику. Возникает порочный круг.

В отличие от детей более старшего возраста у новорожденных трудно различить лево- и правожелудочковую сердечную недостаточность, и обычно застойная сердечная недостаточность у них проявляется вначале изменениями со стороны органов дыхания: одышкой, диспноэ, шумным, «хрюкающим» дыханием, раздуванием и напряжением крыльев носа, западением межреберных промежутков. Нередко в ответ на введение мочегонных эти изменения существенно уменьшаются. Типичны и отклонения при исследовании сердечно-сосудистой системы: тахикардия (ригидная, фиксированная, т. е. отсутствует вариабельность сердечного ритма), периферический (реже центральный) цианоз, холодные и влажные кожные покровы, потливость, гепатомегалия, слабого наполнения пульс, расширение границ относительной сердечной тупости. Пастозность на спине, передней стенке живота — тоже характерные признаки сердечной недостаточности. Отеки на лице, обилие влажных хрипов в легких, большие прибавки массы тела — чаще проявления острой тяжелой сердечной недостаточности. Малые прибавки массы тела, бледность кожи с синевой, отставание эмоционального развития типичны для хронической сердечной недостаточности.

Для устранения сердечной недостаточности и аритмий прежде всего необходимо ликвидировать их причину, но одновременно надо назначать вещества, повышающие эффективность деятельности сердца. Для этой цели применяют: кардиотонические, антиаритмические, мочегонные средства, средства, снижающие пред- и постнагрузку на сердце, вещества, улучшающие метаболизм миокарда.

Кардиотонические средства. Для увеличения сократительной деятельности сердца новорожденным назначают сердечные гликозиды и β-адреномиметики (дофамин, добутамин). Это — достаточно сильные лекарственные вещества. К сожалению, сердечные гликозиды часто вызывают интоксикацию, а β-адреномиметики эффективны лишь при кратковременном применении, в течение 3–4 дней, и вводить их можно только парентерально.

Более слабое кардиотоническое действие оказывают глюкагон, рибоксин (инозин) и карнитин. Преимущество их состоит в возможности применения через рот и на протяжении достаточно длительного времени.

Сердечные гликозиды (СГ). У новорожденных в основном применяют дигоксин, поскольку это препарат быстрого, сильного и относительно непродолжительного действия.

СГ взаимодействуют с рецепторами, существующими для эндогенных веществ, получивших название эндодигинов. Эти рецепторы локализируются не только в сердце, но и в других тканях: в скелетных и гладких мышцах, печени, почках, в клетках крови и пр. Поэтому СГ влияют не только на деятельность сердца, но и на другие органы и ткани, вызывая, помимо кардиотонического, и другие эффекты, некоторые из них нежелательны. О внесердечном действии СГ опубликованы обзоры (Longhurst J., Ross J., 1985), монография (Азизова С. С. и др., 1992).

В 1983 г. M. Pudek и соавт., R. Valdes и соавт. описали в плазме крови детей раннего возраста, не получавших дигоксин, субстанцию, дающую перекрестную реакцию с иммунореактивной сывороткой для определения дигоксина с помощью радиоиммунологического метода. Это вещество вначале было названо «дигоксинподобная иммунореактивная субстанция», теперь более принято название «эндодигины». У 40—77% новорожденных в плазме выявляли эндодигины в разной концентрации (у одних в пределах 0,2—0,4 нг/мл, у других в более высокой концентрации — 1 нг/мл, а у части детей даже 2—4 нг/мл). При этом все дети были здоровыми (Bertrand J. et al., 1987; Phelps S. et al., 1987; Hasreiter A. et al., 1988). У беременных эндодигин обнаружен в крови в гораздо больших концентрациях, чем у небеременных женщин, но связи между уровнем его и наличием или отсутствием токсикоза беременных, гипертензии не обнаружено (Jakobi P. et al., 1989). Значение эндодигинов в регуляции обмена натрия, патогенезе болезней почек только начали изучать.

Сердечные гликозиды способствуют проникновению Ca^{2+} в клетки миокарда и освобождению его из мест депонирования внутри клеток (в момент возникновения возбуждения). В терапевтических концентрациях они слегка угнетают мембранную Na^+ , K^+ -АТФазу, приводя этим к небольшому увеличению концентрации натрия внутри клетки, который с помощью специального механизма обменивается на внеклеточный кальций. Все вместе приводит к возникновению повышенных концентраций в цитозоле кардиомиоцита свободного Ca^{2+} , который способствует взаимодействию актина и миозина (т. е. сокращению миофибрилл) и активирует АТФазу, расщепляющую АТФ в миозине и поставляющую энергию для этого взаимодействия (т. е. для сокращения) и в то же время — для активного захвата Са в месте депонирования в клетке и выталкивания из нее, что способствует расслаблению миокарда в диастоле. Положительное инотропное действие СГ увеличивает ударный и минутный объем сердца, что улучшает гемодинамику, гемоперфузию различных органов и тканей, в т. ч. мозга. Все это положительно сказывается на состоянии ребенка.

Эффект СГ наиболее отчетливо проявляется в том случае, если в клетках миокарда не нарушено содержание ионов кальция, (необходимых для положительного инотропного действия СГ), калия (нужных для поддержания нормальной поляризации клеточной мембраны, синтеза АТФ, гликогена, белков, вытеснения ионов водорода из клеток и ликвидации этим внутриклеточного ацидоза). Во внеклеточной жидкости должно быть нормальное содержание ионов натрия. Поэтому при гипокальциемии, гипокалиемии (сопровождающихся гипокальцистемией и гипокалигистемией) и гипонатриемии эффективность СГ падает.

Дигиталисные гликозиды оказывают положительное инотропное и отрицательное хронотропное действие. Низкие дозы их повышают уровень катехоламинов в миокарде, а высокие стимулируют освобождение катехоламинов как ЦНС, так и периферическими симпатическими нервами, повышая одновременно чувствительность сосудов к вазоконстрикторам. Вагомиметический эффект СГ ответствен за замедление сердечного ритма и снижение скорости проведения возбуждения в синусовом и атрио-вентрикулярных узлах (Hasreiter A. et al., 1988).

Вводят дигоксин новорожденным для экстренной помощи внутривенно медленно, в течение 2—5 мин, в изотоническом растворе натрия хлорида или в 10% растворе глюкозы. Его нельзя разводить в щелочных (натрия гидрокарбоната) или кислых (аскорбиновой кислоты) растворах, а также в растворе унитиола, так как может произойти или их инактивация, или образование неактивных комплексов. Вообще смешивать СГ в одном шприце с другими лекарствами не рекомендуется.

Дозирование и режим введения СГ новорожденным зависят от величины эффективной концентрации названных веществ в крови и от скорости их элиминации.

Исследованиями конца 70-х начала 80-х годов показано, что эффективная концентрация дигоксина, вызывающая увеличение силы сокращений сердца (определяемое эхокардиографически) у новорожденных, в том числе недоношенных, находится в пределах 3 нг/мл плазмы крови. В то же время, по данным W. Pinsky и соавт. (1979), для недоношенных новорожденных достаточной является концентрация, равная $1,7 \pm 0,2$ нг/мл. В настоящее время терапевтической концентрацией дигоксина в плазме считается 1,5—2 нг/мл (Hastreiter A. et al., 1988; Mofenson H. et al., 1990).

Для достижения этих концентраций дигоксин обычно вводят (внутривенно) в насыщающей дозе 0,04 мг/кг — половину сразу, затем через 12 ч $1/4$ дозы и еще через 12 ч оставшуюся $1/4$ дозы. Первую половину поддерживающей дозы вводят через 36 ч от начала лечения, повторяя затем у доношенных новорожденных каждые 12 ч. Разные авторы рекомендуют неодинаковые насыщающие дозы дигоксина для новорожденных (табл. 32).

Т а б л и ц а 32. Дозы насыщения дигоксина, рекомендуемые для приема внутрь новорожденных (в мкг/кг)*

Авторы	Доношенные новорожденные	Недоношенные новорожденные, масса тела, кг	
		менее 1,5	1,5—2,5
Nyberg L., Wettrell G. (1978)	20—30	15—20	15—20
Serrato M. (1985)	45 (30—60)	15 (10—20)	30 (20—40)
Park M. (1986)	30	20	20
Young T., Mangum O., (1988)	40	15—20	25
Mofenson H. (1990)	25—35	20	20—30

* — внутривенно вводимая доза насыщения равна $3/4$ дозы, назначаемой внутрь.

Дальнейшие исследования фармакокинетики дигоксина у новорожденных показали, что фаза распределения его заканчивается к 5—6 ч, когда и устанавливается постоянная концентрация вещества в плазме. Согласно A. Hastreiter и соавт. (1988), период полувыведения дигоксина у недоно-

шенных детей около 60 ч, у доношенных в первую неделю жизни — 45 ч, у грудных детей — 25 ч и у взрослых — 36 ч.

Режим введения поддерживающих доз дигоксина зависит от интенсивности его элиминации. Преимущественно она осуществляется почками путем клубочковой фильтрации. Скорость этого процесса зависит от степени зрелости новорожденного. Так, R. Collins-Nakai и соавт. (1982) определили клиренс дигоксина у трех групп недоношенных новорожденных с разными гестационным возрастом и массой тела. Ими убедительно показано, что чем менее доношен ребенок, тем медленнее у него элиминируется гликозид (табл. 33).

Т а б л и ц а 33. Сопоставление клиренса дигоксина у 3-х групп новорожденных с низкой массой тела в зависимости от гестационного возраста и массы тела (Collins-Nakai R. et al., 1982)

Гестационный возраст, нед	Масса тела, г	Число детей	Средний клиренс, мл/(мин · 1,73 м ²)	P
27,8±1,3	910±50	5	22,5±5,5	<0,05
31,4±0,8	1320±130	6	29,5±5,6	<0,005
36,3±3,0	1200±180	4	59,0±16,2	

Т а б л и ц а 34. Клиренс креатинина, дигоксина, его объем распределения и период полувыведения (Collins-Nakai R., 1985)

Дни жизни	Клиренс креатинина	Почечный клиренс дигоксина	Общий клиренс дигоксина	Объем распределения, л/кг	T _{1/2} , ч
	мл/(мин · 1,73 м ²)				
1	12±6	13±8	35±14	7,2±1,0	48±19
7	13±8	15±10	39±24	6,9±1,1	49±27

Клиренс дигоксина к концу месяца увеличивается, но на первой неделе жизни, особенно у недоношенных детей, не меняется. В табл. 34 приведены некоторые данные R. Collins-Nakai и соавт. (1985) у 5 новорожденных с 1-го по 7-й день жизни.

По данным W. Pinsky и соавт. (1979), период полувыведения дигоксина из организма недоношенных детей с низкой массой тела еще больше (55—88 ч). Поэтому к повторному введению поддерживающих доз препарата новорожденным надо относиться очень осторожно, чтобы не произошло кумуляции. Чем менее доношен ребенок, тем кумуляция гликозида развивается скорее (Hastreiter A. et al., 1985). В связи с этим R. Collins-Nakai и соавт. (1982) рекомендуют разные величины поддерживающих доз дигоксина в зависимости от массы тела. Вводить эти дозы недоношенным новорожденным они рекомендуют не 2, как доношенным, а 1 раз в сутки.

Масса тела, кг

Поддерживающая доза,
мкг/(кг · сут)

0,8—1,0	4
1,1—1,4	5
1,5—1,8	6
1,9—2,4	7
2,5—2,7	8

А. Nastreiter и соавт. (1988) считают, что поддерживающая доза для детей с массой тела до 1,5 кг должна быть 2,5 мкг/(кг · сут), детей с массой 1,5—2,5 кг — 5 мкг/(кг · сут), а для доношенных новорожденных — 7,5 мкг/(кг · сут). Вообще же большинство авторов рекомендует поддерживающую дозу дигоксина, равную $\frac{1}{4}$ дозы насыщения, разделить на 2 приема через 12 ч.

Начинается действие дигоксина при внутривенном введении через 15—30 мин, а при приеме внутрь через 1—2 ч, «пик» сывороточной концентрации препарата после приема внутрь через 30—90 мин (Young I., Mangum O., 1988). Максимальный терапевтический эффект наступает после внутривенного введения через 45 мин — 1 ч и позже после приема внутрь, ибо «пик» миокардиальной концентрации в этом случае через 4—6 ч (Young T., Mangum O., 1988). При сердечной недостаточности с явлениями портального застоя предпочитают внутривенное введение препарата, так как абсорбция дигоксина из кишечника, в среднем составляя 72%, колеблется от 52 до 79% (Wettrell G., Andersson K.-E., 1976). Дозу насыщения при сердечной недостаточности I—IIА степени дают за 2—3 сут, а при IIБ—III степени — за 1—2 сут. СГ очень редко вводят внутримышечно, ибо инъекции очень болезненны, повреждают мышечную ткань, вызывая дегенеративные изменения в ней, способствуя появлению нагноения, флегмон. Если возникла необходимость внутримышечного введения, то дозу препарата растворяют в 0,5 мл 0,5% раствора новокаина. У новорожденных все же внутримышечных инъекций дигоксина следует избегать.

В крови 20—25% дигоксина находится в связанном состоянии с белком. Он и его производные, например бетаметилдигоксин, подвергаются незначительному метаболизму в печени. У новорожденных, особенно у недоношенных, этот процесс происходит очень медленно и мало сказывается на элиминации гликозида из организма. При назначении же веществ, индуцирующих активность ферментов в печени, например фенобарбитала (в процессе профилактики или лечения гипербилирубинемий, судорог), это может сказаться на кинетике и длительности пребывания гликозидов в организме ребенка. Так, J. Reitbrock и соавт. (1979) показали, что у недоношенных детей, получавших фенобарбитал, средний уровень бетаметилдигоксина в крови был равен $1,95 \pm 47$ нг/мл, а у детей, не получавших фенобарбитал — $2,39 \pm 0,46$ нг/мл. К 6-му дню, после повторного введения поддерживающих доз уровень гликозида повысился соответственно до $2,6 \pm 0,68$ и $3,11 \pm 0,7$ нг/мл. Это обстоятельство следует учитывать, так как снижение концентрации гликозидов в крови может привести к их неэффективности у детей.

Эффект дигитализации (насыщение гликозидами) регистрируется прежде всего клинически по уменьшению признаков сердеч-

ной недостаточности, тахикардии и пр. Наиболее отчетливо изменения сократительной деятельности сердца можно выявить эхокардиографическим методом. С его помощью и удастся выяснить улучшение показателей работы сердца от сравнительно невысоких концентраций гликозидов в крови. Электрокардиографически отмечают замедление сердечного ритма (умеренная синусовая брадикардия), «корытообразное» смещение сегмента ST вниз и уплощение зубца T или его инверсию, удлинение P—Q интервала, укорочение электрической систолы (Q—T интервал). Признаки токсического действия гликозидов на сердце новорожденных — удлинение интервала P—R, брадикардия с частотой сердечбиений менее 100 в минуту (позднее — предсердно-желудочковая блокада), узловые или предсердные экстрасистолы, желудочковые эктопии (бигеминия, тахикардия и др.), фибрилляция желудочков (Serrato M., 1985; Young T., Mangum O., 1988). Однако даже у взрослых прямой связи между лечебным или токсическим эффектом гликозидов и изменениями ЭКГ (укорочение электрической систолы и изменения конечной части желудочкового комплекса) нет.

Педиатр, оказывающий помощь новорожденному ребенку, должен стремиться к использованию необходимых, но желателно небольших доз СГ. Эти препараты обладают широким спектром внесердечного действия. В частности, они способны вызывать сокращения гладких мышц артериол, венул, тонкой кишки. Интенсивность сокращений находится в прямой зависимости от концентрации гликозидов, что является результатом прямого влияния СГ на гладкую мышцу, в результате которого возрастает внутриклеточная концентрация Ca^{2+} . Это — следствие угнетения Na^+ , K^+ -АТФ-азы и электрогенного натрий-калиевого насоса в мембране гладкомышечных клеток. Накоплению Ca^{2+} в клетках способствует и повышенная симпатическая импульсация, являющаяся следствием активации структур *area postrema* в продолговатом мозге гликозидами. Освобождающиеся катехоламины способствуют открытию Ca -каналов в мембране.

Из-за сокращения гладких мышц сосудов, наиболее отчетливо выявляемого в тонкой кишке (Longhurst J., Ross J., 1985), ухудшаются кровоснабжение стенки кишечника, всасывание из него. Для новорожденного это далеко не безразлично, особенно для недоношенного, у которого и без того, особенно в условиях гипоксии и ацидоза, нарушено кровоснабжение кишечника и нередко развивается некротизирующий энтероколит. Спазмогенному действию гликозидов на сосуды кишечника препятствуют вызываемые ими рефлексy с баро- и хеморецепторов каротидного синуса, а также с афферентов блуждающего нерва, которые у взрослых и детей старшего возраста приводят к расширению вен в органах брюшной полости, задержке в них крови, снижению возврата крови к сердцу, снижению секреции антидиуретического гормона и увеличению диуреза и натрийуреза. Как развиты эти рефлексy и влияют ли на них гликозиды у новорожденных, пока неизвестно.

В младшем возрасте скелетные мышцы составляют меньший процент от массы тела, и в них содержится меньше мест связывания для СГ. Так, по экспериментальным данным К. Kjeldsen и соавт. (1985), у крысят в недельном возрасте мест связывания оубаина (строфантина) значительно меньше, чем у 4-недельных крысят — 272 ± 18 и 796 ± 16 пмоль/г

влажного веса соответственно. Представленные данные нельзя прямо перенести на новорожденного ребенка, поскольку и степень зрелости к моменту рождения, и скорость постнатального созревания у крысят и детей неодинаковы. Однако это побуждает определить соответствующие показатели у детей и позволяет думать, что в раннем возрасте, особенно у недоношенных новорожденных, скелетные мышцы плохо депонируют СГ, и они в большем количестве оказываются в плазме крови, чем в более старшем возрасте. Это, несомненно, сказывается и на их фармакокинетике, и на фармакодинамике. Для водорастворимых гликозидов это имеет несколько меньшее значение, поскольку из-за обилия воды в организме новорожденных растворение происходит в большем ее объеме и концентрация как в плазме, так и во внеклеточной жидкости, ниже, чем в более старшем возрасте (Glantz S. et al., 1976). Для жирорастворимых гликозидов (дигоксин) это имеет значительно большее значение, и от одинаковой дозы гликозида на единицу массы тела его концентрация в плазме крови тем выше, чем младше ребенок (Windorfer A. et al., 1974). Имеет, конечно, значение и меньшее содержание в его организме жировой ткани, которая тоже может быть местом отложения СГ. Их нередко назначают новорожденным вместе с другими лекарственными веществами, которые могут изменять фармакокинетику гликозидов и реакцию на них. Так, индометацин, применяемый для закрытия артериального протока у недоношенных новорожденных, замедляет у них скорость клубочковой фильтрации (примерно на 50%) и выведение с мочой гликозидов, в частности дигоксина. В результате его концентрация в плазме крови возрастает, и от обычных поддерживающих доз может развиваться интоксикация. Поэтому считают (Kogen G., 1985), что при одновременном назначении индометацина и дигоксина поддерживающие дозы последнего надо уменьшить в 2 раза, а затем корректировать их в соответствии с концентрацией гликозида в крови.

Амиодарон нарушает канальцевую секрецию дигоксина у детей в большей степени, чем у взрослых (в детском возрасте канальцевая секреция дигоксина более интенсивна). Это тоже увеличивает уровень гликозида в крови и его токсичность (Moyses J. et al., 1981; Kogen G. et al., 1984). Угнетает канальцевую секрецию дигоксина верапамил, и концентрация гликозида в крови возрастает почти в 2 раза. Вместе с тем одновременное назначение спиронолактона (верошпирона, альдактона) не задерживает выведение дигоксина и не увеличивает его концентрацию в крови и токсичность (Kogen G., 1985).

Хинидин крайне редко применяют у новорожденных, но G. Kogen (1985) отмечает, что среди 11 детей разного возраста только у 3 детей в возрасте 1—2 мес не обнаружено увеличения концентрации дигоксина в плазме крови, хотя в другие возрастные периоды (5—17 лет) отмечено на фоне хинидина увеличение концентрации дигоксина в 2 раза. Конечно, делать выводы на основании трех наблюдений нельзя, но автор объясняет сделанное им наблюдение тем, что из-за большей плотности дигоксиновых рецепторов в тканях новорожденных хинидину труднее вытеснить его из них (Kelly J. et al., 1983).

Существует представление об устойчивости новорожденных детей к токсическому действию СГ, так как признаки интоксикации у них появляются от более высоких концентраций этих веществ, но, во-первых, это отно-

сится только к доношенным новорожденным с нормальным минеральным обменом и КОС, а во-вторых, это свидетельствует о трудностях выявления у них начальных признаков интоксикации. Наш клинический опыт не позволяет с этим согласиться, мы неоднократно видели новорожденных (чаще с гипоксией) с клиническими и ЭКГ-признаками интоксикации СГ.

У недоношенных новорожденных интоксикация гликозидами, в частности дигоксином, возникает от тех же концентраций, что и у взрослых, — выше 3 нг/мл (Pinsky W., 1979).

Токсическое действие СГ связано с их влиянием непосредственно на сердце и на центральную и периферическую нервную систему. Выраженное угнетение мембранной Na^+ , K^+ -АТФазы в клетках миокарда и в нервной ткани (нейронах и окончаниях их аксонов) приводит к задержке натрия в цитозоле и к снижению внутриклеточной концентрации калия. Натрий отчасти замещается на Ca^{2+} (с помощью специального обменного механизма), а K^+ частично замещается на H^+ , что приводит к возникновению внутриклеточного ацидоза. И ацидоз, и гипокалигемия нарушают энергообразование в клетке, что является причиной и гипосистолии, и гиподиастолии (последнее — следствие нарушения выталкивания из клетки и внутриклеточного депонирования Ca^{2+}). В итоге снижается ударный объем сердца, нарушается гемодинамика. Избыток Ca^{2+} в нейронах и окончаниях их аксонов способствует их активности и повышенному освобождению медиаторов. Освобождение ацетилхолина из окончаний блуждающего нерва — одна из причин брадикардии и блоков. Но у новорожденных, особенно у недоношенных, в пресинаптических окончаниях меньше ацетилхолина, чем у более старших детей. Поэтому брадикардия и блоки у них появляются от более высоких концентраций гликозидов; их возникновение свидетельствует об уже тяжелой интоксикации у ребенка. Освобождение катехоламинов приводит к повышенной возбудимости сердца, проявляющейся в появлении эктопических очагов возбуждения, преимущественно в желудочках (так как в них больше адренорецепторов, чем в предсердиях), но у новорожденных и катехоламинов в пресинаптических окончаниях меньше, чем у более старших детей. Поэтому появление желудочковых экстрасистол, желудочковой тахикардии также отмечают при более высоких концентрациях гликозидов. Обнаружение этих симптомов свидетельствует об очень тяжелой интоксикации ребенка, об опасности возникновения у него фибрилляции желудочков.

Проводящая система сердца у новорожденных животных и детей более устойчива к действию гликозидов (Noburu Toda, 1981), и возникновение блоков из-за нарушения ее функции СГ — также свидетельство тяжелой интоксикации ребенка. Другие признаки интоксикации — ухудшение аппетита, тошнота — у новорожденного трудно зарегистрировать.

При отравлении гликозидами отмечают разные формы аритмий у новорожденных: синусовая брадикардия, аритмия с вариациями частоты сокращений до 50 в минуту, внутрипредсердный блок, ритм атриовентрикулярного узла, экстрасистолы разного генеза и пр. Могут быть рвота, анорексия, вялость, судороги, апноэ, внезапная смерть.

Опасность интоксикации СГ возрастает при гипоксии, ацидозе, гипогликемии, гипотиреозидизме, при нарушении минерального баланса как в плазме крови (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальцемия), так

и в клетках. Особенно важное значение имеют нарушения в содержании магния и калия. Mg^{2+} обладает способностью активировать Na^+ , K^+ -АТФ-азу, поддерживая соответствующий насос, удаляющий Na^+ и возвращающий K^+ в период реполяризации клеточной мембраны. При недостатке магния в плазме крови и внутри клеток миокарда активность Na^+ , K^+ -АТФазы снижается. На этом фоне СГ, даже в обычных терапевтических концентрациях, вызывают большее ее угнетение, т. е. появление токсических эффектов. Недостаток магния в клетке нарушает к тому же нормальные $Mg-K$ трансмембранные отношения, снижая этим поступление калия в клетку. Недостаток магния облегчает ток Ca^{2+} внутрь клетки и способствует его освобождению из внутриклеточных депо (Grosogeat Y., Lechart P., 1986). Из сказанного следует, что гипомагниемия способствует возникновению токсических эффектов СГ. Для новорожденных это очень важно, так как недостаток магния в их организме — частое явление (см. гл. 9). Поэтому введение препаратов магния новорожденным необходимо не только для устранения гипомагниемий, но и для профилактики интоксикации СГ.

Недостаток K^+ облегчает взаимодействие СГ с Na^+ , K^+ -АТФазой и тоже способствует интоксикации ими. У новорожденных гипокалиемию отмечают после ликвидации ацидоза, введения мочегонных (фуросемида, этакриновой кислоты), кортикостероидов (преднизолон). Поэтому при назначении ребенку гликозидов следует контролировать и уровень калия в крови.

При возникновении интоксикации надо временно прекратить введение гликозидов. Можно назначить через рот холестирамин, образующий не всасывающиеся из кишечника комплексы с СГ, принятыми через рот и попавшими в кишечник вместе с желчью при любом способе введения. При выраженной симптоматике отравления (брадикардия 90—100 сокращений в минуту, стойкая блокада, появление желудочковых экстрасистол, тахикардии) надо назначить средства, устраняющие токсические эффекты гликозидов. Для этой цели можно использовать:

а) унитиол (2,5 мг/кг, т. е. 0,05 мл/кг 5% раствора) внутримышечно. Он свяжет гликозиды в неактивный комплекс, экскретируемый почками. Надо только иметь в виду, что при этом уменьшаются не только токсические, но и терапевтические эффекты гликозидов;

б) натриевую соль дифенина (5 мг/кг через рот или 1 мг/кг внутривенно), повторить через 60—90 мин до 5 раз. Он эффективно устраняет аритмии, вызываемые СГ, так как облегчает поступление калия в клетки миокарда и препятствует попаданию в них натрия. К тому же он, влияя на ЦНС, уменьшает «адренергическое» влияние на сердце;

в) атропина сульфат (10—40 мкг/кг, т. е. 0,01—0,04 мл/кг 0,1% раствора внутримышечно) для устранения «парасимпатического» влияния на сердце;

г) верапамил (изоптин, финоптин — 0,1—0,2 мг/кг внутривенно, в течение 2 мин) — для ограничения поступления кальция в миокард. Противопоказан у детей с апноэ, тяжелой сердечной недостаточностью, низким АД;

д) анаприлин (обзидан, пропранолол, индерал — 0,02 мг/кг в виде 0,1% раствора, внутривенно, в течение 10 мин) устранил влияние катехола-

минов на сердце и этим ликвидирует желудочковую тахикардию и экстрасистолы. Может быть повторен до 4 раз.

е) лидокаин внутривенно в дозе 1 мг/(кг · ч) эффективен при желудочковых экстрасистолах;

ж) раствор глюкозы с инсулином для облегчения проникновения калия в клетки в случае гиперкалиемии у ребенка;

з) препараты калия: калия хлорид 0,3 ммоль/(кг · ч), предпочтительно — панангин (0,1—0,3 мл/кг в изотоническом растворе натрия хлорида, внутривенно медленно) при гипокалиемии. Панангин содержит, помимо калия, аспарагиновую кислоту и магний, которые облегчают поступление калия в клетку. Магний к тому же ликвидирует гипомagneмию. Внутривенные вливания калия необходимо контролировать определением его концентрации в сыворотке крови, не допуская повышения его уровня более 5,5 ммоль/л, и ЭКГ-мониторингом. Признаками гиперкалиемии на ЭКГ являются высокие, узкие, симметричные (остроконечные) зубцы Т, удлинение интервала Р—Р и расширение комплекса QRS. Напомним, что для гипокалиемии на ЭКГ типичны удлинение интервала Q—Т, снижение и инвертированность зубцов Т.

С начала 80-х годов за рубежом для лечения дигоксидной интоксикации с успехом применяют препарат «Диджибайнд» (Digibind) — фрагменты антидигоксидных антител. 60 мг препарата связывают 1 мг дигоксина. Вводят раствор (10 мг/мл) медленно внутривенно в изотоническом растворе натрия хлорида (обычно в течение 30—60 мин) (Serrato M., 1985; Hastreiter A. et al., 1988). Начало эффекта через 30—60 мин с максимальной выраженностью через 3 ч.

Адреномиметики (дофамин, добутамин) — активируют адренорецепторы и этим воздействуют как на сердечно-сосудистую систему, так и на другие системы и органы. В отличие от других адреномиметиков (адреналина, изадрина), оба препарата больше увеличивают силу сердечных сокращений, чем их частоту, поэтому именно их и используют (преимущественно) при острых нарушениях деятельности сердца.

Напомним, что в сердце нет дофаминовых рецепторов, и оба препарата влияют на β - и/или α -адренорецепторы. Увеличение силы сокращений сердца зависит от стимуляции β_1 - и α_1 -адренорецепторов. Активация α_1 -адренорецепторов вызывает меньший кардиотонический эффект, но зато он не сопровождается возникновением аритмий.

Под влиянием адреномиметиков возрастает преимущественно сила сокращений желудочков сердца. Предполагают, что этому способствует лучшее их кровоснабжение и поэтому большее поступление в них катехоламинов. Так, после введения H^3 -норадреналина в 1 г ткани желудочков (экспериментальных животных) обнаружено его в 8,4 раза больше, чем в 1 г правого предсердия и синусового узла, где располагаются автоматически возбуждающиеся пейсмекерные клетки. К тому же в желудочках сердца человека преобладают α_1 -адренорецепторы.

Поскольку в механизме действия этих адреномиметиков имеют место существенные различия, они обсуждаются отдельно.

Д о ф а м и н (дофамин, допмин) — эндогенный катехоламин, являющийся непосредственным предшественником норадреналина и нейромедиатором в центральных и периферических структурах нервной системы.

Он активирует дофаминовые, а также β - и α -адренорецепторы. В минимальной дозе 0,5—2,0 мкг/(кг · мин) он возбуждает дофаминовые (ДА-1) рецепторы, вызывая при этом расширение почечных, мезентериальных, мозговых и коронарных сосудов, снижение общего периферического сосудистого сопротивления. Это немедленно проявляется в увеличении диуреза, клиренса креатинина и натрийуреза, в устранении их торможения, например индометацином. Правда, этот эффект у новорожденных менее выражен, чем у взрослых. В несколько больших дозах — 2—3 мкг/(кг · мин) — он активирует β_1 -адренорецепторы и у взрослых увеличивает освобождение норадреналина из пресинаптических окончаний, но не у новорожденных (Padbury J. et al., 1987). В этих дозах допамин увеличивает силу сердечных сокращений, что проявляется в увеличении УОС, сердечного выброса, приводит к улучшению гемодинамики и уменьшению сердечной недостаточности. Еще большие дозы — 7—10 мкг/(кг · мин) — могут вызвать активацию β_2 -адренорецепторов и в связи с этим учащение сокращений сердца и даже тахикардию (Driscoll D., 1987). 2—10 мкг/(кг · мин) допамин считают средними дозами (Yeh T. E. et al., 1985). Высокие дозы (10—20 мкг/(кг · мин) и более) вызывают преимущественную активацию α_1 -адренорецепторов артериальных сосудов, повышая их резистентность и АД (Dasta J., Kirby M., 1986; Zaritsky A., 1990). Итак, в зависимости от дозы допамин может вызывать разные сердечно-сосудистые эффекты, в том числе и нежелательные — сужение сосудов почек и гипертензию (от высоких доз). Кроме того, допамин, вводимый в средних и высоких дозах, может снижать секрецию и освобождение альдостерона, инсулина, тиротропин-релизинг-гормона.

Допамин вводят внутривенно капельно в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида. Период его полувыведения очень короткий, и у взрослых не превышает 9 мин (Jarnberg P. et al., 1981), поэтому эффект быстро исчезает после прекращения инфузии. У детей период полувыведения допамина гораздо более короткий, а потому они (но не новорожденные!) могут требовать иногда больших доз, чем взрослые. Элиминация допамина происходит путем образования эфиров с серной и/или глюкуроновой кислотой с последующей экскрецией 80% этих метаболитов в течение 24 ч. Около 20—25% введенного взрослым допамина превращается в норадреналин (Zaritsky A., 1990), сколько у новорожденных — неизвестно. Следует особо отметить, что у новорожденных, особенно тяжело больных и глубоконеодошенных, эффект допамина зачастую непредсказуем. Правилom является гораздо большая, в сравнении со взрослыми, эффективность меньших доз (Zaritsky A., 1990). Очень важным предварительным условием начала лечения допамином является корригирование гиповолемии, патологического ацидоза.

Основным отличием фармакокинетики допамина у новорожденных является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Об этом свидетельствует повышение его концентрации в ликворе, а также его тормозящее влияние на секрецию пролактина и тиротропин-релизинг-фактора (Seri I. et al., 1985). Кроме того, сердечно-сосудистые эффекты допамина у новорожденных возникают от несколько меньших доз. По данным J. Padbury и соавт. (1987), в этом возрасте допамин может увеличить сердечный выброс и среднее АД уже в дозе 0,5—1 мкг/(кг · мин);

повысить систолическое АД в дозе 1—2 мкг/(кг · мин), а учащение сердечных сокращений — в дозе 2—3 мкг/(кг · мин). Интенсивность этих реакций возрастает по мере увеличения дозы. Так, от 2—4 и 4—8 мкг/(кг · мин) сердечный выброс увеличивается на 45 и 51% соответственно; ударный объем после введения 1—2, 2—4 и 4—8 мкг/(кг · мин) возрос на 30, 47 и 50% соответственно. Вместе с тем J. Padbury и соавт. (1987) отмечают, что при введении дозы 4—8 мкг/(кг · мин) у детей снижается клиренс плазмы крови с 60 ± 12 до 48 ± 6 мл/(кг · мин). Это, видимо, является следствием вызываемого допамином сужения сосудов почек (от стимуляции α_1 -адренорецепторов).

На основании этого и ряда других исследований (Seri I. et al., 1984, 1988; Perez C. et al., 1986; Tulassay T. et al., 1987, и др.) новорожденным, в том числе и недоношенным, для увеличения диуреза, повышения сократительной деятельности сердца, улучшения периферического кровообращения и устранения системной гипотензии допамин обычно вливают в дозе 2 мкг/(кг · мин), но начинают с меньших доз — 0,5 мкг/(кг · мин), постепенно увеличивая их на 0,5 мкг/(кг · мин) каждые 10—20 мин, подбирая необходимую для данного ребенка. При тяжелой артериальной гипотензии, возникшей из-за септического или кардиогенного шока, новорожденным вводят и более высокие дозы — 5—10 мкг/(кг · мин) и даже выше — до 25—30 мкг/(кг · мин) (Mogena H. et al., 1988). Но от таких доз велика опасность возникновения сужения сосудов и ишемии почек. Поэтому одновременно с такими дозами допамина следует назначать вазодилаторы (например, натрия нитропруссид). Взрослым при выраженной артериальной гипотензии вводят одновременно норадреналин и допамин: норадреналин повышает резистентность артериальных сосудов и АД, а допамин в обычной для взрослых дозе — 2—5 мкг/(кг · мин) — сохраняет нормальное кровоснабжение почек (Dasta J., Kirby G., 1986). Есть рекомендации при кардиогенном шоке сочетать постоянную инфузию допамина и добутамина (каждый в дозе 7,5 мкг/(кг · мин), что дает лучший эффект, чем использование обоих препаратов порознь (Richard C. et al., 1983).

Допамин нельзя вводить вместе с растворами натрия гидрокарбоната, ампициллина, гентамицина (и других аминозидов), фуросемида. При введении допамина желательно мониторно контролировать частоту сердечных сокращений, АД, диурез и периферический кровоток.

Вводить повышенные дозы допамина нежелательно, особенно у больных с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью. У таких больных отмечают повышение давления в легочных капиллярах, что создает риск возникновения отека легких. Допамин еще больше повышает давление в легочных капиллярах, что может ухудшить состояние больных (Molley D. et al., 1986). Имеется несколько сообщений о положительном эффекте вливания допамина в низких дозах при персистирующей фетальной циркуляции у новорожденного, осложнившейся сердечной слабостью (Cabal L. et al., 1981; Diessa T. et al., 1981). Однако при других причинах легочной гипертензии назначение допамина даже в малых дозах (до 2 мкг/(кг · мин)) целесообразно сочетать с толазолином (Yeh T. et al., 1985).

Длительность вливания допамина определяется клинической необходимостью. После выведения больного из критического состояния пре-

парат следует отменить, так как по крайней мере через 3 сут к нему развивается тахифилаксия (привыкание), и его положительный кардиотонический эффект исчезает. Внезапная отмена допамина может осложниться резкой гипотензией.

Назначение допамина может сопровождаться появлением нежелательных эффектов, особенно при введении высоких доз (тахикардия, сердечные аритмии, легочная гипертензия и пр.). К числу осложнений относится и подавление рефлексов с хеморецепторов каротидного клубочка, возникающих при гипоксемии и приводящих к стимуляции дыхания (Ward D., Bellville J., 1982). Допамин увеличивает экскрецию фосфатов с мочой, что может привести к гипофосфатемии (Cuche J. et al., 1976), ухудшающей сокращения диафрагмы у больных с острой респираторной недостаточностью (Aubler M. et al., 1985). Гипофосфатемия нежелательна у новорожденных, так как она может нарушить метаболические процессы. Обычно эти осложнения возникают от введения высоких доз допамина. Названные реакции на допамин у новорожденных детей пока не исследованы, поэтому, вводя его, необходимо контролировать и показатели дыхания, и уровень фосфатов в крови. У больных с легочной гипертензией высокие дозы допамина могут привести к дальнейшему повышению давления в легочной артерии (Zaritsky A., 1990).

Вливание высоких доз допамина может вызвать сужение сосудов, ухудшить кровоснабжение конечностей (Maggi J. et al., 1982) и привести даже к гангрене пальцев. Поэтому, производя длительные инфузии препарата, необходимо контролировать температуру кожи конечностей и пульсацию их артерий. При нарушении кровоснабжения конечностей необходимо ввести фентоламин или другие α -адренолитики.

Поскольку допамин увеличивает диурез, то он ускоряет выведение с мочой многих лекарств, как фильтрующихся в клубочках почек (например, аминогликозидные антибиотики), так и секретирующихся канальцами (парааминогиппуровая кислота); увеличивается и выведение лекарственных веществ, реабсорбирующихся в почках, — фенобарбитала, ацетилсалициловой кислоты.

Добутамин — синтетическое вещество, обладающее адреномиметическим свойством. Он активирует преимущественно β_1 -, β_2 - и в меньшей степени — α_1 -адренорецепторы, на дофаминовые рецепторы не влияет и не увеличивает освобождение катехоламинов.

Вводят его тоже внутривенно капельно, в дозах от 2,5 до 15 мкг/ (кг · мин) (в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида), которые увеличивают УОС, сердечный выброс без существенных изменений частоты сокращений сердца и АД, в то же время у больных с шоком и гипотензией способствуют поддержанию АД.

Вызываемый добутамином кардиотонический эффект рассматривают как следствие стимуляции им α -адренорецепторов в миокарде, являющихся, как сказано выше, основными адренорецепторами в миокарде желудочков человека (Ruffolo R., 1985). Поэтому введение α_1 -адренолитика празозина устраняет или резко ослабляет кардиотонический эффект добутамина.

Фармакодинамика добутамина существенно отличается от таковой допамина. Увеличивая сердечный выброс, добутамин, в отличие от допа-

мина, снижает конечно-диастолическое давление в левом желудочке; он меньше, чем допамин, изменяет системное АД, меньше влияет на частоту сокращений сердца, особенно следует подчеркнуть, что в условиях острой гипоксемической дыхательной недостаточности он не только не повышает (как допамин), а, напротив, снижает и давление в легочных капиллярах, и опасность развития отека легких (Molloy D. et al., 1986).

Добутамин меньше, чем допамин, но все же улучшает периферический и коронарный кровоток, способствует доставке кислорода к миокарду, но не повышает почечный и кишечный кровоток. Несмотря на увеличение силы сокращений сердца, добутамин не изменяет артериовенозную разницу в содержании кислорода, не увеличивает потребление кислорода миокардом. Улучшение деятельности сердца приводит к увеличению диуреза и натрийуреза, к снижению концентрации натрия и азота мочевины в сыворотке крови.

У новорожденных детей добутамин используют в таких же дозах, как и у взрослых, — 7,5—10 мкг/(кг · мин) (Schranz D. et al., 1982), но их можно повышать до 15—20—25 мкг/(кг · мин) (Young T., Mangum O., 1989).

Внутривенное вливание добутамина начинает улучшать деятельность сердца уже через 2 мин, максимальный эффект — через 10—20 мин. Постоянная концентрация в плазме крови устанавливается через 15 мин. Добутамин очень быстро инактивируется моноаминоксидазой (примерно 80% дозы), затем подвергается конъюгации и выводится с мочой или желчью. Период его полувыведения из организма 2—3 мин, клиренс $2,35 \pm 1,01$ л/(мин · м²).

К нему так же, как и к допамину (если производится постоянное вливание), развивается привыкание. Через 72 и 96 ч постоянной инфузии сердечный выброс уменьшается (по сравнению с выбросом через 2 ч от начала лечения) на 32 и 39% соответственно. Достигнутое улучшение деятельности сердца (наблюдение на взрослых) может сохраняться несколько недель и даже месяцев. Так, D. Unverferth и соавт. (1980) 38 больным в течение 72 ч вливали добутамин в дозах, не превышающих 5 мкг/(кг · мин). После отмены у 70% больных положительное инотропное действие сохранялось 2 нед, у 59% больных — 4 нед, у 43% — 10 нед и у 27% — 10 мес. Похожие наблюдения опубликованы и другими авторами.

Учитывая длительное сохранение положительного инотропного действия добутамина, его начали применять и при хронической сердечной недостаточности путем прерывистого введения, по несколько часов или дней (не больше 2) в неделю. При этом получают положительный результат, особенно при оценке толерантности к физической нагрузке (Mauro V., Mauro L., 1986). У больных с сохраняющимся положительным действием препарата при биопсии миокарда обнаруживают уменьшение размеров митохондрий (исчезновение их набухания), улучшение отношения крист (основного места окислительного фосфорилирования и образования АТФ) к матриксу митохондрий, исчезновение электронно-плотных частиц в миокарде, выявляемых при постишемической дегенерации этой ткани. Каков физический механизм возникновения этого эффекта, пока неизвестно.

Осложнений от применения добутина немного. Очень редко отмечают тахикардию и желудочковые экстрасистолы. Иногда отмечают повышенную возбудимость, тремор, головную боль, рвоту. Наиболее серьезно — повышение проводимости в атриовентрикулярном узле, поэтому нужна осторожность при назначении его детям с фибрилляцией предсердий. При наличии у ребенка гиповолемии добутамин может вызвать гипотензию.

Из сказанного следует, что при сердечной недостаточности, особенно у больных с ОДН, при кардиогенном и септическом шоке, добутамин более предпочтителен, чем допамин.

Глюкагон — гормон α -клеток островковой ткани поджелудочной железы, чаще применяемый для лечения гипогликемий. Взаимодействуя со специальными рецепторами в миокарде, он активизирует аденилатциклазу и этим увеличивает сократимость миокарда. Эффект может возникнуть после безрезультатного применения СГ и даже на фоне введения β -адренолитических (анаприлин) и симпатолитических (резерпин) средств.

Помимо кардиотонического, глюкагон обладает и антиаритмическим свойством. Он может устранить А—V блок, связанный с нарушениями проводимости, в том числе и при интоксикации СГ. На автоматизм желудочков не влияет, поэтому (в отличие от адреналина, изадрина и других адреномиметических средств) не вызывает желудочковой тахикардии и фибрилляции.

Назначают глюкагон внутривенно капельно, в дозе 0,075—0,15 мг/ ($\text{м}^2 \cdot \text{мин}$) (0,22—0,45 мг/ ($\text{кг} \cdot \text{ч}$)). Вскоре после начала вливания улучшается сократительная деятельность миокарда, исчезают блоки, восстанавливается нормальный синусовый ритм. Максимальный эффект — через 10 мин. После прекращения вливания эффект препарата исчезает через 30 мин, хотя подъем уровня глюкозы держится приблизительно 2 ч.

Применяют его редко, преимущественно у больных, не реагирующих на другие кардиотонические средства, или у больных с аритмией. Препарат глюкагона преципитирует в растворах хлоридов.

Его нельзя назначать вместе с препаратами кальция, так как он повышает поступление ионов Са в клетки миокарда, что может привести к избыточной их активности, проявляющейся в аритмиях, и иногда в остановке сердца.

Из осложнений надо отметить тошноту и рвоту. Рвота может привести к стимуляции блуждающего нерва, а в связи с этим — к замедлению сокращений сердца и снижению сердечного выброса.

При вливании глюкагона, особенно длительном, может развиваться гипергликемия (у взрослых выше 200 мг/дл), сохраняющаяся и после отмены препарата, но сменяющаяся затем гипогликемией. У ребенка надо контролировать уровень калия в сыворотке крови и вливать вместе с глюкагоном калия хлорид в количествах, необходимых для поддержания нормального уровня калия в крови. Препарат нельзя применять у детей с задержкой внутриутробного развития.

Рибоксин (инозин) — образующийся в организме нуклеозид (рибофуранозид гипоксантина), является продуктом метаболизма аденозина.

Введенный извне инозин обладает двумя основными свойствами: увеличивать коронарный кровоток и сократительную деятельность сердца.

Его кардиотоническое действие слабее, чем от СГ или катехоламинов, но при внутривенном введении достаточно выражено, длительно и имеет ряд выгодных особенностей.

Эффект инозина не зависит от активности Na^+ , K^+ -АТФазы и аденилатциклазы, и он может возникнуть на фоне β -адренолитиков. Инозин не повышает потребность миокарда в кислороде, не увеличивает частоту сокращений сердца, не вызывает аритмий, не нарушает А—V проводимость.

Вместе с тем инозин устраняет кардиотоксическое действие ряда фармакологических средств, особенно при их передозировке: СГ, β -адренолитиков (анаприлина — пропранолола — обзидана), антикальциевых препаратов типа верапамила (финоптина — изоптина), адrenalина, вазопрессина и ряда других. Его введение способствует устранению циркуляторного шока, возникшего из-за гемолиза, эндотоксикоза (при инфицировании грамотрицательными бактериями). Существенное значение имеет и его способность улучшать коронарный кровоток, особенно под эндокардом. Освобождающаяся из него рибоза может быть источником энергии. Его рассматривают как «регулятор питания (nutrition) миокарда».

Для улучшения деятельности сердца инозин предпочтительнее вводить внутривенно (одномоментно) в дозе 4—8 мг/кг. При этом немедленно отмечают увеличение УОС, сердечного выброса; длится эффект (у взрослых) — 1—4 ч.

Сообщений об использовании инозина у новорожденных пока нет, но это — очень перспективный и безопасный препарат.

Карнитин (см. гл. 9) улучшает обмен миокарда, способствует увеличению силы его сокращений. Особенно значимо действие карнитина при гипоксии миокарда, когда в нем падает его уровень. При гипоксии в миокарде повышается концентрация длинноцепочечных жирных кислот, которые угнетают транслоказу адениловых нуклеотидов в митохондриях и этим снижают синтез АТФ. К тому же в условиях гипоксии карнитин интенсивнее превращается в ацил-карнитин, преимущественно в пальмитил-карнитин, который угнетает Na^+ , K^+ -АТФазу и кальцевый насос в саркоплазматическом ретикулуме. Карнитин активирует утилизацию длинноцепочечных жирных кислот (см. гл. 9), снижает этим их концентрацию в миокарде, устраняет торможение названной транслоказы и увеличивает образование АТФ, что и приводит к увеличению работы сердца (Rebouch Ch., Engel A., 1983). Имеются многочисленные свидетельства об успешном его применении у больных с сердечной недостаточностью, особенно возникшей из-за генерализованной или локальной ишемии миокарда.

Об использовании карнитина для улучшения деятельности сердца у новорожденных детей сведений пока нет. Но учитывая возникновение ишемии миокарда и тяжелых метаболических нарушений в нем у детей, перенесших среднетяжелую и особенно тяжелую гипоксию в родах (Ломако Л. Т., 1985), следует подумать о применении этого эффективного и нетоксичного препарата неонатологами.

Карнитин вызывает отчетливый терапевтический эффект и при эндокардиальном фиброэластозе. Это заболевание поражает младенцев и детей младшего возраста. Оно характеризуется плохой сократимостью миокар-

да, гипертрофией и дилатацией сердца, особенно левого желудочка, и нередко заканчивается внезапной смертью ребенка. M. Tjirp и соавт. (1981) обнаружили, что при этой патологии у детей снижено содержание карнитина в плазме крови, в миокарде, скелетных мышцах и в печени. Своевременное назначение карнитина приводит к улучшению сократимости сердца как в покое, так и при физической нагрузке, способствует росту ребенка, сохраняет ему жизнь. Суточную дозу 50—100 мг/кг делят на 3—4 приема внутрь. Ее можно повысить.

Для улучшения метаболизма и функции миокарда новорожденным, перенесшим гипоксию, назначают и другие лекарственные вещества, в частности кокарбоксилазу по 10—15 мг/кг, панангин по 0,1 мл/кг (Ломако Л. Т., 1985).

Антиаритмические средства. Нарушения ритма сердечных сокращений у новорожденных за последнее время стали выявлять чаще, чем в предыдущие годы. D. Mücke (1987) объясняет это более широким использованием адrenomиметических токолитиков, а также появлением новых методов регистрации деятельности сердца новорожденных и плода. Точной статистики о нарушениях ритма сердца в неонатальном периоде нет, но D. Mücke (1987) сообщает о клинических наблюдениях ряда авторов, из которых следует, что при кратковременной регистрации ЭКГ нарушения ритма фиксируют у 1—4% новорожденных, а при длительной — аритмию обнаруживают у 7—25% новорожденных, до 90% — у недоношенных и незрелых детей. У большинства детей при самом тщательном клинико-лабораторном и инструментальном обследовании нередко никаких изменений не находят. В этом случае в зависимости от вида аритмии необходимо тщательно взвесить целесообразность лекарственной терапии, ибо, с одной стороны, многолетние наблюдения за такими детьми подтверждают нецелесообразность какой-либо терапии (Garson A., 1985; Scagliotti D. et al., 1988), с другой — они могут быть фактором риска развития в дальнейшем СВС (Белоконь Н. А., Кубергер М. Б., 1987; Gillette P. C. et al., 1988).

Аритмии сердца у новорожденных могут быть следствием:

а) осложнений беременности и родов: назначение токолитических средств матери, чрезмерное у нее состояние страха, стресса, боли; патология пуповины;

б) употребления матерью перед родами наркотических (морфин, героин) и седативных (бензодиазепины) средств; курение табака;

в) антител матери, проникших через плаценту к плоду (например, полная атриовентрикулярная блокада у новорожденных от матерей с коллагеновыми болезнями);

г) органических и функциональных заболеваний сердца у ребенка: анатомические аномалии проводящей системы в сердце (пучки Кента, Магейма), пороки сердца, пролапс митрального клапана, вирусные миокардиты, операции, предпринятые для устранения пороков сердца, кардиопатии при гипоксии, нарушениях обмена и пр.

У новорожденных из группы риска внезапной смерти иногда (в 4% случаях — Colan S. et al., 1984) отмечают первичную аритмию, не связанную с нарушениями дыхания. Преимущественно у таких детей имеются периодические приступы брадикардии, до 20 уд/мин. V. Lucet и соавт. (1987)

полагают, что брадикардия связана с дисфункцией блуждающего нерва.

Наиболее распространенными причинами аритмий у новорожденных являются гипоксия, выраженный ацидоз, вызываемые ими энцефалопатии (Рябыкина Т. С. и др., 1989) и нарушения гемоперфузии сердца при недостаточности его сократительной деятельности. Нередко аритмии у них являются следствием гипокальциемии, гиперкалиемии, тиреотоксикоза и других нарушений гомеостаза.

Учитывая обилие причин возникновения аритмии у новорожденных, прежде всего следует выяснить ее происхождение у ребенка, попытаться устранить те нарушения, которые привели к патологии. Одновременно, особенно в тяжелых случаях, назначают и антиаритмические средства. Выбор их часто производят эмпирически, но наиболее эффективно можно подобрать препарат для конкретного ребенка (с успехом в 93% случаев), производя электрофизиологические исследования деятельности сердца (Kugler J. et al., 1985).

Преимущественными формами аритмий у новорожденных являются суправентрикулярная тахикардия (90%) и А—V блок, но могут быть синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синусовая тахикардия типа reentry (Netz H., 1988), связанные с наличием аномальных путей проведения возбуждения; желудочковые аритмии у новорожденных встречаются редко, но они очень опасны, могут стать причиной внезапной гибели ребенка. По мнению Л. А. Бокерия и Е. З. Голуховой (1988), тахикардии желудочков у новорожденных и незрелых детей являются результатом «автономной незрелости», значение которой усугубляется при нарушениях метаболизма, «синих» пороках сердца, миокардитах. Как сказано выше, у новорожденных могут быть и брадиаритмии.

Наиболее применяемыми у новорожденных антиаритмическими средствами являются: дигоксин, лидокаин, амиодарон, а также дифенин, но-вокаиномид, анаприлин, верапамил (Garson A. A., 1986).

Все эти препараты влияют на проницаемость клеточных мембран для ионов натрия, калия, кальция и в связи с этим изменяют продолжительность и мощность потенциала действия, спонтанную деполяризацию в Р-клетках, рефрактерный период, проведение возбуждения. Влияния эти неодинаковы, могут быть даже противоположными, и достаточно сложны. Для ознакомления с механизмом действия антиаритмических средств рекомендуем монографии И. А. Мазура (1988), В. И. Метелицы, Р. Г. Оганова (1988), справочник В. И. Метелицы (1987), а с особенностями их применения у детей — справочник В. А. Гуселя, И. В. Марковой (1989).

Лекарственные средства, устраняющие тахикардии. СГ наиболее эффективны при суправентрикулярной тахикардии у новорожденных. В основном для этой цели применяют дигоксин. Улучшая деятельность сердца, они восстанавливают гемоперфузию миокарда, устраняя этим метаболические нарушения в нем, в том числе и гипокалиемию. Синергистами в этом отношении могут быть препараты калия (калия хлорид или ацетат), и н с у л и н с г л ю к о з о й, увеличивающие поступление калия в клетки миокарда, препараты м а г н и я.

Для лечения тахикардии у новорожденных А. Garson (1985) рекомендует нагрузочную дозу дигоксина 20 мкг/кг для приема внутрь (внутривенно 80% от названной дозы), 50% дозы дают или вводят сразу и по

25% каждые 12 ч. Поддерживающая доза, по А. Garson (1985), — 4 мкг/кг (для приема внутрь).

Дигоксин устраняет пароксизмальную суправентрикулярную тахикардию и у плода. Так, G. Balducci и соавт. (1987) применили дигоксин для подавления названной тахикардии у плода (гестационный возраст 30 нед) с частотой сокращений больше 200 в минуту. Матери через рот назначили сначала насыщающую дозу 0,02 мг/кг, уже это снизило частоту сокращений сердца у плода до 190, а затем до 120—140 в минуту. Поддерживающую дозу дигоксина — 0,005 мг/(кг · сут) — матери назначали вплоть до рождения ребенка. У матери в крови при этом была концентрация дигоксина $1,4 \pm 0,3$ нг/мл. На 41-й неделе произвели кесарево сечение. Ребенок был нормален, показатель шкалы Апгар на 1-й минуте — 8, в плазме крови ребенка концентрация дигоксина 1,4 нг/мл, ЭКГ — нормальна. Все же 7 дней после рождения ребенку вводили дигоксин в дозе 0,01 мг/(кг · сут), магния сульфат и панангин.

За последнее время все больше работ свидетельствуют о провоцирующем влиянии гипомagneмий и гипомagneмистий на развитие сердечно-сосудистой патологии: аритмий, слабости сердечных сокращений, коронарной недостаточности и артериальной гипертензии (Schroll A., 1987). Названная патология преобладает в местностях, где люди употребляют для питья «мягкую» воду, содержащую мало солей, в том числе и солей магния. Сердце, по сравнению с другими органами и тканями, содержит (на единицу массы) больше магния, быстрее его захватывает из крови, и в нем скорее происходит его обмен, $T_{1/2}$ магния в миокарде (взрослого) человека — 3 ч.

Магний необходим для активности многих ферментов, но особенно он важен для магнийзависимой Na^+ , K^+ -АТФазы. При недостаточности магния активность этого фермента падает, нарушаются расщепление АТФ и освобождение энергии. К тому же АТФ лишь тогда может быть источником энергии, когда он находится в виде комплекса с магнием (Mg —АТФ).

Недостаточность магния и низкая активность Na^+ , K^+ -АТФазы приводят: а) к задержке натрия в клетке, который затем, с помощью специального механизма, обменивается на кальций, поступающий извне, возникает избыток кальция в клетке, что способствует сокращению гладких мышц коронарных и периферических сосудов (ухудшая кровоснабжение миокарда и оказывая сопротивление выталкиванию из него крови — т. е. увеличивая постнагрузку), и к активации автоматических клеток в миокарде, возникновению дополнительных очагов возбуждения как в предсердиях, так и в желудочках; б) к нарушению возврата калия в клетку во время реполяризации, возникновению гипокалигемии, ухудшающей нормальный обмен, образование энергии; вне клетки повышается концентрация калия, которая вызывает деполяризацию клеточной мембраны и активацию потенциалзависимых кальциевых каналов, увеличивая и этим поступление Ca в клетку. Недостаток ионов калия в клетке частично замещается ионами водорода, возникает внутриклеточный ацидоз. Все вместе взятое может вызвать тяжелые нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. Для новорожденных все это очень важно, так как недостаток магния в их организме наблюдается очень часто (см. гл. 9). Поэтому профилактиче-

ские назначения препаратов магния весьма полезны для всех новорожденных, но особенно для детей, родившихся в состоянии гипоксии, которая способствует потере магния клетками тканей, особенно клетками сердца.

Магний — эндогенный антикальциевый агент, по механизму действия отчасти напоминающий верапамил. Он восстанавливает нормальное соотношение магний/кальций внутри клетки и восстанавливает ее функцию, снижает чрезмерное освобождение катехоламинов из окончаний симпатических нервов.

Введением магния можно ликвидировать некоторые аритмии, но главное — устранить недостаток магния в тканях, особенно в миокарде, т. е. устранить фактор, предрасполагающий к сердечно-сосудистой патологии.

Ребенку можно вводить как магния сульфат, так и препарат, содержащий магний в комбинации с калием и аспарагиновой кислотой, — панангин (аспаркам). Аспарагиновая кислота и магний способствуют проникновению калия в клетку, названная кислота облегчает попадание в нее и магния.

Новорожденному панангин вводят внутривенно в виде 5% раствора по 0,1 мл/кг на прием (Ломако Л. Т., 1985). Магния сульфат, в зависимости от ситуации, можно вводить внутривенно или внутримышечно. Внутривенно его вводят в виде 1% раствора (полученного путем разведения 25% раствора магния сульфата 10% раствором глюкозы), по 6—10 мл, со скоростью 1 мл/мин (Цыбулькин Э. К., 1984). Внутримышечно его вводят в виде 25% раствора по 0,2 мл/кг, в первые сутки 4 раза в день, а затем по показаниям.

Амиодарон (кордарон) структурно напоминает тироксин. Он обладает способностью блокировать α - и β -адренорецепторы в миокарде, а также подавлять в нем возбуждение глюкагонорецепторов. Он очень хорошо снижает процессы возбуждения и проведения в сердце, не ослабляя силы сокращений миокарда, тормозит проведение возбуждения, особенно по аномальным путям, препятствуя возврату и циркуляции возбуждения.

Амиодарон эффективен у больных любого возраста как при суправентрикулярных, так и при желудочковых тахикардиях различной этиологии. А. Bogers и соавт. (1987) сообщили о подавлении амиодароном желудочковой фибрилляции и желудочковых экстрасистол у 4-дневного новорожденного (с массой тела 3800 г) после операции на сердце (перевязка функционирующего артериального протока и восстановление целостности межпредсердной перегородки).

Эпизоды фибрилляции желудочков у этого ребенка не удавалось ликвидировать ни лидокаином, ни изоптином. После 15-го эпизода фибрилляции начали внутривенное введение амиодарона. Намечали ввести 8 мг (в течение 20 мин), но возник очередной эпизод фибрилляции и инфузию прекратили, введя только 4,8 мг препарата. Этот эпизод фибрилляции устранили электростимуляцией (10 Дж); у ребенка возникли сокращения с частотой 150 в минуту. Через 20 мин начались экстрасистолы, и ребенку начали длительное внутривенное вливание амиодарона в суточной дозе 24 мг. Аритмия исчезла. Через 30 ч от начала терапии дозу амиодарона снизили до 10 мг в сутки, а затем введение препарата прекратили. Аритмия больше не возобновлялась.

Мы так подробно приводим эти сведения из работы А. Bogers и соавт. (1987) потому, что это — первое сообщение о внутривенном ведении амиодарона новорожденному ребенку.

Амиодарон эффективно устранил и тахикардию у плода (с сокращениями сердца 200—210 уд/мин), резистентную к дигоксину, назначенному

матери вместе с верапамилом. Начальная доза амиодарона для матери — 1600 мг/день, затем ее снизили до 800 мг/день, диоксин она продолжала получать в дозе 0,25 мг/день. Аритмия у плода постепенно прекратилась. В пуповинной крови новорожденного концентрация амиодарона составила 11% от концентрации в крови матери. Ребенка наблюдали в течение 10 мес, он развивался нормально, нарушений функции щитовидной железы не было (Agnoux P. et al., 1987). Вообще же амиодарон не рекомендуют назначать беременным, так как он обладает эмбриотоксическим эффектом у животных, а также из-за высокого содержания в нем йода (7,5 мг органического йода на 20 мг препарата), способного угнетать щитовидную железу у плода.

Фармакокинетику амиодарона у новорожденных до сих пор не исследовали. У более старших детей и взрослых он медленно и неполностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (от 35% до 65%), частично инактивируется в стенке кишечника и в печени при первом их прохождении (биоусвояемость 22—55%). За 24 ч в крови обнаруживают примерно 43% принятой дозы. Полный терапевтический эффект при приеме внутрь у взрослых возникает через 2—8 дней (после накопления амиодарона в миокарде в концентрации, превышающей таковую в крови в 100 раз, хотя первые признаки начинающегося эффекта можно обнаружить уже через 4—6 ч после приема препарата). У детей полный терапевтический эффект амиодарона возникает несколько раньше — через 1—4 дня.

Детям амиодарон назначают внутрь сначала в дозе 10 мг/(кг · сут) 10 дней, а затем по 2,5—5 мг/кг в течение нескольких недель. Для получения более быстрого эффекта его вводят внутривенно, сначала в насыщающей дозе — 10 мг/кг 1—2 дня, а затем переходят на поддерживающую дозу 5 мг/кг, назначаемую внутрь ежедневно, 1 раз в день.

В цитированной выше работе A. Vogels и соавт. (1987) названы конкретные дозы амиодарона, которые можно рассматривать как ориентировочные для внутривенного применения у новорожденных в случаях тяжелой аритмии, не поддающейся другому лечению.

Взрослым амиодарон назначают обычно долго. Новорожденным же детям длительно его вводить не следует, так как пока неизвестны ни скорость его элиминации в этом возрасте (у взрослых 12—28 дней, а у детей 40—50 дней), ни возможность его кумуляции при повторном введении и задержки в различных органах и тканях. Наблюдения на взрослых и старших детях показали, что амиодарон вызывает большое число различных осложнений. Среди них и поражение кожи у 2—5% пациентов (фотодерматит, сине-серое окрашивание), и дисфункция щитовидной железы (гипо- и гиперфункция), микроотложения в роговице, нейротоксические явления (слабость проксимальных мышц, экстрапирамидные симптомы, головная боль, периферические нейропатии), дисфункции печени и желудочно-кишечного тракта (рвоты, анорексия), сердца (с явлениями брадиаритмий, слабостью сокращений, гипотензией). От применения амиодарона могут развиваться диффузные интерстициальные инфильтраты в легких с накоплением макрофагов в альвеолах, расширением альвеолярных перегородок и последующим фиброзом. Эти нарушения могут быть столь выраженными, что приводят к диспноэ, гипоксемии, увеличению СОЭ. Их можно ликвидировать, отменив препарат и назначив преднизон на 10 дней (Marshlinski F. et al., 1982). На эти легочные осложнения

педиатру следует обратить особое внимание, так как развивающиеся ткани обычно легче повреждаются различными химическими факторами, а у детей развитие легких продолжается до 7 лет. Поэтому Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова (1988) и А. Garson (1986) предупреждают о возможности нарушений дифференцировки легочной ткани и функции легких у детей. Учитывая изложенное, мы не применяли амиодарон у новорожденных.

В е р а п а м и л (изоптин, финоптин) — очень эффективный противоритмический препарат. Главное в его действии заключается в ограничении поступления ионов кальция из внеклеточной жидкости (во время развития потенциала действия) внутрь Р-клеток, структур проводящей системы и в несколько меньшей степени — в рабочий миокард. Кроме того, верапамил способствует нормализации содержания ионов калия в клетках миокарда. Механизм этого явления пока неизвестен.

Основным показанием к его применению являются суправентрикулярные тахикардии, но он эффективен и при других формах аритмий. Синусовый ритм может восстановиться уже во время или сразу после завершения струйного (в течение 35—40 с) внутривенного введения препарата в дозе 0,1—0,2—0,3 мг/кг (Wolf D., 1988) в 10% растворе глюкозы. Капельное вливание обычно мало подавляет аритмии.

Иногда верапамил приходится вводить и в значительно больших дозах. Так, Н. Netz (1988) сообщил об устранении тахикардии синусового узла типа reentry (с удлинением Р—Q интервала) у новорожденного верапамилем в дозе 10 мг/кг (!) на фоне дигоксина (в обычной дозе). Осложнений не отмечено.

Для поддерживающей терапии верапамил можно вводить в вену повторно, всего 3—4 раза в сутки, в суточной дозе 0,2—0,4 мг/кг. Период полувыведения из крови $2\frac{1}{2}$ —3 ч.

После прекращения аритмий препарат назначают несколько дней через рот в дозе 0,3—0,6—0,8—1 мг/кг на прием 3—4 раза в день (Gillette P. et al., 1988). Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (у взрослых более 90%), начало действия через 20 мин, максимальный эффект через 1—2 ч. По мнению многих авторов, при назначении верапамила внутрь он вызывает меньше неблагоприятных эффектов, чем при внутривенном введении: падение АД, брадикардию, ослабление сердечных сокращений, учащение желудочковых сокращений и даже развитие фибрилляции желудочков, апноэ. Поэтому верапамил не должен быть использован у детей с гипотензией или низким сердечным выбросом, имеющих II степень атриовентрикулярной блокады (Porter C. et al., 1983). Эти же авторы указывают, что доза дигоксина на фоне лечения верапамилом должна быть снижена вдвое.

К сожалению, фармакокинетика верапамила у новорожденных пока не изучена и потому приведенные выше дозы для внутривенного введения надо рассматривать лишь как ориентировочные. D. Driscoll (1988) подчеркивает, что врач, использующий верапамил у новорожденных, всегда под рукой должен иметь препараты, годные для борьбы с осложнениями терапии верапамилом, — кальция хлорид, атропин, допамин и др.

Большинство неонатологов и фармакологов США относится к внутривенному введению верапамила новорожденным сдержанно, подчеркивая тяжелые побочные реакции у части больных (Fujii A., Lang P., 1985; Dris-

coll D., 1987; Mofenson H. et al., 1990). Более того, в руководстве по педиатрической лекарственной терапии E. Bednarczyk (1990) сказано, что «использование верапамила у детей раннего возраста ассоциируется с тяжелыми побочными реакциями и потому не рекомендуется детскими кардиологами». Аналогичны и рекомендации 43-го издания «Настольного справочника врача США» (1989).

Верапамил нельзя использовать одновременно с β -адреноблокаторами (анаприлин—обзидан—индерал—пропранолол) или вводить его новорожденным, матери которых получали перед родами эти средства, так как у ребенка может произойти резкое угнетение деятельности сердца и даже его остановка.

А н а п р и л и н (обзидан, пропранолол, индерал), блокируя β -адренорецепторы и стабилизируя клеточные мембраны, ограничивает поступление Ca^{2+} и Na^{+} по «медленным» каналам в «автоматические» клетки и этим понижает их возбудимость, особенно при активации симпатической нервной системы. У новорожденных эта система еще недостаточно развита, поэтому ее влияние на сердце невелико. В связи с этим β -адреноблокаторы менее эффективны, чем антагонисты Са или амиодарон (Garson A., 1986). К тому же β -адреноблокаторы ослабляют сокращения сердца, снижают АД.

В Санкт-Петербургском городском центре реанимации и патологии новорожденных есть опыт применения анаприлина при пароксизмальной тахикардии. Начинают снимать приступ у доношенных новорожденных внутривенным введением 5 мл 0,25% раствора новокаина. Если это неэффективно, то после венесекции вводят 0,5—1 мл (0,025 мг/кг, т. е. 0,25 мл/кг) приготовленного раствора: 1 мл официального 0,1% раствора обзидана разводят в 10 мл 10% раствора глюкозы. Введение этого раствора повторяют каждые 10—15 мин (не более 4—5 раз) до тех пор, пока частота пульса не будет равной или меньше 160 уд/мин. Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова (1988) приводят сведения о высокой эффективности β -блокаторов при идиопатическом синдроме удлиненного Q—T интервала, характеризующимся высоким риском синкопальных эпизодов и внезапной смерти.

Напомним, что β -адреноблокаторы снижают силу сердечных сокращений, что может привести к падению АД. Поэтому у детей, получающих анаприлин, совершенно обязательно надо контролировать его величину и при снижении назначать кардиотонические средства, например СГ или допамин (2—8 мг/(кг · мин)). Необходимо контролировать и уровень глюкозы в крови, так как введение β -адренолитиков может вызвать гипогликемию.

Л и д о к а и н — препарат выбора для лечения желудочковых тахикардий, включая тахикардию и фибрилляцию. Укорачивают фазу реполяризации, т. е. S—T интервал. У взрослых лидокаин может предотвратить фибрилляцию желудочков при остром инфаркте миокарда. В терапевтических концентрациях мало влияет на атриовентрикулярную проводимость, синусовый узел (лишь при болезнях сердца снижает автоматизм синусового узла и атриовентрикулярную проводимость) (Mofenson H. et al., 1990).

Вводится внутривенно, но ввиду короткого периода полуэлиминации (около $1\frac{1}{2}$ ч) необходимо постоянное поддержание терапевтической кон-

центрации. Рекомендуемая доза для первичного введения 1 мг/кг, ее можно повторять каждые 10—15 мин (но не более 5 раз). Если на ЭКГ зарегистрирован положительный эффект, то переходят на поддерживающую дозу 1 мг/(кг · ч) (Garson A., 1985) или даже несколько большую — 2,4 мг/(кг · ч), 40 мкг/(кг · мин) (Mofenson H. et al., 1990). Терапевтическая концентрация лидокаина в крови 1,5—5,5 мкг/мл, токсические явления начинаются с 5 мкг/мл (Brown J., Shand D., 1982). Побочные эффекты такие же, как и у всех местных анестетиков при парентеральном введении: возбуждение, тремор, судороги, а затем депрессия, вялость, остановка дыхания, гипотензия, сосудистый коллапс, остановка сердца. Однако эти осложнения редки — всего 4%, возможна метгемоглобинемия.

О р н и д (бретилиум) — второй по частоте препарат, используемый в педиатрической практике при желудочковых тахикардиях, особенно эффективный при повторяющихся желудочковых фибрилляциях (Garson A., 1985; Mofenson H. et al., 1990).

В неотложных ситуациях предпочтителен внутривенный путь введения препарата. Длительность периода полувыведения у взрослых 9,8—13,6 ч (78% препарата выводится почками). У новорожденных фармакокинетика не изучена, но надо иметь в виду, что в первые дни жизни из-за низкой фильтрационной способности почек доза орнида должна быть уменьшена в соответствии с функцией почек (Bennet W. et al., 1983). Начальная доза ребенку 5 мг/кг, ее можно повторить через 10—15 мин под контролем ЭКГ и АД. Не рекомендуют повторять введение более 5 раз. При достижении эффекта производят повторные вливания через 6—8 ч или поддерживающее капельное введение в дозе 0,5—2 мг/мин (Mofenson H. et al., 1990).

Побочные явления: временное повышение АД с последующим его снижением, рвота, брадикардия, диарея, набухание слизистой оболочки носа, потливость, эритематозная сыпь, лихорадка, конъюнктивит, иногда «серый» цвет кожи. Препарат противопоказан при острых нарушениях мозгового кровообращения, гипотензии, выраженной почечной недостаточности, аритмиях, возникших на фоне лечения СГ. Собственного опыта по применению орнида у новорожденных у нас нет.

Д и ф е н и н (фенитион) — см. гл. 7. Применяют для лечения желудочковых аритмий, особенно возникших на фоне лечения СГ. Механизм действия подобен таковому лидокаина (снижает автоматизм в проводящей системе и желудочков, и предсердий, укорачивая потенциал действия и рефрактерный период), но эффект очень зависит от концентрации калия. Дифенин действует преимущественно на волокна Пуркинью с минимальным эффектом на миокард. Хотя у взрослых и детей старше 6 мес биосвояемость принятого внутрь дифенина высокая (80—95%), у новорожденных она низкая, и потому для лечения новорожденных с аритмиями препарат вводят внутривенно. 95—99% дифенина в крови связано с альбумином. Он конкурирует за места связывания на альбумине с билирубином и потому противопоказан при гемолитических желтухах. При внутривенном введении препарат нельзя смешивать ни с какими медикаментами (легко выпадает в осадок). A. Garson (1985) рекомендует начать с дозы 1 мг/кг (в изотоническом растворе натрия хлорида), которую

можно повторять каждые 5—10 мин в зависимости от клинической картины, но общее количество введений — не более 15 за 1¹/₂—2 ч. Внутрь дают дифенин в дозе 3 мг/кг с последующим приемом каждые 6 ч по 2 мг/кг (Mofenson H. et al., 1990).

Эффективная терапевтическая концентрация дифенина в крови 10—20 мкг/мл, а токсическая — выше 20 мкг/мл (Brown J., Shand D., 1982). Побочные эффекты: нистагм (уровень в крови более 20 мкг/мл), атаксия (более 30 мкг/мл), кома, судороги (более 40 мкг/мл), остановка сердца при быстром введении, рвота, гипергликемия, дерматит, гепатит, лимфоидная гиперплазия, геморрагии (фетальный гидантоиновый синдром).

Эффект дифенина снижают антациды, фолиевая кислота, пиридоксин, рифампицин. На фоне лечения дифенином может снижаться эффективность терапии дигоксином, фуросемидом, теofilлином.

Новокаиамид (прокаиамид) используют для лечения детей с предсердными экстрасистолами, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией, фибрилляцией предсердий, желудочковыми экстрасистолами, пароксизмальной тахикардией, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, в том числе осложненным трепетанием предсердий или фибрилляцией желудочков (Mofenson H. et al., 1990). По механизму действия похож на хинидин.

Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (75—95%) у взрослых и детей старшего возраста. Период полувыведения у детей (1,7 ч) меньше, чем у взрослых (2,2—4,7 ч). У новорожденных фармакокинетика изучена лишь у одного ребенка, мать которого получила препарат перед родами — период полувыведения новокаиамида у ребенка был 13¹/₂ ч, а его основного метаболита N-ацетилновокаиамида — 19¹/₂ ч (Limma J. et al., 1978).

Около половины введенной дозы препарата выводится с мочой, а потому при почечной недостаточности дозу необходимо ограничить. Рекомендуемая доза для детей внутрь — 15—50 мг/кг, разделенная на 4—6 приемов. При внутривенном введении стартовая доза — 1 мг/кг с повторением каждые 5 мин до достижения эффекта (подъем дозы каждый раз на 1 мг/кг, но не более 6 мг/кг) после чего переходят на поддерживающую дозу 20—50 мкг/(кг · мин) с последующим назначением препарата внутрь (Mofenson H. et al., 1990).

Эффективная терапевтическая концентрация в крови 4—10 мкг/мл с ранними проявлениями признаков токсичности при уровне новокаиамида 8—10 мкг/мл. Побочные эффекты: гипотензия, снижение сердечного выброса, атриовентрикулярная блокада, брадикардия, желудочковая тахикардия, остановка сердца. Подобно хинидину ранние признаки токсичности новокаиамида на ЭКГ — прогрессирующее удлинение интервала Q—T и расширение комплекса QRS. У 30—40% взрослых пациентов на фоне лечения новокаиамидом может возникнуть синдром, похожий на системную красную волчанку (через 2 нед от начала терапии). К возможным осложнениям относят также гранулоцитопению и тромбоцитопению, гемолитическую анемию, судороги, депрессию, лихорадку.

Фетальные аритмии диагностируют при мониторинге наблюдении за плодом у 1,2—1,3% беременных (Sugarman R. et al., 1978; Young B. et al., 1979; Kleinman C. et al., 1983), но они потенциально опасны менее чем

в 20% случаев (Clement D., Schifrin B., 1987). Природа большинства фетальных аритмий неизвестна, но часто они ассоциируются с плацентарной недостаточностью и гипоксией плода. Безусловно, одной из наиболее ясных причин фетальных аритмий являются врожденные пороки сердца, хотя надо помнить, что в большинстве случаев врожденных пороков фетальных аритмий не находят (Clement D., Schifrin B., 1987). С высокой частотой фетальные аритмии диагностируют при водянке плода как иммунного (ГБН), так и неиммунного генеза (пороки сердца: Эбштейна комплекс, транспозиция больших сосудов, эндокардиальный фиброэластоз, гипоплазия правого желудочка, единый желудочек и др.; миокардиты при внутриутробных инфекциях: Коксаки, цитомегалия и др.; фетоматеринские и фето-фетальные трансфузии у близнецов; лимфангиома, хориоангиома легких; хилоасцит и хилоторакс; кистозная дисплазия или гипоплазия легких; диафрагмальная грыжа; множественные ВПР, в то числе почек; α -талассемия; у $1/3$ — идиопатическая водянка плода).

Безусловно, в каждом случае обнаружения серьезных фетальных аритмий необходим консилиум акушера, кардиолога, педиатра с тщательным анализом динамики ЭКГ, результатов эхокардиографии и других методов обследования плода.

Если положительно решен вопрос о необходимости лекарственной терапии аритмий или сердечной недостаточности плода, то обычно прибегают к следующим медикаментам: дигоксину, реже к лидокаину и атропину.

Дигоксин — наиболее часто назначаемый препарат при фетальных суправентрикулярных тахикардиях и сердечной недостаточности. Он хорошо проникает через плаценту и обнаруживается в сыворотке матери и плода примерно в равных концентрациях. Н. Rotmensch и соавт. (1983) не обнаружили каких-либо побочных явлений дигоксина на плод при терапевтических концентрациях препарата у матери.

Анаприлин используют как изолированно, так и в сочетании с дигоксином для лечения фетальных тахикардий. Так же, как и дигоксин, анаприлин проникает через плаценту путем простой диффузии, и уровень его в крови плода и матери приблизительно сходный. Однако период полувыведения анаприлина из крови плода более длительный, чем у матери, а потому повторные введения опасны без соответствующего мониторингового контроля за плодом. В родах у таких детей может быть асфиксия, а после рождения брадикардия, гипогликемия, гипокальциемия и др.

Верпамил хуже проникает через плаценту, и уровень его в крови плода составляет приблизительно половину от материнского уровня. Для лечения фетальных аритмий его часто используют в сочетании с дигоксином (Clement D., Schifrin B., 1987).

Важно отметить, что 90% фетальных аритмий исчезают в первые недели жизни и не являются признаком тяжелой сердечной патологии ребенка (Clement D., Schifrin B., 1987).

Средства, устраняющие брадикардию. Брадикардия обычно является следствием гипоксии или лечения СГ. В процессе устранения гипоксии путем улучшения вентиляции, вдыхания кислорода и пр. можно назначить холинолитические средства типа атропина, поскольку в развитии брадикардии принимает участие повышение активности блуждающего нерва. Это

явление нередко отмечают у детей из группы риска внезапной смерти (Lucet V. et al., 1987).

А т р о п и н — наиболее часто применяемый м-холинолитик. Его вводят детям либо внутримышечно или внутривенно по 0,1 мл 0,01% (!) раствора на 1 кг массы тела (0,01 мг/кг), либо, в менее тяжелых случаях, через рот по 1—2 капли 0,01% раствора (!) 3 раза в день. Вообще дозу можно повторить через 1 мин, не больше 3—4 раз.

Следует, однако, учесть, что атропин легко проникает в ЦНС и у новорожденного может вызвать ее угнетение, а у детей с пораженным мозгом — лихорадку. К тому же он сравнительно медленно выводится из организма: $T_{1/2}$ — больше $6,9 \pm 3,3$ ч (Pihlajamäki K. et al., 1988). Нежелательные эффекты: тахикардия (максимально выражена через 12—16 мин после приема), сердечные аритмии, вздутие живота, тенденция к запору.

М е т а ц и н отличается от атропина значительно меньшим проникновением в ЦНС, поэтому он не вызывает ее угнетения. Вводят его в виде 0,1% раствора под кожу в дозе 0,018 мг/кг.

А д р е н а л и н. При отсутствии сокращений или чрезвычайно резкой брадикардии сразу после рождения новорожденному вводят адреналин. Этот адреномиметик активизирует β -адренорецепторы в Р-клетках синусового узла, в которых и возникает возбуждение, распространяющееся по проводящей системе сердца, вызывая его сокращение.

Аналогичный эффект могут вызвать и другие адреномиметики, в частности изадрин (изупрел, новодрин). Синергистами этих препаратов являются ионы кальция, которые способствуют освобождению эндогенных катехоламинов (адреналина, норадреналина) в миокарде и сами активизируют процесс возбуждения в сердце.

В «Учебнике по неонатальной реанимации», выпущенном в 1987 г. Американской ассоциацией кардиологов и Американской академией педиатрии, рекомендуется ребенку с отсутствием сердечных сокращений или с числом их через 30 с после рождения 80 и менее в минуту вводить 0,01% (!) раствор адреналина в дозе 0,1—0,2 мл/кг в эндотрахеальную трубку, сердечные сокращения подсчитывают в течение 6 с через каждые 20 с на фоне ИВЛ и массажа сердца (большими пальцами реаниматор энергично надавливают на нижнюю треть грудины с частотой 100—120 раз/мин, нельзя массировать область мечевидного отростка грудины — опасность повреждения печени!). Раствор адреналина разводят равным количеством изотонического раствора натрия хлорида, 0,5 мл которого также вливают в трубку для смывания остатков раствора адреналина в ней. Далее проводят несколько дыханий через маску для равномерности распределения раствора адреналина в легких. Если частота сердцебиений не изменилась, то через 5 мин можно вновь ввести адреналин в том же количестве. При этом не следует забывать о необходимости коррекции гиповолемии и ацидоза. Ориентировочно на гиповолемию указывают «симптом белого пятна», длящийся более 2 с (в норме через 1—1 $\frac{1}{2}$ с кровообращение восстанавливается). Гиповолемию корректируют вливанием внутривенно 10 мл/кг свежей цельной крови (или свежезамороженной плазмы) или 5% раствором альбумина, изотоническим раствором натрия хлорида, или раствором Рингера. Если после указанных мероприятий сохраняется артериальная гипо-

тензия, бедность периферической перфузии, приступают к инфузии допамина гидрохлорида — начальная доза 5 мкг/(кг · мин) с возможным дальнейшим повышением дозы до 20 мкг/(кг · мин). В упомянутом учебнике подчеркнуто, что корректных доказательств полезности в острой фазе реанимации новорожденных препаратов кальция и атропина нет, а потому их применение необоснованно.

Нецелесообразно и рутинное использование растворов глюкозы при оживлении новорожденных в асфиксии, ибо, как правило, у них в пуповинной крови имеется гипергликемия и увеличение ее опасно. В то же время уже через 1 ч после рождения целесообразно проверить уровень глюкозы в крови ребенка и при низком его уровне (ниже 2,2 ммоль/л) начать коррекцию гипогликемии.

Брадикардия часто сочетается с апноэ недоношенных, в таких случаях введение ксантинов — теофиллина, кофеина — может устранить и то, и другое. Брадикардию могут спровоцировать раздражения слизистой оболочки, возникающие при отсасывании содержимого из носоглотки новорожденного с низким показателями по шкале Апгар в первые минуты жизни. Гиперкапния повышает эти рефлекторные реакции.

Брадиаритмии, заключающиеся в нарушении проводимости, преимущественно являются следствием ионного дисбаланса или других патологических сдвигов в обмене веществ.

К а л ь ц и я г л ю к о н а т. Гипокальциемия — одна из причин и сердечной слабости, и А—V блока. D. Sidiropoulos (1972) наблюдал новорожденного, у которого через 8 ч после рождения развились беспокойство, тахипноэ, цианоз, расстройство дыхания, брадикардия, А—V блок 2:1, увеличение размеров печени, положительный симптом Хвостека; рентгенологически определена кардиомегалия. В сыворотке крови у ребенка обнаружена концентрация ионизированного кальция 0,95 ммоль/л, что лишь немного ниже обычных средних цифр этого катиона в плазме. Однократное внутривенное вливание 2 мл 10% раствора кальция глюконата привело к исчезновению А—V блока и к постепенной нормализации размеров и деятельности сердца (о гипокальциемиях см. также гл. 9).

Гиперкалиемия, особенно у недоношенных детей, нередко является причиной брадиаритмий, в том числе различных форм блока.

Так, E. Herscher (1979) описал двух детей с массой тела при рождении 900 и 1130, у которых показатели по шкале Апгар через 1½ и 10 мин после рождения были 1, 3 и 5 соответственно. В плазме крови у них отмечены концентрации калия 10,5 и 9,2 (в норме 3,5—7) ммоль/л. У обоих отмечен блок левой ножки пучка Гиса. Внутривенное введение растворов глюкозы и инсулина, а также кальция глюконата и натрия гидрокарбоната, привело к постепенному снижению уровня калия в плазме и к исчезновению блока.

Средства, применяемые для профилактики и устранения отеков. Отек головного мозга у новорожденных — частое явление, возникающее из-за разных причин (см. гл. 5, 7). Отеки иной локализации у новорожденных могут быть следствием гипоксии, сердечной недостаточности, почечной недостаточности, повышенной концентрации пролактина в плазме крови — $11,05 \pm 1,9$ вместо $4,2 \pm 3,1$ ЕД/мл в контроле (Ertl T. et al., 1986), гипернатриемии, гипопроteinемии, высокой проницаемости сосудистой стенки, изменения биохимических свойств подкожной клетчатки и пр.

Для ликвидации отеков применяют разные препараты, выбор которых отчасти зависит от причины возникновения патологии.

Сердечные гликозиды, устраняя сердечную недостаточность, улучшают кровоснабжение и доставку кислорода к тканям вообще и к почкам в частности, что улучшает их функцию и увеличивает мочеотделение. К тому же сердечные гликозиды являются антагонистами альдостерона, содержащегося в высоких концентрациях в крови новорожденных, и уменьшают его влияние на дистальный отдел нефрона. Можно допустить, что сердечные гликозиды, действуя на ЦНС, повышают активность дофамина, тормозящего секрецию пролактина, задерживающего жидкость в организме.

Мочегонные. У новорожденных используют ограниченное число мочегонных. Чаще других фуросемид (лазикс) (Chemtob S. et al., 1989; Kasew S., 1990), редко — этакриновую кислоту (урегит), осмотические средства (сорбит, маннит, концентрированные растворы глюкозы), но иногда назначают тиазиды, антагонисты альдостерона (спиронолактон) и диакарб.

Фуросемид (лазикс) — производное антраниловой кислоты, т. е. сульфонамидный дериват. Его преимущественно назначают новорожденным, требующим интенсивной терапии.

Он вызывает 2 эффекта — мочегонный и сосудорасширяющий (в основном расширение вен). Оба эффекта связаны с повышением активности простагландинов. Расширение вен увеличивает их емкость, снижает преднагрузку на сердце, что способствует более эффективной его деятельности. Поэтому фуросемид включают в комплексное лечение больных с острой сердечной недостаточностью. Расширение вен мозга способствует отсасыванию избытка жидкости из его ткани и ликвидации отека. И эта патология является показанием к применению фуросемида. Фуросемид, в то же время, за счет некоторого угнетения карбоангидразы сосудистого сплетения желудочков мозга может уменьшать и продукцию спинномозговой жидкости. Основными показаниями к применению фуросемида у новорожденных являются отеки различного генеза, преимущественно от перегрузки, в частности из-за задержки жидкости при избыточной инфузионной терапии, функциональной почечной недостаточности, накоплении жидкости в легких при синдроме дыхательных расстройств, отеке легких, бронхолегочной дисплазии, постасфиксической пневмопатии, синдроме открытого артериального протока, синдроме транзиторной одышки новорожденных.

Мочегонный эффект фуросемида заключается в удалении избытка воды и натрия из организма ребенка. Особенно легко происходит выведение жидкости из подкожной клетчатки. Фуросемид тормозит активную реабсорбцию хлоридов и вместе с ними пассивную реабсорбцию натрия в толстом отделе восходящего канала петли Генле. Для этого он должен сначала попасть в просвет канальцев (путем фильтрации в клубочках и секреции в канальцах) и лишь затем воздействовать на поверхность эпителия канальцев. Поскольку образование первичной мочи у новорожденных замедленно (см. гл. 4), в ней медленно возникает и необходимая концентрация фуросемида. В первые сутки жизни диурез недостаточен в ответ на введение фуросемида, особенно у детей, родившихся в асфиксии. Варибельность реакции на фуросемид у разных детей в первые дни жизни — типична и во многом зависит от антенатальных условий развития,

в частности, под влиянием хронической, умеренно выраженной внутриутробной гипоксии почки могут «созреть» раньше, и у такого ребенка уже в первые часы жизни почки хорошо реагируют на введение мочегонных (Тылькиджи Ю. А., 1984).

Из желудочно-кишечного тракта фуросемид всасывается медленно и неполностью, всего 60—70% принятой дозы. Поэтому при необходимости получить быстрый эффект фуросемид вводят внутривенно, реже внутримышечно.

После внутривенного введения у детей с малой массой тела при рождении увеличение диуреза может начаться не через 5 мин, как у взрослых и более старших детей, а через 10—20 мин, максимальный эффект — не через 30 мин, а через 1—2 ч, но длится не 2 ч, а 5—6 ч. К исходному уровню объем выделяемой мочи и ее осмолярности у таких детей возвращаются медленно, лишь к 6—16 ч после инъекции препарата (Green T., 1987; Kasev S., 1990). Не всегда диуретический ответ возникает так быстро. T. Yeh и соавт. (1984) отмечают, что у недоношенных новорожденных с синдромом дыхательных расстройств он может развиваться в течение 72 ч (в ответ на трехкратное введение препарата). D. Schramm и соавт. (1989) не отметили увеличения диуреза у недоношенных новорожденных в течение 24 ч, но при этом у детей возросла экскреция ионов калия, натрия и кальция. Введение фуросемида у недоношенных новорожденных может сопровождаться гипокалиемией, гипонатриемией.

После введения обычной дозы фуросемида — 1 мг/кг — в плазме крови новорожденных возникает его концентрация, равная $1,65 \pm 0,31$ мг/л. При этом около 94—97% препарата (у взрослых 99%) связано с белками плазмы (Aranda J. et al., 1978).

Способ элиминации фуросемида у новорожденных отличается от такового у взрослых. У взрослых примерно половина общего клиренса фуросемида осуществляется почками, путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, а остальное — удаляется внепочечно с желчью и кишечником. При тяжелой почечной недостаточности внепочечный путь элиминации возрастает до 90% введенной дозы. У новорожденных фуросемид почти исключительно выводится почками: отношение почечного клиренса к общему очищению плазмы равно $99 \pm 15\%$, у здоровых взрослых — $51 \pm 15\%$, а при почечной недостаточности до $4,2 \pm 2,6\%$. Поскольку выделительная функция почек у новорожденных еще продолжает совершенствоваться (см. гл. 4), у них уменьшена скорость и клубочковой фильтрации, и особенно канальцевой секреции, поэтому выведение фуросемида с мочой осуществляется медленно (табл. 35). В исследованиях Е. А. Жуковской (1983), Ю. В. Наточина и соавт. (1983) показано, что если у детей 5—14 лет за 3 ч выводится $80 \pm 4\%$ введенного внутримышечно фуросемида, то у доношенных детей 5—7 дней жизни — лишь $27,4 \pm 3,4\%$ введенной дозы. Поэтому мочегонный эффект препарата у новорожденных, особенно недоношенных, менее выражен и возникает медленнее, хотя функционирующие хлорные каналы в почке новорожденных адекватно реагируют на фуросемид (Наточин Ю. В. и др., 1983). Однако диурез, экскреция Na, K возрастают в 3,5—8 раз в течение 2 ч (по данным некоторых авторов, даже в 10—35 раз), а клубочковая фильтрация и экскреция альдостерона в 1,5—2 раза (Антонов А. Г., 1984). При повторных введе-

Т а б л и ц а 35. Фармакокинетика фуросемида у новорожденных* (Tuck S. et al., 1983)

Период полураспределения, ч	Период полуэлиминации, ч	Период почечной полуэлиминации, ч	Объем распределения, мл/кг	Общий Почечный клиренс плазмы клиренс,		% выведения неизмененного фуросемида
				мг/(кг · ч)		
0,42—0,66** 0,54±0,12***	5,3—15,2 9,5±4,4	4,3—14,9 9,6±4,5	128—215 173±28	7,9—31 15,3±8,4	7,2—29 14,9±7,7	61—106 90±17

* S. Tuck и соавт. (1983) обследовали 6 детей (5 мальчиков и 1 девочка), гестационный возраст 29—40 нед (в среднем 34), масса тела при рождении от 1,1 до 3,18 кг (в среднем — 2,05 кг), постнатальный возраст 3—32 дня (в среднем 14,5).

** — наблюдаемые величины;

*** — средние показатели.

ниях может развиваться кумуляция препарата, способствующая развитию ототоксичности.

У недоношенных детей с сердечной недостаточностью, респираторным дистрессом период полуэлиминации фуросемида из крови может удлиниться в среднем до 12—19 ч, а у детей с очень низкой массой при рождении даже до 24—48 ч (Mirochnick M., 1988), тогда как у взрослых он составляет около 1¹/₂—2 ч.

При повторном введении фуросемида очень недоношенным через 24—72 ч после первой инъекции происходит существенная его кумуляция в плазме. По наблюдению J. Aranda (1980), концентрация фуросемида в плазме у недоношенного ребенка (гестационный возраст 24 нед, масса тела 0,9 кг, постнатальный возраст 12 дней) после второй инъекции достигла почти 20 мг/л, и снижение ее уровня происходило очень медленно: через 6 ч концентрация все еще была выше 10 мг/л. В связи с этим повторное введение фуросемида недоношенным новорожденным опасно. Поэтому рекомендуемые интервалы при назначении фуросемида следующие: недоношенные — 24 ч, доношенные новорожденные — 12 ч и дети старше 1 мес — 6—8 ч. При этом максимальной дозой препарата при внутривенном введении новорожденным считается 2 мг/кг и 6,0 мг/кг при приеме внутрь (Young T., Mangum O., 1988), ибо биоэффект принятого внутрь фуросемида составляет лишь 20% эффекта при внутривенном введении (Peterson R. et al., 1980). У взрослых фуросемид подвергается биотрансформации, заканчивающейся образованием глюкуронидов, при недостаточности выделительной функции почек доля препарата, подвергающаяся этому процессу, возрастает до 86—98%. Образовавшиеся метаболиты выводятся затем с желчью в кишечник и экскретируются. У новорожденных в первые дни жизни эти пути элиминации еще недостаточно зрелы и не компенсируют замедленной экскреции фуросемида с мочой. У них названный препарат выделяется почками в неизмененном виде.

Т а б л и ц а 36. Экскреция минералов у недоношенных новорожденных, получивших разную терапию (Atkinson S. et al., 1988)

Лекарства	Калий	Хлорид	Фосфат	Магний	Цинк мкг/ (кг · сут)
	мкмоль/(кг · сут)				
Ф+СП+ГХТ	1,7±0,2	3,4±0,7	0,43±0,07	0,13±0,02	98±34
СП±ГХТ	1,5±0,1	3,0±0,5	0,45±0,08	0,13±0,01	73±11
СП	1,3±0,2	1,7±0,3	0,19±0,05	0,13±0,02	68±22
Контроль	1,2±0,0	0,6±0,1	0,28±0,05	0,10±0,02	48±11
Р*	<0,08	<0,001	НД	НД	НД
По данным других авторов	0,83±0,15		0,83±0,17	0,08±0,02	108±20

* — достоверность по отношению к группе детей, получавших фуросемид, Ф — фуросемид, СП — спиронолактон, ГХТ — гидрохлортиазид, НД — недостоверно.

Фуросемид увеличивает выведение почками не только воды, но и солей, повышая поэтому осмолярность мочи. У недоношенных новорожденных, как сказано выше, выведение калия и натрия может быть выше, чем экскреция воды, что может сопровождаться возникновением гипокалиемии (Schramm D. et al., 1988). Фуросемид увеличивает экскрецию с мочой и кальция, она возрастает почти вдвое, что используют при лечении детей с гипервитаминозом D. По этой же причине его назначение детям иногда сопровождается гипокальциемией и нефрокальцинозом. Возрастает и потеря фосфатов с мочой (табл. 36).

Согласно J. Aganda и соавт. (1986), резистентность к действию фуросемида у новорожденных может быть связана с развивающимися на фоне терапии: 1) снижением гломерулярной фильтрации и почечного кровотока; 2) повреждением канальцев (особенно при длительной терапии в сочетании с аминогликозидами); 3) снижением биодоступности препарата; 4) повышением проксимальной реабсорбции электролитов; 5) дисэлектролитемиями.

Побочные, неблагоприятные эффекты фуросемида являются чрезмерным выражением его фармакологических влияний и возникают при использовании либо очень высоких доз, либо длительного курса лечения. Наиболее широко распространенными являются обезвоживание и гиповолемия, расстройства электролитного баланса: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия (Kacew S., 1990). При длительном назначении возможны гипохлоремический и гипокалиемический алкалоз (Aganda J. et al., 1986), нефрокальциноз при длительности лечения более 12 дней (Venkataraman P., et al., 1983), аномалии минерализации костей (Kacew S., 1990), ототоксичность, приводящая как к транзиторной, так и к постоянной потере слуха (Rybak L. et al., 1984; Green T., 1987), особенно при сочетании фуросемида с аминогликозидами, холелитиаз (Brill P. et al., 1983). Кроме того, за счет повышения синтеза простагландина E₂ на фоне лечения фуросемидом отмечают повышение частоты синдрома открытого артериального протока (Endreffy E., Voda D., 1983; Green T., 1987), а за счет конкуренции за места связывания на альбумине с билирубином при дозе более 2 мг/

(кг · сут) может увеличиваться риск билирубинового поражения мозга при непрямых гипербилирубинемиях (Aranda J. et al., 1986; Cashore W. et al., 1983).

Обращают внимание на то, что ототоксичность фуросемида особенно реальна для детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг (Mirochnick M. et al., 1983), получающих одновременно и аминогликозиды (Lynn A. et al., 1985). М. Mirochnick и соавт. (1988), S. Chemtob (1989) подчеркивают, что соблюдение должных интервалов между введениями фуросемида (24—36 ч для недоношенных и 12 ч для доношенных новорожденных) позволяют снизить вероятность ототоксичности. К сожалению, диуретический эффект повторных введений фуросемида меньше, чем первого, но хлоруретический, салуретический эффекты, а также способность влиять на синтез простагландинов E_2 сохраняются (Chemtob S. et al., 1989). Попытка в такой ситуации повышать дозы фуросемида увеличивает лишь частоту осложнений, но не диурез. Что же делать? Сменить диуретик и через какое-то время, может быть, вернуться к фуросемиду.

Этакриновую кислоту используют в отделениях интенсивной терапии и при реанимации новорожденных с сердечной недостаточностью, олигурией, отеками, возникшими из-за асфиксии, БЛД, а также при идиопатических отеках и СДР. Она в восходящем отделе петли Генле, блокируя транспорт хлоридов, достаточно быстро увеличивает диурез, хлорурез и натрийурез у новорожденных, в том числе и у недоношенных. Причем эти эффекты могут быть даже большими, чем от фуросемида. Так, E. Scabais и соавт. (1984) проанализировали эффективность этакриновой кислоты у 10 новорожденных с массой тела 1300 ± 200 г, гестационным возрастом $31,4 \pm 4,4$ нед, с постнатальным возрастом $19 \pm 5,2$ дня (от 2 до 48 дней). У детей были отеки из-за застойной сердечной недостаточности, открытого артериального протока, БЛД, СДР, аспирации мекония. Им внутривенно ввели натрия этакринат в дозе 1 мг/кг. Уже через 1 ч отделение мочи возросло в 6 раз, экскреция натрия в 6 раз, кальция — в 8 раз. Согласно E. Scabais и соавт. (1984), у новорожденных эффект этакриновой кислоты возникает позже, чем у взрослых, но сохраняется дольше (у взрослых диуретический эффект после внутривенного введения возникает через 5—10 мин, у новорожденных через 30 мин и через 3 ч заканчивается, а после приема внутрь — через $1/2$ ч и 6—8 ч соответственно).

Дозы и пути введения те же, что и у фуросемида (см. выше).

При назначении этакриновой кислоты могут развиваться такие же осложнения, как и от фуросемида (кроме сердечно-сосудистых), но ототоксический эффект более выражен, и ее не рекомендуют давать детям с поражениями печени (Young T., Mangum O., 1988). При назначении внутрь возможны рвота, диарея, желудочные кровотечения.

Этакриновая кислота противопоказана при анурии, гипотензии, метаболическом алкалозе, гипокалиемии и гипонатриемии. Она неэффективна у детей, толерантных к фуросемиду (Chemtob S. et al., 1989).

Тиазиды применяют у новорожденных сравнительно редко, вероятно, в связи с тем, что пока не изучены их кинетика и метаболизм в этом возрасте (и у детей вообще).

Тиазиды — достаточно сильные мочегонные средства, относящиеся к дериватам сульфаниламидов. Из них у детей, в том числе и у новорожден-

ных, применяют дихлотиазид (гипотиазид). Эти вещества угнетают реабсорбцию натрия и хлора в проксимальных канальцах, но усиливают потери калия. Л. П. Перешеина (1975) отметила, что дихлотиазид в дозе 1—2 мг/кг угнетает реабсорбцию натрия у новорожденных, вызывая отчетливый натрийурез. Эффект развивается медленно. У детей первой недели жизни он начинается через 3—4 ч, максимальный эффект — через 5 ч. Со 2-й недели жизни эффект развивается скорее, а к концу месяца — диурез увеличивается уже к концу первого часа после введения препарата, максимальный эффект через 2—6 ч, длится 8 ч (Chemtob S. et al., 1989). Применяют дихлотиазид при различных отеках у новорожденных, в том числе при отечном синдроме. Так, М. П. Шейбак, А. И. Ивановская (1973) назначали его через рот в дозе 2,5—5 мг 2 раза в сутки при отечном синдроме у недоношенных, начиная со 2—3-х суток после рождения, в течение 2—4 дней. 19 детей (масса тела 1500—2500 г) получали названный препарат, а 31 ребенок (масса тела 1000—2500 г) — нет. У детей 1-й группы диурез был значительно больше, чем во 2-й группе, особенно на 4-й день применения препарата. У них количество выделенной мочи было в 1,5—2 раза больше, чем в контрольной группе. Выше была и экскреция натрия. Выведение калия достоверно возросло только на 3—4-й день применения препарата. У детей, получавших дихлотиазид, исчезли или резко уменьшились отеки, улучшились общее состояние, двигательная активность. На первой неделе жизни масса тела у них несущественно снизилась, а затем возросла и была значительно больше, чем в контрольной группе детей (на 2-й неделе $+83 \pm 27$ и $+26 \pm 14$ соответственно). В группе детей, получавших дихлотиазид, летальность была значительно меньше, чем в контрольной группе.

Тиазиды хороши тем, что они малотоксичны, их можно комбинировать с фуросемидом, спиронолактоном, назначать длительно. Обычная доза — 1—2 мг/кг, назначаемая внутрь во время кормления, каждые 12 ч. У взрослых и детей старшего возраста из желудочно-кишечного тракта быстро всасывается 65—75% принятой дозы тиазидов. Период их полувыведения у взрослых 5—16 ч, но он удлиняется при почечной недостаточности. Следует подчеркнуть, что у новорожденных не определены скорость и интенсивность всасывания, скорость и способ элиминации, поэтому неизвестно, может ли развиваться у них кумуляция или нет (Chemtob S. et al., 1989). В связи с этим пока нужны осторожность в их применении и, по возможности, исключение повторных, длительных назначений препарата. Например, установлено, что тиазиды в больших дозах, иногда рекомендуемых для устранения накопления избыточной жидкости в легких, увеличивают риск билирубиновой энцефалопатии при непрямым гипербилирубинемиях (Wennberg R. et al., 1977).

Тиазиды увеличивают выведение натрия из организма больше, чем воды, поэтому при повторном применении может развиваться гипонатриемия. Дихлотиазид ингибирует освобождение инсулина из поджелудочной железы и может способствовать возникновению гипергликемии. Кроме того, тиазиды увеличивают выведение магния с мочой. Это может стать причиной гипомагниемии, ухудшающей деятельность сердца, изменяющей характер сна, снижающей эффективность и повышающей токсичность СГ. Поэтому после повторного назначения дихлотиазидом необходимо измерять уровень магния в плазме крови и при снижении его концентрации возме-

щать недостаток либо назначением панангина по 1 мл внутривенно в растворе глюкозы, либо введением 25% раствора сульфата магния внутримышечно по 0,1—0,2 мл/кг. Экскрецию кальция тиазиды снижают и поэтому возможна гиперкальциемия. Из других побочных эффектов тиазидов, хотя и нечасто, отмечают метаболический алкалоз, гипофосфатемию, гиперлипидемию, гиперурикемию.

Спиронолактон (альдактон, верошпирон) — стероидоподобная молекула, которая конкурирует с альдостероном за места связывания на эпителии кортикальных собирательных трубочек почки, что приводит к снижению экскреции калия и влияния альдостерона на синтез пермеаз, регулирующих реабсорбцию натрия. Поэтому через 1—2 дня после приема спиронолактона, когда прекратится активность ранее синтезированной пермеазы, возрастают (на 2%) потери натрия и вместе с ним — воды с мочой. Мочегонный эффект не очень сильный. Спиринолактон входит в группу калийсберегающих мочегонных, потери калия уменьшаются вскоре после приема препарата. Он наиболее эффективен у больных с высоким уровнем альдостерона в крови. Длительность полувыведения из крови взрослых людей — 10—35 ч (Kagim A., 1978).

Фармакокинетика и клиническая эффективность спиролактона у новорожденных не изучены. Обычно его применяют в сочетании с фуросемидом или дихлотиазидом. Рекомендуемая доза 1—3 мг/кг 1 раз в день внутрь (Young T., Mangum O., 1988), хотя есть рекомендации и разделить ее на 2—4 приема (Roberts R., 1984).

Учитывая способность задерживать калий, спиронолактон не применяют при почечной недостаточности из-за опасности гиперкалиемии. Другие побочные эффекты — рвота, диарея, сыпь. У женщин при назначении спиронолактона отмечают дозозависимый андрогенный эффект, а у мужчин — гинекомастию.

Диакارب (диамокс, фонурит, ацетазоламид) блокирует карбоангидразу — фермент, функционирующий в канальцах почек, в эндотелиальных клетках сосудистого сплетения желудочков мозга, в эндотелиальных клетках капилляров мозга, в слизистой оболочке желудка, эритроцитах и пр. Этот фермент катализирует взаимодействие CO_2 с H_2O и образование H_2CO_3 , которая затем диссоциирует на HCO_3^- и H^+ . В канальцах почек H^+ секретруется в их просвет в обмен на реабсорбируемый натрий, а HCO_3^- — частично реабсорбируется, а частично выводится с мочой. Блокада карбоангидразы нарушает этот процесс, повышая экскрецию почками натрия (до 3—5% от профильтровавшегося) вместе с водой (Roberts R., 1984). Угнетение фермента в эндотелии сосудистого сплетения и в капиллярах мозга вызывает 2 эффекта — снижение образования СМЖ и секреции HCO_3^- .

Снижение образования HCO_3^- в СМЖ следует учитывать, особенно у детей, находящихся в состоянии метаболического ацидоза, при котором, из-за снижения содержания CO_2 в СМЖ, уменьшается образование HCO_3^- в ней. Это очень важно, так как система CO_2 — HCO_3^- — единственная буферная система в СМЖ, поддерживающая нормальную величину ее pH (Leusen I., Weyne J., 1983).

Диакارب быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта с пиком концентрации его в крови через 2 ч после приема (Roberts R., 1984). Повышение экскреции почками бикарбонатов и натрия начинается через

2—3 ч после внутривенного введения препарата. Задержка ответа связана с тем, что препарат должен попасть в мочу путем тубулярной секреции, ингибировать карбоангидразу. Лишь после этого наступает мочегонный эффект (Chemtob S. et al., 1989). Период полувыведения препарата из крови 4—10 ч (Young T., Mangum O., 1988). Фармакокинетика препарата у новорожденных не изучена.

У новорожденных диакарб применяют при подозрении на увеличение секреции СМЖ и/или на затруднение ее оттока.

После введения диакарба бикарбонаты выводятся в большей степени, чем хлориды, моча становится щелочной, и у ребенка может развиваться гиперхлоремический ацидоз. Кроме того, увеличивается и выделение калия, что может способствовать гипокалиемии. Поэтому при использовании больших доз препарата иногда приходится назначать одновременно внутрь натрия гидрокарбонат и препараты калия. Диакарб обладает противосудорожной активностью (в том числе и при эпилепсии), но механизм этого действия пока недостаточно ясен (Bednarczyk E. et al., 1990).

Диакарб мало или вообще неэффективен как мочегонное у детей первых пяти дней жизни в связи с физиологическими особенностями почек. Согласно Т. Young, О. Mangum (1988), диакарб новорожденным дают начиная с дозы 5 мг/кг внутрь каждые 6 ч. Далее дозу можно повышать до 25 мг/кг. Элиминация препарата происходит преимущественно почечным путем и длительность его полувыведения из крови 4—10 ч. В нескольких исследованиях показано, что фуросемид резко повышает тормозящее влияние диакарба на выработку СМЖ и выраженность гидроцефалии (Shinnar S. et al., 1985). И при изолированном назначении больших доз диакарба, и тем более при сочетании его с фуросемидом необходим систематический контроль КОС и электролитов крови, динамики окружности головы. Длительность лечения диакарбом определяется клинической картиной и его эффективностью, но все же нецелесообразны более длительные курсы, чем 5—7 дней, после чего его надо отменить, и если есть необходимость, то вновь вернуться через 2—3 дня на 5-дневный курс. Некоторые авторы предпочитают давать препарат новорожденным через день (в полной дозе). Прерывистые курсы диуретиков с их чередованием более эффективны, ибо позволяют организму восстановить нарушенные запасы минералов, КОС и др.

Детям, перенесшим черепно-спинальную неонатальную травму, со склонностью к гипертензионно-гидроцефальному синдрому, диакарб продолжают назначать и после окончания неонатального периода, по крайней мере в течение I квартала жизни (т. е. в период наиболее активного прироста окружности головы), а в дальнейшем — по показаниям.

В этих случаях рекомендуем суточную дозу делить на 2 приема и давать препарат 3—2 раза в неделю. Опыт показывает, что у детей без каких-либо врожденных аномалий обмена такое лечение не вызывает осложнений. Хотя в литературе есть указания, что диакарб вызывает выраженную фосфатурию (Берхин Е. Б., 1979), мы редко видели при его назначении детям с гидроцефальным синдромом гипофосфатемию; возможно, это связано с избранной нами методикой применения препарата (через день или 2 раза в неделю). Поэтому таким детям мы не проводили усиленной специфической профилактики рахита витамином D.

Диакарб не следует давать детям с ацидозом, гипокалиемией, печеночной недостаточностью, непрямой гипербилирубинемией. На фоне лечения диакарбом повышается экскреция фенобарбитала, салицилатов. Помимо гиперхлоремического ацидоза и гипокалиемии, прием диакарба изредка сопровождается сонливостью, вялостью, тошнотой, рвотой, снижением аппетита, диареей, кожными сыпями, гематурией, одышкой, лейкопенией, анемией.

Из осмотических мочегонных у новорожденных используют сорбит и маннит. Вводят их внутривенно для повышения осмотического давления в плазме крови и извлечения избыточной жидкости из тканей, особенно из легочной и мозговой (при сохраненной функции ГЭБ!).

Повышая ОД в плазме крови, эти вещества увеличивают ток плазмы в сосудах почек и этим ускоряют отток натрия из интерстициальной ткани мозгового слоя. В результате в нем снижается осмотичность, а в итоге уменьшается пассивная реабсорбция воды в проксимальном (нисходящем) колене петли Генле, а вместе с ней и натрия. Так возникает мочегонный эффект, но у новорожденных реабсорбция натрия и воды в проксимальных канальцах еще недостаточна (Green T., 1987) и осмотические мочегонные вызывают меньший эффект, чем у более старших детей.

Сорбит способен постепенно проникать в ткани и клетки, включаться в обмен веществ, превращаясь в гликоген. Калорийность сорбита равна таковой глюкозы. Увеличивая содержание гликогена в печени, сорбит способствует ее функции и положительно сказывается на состоянии новорожденных. В печени под влиянием сорбитдегидрогеназы он превращается во фруктозу. Он стимулирует окисление жирных кислот по некетогенному пути, улучшает пищеварение, перистальтику кишечника, ускоряя экскрецию его содержимого, стимулирует желчеотделение.

Вводят его в однократной дозе 0,5—1 г сухого вещества на 1 кг массы тела, в виде 20% раствора, осмолярность которого равна 677 ± 15 мосм/л.

Маннит в клетки не проникает, остается во внеклеточной жидкости и в плазме крови, дольше поддерживает ее реологические свойства и гемодилюцию. У новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию, он уменьшает явления отека мозга и внутричерепную гипертензию (Levene M., Evans D., 1985). Важной особенностью этого препарата является способность тормозить свободнорадикальные реакции, ограничивая образование соответствующих метаболитов кислорода и предотвращая повреждение ими структуры и функции клеточных мембран (о значении этих механизмов см. гл. 5). Учитывая это обстоятельство, его применяют при патологических ситуациях, характеризующихся повышенным образованием супероксидных и других свободных радикалов кислорода, в том числе при гипоксии, отеке мозга, менингитах (Daley Ch., 1987).

Выводится маннит из организма почками в течение 24—48 ч. Вводят его так же, как и сорбит, по 0,5—1,0 г сухого вещества на 1 кг массы тела (внутривенно).

После введения осмотических мочегонных улучшаются показатели гематокрита, снижаются концентрация гемоглобина, вязкость крови, улучшается циркуляция в сосудах мозга, возрастают венозный возврат крови к сердцу, сердечный выброс, АД. Возникающая гемодилюция понижает

опасность тромбообразования. Как долго продолжается этот эффект у новорожденных — неизвестно, по старым данным — около 30 мин. M. Levine, D. Evans (1985) показали, что у новорожденных с повышенным внутричерепным давлением введение маннитола эффективно снижало его и повышало мозговой кровоток.

C. Marshall и соавт. (1972, 1974) констатировали, что при раннем применении маннитола у детей, родившихся в состоянии гипоксии, частота отдаленных неврологических осложнений снижается в 3 раза. Введение маннитола используют также для повышения диуреза у больных с преренальной азотемией (Badr K., Ichikawa I., 1988).

При использовании маннитола необходим контроль за уровнем электролитов крови, артериальным и центральным венозным давлением.

Осмотические мочегонные противопоказаны при сердечной недостаточности, так как увеличивают ОЦК и нагрузку на ослабленное сердце. Введение их при застойной сердечной недостаточности ухудшает условия работы сердца и может привести к его остановке. Увеличение ОЦК является одним из факторов риска развития внутрижелудочковых геморрагий у недоношенных детей, родившихся в гипоксии, с гипернатриемией из-за введения натрия гидрокарбоната (Simmons M. et al., 1974). Введение осмотических мочегонных может привести к обезвоживанию тканей, снижению массы тела, рвоте. Все больше появляется сведений о том, что даже кратковременное повышение осмотического давления крови может повредить эндотелий капилляров мозга и этим способствовать развитию и билирубиновой энцефалопатии, и геморрагий. Особая осторожность должна быть при назначении этих средств новорожденным, родившимся в гипоксии, так как она сама повреждает ГЭБ. Подобных эффектов не вызывает фуросемид, поэтому его и предпочитают применять у новорожденных.

Средства, повышающие онкотическое давление плазмы крови (желатин, реополиглокин, гемодез — плазмозаменители). Эти вещества не относятся к мочегонным, но они, повышая онкотическое давление плазмы крови, способствуют оттоку тканевой жидкости в кровеносное русло, удержанию ее в нем. В результате повышается ОЦК, улучшаются ее реологические свойства, уменьшается опасность развития тромбозов.

Названные плазмозаменители обычно назначают вместе с мочегонными, они являются синергистами, способствуют дегидратации тканей, особенно мозговой.

Декальцинированный желатин получают из продуктов гидролиза коллагена. Раствор препарата нетоксичен, апирогенен и полностью лишен антигенных свойств. Введение желатина способствует нормализации микроциркуляции крови, уменьшению агрегации тромбоцитов и предотвращению сладжирования форменных элементов крови.

Д. А. Ходов и соавт. (1981) применили у новорожденных, родившихся в тяжелой асфиксии, в первые 2 сут после рождения сочетанную инфузию растворов сорбита и декальцинированного желатина. Детям вводили раствор, в 100 мл которого содержится: декальцинированного желатина 50 г; 50% раствора сорбита 10 мл; дистиллированной воды 37 мл; натрия гидрокарбоната 1 г; 2% раствора калия хлорида 1 мл; магния хлорида 1 г; рН раствора 7,49; суммарная осмолярность 450 мосм/л. Введение осуществляли в объеме 15 мл/кг со скоростью 4—5 капель в минуту. Это

приводило к устранению гипоперфузии мозга и артериальной гипотензии, типичных у таких детей, резко снижало сосудистое сопротивление мозга, увеличивало кровоснабжение мозга и пр. При катанестическом обследовании детей в течение 2 лет, их развитие не отличалось от развития сверстников, родившихся здоровыми (Ходов Д. А. и др., 1981; Костин Э. Д., Ходов Д. А., 1989).

Реополиглюкин — полимер декстрозы — вводят 1 раз в сутки внутривенно капельно, в дозе 10—15 мл/кг 10% раствора (т. е. 1 г сухого вещества на 1 кг массы тела). Осмотическое давление плазмы крови после введения препарата почти не меняется. Эффект реополиглюкина продолжается до 24 ч. Назначают его вместе с фуросемидом.

Гемодез — полимер винилпирролидона, выпускается в растворе, содержащем натрия, калия, кальция, магния хлориды, натрия гидрокарбонат. Поэтому он способен повысить не только онкотическое, но и осмотическое давление плазмы крови и изменить состав ионов плазмы. При необходимости восполнить недостаток названных ионов гемодез может быть хорош, но не каждому ребенку это нужно. Новорожденным, особенно недоношенным детям, вообще избегают вливать многокомпонентные растворы, учитывая незавершенность развития почек. К тому же гемодез, преимущественно при повторных вливаниях, может затормозить функцию ретикулоэндотелиальной ткани печени, так как частицы поливинилпирролидона накапливаются в этих клетках, блокируя их фагоцитарную активность, что при склонности недоношенных новорожденных к инфекции имеет нежелательные последствия (активация цитомегаловирусной инфекции, повышенная частота сепсиса) (Самохин П. А., Романенко В. А., 1983, 1990). Повторные вливания плазмозаменителей из группы поливинилпирролидона и декстрана неизбежно ведут к развитию ятрогенного тезауризмоза (болезнь Дюпона-Лашапелле) (Самохин П. А., Романенко В. А., 1990). В настоящее время мы отказались от применения гемодеза по любым показаниям у новорожденных.

За последнее время все больше внимания к себе привлекает эндогенный натрийуретический и диуретический пептид — **атриопептин**, продуцирующийся в правом предсердии в ответ на увеличение объема крови и растяжение его мышечных волокон. Атриопептин начинает синтезироваться еще в сердце плода, при этом не только в правом предсердии, как у взрослого, а во всех отделах сердца. В желудочках плода он синтезируется в больших количествах, чем в предсердиях; после рождения в желудочках синтез постепенно уменьшается и прекращается, а в предсердиях возрастает, сосредоточиваясь в правом из них (Needleman Ph. et al., 1989).

Сердце плода реагирует на сосудосуживающие вещества (например, на аналог вазопрессина) и на закрытие артериального протока под влиянием индометацина повышенным освобождением атриопептина. Высокие его концентрации в плазме крови людей, в том числе и новорожденных, обнаруживают при застойной сердечной недостаточности (Matsuoka S. et al., 1983). J. Robillard, C. Weiner (1988) обнаружили, что у человеческого плода с гемолитической анемией (внутриутробный диагноз) уровень атриопептина в крови значительно выше (184 ± 100 пг/мл), чем у контрольных плодов (90 ± 20 пг/мл), обследованных по подозрению на изомунные или

хромосомные нарушения. Во время лечебного переливания крови плодам с гемолитической анемией уровень атриопептина повышается до 371 ± 199 пг/мл, а по завершении трансфузии крови — до 528 ± 206 пг/мл. У одного плода с отеком и гематокритом 9% отмечен необычно высокий уровень атриопептина в крови — 2088 пг/мл, а к концу переливания крови — 2376 пг/мл.

У взрослых при увеличении объема жидкости в организме атриопептин существенно увеличивает натрийурез и диурез, снижает артериальное давление; вмешивается в активность ряда гормонов: снижает синтез альдостерона, освобождение ренина, секрецию вазопрессина. Он влияет на отделы ЦНС, регулирующие водно-солевой обмен, потребление жидкости и солей.

Существуют лекарственные вещества, способные ограничить образование или эффективность атриопептина. Так, апротинин — действующее начало трасилола и других ингибиторов калликреина — ингибирует энзим, освобождающий из прогормона активный компонент атриопептина; гепарин связывает этот активный компонент и прекращает его функцию.

Как влияет на новорожденного ребенка названный гормон, пока неясно, но он синтезируется в этом возрасте в достаточном количестве и не только в сердце, но и в других тканях (легкие, мозг и пр.). Y. Ito и соавт. (1988) обнаружили в пуповинной крови здоровых доношенных новорожденных уровень атриопептина, в 2 раза более высокий, чем у здоровых взрослых ($69,7 \pm 53,2$ пг/мл и $31,7 \pm 12,0$ пг/мл соответственно). Уже в первые сутки жизни концентрация атриопептина в сыворотке крови возрастала до $212,8 \pm 118,1$ пг/мл, оставаясь примерно на этом же уровне на 4-й и 6-й дни постнатальной жизни. Авторы в то же время отмечают, что статистически достоверной связи между концентрацией атриопептина в крови детей и экскрецией натрия и калия с мочой не было.

Средства, способствующие устранению персистирующей фетальной циркуляции (ПФЦ) и закрытию функционирующего артериального протока. В период новорожденности существует целый ряд особенностей кровообращения, из которых большое значение имеет открытый артериальный (боталлов) проток. В первые минуты жизни более низкое давление в легочной артерии обуславливает поступление в нее крови из аорты через этот проток. Причем около 50% легочного кровотока в первые минуты жизни может составить кровь, поступившая из аорты. Обычно этот проток начинает закрываться через 10—15 мин после рождения, когда в артериальной крови напряжение кислорода становится выше 35 мм рт. ст. (4,67 кПа), но завершение этого процесса, по данным инвазивных исследований, у большинства здоровых доношенных детей происходит между 10 и 15 ч после рождения, а по данным ультразвуковых исследований, у всех доношенных новорожденных проток закрывается к 72—96 ч после рождения (Gentile R. et al., 1981; Mahoney L. et al., 1985). Открытое состояние артериального протока у плода, по современным представлениям, зависит от высокого синтеза простагландинов (в основном E_2 , в меньшей степени — I_2 — простаглицлина) плацентой, плодом, прежде всего в стенке артериального протока (Neumann M., 1987; Spitzer A. et al., 1988). После рождения синтез простагландина E_2 стенкой протока очень резко тормозится, вероятно, под влиянием повышения P_{O_2} крови.

Анатомическое закрытие артериального протока происходит за счет разрастания интимы сосуда, затем — образования мукоидных островков, некроза клеток в стенке сосуда и, наконец, облитерации. Согласно данным Г. Банкла (1980), анатомическое закрытие артериального протока к 2 нед жизни отмечается в 35% случаев, к 8 нед — в 80%. Но основное значение имеет не анатомическое закрытие протока, а его спазм, прекращение функции. У недоношенных же детей он может остаться открытым длительный период. При этом чем менее доношен плод, тем больше шансов выявить у него проток открытым (McKone R., Wesner K., 1988). Так, по данным S. Kaplan (1979), в конце первой недели жизни открытый артериальный проток обнаруживают у 15% недоношенных детей с массой тела при рождении меньше 1750, у 40—50% — с массой тела менее 1500 и у 85% с массой тела менее 1200 г. Диаметр этого протока может быть небольшим, тогда это мало сказывается на кровообращении, но может быть равным диаметру аорты. В такой ситуации возрастает нагрузка на сердце, особенно на левый желудочек, и может развиться сердечная недостаточность. Открытый артериальный проток у недоношенных детей приводит к нарушению кровотока в кишечнике и в мозговой ткани. Это способствует развитию у них некротизирующего энтероколита и, из-за снижения скорости диастолического кровотока в артериях мозга (что особенно четко определяют методом Допплера), внутрижелудочковых геморрагий (Perlman J. et al., 1981; Martin Ch. et al., 1982). У 20% детей с функционирующим артериальным протоком в последующем регистрируют нарушения слуха.

Направление тока крови через открытый артериальный проток может быть из аорты в легочную артерию (лево-правый шунт) или из легочной артерии в аорту (право-левый шунт), в последнем случае идет речь о ПФЦ, но шунт может быть и бидиректоральным (в обоих направлениях). Направление тока крови в ту или другую сторону зависит от степени зрелости легких и легочных артерий у плода, а также от типа нарушений постнатальной перестройки малого круга кровообращения. В настоящее время считается, что спастическое состояние артериол малого круга у плода, вероятно, зависит от активного синтеза в их стенке и в легких плода лейкотриенов и тромбоксана A_2 ($Tx A_2$) (Heumann M., 1987; Spitzer A. et al., 1988). После первого вдоха резко активируется синтез вазодилатирующих простагландинов — простаглицлина, простагландина D_2 . Считают, что это происходит под влиянием растяжения легких, массивного выброса в кровь брадикинина (этот биогенный амин и сам вызывает вазодилатацию) (McIntyre T. et al., 1985). Если у ребенка слишком медленно расширяются мелкие мышечные ветви легочной артерии, то у него возникает чрезмерно высокое давление в сосудах малого круга кровообращения, и кровь потечет справа налево, т. е. возникнет первичный синдром ПЛГ (персистирующая легочная гипертензия). Если же у ребенка произойдет преждевременное избыточное расширение артерий малого круга кровообращения (в связи с недостаточным развитием их мышечного слоя), то кровь потечет слева направо, что и диагностируют как открытый артериальный проток.

Средства, применяемые при ПФЦ и при легочной гипертензии инного происхождения у новорожденных. Впервые ПФЦ описан W. Gerzony и соавт. (1969) как встречающийся преимущественно у доношенных детей с частотой 1 на 1500 новорожденных (Эйгенсон О. Б., 1982) и ассоцииро-

ванный с хронической внутриутробной и перинатальной гипоксией «при отсутствии распознаваемых сердечных, легочных, гематологических или центральной нервной системы системных болезней». Однако позже в литературе более популярным стал термин ПЛГ, среди вариантов которой выделяют и идиопатическую (ИПЛГ) как синоним первичной ПФЦ, описанной W. Gersony и соавт. (1969).

Среди причин ПЛГ выделяют: внелегочные (хроническая внутриутробная гипоксия, перинатальная гипоксия и ацидоз; гипотермия, метаболические факторы — гипогликемия, гипокальциемия, гипوماгнемия; полицитемия с гипервязкостью; пренатальное воздействие нестероидных противовоспалительных медикаментов, ингибиторов синтеза простагландинов — ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен и др.; терапия матери дифенином — фетальный гдаинтоиновый синдром; небактериальные эндокардиальные тромбозы); легочные болезни, предрасполагающие к ней (обструктивные болезни воздухоносных путей; синдром аспирации — мекония и др.; первичная легочная гипоплазия; вторичная легочная гипоплазия — диафрагмальная грыжа; пневмония; транзиторная одышка новорожденных; синдром дыхательных расстройств); болезни сердца, предрасполагающие к ПЛГ (гипертензия легочных вен — сужение легочных вен, гипоплазия левого сердца, транзиторная недостаточность левого желудочка, миокардиты; большое лево-правое шунтирование через аортопульмональные или внутрижелудочковые сообщения без легочного или аортального стеноза) (Tsu F. Yeh et al., 1985; Morret L., Ortega R., 1987).

Ведущее значение в возникновении ПЛГ придают перинатальной гипоксии. При длительной внутриутробной гипоксии происходит аномальная мускуляризация в норме немышечных внутриацинусных артерий с повышением толщины мышечного слоя артериол, что является постоянной находкой у детей, умерших от ИПЛГ (Haworth S., 1976; Murphy J., 1980, 1985). Кроме того, анатомические изменения в сосудистом ложе легких находят при глубокой (бронхиальной) аспирации мекония, врожденных пороках сердца, диафрагмальной грыже и грыже пупочного канатика, отечной форме гемолитической болезни новорожденных, агенезии или гипоплазии почек, гипоплазии легких (Morret L., Ortega R., 1987). Наряду с этим, при перинатальной гипоксии (асфиксия, синдром дыхательных расстройств, пневмония и др.), патологическом ацидозе, шоке, гипогликемии и гипокальциемии, гипервязкости крови, сепсисе может иметь место спазм легочных артериол без анатомических изменений сосудистого ложа (гиперплазии гладкомышечной стенки артериол). В генезе этого спазма ведущую роль, вероятно, играет высокий синтез в ответ на гипоксию лейкотриенов и тромбоксана A_2 (Heumann M., 1987; Soifer S. et al., 1989).

Большинство детей с ПЛГ — недоношенные, тогда как с ИПЛГ — доношенные.

Повышение сопротивления в сосудах малого круга приводит к возникновению право-левого сброса крови через артериальный проток и овальное отверстие.

Для детей с ПЛГ характерны генерализованный цианоз с вишневым оттенком с первых минут и часов жизни, одышка. Дети, как правило, рождаются в асфиксии, с отошедшим меконием. Нередко у них присутствуют

признаки сердечной недостаточности и даже шока, наряду с симптомами респираторного дистресса. Второй тон на легочной артерии может быть акцентуирован, расщеплен. Могут быть также дующий систолический шум во втором — четвертом межреберье слева от грудины из-за недостаточности трехстворчатого клапана, ритм галопа. Кроме того, типичны и обменные нарушения — ацидоз, гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, а также гематологические — высокий показатель гематокрита, тромбоцитопения. Для газового состава крови типичны гипоксемия (5,33 кПа и ниже), гиперкапния. При этом напряжение кислорода в частях тела выше артериального протока (височная, лучевая, бронхиальные артерии) на 2,0—2,7 кПа выше, чем в артериях частей тела, кровоснабжающихся из сосудов, отходящих от аорты ниже артериального протока (например в пупочной, берцовой). Обычно эта разница не превышает 0,67 кПа. При гипероксии, т. е. дыхании чистым кислородом, P_{O_2} артериальной крови у детей с ПЛГ не изменяется и лишь при ИВЛ с гипервентиляцией может повышаться выше 13,3 кПа.

На ЭКГ у детей с ПЛГ находят правограмму, признаки ишемии миокарда или субэндокардиальных инфарктов. Необходима также рентгенограмма грудной клетки для своевременного выявления болезней легких, общих признаков поражения сердца. Эхокардиографические исследования подтверждают наличие открытого артериального протока и направление шунта (Виктор Ю., 1989; Spitzer A. et al., 1987).

Общими принципами лечения детей с ПЛГ являются: кислородотерапия, коррекция, если необходимо, патологического ацидоза, полицитемии, обменных нарушений. При проведении ИВЛ рекомендуют назначать миорелаксанты. Детям предпочитают вводить ардуан (30—70 мкг/кг, в среднем 40 мкг, т. е. 0,04 мг/кг внутривенно) для синхронизации самостоятельного дыхания с ритмом ИВЛ. Однако лишь после внедрения новых методов — высокочастотной ИВЛ (особенно струйной) и экстракорпоральной мембранной оксигенации — удалось существенно снизить летальность от ПЛГ у новорожденных, особенно от ИПЛГ (Виктор Ю., 1989; Spitzer A. et al., 1987).

Из лекарственных средств для лечения детей с ПЛГ применяют: толазолин (чаще в сочетании с дофамином), а в ряде случаев апрессин (гидралазин), простагландины I_2 и D_2 , верапамил, натрия нитропруссид, ацетилхолин.

Т о л а з о л и н — α -адренолитическое средства (ранее выпускавшееся в СССР под названием «бензолин»), оказывающее к тому же прямое влияние на гладкую мускулатуру сосудов и способствующее освобождению гистамина из тканей.

Он устраняет спазм сосудов легких в несколько большей степени, чем нормальный тонус артерий большого круга кровообращения. В. В. Гаврюшов, О. Б. Миленин (1988) пишут, что одни авторы назначают его как можно раньше новорожденным с названной патологией, а другие — лишь при отсутствии эффекта от гипервентиляции или новорожденным, нуждающимся в проведении ИВЛ с максимальным давлением на вдохе больше 10 см вод. ст. и частотой дыхания выше 120 в 1 мин. Сами эти авторы считают необходимым вводить его новорожденным, если у них сохраняется

гипоксия ($P_{O_2} < 8,67$ кПа), несмотря на достижение адекватной вентиляции (P_{O_2} не больше 6,67 кПа) и устранение ацидоза введением натрия гидрокарбоната.

Существуют разные способы введения толазолина новорожденным. Обычно его вводят в вены головы, чтобы лучше обеспечить попадание вещества в сосуды легких и избежать шунтирования из нижней полой вены через овальное окно. В первые 10 мин его вводят в дозе 1—2 мг/кг, а затем переходят на длительное внутривенное вливание со скоростью 1—2 мг/(кг · ч) (Ward R. et al., 1986). Но есть и другие рекомендации. Так, В. В. Гаврюшов, О. Б. Миленин (1988) вводят его через катетер Сван-Ганца непосредственно в легочную артерию в дозе 0,5—1,0 мг/(кг · ч).

P. Monin и соавт. (1987), сопоставив результаты внутривенной инфузии толазолина в разных дозах, считают, что доза 0,5 мг/(кг · ч) столь же эффективна, как и 1 мг/(кг · ч), но значительно безопаснее.

R. Ward и соавт. (1986) отметили, что после быстрого внутривенного введения 1—2 мг/кг толазолина у новорожденного в крови возникает концентрация 0,35—2,32 мг/л, и в течение 1 ч аортальная концентрация кислорода у большинства больных увеличивается на 1,33—13,33 кПа, хотя у некоторых (у 1 из 15) она снизилась на 6,67 кПа. При последующей постоянной инфузии толазолина его максимальная концентрация в крови 1,18—9,8 мг/л, и концентрация кислорода в артериальной крови еще увеличивается на 2,67—16,27 кПа. У большинства новорожденных период полувыведения толазолина может колебаться от 3,3 до 33 ч (в среднем 7,7 ч), что в 4 раза дольше, чем у взрослых (Monin P. et al., 1982). Длительность циркуляции препарата в крови очень зависит от интенсивности мочеотделения.

Учитывая медленное выведение толазолина из организма, некоторые авторы считают возможным делать перерывы в его введении (длительность этих перерывов должна быть разной в зависимости от скорости элиминации препарата у больного). Назначая толазолин, следует постоянно контролировать рН плазмы крови, поддерживая ее на уровне 7,4, так как при метаболическом ацидозе эффективность толазолина падает.

К сожалению, толазолин вызывает ряд серьезных осложнений, отмечаемых примерно у 30% детей: снижение системного артериального давления и тахикардия; повышение секреции желудочного сока и соляной кислоты (в связи с освобождением гистамина), что может привести к язвенному поражению слизистой оболочки и даже перфорации желудка, вздутию живота, желудочно-кишечным и легочным кровотечениям; тромбоцитопения; гематурия, олигурия и даже временная почечная недостаточность; судороги, эритематозная сыпь на коже.

Из-за снижения артериального давления он противопоказан детям с легочной гипертензией, возникшей из-за кардиомиопатии. Он противопоказан при системной гипотензии (АД ниже 50 мм рт. с.), почечной недостаточности, желудочно-кишечных и внутричерепных кровоизлияниях.

При назначении толазолина необходимо контролировать у ребенка артериальное давление на фоне базисной инфузионной терапии коллоидами. Для профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта применяют H_2 -гистаминолитик циметидин, а для снижения артериального давления — дофамин.

Т а б л и ц а 37. Фармакокинетика циметидина у новорожденных (Stile I. et al., 1985)

Ребенок	Масса тела при рождении, кг	Гестационный возраст, нед	Постнатальный возраст, дни	Доза, мг	Путь введения	$T_{1/2}$, ч	Концентрация в сыворотке через 30 мин, мкг/мл	Длительность концентрации в сыворотке 0,5 мкг/(мл · ч)
1-й	3,3	34	30	10	внутрь	2,18	4,2	9
2-й	2,5	40	32	10	внутри-венно	1,77	5,0	6
3-й	2,5	36	35	5	—>—	1,10	1,2	1

Циметидин — H_2 -гистаминолитик, устраняющий стимулирующее влияние гистамина на H_2 -рецепторы париетальных клеток желудка и подавляющий этим секрецию ими ионов водорода.

Для достижения терапевтического эффекта необходима его концентрация в плазме крови, равная 0,5 мкг/мл, при этом базальная секреция желудка снижается на 80%, а вызванная пищей — на 50%. Длительное время циметидин назначали новорожденным эмпирически, исходя из дозы взрослого и получая при этом существенные осложнения. I. Stile и соавт. (1985) исследовали фармакокинетику циметидина у трех новорожденных, которым его назначали по поводу рефлюкс-эзофагита (у 2) и стрессорной язвы желудка (у 1). Полученные данные представлены в табл. 37.

Как следует из табл., у новорожденных $T_{1/2}$ примерно равен таковому у взрослых (1,79—2,27, по данным разных авторов).

Короткий период полувыведения, низкий уровень циметидина в крови 3-го ребенка, вероятно, является следствием одновременного приема им фенобарбитала. Известно, что этот препарат ускоряет элиминацию циметидина.

На основании своих наблюдений I. Stile и соавт. (1985) считают, что новорожденным вполне достаточна суточная доза циметидина 5—7 мг/кг для снижения кислотности желудочного сока, хотя дозу внутрь (Bednarczyk E. M., 1990) можно увеличить до 10—20 мг/(кг · сут), разделив на 2—4 приема.

Известно, что циметидин угнетает ЦНС; чем выше его уровень в плазме крови, тем это угнетение интенсивнее выражено, и при концентрации выше 2 мкг/мл оно становится опасным для жизни. Описано (Thompson J., Lilly J., 1979) тяжелое угнетение ЦНС 2-месячного ребенка, продолжавшееся 48 ч после увеличения дозы с 20 до 40 мг/(кг · сут). Другие нежелательные эффекты циметидина: брадикардия, гипотензия, интерстициальный нефрит, тромбоцитопения, анемия (апластическая), нейтропения, гинекомастия — при длительном курсе.

Здесь следует упомянуть и экспериментальные исследования, свидетельствующие об антиандрогенном действии циметидина, блокирующем соответствующие рецепторы для гормона, и о нарушении синтеза тестостерона у создаваемых крыс-самцов после воздействия на них циметидином в пренатальном или в раннем неонатальном периоде. (Известно, что в этот период онтогенеза андрогены необходимы для нормального формирования системы гипоталамус-гипофиз-гонады у самцов.)

R. Cohen и соавт. (1980) проанализировали состояние детей через 3 года после лечения их в период новорожденности толазолоном. Авторы пришли к заключению, что введение толазолина не нарушает развитие ЦНС. Отмеченные у некоторых детей неврологические расстройства были следствием перинатальной гипоксии.

Д о п а м и н (см. выше) назначают детям с ПЛГ, ассоциированной с миокардиальной дисфункцией как проявлением перинатальной асфиксии, а также при значительной артериальной гипотензии (АД менее 50 мм рт. ст.). В обоих случаях чаще в сочетании с толазолином, хотя при гипотензии вначале пытаются поднять давление введением 10—20 мл/кг массы 5% раствора альбумина. Стартовая доза допамина в этих случаях 2—5 мкг/(кг · мин) (Drummond W., Williams B., 1983), но чаще необходимо ее повышать до 15—20 мкг/(кг · мин) (Fox W., Duara S., 1983).

А п р е с с и н (гидралазин) G. Goodman и соавт. (1988) вводили внутримышечно или внутривенно новорожденным с легочной гипертензией, возникшей из-за БЛД, в дозе 0,3 мг/кг 4 раза в день. У детей без коллатералей между легочными сосудами и сосудами большого круга кровообращения препарат быстро снижал давление в легочных сосудах, но при наличии таких коллатералей, выявляемых рентгенологическими исследованиями, у детей не только не было улучшения, но, напротив, развивались дыхательный ацидоз, отек легких и повышалось давление в легочных сосудах, их резистентность, что вело к усугублению гипоксемии. Поскольку такие коллатерали могут развиваться у детей с врожденными пороками сердца, абсцессом легких, после множественных эмболий в легочные сосуды, то, видимо, необходима осторожность в назначении апрессина и в этих случаях.

При назначении апрессина (разовая доза препарата может быть повышена до 2 мг/кг) необходим систематический контроль за АД. Побочные эффекты: диарея, рвота, желудочно-кишечные кровотечения, кожные сыпи, анемия, агранулоцитоз (Young T. E., Mangum O., 1988).

П р о с т а г л а н д и н I_2 (простациклин) при введении в легочную артерию обладает способностью расширять легочные сосуды и, введенный доношенному ребенку с ПЛГ в дозе 1—2 мкг/кг с интервалами 10—15 мин, привел к быстрому повышению P_{O_2} крови с 6,67 кПа до 9,33 кПа (поддерживающая доза 0,066 мкг/(кг · мин)). К сожалению, простагландин I_2 эффективен только у половины леченных детей с ПЛГ (Peckham G., 1981).

П р о с т а г л а н д и н D_2 эффективнее ПГ I_2 , так как больше снижает давление в легочной артерии, меньше снижает системное давление, реже вызывает побочные эффекты (Cassin S. et al., 1981; Soifer S. et al., 1982), но пока малодоступен.

L. Morret, R. Ortega (1987) доложили о результатах применения верапамила для уменьшения легочной гипертензии у 22 детей. Причиной ПЛГ были: у 2 детей — медикаментозная терапия у матери во время беременности, у 3 — бронхиальная аспирация мекония, еще у 3 — СДР, у 3 — БЛД, у 7 — врожденные пороки сердца, и у 4 — ИПЛГ. Заметное улучшение, как клиническое, так и при лабораторных исследованиях, в течение первых 48 ч терапии обнаружено у 82% детей.

Н а т р и я н и т р о п р у с с и д (нитрит) и н и т р о г л и ц е р и н (нитрат) — отчетливые вазодилаторы, снижающие внутриклеточную активность ионов кальция в гладкомышечных клетках сосудов. Натрия нитропруссид вызывает расширение артерий и вен примерно в одинаковой степени во всех тканях, в том числе и в легких. Поэтому соотношение между легочным и системным давлением практически не меняется. Одно время его пытались использовать для устранения гипертензии малого

круга у новорожденных, но он оказался малоэффективным и к тому же опасным, так как в организме превращается в токсические метаболиты — цианиды и тиоцианат. Они у новорожденного могут накапливаться в организме в связи с медленным выведением почками.

Нитроглицерин обладает способностью больше расширять легочные сосуды, чем артериальные сосуды большого круга кровообращения (Drummond V., Lock J., 1984). М. Tamura, Т. Kawano (1990) у 17 новорожденных с застойной сердечной недостаточностью (пороки сердца, мультиорганная недостаточность на фоне тяжелой асфиксии, сепсиса и др.) и 3 новорожденных с ПФЦ с успехом использовали внутривенное введение нитроглицерина в дозе 2—5 мкг/ (кг · мин). Авторы отмечают, что в указанных дозах нитроглицерин не вызывал снижения системного АД, изменений частоты сердечных сокращений, но достоверно повышал диурез, сердечный выброс на фоне уменьшения центрального венозного давления, времени систолы правого и левого желудочков (в дозе 4—5 мкг/ (кг · мин)). Длительность терапии варьировала от 2 дней до месяца и более. Побочных эффектов, в том числе и метгемоглобинообразования, ни у одного из детей не отмечено. К преимуществам нитроглицерина перед толазолином авторы относят и более короткий период полувыведения его (2 мин), тогда как эффект толазолина может длиться сутки.

Пентоксифиллин (трентал) — производное ксантина — все больше привлекает к себе внимание (Атрощенко Е. С., 1987), так как он обладает способностью расширять спазмированные сосуды разной локализации, в том числе и легочные (а также мозговые, почечные, конечностей и пр.). Пока этот препарат используют у взрослых, отмечая после внутривенного введения 100 мг значительное снижение легочного давления, сопротивления легочных сосудов, индекса пульсаторной работы правого желудочка. При этом не обнаруживают изменений в системном артериальном давлении, частоте сердечных сокращений и в сердечном индексе. На этом основании S. Coscher и соавт. (1988) полагают даже, что пентоксифиллин избирательно действует на сосуды малого круга. Назначают его и через рот по 600—800 мг/сут (взрослым), также отмечая улучшение в состоянии больных с повышенным сопротивлением в легочных сосудах (Park-In Sook, Leachmen R., 1988).

Следует учесть давно известную способность пентоксифиллина снижать вязкость крови, улучшать ее реологические свойства, изгибимость эритроцитов, капиллярный кровоток. Недавно обнаружено, что он защищает легочную ткань от повреждений, вызванных микробными эндотоксинами и другими факторами, так как ограничивает в поврежденных участках легочных сосудов адгезию нейтрофилов, освобождение из них супероксидного и других свободных радикалов кислорода, энзимов (Mandel G., 1988).

Аденозинтрифосфат (АТФ) давно используют в качестве сосудорасширяющего средства, но сравнительно недавно стал понятен его механизм действия, заключающийся в освобождении из эндотелия сосудов пока неидентифицированного вазодилататора. Обнаружено, что после внутривенного вливания этого препарата у взрослых происходит выраженное снижение сопротивления легочных сосудов и артериального давления в малом круге кровообращения (Gaba Selim J. et al., 1986).

Можно ожидать аналогичного эффекта и у новорожденных, но необ-

ходима осторожность, так как есть наблюдение (Ломако Л. Т., 1987) о том, что внутримышечное введение новорожденным от матерей с нефропатией беременных 1% раствора АТФ по 0,5 мл в течение 4—5 дней приводит к снижению сократительной деятельности левого желудочка, сердечного выброса и к повышению (!) общего периферического сопротивления сосудов.

Лекарственные средства, применяемые для закрытия функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных. Индометацин относится к группе нестероидных противовоспалительных средств. Из существующих пока препаратов этой группы он наиболее интенсивно подавляет образование простагландинов в разных тканях. В артериальном протоке это приводит к устранению их тормозящего влияния на освобождение катехоламинов из окончаний симпатических волокон, а в связи с этим — к сокращению гладкой мускулатуры протока и прекращению его функции.

Препарат весьма эффективен и может заменить хирургическую перевязку протока.

Возникновение терапевтического эффекта зависит от гестационного возраста ребенка. Большим числом авторов отмечено, что особенно четкий эффект развивается у детей между 28-й и 34-й неделями гестационного возраста с массой тела меньше 1000 г. Эти дети составляют группу значительного риска (80%) развития большого шунта и последующего нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. У менее зрелых детей с гестационным возрастом 24—26 нед проток не реагирует на индометацин; у новорожденных с гестационным возрастом 34—36 нед и более реакция протока на индометацин либо снижена, либо практически отсутствует. Последнее связывают с исчезновением или уменьшением симпатической иннервации артериального протока к концу внутриутробной жизни.

Успех от назначения индометрацина, тем больше, чем раньше после рождения его назначают ребенку (Merritt T. et al., 1981), лучше до 10 дней (Obeyesekere H. et al., 1980), хотя есть сообщения и об эффективности его применения до 25 дней жизни.

Применяют индометацин либо через рот, либо внутривенно. Внутривенное введение более эффективно (Olley P., Cosciani F., 1981). Для приема через рот его суспензируют в карбоксиметил-целлюлозе с водой или в 95% этаноле, затем разводят стерильной водой. В 1 мл суспензии должно содержаться 0,2 мг вещества. Вводят его через желудочный зонд.

Из желудочно-кишечного тракта у недоношенных индометацин всасывается умеренно, с неодинаковой скоростью и полнотой у отдельных детей. R. Bhat и соавт. (1979) обнаружили, что максимальная концентрация индометацина в крови достигается у них не раньше чем через 4 ч и биодоступность его при введении через рот в 6,5 раз меньше, чем при внутривенном введении. Скорость элиминации препарата (преимущественно почками) быстро возрастает, даже в первые дни постнатальной жизни. Так, период полувыведения из крови индометацина, введенного в первый день жизни, — 71 ч, а у детей — 8—10 дней — 24 ч (Clyman R., Campbell D., 1987). Это сказывается на частоте его введения. В первый день жизни однократное внутривенное введение 0,2—0,3 мг/кг обеспечивает достаточно высокую концентрацию индометацина в крови, а в возрасте 8—10 дней необходимо

уже 3-кратное введение препарата в дозе 0,25—0,3 мг/кг (на одно введение).

Обычно артериальный проток закрывается в течение 24 ч после первого введения препарата. Даже если не произойдет полного закрытия протока и его просвет только сузится, все равно гемодинамика у ребенка улучшится, уменьшатся признаки сердечной недостаточности и улучшится состояние ребенка. Положительный результат от назначения индометацина колеблется в широких пределах: от 20 до 98% леченых детей. Такая разница зависит от гестационного и постнатального возраста детей (см. выше), от сопутствующей патологии (гипоксия и пр.).

Интенсивное применение индометацина у новорожденных позволило ряду авторов проанализировать его результативность. Так, R. Clyman, D. Campbell (1987) на основании собственных и литературных данных приходят к заключению, что эффективность индометацина в основном зависит от постнатального возраста недоношенного ребенка, в котором начато введение препарата, и от выраженности раскрытия артериального протока. Чем позже вводится препарат, тем меньше его эффективность, так как постепенно снижается и исчезает реакция протока на сосудорасширяющие простагландины (Achanti B. et al., 1986). Имеет значение и длительность введения препарата, так как при раннем назначении и быстрой (через 2—3 дня) отмене препарата может вновь произойти раскрытие протока, продолжающего еще реагировать на эндогенные простагландины. Это явление наиболее часто (33%) отмечают у недоношенных новорожденных с массой тела меньше 1000 г, у детей же с массой тела больше 1500 г оно встречается значительно реже (8%) (Clyman R. et al., 1985). R. Clyman, D. Campbell (1987) обсуждают, когда начать введение индометацина недоношенным новорожденным с массой тела меньше 1000 г: при появлении соответствующего шума или эхографических, т. е. гемодинамических, признаков раскрытого протока (на 2—3-й день жизни) или после появления клинических признаков сердечно-сосудистой недостаточности (7—10-й день жизни). Введение индометацина в асимптомном периоде сопровождается существенным снижением числа детей с большим шунтом и детей, потребовавших хирургической перевязки, укорачивает длительность кислородотерапии, приводит к более быстрому восстановлению массы тела (Mahoni L. et al., 1985; McKone R., Weesner K., 1988). Однако, по наблюдению С. Hammerman и соавт. (1986), применение индометацина у детей с массой тела меньше 1000 г, у которых не было клинических проявлений открытого артериального протока, а имелись лишь эхокардиографические его признаки, действительно реже возникали признаки сердечно-сосудистой недостаточности и необходимость хирургической перевязки протока, но не изменилась частота возникновения БЛД, некротизирующего энтероколита, внутричерепных геморрагий. Аналогичные результаты получены E. Krueger и соавт. (1987). К тому же клинические проявления открытого артериального протока возникают далеко не у всех детей с асимптомной его формой, он может самостоятельно закрыться. R. Clyman, D. Campbell (1987) пришли к заключению, что недоношенным новорожденным с массой тела меньше 1000 г индометацин следует назначать при появлении первых клинических признаков открытого артериального протока, так как у 80% из них мог бы появиться большой шунт. На-

значение препарата у таких детей снижает морбидность и необходимость в хирургической перевязке сосуда. Профилактическое назначение индометацина детям с массой тела больше 1000 г не имеет преимуществ по сравнению с его введением немедленно после появления клинических признаков шунта.

В обстоятельном исследовании W. Hanigan и соавт. (1988) проанализирована в двойном слепом рандомизированном испытании эффективность профилактического внутривенного введения индометацина в дозе 0,1 мг/кг в первые 12 ч жизни и затем в возрасте 24, 48 и 72 ч у 122 недоношенных с массой тела при рождении менее 1500 г. Установлено, что у детей с массой тела менее 1 кг данный метод не может быть рекомендован, так как не снижает ни смертность, ни частоту, ни тяжесть внутрижелудочковых кровоизлияний. У детей с массой тела при рождении более 1 кг использование индометацина привело к снижению смертности, частоты синдрома открытого артериального протока, пневмотораксов, количества дней пребывания детей на ИВЛ, а также частоты внутрижелудочковых геморрагий (но не их тяжести).

T. Yeh, I. Carr (1985) предлагают следующий режим введения индометацина:

1. Для детей первых 48 ч жизни — 0,2 мг/кг внутривенно или внутрь. Если необходимо, то с интервалом 24 ч можно дать еще 2 дозы по 0,1 мг/кг.

2. Для детей 3—14 дней — 0,3 мг/кг внутривенно или внутрь с возможным повторением дозы через 24 ч и затем вновь через 24 ч. По опыту авторов, внутривенное введение индометацина обеспечивает в 86% случаев успех.

3. Для детей в возрасте от 2 до 6 нед — 0,2—0,3 мг/кг внутрь или внутривенно с повторными назначениями, если необходимо, еще двух доз с интервалом 12 ч.

4. У детей старше 6 нед обычно назначение индометацина неэффективно.

По данным авторов, одна доза индометацина приводила к закрытию артериального протока у 50% леченых детей, 2 дозы — у 75% и 3 дозы — у 89%. В рандомизированных контрольных опытах положительный эффект был достигнут под влиянием плацебо в 22,2% случаев.

T. F. Yeh, I. Carr (1985) считают, также на основании своего опыта, что профилактический эффект индометацина в плане развития БЛД отчетливо выявляется, только если первую дозу препарата назначают в первые 4 ч жизни. Однако они же подчеркивают, что пока эта рекомендация требует еще подтверждения до широкого ее внедрения в практику.

Катамнестическое обследование детей, получавших индометацин для закрытия артериального протока, показало отсутствие в возрасте до 1 года каких-либо отклонений в физическом и психическом развитии, заболеваемости по сравнению с детьми, получавшими плацебо (Yeh T. F., et al., 1981; Merrit T. et al., 1982).

Применение индометацина может вызвать нежелательные эффекты, преимущественно связанные с его способностью блокировать образование простагландинов в разных тканях. Основное значение имеют ограниче-

ние диуреза и появление микрогематурии. Они возникают примерно у половины детей, максимально выявляются в первые 24 ч после введения препарата. У ребенка масса тела может возрасти на 10%, а концентрация натрия в плазме крови снизиться. Нормализуется диурез обычно только через 72 ч (Thalji A. et al., 1980). Снижение диуреза является следствием: торможения образования простагландинов, которые в почке новорожденных играют очень важную роль в регуляции локальной гемодинамики и образования мочи; повышения реакции почки на вазопрессин (Usberti M. et al., 1980) и ингибирования синтеза калликреина (Betkerur M. et al., 1980). S. Yaffe и соавт. (1980) при этом не обнаружено повышения уровня креатинина и азота мочевины в крови детей. Опасность антидиуретического эффекта заключается в увеличении объема циркулирующей крови и нагрузки на сердце ребенка. Для ограничения этого нежелательного эффекта детям внутривенно вводят фуросемид (в дозе 1 мг/кг) до (!) назначения индометацина. Введение фуросемида после индометацина может оказаться неэффективным, так как механизм действия этого мочегонного связан с активностью простагландинов.

Из других нежелательных эффектов индометацина у новорожденных следует назвать снижение агрегации тромбоцитов, повышение риска ретинопатии недоношенных и токсичности билирубина, повышение секреции желудочного сока и соляной кислоты (тоже следствие угнетения синтеза простагландинов), развитие мелены.

V. Herson и соавт. (1988) обратили внимание на увеличение частоты случаев сепсиса у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении ($1,7 \pm 0,43$ кг) после введения им индометацина через рот. Сепсис в этой группе возник у 7 из 31 ребенка, в то же время у 12 аналогичных детей (с массой тела $0,89 \pm 0,2$ кг), которым перевязали артериальный проток, сепсиса не было, и из 15 детей — ($1,23 \pm 0,3$ кг), консервативно леченных без индометацина, сепсис был только у одного ребенка. Авторы отметили, что индометацин нередко вызывает различные нарушения функции желудочно-кишечного тракта у недоношенных новорожденных — кровопотери с фекалиями, вздутие живота даже с илеусом, некротизирующий энтероколит (Nagarai H. et al., 1981), описаны и локальные перфорации кишечника после приема индометацина тоже через рот. V. Herson и соавт. (1988) полагают, что возникновение сепсиса у таких детей может быть следствием ухудшения мезентериального кровотока (из-за торможения образования простагландинов) и прямого раздражающего влияния индометацина на слизистую оболочку. Микроорганизмы, вызвавшие сепсис у новорожденных в данном наблюдении, обычные обитатели кишечника у новорожденных (золотистый стафилококк, *Pseudomonas aerug.* B., *Pseudom. aerug.* T, A и некоторые другие). По наблюдению других авторов, введение индометацина внутривенно не увеличивает частоту сепсиса у новорожденных. Надо согласиться с мнением V. Herson и соавт. (1988), которые считают необходимым критически отнестись к назначению индометацина очень недоношенным новорожденным, у которых он малоэффективен (см. выше), и тем более через рот.

Индометацин противопоказан новорожденным с явлениями геморрагии, нарушениями функции почек, когда уровень азота мочевины выше

21,4 ммоль/л и креатинина выше 133 мкмоль/л; при гипербилирубинемии выше 171 мкмоль/л; при расстройстве функции желудочно-кишечного тракта и особенно некротическом энтероколите, шоке.

Иногда на фоне тяжелой сердечной недостаточности применение индометацина приводит к ее дальнейшему усилению. Это может быть, в частности, связано с тем, что у ребенка имеется врожденный порок сердца или сосудов (стеноз, агенезия или гипоплазия легочных артерий), когда открытый артериальный проток с лево-правым шунтом выполняет компенсаторную роль. В этих случаях эффективен простагландин E_1 на фоне терапии сердечными гликозидами. Простагландин E_1 вводят в дозе 0,1—0,05 мкг/(кг · мин) до улучшения признаков оксигенации тканей, далее переходят на поддерживающую дозу 0,01 мкг/(кг · мин). Это приводит к открытию протока, уменьшению гипоксии. Нежелательные эффекты: гиперемия, связанная с расширением всех артериол, тахипноэ, затем апноэ; тахикардия, сменяющаяся брадикардией, сердечные аритмии, артериальная гипотензия. Частота этих нежелательных эффектов положительно коррелирует с величиной начальной дозы препарата. Наиболее тяжелые осложнения — судороги, летаргия, остановка сердца, ДВС-синдром.

Функционирующий артериальный проток может стать причиной застойной сердечной недостаточности у недоношенного ребенка, и при ее возникновении ему можно назначить СГ. Если же сердечной недостаточности нет, то назначение СГ нецелесообразно, так как патология развивается не из-за слабости сокращений миокарда, а из-за открытого артериального протока, и после его закрытия гемодинамика нормализуется.

Артериальная гипертензия у новорожденных — обычно редкое явление, но, к сожалению, в последнее время она встречается значительно чаще, что является следствием внедрения в интенсивную терапию новорожденных катетеризации пупочной артерии, сопровождающейся учащением тромбоза почечных артерий, аорты и других сосудов.

Имеет значение и более точное регистрирование АД у новорожденных с помощью метода Допплера или осциллометрии, ибо полученные данные совпадают с прямым внутриартериальным измерением АД. Применяемый же обычно метод оценки АД с помощью манжеты и последующего сдавливания конечности не дает точных сведений о величине АД у новорожденного, тем более у недоношенного ребенка.

В норме среднее АД у новорожденного ребенка невелико, в первые 3—8 дней оно возрастает на 1 мм рт. ст. в сутки, затем на 1 мм рт. ст. в неделю, и к 6 нед оно равно 95 ± 10 мм рт. ст.

Гипертензией считают АД у новорожденного (в первые дни жизни) выше 90/60 мм рт. ст., а у недоношенного новорожденного выше 80/45 мм рт. ст. (Adelman R., 1978; Fanaroff A. et al., 1985).

Наиболее частой причиной гипертензии является тромбоз почечных сосудов, особенно после катетеризации пупочной артерии; тромб может распространиться и на аорту, и на ее ответвления. Гипертензию отмечают у 3% детей, подвергшихся названной катетеризации; в 80% случаев гипертензия является ее следствием (Adelman R., 1984). Допускают, что гипертензия у новорожденных может быть и чаще, так как не всегда тромбоз почечных сосудов сопровождается повышением АД (у взрослых — 25% случаев).

Причины гипертензии у новорожденных (Adelman R., 1984).

Сосудистые

Тромбоз, эмболия, стеноз почечной артерии
Тромбоз почечной вены
Коарктация грудной аорты
Почечные артериовенозные фистулы
Гипоплазия аорты

Почечные

Дисплазия почек
Гипоплазия почек
Обструктивная уропатия
Инфантильная полицистная болезнь
Почечная недостаточность
Опухоли почек
Травмы почек
Гиперкальциемия
Операция на генитоуринарном тракте

Другие причины

Повышение внутричерепного давления
Избыточное введение жидкости и электролитов (натрия)
Адреногенитальный синдром
Болезнь Кушинга
Гипертиреозидизм
Первичный гиперальдостеронизм
Феохромоцитомы
Операция по поводу омфалоцеле
Ожоги
Пневмоторакс
Кандидоз
Лекарства: глюкокортикоиды, дезоксикортикостерон, теофиллин, закапывание в глаз мезатона.

Повышение АД у новорожденного может быть следствием назначения его матери в родах: β -адреномиметиков (для прекращения преждевременных родов или для устранения спастических сокращений матки и пр.), которые увеличивают освобождение ренина; глюкокортикоидов (для индукции синтеза сурфактанта в легких недоношенного плода). Длительную гипертензию (до 21-го дня постнатальной жизни) отмечают у детей, рожденных наркоманками, употреблявшими героин или фенамин. Чрезмерная инфузия различных растворов приводит к задержке жидкости и электролитов у детей, повышая у них АД. Ингаляция адреналина (для ликвидации отека слизистой оболочки гортани после экстубации, особенно при превышении дозы) тоже могут стать причиной повышения АД у ребенка, а также спазма почечных сосудов и анурии (Levine D. et al., 1985).

Артериальная гипертензия у новорожденного может проявиться уже на первой неделе жизни, хотя у некоторых она протекает бессимптомно. Н. Fanaroff и соавт. (1985) диагностировали гипертензию у 1,2% детей, поступивших в отделение интенсивной терапии новорожденных. Кардиореспираторные симптомы, одышка, цианоз, застойная сердечная недостаточность (ей способствует и регистрируемый в 50% случаев открытый артериальный проток). Неврологические симптомы (у 30% новорожденных с гипертензией): летаргия, кома, апноэ, опистотонус, судороги. У них регистрируют также гипертокус, асимметрию рефлексов, измененную чувствительность; у некоторых детей — внутричерепные геморрагии,

гемипарезы, судороги (Adelman R., 1984). А. Fanaroff и соавт. (1985) обнаружили у 55% новорожденных с гипертензией при непрямой офтальмоскопии типичные признаки гипертонической ретинопатии, кровоизлияния в сетчатку. Ретинопатия исчезала после лекарственной нормализации АД у новорожденных. В анализах мочи у детей с гипертензией типичны протеинурия, гематурия, в крови — умеренное повышение уровня мочевины и у большинства — увеличение концентрации ренина. Объем и характер дополнительных исследований определяются предполагаемым диагнозом, но в первую очередь обследование направлено на изучение функционального состояния почек и их сосудов.

Лекарственное лечение. При небольшой гипертензии АД можно снизить, назначая внутривенно фуросемид или внутрь дихлотиазид, увеличивающие выведение натрия и воды из организма (см. выше). Назначение мочегонных — первый шаг в лечении гипертензии. Можно назначить через рот и апрессин, способствующий образованию в сосудистой стенке дофамина, который и снижает резистентность сосудов, и увеличивает почечный кровоток. Кроме того, апрессин и прямо влияет на гладкую мускулатуру сосудов, понижая их резистентность.

В более тяжелых случаях или при отсутствии эффекта от только что названных препаратов дополнительно (или самостоятельно) назначают метилдофа, превращающийся в организме в метилнорадреналин, тормозящий поступление сосудосуживающих импульсов из ЦНС, или анаприлин (индерал, пропранолол), ограничивающий образование ренина, уменьшающий работу сердца и МОК, понижающий возбудимость ЦНС (дозы см. в табл. 38).

Анаприлин назначают при гипертензии внутрь, ибо он хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта с пиком концентрации в крови через 2—4 ч после приема. Длительность полужизни анаприлина в крови 4—6 ч (Carr I., 1985). Новорожденным анаприлин внутрь дают дважды в день, хотя иногда указанную в табл. 38 дозу (суточную) делят и на 3—4 приема. Препарат противопоказан детям с сердечной недостаточностью на фоне врожденных пороков сердца. Для решения вопроса о появлении брадикардии после введения анаприлина I. Carr (1985) рекомендует помнить, что на первой неделе жизни средняя частота сердцебиений 124 в 1 мин со стандартным отклонением 16 уд/мин, тогда как в 6 нед жизни частота сердцебиений в среднем 148 в 1 мин (при стандартном отклонении 15 уд/мин).

Нежелательные эффекты анаприлина: вялость, задержка жидкости, брадикардия, ложноположительная реакция Кумбса. Противопоказан при патологии печени.

При тяжелой, особенно реноваскулярной, гипертензии назначают каптоприл, угнетающий ангиотензин — конвертирующий фермент и этим тормозящий превращение неактивного ангиотензина-I в активный ангиотензин-II (который не только сам суживает сосуды, но и увеличивает освобождение норадреналина из адренергических окончаний и секрецию альдостерона в коре надпочечников) (Roschini A., 1990). К тому же каптоприл тормозит кининазу, удлинняя этим активность сосудорасширяющих кининов, однако он тормозит образование простагландинов, поддерживающих кровоснабжение почек и других органов.

Т а б л и ц а 38. Медикаменты, используемые в лечении новорожденных с гипертензией (Adelman R., 1988)

Препарат	Доза, мг/(кг · сут)	Примечания
Фуросемид	1—4; внутривенно, внутрь	Может вызвать гипонатриемию, гипокальциемию, гиперкальциурию
Дихлотиазид	1—2; внутрь	Может вызвать гипокалиемию, гипергликемию, гипонатриемию, гипохлоремию
Апрессин (гидралазин)	1—9; внутривенно,	Могут быть тахикардия, пароксизмальная предсердная тахикардия
Метилдофа	5—50; внутривенно, внутрь	Может быть сомноленность
Каптоприл	0,05—0,5 — разовая доза, внутрь	Может вызвать олигурию, гиперкалиемию
Натрия нитропруссид	0,2—6,0 мкг/(кг · мин) внутривенно	Необходим мониторинг контроль в крови изотиоцианата
Диазоксид	2—5 — разовая доза, внутривенно	Может вызывать гипотензию и гипергликемию
Анаприлин (обзидан)	0,5—5,0 внутрь	Может вызвать бронхоспазм брадикардию

Каптоприл противопоказан новорожденным с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки.

Разовую дозу каптоприла (0,05—0,1 мг/кг) дают внутрь в первые 3 дня жизни 2 раза, а в дальнейшем 4 раза (каждые 6 ч) в день. У детей старшего возраста и взрослых антигипертензивный эффект каптоприла начинается через 15 мин после приема внутрь, хотя пик концентрации в крови возникает только через час. Длительность гипотензивного эффекта каптоприла у взрослых около 6 ч. R. O'Dea и соавт. (1988), на основании опыта лечения 11 новорожденных с гипертензией каптоприлом, пришли к заключению, что начальная доза препарата может быть снижена до 0,01 мг/кг, но в дальнейшем дозу надо повышать с каждым приемом препарата. В среднем они добились положительного результата лечения и нормализации АД от дозы 0,13 мг/(кг · день) при колебаниях от 0,02 до 0,5 мг/(кг · день) даже у детей со стенозом почечной артерии и поликистозом почек.

В наиболее тяжелых случаях производят капельное внутривенное вливание натрия нитропруссиды, увеличивающего содержание в сосудистой стенке цГМФ, выталкивающего ион кальция из ее гладкомышечных клеток и поэтому расслабляющего гладкую мускулатуру артериол (Ingelfinger J., 1982). Эффект препарата наступает через несколько секунд и сохраняется лишь во время его вливания. Через 5 мин после прекращения инфузии АД может вновь подняться; чтобы этого не произошло, вливание прекращают не сразу, а постепенно уменьшая число

капель в минуту. Превышать дозу натрия нитропруссиды, указанную в таблице, нельзя, так как образующиеся из него метаболиты (цианиды и тиоцианат) могут накопиться в токсических концентрациях и вызвать отравление ребенка.

Антагонисты кальция (верапамил, нифедипин) могут быть применены и при гипертоническом кризе, и при длительно персистирующей гипертензии (Rocchini A., 1990).

Надо отметить, что к сожалению, фармакокинетика антигипертензивных средств у новорожденных, особенно у недоношенных, практически не изучена (Adelman R., 1983). Неизвестны и последствия их применения, особенно длительного, в этом возрасте.

akusher-lib.ru

Глава 9. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ

В период новорожденности возникает ряд переходных, пограничных состояний (на границе двух периодов жизни и на границе нормы и патологии), приводящих к нарушениям обмена глюкозы, кальция, магния, калия, натрия, цинка, меди.

Нарушения обмена глюкозы. Глюкоза — сахар, постоянно образующийся и утилизируемый в организме преимущественно как источник энергии для всех тканей. Ее уровень в крови находится в зависимости от активности сразу нескольких процессов: глюконеогенеза, гликогенолиза, глюконеогенеза, утилизации глюкозы тканями. Интенсивность этих процессов регулируется несколькими гормонами: инсулином, глюкагоном, гидрокортизоном, соматотропным гормоном, адреналином. Созревание некоторых из этих процессов заканчивается лишь к концу нормального гестационного возраста. Синтез гликогена в печени плода начинается с 13 гестационных недель, к 20 нед в 1 г ее содержится 36 мг гликогена, а к моменту рождения — 60—100 мг/г. Этот процесс регулируется инсулином, активирующим гликогенсинтазу. Глюкагон, активируя фосфорилазу, приводит к освобождению глюкозы из гликогена, но у нормально развивающегося плода преобладает активность инсулина. Образующихся запасов гликогена обычно хватает для поддержания нормального уровня глюкозы в крови новорожденных на протяжении 6—12 ч (Cornblath M., 1977). Снижение уровня глюкозы в крови сопровождается мобилизацией липидов и увеличением в плазме крови концентрации свободных жирных кислот. Процесс глюконеогенеза (из лактата и аминокислот, в основном из аланина) начинается в конце нормального гестационного периода, когда синтезируется его ключевой фермент — фосфоенолпируваткарбоксикиназа (Cornblath M., Schwartz R., 1976). После рождения активность этого фермента возрастает в несколько раз под влиянием цАМФ, зависящего от глюкагона и адреналина. Иными словами, процесс глюконеогенеза созревает у доношенного новорожденного ребенка после рождения, на протяжении нескольких часов и даже дней. Уровень глюкозы в крови зависит от активности глюкокиназы (гексокиназы), которая полностью развивается лишь после рождения, на протяжении грудного периода жизни ребенка. Поэтому после рождения такой тонкой регуляции уровня глюкозы в крови, как у более старших детей и взрослых, еще нет. В связи с этим у новорожденных могут быть существенные отклонения от нормы в уровне глюкозы в крови. К тому же ее содержание в крови плода зависит от такового в крови матери. После перевязки пуповины поступление глюкозы к ребенку от нее сразу же прекращается, и в течение нескольких часов происходит истощение резервов гликогена в печени и жира, поддерживавших уровень глюкозы в крови (Ganel E., Menzel K., 1982). У зрелых новорожденных в крови из пуповины уровень глюкозы 4,45—5,0 ммоль/(80—90 мг/дл), через 2—4 ч — 2,78—3,33 ммоль/л (50—60 мг/дл), к 3-му дню — 3,88 ммоль/л (70 мг/дл). У недоношенных детей с низкой массой тела в крови пуповины отмечают низкий уровень глюкозы — 2,50—3,66 ммоль/л

(45—66 мг/дл), и к концу недели он остается низким — 2,45—2,78 ммоль/л (45—50 мг/дл). У детей с внутриутробной гипотрофией уровень глюкозы в крови из пуповины еще меньше, так как у них мобилизация гликогена и липидов происходит еще внутриутробно и их резервы истощены (Ganel E., 1982).

Диагноз гипогликемии устанавливают при уровне глюкозы в крови доношенного новорожденного меньше 2,22 ммоль/л (40 мг/дл). Частота возникновения гипогликемии у новорожденных зависит от степени доношенности детей, патологии во время беременности у матери и некоторых других условий. Ниже представлена частота гипогликемий на 1000 новорожденных, по данным Н. Dominick, К. Bachmann (1979).

Доношенные новорожденные	2—4
Новорожденные с перинатальной патологией (асфиксия, ацидоз, переохлаждение)	15—17
Гипотрофия новорожденных	50—60
Недоношенные новорожденные с массой тела при рождении меньше 2501 г	50—60
Недоношенные новорожденные с массой тела при рождении меньше 10-го перцентиля	150
Близнецы с большой разницей в массе тела (один меньше 2000 г, другой больше 2700 г)	700
Новорожденные от матерей с сахарным диабетом, отмеченным только во время беременности	200
Новорожденные от матерей, постоянно получающих инсулин	500

Н. Abel и соавт. (1987) отметили, что не столь уж редко гипогликемии могут развиваться не только после рождения, но и на 5—10-й день жизни.

Время выявления гипогликемии

Дни жизни	Число детей	Процент от общего числа детей с неонатальной гипогликемией
1	81	47,6
2	21	12,3
3	23	13,5
4	25	14,6
5	11	6,5
6	4	2,4
7	3	3,6
8—9	—	—
10	2	1,2
Всего	170	100

Гипогликемия у 30% новорожденных может быть бессимптомной, но приводит в дальнейшем к спастичности и другим неврологическим нарушениям, выявляемым через несколько месяцев и даже лет (Abel H. et al., 1984, 1985, 1987). Ниже представлены неврологические осложнения, возникающие после неонатальной гипогликемии (Rossi E., 1979).

Формы гипогликемии	Неврологические осложнения	Задержка психического развития
Асимптоматическая	2/7*	1/7
Симптоматическая	8/9	5/9
Вторичная	11/21	5/21

* *Примечание.* В числителе — количество больных с осложнениями, в знаменателе — общее число больных.

J. Volpe (1987), описывая механизмы поражения мозга при гипогликемии, указывает, что как в клинике, так и в эксперименте на животных установлено, что в этих обстоятельствах снижается энергетический потенциал мозга, он обедняется АТФ, креатинфосфатом, уменьшается потребление тканями мозга кислорода, аминокислот (за исключением аспартата), фосфолипидов, но увеличивается содержание в мозге лактата, аммиака, жирных кислот, внутринейронного кальция, внеклеточного калия. Автор подчеркивает, что гипогликемия резко повышает повреждающее действие на мозг гипоксии. За последнее время стало известно, что при гипогликемии возрастает внеклеточная концентрация глутамата, который и вызывает цитотоксический эффект — приводит к гибели нейронов, имеющих на своей поверхности глутаматные рецепторы (Wroblewski J., Danysz W., 1989; Olney J., 1990). J. Volpe (1987), обобщив данные литературы о последствиях перенесенной в неонатальном периоде гипогликемии, все же заключает, что гипогликемия чаще лишь усиливает, потенцирует повреждающее действие на мозг других факторов (ишемия, кровоизлияния, инфекции и др.). Прогноз неврологического развития после перенесенной неонатальной гипогликемии зависит от клинической картины. Ниже приведены отдаленные неврологические последствия (в %) у детей 1—4 лет, перенесших неонатальную гипогликемию (Koivisto M. et al., 1972).

Клиника в периоде новорожденности	Нормальное развитие	Транзиторные неврологические расстройства	Органические неврологические аномалии
Неврологические последствия, включая судороги	38	12	50
Неврологические последствия без судорог	76	12	12
Бессимптомная	80	14	6

Ряд авторов подчеркивает, что даже если после перенесенной неонатальной гипогликемии ребенок и не имеет каких-то неврологических расстройств, то риск более низкого коэффициента интеллектуальности у него более высок (50%) по сравнению с рандомизированной группой детей, не имевших неонатальной гипогликемии (22%) (Pildes R. et al., 1974; Cornblath M., Schwartz P., 1976).

Клинические признаки гипогликемии: бледность, потливость, слабый или с высокочастотными компонентами крик, апатия, отказ от кормления, вялость (в начале, наоборот, могут отмечаться раздражительность, тремор или подергивания конечностей, спонтанный рефлекс Моро), падение тонуса глазных яблок, общая мышечная гипотония, рвота, приступы одышки, цианоза, брадикардии, остановка дыхания и сердца, нестабильность темпе-

ратуры (гипотермия), судороги. Все эти признаки неспецифичны и могут возникать при самых разных патологических состояниях у новорожденных. Поэтому в группах риска развития гипогликемии (см. выше) в первые 3 сут необходимо определять уровень глюкозы в крови каждые 4—6 ч, а в последующие дни (до 5—6 сут) каждые 12 ч. У детей, родившихся от матерей с сахарным диабетом, первое определение глюкозы крови надо сделать через 1 ч после рождения.

R. Schwartz, M. Cornblatt (1976) и E. Granel, K. Menzel (1982) предлагают следующую классификацию гипогликемий у новорожденных.

I. Ранняя неонатальная гипогликемия, наступающая через 6—12 ч после рождения; у большинства детей (больше 80%) протекает бессимптомно, длится меньше 12 ч. Обычно ее отмечают у новорожденных с гипотрофией, незрелых, с пре- или постнатальным дистрессом, у детей с нарушенной постнатальной адаптацией, при диабетической фетопатии, ГБН.

II. Вторичная гипогликемия — частая форма (57% от всех ее форм), возникает вне зависимости от возраста новорожденных, характеризуется явными клиническими признаками. Она может быть следствием нарушений функции ЦНС (врожденные аномалии, пре- и постнатальные инфекции, внутримозговые геморрагии, билирубиновая энцефалопатия), сепсиса, гипоксии, ацидоза, нарушений дыхания, гипо- или гипертермии, кровоизлияний в надпочечники, внезапного прекращения инфузий глюкозы, приема матерью перед родами антидиабетических пероральных препаратов, глюкокортикоидов, салицилатов и других ингибиторов синтеза простагландинов, ВПР, особенно сердца. Эта форма гипогликемии часто сочетается с гипокальциемией. По В. А. Таболину и соавт. (1986), гипогликемия бывает у 18% детей с ГБН, у 31% детей после ЗПК.

III. Классическая транзиторная гипогликемия развивается через 12—168 ч после рождения, в основном через 24—84 ч. У 80% детей протекает с клиническими проявлениями, длительно, преобладает у мальчиков. Преимущественно наблюдается у детей с внутриутробной задержкой роста, у детей из многоплодных беременностей (особенно при большой разнице в величине массы тела). Эта форма гипогликемии — проявление недостатка резервов гликогена и задержки развития глюконеогенеза.

IV. Рецидивирующая или персистирующая гипогликемия часто развивается через 7 дней после рождения, продолжается длительно или рецидивирует. Она может быть следствием недостаточности гормонов (соматотропного, кортикотропного, гидрокортизона, тироксина, глюкагона, адреналина) при патологии разных желез внутренней секреции, гиперинсулинизма (патология клеток островков железы — аденома, незидиобластоз, гиперплазия, эритробластоз, синдром Беквита — Видемана, сахарный диабет у матери), врожденных нарушений углеводного обмена (галактоземия, непереносимость фруктозы, дефицит гликогенсинтетазы и пр.), врожденных нарушений обмена аминокислот (лейцина, тирозина), метилмалоновой ацидемии, пропионовой ацидемии, ятрогенной (после ЗПК, гипотермия, резкое прекращение внутривенного вливания глюкозы, нерациональные инфузионная терапия и питание), идиопатической спонтанной гипогликемии. Эта форма гипогликемии может сохраняться, несмотря на вливание глюкозы, кратковременные введения глюкокортикоидов, глюкагона.

Диабетическая фетопатия — особый случай неонатальной гипогликемии, развивающийся из-за компенсаторного гиперинсулинизма ребенка при сахарном диабете у матери. Клиническая картина в типичном случае характеризуется большой массой тела при рождении, ожирением (псевдокушинг) с лунообразным лицом, багрово-синюшными кожными покровами, гипертрихозом, пастозностью, отеками на ногах и пояснице. Имеются также полицитемия, увеличение размеров печени, селезенки, сердца. При этом надо помнить, что у 8—10% детей, родившихся от матерей с плохо компенсированным сахарным диабетом, имеются ВПР, причем у 2% — множественные. В неонатальном периоде типичным расстройством у таких детей является гипогликемия. Помимо этого, у них более высокая частота гипокальциемий и гипомagneмий, БГМ, непрямых гипербилирубинемий, сердечной недостаточности, тромбозов печеночных вен.

Гипогликемия у них может быть в виде ранней транзиторной, классической транзиторной (редко) и/или персистирующей форм, часто одновременно отмечается гипокальциемия, требующая параллельного лечения (Granel E., Menzel K., 1982).

Лечение симптоматической гипогликемии у новорожденного начинают с внутривенного вливания 20% раствора глюкозы: 2—4 мл/кг со скоростью в первую минуту 1 мл/кг (200 мг/(кг · мин)) и далее 1 мл/мин (т. е. примерно 50—55 мг/(кг · мин)). Затем (при бессимптомной гипогликемии с этого начинают) переходят на более медленную инфузию (капельную или с помощью инфузионного насоса) 10% раствора глюкозы со скоростью 8 мг/(кг · мин), т. е. 4,8 мл 10% раствора глюкозы в час (Lilien L. et al., 1985; Cowett R., Schwartz R., 1987). Правда, столь интенсивное вливание глюкозы в начале лечения может привести к гипергликемии, иногда продолжающейся в течение часа и более. Поэтому при нетяжелой симптоматической гипогликемии или бессимптомной, но с очень низкими уровнями глюкозы предпочитают начинать терапию с внутривенного вливания 10% раствора глюкозы в дозе 2 мл/кг в течение 1 мин. При таком способе опасность гипергликемии низка, а гипогликемия исчезает через 4—5 мин. Капельное вливание глюкозы (после струйного внутривенного) проводят также со скоростью 5—8 мг/(кг · мин). На каждые 100 мл вводимого 10% раствора глюкозы добавляют 2 мл 10% раствора кальция глюконата и 2 ммоль/кг натрия хлорида, а детям старше 3 сут и 1,5—2 ммоль/кг калия хлорида. Кормить ребенка начинают, когда у него исчезнет клинический симптомокомплекс гипогликемии и если он не срыгивает. После того, как уровень гликемии достигнет 2,78 ммоль/л (50 мг%) и ребенок станет хорошо сосать, постепенно количество вводимой глюкозы уменьшают, переходя на вливания 5% ее раствора.

Согласно общепринятому мнению, если для поддержания нормального уровня глюкозы в крови требуются вливания глюкозы более интенсивные чем 12—15 мг/(кг · мин) (т. е. более 0,12—0,15 мл/(кг · мин) или 7,2—9 мл/(кг · ч) 10% раствора глюкозы), то целесообразно назначить медикаменты, способствующие увеличению уровня глюкозы в крови: глюкагон или гидрокортизон, эфедрин, соматотропин, diaзоксид (Lilien L. et al., 1980, 1985; Cowett R., Schwartz R., 1987). Почему именно с этой скоростью инфузии начинают использовать медикаментозную терапию? Дело в том, что именно с нее возникает высокий риск перегрузки сосудистого

русла жидкостью и перегрузочной недостаточности сердца, венозных тромбозов (Lilien L. et al., 1985). Глюкагон вводят в дозе 0,1—0,3 мг/кг 2 раза в день. Правда, с учетом того, что для реализации действия глюкагона необходимы запасы гликогена в печени, которые у недоношенных и у детей с задержкой внутриутробного развития отсутствуют, препарат не рекомендуют для рутинного использования (Abel H. et al., 1987), а назначают лишь у больных с неэтиологической-аденомой в комбинации с соматостатином (Bloomgarden Z. et al., 1980) или при установленном дефиците глюкагона (Kollee L. et al., 1978). Учитывая феномен рикошета (гипогликемия по окончании действия препарата), глюкагон можно применять только в сочетании с внутривенными инфузиями глюкозы. Поэтому более принято у детей с резистентными к внутривенным инфузиям гипогликемиями назначать гидрокортизон в дозе 10 мг/(кг · сут), разделенной на 2 внутривенных введения. Глюкокортикоиды снижают потребление глюкозы тканями, повышают чувствительность к эндогенному глюкагону и стимулируют глюконеогенез. При классической гипогликемии назначение гидрокортизона (наряду с вливаниями глюкозы) у 80% детей способствует стабилизации уровня глюкозы в крови в течение 3 дней. Длительность лечения 5—7 дней.

Прекращать вливание растворов глюкозы следует постепенно, присоединяя введение ее через рот, чтобы не было феномена отдачи и возникновения вторичной гипогликемии.

Недоношенным новорожденным с внутриутробной гипотрофией и детям с диабетической фетопатией для предотвращения гипогликемии первые 2—3 дня жизни рекомендуют назначать растворы глюкозы и внутривенно, и через рот.

Эффективность приема глюкозы внутрь в плане борьбы с гипогликемиями новорожденных невелика. Так, H. Abel и соавт. (1987) не добились существенного увеличения содержания глюкозы в крови даже у доношенных детей с гипогликемией, получавших 40% раствор глюкозы по 2 мл 7 раз в день. При персистирующей гипогликемии очень важно проводить дифференциальную диагностику причин ее, что можно косвенно сделать на фоне постоянной инфузии растворов глюкозы и последовательного назначения гидрокортизона (5—10 мг/(кг · сут)) или преднизолона (2 мг/(кг · сут)), эфедрина (0,05 мг/кг каждые 3 ч), гормона роста (1—2 мг/сут через день), глюкагона (0,1—0,3 мг/кг 2 раза в день), соматостатина (3,5—48 мкг/(кг · ч) — постоянная внутривенная инфузия).

Диазоксид — производное тиазидов, обладает способностью угнетать секрецию инсулина и активировать процессы гликогенолиза. Введение диазоксидов увеличивает уровень сахара в крови. Особенно он эффективен при лейцинчувствительной гипогликемии (лейцин увеличивает секрецию инсулина).

Назначают его через рот, в начальной суточной дозе 5—10 мг/кг (увеличивая при необходимости и до 20—25 мг/кг), разделенной на 3 приема. Начальную суточную дозу 5 мг/кг постепенно увеличивают до получения ожидаемого эффекта. Если от дозы 15 (максимум 20—25) мг/(кг · сут) эффекта нет, значит у данного больного препарат неэффективен и его надо отменить.

При назначении диазоксида может развиваться ряд осложнений, обычно появляющихся через несколько недель (4—6) после начала лечения: гипертрихоз на спине, ногах, бровях, по нижней линии волос на голове. Это явление необратимо (von Harnack G., 1976). Поэтому некоторые авторы рекомендуют назначать диазоксид лишь в течение 5 дней (Rossi E., 1979). Кроме того, диазоксид может снизить уровень IgG, привести к нейтропении, иногда даже агранулоцитозу, тромбоцитопении, гипотензии, повышению уровня мочевой кислоты в плазме крови. Высоких доз препарата следует избегать, назначать его только при неэффективности других лекарственных средств.

При гипогликемии типа Цеттерстром назначают адреномиметические средства, в частности эфедрин. Здесь имеет значение гликогенолитический эффект адреномиметика. Назначают его 3 раза в день в дозе, не превышающей 0,05—0,1 мг/кг, однократно (von Harnack G., 1976).

При аденоме-незидиобластоме поджелудочной железы производят хирургическое удаление $\frac{2}{3}$ железы.

Необходимо иметь в виду, что при персистирующей гипогликемии иногда необходимо вводить гораздо большие количества глюкозы, чем вышеуказанные, до 10—15 мг/(кг · мин). Однако введение глюкозы необходимо производить под контролем ее уровня в крови, не допуская развития гипергликемии, которая особенно опасна у глубоко недоношенных детей.

Гипергликемия в большинстве случаев является следствием нерациональных внутривенных вливаний растворов глюкозы новорожденным, особенно недоношенным или детям с низкой массой тела при рождении. Если ребенку с низкой массой тела вливают глюкозу со скоростью выше 6 мг/(кг · мин), а доношенному ребенку со скоростью выше 10 мг/(кг · мин), то у них весьма вероятно развитие гипергликемии (Stonestreet B., et al., 1980; Cowett R., Schwartz R., 1987).

Гипергликемия может быть следствием применения метилксантинов — теофиллина и кофеина (Srivasan G., Singh J., 1980).

Гипергликемия представляет опасность для ребенка, так как повышает осмотическое давление плазмы крови. Это сопровождается выходом воды из эндотелиальных клеток в просвет сосудов, сокращением размеров клеток эндотелия, в том числе в капиллярах мозга, и в связи с этим — открытием ГЭБ. Жидкость из мозговой ткани устремляется в общий кровоток, в ответ в нейронах запускается осмопротективный механизм: из неидентифицированных внутриклеточных органелл поступает таурин и другие осмолиты, повышающие осмотическое давление в нейронах и этим защищающие их от критического обезвоживания (в других тканях такого механизма нет). Если ребенку произвести быстрое внутривенное вливание гипотонических растворов, в клетки мозга (но не в другие ткани) устремляются повышенные количества воды, так как их цитозоль гиперосмотичен по отношению к плазме крови. Это может привести к отеку мозга и даже к появлению мозговой грыжи. К тому же вливание гипотонического раствора снизит уровень натрия в плазме крови, что повысит секрецию антидиуретического гормона, способствующего задержке жидкости в организме и проникновению воды через ГЭБ в мозг. Поэтому ликвидация гиперосмотичности плазмы крови при гипергликемии должна производиться мед-

ленно, с обязательным дополнительным введением натрия. G. Harris и соавт. (1988) рекомендуют добавлять на каждые (избыточные) 2 ммоль глюкозы в плазме крови 1 ммоль натрия.

У недоношенных детей с длительной гипергликемией повышена частота сепсиса, вызванного кишечной палочкой (James E. et al., 1979). R. Cowett, R. Schwartz (1987) указывают, что у человека не установлен уровень гипергликемии, повреждающий мозг, но в опытах на новорожденных щенках острая гипергликемия на «стандартных режимах» глюкозотерапии вызывала внутречерепные геморрагии (Agant B., Gooch W., 1979).

Следует учесть, что глюкозурия — ненадежный признак гипергликемии, так как она может развиться и при содержании глюкозы в крови ниже 5,6 ммоль/л (Stonestreet B. et al., 1980).

Гипергликемией у новорожденных считается повышение уровня глюкозы крови выше 6,94 ммоль/л (125 мг%). При гипергликемии ограничивают темп введения раствора глюкозы до 0,3 г/(кг · ч) (5 мг/(кг · мин)), а при стойкой гипергликемии — выше 16,7 ммоль/л (300 мг%) показано назначение инсулина (1 ЕД/кг в день). В раннем неонатальном периоде у детей с очень низкой массой тела, имеющих гипергликемию при скорости поступления глюкозы 6—10 мг/(кг · ч), добавление инсулина в дозе 0,01—0,05 ЕД/(кг · ч) приводит к лучшему усвоению глюкозы, предупреждает выраженную гипергликемию (Ostertag S. et al., 1986; Binder N. et al., 1989).

Описаны новорожденные с гипергликемией, являющейся следствием транзиторного неонатального сахарного диабета. Это обычно дети с малой по отношению к сроку гестации массой тела, имеющие в первые дни жизни большие потери массы тела и выраженные признаки дегидратации при отсутствии рвот и диареи. Уровень гликемии у таких детей, как правило, очень высок, но кетонурия минимальная или отсутствует. Регидратационная терапия с гипотоничными солевыми растворами в сочетании с введением инсулина в вышеуказанных дозах приводит к хорошему терапевтическому эффекту к 6—12 нед (Hughes J., Davies P., 1980).

Нарушения кальциевого обмена. Кальций — один из важнейших минералов в организме. Он в виде фосфатов откладывается в костях; ион кальция в свободном виде или в связи со специальным белком циркулирует в крови, он содержится во всех тканях, клетках и субклеточных структурах, участвует в возникновении потенциалов действия, в регуляции освобождения и активности различных нейромедиаторов, гормонов, многих метаболитов, в процессах сокращения скелетных, гладких мышц и миокарда, в процессе автоматической деятельности водителей ритма сердца, в свертывающей системе крови и пр.

В связи с широкой биологической ролью кальция в организме его обмен и функция находятся под тщательным контролем, осуществляемым, по крайней мере, тремя основными механизмами, в которых участвуют метаболиты витамина D, паратгормон и кальцитонин — гормон щитовидной железы. Паратгормон мобилизует кальций из костей и стимулирует образование основных метаболитов витамина D в почках. Кальцитонин препятствует влиянию паратгормона на кости, ограничивая освобождение из них кальция, и фосфатов.

Названные гормоны и метаболиты витамина D поддерживают содер-

жание кальция на необходимом уровне в сыворотке крови (9—10,5 мг/дл, т. е. 2,25—2,62 ммоль/л), снижение которого нарушает многие функции в организме.

Обмен кальция тесно связан с обменом фосфатов, так как они вместе откладываются в костях и вместе могут быть мобилизованы из них. Снижение уровня кальция в сыворотке крови сопровождается повышением секреции паратгормона, мобилизующего минералы из костей и повышающего содержание фосфатов в плазме крови. Снижение уровня фосфатов в крови также приводит к освобождению паратгормона, мобилизации минералов из костей и к увеличению уровня кальция в плазме крови.

На процесс минерализации костей, его зависимость от содержания кальция и фосфатов в сыворотке крови сейчас обращено большое внимание.

В III триместре беременности возрастает прирост кальция в организме плода со 104—125 мг/(кг·сут) в 26 гестационных недель до 119—151 мг/(кг·сут) в 36 нед (Forbes G., 1976; Shaw J., 1976), а прирост фосфатов в этот же период возрастает с 60 до 85 мг/(кг·сут) (Ziegler E. et al., 1976). Правда, к 40 нед прирост кальция плода равен 89 мг/(кг·сут), а фосфатов — 48 мг/(кг·сут) (Senterra J., Salla B., 1987). При преждевременном рождении ребенка этот интенсивный прирост кальция и фосфатов прекращается, так как в молоке матери их содержится мало (30—35 мг/дл кальция и 10—15 мг/дл фосфатов), значительно меньше, чем их поступало бы в это время через плаценту. Это недостаточное поступление кальция и фосфатов с пищей в организм недоношенных новорожденных и является одной из причин последующего развития остеопении или рахита недоношенных.

Выполнен ряд работ, в которых пытались выяснить, сколько необходимо добавить кальция и фосфатов к молоку матери или к питательным смесям и в каком соотношении, чтобы происходило нормальное развитие костей недоношенных новорожденных, чтобы в их крови было нормальное содержание этих минералов и в то же время — чтобы у них не было нежелательных эффектов. Приведем некоторые из таких работ, во всех исследованиях детям с первых дней жизни вводили витамин D.

Так, G. Chan и соавт. (1988) обследовали 36 здоровых недоношенных новорожденных, разделив их на несколько групп в соответствии с кормлением их смесями, содержащими разные добавки кальция и фосфатов в пересчете на 100 ккал (поскольку известно, что потребность в этих минералах зависит от количества потребленных белков и других компонентов пищи). Дети 1-й группы получали питательную смесь для недоношенных новорожденных, содержащую 117 мг Са и 58,5 мг Р на 100 ккал; дети 2-й группы получали эту же питательную смесь, но содержащую 82 мг фосфора на 100 ккал; дети 3-й группы получали эту же смесь, но содержащую 140 мг кальция и 82 мг фосфора на 100 ккал; 4-я группа получала натуральное материнское молоко. Авторы показали, что кормление материнским молоком (без добавления кальция и фосфатов) сопровождалось низким уровнем фосфатов в сыворотке крови и снижением содержания минералов в костях (прижизненное определение) на $15,3 \pm 2\%$. Питание же молочными смесями, содержащими повышенные количества кальция и фосфатов (1-й и 3-й варианты), привело к увеличению содержания минералов

в костях детей на $8,2 \pm 6,3$ и $10,8 \pm 7\%$ соответственно. J. Rowe и соавт. (1987) назначали в молоке недоношенным новорожденным с низкой массой тела кальция по 190 мг/(кг·сут) и фосфатов по 100 мг/(кг·сут). Они обнаружили, что из этих количеств всасывается из желудочно-кишечного тракта $166 \pm 48,6$ мг/(кг·сут) кальция и $89,0 \pm 24,5$ мг/(кг·сут) фосфатов, задерживается же в организме $158,8 \pm 48$ мг/(кг·сут) кальция и $86,7 \pm 23,4$ мг/(кг·сут) фосфатов, т. е. происходит высокая реабсорбция фосфатов в канальцах почек ($98,1 \pm 3,3\%$) и в то же время выраженная кальциурия ($7,2 \pm 3,8$ мг/дл) и относительно низкая концентрация фосфатов в сыворотке крови ($5,7 \pm 0,6$ мг/дл). Такие явления (гипофосфатемия и гиперкальциурия) наблюдаются при дефиците фосфатов в организме. Авторы приходят к заключению, что рекомендуемые отношения кальция к фосфатам в диете 2:1, имитирующие таковые в женском молоке, велики, отношение же их 1,3:1, как в коровьем молоке, — мало. По их мнению, соотношение Са/Р в пище недоношенных новорожденных должно быть 1,7:1.

M. Giles и соавт. (1987) наблюдали недоношенных новорожденных с массой тела меньше 1500 г и с гестационным возрастом меньше 32 нед. Их кормили молочными смесями, содержащими разные количества Са и Р. Авторы обнаружили, что общее всасывание и задержка кальция в организме зависят от постнатального возраста и приема кальция. Задержка кальция в организме детей лучше всего соответствует внутриутробному его приросту в случае их кормления смесью, содержащей 125 мг/дл кальция и 33 мг/дл фосфатов. Обсуждая полученные данные, авторы обратили внимание на то, что кальций неодинаково всасывается из желудочно-кишечного тракта детей при кормлении их разным молоком: из женского молока усваивается 80% кальция, а из молочных смесей 30—60%. Фосфаты всасываются значительно лучше (89—97%) и независимо от качества молока. На основании этой и других своих работ, авторы приходят к заключению, что наиболее благоприятно соотношение Са и Р в молоке и молочных смесях 85 мг/дл Са и 33 мг/дл Р. Этих количеств достаточно для нормальной минерализации костей и предотвращения развития рахита недоношенных.

Избыток кальция в диете нежелателен, так как он может привести к чрезмерной минерализации костей, нарушению всасывания жиров из желудочно-кишечного тракта (Giles M. et al., 1987).

Избыток же фосфатов в пище может нарушить баланс магния и цинка в организме (Giles M., et al., 1987).

Гипокальциемия. В сыворотке крови пупочной вены уровень кальция всегда несколько выше, чем у матери, у доношенных детей колеблясь в пределах $2,59$ — $2,74$ ммоль/л (у матери $2,25$ — $2,37$ ммоль/л). К концу первых суток у доношенных новорожденных уровень кальция несколько снижается, до $2,37$ — $2,5$ ммоль/л. У недоношенных детей и в пуповинной крови уровень кальция несколько более низкий ($2,37$ — $2,57$ ммоль/л), и выраженность снижения концентрации кальция к концу первых суток тоже большая ($2,12$ — $2,25$ ммоль/л). У детей, родившихся на сроке 32 нед и менее, степень падения концентрации кальция к концу первых суток может быть еще больше (до $1,87$ — $1,9$ ммоль/л). При этом, если у доношенных детей и недоношенных I—II степени уже со 2-х суток уровень кальция в крови начинает повышаться, достигая через 2—3 дня средних величин,

характерных для детей и взрослых (около 2,5 ммоль/л), то у детей с III—IV степенью недонашивания к концу 2-х суток уровень кальция в крови еще меньше, чем в конце первых суток, колеблясь от 1,75 до 2,0 ммоль/л (Кoo W. et al., 1986; Venkataraman P. et al., 1987), и лишь далее начинается его медленное повышение. Динамика уровней фосфора в сыворотке крови иная, чем кальция. В пуповинной крови и у доношенных, и у недоношенных детей средние величины фосфатемии больше (1,61—1,84 ммоль/л), чем в крови матери (0,97—1,29 ммоль/л) и к 2—3-м суткам концентрация неорганического фосфора в сыворотке крови нарастает у доношенных в среднем до 1,94—2,26 ммоль/л, а у недоношенных даже до 2,26—2,58 ммоль/л. Обусловлена указанная динамика уровня фосфора крови низкой экскрецией его с мочой при сниженной фильтрации и повышенной реабсорбции фосфора.

Гипокальциемией считают наличие концентрации кальция ниже 1,75 ммоль/л, а ионизированного кальция — ниже 0,87—0,75 ммоль/л (Shaul P., Tsang R., 1985; Senterre J., Salle B., 1987).

Различают раннюю (первые 48 ч жизни) и позднюю (5—10-й день жизни) неонатальную гипокальциемию. Л. С. Хилмэн и Дж. Дж. Хаддад (1985) позднюю неонатальную гипокальциемию предлагают называть средней, а позднюю гипокальциемию у недоношенных детей 2—12 нед и по патогенезу, и по срокам возникновения удобнее называть рахитом недоношенных, что соответствует и тактике лечения. Поэтому мы, как это и общепринято в неонатологической литературе, будем рассматривать раннюю и позднюю гипокальциемию в традиционном понимании.

Дети высокого риска ранней неонатальной гипокальциемии:

— недоношенные дети (особенно III—IV степени)

— дети с асфиксией смешанного генеза (на фоне внутриутробной гипоксии плода);

— дети от матерей с инсулинзависимым сахарным диабетом;

— дети от матерей с гиперпаратиреозом.

Дети высокого риска развития поздней неонатальной гипокальциемии:

— дети с гипوماгнемией;

— дети с гипопаратиреоидизмом, в том числе аплазией околощитовидных желез, синдромом Диджорджи;

— дети с нарушением всасывания кальция в кишечнике;

— дети, вскармливаемые смесью с высоким содержанием фосфора или мучными смесями, кашами;

— дети с рахитом.

Снижение уровня ионизированного кальция может быть следствием:

— ЗПК при использовании цитратной крови донора;

— повышения уровня свободных жирных кислот (внутривенные инфузии интралипида);

— алкалоза.

Считается, что основное значение в патогенезе ранней неонатальной гипокальциемии имеет усиление кальцитониновой волны, а у недоношенных и детей от матерей с тяжелым сахарным диабетом, кроме того, длительный функциональный гипопаратиреоз с низкой чувствительностью тканей к паратгормону (Хелмэн Л. С., Хаддад Дж. Дж., 1985; Shaul P., Tsang R., 1985; Senterre J., Salle B., 1987).

При поздней неонатальной гипокальциемии могут иметь значение

следующие патогенетические факторы: низкие запасы кальция и витамина D, полученные внутриутробно от матери при недонашивании; нерациональное питание беременной; низкое усвоение кальция в кишечнике при диарее; высокая фосфатемия (кормление смесями, богатыми фосфором) ведет к отложению фосфата кальция в кости, стимулирует гипокальциемический эффект кальцитонина; функциональный гипопаратиреоз неясного генеза (Хелмэн Л. С., Хаддад Дж., Дж., 1985; Коо W. et al., 1986).

Ранняя гипокальциемия встречается много чаще, чем поздняя, но она чаще малосимптомна или бессимптомна, тогда как поздняя чаще имеет типичную картину тетании. Раннюю неонатальную гипокальциемию лабораторно можно выявить у 50% детей от матерей с инсулинзависимым диабетом (Cowett R., Schwartz R., 1987), у 30% недоношенных III—IV степени (Коо W. et al., 1986).

Давно обращено внимание на более высокий уровень кальцитонина в сыворотке новорожденных детей по сравнению с его содержанием у взрослых (Bergman L. et al., 1974; Anant S., 1973), максимален его уровень через 24 ч после рождения. У доношенных новорожденных концентрация кальцитонина в крови пуповины находится в обратной зависимости от показателя Апгар через 1 и 5 мин после рождения, а у недоношенных новорожденных только от названного показателя через 5 мин, т. е. и у тех, и у других уровень кальцитонина в крови при гипоксии повышается, но у недоношенных новорожденных — позже, возможно, потому, что у них выше его исходный уровень в крови. Кальцитонин — антагонист паратормона, препятствует его влиянию на кости (мобилизации кальция и фосфора), что и приводит к снижению уровня кальция в крови. О связи неонатальной гипокальциемии с повышенным уровнем кальцитонина в плазме крови детей предполагали еще в 1977 г. L. Hillman и соавт. Почему его уровень высок у новорожденных? Возможно, это является следствием либо повышенной секреции гормона, либо замедления его катаболизма. P. Venkataraman и соавт. (1987) проанализировали соотношение уровней Ca, кальцитонина и факторов, повышающих его секрецию, — глюкагона и гастрина в крови детей. Известно, что гипоксия повышает уровень глюкагона в плазме крови новорожденных (Johnston D., Bloom S., 1973) и снижает в ней уровень кальция. У недоношенных новорожденных P. Venkataraman и соавт. (1987) не обнаружили зависимости между уровнем глюкагона и кальцитонина в плазме крови. Эти авторы больше склоняются к мысли, что повышение уровня кальцитонина является следствием недостаточного его метаболизма, усугубленного гипоксией. Вместе с тем они не исключают возможности и повышенной секреции кальцитонина под влиянием более высокой симпатической активности, наблюдаемой во время гипоксии. Введение натрия гидрокарбоната обычно сопровождается гипокальциемией.

Наряду со снижением уровня кальция в сыворотке крови у новорожденных, находящихся в состоянии гипоксии, E. T. Михайленко и соавт. (1988) обнаружили снижение содержания кальция и 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в их эритроцитах. Чем тяжелее гипоксия, тем меньше содержание этих факторов в эритроцитах и тем позднее происходит их нормализация. Известно, что снижение уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах нарушает отдачу кислорода эритроцитами тканям, поддерживая этим тканевую гипоксию.

При неонатальной гипокальциемии обнаруживают: поверхностное учащенное дыхание, эпизоды апноэ, бледность кожных покровов или цианоз, тахикардию, иногда сердечную недостаточность, повышенную возбудимость, особенно заметную при прикосновении к ребенку, пронзительный крик, высокие и быстрые сухожильные рефлексы, клонус стоп, подергивание и тремор конечностей, сменяющиеся (редко) общей вялостью, судороги (фокальные, мультифокальные или генерализованные), вздутие живота, увеличение продолжительности интервала Q—T на ЭКГ (более 0,2 с). При поздней неонатальной гипокальциемии (тетании новорожденных) обычно не бывает классических признаков тетании, отмечаемых у более старших детей: ларингоспазма, симптомов Хвостека, Труссо, карпопедального спазма и др.

В табл. 39 суммированы основные черты, характеризующие оба типа неонатальной гипокальциемии.

Т а б л и ц а 39. Типы неонатальной гипокальциемии (Senterge J., Salle B., 1987)

Характеристика	Неонатальная гипокальциемия	
	Ранняя	Поздняя
Возраст (дни)	0—2	3—21
Дети	Недоношенные	Доношенные
Предрасполагающие факторы	Сахарный диабет у матери, перинатальная асфиксия	Искусственное вскармливание, гиперпаратиреозидизм, первичный гипопаратиреозидизм, гипомагниемия
Сезон года	Независимо от сезона	Конец зимы — ранняя весна
Частота	+++	+
Клинические симптомы	+	+++
Фосфатемия	Норма или ↑	↓
Паратгормон в крови	↓	↑
Кальцитонин	↑↑	Норма
Патогенез	Низкое поступление Са, гиперкальцитонинемия	Гипопаратиреозидизм, гиповитаминоз D, избыточное поступление фосфатов

Примечание: + умеренная, +++ интенсивная частота или выраженность явления; ↑ повышение, ↓ снижение уровня по сравнению с нормой.

Для лечения новорожденных с гипокальциемией используют: 10% раствор кальция глюконата, который вводят внутривенно в количестве 1—2 мл/кг, медленно — 1 мл/мин (или 10% раствор кальция хлорида 0,3 мл/кг), контролируя число сердечных сокращений и не допуская развития брадикардии, являющейся следствием освобождения ацетилхолина из окончаний блуждающего нерва. В дальнейшем препараты кальция дают внутрь (из расчета 75 мг/(кг · сут) элементарного кальция, т. е. 1,5 чайных ложки 10% раствора кальция глюконата).

Приводим содержание кальция в различных его препаратах (Senterre J., Salle B., 1987):

Обезвоженные соли кальция	Содержание кальция	
	ммоль/г	мг/г
Карбонат	10	400
Хлорид	9	360
Цитрат	5,2	210
Лактат	3,2	130
Глюконат	2,2	90

Как видно из этих данных, наиболее эффективно использование 10% раствора кальция хлорида, содержащего в 1 мл 36 мг кальция, тогда как 1 мл 10% раствора кальция глюконата содержит лишь 9 мг кальция. Однако гиперосмолярные растворы кальция, применяемые внутрь, могут способствовать диарее, дисбактериозу, некротизирующему энтероколиту. Поэтому внутрь можно назначать лишь 1—2% растворы кальция хлорида.

Препараты в и т а м и н а Д используют для лечения не только поздних, но и ранних неонатальных гипокальциемий. Установлено, что как доношенные, так и недоношенные новорожденные после 30 нед гестации могут адекватно адсорбировать витамин D и образовывать активные его метаболиты кальцидиол и кальцитриол (Glorieux F. et al., 1981). При ранней неонатальной гипокальциемии в течение 2—3 дней назначают либо витамин D₂ от 25 до 50 мкг (1000—2000 МЕ), либо кальцидиол по 10 мкг (400 МЕ) в день (Senterre J., Salle B., 1987). Фармакологические дозы кальцидиола (250 мкг в день) могут эффективно ограничить раннюю неонатальную гипокальциемию, но риск гиперкальциемии, нефрокальциноза при этом резко повышается. При поздней неонатальной гипокальциемии дают витамин D₂ в дозе 100—150 мкг (4000—6000 МЕ) в день или кальцидиол в дозе 25—50 мкг до ликвидации гипокальциемии (Senterre J., Salle B., 1987), далее так же, как и после ранней гипокальциемии, переходят на профилактические дозы витамина D (200—400 МЕ в сутки). При поздней неонатальной гипокальциемии иногда прибегают к внутримышечному введению паратгормона в дозе 5 МЕ/кг, но, помимо высокой стоимости препарата, принимают во внимание и ограниченность эффекта — подъем кальциемии ограничен несколькими часами (Senterre J., Salle B., 1987).

Рекомендуется кормить ребенка женским молоком.

Е. Т. Михайленко и соавт. (1988) показали, что введение п е н т о к с и ф и л л и н а (трентала) в вену пуповины (струйно) сразу после рождения ребенка в состоянии асфиксии (1 мг/кг), а затем в 1-й и 3-й дни в височную вену головы приводит к повышению уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах детей уже в первые сутки жизни. Известно, что это сопровождается увеличением отдачи кислорода эритроцитами тканям, т. е. способствует ликвидации их гипоксии. Осложнений авторы не наблюдали.

Прогноз у детей, имевших даже клинически выраженную неонатальную гипокальциемию, не отягощен, и психическое развитие их не страдает, хотя, конечно, такие дети, особенно недоношенные, требуют раннего начала специфической профилактики рахита витамином D.

Гиперкальциемия (уровень общего кальция в сыворотке крови

2,74 ммоль/л и выше, а ионизированного кальция — выше 1,45 ммоль/л) — редко развивающееся состояние у новорожденных.

Транзиторная гиперкальциемия может быть у детей, родившихся от матерей с гипопаратиреодизмом во время беременности и отсюда — стимуляцией околотитовидных желез плода. Первичный гиперпаратиреозидизм может быть следствием гиперплазии околотитовидных желез (аденома). У таких детей отмечаются мышечная гипотония, вялость, запоры, полиурия, полидипсия, а уровень кальция в сыворотке крови — выше 3,12 ммоль/л. Лечение аденомы — хирургическое.

Описаны дети с инфантильной идиопатической гиперкальциемией, не имеющие дефектов обмена витамина D и паратгормона: отставание психического развития, «лицо альфа», надклапанный стеноз аорты. Сочетается с гиперкальциемией и тяжелая наследственная гипофосфатаземия — редкое аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, характеризующееся тяжелой деминерализацией костей, низкой активностью щелочной фосфатазы в сыворотке крови, высокой экскрецией с мочой фосфоэтанолamina. Такие дети погибают внутриутробно или вскоре после рождения (Koo W., Tsang R., 1987). Описаны случаи доброкачественной семейной гиперкальциемии и гиперкальциурии.

К гиперкальциемии (транзиторной) могут привести и множественные адипонекрозы, которые могут быть следствием травмы, охлаждения, асфиксии.

В принципе все случаи хронической материнской гиперкальциемии, включая тиреотоксикоз, злоупотребление тиазидовыми мочегонными, интоксикацию витамином А, могут быть причиной неонатальной гиперкальциемии. Из других причин гиперкальциемии следует упомянуть гипervитаминоз D, гипофосфатазмию, синдром «голубых пеленок».

W. Koo, R. Tsang (1987) подчеркивают, что неонатальная гиперкальциемия не имеет специфической клинической картины, но из неспецифических симптомов при уровне кальция в сыворотке крови более 3,5 ммоль/л наиболее часты: сонливость, полиурия, анорексия, рвоты, запоры, обезвоживание, плохие аппетит и прибавки массы тела. Возможны также гипертензия, сердечные аритмии, укорочение S—T интервала, нефрокальциноз, поражения глаз из-за отложения кальция. При гиперкальциемии более 5 ммоль/л — опасное остановки сердца.

Для лечения гиперкальциемии у таких детей применяют фуросемид (2 мг/кг каждые 6 ч в течение 2—3 дней), инфузионную терапию, иногда преднизолон 1 мг/(кг · сут) коротким курсом, натриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (50 мг/кг в 5% растворе глюкозы, внутривенно капельно, ежедневно до нормализации уровня кальция в сыворотке крови), кальцитонин (2 ЕД/кг каждые 8 ч).

Кальциноз — отложение кальция в ишемизированные ткани с последующим их некрозом — редкое, но очень тяжелое осложнение, встречающееся у 1 на 3—4 тыс. новорожденных. В основном он возникает после вливания лекарственных растворов, содержащих кальция глюконат, в артерию пуповины. По данным Н. Б. Ситковского, Н. М. Лисянской (1980), особенно велика опасность такого осложнения после одновременного вливания этого раствора с кокарбоксилазой и аскорбиновой кислотой. Лечение кальциноза заключается в назначении сосудоврашнряющих

средств, а н т и к о а г у л я н т о в и хирургическом удалении некротизированных тканей (в бассейне подчревной артерии).

Здесь уместно упомянуть об отечественном препарате — к с и д и ф о н е. Ксидифон — комплексон, связывающий кальций, напоминает эндогенный пирофосфат, увеличивающий усвоение кальция, его отложение в костях и предупреждающий его отложение в мягких тканях. Пока его применяют у детей для лечения дерматомиозитов (Юрьева Э. А. и др., 1988). Назначают ксидифон таким детям через рот в виде 2% раствора по 10—15 мг/кг. Всасывание его происходит в желудке, всего усваивается 1—3% принятой дозы. Длительный прием может ликвидировать кальцинаты в мягких тканях.

Нарушения обмена магния. Магний, как и кальций, является чрезвычайно важным катионом, участвующим в регуляции многих функций организма. В основном он — внутриклеточный катион, в сыворотке крови всего 1% магния от его общего содержания в организме (25—30% из этого количества связано с белками крови, 55—60% ионизировано). Из тканей — наибольшее его количество (60%) обнаружено в костях. Функциональное значение имеет обильное содержание магния в миокарде (см. гл. 8).

Магний активирует мембранную Na^+ , K^+ -АТФазу, удаляющую натрий из клетки и возвращающую в нее калий. Этим магний способствует сохранению нормального внутри- и внеклеточного содержания названных ионов, поляризации клеточных мембран. Магний активирует освобождение паратгормона и повышает реакцию на него тканей. К тому же он повышает активность гидроксилазы в почках, превращающую кальцидиол в кальцитриол — гормональный метаболит витамина D. Этим он участвует в регуляции кальциевого обмена. Магний принимает участие в регуляции освобождения многих нейромедиаторов, в том числе ацетилхолина, норадреналина, т. е. в регуляции возбудимости центральной и периферической нервной системы. Кроме того, магний участвует в поддержании эластичности мембран эритроцитов, что необходимо для беспрепятственного их прохождения через капилляры.

Недостаточность магния в организме встречается довольно часто, в том числе и у новорожденных. Гипомагниемия может быть следствием: недостаточного уровня его в молоке матерей, живущих в географических районах, в которых вода содержит мало этого минерала; врожденной семейной мальабсорбции магния из желудочно-кишечного тракта; длительного парентерального питания жидкостями с недостаточным содержанием магния; недостаточного содержания белка в пище, диареи; удалении части тонкой кишки (например, из-за некротизирующего энтероколита); недостаточности поджелудочной железы и стеатореи; нарушения реабсорбции магния в почках из-за канальцевого ацидоза, гиперкальциемии, рахита, семейной или спорадической потери магния, назначения тиазидов, осмотических и петлевых (фуросемид, этакриновая кислота) мочегонных, а также некоторых пенициллинов (тикарциллин, карбенициллин), амфотерицина В; вливания гиперосмолярных растворов глюкозы; гиперальдостеронизма, гиперпаратиреозидизма; ЗПК. Гипомагниемия наблюдается у 38% новорожденных, рожденных женщинами с сахарным диабетом, 60% — с гиперили гипопаратиреозидизмом (Flink E., 1985). Кроме того, любая ситуация, приводящая к активации липолиза и увеличению концентрации свободных

жирных кислот в плазме крови, сопровождается гипوماгнемией, так как образуются соли магния с этими кислотами. Это может быть во время гипоксии, стресса (реакция на охлаждение, травму), операций на сердце, органах брюшной полости. Во всех этих случаях освобождаются катехоламины, активирующие липолиз и образование жирных кислот (Flink E., 1985). В частности, А. А. Филиппова (1978) обнаружила гипوماгнмию у 60% новорожденных, родившихся в асфиксии, из-за хронической внутриутробной гипоксии. Ниже представлены основные причины гипо- и гипермагнемий у новорожденных (Senterre J., Salle B., 1987)].

Гипомагниемия

Низкое поступление магния
Дефицит магния у матери
Повторные заменные трансфузии цитратной кровью
Терапия диуретиками, нефротоксическими антибиотиками, дифенином
Хроническая врожденная гипомагниемия вследствие мальабсорбции

Гипермагниемия

Лечение токсикоза беременных препаратами магния
Терапия антацидами, содержащими магний
Аноксия и ацидоз при наличии почечной недостаточности

Хотя содержание магния в плазме крови не всегда соответствует насыщенности организма этим катионом, все же этот показатель наиболее доступен для оценки. Нормальным уровнем магния в сыворотке крови у новорожденных считают 0,75—1,2 ммоль/л (1,8—2,3 мг/дл). Гипомагниемию диагностируют при уровне магния меньше 0,62 ммоль/л (1,5 мг/дл), но клинические ее признаки появляются при 0,5 ммоль/л (1,2 мг/дл). Диагностике гипомагниемии может помочь определение отношения содержания магния к калию и кальцию в сыворотке крови. В норме $K/Mg=2,42$, а при гипомагниемии может быть выше 7,35; в норме $Mg/Ca=3,79$, а при гипомагниемии 1,36 (Филиппова А. А., 1978). С целью диагностики сниженного содержания магния в организме J. Caddell и соавт. (1975) предложили парентеральную нагрузочную пробу с магнием (0,12 мл/кг 50% раствора магния сульфата) с последующим определением степени его задержки в организме. На основании результатов этой пробы, у большинства недоношенных (1-я группа) и больных доношенных (2-я группа) новорожденных в первую неделю жизни выявляют дефицит магния, хотя клинические его признаки отмечают лишь у 50% детей 1-й группы и у 10% 2-й (Caddell J. et al., 1975). Нередко гипомагниемия, вызывая снижение секреции паратормона, образование активных метаболитов витамина D, может привести к гипокальциемии.

Клиническая картина гипомагниемии характеризуется гипервозбудимостью, тремором, мышечным дрожанием или мышечными подергиваниями, ригидностью мышц или гипотонией, клоническими генерализованными или локальными судорогами, сходными с тетанией при гипокальциемии. В то же время J. Caddell и соавт. (1975) подчеркивают, что у новорожденных, и особенно недоношенных, проявлениями дефицита магния могут быть вялость, низкий мышечный тонус, остановки дыхания, брадикардия, отеки, необычный крик с преобладанием высокочастотных компонент, глазные симптомы, изменение цвета кожи. На ЭКГ при гипомагниемии можно обнаружить инверсию зубца Т и депрессию сегмента

S—T (Tsang R., Steichen J., 1977) или удлинение интервалов P—R и Q—T, плоский, широкий зубец T (явления, напоминающие те, что отмечают при нарушении обмена калия); при длительной гипомагниемии могут быть желудочковые экстрасистолы, тахикардия и фибрилляция (Rude R., Singer F., 1981).

При тетании новорожденных, не поддающейся лечению препаратами кальция, надо обязательно проводить магниезальную терапию, так как магний повышает секрецию паратгормона и реакцию на него (Rude R., Singer F., 1981). Введение кальция больному новорожденным, у которых гипокальциемия сочеталась с гипомагниемией, не приводит к нормализации баланса кальция до тех пор, пока не ликвидирован дефицит магния [Caddell J. et al., 1975].

Лечение новорожденных с гипомагниемией проводят внутримышечным введением 25% раствора магния сульфата по 0,2 мл/кг, в первые сутки каждые 6 ч, а в дальнейшем — по показаниям. А. А. Филиппова (1978) рекомендует всем детям, родившимся в легкой асфиксии (при неблагоприятном течении беременности у матери), вводить на протяжении 3—8 дней ежедневно внутримышечно 0,5—0,8 мл/кг 25% раствора магния сульфата, а при тяжелой асфиксии — в первый день по 0,2 мл/кг и далее с постепенным повышением дозы к 3—4-му дню до 0,8 мл/кг. Такая терапия, по данным автора, уменьшает частоту приступов вторичной асфиксии, сокращает сроки восстановления нарушенных функций, повышает выживаемость детей: в группе нелеченных летальность составила 6,2%, а в группе детей, получавших в плановом порядке магниезальную терапию, — 0,9%.

По J. Caddell и соавт. (1975), введение новорожденным внутримышечно 50% раствора магния сульфата в дозе 0,12 мл/кг приводит через 1/2—1 ч к повышению концентрации магния в сыворотке крови в среднем на 0,32 ммоль/л, а через 2 сут — на 0,12 ммоль/л. Авторы обращают внимание на то, что такая нагрузка магнием не оказывала влияния на экскрецию калия и креатинина, но выделение кальция и натрия у всех детей в течение 24 ч после нагрузки повышалось. При введении упомянутых выше доз магния сульфата уровень магния у всех новорожденных нормализовался.

Прогноз у детей, имевших неонатальную гипомагниемию, не отягощен, и развитие их обычно нормальное (Cockburn F. et al., 1973; Stromme J. et al., 1981).

Гипермагниемия. Биохимическим критерием гипермагниемии считается уровень магния в сыворотке крови больше 1,03 ммоль/л (2,5 мг%), но только при уровне магния выше 2,5 ммоль/л развивается клиническая симптоматика. Это может быть при злоупотреблении магниезальной терапией в лечении токсикоза беременных у матери (см. гл. 2). Способствуют развитию гипермагниемии недоношенность, рождение в асфиксии, почечная недостаточность, интенсивный гемолиз. Считается, что плановая рациональная магниезальная терапия, хотя и может сопровождаться высоким уровнем магния в сыворотке крови у ребенка, но не приводит к развитию клинического симптомокомплекса гипермагниемии. Препараты магния (25% раствор) не следует вводить внутривенно. Высокие уровни магния в сыворотке крови оказывают курареподобное действие, т. е. вызывают периферическую нервно-мышечную блокаду (гипотония, слабый крик, глубокое

угнетение ЦНС, тяжелое расстройство дыхания с остановками дыхания, цианозом). При избыточной магниальной терапии матери во время беременности у ребенка может быть задержка отхождения мекония (мекониальная пробка).

На ЭКГ при умеренной гипермагниемии отмечают брадикардию, при выраженной гипермагниемии обнаруживают нарушения проводимости с расширением комплекса QRS и удлинением интервала Q—T (2,5—5 ммоль/л), но могут развиваться полный блок и остановка сердца (7,5 ммоль/л) (Rude R., Singer F., 1981). Гипермагниемия приводит к вымыванию кальция из костей. Повышенный уровень обоих ионов угнетает активность околотитовидных желез и этим снижает уровень паратормона в крови детей (Donovan E. et al., 1980).

Специфического лечения при гипермагниемии не разработано.

Проводятся инфузионная терапия в сочетании с назначением препаратов кальция (глюконата), которые могут снять наиболее тяжелые признаки интоксикации магнием. Избыток магния можно очень быстро удалить перитонеальным диализом или гемодиализом. При умеренной гипермагниемии можно назначить фуросемид или этакриновую кислоту, увеличивающие экскрецию магния с мочой.

Нарушения обмена натрия. Натрий — основной катион внеклеточной жидкости и сыворотки крови, участвующий в создании в них ОД. Он играет важную роль в поддержании во всех органах и тканях потенциала покоя клеточных мембран и в возникновении потенциала действия, без которых невозможно осуществление их функций. Его содержание в организме регулируют гормоны коры надпочечников, антидиуретический гормон, атриопептин и некоторые другие факторы.

Суточная потребность новорожденного в натрии составляет 1,5—3 ммоль/кг, у очень незрелых новорожденных она может быть значительно выше — до 4—6 ммоль/кг (Usher R., 1987). Нормальная концентрация натрия в сыворотке крови 135—145 ммоль/л, в эритроцитах — 15—20 ммоль/л. В первые дни жизни недоношенные новорожденные интенсивно теряют натрий в связи со снижением объема внеклеточной жидкости, у них возникает отрицательный баланс натрия (Торке В., 1982). E. Sulyok и соавт. (1979) отметили у новорожденных интенсивную потерю натрия, несмотря на значительно более высокую, чем у взрослых, секрецию ренина (14 нг/(мл · ч) и 1—3 нг/(мл · ч)) и альдостерона (0,25 мкг/(кг · ч)). Эти авторы пришли к заключению, что у новорожденных снижена реакция канальцев почек на эти вещества, и назвали это явление псевдогипоальдостеронизмом.

Гипонатриемия у новорожденных может быть следствием: вливания плазмозаменителей с низким содержанием натрия; незрелости функции канальцев почек; незрелости системы ренин-ангиотензин-альдостерон; высокого уровня антидиуретического гормона в плазме крови (который тем выше, чем тяжелее были роды, т. е. интенсивнее состояние стресса у новорожденного), особенно у новорожденных, родившихся в состоянии гипоксии, с явлениями внутримозговых геморрагий; сольтеряющей формы адреногенитального синдрома; кровоизлияния в надпочечники.

У детей с гипонатриемией (кроме детей с гиперпродукцией антидиуретического гормона) отмечают снижение массы тела, обезвоживание,

падение МОК и АД, беспокойство, повышение возбудимости, резкую гипотонию скелетных мышц, сочетающуюся с тонико-клоническими судорогами, коллапс.

Для ликвидации гипонатриемии необходимо немедленно произвести вливание гипертонического раствора натрия хлорида. В. Тörке (1982) рекомендует производить инфузию 5,85% раствора этой соли, в 1 мл которого содержится 1 ммоль натрия и 1 ммоль хлора.

Дозирование производится в соответствии с дефицитом натрия: количество мл 5,85% раствора = дефицит натрия (концентрация натрия в сыворотке больного — 135 ммоль/л) \times кг массы тела \times 0,35. Половину этого количества (или 1/3) вводят медленно струйно, остальное добавляют к расчетной суточной инфузионной терапии (по потребности).

Гипернатриемия (содержание натрия в сыворотке крови выше 150 ммоль/л) обычно является следствием избыточного вливания растворов, содержащих натрий, в основном — натрия гидрокарбоната.

При этом у ребенка повышается ОД сыворотки крови и внеклеточной жидкости, извлечение воды из клеток. Возникают судороги, возрастает опасность внутримозговых геморагий. Необходимо произвести внутривенное вливание 5% раствора глюкозы без натрия или с небольшим (1/3 объема) добавлением 0,85% раствора натрия хлорида.

Нарушения обмена калия. Калий — исключительно важный катион, преимущественно содержащийся внутри клеток. Он активирует большое число разнообразных ферментов, участвующих в синтезе гликогена, АТФ, белков скелетных мышц, миокарда и пр., в синтезе ацетилхолина. Его содержание в организме в основном регулируют гормоны коры надпочечников.

Суточная потребность в калии обычно равна 2 ммоль/кг. У новорожденных, особенно у недоношенных, сывороточная концентрация калия повышена, особенно в первые сутки после рождения (5,5—7,4 ммоль/л), постепенно снижаясь (через 48—72 ч — 5,0—5,5 и далее 4,1—4,7 ммоль/л); концентрация его в эритроцитах новорожденных снижена (65—75 ммоль/л). Изменения в уровне калия в сыворотке и эритроцитах новорожденных являются следствием повышенной проницаемости мембран эритроцитов, сниженной активности Na^+ , K^+ -АТФазы, незрелости почек и ацидоза, наблюдаемых после рождения у детей.

Гипокалиемия — сывороточная концентрация меньше 3,5 ммоль/л — обычно сочетается с гипокалигемией, т. е. со снижением содержания калия в клетках и тканях. При этом 2/3 потерянного калия замещается ионом натрия, а 1/3 — ионом водорода, что приводит к внутриклеточному ацидозу, усугубляющему нарушения обмена. Гипокалиемия у новорожденных может быть следствием интенсивной потери катиона из организма из-за поноса, рвоты, выведения с мочой после назначения мочегонных (фуросемида, этакриновой кислоты, тиазидов, диакарба), глюкокортикоидов (преднизолона, гидрокортизона), дезоксикортикостерона; интоксикации СГ; семейной пароксизмальной потери калия почками. Гипокалиемия без гипокалигемии может быть результатом введения инсулина, способствующего поступлению калия в клетки. Поэтому при отсутствии у ребенка гиперкалиемии вводят препараты инсулина с глюкозой необходимо вместе с препаратами калия. Гипокалигемия (без начальной гипокалиемии) может быть следствием генерализованной или локальной гипоксии тканей, сочетающейся обычно с внутриклеточным ацидозом.

При гипокалиемии и гипокалигистии особенно страдают сердце, скелетные мышцы, кишечник. На ЭКГ отмечают удлинение интервала Q—T, снижение сегмента ST, отрицательный или низкий, расширенный зубец T, наличие и увеличение амплитуды зубца U (он становится равным или больше зубца T). У ребенка могут быть экстрасистолы, тахикардии, слабость скелетных мышц, вялость кишечника.

Для профилактики или устранения гипокалиемии рекомендуется назначить через рот 10% раствор калия ацетата по 1 чайной ложке 3 раза в день. Наилучший результат, конечно, возникает при назначении калия в соответствии с индивидуальными потребностями ребенка, при определении содержания его в плазме крови.

Формула определения дефицита калия:

$$\frac{\text{концентрация К в норме} - \text{концентрация К у больного}}{\text{концентрация К в норме}} \times \text{масса тела} \times 0,35$$

Например, у 7-дневного новорожденного с массой 4 кг уровень калия в сыворотке крови 3,0 ммоль/л, тогда дефицит калия будет равен:

$$\frac{(4,5 - 3,0)}{4,5} \times 4,0 \times 0,35, \text{ т. е. } 2,0 \text{ ммоль.}$$

Если ребенок находится на парентеральном питании, то в сутки ему необходимо 2,0 + физиологическая потребность в калии (1,5 ммоль/кг), т. е. 8,0 ммоль или 8,0 мл 7,5% раствора калия хлорида, которые распределяются для равномерного введения в течение суток.

Как уже сказано, для улучшения фиксации калия клетками к его раствору добавляют глюкозу и инсулин. При ургентной ситуации можно ввести 0,5 ммоль/кг калия в течение часа.

Гиперкалиемия — сывороточная концентрация выше 7 ммоль/л — чаще всего является следствием ацидоза. При повышении pH на 0,1 концентрация калия в сыворотке повышается на 0,4—1,2 ммоль/л. Гиперкалиемия может быть также следствием почечной недостаточности, сольтеряющей формы адреногенитального синдрома. У ребенка при этом отмечают мышечную слабость, брадикардию, аритмию, могут быть характерные изменения ЭКГ: высокий, острый зубец T, расширение комплекса QRS.

Для ликвидации гиперкалиемии необходимо немедленно приступить к внутривенной инфузии растворов г л ю к о з ы с и н с у л и н о м, которые увеличат поступление калия в клетки и его связывание с синтезирующимся гликогеном (1 г гликогена связывает 13 мг калия). Обычно вводят 10—20% раствор глюкозы, добавляя к нему инсулин (1 ЕД на 2 мл 20% раствора глюкозы). Одновременно назначают 10% раствор кальция глюконата — 1—2 мл (не быстрее 1 мл в 1 мин) для ликвидации токсического влияния калия на миокард. При необходимости можно затем этот раствор назначать через рот (по 75 мг элементарного кальция на 1 кг, т. е. по 1,5 чайные ложки 10% раствора на 1 кг массы тела в сутки).

Гипераммониемия. В последние 15 лет внимание неонатологов и педиатров привлечено к гипераммониемии, которая может быть причиной серьезных повреждений мозга.

Источником образования аммония в организме является катаболизм аминокислот и нуклеиновых оснований (аденин, гуанин и их дериваты). Небольшое количество образующегося аммония идет на синтез глутамата и глутаминовой кислоты, а в основном он утилизируется в цикле образования мочевины. Для этого нужна нормальная активность пяти ферментов: карбамилфосфатсинтетазы, орнитинтранскарбамилазы, аргининосук-

цинатсинтазы, аргининосукцинатлиазы, аргиназы. При наследственном дефекте активности перечисленных ферментов развивается гипераммониемия, которая, в основном, и является непосредственно повреждающим мозг фактором. Кроме того, гипераммониемия может быть и при других наследственных аномалиях обмена органических кислот (пропионовая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, дефицит β -кетотиолазы), гомоциструлинемии, гиперорнитинемии. Конечно, в данной книге нет оснований описывать столь редкие аномалии обмена. Мы напомнили о них только в связи с тем, что их объединяют, с одной стороны, неврологические расстройства, с другой — гипераммониемия как патогенетическое звено этого поражения.

Согласно J. Volpe (1987), концентрация аммония в мозге на 60—100% выше, чем в крови, и элиминация его из мозга осуществляется путем диффузии или превращения в глутамат и глутамин. Согласно данным литературы, обобщенным J. Volpe (1987), повреждения мозга при гипераммониемии обусловлены накоплением в нем глутамата, токсических метаболитов аминокислот, ослаблением превращения пирувата в цитрат, снижением концентрации в мозге аспартата, ослаблением транспортных механизмов в органеллах нейронов, в частности вследствие снижения образования НАДН, уменьшением образования энергии в нейронах. Указанные изменения приводят к повреждению нейронов, дефектам миелинизации, что клинически проявляется в ступоре, коме, рвоте, судорогах.

С момента публикации работы R. Ballard (1977), многие исследователи подтвердили, что гипераммониемия не является редкостью у новорожденных (Le Guennec J., 1980; Donn S., 1981; Rothberg A., Tomson P., 1982; Sann L., Dellamonica C., 1983). При этом оказалось, что у 50% недоношенных детей со сроком гестации менее 32 нед гипераммониемия — одно из типичных пограничных транзиторных состояний в периоде адаптации к условиям внеутробной жизни. (Ballard R., et al., 1978; Jaken J. et al., 1979; Ellison P., Conger M., 1981).

Концентрация аммония в плазме крови новорожденного (азот аммиака 90—150 мкг/дл, или 64—107 мкмоль/л) выше, чем в крови взрослых (соответственно 15—45 мкг/дл, или 11—32 мкмоль/л) (Тиц Н. У., 1986). В крови недоношенных детей уровень аммиака еще выше, причем при ряде патологических состояний он может подниматься до 200—300 мкмоль/л и гораздо больших величин (Таболин В. А. и др., 1986). У взрослых выраженность гипераммониемии — критерий тяжести печеночной комы любого генеза (Конн Г. О., Либертал М. М., 1983). К сожалению, о печеночной коме у новорожденных практически ничего неизвестно, так же как и вообще о критериях печеночной недостаточности в неонатальном периоде. Заметим, кстати, что синдром Рейе у новорожденных пока не встречался (Hsia Y., Wolf B., 1987).

Помимо транзиторной гипераммониемии недоношенных, в раннем неонатальном периоде гипераммониемия может отмечаться у детей, родившихся в асфиксии, развившейся на фоне хронической внутриутробной гипоксии, а также у недоношенных с СДР.

L. Sann, C. Dellamonica (1983) указывают, что гипераммониемия может привести к повышению внутричерепного давления и спровоцировать внутричерепное кровоизлияние.

Клиническая картина гипераммониемии не имеет специфических черт, но 'все же J. Volpe (1987) указывает на следующие ориентиры, которые помогают заподозрить ее: начало неврологических расстройств на 1—2-й день жизни, симптомы СДР могут быть и нерезко выражены в этот момент; судороги, ступор, переходящий в кому, зрачки часто не реагируют на свет (глаза неподвижны при этом). Однако сочетание отсутствия реакции зрачков на свет и движений глаз может быть и при тяжелой постгипоксической энцефалопатии, внутрочерепных кровоизлияниях, а потому диагноз возможен лишь при лабораторных исследованиях. В ряде случаев дополнительными признаками могут быть рвота, обезвоживание, особенно если появились они после введения белковых препаратов — типичного провоцирующего фактора для развития гипераммониемии. Уровень аммиака в крови при появлении неврологических симптомов колеблется от 844 до 3400 мкг/дл, но в момент комы доходит до 7640 мкг/дл (Volpe J., 1987). Он указывает, что патогенез приобретенной (транзиторной) гипераммониемии неясен. У нескольких умерших при картине гипераммониемии детей определяли активность ферментов мочевинового цикла в печени — она оказалась нормальной.

Лечение неонатальной тяжелой гипераммониемии в настоящее время возможно лишь с помощью ЗПК, перитонеального диализа или гемодиализа, которые дают быстрый положительный эффект или, как пишет J. Volpe (1987), «драматическое улучшение». При менее выраженном подъеме уровня аммония в крови ограничивают белковую нагрузку (до 0,6—1,0 г/(кг · сут)), назначают внутрь натрия бензоат, аргинин и цитруллин. У взрослых с положительным эффектом при печеночной коме и гипераммониемии применяют лактулезу. У новорожденных опыта по применению лактулезы пока нет, но интересующихся особенностями обмена аммиака при печеночной недостаточности и применением лактулезы у взрослых можно отослать к очень хорошей монографии Г. О. Конн, М. М. Либертал «Синдромы печеночной комы и лактулеза» (М., 1983).

Препараты цинка и меди. Педиатры все больше внимания обращают на часто встречающийся дефицит цинка и меди у новорожденных, особенно у недоношенных. Описаний тяжелых дефицитов этих микроэлементов в периоде новорожденности немного.

Цинк. Существует около 100 цинкзависимых ферментов, преимущественно участвующих в синтезе нуклеиновых кислот и белка, в активности анаболических гормонов (инсулина, андрогенов, эстрогенов и пр.), т. е. он необходим для нормального синтеза и содержания белка в плазме крови, тканях, прибавки массы тела и роста ребенка. Цинк входит в состав карбоангидразы, необходимой для обмена CO_2 , содержится в эритроцитах и других клетках и тканях. Кроме того, цинк необходим для активности щелочной фосфатазы в костях, кишечнике, почках; лизоцима в слизистой оболочке кишечника, ангиотензинконвертирующего фермента, переводящего неактивный ангиотензин-I в активный ангиотензин-II, мощный сосудосуживающий агент; алкогольдегидрогеназы, участвующей в утилизации витамина А сетчаткой глаза, и пр. Как и медь, цинк необходим для активности СОД, предупреждая этим чрезмерную функцию свободных радикалов кислорода. К тому же цинк ограничивает стимулирующее влияние железа на образование гидроксильного иона — наиболее активного свобод-

ного радикала. В результате цинк способствует сохранению целостности клеточных и субклеточных мембран, а следовательно, и функции различных клеток (в том числе крови) и тканей. Цинк поддерживает нормальную функцию лимфоидной ткани, являющейся «органом» иммуногенеза.

Цинк (и медь) активно транспортируются плацентой к плоду, особенно интенсивно этот процесс осуществляется в III триместре беременности. На 30 — 34-й неделе беременности через плаценту поступает примерно 432 мкг цинка в сутки, а с 36 нед — 250 мкг/(кг · сут). Поэтому у доношенного новорожденного его обнаруживают в достаточном количестве в крови из пуповины — от 83 ± 3 до $88 \pm 19,8$ мкг/дл, в эритроцитах из этой крови — $13,5 \pm 2,3$ мкг/г (Карлинский М. В., Вендланд М. О., 1987). У недоношенного ребенка концентрация цинка в плазме крови меньше 70—65 мкг/дл, что сочетается с низким содержанием его в волосах, падением активности щелочной фосфатазы в крови.

Злоупотребление алкоголем во время беременности нарушает трансплацентарное поступление цинка, в результате снижается его содержание в организме плода и новорожденного. Это рассматривают как одну из причин фетального алкогольного синдрома (Halmesmäki E. et al., 1985). Недостаточность цинка в организме беременной женщины может быть следствием отсутствия или резкого ограничения содержания белка в пище, а также наличия энтеропатического акродерматита. В этих случаях у плода тоже могут появиться пороки развития, снизиться масса мозга, а после рождения нарушиться поведение, постнатальный рост, развитие иммунной системы; у таких детей отмечают высокую смертность. При нормальной беременности необходима задержка в организме женщины 1,5 мг цинка в день. Следует учесть при этом, что всасывается из кишечника всего 20—30% принятого элементарного цинка. При получении в день $11,3 \pm 4,1$ мг цинка у небеременных женщин в плазме крови возникает его концентрация $85,8 \pm 9,8$ мкг/дл, на 2-м месяце беременности — $71,4 \pm 9,8$ мкг/дл, а на 10 мес — $57,3 \pm 11,1$ мкг/дл.

У новорожденного ребенка, особенно у недоношенного, чрезвычайно интенсивно осуществляются процессы синтеза белка, что приводит к повышенному расходованию цинка. Между тем его всасывание из желудочно-кишечного тракта происходит медленнее и меньше, чем у более старших детей. В результате даже у доношенных новорожденных через 1—2 нед после рождения могут развиваться отрицательный цинковый баланс и гипоцинкемия, особенно отчетливо у недоношенных детей. Считается, что если при рождении общее содержание цинка в организме 40 мг/кг, то к 2 мес эта величина равна 20 мг/кг. При этом обычно у детей на грудном вскармливании и при использовании адаптированных смесей баланс цинка становится положительным (Casey С., Hambidge К., 1985).

У глубоконедоношенных детей ни материнское молоко, ни специальные для таких детей питательные смеси не обеспечивают необходимого содержания цинка и меди в организме ребенка первого месяца жизни (Mendelson R. et al., 1983). А. Higashi и соавт. (1988) показали, что у детей до 36 нед гестационного возраста цинк плохо всасывается из кишечника, после же 36 нед происходит созревание процесса всасывания цинка, и он начинает усваиваться и задерживаться в организме независимо от качества диеты. До 35—36 гестационных недель для усвоения цинка имеет

большое значение качество жирных кислот, добавляемых к молоку, в нем должно содержаться 40—50% среднецепочечных жирных кислот (Voyeg M. et al., 1982; Tygala E., 1986). Количество усваиваемого цинка зависит от его содержания в пище. По данным J. Shaw и соавт. (1979), с 24 до 36 гестационных недель у плода цинк накапливается по 250 мкг в день. Для задержки такого же количества цинка у доношенного ребенка после рождения с гестационным возрастом 36—40 нед он должен получать его в день по 0,8 мг/кг. Эти добавки цинка не нарушают всасывания меди. У недоношенных детей после рождения с гестационным возрастом 35—36 нед эти же добавки цинка к пище не улучшают его всасывание, а приводят лишь к повышенному выведению его с фекалиями. Поэтому А. Higashi и соавт. (1988) считают необходимым недоношенным новорожденным до 36 гестационных недель дополнительно вводить его внутривенно.

Без дополнительного назначения цинка у недоношенных детей гипоцинкемия может сохраняться до 60 постнатальных дней. В среднем они теряют за это время 18,1 мг цинка.

Согласно С. Casey, К. Hambidge (1985), ежедневные потери цинка следующие: с мочой 35 мкг/(кг · сут), с потом — 10 мкг/(кг · сут), с калом — 25 мкг/(кг · сут) (потери эндогенного цинка). С учетом потребностей в цинке для роста (30 мкг/г свободной от жира ткани) считается, что общая потребность в цинке после раннего неонатального периода 350 мкг/(кг · сут), но у отдельных детей она может быть больше на 30% (Casey С., Hambidge К., 1985). В общем же для детей первого полугодия жизни считается, что потребность в цинке равна 3 мг (табл. 40).

Для поддержания положительного баланса цинка имеют значение способ кормления и качество получаемой пищи.

Так, при парентеральном питании новорожденных (доношенных и недоношенных, подвергшихся хирургическим вмешательствам) потребность в цинке особенно велика. S. Suita и соавт. (1984) показали, что для поддержания у таких детей нормального уровня цинка в плазме крови и положительного баланса этого металла доношенные дети нуждаются во включении в питательные смеси 100 мкг/кг в сутки цинка на протяжении 4 нед. При необходимости более длительного парентерального питания дозу цинка можно снизить. У недоношенных детей вливание таких количеств цинка оказалось недостаточным, и у них к 4-й неделе уровень цинка в плазме крови начинал снижаться, т. е. им необходимы бóльшие количества цинка в сутки. После энтеростомии дозу парентерально вводимого цинка необходимо довести до 300 мкг/(кг · сут) или 0,5 мг/100 ккал питательной смеси.

При питании детей естественным путем следует учесть, что женское молоко лучше всего способствует усвоению цинка из желудочно-кишечного тракта, так как в нем есть пиколевая кислота, облегчающая этот процесс. По данным разных авторов, в молозиве цинк содержится в высоких концентрациях от 5,2 (3,6—6,5 мг/л) до 20 мг/л, в переходном молоке меньше — от 3 до 5,2 мг/л, а в зрелом молоке — от 1,2 до 1,5 мг/л (см. табл. 40).

В пастеризованном и обезжиренном женском молоке содержание цинка снижено, и кормление им ребенка увеличивает опасность развития гипоцинкемии. Отрицательный баланс цинка может сохраниться до 60 дней

Т а б л и ц а 40. Сопоставление потребностей новорожденных детей в минеральных веществах и микроэлементах с их содержанием в молоке (Avery G., Fletcher A., 1987)

Нутриент	Рекомендуемые потребности в сутки	Содержание в 1 л молока	
		женское	коровье
Кальций, мг	360	340	1250
Фосфор, »	240	140	960
Натрий, мг (ммоль)	184(8)	161(7)	576(25)
Калий, » »	320(8)	520(13)	1400(35)
Хлориды, » »	280(8)	385(11)	1015(29)
Железо, мг	10	0,3	1
Йод, мкг	35	30	47
Магний, мг	60	40	120
Цинк, »	3	1,2	3,8
Медь, »	0,3	0,03	0,03
Марганец, »	0,8	—	—
Фтор, »	0,5	—	—

постнатального возраста (Casey C., Hambidge K., 1985). О недостаточности цинка в организме можно судить, определяя не только его уровень в плазме крови, но и содержание в волосах. У недоношенных низкое содержание цинка в волосах обнаруживают в возрасте 3—6 мес и даже 1 года (Friel J. et al., 1984).

В работе E. Tyrala (1986) показано, что добавление в питательную смесь 12,5 мг/л цинка сульфата способствует положительному балансу цинка и уменьшает опасность развития его дефицита. Назначение цинка сульфата в указанном количестве способствует и положительному балансу меди, вводимой в ту же питательную смесь в количестве 0,9 или лучше 2,1 мг/л. Следует, однако, отметить, что длительное назначение цинка у взрослых людей иногда сопровождается дефицитом меди (Hoogenraad T. et al., 1985).

При дефиците цинка могут развиваться задержки роста, недостаточные прибавки массы тела, железодефицитная анемия, гепатоспленомегалия, гиперкератоз, энтеропатический акродерматит, гиперпигментация и гипогонадизм, острые инфекционные заболевания из-за депрессии иммунитета.

У недоношенных детей дефицит цинка может привести из-за нарушения синтеза белков к гипопроteinемии и генерализованным отекам. Назначение им препаратов цинка быстро приводит к увеличению уровня сывороточных белков, щелочной фосфатазы и к ликвидации отеков (Kumar S., Anday E., 1984). Гипопроteinемия, особенно гипоальбуминемия, в свою очередь, нарушает связывание цинка в плазме крови, что способствует его потере из организма, усугубляя гипоцинкемию и дефект в синтезе белка, т. е. возникает порочный круг, приводящий к развитию у детей тяжелой гипотрофии (Sareen D., Sareen P., 1984).

Гипоцинкемия у новорожденных может быть следствием: длительного парентерального питания, недостаточной секреции его молочной железой матери, несмотря на нормальное содержание цинка в ее крови;

врожденной недостаточности его всасывания из кишечника (что приводит к энтеропатическому акродерматиту), потери с фекалиями во время диареи (Castillo-Duran C. et al., 1983), патологии печени, почек, приводящей к нарушению синтеза белка, связывающего цинк в плазме крови, или к его потере с мочой; приема глюкокортикоидов матерью перед родами (например, для стимуляции синтеза сурфактанта в легких плода), так как они нарушают всасывание цинка из кишечника, повышают процесс катаболизма белков и потерю цинка из организма.

При появлении признаков дефицита цинка у новорожденных необходимо его назначать в виде сульфата, ацетата в дозе 1 мг/(кг · сут) (в расчете на элемент) (Карлинский М. В., Вендланд И. О., 1987), т. е. по 4 капли 0,5% раствора цинка сульфата на 1 кг массы тела в сутки (разделив на 3 приема). Осторожность нужна при назначении цинка детям с поражениями почек, ибо у них легко возникает гиперцинкемия.

Медь также необходима для активности многих ферментов, в частности для ферментов, участвующих во всасывании железа, во внедрении его в гем, в синтезе порфирина, созревании ретикулоцитов. Она необходима для активности СОД.

Поэтому при ее недостатке нарушается кроветворение, чрезмерно активируются свободнорадикальные реакции, легче повреждаются клеточные и субклеточные мембраны, нарушаются рост и развитие ребенка.

Медь, как и цинк, активно транспортируется плацентой, особенно интенсивно в последнем триместре беременности. С 30-й по 33-ю гестационные недели к плоду поступает от 0,058 до 0,161 мг меди в сутки (т. е. по 50 мкг/(кг · сут)). Поэтому у недоношенных детей из-за низких запасов меди в печени гипокупремия — нередкое явление. О ней можно судить, определяя содержание меди не только в плазме крови, но и в волосах ребенка (Rodriguez A. et al., 1985). У доношенных детей баланс меди отрицателен до конца первой недели жизни, а у недоношенных — до 1 мес (Casey C., Hambidge K., 1985).

Дефицит меди может быть у детей, длительно получавших парентеральное питание без добавления этого металла, а также у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, особенно при диарее (Castillo-Duran C. et al., 1988), у детей с гипотрофией и у быстро растущих детей. Дефицит меди отмечают при кормлении новорожденных детей мало содержащей ее пищей: цельным коровьим молоком (Naveh Y. et al., 1981), пастеризованным женским молоком. Есть работы (Tyrala E. et al., 1985), в которых отмечают, что у недоношенных детей медь плохо усваивается даже из натурального материнского молока.

Содержание меди в плазме крови новорожденных колеблется в достаточно широких пределах: от 2,7 до 8,0 ммоль/л (17—51 мкг/100 мл), составляя приблизительно 1/3 от концентрации у более старших детей и взрослых. Это связывают с очень низкой концентрацией церулоплазмينا. Активный синтез церулоплазмينا начинается с конца первой недели жизни, и к концу первого месяца жизни уровень меди крови возрастает до средних величин у детей и взрослых. Минимальная потребность в меди — 25 мкг/(кг · сут) (Casey C., Hambidge K., 1985).

Иногда отмечают даже повышение уровня меди в плазме крови недоношенных детей, находящихся на парентеральном питании смесью, содер-

жащей обильное количество аминокислот, что является первым признаком начинающейся гепатотоксичности таких смесей (Tugala E. et al., 1985). По экспериментальным данным, дефицит меди во время беременности приводит к внутриутробной гибели потомства, высокому проценту врожденных аномалий, нарушению роста, гемопоэза.

У новорожденных детей недостаточность меди проявляется бледностью, задержкой психомоторного развития, общей гипотонией, гипопигментацией кожи и волос, изменениями костей (остеопороз, преимущественно ребер), гепатоспленомегалией, себоррейным дерматитом, диареей, расширением поверхностных вен, вакуолизацией эритроидных и миелоидных клеток костного мозга, сидеробластной гипохромной анемией и нейтропенией (Вельтишев Ю. Е., 1983).

Препараты меди назначают недоношенным детям для профилактики или ликвидации гипокупремии внутрь в суточной дозе 100—500 мкг/кг на протяжении 1—2 мес постнатальной жизни. Есть наблюдения, свидетельствующие, что прием препаратов только меди такими детьми недостаточен, так как он практически не сказывается на ее уровне в плазме крови (Hillman L. et al., 1981). Прием же меди вместе с препаратами цинка скорее способствует установлению положительного баланса меди в организме новорожденного, особенно недоношенного (Tugala E., 1986).

Карнитин — окситриметиламиномасляная кислота, образующаяся преимущественно в печени и почках из γ -бутиробетайна (предшественником которого является лизин с использованием метионина как донатора метильных групп) под влиянием специального фермента — гидроксилазы. Активность гидроксилазы у доношенного новорожденного ребенка составляет 12% от уровня взрослого человека и детей старшего возраста. Взрослый уровень активности названного фермента достигается у детей лишь к 15 годам (Vogum P., 1985). Из сказанного следует, что в периоде новорожденности синтез карнитина в организме очень невелик. Поэтому его уровень в плазме крови новорожденных существенно ниже, чем у взрослых. Так, в крови лиц мужского пола в возрасте 2—83 лет концентрация общего карнитина $59,3 \pm 12$ нмоль/мл, а женского — $51,5 \pm 11,6$ нмоль/мл (Rebouch Ch., Engel A., 1983). У недоношенных новорожденных, которых кормят женским молоком, его уровень всего $29,1 \pm 8,7$ нмоль/мл. Если же такие дети находятся на полном парентеральном питании (в связи с операциями на желудочно-кишечном тракте, некротизирующим энтероколитом и пр.), то его уровень в плазме крови составляет всего $15,4 \pm 5$ нмоль/мл (Vogum P., 1985). Хотя обычно отмечают, что изменения уровня карнитина в плазме крови не всегда приводят к аналогичным изменениям всего содержания его в тканях, у новорожденных, находящихся на полном парентеральном питании, отмечают снижение уровня карнитина не только в плазме крови, но и в тканях, особенно в печени и сердце.

Карнитин обязателен для утилизации длинноцепочечных жирных кислот (пальмитиновой, стеариновой и пр.) и некоторых среднецепочечных кислот (октановой и пр.) (Bahl J., Bressler R., 1987). Он отнимает остаток этих кислот от ацилированного КоА (т. е. присоединившего к себе остаток кислоты), превращаясь в ацилированный карнитин, который с помощью двух трансфераз (карнитинпальмитойлтрансферазы — КПТ), находя-

щихся на наружной и внутренней поверхностях мембран митохондрий, проникает в митохондрии, отдавая остаток жирной кислоты внутримитохондриальному КоА. При этом карнитин освобождается и возвращается в цитозоль клетки, участвуя в транспорте следующей жирной кислоты. В митохондриях жирные кислоты подвергаются β -окислению, превращаясь в кетоновые тела (β -оксимасляную, ацетоуксусную кислоты) и в ацетат, присоединенный к КоА. Ацетил-КоА вступает в реакцию с щавелево-уксусной кислотой цикла трикарбоновых кислот, превращая ее в лимонную кислоту, сгорающую затем с освобождением энергии, депонируемой в виде АТФ, необходимого для всех видов деятельности клеток. Кетоновые тела также являются важным источником энергии для мозговой ткани новорожденных животных и детей (Hahn P., Williamson D., 1985). У плодов и новорожденных жиры и образующиеся из них кетоновые тела в качестве источника энергии для мозговой ткани имеют большее значение, чем глюкоза.

Карнитин способствует положительному азотистому балансу, задерживает азот в организме, уменьшает выведение мочевины и α -аминокислот с мочой, иными словами, он вызывает анаболический эффект, способствует синтезу белка, прибавке массы тела, росту организма.

Карнитин имеет большое значение для термогенеза. Он в высоких концентрациях, больше, чем в мозговой ткани и в миокарде, содержится в буром жире новорожденных животных. У новорожденных детей адипоциты белого жира функционально и морфологически похожи на адипоциты бурого жира новорожденных животных. Адипоциты ягодиц новорожденных детей характеризуются высоким содержанием карнитина и активностью карнитинтрансфераз. Дыхание, липолиз, образование триглицеридов этими адипоцитами активируются 1-карнитином (но не α -карнитином, который угнетает эти процессы) (Hahn P., Novak M., 1985).

Карнитин способен превращаться в холин, являющийся основой эфиров (фосфатидилхолин и пр.), входящих в состав легочного сурфактанта. В связи с этим в экспериментах на овцах показано, что карнитин способен стимулировать синтез сурфактанта в легких их плодов (Salzer H., 1982).

Недостаток карнитина нарушает утилизацию длинноцепочечных и отчасти среднецепочечных жирных кислот тканями, снижает образование кетоновых тел, содержание ацетил-КоА и свободного КоА в тканях. Недостаток последнего нарушает многие биохимические процессы, в частности активность пируват-карбоксилазы, что тормозит неоглюкогенез и ведет к гипогликемии. У недоношенных новорожденных гипогликемия обычно сочетается с гипераммониемией. Так, при концентрации глюкозы в плазме крови меньше 30 мг/дл аммониемия возрастает до $129 \pm \pm 67$ мкмоль/л, вместо 74 ± 33 мкмоль/л в норме (Vorun P., 1985).

Карнитин не является, по общему мнению, необходимой составной частью пищи, т. е., строго говоря, он, вероятно, не может быть отнесен к витаминам. Есть аргументы в пользу того, что метаболизм его у новорожденных может быть уязвим, особенно у детей, находящихся на полном парентеральном питании или получающих растительные виды молока (Stanley Ch., 1987). У новорожденных в первые 8—24 ч жизни окисление жирных кислот очень слабое и лишь ко 2-м суткам жизни в крови повышается уровень кетоновых тел до 1—2 ммоль/л, что связывают с повы-

шением активности карнитинпальмитоилтрансферазы. Хотя плазменный уровень карнитина у новорожденных и равен лишь 50—70% от материнского, но запасы его, вероятно, вполне достаточны при рождении, а далее он поступает с молоком матери, которое содержит карнитин в количестве 40—70 нмоль/мл (Novak M. et al., 1979). У умерших недоношенных новорожденных, получавших парентеральное питание в течение 2 нед, содержание карнитина в тканях было 20% от нормального уровня (Penn D. et al., 1981). Эти величины не столь низки, как при наследственных дефицитах карнитина, но, по мнению Ch. Stanley (1987), могут рассматриваться как одна из причин задержек прибавок массы тела, нарушений обмена в печени. Однако он заключает, что пока еще очень мало информации по особенностям обмена карнитина у новорожденных и нужны дополнительные исследования для каких-либо определенных суждений по этому вопросу, в частности — является ли карнитин эссенциальным фактором питания для новорожденных.

В настоящее время описаны как наследственные, так и приобретенные дефициты карнитина.

Полагают, что падение уровня карнитина в плазме крови опасно для беременных женщин, оно может быть одной из причин нарушения нормального развития плода и рождения ребенка с морфологическими пороками развития или с задержкой последующего его умственного развития.

Дефицит карнитина нарушает окисление жирных кислот до углекислоты во всех тканях и до кетонов в печени и ведет к накоплению липидов в цитозоле клеток. Скелетные мышцы и миокард в большей степени, чем другие ткани, зависят от утилизации жирных кислот в качестве источника энергии, поэтому они особенно страдают от недостаточности карнитина.

Гипоксия миокарда нарушает нормальную утилизацию жирных кислот, в его митохондриях накапливаются ацилированный (длинноцепочечными жирными кислотами) КоА (ацил-КоА) и ацилированный (этими же кислотами) карнитин (ацил-карнитин). Оба они тормозят адениннуклеотид-трансферазу, переносящую синтезированный АТФ из митохондрий в другие структуры клетки, в результате в ней возникает дефицит энергии и нарушается функция сердца: падает сила сердечных сокращений, возникает сердечная недостаточность. К тому же избыток ацил-карнитина угнетает активность микросомальной Na^+ , K^+ -АТФазы, кальциевого насоса в саркоплазматическом ретикулуме, что, в свою очередь, усугубляет нарушения деятельности сердца. Помимо гипоксии, недостаточность карнитина в миокарде возникает под влиянием дифтерийного токсина.

Недостаточность карнитина в скелетных мышцах приводит к их слабости, нарушениям сокращений, в частности к нарушению деятельности дыхательной мускулатуры.

Встречаются случаи преимущественного поражения миокарда при системном дефиците карнитина. Так, L. Waber и соавт. (1982) описали семью, где несколько детей страдали кардиомиопатией, к которой затем присоединилась мышечная слабость. В мышцах и плазме крови этих детей содержалось 2 и 10% соответственно карнитина от нормального уровня. Введение карнитина восстановило нормальный уровень его в крови и тканях и ликвидировало нарушения деятельности сердца.

M. Tripp и соавт. (1981) описали семью, в которой 2 детей внезапно

умерли по непонятной причине, у одного из них в 26 мес вдруг возникла рвота, потеря сознания, наступила смерть. У этих детей была кардиомиопатия с эндокардиальным фиброэластом. Еще у одного ребенка постепенно развивалась сердечная недостаточность, наблюдались периодические остановки сердца. После смерти предыдущего ребенка у этой девочки в крови и в биоптате мышц обнаружили крайне низкий уровень карнитина. Назначение карнитина улучшило деятельность сердца, прекратило его остановки, девочка начала нормально расти, восстановился нормальный уровень карнитина.

Характерным проявлением дефицита карнитина является и увеличение печени с жировым ее перерождением.

Таким образом, для нарушений обмена карнитина характерны как общие проявления (кома, гипогликемия), так и местные — миопатия, кардиомиопатия, жировое перерождение печени. Установлено, что патология мышц, печени, сердца может быть следствием как дефектов обмена карнитина в этих органах, так и системных нарушений обмена карнитина в организме, хотя чаще всего системная недостаточность карнитина проявляется в виде острых эпизодов энцефалопатий. Начальными симптомами обычно бывают рвота, увеличение и уплотнение печени, сменяющиеся постепенно углубляющимся ступором, комой, которые без необходимого лечения часто заканчиваются гибелью ребенка. Лабораторными и клиническими исследованиями при этом обнаруживают гипогликемию, гипопротромбинемию, гипераммониемию, увеличение уровня печеночных и мышечных энзимов в сыворотке крови, липидов в гепатоцитах, кардио- и гепатомегалию, резкий дефицит карнитина в крови, биоптатах скелетных мышц и печени. Симптоматика очень похожа на синдром Рейе, но классический синдром Рейе не является следствием дефицита карнитина в организме, и его введением нельзя ликвидировать этот синдром.

Заподозрить дефицит карнитина или дефекты метаболических процессов с его участием можно по появлению специфического запаха: потных ног, сыра, — который может исходить от всего ребенка или обнаруживаться только в выдыхаемом воздухе.

В настоящее время известны 9 наследственных аномалий обмена с нарушением окисления жирных кислот в митохондриях: дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы как с системными проявлениями, так и только с поражением мышц — рецидивирующие эпизоды мышечных болей с миоглобинурией, спровоцированные голодом или физическими упражнениями; дефицит ацетил-КоА-дегидрогеназы (варианты с дефектом фермента для средне-, длинно- и короткоцепочечных жирных кислот), дефицит β -гидрокси- β -метилглутамил-КоА-лиазы, дефицит мультипли-ацетил-КоА-дегидрогеназы, первичный дефицит карнитина. Для всех упомянутых дефектов характерна системная недостаточность карнитина. Вторичная недостаточность карнитина может быть также при дефиците цитохром-С-оксидазы, цистинозе, синдроме Фанкони, глутаровой ацидурии, гомоцистинурии, изовалериановой ацидемии, пропионовой ацидемии, метилмалоновой ацидурии и др. Большинство из вышеупомянутых дефектов впервые описаны в 70—80-х годах, а потому они недостаточно хорошо изучены.

Значение карнитина для педиатрии вообще и для неонатологии в част-

ности, вероятно, еще шире. Так, А. Nowat и соавт. (1985) отметили, что среди детей с СВС есть подгруппа (примерно 5%) детей с диффузной жировой инфильтрацией печени, канальцев почек, миокарда, мышц и отеком мозга (т. е. патология, напоминающая синдром Рейе). У таких детей отмечен дефект активности дегидрогеназы среднепочечного ацил-КоА (например, октаноил-КоА). В обычной популяции СВС (по данным этих авторов) встречается с частотой 1:500 живых новорожденных, а среди братьев и сестер больных с дефектом названных ферментов и внезапно умерших частота этого синдрома — 1:50.

Ж. Нагреу и соавт. (1987) выявили 6 детей с дефектом β -окисления жирных кислот. Четверо из них были братьями и сестрами детей, умерших от СВС, а 2 перенесли состояние, близкое к этому синдрому. У 4 из этих детей выявлена этилмалоновая-адипиновая ацидурия (проявлявшаяся клинически в виде летаргии), у 1 ребенка — дефект дегидрогеназы ацилированного среднепочечной жирной кислотой КоА и у 2 — системный дефицит карнитина. После введения больным с названной ацидурией рибофлавина (дефицит дегидрогеназ ацил-КоА нарушает обмен витамина В₂), по 10 мг внутривенно каждые 6 ч, дети становились более возбудимыми на несколько часов. Через 2—4 дня им стали давать через рот рибофлавин по 20 мг/кг и добавили L-карнитин по 100 мг/кг в день. Затем перешли на длительную поддерживающую терапию (10 мг/кг рибофлавина и 100 мг/кг карнитина в сутки через рот). Это привело к нормализации состояния детей. У 2 больных в возрасте 5 и 8 мес в ответ на введение дифтерийно-столбнячно-коклюшной вакцины возникли эпизоды летаргии, быстро устраненные внутримышечным введением рибофлавина.

Ж. Нагреу и соавт. (1987) отметили, что метилмалоновая-адипиновая ацидурия и дефект дегидрогеназы ацилированного среднепочечной жирной кислотой КоА клинически похожи, но во втором случае от детей исходит резкий запах, напоминающий запах потных ног. Они все пропитаны этим запахом. При названной выше ацидурии запах выражен в меньшей степени. Он определяется только в выдыхаемом воздухе. Эти авторы отмечают, что о возможности нарушения β -окисления жирных кислот надо думать, наблюдая братьев и сестер детей, перенесших состояния, близкие к названному синдрому, особенно если у них есть запах потных ног. Назначение этим детям рибофлавина и карнитина может спасти им жизнь. Ж. Нагреу и соавт. (1983) сообщили о женщине, у которой 7 беременностей закончились либо мертворождением (1), либо ранней гибелью детей, у них отмечали резкий запах потных ног и резкую мышечную слабость. Во время вновь наступившей беременности у нее обнаружили нарушение обмена рибофлавина. Во время двух последних беременностей, в III триместре, женщине проведена рибофлавиновая терапия, и у нее родились здоровые дети.

Карнитин показан недоношенным новорожденным, особенно недоношенным, находящимся на полном парентеральном питании; новорожденным и грудным детям, больным дифтерией; детям с пониженным аппетитом, плохой прибавкой массы тела и роста; детям с внутриутробной гипотрофией; детям, перенесшим родовую травму и асфиксию.

Следует подумать о возможной гипокарнитинемии и необходимости ее устранения у детей со специфическим запахом (потных ног, сыра, про-

горького масла); у детей, братья или сестры которых внезапно умерли от непонятных причин, после предшествовавших приступов рвоты, летаргии и комы; у детей, братья и сестры которых страдали от непонятной кардиомиопатии.

Карнитин следует назначать беременным женщинам, получавшим вальпроат натрия, и их новорожденным.

В России карнитина хлорид испытан в детских учреждениях и разрешен к применению в педиатрии.

Перед употреблением 3 мл официального 20% раствора препарата разводят в 200 мл 5% раствора глюкозы и дают детям через рот полученный раствор по 10—25 мл 2 раза в день за 30 мин до кормления. У детей, перенесших родовую травму или родившихся в гипоксии, длительность курса — 2—6 нед. В более тяжелых случаях, особенно при генетически зависимых формах карнитиновой недостаточности, прием карнитина должен быть длительным или постоянным.

Прием карнитина в дозах, не превышающих 100—150 мг/(кг · сут), не вызывает обычно никаких осложнений ни у детей, ни у взрослых. Но в дозе, выше названной, карнитин может вызвать понос.

Таурин — 2-аминоэтилсульфониевая кислота — относится к β-аминокислотам, широко распространен в растительном и животном мире. Поэтому поступает в организм человека с разнообразной пищей, особенно его много в рыбе. Введенный извне таурин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и легко проникает во все ткани и жидкости, только в мозг его поступление происходит медленно.

Таурин синтезируется и в организме из метионина, превращающегося сначала в цистеин, затем в цистеинсульфониевую кислоту, которая и трансформируется в таурин либо через этап гипотаурина, либо через цистеиновую кислоту. Он может образоваться и из чуждого организму вещества — цистеамина, введенного извне. Ключевым ферментом, регулирующим образование таурина, является карбоксилаза цистеинсульфината, активность ее зависит от пиридоксальфосфата, возрастает под влиянием глюкокортикоидов и снижается под влиянием тироксина. Существуют большие индивидуальные колебания в интенсивности функции этого фермента в печени плодов, детей и взрослых.

Дефицит таурина в организме новорожденных обнаруживают при кормлении их смесями, его не содержащими (Gauell G., 1982). При полном парентеральном питании, особенно начатом вскоре после рождения, содержание таурина в плазме крови и в тканях детей резко снижается (Geggel H. et al., 1985). Причиной его недостаточности могут быть гиповитаминозы В₆, А, В₁₂, травмы, инфекции, облучение (см. ниже).

Таурин, хотя и является аминокислотой, не входит в состав сложных белков, лишь в несколько простых пептидов. Он стабилен, функционирует и выводится из организма преимущественно в неизменном виде. Все же в печени из него может образоваться несколько метаболитов: карбамилтаурин, фосфотауроциамин, изотиониевая кислота.

Содержится таурин в различных тканях и жидкостях организма, но в разных пропорциях. Наибольшие его количества обнаруживают в мозговой ткани, особенно у плодов и новорожденных (Гуревич В. С., 1985), затем в миокарде, скелетных мышцах, эндокринных железах, существенные коли-

чества его содержатся в легких, тканях желудочно-кишечного тракта и пр. В головном мозге он распределяется неравномерно, в одних структурах (мозжечке) его концентрация выше других аминокислот, а в других (коре головного мозга) меньше, чем концентрации глутаминовой кислоты, глутамината и аспарагиновой кислоты.

Высокое содержание таурина обнаружено в женском молоке — до 337 мкмоль/л, что даже больше уровня в плазме крови тех же женщин (200 мкмоль/л), т. е. он активно секретируется молочной железой. В желчи он содержится в концентрации 200 мкмоль/л, в слюне — 40—70 мкмоль/л, в СМЖ — 5—10 мкмоль/л. Большие количества его находят в тромбоцитах — 16—24 ммоль/кг их воды, в лейкоцитах — 20—35 ммоль/кг воды, а в эритроцитах значительно меньше — 50—70 мкмоль/л их жидкости.

С мочой взрослых выводится от 220 до 1850 мкмоль таурина в сутки. В почках взрослых примерно 95% профильтрованного в клубочках таурина реабсорбируется обратно в канальцах. У доношенных новорожденных таурин выводится в больших количествах, чем у недоношенных. В первые 24 ч жизни таурина выводится больше, чем всех других аминокислот, вместе взятых. На первой неделе экскреция таурина снижается, а затем снова возрастает. Клиренс таурина у недоношенных и доношенных детей в возрасте 1—2 мес равен 0,1—0,38 мл/(мин · 1,73 м²), а канальцевая реабсорбция 95—99%, т. е. больше, чем у более старших детей и взрослых. Экскреция таурина в возрасте 9 мес — 2 лет — 52 мкмоль/сут, 3—12 лет — 430 мкмоль/сут, клиренс у детей 3—10 лет — 13,7 мл/(мин · 1,73 м²).

В любом возрасте недостаток пиридоксина снижает экскрецию таурина с мочой, а дефицит витаминов А, комплекса витаминов группы В, особенно В₁₂, увеличивает выведение его с мочой до 900 мкмоль/сут. Резко возрастает выведение таурина с мочой после радиоактивного облучения, различных травм, в том числе ожогов, хирургических операций, а также после фебрильных судорог, острых инфекций, в том числе пневмоний.

Таурин участвует в регуляции многих функций. На ЦНС он оказывает тормозящее влияние, иногда сильнее, чем ГАМК. Подавляет судороги разного генеза, в том числе судороги, связанные с эпилепсией. В эксперименте обнаружены успокаивающее влияние таурина на животных, устранение их агрессивности (Гуревич В. С., 1985).

Н. Trachtman и соавт. (1988) показали значение таурина для поддержания объема мозговых клеток при изменении осмолярности сыворотки крови. О значении таурина для осморегуляции тканей морских рыб известно давно. Названные авторы показали, что таурин относится к осмопротективным веществам, защищающим мозг, но не другие ткани теплокровных, от обезвоживания в условиях хронической гипернатриемической дегидратации. При повышении осмотического давления в плазме крови и во внеклеточной жидкости мозговой ткани, в клетках мозга освобождается из неидентифицированных субклеточных органелл таурин (и другие осмолиты), повышая осмотическое давление в их цитозоле, препятствуя этим выходу воды из клеток. При нормализации осмолярности плазмы крови и внеклеточной жидкости таурин (и другие осмолиты) захватывается обратно во внутриклеточные места депонирования. Поскольку у детей нередки нарушения осмолярности плазмы крови, особенно при вливании гипертонических растворов и других ситуациях, приводящих к гипернатриемичес-

кой дегидратации, Н. Trachtman и соавт. (1988) рекомендуют добавлять его в пищу детей.

Недостаточность таурина в организме нарушает функцию сетчатки глаз. В эксперименте на животных младшего возраста в этих условиях обнаружены дегенерация фоторецепторов и слепота, которым предшествовали нарушения электроретинограммы. Н. Geggel и соавт. (1985) у группы детей (12—18 мес), находившихся почти сразу после рождения на полном парентеральном питании без добавления таурина, обнаружили существенные нарушения электроретинограммы. Внутривенное введение таким детям таурина (1,5—2,25 г/сут, путем вливания 12 ммоль/л раствора) приводило к повышению уровня таурина в плазме крови до нормы, с 26 ± 13 до 57 ± 16 мкмоль/л и к исчезновению нарушений; прекращение вливания таурина приводило вновь к снижению уровня таурина в плазме и к нарушению электроретинограммы. Поэтому дети, находящиеся на полном парентеральном питании, нуждаются в постоянном дополнительном введении таурина. Н. Geggel и соавт. (1985) допускают, что развивающаяся сетчатка глаз детей нуждается в больших количествах таурина, чем у взрослых людей.

Таурин активно воздействует на сердечно-сосудистую систему. Он вызывает отчетливый положительный инотропный эффект, препятствует возникновению аритмий, вызванных адреномиметиками, высокими дозами СГ; способствует снижению повышенного АД. У больных (взрослых) назначение таурина по 6 г/сут (в 3 приема) приводит в течение 3 дней — 3 нед к исчезновению застойной сердечной недостаточности, не поддававшейся лечению СГ и мочегонными.

Механизм действия таурина связан с его вмешательством в активность ряда катионов. Он препятствует потере ионов калия миокардом, что имеет существенное значение для его антиаритмического действия, способствует выходу ионов натрия из клетки (1 молекула таурина выходит из клетки вместе с 2 молекулами натрия), снижая его содержание в ней, особенно в момент возбуждения. Наиболее интенсивно и многозначно таурин влияет на активность кальция, регулируя его внутриклеточное распределение, способствуя (при необходимости) и мобилизации дополнительных количеств кальция в определенных участках мембраны, чем снижает порог возбудимости, так как ограничивает проницаемость мембраны для натрия. Вместе с тем таурин модулирует динамику кальция в саркомере, возможно, взаимодействуя с местами связывания кальция. В экспериментах отмечено, что таурин защищает миокард и аорту от кальциноза, вызванного гипервитаминозом D, предотвращает избыточное накопление кальция в миокарде и его некроз, вызванные токсическими дозами β -адреномиметиков (изадрином) (Ohta H. et al., 1986).

У больных с артериальной гипертензией отмечено снижение уровня таурина в плазме крови и в тканях. Назначение его приводит к снижению АД, возможно, потому, что он тормозит освобождение норадреналина из пресинаптических окончаний адренергических волокон, снижает активность ренина в почках. После введения таурина у больных, наряду со снижением АД, отмечено повышение уровня таурина в плазме крови, в тканях и в моче, содержания калликрина в моче и повышение в ней отношения натрия к калию. Имеет, возможно, значение и способность таурина увеличивать освобождение эндотелиальными клетками простаглицлина, обладающего

сосудорасширяющими и антиагрегационными-антиадгезивными свойствами. Таурин ограничивает агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, снижает образование первичных агрегатов тромбоцитов, вызванное серотонином.

Таурин защищает легочную ткань от повреждения раздражающими веществами (например, NO_2), в механизме действия которых начальным звеном является освобождение свободных радикалов и перекисидация липидов. Витамин Е и селен в данном случае не вызывают четких эффектов, а введение таурина предотвращает тяжелейшие повреждения в структуре альвеол, альвеолярных перегородок, бронхиол и пр. (Gordon R. et al., 1986). Допускают, что таурин: а) внедряется в плазматическую мембрану эпителиальных клеток и бронхов или макрофагов, стабилизирует в них липидные компоненты, предотвращая их перекисидацию; б) взаимодействует со свободными радикалами до их взаимодействия с компонентами клеточных мембран. Есть наблюдения о способности таурина реагировать с побочными продуктами окислительных процессов, например с HOCl (окисленным хлорином), предупреждая этим его повреждающее действие на клеточные мембраны и предотвращая лизис паренхиматозных клеток.

Из всего сказанного следует, что недостаточность таурина в организме новорожденного ребенка — вполне реальная ситуация, которая может возникнуть у детей, находящихся на искусственном кормлении и полном парентеральном питании, при инфекционных заболеваниях, особенно пневмониях. Его можно рекомендовать как противосудорожное, антиоксидантное средство, защищающее легкие от повреждающего действия повышенных концентраций кислорода, как кардиотоническое, антиаритмическое средство, средство, предотвращающее повышенную свертываемость крови.

В заключение следует добавить, что таурин — нетоксичное вещество. Прием его в дозах до 25 г/сут (взрослыми) не вызывает никаких нежелательных эффектов. В России таурин как лечебный препарат не производят, но в ряде западных стран в смеси для питания грудных детей добавляют 50 мг/л таурина. Подобные смеси сейчас нередко поступают в нашу страну, мы и изложили основные сведения о нем.

Глава 10. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

У детей любого возраста и у взрослых желтуха — всегда признак серьезных патологических состояний и болезней. У новорожденных она может быть как «физиологической», транзиторной, отражающей процесс адаптации ребенка после рождения к условиям внеутробной жизни, так и патологической — гипербилирубинемией, являющейся симптомом разных заболеваний и требующей активной, иногда urgentной терапии.

Основными отличиями патологических гипербилирубинемий от физиологической желтухи являются: 1) появление желтухи в первые 12 ч или на 2-й неделе жизни; 2) длительность ее более 10 дней; 3) волнообразное течение (желтизна кожи, слизистых оболочек нарастает по интенсивности после ее уменьшения или исчезновения); 4) темп прироста непрямого билирубина (неконъюгированный билирубин — НБ) более 5 мкмоль/(л · ч) или 85 мкмоль/(л · сут); 5) максимальный уровень НБ более 205 мкмоль/л, а диглюкуронида билирубина (прямого билирубина, ДГБ) более 25 мкмоль/л; 6) концентрация НБ в пуповинной крови более 51 мкмоль/л.

Не касаясь особенностей обмена билирубина, в том числе и у новорожденных, классификации и дифференциальной диагностики гипербилирубинемии, которые достаточно подробно освещены в отечественной литературе, в том числе и нами в первом издании настоящей книги, остановимся лишь на основных аспектах современного понимания механизма нейротоксичности билирубина.

Как известно, билирубин может существовать в сыворотке крови в виде следующих четырех форм: 1) НБ, обратимо связанный с альбуминами (НБ может быть в связи с альбумином в виде как аниона, так и кислой, «узловой», формы); 2) в виде «узловой», кислой, формы, не связанный с альбумином, так называемый свободный билирубин — концентрация его в сыворотке крови не более 0,17 мкмоль/л; 3) конъюгированный билирубин (в основном в виде моноглюкуронида и ДГБ), растворимый в воде и выделяющийся с мочой и желчью; 4) конъюгированный билирубин в виде ДГБ тесно, ковалентно связанный с альбумином («дельта» билирубин), уровень которого у новорожденных такой же, как и в более старшем возрасте — 2% всего ДГБ, но концентрация его возрастает до 50% от ДГБ при механических желтухах.

Доминировавшая ранее гипотеза, что нейротоксичность НБ обусловлена уровнем «свободного» билирубина, в настоящее время оставлена (Maisels M., 1987, 1992; Gartner L., Lee K. S., 1987; Levine R., 1988), хотя сохраняется мнение R. Bennett (1976), R. Brodersen (1980) о «кислой», «узловой», форме НБ, как имеющей средство к лецитину и определяющей во многом поражение нейронов и других клеток. Вместе с тем иначе сейчас трактуется и значение билирубинсвязывающей способности альбумина в генезе билирубиновой энцефалопатии. Каждая молекула альбумина может связывать 2 молекулы НБ, причем первую очень прочной связью ковалентно, а вторую — рыхло. Таким образом, 1 г альбумина может прочно связать 8,5 мг НБ и столько же — непрочно. НБ-кислота («узловой», «кис-

лый», билирубин), находится в рыхлой связи с альбумином и токсична для мозга. Факторами, которые способствуют нарушению связывающей билирубин способности альбумина и/или конкурируют за места прочного связывания на альбумине, являются: асфиксия и ацидоз, неэстерифицированные жирные кислоты (образующиеся в организме в большом количестве, в частности, при голодании), некоторые лекарства (сульфаниламиды, фузидин, салицилаты, рентгеноконтрастирующие препараты, применяющиеся для холецистографии, некоторые анестетики и др.).

До настоящего времени механизм транспорта НБ-кислоты в мозг не установлен. Для понимания токсичности НБ важны следующие факты: 1) отсутствие прямой связи между уровнями билирубина в крови и тканях, концентрацией НБ в крови и развитием билирубиновой энцефалопатии; 2) выявление зависимости между наличием у ребенка с гипербилирубинемией факторов высокого риска (рождение в тяжелой асфиксии; недоношенность с массой тела при рождении менее 1200 г; тяжелый ацидоз с рН менее 7,15 в течение часа, в частности при респираторном дистрессе; гипотермия с ректальной температурой менее 35°C более 4 ч; несвоевременно откорректированные гипопроteinемия и гипогликемия, в частности обусловленная голоданием и развитием билирубиновой энцефалопатии); 3) установление возможности комплекса альбумин — НБ как проникать в мозг, так и покидать его без каких-либо повреждений нейронов; 4) выявление связи между увеличением риска развития билирубиновой энцефалопатии и факторами, повышающими проницаемость ГЭБ (гиперосмолярность, гиперкапния, тяжелый, особенно смешанный, ацидоз, нейроинфекция, кровоизлияние в мозг и его оболочки), приводящими к чрезмерной активации перекисного окисления липидов (Levine R., 1988; Meisel P. et al., 1988; Ives N. et al., 1988; Hansen T. 1989). Безусловно, принципиально важным фактом является и доказательство того, что фотоизомеры НБ, образующиеся при облучении ребенка с гипербилирубинемией лампами дневного или голубого света, являются водорастворимыми даже в кислой среде, они не обладают нейротоксичностью и могут образовываться из «узловой», «кислой», формы НБ (Zenone E. et al., 1977; Maisels M., 1987, 1992).

Подробнее о механизме действия фототерапии см. ниже.

В обзоре R. Levine (1988) приводятся аргументы в пользу того, что дефект билирубинсвязывающей способности альбумина может быть ответствен за недостаточное удаление НБ из мозга, что является одной из причин развития билирубиновой энцефалопатии и ядерной желтухи. Роль асфиксии как фактора высокого риска развития энцефалопатии у детей с гипербилирубинемией обусловлена, прежде всего, дистрофическими и некротическими изменениями нейронов в постгипоксическом периоде, а как писал еще G. Schmorl в начале века (1904), билирубин откладывается лишь в поврежденные нейроны. Однако J. Volpe (1987), сравнивая места типичных поражений мозга при постгипоксической энцефалопатии и ядерной желтухе, подчеркнул, что они не совпадают. Поэтому в настоящее время обращают внимание на важную роль нарушений обмена веществ в мозге, возникающих под действием гипоксии и предрасполагающих к отложению НБ в мозге: торможение активности билирубиноксидазы, снижение уровня фосфокреатина — одного из основных энергетических субстратов мозга,

отек с тяжелым внутриклеточным ацидозом в нейронах, накопление перекисных соединений из-за снижения активности СОД, каталазы, глутатион-пероксидазы (Cashore W., Stern L., 1987; Maisels M., 1987; Bracci R. et al., 1988; Ives N. et al., 1988; Hansen T. et al., 1989). Подчеркнем еще раз, что предрасполагает к низкой активности ферментов антиоксидантной защиты (СОД и др.) у новорожденных с асфиксией неблагоприятное течение антенатального периода — длительные токсикозы беременных и др. (Софронова Л. Н. и др., 1988, 1990).

К сожалению, до настоящего времени не вполне ясна роль нарушений функции печени в патогенезе билирубиновой энцефалопатии. Уже более трех десятилетий лишь известно, что низкая активность глюкуронирования, в частности из-за пониженной активности глюкуронилтрансферазы печени, способствует повышению уровня НБ в крови. Однако существуют, безусловно, и другие связи. Например, В. С. Тен и соавт. (1989) обнаружили связь между тяжестью билирубиновой интоксикации у доношенных новорожденных и степенью повышения в крови уровня среднемолекулярных пептидов. Имеет значение и транзиторная гипераммониемия у недоношенных. Достаточно много данных о роли нарушений обмена липидов, фосфолипидов при гипербилирубинемиях, и все же многого мы еще не знаем об особенностях функции печени у новорожденных, а не исключено, что именно здесь лежит ключ к разгадке многих проблем неонатологии, особенно у недоношенных детей.

Особенно большое внимание в настоящее время уделяют факторам, нарушающим барьерную функцию ГЭБ (как анатомическую, так и функциональную — «насосную»), которые предрасполагают к билирубиновой энцефалопатии при гипербилирубинемии.

В эксперименте на животных по методике S. Rapoport (1980) установлено, что не только очень высокая, но и сравнительно низкая гиперосмосность в пределах 350—400 мосмоль/л — фактор, способствующий проникновению НБ в мозг и отложению его в нейронах (Rapoport S. et al., 1971; Bratlid D. et al., 1983; Burgess G. et al., 1984). Столь же четко в эксперименте выявляется и роль гиперкапнии как фактора высокого риска БЭ при гипербилирубинемии (Levine R., 1988; Hansen T. et al., 1989).

В заключение считаем важным также подчеркнуть 2 обстоятельства:

- 1) I стадия билирубиновой энцефалопатии (клиника подробно описана в работе Н. П. Шабалова, 1988) у 50% детей при ранней активной терапии является обратимым состоянием, и у ребенка затем может быть нормальное психоневрологическое развитие (Maisels M., 1987, 1992; Volpe J., 1987);
- 2) дефект слуха, в основном из-за поражения ядра VIII пары черепных нервов, — наиболее типичное проявление постбилирубинемической энцефалопатии. M. van de Bor и соавт. (1989) опубликовали результаты двухлетнего катамнестического наблюдения за 831 недоношенным новорожденным со сроком гестации при рождении менее 32 нед и массой меньше 1500 г. Оказалось, что в катамнезе каждые 50 мкмоль/л подъема НБ крови в первую неделю жизни повышают риск задержки психомоторного развития и другой психоневрологической патологии на 30%. Значит, минимальные гипербилирубинемии (более 100 мкмоль/л) у недоношенных уже обладают нейротоксичностью. Конечно, данное исследование должно быть подтверждено для того, чтобы резко изменить показания к ЗПК у недо-

ношенных. Сказанное приводит к следующим выводам: при лечении детей с гипербилирубинемиями недопустимо использование гиперосмолярных растворов в инфузионной терапии (в том числе нежелательны вливания и 10% раствора глюкозы); крайне вредно голодание, которое может привести к повышенному содержанию жирных кислот в крови; чрезвычайно важны адекватное лечение СДР и недопущение дыхательного ацидоза с гиперкапнией; организация оптимального ухода за детьми, предотвращающего охлаждение ребенка, особенно недоношенного; разумное ограничение фармакотерапии, ибо для большинства лекарств не исследована способность вытеснять НБ из связи с альбумином (Stern L., Brodersen R., 1987); необходимо регулярное (не реже чем раз в 3 ч) определение уровня билирубина в крови (ибо даже кратковременная гипербилирубинемия может привести к билирубиновой энцефалопатии, ядерной желтухе), а также систематическая неврологическая реабилитация детей, перенесших неонатальную гипербилирубинемия; необходимы дифференцированные показания (величины гипербилирубинемии) для ЗПК у детей, имеющих и не имеющих в анамнезе и клинике факторы высокого риска развития билирубиновой энцефалопатии.

Лечение детей с желтухой зависит и от причины, вызвавшей ее, но в данном разделе мы обсуждаем тактику терапии лишь в связи с гипербилирубинемией. Подавляющее большинство желтух новорожденных обусловлены подъемом уровня НБ сыворотки крови. Гораздо реже у новорожденных встречаются желтухи, вызванные ДГБ.

При желтухах с высоким уровнем НБ в сыворотке крови используют urgentные (оперативные) и консервативные методы лечения. К *urgentным методам лечения* относят ЗПК и гемосорбцию. Не касаясь всех показаний к этим методам лечения, остановимся лишь на абсолютных величинах НБ в сыворотке крови, которые являются показанием к ЗПК или гемосорбции (табл. 41).

В данном руководстве мы не останавливаемся на технике и осложнениях ЗПК, но считаем целесообразным напомнить, что у 1/3 детей в первые часы после ЗПК может развиваться гипогликемия. Это диктует необходимость соответствующих диагностических и терапевтических мероприятий. Напомним также, что ЗПК способствует открытию ГЭБ. Хотя при проведении ЗПК консервированной кровью и может развиваться ацидоз, но коррекция его необходима лишь у детей с фоновыми дыхательными расстройствами и только 2% раствором натрия гидрокарбоната капельно, ибо и гиперосмолярность, и гиперкапния повышают проницаемость ГЭБ и способствуют усилению нейротоксичности НБ.

У нас в стране в разных центрах успешно разработана и используется гемосорбция на активированных углях для лечения гипербилирубинемий у новорожденных (Савельева Г. М., Сергиенко Н. С., 1982; Серков В. Ф. и др., 1982; Шишкина Л. И., 1983; Этерия Н. Ф., 1987; Тен В. С. и др., 1989). По данным всех вышеупомянутых авторов, способность гемосорбции снижать гипербилирубинемия вполне сравнима с ЗПК, но отдаленные неврологические осложнения гипербилирубинемии после нее возникают даже реже, чем после ЗПК. Основными противопоказаниями к гемосорбции являются кровоточивость, тромбоцитопения, подозрение на кровоизлияние в мозг, ибо для ее проведения необходима общая гепаринизация.

Т а б л и ц а 41. Уровень билирубина в сыворотке крови (в мкмоль/л), являющийся показанием к ЗПК или гемосорбции (цит. по Р. Е. Берман, Р. М. Клигман, 1987)*

Масса тела детей при рождении, г	Неосложненное течение гипербилирубинемии	Наличие осложнений **
Менее 1000	171	171
1000—1250	222	171
1250—1500	257	222
1500—1999	291	257
2000—2500	308	291
2500 и более	342	308

* — уровень прямого билирубина не выделяется, если не превышает 50% от общего количества; приведенные данные характерны для детей первых 28 дней жизни;
 ** — осложнения включают в себя перинатальную асфиксию и ацидоз, постнатальную гипоксию и ацидоз, значительно выраженную и продолжительную гипотермию и гипоальбуминемию, менингит и другие серьезные инфекции, гемолиз, гипогликемию, признаки депрессии и угнетения функции ЦНС.

Консервативную терапию при гипербилирубинемиях можно использовать самостоятельно при уровне НБ, не достигающем «критических цифр». Она обязательна и после ЗПК, и после гемосорбции.

Консервативное лечение применяется для снижения образования билирубина, ускорения метаболизма и выведения НБ, снижения токсичности НБ.

Как известно, при ГБН под влиянием антиэритроцитарных антител нарушается активность вначале мембранных, а затем и внутриэритроцитарных ферментов, что приводит к торможению гликолитических процессов и синтеза АТФ. В опытах *in vitro* инкубация эритроцитов больных ГБН в изотонических растворах с добавлением глюкозы и АТФ способствует уменьшению повреждающего действия антиэритроцитарных (групповых или резус) антител на эритроциты, выраженность гемолиза. Поэтому инфузионная терапия 5% раствором г л ю к о з ы с добавлением А Т Ф (2 мл 1% раствора в сутки) до некоторой степени снижает гемолиз, уменьшая образование билирубина. Вводимая АТФ не имеет энергетического значения, ибо в сутки в организме вырабатывается количество АТФ, равное массе тела, а обладает мембраноактивным свойством, стабилизируя оболочку эритроцитов.

Выше уже говорилось о роли перекисей и супероксидных ионов как в нейротоксичности билирубина, так и в гемолизе эритроцитов. Особенно активен этот процесс у детей с дефицитом витамина Е, который нередок у глубоконедоношенных детей, особенно с задержкой внутриутробного развития. Поэтому трехдневное профилактическое парентеральное введение в и т а м и н а Е по 10 мг/(кг · сут) сразу после рождения недоношенным новорожденным с массой тела менее 1000 г достоверно уменьшает частоту гипербилирубинемий (Gross S., 1979). У доношенных детей с ГБН и неосложненным течением беременности у матери необходимости в профилактическом введении витамина Е нет, правда, И. А. Лешкевич

(1983) применял витамин Е в дозе 0,1 мл 5% раствора 3 раза в день в течение 5—7 дней внутримышечно у 32 детей с ГБН (20 из них доношенные), что привело к достоверно более высоким уровням гемоглобина и эритроцитов и более низкой концентрации НБ на 3—7-й дни терапии по сравнению с рандомизированной группой детей с ГБН, не получавших в комплексной терапии витамин Е.

Вливание растворов магния сульфата может существенно продлить жизнь эритроцитов, особенно у детей с гипомagneмией.

Полицитемия, сгущение крови — фактор риска повышенного разрушения эритроцитов и подъема уровня НБ в сыворотке крови. При гематокритном показателе (Ht) выше 0,7 (в венозной крови) делают (Oh W., 1986) кровопускание в объеме (мл), равном:

$$\frac{Ht \text{ (больного)} - Ht \text{ (желательный)}}{Ht \text{ (больного)}} \times \text{ОЦК} \times \text{массу тела в кг,}$$

где ОЦК у новорожденных в первые дни жизни принимают за 100 мл/кг, желательный показатель гематокрита (Ht) 0,55. Восполняют кровопотерю введением равного количества плазмы или 5% раствора альбумина. Согласно W. Oh (1986), это не только снижает уровень НБ в сыворотке крови, но и улучшает неврологический прогноз.

В апрельском номере журнала Pediatrics за 1988 г. опубликована статья А. Каррас и соавт., в которой сообщено о результатах профилактического назначения детям с высоким риском гипербилирубинемий из-за АВО-несовместимости (положительная реакция Кумбса) протопорфина в дозе 0,75 мкмоль/кг троекратно. Это привело к значительному снижению интенсивности гипербилирубинемии. Комментарий к статье был назван «Новая эра в лечении желтух новорожденных». Однако в своих обзорах D. K. Stevenson и соавт. (1988, 1989) указывают, что этот оловосодержащий протопорфин является известным фотосенсибилизатором, способствующим, в частности, образованию синглетного кислорода, т. е. свободных радикалов кислорода. Проявлением фотосенсибилизации у 20% леченных Sn-протопорфирином детей была транзиторная эритема кожных покровов. Авторы комментариев подчеркивают, что применение данного препарата опасно в ситуациях с чрезмерной активацией перекисного окисления липидов, в частности, у родившихся в тяжелой асфиксии недоношенных. Поэтому данный метод лечения пока еще не нашел широкого использования даже в США (метод предложен сотрудниками Рокфеллеровского университета в Нью-Йорке). Идут поиски других металлопорфиринов — с замещением железа на цинк, хром, магний. Суть благоприятного действия металлопорфиринов — блокада гемоксигеназы — фермента, расщепляющего тетрапиррольное кольцо гема и превращающего гем в биливердин.

Учитывая высокую активность β-глюкуронидазы в стенке кишечника, освобождающей НБ из глюкуронидов, и возможность всасывания из него НБ, содержащегося в меконии, частичное попадание НБ (у детей первых дней жизни) через функционирующий еще венозный проток в нижнюю полую вену, минуя портальную вену, предложен способ нарушить этот процесс. Это можно сделать путем связывания билирубина и ускорения его выведения с фекалиями. W. Cashore, L. Stern (1984, 1987) пишут,

что в желудочно-кишечном тракте новорожденного содержится в 10—20 раз больше билирубина, чем в сыворотке крови. Доношенный новорожденный обычно имеет около 200 г мекония, содержащего около 200 мг билирубина, тогда как в плазме при рождении всего 10—15 мг. Поэтому очистительная клизма сразу после рождения у желтушного или имеющего высокий риск развития ГБН ребенка — разумное терапевтическое мероприятие, способствующее уменьшению будущей гипербилирубинемии. Столь же рано (в первые часы жизни) целесообразно назначить один из адсорбентов билирубина — холестирамин, активированный уголь, агар-агар или др.

Холестирамин связывает НБ, активированный уголь и агар-агар (высушенный препарат морских водорослей), сорбируют его на своей поверхности, агар-агар к тому же, набухая в просвете кишечника, увеличивает его объем и вызывает этим рефлекторное ускорение перистальтики кишечника, его опорожнение и выведение мекония. Магния сульфат, аллохол и сорбит, являясь желчегонными, а магния сульфат и слабительным, также способствуют и поступлению НБ в кишечник, и выведению его с фекалиями.

Все эти средства являются подсобными и применяются в дополнение к основному лечению. Холестирамин мы назначаем по 0,5 г 4 раза в день, на протяжении 5—7 дней. Агар-агар применяем по 0,4—0,5 г 3 раза в день, 3—5 дней. Магния сульфат в виде 12,5% раствора или 10% раствор сорбита дают внутрь по 1 чайной ложке 3 раза в день. Аллохол по 1/2 измельченного драже внутрь также 3 раза в день.

Н. Gartner, K. Lee (1977) отмечают, что активированный уголь и агар-агар эффективно снижают уровень НБ лишь при назначении в первые 12 ч жизни. Из названных препаратов наиболее эффективен холестирамин, но он вызывает ряд нежелательных эффектов, которые могут возникнуть при длительном назначении препарата. Холестирамин связывает желчные кислоты, поэтому может уменьшить отделение желчи и вызвать холестаз, стеаторею, непроходимость кишечника. Снижая содержание этих кислот и холестерина в кишечнике, холестирамин нарушает этим всасывание жирорастворимых веществ, прежде всего витаминов, особенно α -токоферола (Е), ретинола (А), филлохинона (К), а также может вызвать гиперхлоремический ацидоз.

Следует все же отметить, что не все авторы, применявшие, например (при двойном слепом контроле), агар-агар, отмечают положительный его эффект на течение гипербилирубинемии. К. Kemper и соавт. (1988), обобщившие материалы 9 статей с результатами его применения, подчеркивают, что достоверный лечебный эффект отмечен лишь в двух из них. Значит, данные методы терапии можно использовать как вспомогательные на фоне других методов терапии. В то же время и агар-агар, и холестирамин достоверно снижают (на 23—30%) длительность фототерапии, необходимой для эффективного контроля уровня НБ в крови.

Фенобарбитал относится к числу веществ, способных активировать монооксигеназную и глюкуронидазную системы печени. Этим он ускоряет в ней процессы метаболизма различных экзогенных и эндогенных веществ, в том числе и билирубина. Под его влиянием активируется синтез ферментных белков в эндоплазматическом ретикулуме, повышается содержание цитохромов Р-450. Печень в большей степени захватывает

вещества, в том числе и билирубин, из крови и экскретирует их с желчью как в виде глюкуронидов, так и в неизмененном виде.

Первые сведения о клиническом применении фенobarбитала по поводу гипербилирубинемии появились в 1966 г., когда S. Yaffe и соавт. успешно применили его для лечения ребенка в возрасте 39,5 нед с врожденной негемолитической желтухой. Вслед за ними и другие авторы убедительно показали, что фенobarбитал, назначенный либо ребенку после рождения, либо его матери за несколько дней (не меньше 3) до родов, способен снизить уровень билирубина в крови при гипербилирубинемиях разного происхождения.

Фенobarбитал, введенный беременной женщине, попадает к ее плоду через плаценту, а после рождения — с молоком к ребенку. Через плаценту фенobarбитал проходит сравнительно хорошо, и через несколько дней его постоянного приема устанавливается равновесие между содержанием препарата в крови матери и в крови плода. Поэтому у новорожденного обнаруживают такую же концентрацию данного вещества в крови, что и у матери (Boreus L. et al., 1975). Длительность периода полуэлиминации фенobarбитала, полученного плодом через плаценту, — $74,0 \pm 8,8$ ч (Ishizaki T. et al., 1981). Естественно, количество принятого препарата, индивидуальные особенности метаболических процессов в организме женщин могут привести к возникновению (в ее крови и крови плода) разных уровней фенobarбитала, несмотря на прием равных его доз, но концентрации в крови матери и новорожденного обычно одинаковы. После приема беременной женщиной в течение 10—12 последних дней перед родами фенobarбитала в дозе 150 мг/сут в крови новорожденного можно обнаружить данное вещество в концентрации от 6 до 12 мг/л (Boreus L. et al., 1975).

При назначении фенobarбитала самому ребенку следует учесть, что из желудочно-кишечного тракта новорожденного фенobarбитал всасывается медленнее и более нестабильно, чем у детей старше 1½ лет (Heimann G., 1980). В результате у новорожденного после приема через рот возникает меньшая концентрация фенobarбитала в крови, чем после внутримышечного введения равной дозы. У разных детей после приема одинаковой дозы фенobarбитала внутрь (1,5 мг/кг) концентрации его в крови существенно различны (Moskioni A., Lee K., 1985). У старших детей в крови отмечают одинаковые уровни фенobarбитала после введения как через рот, так и внутримышечно (Boreus L. et al., 1975).

L. Boreus и соавт. (1975) проанализировали фармакокинетику фенobarбитала у новорожденных при назначении его разными путями. Они отметили, что при ежедневном введении его поддерживающих доз (5 мг/(кг · сут)) через рот (после первой насыщающей внутримышечной инъекции 5 мг/кг) с 1-го по 7-й или со 2-го по 7-й дни происходит кумуляция препарата и повышение его концентрации в крови до 30 мг/л и даже выше. Эта концентрация равна или больше противосудорожной, т. е. угнетающей ЦНС. L. Boreus и соавт. (1975) предпочитают вводить фенobarбитал всего 1 раз внутримышечно в дозе 5 мг/кг. При этом в плазме отмечена концентрация, которая в цифровом выражении в 1,3 раза больше, чем при введении такой же дозы лекарства per os. Через час после внутримышечного введения 5 мг/кг фенobarбитала в крови детей возникает концентрация от 5 до 25 (в среднем 15) мг/л. В течение суток она остается

на постоянном уровне, а затем постепенно снижается, оставаясь на протяжении недели в пределах терапевтических величин. P. Vert и соавт. (1975), R. Royer и соавт. (1976), B. Salle и соавт. (1977) также пришли к заключению, что вполне достаточно одного введения фенобарбитала в первые часы жизни, но в дозе 10 мг/кг, для четкого гипобилирубинемического эффекта через 3 сут. Дополнительное назначение препарата внутрь эффекта не усиливает.

Н. В. Богатырева (1991) проанализировала в нашей клинике уровни фенобарбитала после назначения его внутрь новорожденным детям старше 10 дней в дозе 3—5 мг/(кг · сут). Оказалось, что такой метод назначения препарата не создает терапевтических концентраций его в крови даже при использовании в течение недели. Уровни фенобарбитала колебались от 6 до 10 мг/л (при терапевтическом уровне 15 мг/л и более). Н. В. Богатырева модифицировала методику назначения: в первый день новорожденным внутрь давали нагрузочную дозу фенобарбитала (20 мг/(кг · сут), разделенные на 3 приема) и далее поддерживающие дозы (4,5—5 мг/(кг · сут)). При таком способе концентрация фенобарбитала у подавляющего большинства больных в течение длительного времени была в пределах 15—19 мг/л, т. е. соответствовала терапевтической. Динамика желтухи при этом способе применения фенобарбитала была лучше, чем при традиционном способе (10 мг/(кг · сут)).

Из крови в СМЖ фенобарбитал проникает удовлетворительно, и отношение концентрации фенобарбитала в СМЖ к его концентрации в крови колеблется от 0,27 до 0,72, в среднем 0,494 (Brachet-Liermain A. et al., 1975). Поэтому при возникновении высокой концентрации в плазме крови может развиться угнетение ЦНС, что необходимо при наличии судорог, но нежелательно у ребенка без них.

Фенобарбитал элиминируется из организма ребенка путем метаболизма в печени (50—70%) и экскреции с мочой в неизменном виде (20—30%). В печени фенобарбитал может гидроксилироваться в параположении, а затем окисленный метаболит конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Процесс этот происходит медленно, и период полужизни фенобарбитала из крови новорожденного составляет в среднем 97 ч, с колебаниями от 40 до 200 ч, в то время как у взрослых и старших детей — примерно 81 ч (Vogues L. et al., 1975). С мочой новорожденного (в возрасте 1—3 дня) фенобарбитал может выводиться в неизменном виде, в виде пара-оксипроизводного и в виде глюкуронида (соответственно 49%, 28% и 23% от общего экскретируемого количества) (Aumard P. et al., 1980). У большинства новорожденных пара-оксиметаболиты фенобарбитала начинают выводиться с мочой через 3—7 дней после начала терапии. Медленная элиминация и является причиной кумуляции фенобарбитала в крови новорожденных при повторном введении препарата.

В результате введения фенобарбитала либо ребенку, либо его матери (по крайней мере за 3 дня до родов, в ежедневной дозе не менее 100 мг) происходят снижение уровня билирубина в плазме крови, увеличение его выведения с желчью, в виде глюкуронидов, и с мочой. Снижается число случаев с необходимостью проведения ЗПК (табл. 42).

Рекомендуют сочетанное использование фенобарбитала и фототерапии при гипербилирубинемии. Назначают фенобарбитал ребенку по 5—8 мг через каждые 8 ч, а фототерапию в течение 6 ч через каждые 2 ч с 1-го

Т а б л и ц а 42. Случаи выраженной желтухи и ЗПК у контрольной группы детей и детей, пренатально получавших фенобарбитал (Valaes T. et al., 1980)

Диагноз	Контроль			Фенобарбитал		
	число наблюдений	выраженная желтуха	ЗПК	Число наблюдений	выраженная желтуха	ЗПК
Неспецифическая гипербилирубинемия	1181	66 (5,5)	9 (0,76)	820	5 (0,6)	0
АВО-несовместимость	204	21 (10,2)	12 (5,8)	168	6 (3,5)	1 (0,59)
Дефект Г-6-ФД	78	11 (14,2)	0	61	2 (3,2)	1 (1,6)
Другие гипербилирубинемии и недостаток информации	90	4 (4,4)	1 (1,1)	261	2 (0,7)	1 (0,3)
Общее	1553	102 (6,6)	22 (1,4)	1310	15 (1,1)	3 (0,23)

Примечание: Г-6-ФД — глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа; в скобках % наблюдений.

по 8-й дни жизни (Sircaz P. et al., 1979). При таком лечении эффект получается значительно лучше, чем при раздельном.

S. Vaisman, L. Gartner (1975), резюмируя сведения из литературы и собственный опыт, пришли к заключению, что обсуждаемый эффект фенобарбитала, принятого внутрь, начинает проявляться только после 4—5-го дня лечения, внутримышечное же введение фенобарбитала гораздо более эффективно; чем больше гестационный возраст ребенка, тем более четко выявляется снижение уровня в крови НБ, у детей с гестационным возрастом менее 32 нед влияние фенобарбиталотерапии на уровень НБ в крови нечетко и мало. A. Wallin, L. Voreus (1984) показали, что у недоношенных детей отчетливый положительный эффект фенобарбиталотерапии отмечается при однократном внутримышечном введении препарата в первые часы жизни в дозе не менее 12 мг/кг.

У доношенных и детей с гестационным возрастом более 32 нед современные зарубежные авторы рекомендуют начинать терапию фенобарбиталом с дозы 5 мг/кг, вводимой внутримышечно, и далее продолжать, назначая его внутрь по 5 мг/(кг · сут) (Maisels M., 1987; Gartner L., Lee K.-S., 1987; Cashore W., Stern L., 1987).

Назначение фенобарбитала может привести к нежелательным эффектам — у ребенка может возникнуть угнетение ЦНС, если концентрация в плазме повысится до 30 мг/л и более. Это проявляется в вялости, нарушении дыхания и акта сосания. Отмечаются геморрагии, иногда тяжелые, а у новорожденных от женщины, получавших фенобарбитал перед родами, могут возникнуть явления лишения.

С целью уменьшения побочных эффектов фенобарбитала на дыхание используют его производное метилфенобарбитал. Последний, назначенный в дозе 10 мг/кг внутрь 3 раза в день, привел на 4-й день терапии к 33% снижению уровня НБ в крови в сравнении с группой контроля

(Grauell L. et al., 1988). Токсических эффектов авторы не видели. Период полуэлиминации метилфенобарбитала у новорожденных — 30 ч.

Активация метаболических процессов в печени, возникающая при назначении фенобарбитала, приводит к ускорению метаболизма не только билирубина, но и других эндогенных веществ, в том числе витамина D, фолиевой кислоты, тироксина, стероидных гормонов и пр. Известно, что длительный прием фенобарбитала способствует развитию рахита или рахитоподобной патологии (Могоряну П. Д., Пшенко Л. Г., 1980). Для профилактики такого осложнения рекомендуется детям (и взрослым), длительно получающим фенобарбитал, назначать дополнительные количества витамина D. Учитывая недостаточность витамина D и нарушение его использования у недоношенных детей, следует подчеркнуть особую необходимость дополнительного введения этого витамина детям, которым назначен фенобарбитал при лечении гипербилирубинемии, в том числе и новорожденных, получившим его из организма матери.

Видимо, следует подумать о дополнительном назначении вместе с фенобарбиталом и фолиевой кислоты, и витамина K, учитывая их недостаточность в организме новорожденных, особенно недоношенных детей, ускоренную их инактивацию в печени после введения фенобарбитала и склонность недоношенных к развитию анемий и геморрагий.

Отдаленные результаты применения фенобарбитала в неонатальном или пренатальном периодах пока известны недостаточно. T. Valaes и соавт. (1980) наблюдали в течение 62—82 мес 415 детей, из которых 233 подверглись пренатальному воздействию фенобарбиталом, а 182 ребенка были контрольной группой. Они не обнаружили существенных различий ни в заболеваемости, ни в смертности между детьми этих групп. Вместе с тем R. Behrman (1979) указывает, что вследствие приема матерью фенобарбитала у ребенка может быть «фенобарбиталовое расстройство»: в конце 1-й начале 2-й недели жизни появляются гипервозбудимость, бессонница, раздраженный крик, разбросанные движения, икота. В дальнейшем до 2—3 мес держатся срыгивания, рвота, прожорливость, расстройство сна, потливость, периодическая гипервозбудимость. Автор отмечает, что назначение фенобарбитала для снятия этой симптоматики неэффективно.

Следует обратить внимание педиатров на экспериментальные исследования, выявляющие влияние фенобарбитала на развитие репродуктивного тракта. G. Gupta и соавт. (1980) показали, что пренатальное воздействие фенобарбиталом (с 12-го по 19-й дни беременности, при общей длительности 21 день) нарушает развитие репродуктивного тракта у самок крыс в постнатальном периоде. У них медленнее происходит половое созревание, расстраивается эстральный цикл, чаще выявляется стерильность. У них же обнаружены существенное повышение концентрации эстрогенов и прогестерона и снижение концентрации лютеинизирующего гормона в плазме, подобные явления ранее отмечали при назначении самкам андрогенов в период полового созревания.

Клинические исследования показали значение половых гормонов в пренатальном и раннем постнатальном возрасте для нормального развития репродуктивного тракта и последующего психосексуального поведения у взрослых людей (Ehrhardt A. et al., 1979). После рождения в крови здоровых мальчиков обнаруживают высокие концентрации лютеинизирующего

гормона и тестостерона. Введение фенобарбитала снижает уровень стероидных гормонов (андрогенов и эстрогенов). Это может нарушить последующее развитие организма в период полового созревания, вплоть до развития стерильности (Wilson J., 1969). S. J. Yaffe and L. D. Dorn (1990) показали, что подростки, юноши, подвергшиеся пренатальному воздействию фенобарбитала, имели гораздо более высокий рост и меньший объем яичек.

Другим ограничением для массовой перинатальной терапии фенобарбиталом являются экспериментальные данные о нарушении развития нейронов после перинатального введения мышам фенобарбитала (Bergman I. et al., 1980; Fishman R. et al., 1983).

К о р д и а м и н (никетамид) — это диэтилникотинамид. В виде целой молекулы способен возбуждать хеморецепторы каротидных клубочков и некоторые отделы ЦНС, вызывая активацию центров продолговатого мозга (преимущественно дыхательного и немного сосудодвигательного). В организме он быстро превращается в никотинамид и никотиновую кислоту. В неизменном виде с мочой выводится всего 3—4% введенной дозы (у взрослых). Скорость этого процесса, вероятно, неодинакова в разные возрастные периоды, но клинических исследований, посвященных фармакокинетике и биотрансформации этого вещества, нет. Неизвестна и его кинетика у новорожденных детей. Однако обнаружено, что при введении кордиамина через рот в суточной дозе 60 мг/кг, разделенной на 8 приемов, у новорожденных возникает состояние беспокойства (Kintzel H. et al., 1971). Из этого следует, что он у них всасывается из желудочно-кишечного тракта и за 3 ч не успевает полностью элиминировать.

Обнаружено, что кордиамин относится к веществам, способным (подобно фенобарбиталу) индуцировать в печени активность ферментов, участвующих в биотрансформации различных химических веществ. Вызывает ли этот эффект целая молекула диэтилникотинамида (кордиамина) или освобождающиеся при его трансформации никотинамид и никотиновая кислота, пока неясно.

В педиатрической практике его применили с целью ускорения процесса глюкуронидации билирубина. Результаты применения одного кордиамина неубедительны. Одни авторы отмечают некоторый эффект, другие — нет. Так, F. Sereni и соавт. (1967) провели наблюдение на 12 парах близнецов. Один ребенок из каждой пары получал кордиамин (никетамид — внутримышечно по 37,5 мг/кг 2 раза в день) со 2-го по 9-й день после рождения, а другой ребенок — равные объемы изотонического раствора натрия хлорида. Через 96 и 192 ч у детей, получавших никетамид, было обнаружено статистически достоверное снижение уровня общего (но не прямого) билирубина. Никаких побочных эффектов не отмечено. H. Kintzel, G. Hinkel (1969) обследовали 116 детей с массой тела при рождении 1200—2500 г. Часть из них (54) получали через рот с 1-го по 6-й день жизни никетамид в суточной дозе 60 мг/кг, разделенной на 8 приемов (каждые 3 ч). Остальные дети этот препарат не получали. Авторы не обнаружили разницы ни в уровне билирубина в плазме крови, ни в частоте ЗПК, выполненных у детей этих групп.

I. Erjel, W. Newton (1969) сопоставили эффективность диэтилникотинамида (кордиамина) и фенобарбитала у двух сестер в возрасте 4 и 10 лет с клиническими признаками врожденной гипербилирубинемии (синдром

Криглера — Найяра 1-го типа) и отметили, что фенобарбитал (4 мг/(кг · сут), через рот) значительно эффективнее снижал уровень билирубина в плазме и ликвидировал желтуху, чем диэтилникотинамид (60 мг' (кг · сут), через рот), в период приема которого снова повышался уровень билирубина в крови и появлялась желтуха.

Поскольку кордиамин при введении через рот вызывает у новорожденных повышение возбудимости ЦНС, Н. Kintzell и соавт. (1971) решили испытать этот эффект для профилактики и устранения угнетающего влияния фенобарбитала на дыхание новорожденных. При этом они обнаружили, что кордиамин не только снижает угнетающее действие фенобарбитала на дыхание, но и усиливает его влияние на уровень билирубина в плазме крови. Наилучший результат был получен при совместном введении фенобарбитала (в суточной дозе 10 мг/кг, в виде 2% раствора леминала натрия, через рот в 2 приема) и никетамида (в суточной дозе 100 мг/кг, разделенной на 8 приемов, через рот). При этом фенобарбитал предотвращал возбуждение, вызываемое никетамидом, а последний, в свою очередь, устранял угнетение дыхания, вызываемое фенобарбиталом. Допускают, что никетамид может ускорить и инактивацию фенобарбитала в печени.

И. А. Лешкевич (1983) сравнил гипобилирубинемический эффект фенобарбитала при приеме внутрь (10 мг/(кг · сут)) и фенобарбитала в сочетании с кордиамином (50 мг/(кг · сут), разделенные на 2 инъекции). Во 2-й группе детей отмечен достоверно более низкий уровень НБ в крови на 3—10-й день терапии, а также достоверно меньшая потребность в ЗПК.

Д-пеницилламин (купренил) также начали применять для борьбы с гипербилирубинемией. L. Lakatos и соавт. (1976) описали способ и результаты применения D-пеницилламина у 308 новорожденных с гипербилирубинемиями разного происхождения. Они вводили его либо внутривенно, либо через рот в суточной дозе 300—400 мг/кг, разделенной на 4 приема, в течение 1—3 дней. Через 12—24 ч после внутривенного введения препарата уровень билирубина в сыворотке крови снизился до уровня ниже критического. В группе детей (132 ребенка) с более тяжелой формой ГБН у 14 больных (10,6%) провели ЗПК. При фототерапии аналогичной группы (125 детей) ЗПК потребовалось в 34,4% случаев, а при лечении внутривенным вливанием 10% раствора глюкозы — в 51,9%. Авторы пришли к заключению, что D-пеницилламин способен эффективно снижать уровень билирубина в плазме крови детей. Они рекомендуют начинать его введение как можно скорее, не дожидаясь повышения уровня билирубина до критических цифр. При тяжелой ГБН и у некоторых недоношенных детей D-пеницилламин все же неэффективен.

D-пеницилламин может вызвать нежелательные эффекты: при назначении через рот — раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, приводя к анорексии, рвоте, жидкому стулу; при внутривенном введении — к кратковременной эритеме. Все осложнения исчезают после прекращения введения препарата. Тяжелых осложнений, наблюдаемых при длительном (месяцами) назначении D-пеницилламина у больных с ревматоидным артритом (тромбоцитопения, агранулоцитоза, нефротического синдрома), не отмечено. О фармакокинетике D-пеницилламина у новорожденных и о механизме его действия см. гл. 6. Мы D-пеницилламин

при лечении желтух у новорожденных не используем, опасаясь его осложнений.

В Венгрии фирма Гедеон Рихтер выпускает препарат зиксорин. Форма выпуска — капсулы, содержащие 100 мг трифторо-альфа-этилбензгидрола в качестве действующего вещества.

Зиксорин индуцирует монооксигеназные системы печени, увеличивая концентрацию цитохромов Р-450 и ускоряя инактивацию ксенобиотиков, лекарственных средств и эндогенных соединений, в частности НБ, стероидных гормонов, тироксина. В числе показаний к применению препарата на первом месте стоят различные желтухи новорожденных с НБ, а также профилактика желтух у детей с малой массой тела при рождении. Его рекомендуют назначать матери внутрь по 100 мг 3 раза в день. А. Кирай (1984) применил зиксорин в указанном режиме за 5—7 дней до родов. В результате удалось снизить потребность леченных пренатально детей в ЗПК, выраженность гипербилирубинемии.

В. А. Таболин и соавт. (1983), Н. Н. Володин и соавт. (1986) с успехом применили зиксорин в дозе 10—20 мг/(кг · сут), разделенной на 3 приема внутрь. Применение препарата сократило сроки желтушного синдрома, скорее стабилизировало (на 3-и—5-е сутки терапии) уровень НБ в крови. Наиболее отчетлив положительный эффект у недоношенных детей с конъюгационной желтухой, родившихся в сроки гестации 34—37 нед, и у доношенных детей с легким течением ГБН. При более низком гестационном возрасте и у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами ГБН зиксорин не оказывал положительного влияния на течение гипербилирубинемии. Следует сказать, что в 1986—1987 гг. за рубежом появились сведения о провоцировании опухолевого роста очень большими дозами зиксорина.

Фототерапия. В настоящее время единственным способом снижения токсичности билирубина является фототерапия. Впервые R. Cremer и соавт. более 30 лет тому назад (1958) показали, что облучение лампами флюоресцирующего дневного света приводит к уменьшению уровня НБ в крови недоношенных детей. Однако много ранее педиатры замечали, что у ребенка, лежащего в кроватке, поставленной у окна, под лучами солнечного света, быстрее исчезала желтуха. За прошедшее время установлено, что наиболее эффективно снижают уровень билирубина в крови лампы монохроматического света с длиной волны около 450 нм, далее — лампы, дающие лучи голубого, затем — синего и, наконец, белого флюоресцирующего света. В 1983 г. С. Vecchi и соавт. опубликовали работу, в которой настаивают на том, что флюоресцирующие лампы зеленого света более эффективны по влиянию на гипербилирубинемия, чем голубого. Однако в дальнейших публикациях с проверочными исследованиями либо не обнаружено преимуществ ламп зеленого света перед голубыми (Romagnoli S. et al., 1988), либо указывается на необходимость дальнейших проверочных исследований для окончательного суждения (Ennever J., 1986; Maisels M., 1987; Eidelman A., Schimmel M., 1989).

Механизм действия фототерапии сводится к образованию водорастворимых изомеров НБ, называемых циклобилирубин-люмирубин. Согласно А. McDonagh и соавт. (1980), в процессе фототерапии до 20% НБ превращается в люмирубин. Длительность полужизни люмирубина 120 ± 25 мин, (НБ — 15 ч), выводится он с мочой и с фекалиями.

В данном руководстве мы не касаемся методики проведения фототерапии, так как это выходит за рамки ее задач. Подчеркнем лишь ряд обстоятельств: 1) учитывая ряд перечисленных ниже осложнений, фототерапию целесообразно сочетать с инфузионной терапией и витаминотерапией (витамины Е и В₂); 2) прерывистая фототерапия не имеет преимуществ перед постоянной, а может быть, обладает даже большими недостатками; 3) обязательной при фототерапии является защита глаз, половых желез; 4) средняя длительность фототерапии — 96 ч и начинать ее лучше в 1-е или в начале 2-х суток; 5) каждые 3—4 ч необходим контроль билирубина крови и гематокритного показателя для того, чтобы не пропустить момент для ЗПК, откорректировать инфузионную терапию; 6) голодание ухудшает, а достаточный калораж (внутри или парентерально) увеличивает эффект фототерапии. В заключение отметим: в журнале *Pediatrics* (1985, V. 75, № 2) опубликованы результаты рандомизированных контрольных испытаний фототерапии для лечения желтух новорожденных, выполненных в разных городах США и проведенных под эгидой Национального института здоровья детей и развития человека США. Основными выводами этого исследования являются следующие: 1) у недоношенных детей начатая в первые сутки жизни фототерапия — эффективный метод предотвращения высоких гипербилирубинемий, достоверно снижающий частоту ЗПК; 2) аналогичен эффект и у детей с задержкой внутриутробного развития; 3) у доношенных детей с ГБН фототерапия не снижает риск высоких гипербилирубинемий и необходимость ЗПК; 4) инфузионная терапия, назначение холестирамина увеличивают эффективность фототерапии; 5) фототерапия не всегда предотвращает развитие билирубиновой энцефалопатии и ядерной желтухи.

Фототерапия сопровождается рядом нежелательных эффектов. Она приводит к снижению в плазме крови детей уровня альбуминов (Ebbesen F., Jacobsen J., 1980), рибофлавина (Cocchi G. et al., 1980), витамина Е. Уровень рибофлавина может снизиться с $4,8 \pm 2,2$ мкг/дл до $3,2 \pm 2,2$ мкг/дл и тем выраженнее, чем дольше фототерапия. Для профилактики этого явления витамин В₂ назначают в процессе фототерапии в суточной дозе 0,5 мг/кг (внутримышечно или через рот). Это предотвращает развитие гиповитаминоза, нарушений тканевого дыхания, анемий. Обсуждается профилактическое применение витамина Е, особенно недоношенным детям, у которых снижение его уровня сохраняется дольше 3 нед. Целесообразность сочетания фототерапии с витамином Е диктуется и тем, что он тормозит образование перекисных соединений и снижает чувствительность мембран эритроцитов к перекисному окислению липидов (Tozzi E. et al., 1989). Люмирубин дает фотосенсибилизирующий эффект, а потому при назначении Sn-протопорфирина фототерапию ограничивают. А. Eidelman, M. Schimmel (1989) считают, что лучше таким детям назначать фототерапию лампами зеленого цвета. С. Romagnoli и соавт. (1988) считают, что глубоко недоношенным детям из-за перечисленных эффектов лучше использовать люминесцирующие лампы зеленого света для фототерапии. М. Maisels (1987) среди нежелательных эффектов фототерапии перечисляет и возможные поломки ДНК; задержку роста в течение 2 нед после фототерапии; снижение в первые дни фототерапии уровня в крови лютеотропного гормона с наименьшим, через 3—4 нед по ее окончании, подъемом концентрации его, так же, как и фолликулостимулирующего гормона.

Осложнениями фототерапии могут быть также перегревание и дегидратация, поэтому введение жидкости любыми путями надо увеличивать на 25% по сравнению с суточной потребностью в ней; жидкий стул зеленого цвета; эритематозная сыпь; изредка возникает своеобразная пигментация кожи — «синдром бронзового ребенка»; анемия из-за повреждения мембран эритроцитов, гипокальциемия; у ребенка с сердечной недостаточностью может развиваться шок; повреждение сетчатки глаз, поэтому ему надо надевать солнцезащитные очки.

Фототерапия противопоказана при тяжелой сердечной недостаточности, смешанных гипербилирубинемиях, когда уровень ДГБ превышает 34,2 мкмоль/л (при любом содержании НБ). Противопоказанием к фототерапии является также врожденная эритроцитарная порфирурия, основным симптомом которой является розовая моча.

И н ф у з и о н н а я т е р а п и я. При ГБН, с учетом проводимой фототерапии, мы вливаем инфузионный раствор (основой является 5% раствор глюкозы, к каждому 100 мл которого добавляем 3 мл 10% раствора кальция глюконата, со 2-х суток по 1 ммоль натрия и хлора, а с 3-х суток и по 1 ммоль калия; скорость вливания — 3—5 капель в минуту): в первые сутки 50 мл/кг, а далее добавляем по 20 мл/кг ежедневно, доводя к 5-му дню жизни до 150 мл/(кг · сут). Это несколько меньшая нагрузка, чем рекомендуют зарубежные авторы (Бибсон С. и др., 1979), но больше, чем суточная потребность в воде здоровых детей. Одновременно назначаем мочегонные. Начиная с 4-х суток из указанного объема жидкости вычитаем количество высасываемого молока и внутривенно вливаем получившийся объем.

От вливания детям с гипербилирубинемиями гемодеза, реополиглюкина мы отказались.

Вливание 5% донорского альбумина или плазмозаменителей предпринимали, исходя из представления о том, что повышение в плазме крови соответствующих макромолекул увеличит связывание НБ и воспрепятствует его попаданию в ткани. Но еще в 60-х годах пришли к заключению о неэффективности такого метода лечения, так как альбумин или коллоидные вещества, содержащиеся в гемодезе или реополиглюкине, вместе с билирубином проникают в интерстициальную жидкость тканей (что может увеличить интенсивность желтухи), а затем возвращаются в кровь. R. Behrman (1979) подчеркивает, что вливание альбумина перед ЗПК опасно, может увеличить риск развития билирубиновой энцефалопатии, так как способствует мобилизации НБ из мест его депонирования (жировая клетчатка) в кровь, приводя к последующему повышению в ней уровня НБ. Кроме того, вливание альбумина, особенно 10% раствора, способствует развитию гиперволемии, что особенно опасно при тяжелых формах ГБН, когда венозное давление и без того повышено (выше 10 см вод. ст.). Наконец, R. Brodersen (1980) отмечает, что препараты альбумина стабилизированы консервантом, который занимает на альбумине места для прочного связывания НБ. Поэтому зарубежные педиатры не применяют ни альбумин, ни плазмозаменители при лечении гипербилирубинемий.

Здесь уместно отметить, что повторные вливания плазмозаменителей, например гемодеза, могут привести к развитию у ребенка тезауризмоза. П. А. Самохин и соавт. (1981), П. А. Самохин, В. А. Романенко (1990) так

характеризуют возникающие патоморфологические изменения: сначала появляется макрофагальная реакция лимфатических узлов («пенистые» клетки), затем присоединяется гигантоклеточная реакция с включениями лекарственного вещества (поливинилпирролидона, основного компонента гемодеза) как в цитоплазме клеток, так и внеклеточно, индуцируя продуктивно-инфильтративное воспаление. Описанный процесс начинает затем распространяться на различные органы, прежде всего на легкие; одновременно происходит истощение функциональных зон в лимфоидных органах, снижаются показатели неспецифической защиты и приобретенного иммунитета.

«Желтуха от материнского молока» описана в начале 60-х годов (Arias I. et al., 1963), но до сих пор во многом является загадочной. Считается, что приблизительно у 50% детей в первые дни жизни появляется желтуха, которая у 40% новорожденных не сопровождается повышением билирубина в крови более 205 мкмоль/л, т. е. является физиологической, транзиторной. Из 10% новорожденных, имеющих повышение билирубина в крови более 205 мкмоль/л, только у 50% удается выяснить причину гипербилирубинемии, а у остальных же она остается неясна. Как правило, это дети на естественном вскармливании. Кроме того, у 1—2% детей после снижения интенсивности или исчезновения физиологической желтухи вновь нарастает желтизна кожных покровов. Дополнительные обследования не позволяют выявить какую-либо причину желтухи. В обоих случаях диагностируют «желтуху от материнского молока». Хотя уровень НБ в сыворотке крови у таких детей и может достигать 257—342 мкмоль/л, но билирубиновой интоксикации, ядерной желтухи не отмечают (Брызгунов И. П., 1989; Auerbach K., Gartner L., 1987; Gartner L., Auerbach K., 1987; Maisels M., 1987). Наиболее эффективный метод лечения (в то же время и диагностический тест) — прекращение на 2—3 дня кормления молоком матери. Желтуха резко снижается по интенсивности или исчезает, а уровень НБ уже через сутки снижается на 85 мкмоль/л и более. Назначение зиксорина или фенobarбитала тоже через 3—4 дня терапии приводит к резкому уменьшению интенсивности «желтухи от материнского молока».

Глава 11. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Кровоизлияния и кровотечения — широко распространенные симптомы различных заболеваний новорожденных. Они развиваются у 2,2% всех детей. Среди новорожденных, нуждающихся в интенсивной терапии, геморрагические расстройства диагностированы в 16% случаев (Woods W. et al., 1979). На секции распространенные геморрагии находят у 40—50% новорожденных, особенно часто у недоношенных. По данным компьютерной томографии, внутрижелудочковые и другие внутрочерепные геморрагии диагностируют у 29% недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1000 г (Volpe J., 1987).

Вместе с тем, по современным представлениям, система гемостаза обеспечивает, с одной стороны, предупреждение и остановку кровотечений, а с другой — сохранение жидкого состояния циркулирующей крови. В связи с возрастными особенностями системы гемостаза новорожденные предрасположены не только к геморрагическим расстройствам, но и к тромбоцитарной болезни. J. Morison в монографии «Патология плода и новорожденного» (1970) писал, что тромбозы у новорожденных, вероятно, более распространены, чем в любом другом периоде жизни человека. Разные авторы на секции при тщательном исследовании диагностировали тромбозы у 3—15% умерших новорожденных (Schmidt B., Zipursky A., 1984), а у детей, имевших прижизненные внутрисосудистые катетеры, даже в 3—59% случаев (Schmidt B., Andrew M., 1988). Сочетание тромбозов и геморрагий типичная черта ДВС-синдрома, который с наибольшей частотой также осложняет различные болезни именно в неонатальном периоде (Шабалов Н. П., 1981, 1988; Баркаган Л. З. и др., 1986; Малаховский Ю. Е. и др., 1987; Buchanan G., 1986; Weiss A., 1988).

Остановка кровотечения в области повреждения сосудистой стенки — чрезвычайно сложный процесс, в котором одновременно участвуют и факторы, способствующие образованию тромба, и факторы, препятствующие его распространению, а также факторы, активирующие и тормозящие систему фибринолиза.

В области повреждения эндотелия сосудов происходит образование тромбоцитарного тромба и коагуляция крови, не распространяющиеся на окружающие участки с неповрежденным эндотелием. Обнаженный коллаген (под эндотелием) активирует адгезию к нему тромбоцитов, из которых сразу же освобождаются заранее накопленные в них вещества — аденозиндифосфат (АДФ) и серотонин. Последние приводят к образованию обратимых агрегатов тромбоцитов и к освобождению из них других факторов, также существовавших в них (фибриногена, фактора Виллебранда, фибронектина) и способствующих образованию уже необратимых агрегатов тромбоцитов. Одновременно из фосфолипидов мембран тромбоцитов происходит освобождение арахидоновой кислоты, из которой образуются ряд метаболитов, одни из которых являются агрегантами: эндоперекиси, фактор, активирующий пластинки, тромбоксан A_2 , а другие — антиагрегантами (простагландины E_2 , F_2 , D_2). Параллельно активируются процессы коагуляции крови, т. е. образования фибринового тромба, чему способст-

вует спазм мелких сосудов в области повреждения, вызванный освобождением из тромбоцитов серотонином и тромбоксаном A_2 . Находящийся в крови тромбин превращает фибриноген в фибрин, покрывающий поврежденный участок поверхности сосуда. На нормальной поверхности эндотелия тромбин не только не способен образовать фибринный тромб, так как инактивируется, образуя комплекс со специальным белком (на поверхности эндотелия) — тромбомодулином, но даже препятствует этому процессу, так как освобождает из эндотелия простациклин, препятствующий адгезии и агрегации тромбоцитов и улучшающий микроциркуляцию. Тромбин быстро исчезает из крови, так как содержащийся в эндотелии эндогенный гепарин активирует антитромбин-III, образующий с тромбином неактивный комплекс. Упомянутый выше комплекс тромбина с тромбомодулином приобретает новое свойство — активировать циркулирующие в крови протеины С и S (синтезированные в печени), которые образуют комплекс, инактивирующий Va и VIIIa факторы и этим прекращающий превращение протромбина в тромбин, а также увеличивающий освобождение тканевого активатора плазминогена, так как тормозит функцию его ингибитора.

Даже краткое перечисление основных факторов свертывающей и антисвертывающей систем крови свидетельствует о чрезвычайной их сложности. Активность практически каждого фактора прямо или косвенно зависит от активности других компонентов этих систем. Дефицит или снижение активности любого фактора этих систем может привести к дисбалансу всего процесса гемостаза.

Особенностями системы гемостаза у здоровых доношенных детей при рождении являются:

- 1) гиперкоагуляция цельной крови на фоне низкого уровня антикоагулянтов, составляющих 40—60% активности крови детей старше года и взрослых (антитромбин-III, гепариновые кофакторы II, V, протеины С и S, α_1 -антитрипсин), и большинства прокоагулянтов — около 40—50% от уровня у взрослых (за исключением I, V, VIII и XIII факторов свертывания крови, уровень которых такой же, как у детей старше года и взрослых), факторов контакта (XII, прекалликреин и высокомолекулярный кининоген), повышенной активности фибринолиза преимущественно за счет активации его по внешнему пути — воздействия тканевых и клеточных киназ, а также форменных элементов (в первые часы жизни) при сравнительно низком уровне плазминогена (50—60% активности по сравнению с детьми старше года и взрослыми) и большом содержании в крови гепарина, растворимых комплексов фибрин-мономеров, а часто и продуктов деградации фибриногена и фибрина;

- 2) нормальное количество тромбоцитов при низкой их способности агрегировать под влиянием АДФ, адреналина и коллагена, тромбина (по сравнению с детьми по окончании неонатального периода) при сохраненной нормальной способности тромбоцитов синтезировать медиаторы агрегации — простагландины;

- 3) повышенная проницаемость, хрупкость и простаглицлиновая активность сосудистой стенки.

Дефицит витамина К (ограниченное его поступление с молоком матери) и низкая белковосинтетическая функция печени обуславливают в первые дни жизни ребенка падение уровня в крови витамин К-зависимых

факторов свертывания крови (II, VII, IX, X, протеины С и S) с минимальными величинами их — 20—40% (от активности в крови взрослых) — на 3—5-й день жизни. Однако для нормального свертывания крови вполне достаточны уровни факторов свертывания, соответствующие 20—30% от нормы у взрослых, т. е. у здоровых доношенных новорожденных опасности кровоточивости лишь из-за снижения коагуляционного звена гемостаза нет. В течение нескольких недель жизни происходит постепенная нивелировка упомянутых особенностей гемостаза.

У детей, родившихся преждевременно, с малой массой тела, особенно у глубоководношенных, а также у детей, развивавшихся внутриутробно на фоне хронической гипоксии, при рождении находят еще более низкие величины активности как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов, факторов контакта, но более активный фибринолиз при более низком уровне пламиногена, а также агрегационной активности тромбоцитов, большую проницаемость и хрупкость сосудистой стенки. Эти дети склонны как к повышенной кровоточивости, так и к тромбозам из-за быстрого истощения фибринолиза и антикоагулянтов в первые же часы и дни жизни.

У детей, родившихся от матерей с различными формами недлительных и нетяжелых токсикозов беременных, имевших острую среднетяжелую асфиксию в родах, полицитемический синдром, при рождении наблюдают гипервязкость, гиперкоагуляцию, гиперагрегабельность тромбоцитов, а отсюда склонность к тромбозам. Значит, особенности состояния системы гемостаза у новорожденных очень тесно зависят от течения перинатального периода, в том числе от фармакотерапии матери.

Выделяют первичные, встречающиеся у клинически здоровых детей, и вторичные (симптоматические) геморрагические расстройства новорожденных (Шабалов Н. П., 1981, 1988).

К первичным относят: геморрагическую болезнь новорожденных (ГрБН), наследственные коагулопатии (гемофилия, афибриногенемия и др), тромбоцитопенические пурпуры (изоиммунная и трансиммунная, наследственные, лекарственные), тромбоцитопатии (наследственные, лекарственные — при терапии матери препаратами, угнетающими адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов).

К вторичным геморрагическим расстройствам относят: ДВС-синдром, коагулопатический синдром печеночного генеза (тяжелые гепатиты) или обусловленный дефицитом витамина К (атрезия желчных путей или другие причины нарушения поступления желчи в кишечник, длительное неадекватное парентальное питание и др.); тромбоцитопении, осложняющие течение инфекций без ДВС-синдрома; тромбоцитопатии медикаментозного генеза.

Пока у нас в стране не введено повсеместное профилактическое введение витамина К всем новорожденным, наиболее частым заболеванием из группы геморрагических расстройств является К-витаминодефицитная ГрБН.

Витамин К — обобщенный термин для группы производных нафтохинона. Различают витамин К₁ — филлохинон, содержащийся в зеленых растениях, овощах, печени, рыбе; витамин К₂ — менахинон, продуцируемый кишечными бактериями, и синтетический витамин К₃ — менадион, его бисульфитное производное — викасол — пока наиболее широко исполь-

зуется в нашей стране; его аналог — витамин К₄ — применяют за рубежом. Витамины К₁ и К₂ — жирорастворимы. Известно несколько разновидностей витамина К₂, содержащих в боковой цепи от 1 до 12 и более изопреновых звеньев (входящих в боковую цепь коэнзима Q₁₀). Синтетический витамин К₃ растворим в воде.

Для всасывания жирорастворимых (естественных) витаминов К необходимо поступление в кишечник жира, желчи, липазы поджелудочной железы. Для всасывания менадиона и викасола эти факторы не нужны. Витамин К₁ всасывается в проксимальных отделах тонкой кишки, а витамины К₂ и К₃ — в толстой. Витамин К концентрируется в печени. Действие парентерально введенного витамина К₁ начинается через 1—2 ч, но геморрагический синдром купируется между 3—6 ч после введения, а нормальный уровень протромбина (у взрослых) достигается через 12—14 ч. При внутривенном введении положительный эффект наступает гораздо раньше. Принятый внутрь витамин К₁ начинает действовать позже — через 6—10 ч, а витамин К₃ — еще позже (через 10—12 ч). Витамин К₃, введенный внутримышечно, начинает действовать через 8—24 ч (Bednarczyk E. et al., 1990). Замедленное развитие эффекта от введения викасола связано не только с его более медленным всасыванием, но и с тем, что наибольший эффект развивается не от самого викасола, а от образующихся из него в печени филохинона (витамин К₁) и менахинона (витамин К₂). Этим превращениям подвергается всего лишь несколько процентов викасола. В то же время Ю. Е. Малаховский и соавт. (1987) наблюдали при ГрБН (самом типичном проявлении К-гиповитаминоза) ликвидацию геморрагического синдрома и нормализацию протромбинового индекса уже через 2—3 ч после внутривенного введения викасола.

В печени филохинон (витамин К₁) и менахинон (витамин К₂) подвергаются превращению в гидрохинон (присоединение двух атомов водорода в присутствии фермента хинонредуктазы, НАДН или НАДФН), а далее в эпоксид, восстанавливаемый эпоксид-редуктазой вновь в витамин К (Weiss A., 1988). В процессе превращения гидрохинона в эпоксид фермент γ -глутамилкарбоксилаза производит карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в белковых цепях II, VII, IX, X факторов свертывания крови, а также протеинов С, S. Значит, витамин К — необходимое звено посттрансляционных изменений ряда белков (всего их восемь, в частности и белка, связывающего в крови и в некоторых тканях кальций). Эти карбоксилированные группы необходимы для связывания названных белков на фосфолипидных поверхностях — неперемного условия свертывания крови в организме (каскадно-матричная схема свертывания крови). При отсутствии карбоксилирования не происходит сшивания на фосфолипидных поверхностях неактивных предшественников II, VII, IX, X факторов свертывания, которые называют PIVKA (Protein induced Vitamin K absense), или, что более правильно — акарбоксии-II, акарбоксии-VII, акарбоксии-IX, акарбоксии-X, так как именно такое название для них рекомендовано в 1977 г Международным комитетом по тромбозу и гемостазу (Weiss A., 1988). Упомянутые белки можно определять различными иммунологическими методиками и обнаружение их указывает на дефицит витамина К. Акарбоксии-II является антагонистом II фактора.

Витамин К плохо проникает через плаценту. В первых опубликован-

ных результатах определения витамина K_1 в пуповинной крови его либо не обнаруживали (Sheater M. et al., 1982), либо находили в очень низкой концентрации по сравнению с материнской — 30:1 (Sheater M. et al., 1986). Однако в исследовании F. Greer и соавт. (1988) витамин K_1 в пуповинной крови был обнаружен в концентрации $1,1 \pm 0,6$ нг/мл, приблизительно сходной с материнской — $1,7 \pm 1,1$ нг/мл. Если принять за норму у взрослых уровень $1,3 \pm 0,6$ нг/мл, а за критерий гиповитаминоза K_1 его содержание в крови меньше, чем 0,5 нг/мл (Mammah-Schendel L., Suttie J., 1986), то, как пишут F. Greer и соавт. (1988), при рождении у здоровых доношенных детей гиповитаминоза K_1 нет. Однако концентрация витамина K_1 в печени новорожденных составляет лишь 25% от концентрации в печени у взрослых (McCarthy P. et al., 1986). Запасов менахинона в печени новорожденных до 14-го дня жизни вообще нет, тогда как у взрослых они достаточно велики (McCarthy P. et al., 1986). При этом надо иметь в виду, с одной стороны, стерильность кишечника ребенка при рождении, а с другой — постепенность заселения бактериальной флорой кишечника после рождения с периодом транзиторного дисбактериоза в первую неделю жизни. Стоит также упомянуть один из основных выводов исследования F. Greer и соавт. (1988) о взаимоотношении обменов витамина K_1 и K_2 у новорожденных: «менахиноны стула не важны в состоянии обмена витамина K_1 новорожденных детей, особенно у детей на грудном вскармливании».

Потребность в витамине K_1 и особенно K_2 точно не установлена, хотя считается что для витамина K_1 она равна 0,5—1 мкг/кг в день (Suttie J., 1985). В женском молоке содержание витамина К гораздо меньше, чем в коровьем, и очень изменчиво, но практически всегда ниже 5 нг/мл (Hagoon Y. et al., 1984; Motohara K. et al., 1984; Van Kries R. et al., 1984). Значит, для покрытия потребностей в витамине K_1 ребенку надо выпивать около литра молока, что в первые дни жизни нереально. Бактериальная же флора, которая способствует синтезу менахинона (*Bacteroides fragilis*, некоторые штаммы *E. coli*), в первые дни и недели жизни еще недостаточно представлена в кишечнике у детей на естественном вскармливании, что и определяет более частое возникновение ГрБН у детей на грудном вскармливании.

Национальный научный совет по питанию и пищевым потребностям США в 1980 г. пришел к заключению, что потребность человека в менахиноне составляет 12 мкг/сут. В исследовании K. Motohara и соавт. (1989) о влиянии добавлений препаратов менахинона (витамин K_2) к питанию здоровых доношенных новорожденных в первые 6 ч жизни показано, что 15 мкг препарата эффективно предотвращают появление акарбоксии-II фактора на 3-й день жизни. Авторы сообщают также, что в молоке японских женщин суммарная концентрация витаминов K_1 и K_2 на 2—4-й день лактации была 18 мкг/л (колебания от 4 до 34 мкг/л).

С первых лет появления методик определения РИВКА II, VII, IX, X предпринимались многочисленные исследования оценки состояния обмена витамина К у новорожденных с их помощью. Если в конце 70-х начале 80-х годов, как правило, акарбоксии-II, VII, IX, X факторов у здоровых доношенных детей либо не обнаруживали (Göbel U. et al., 1977; Van Doorm J. et al., 1977; Cagini P. et al., 1979), либо находили у очень небольшого про-

цента новорожденных — например, A. Shapiro и соавт. (1986) обнаружили из 934 пуповинных проб крови их лишь у 2,3% обследованных. В конце 80-х годов с появлением более совершенных методик упомянутые негативные факторы уже выявляли у 40—76% новорожденных, особенно если обследование проводилось на 5-й день жизни и позднее (Motohara K. et al., 1985; Kries R. et al., 1988; Shinzawa T. et al., 1989).

Таким образом, в настоящее время ясно, что даже если встать на точку зрения об отсутствии убедительных данных за наличие К-гиповитаминоза при рождении у здоровых доношенных детей при гладком течении беременности у матери, то все же есть основания говорить о дефиците витамина К у многих, если не у большинства, детей к середине — концу первой недели жизни (Greer F. et al., 1988; Shinzawa T. et al., 1989).

Акарбоксии-II фактор является антагонистом II фактора (протромбина) (Weiss A., 1988). Следовательно, у значительного количества новорожденных не просто имеет место дефицит активированных факторов коагуляции крови, но выявляется антагонист по крайней мере одного из них.

Следует отметить также, что дефицит витамина К в организме новорожденного ребенка сопровождается и недостаточным карбоксилированием протеинов С и S, являющихся антикоагулянтами (Strickland D., Kessler C., 1987), так как их комплекс способствует инактивации Va и VIIIa факторов коагулирующей системы крови и освобождению тканевого активатора плазминогена из эндотелиальных клеток. У доношенных новорожденных протеин С в плазме крови обнаруживают в концентрации, составляющей 1/3 от таковой у взрослых (Mannucci P., Vigano S., 1982). У новорожденных с СДР уровень протеина С в плазме крови еще ниже, и этот уровень находится в корреляции с уровнем протромбина в крови здоровых и больных детей (Karpatkin M. et al., 1986). Тяжелая наследственная (у гомозиготов) недостаточность протеина С у новорожденных проявляется в виде неонатальной молниеносной пурпуры (Gladson C. et al., 1987), характеризующейся некротическими изменениями кожи и тромбозом мелких сосудов во многих органах, а также в крупных венах (Selignon U. et al., 1984). M. Manco-Johnson и соавт. (1988) доложили об 11 новорожденных и детях первого месяца жизни, у которых на фоне СДР, фето-фетальной трансфузии, диабетической фетопатии, асфиксии развились проявления тромботической болезни (у разных детей были тромбы аорты, почечной вены, мозговых сосудов и др.) без или в сочетании с кожным геморрагическим синдромом. У всех детей уровни протеина С были крайне низкими, адекватными диагнозу гомозиготной недостаточности дефицита протеина С. Семь детей при комплексной терапии выжили, и у всех из них постепенно содержание протеина С в крови нормализовалось. Никто из 11 детей профилактического введения витамина К после рождения не имел. Матери некоторых детей обследованы, уровни протеина С — нормальные. Авторы статьи, правда, пишут, что доказательств дефицита витамина К ни у одного из детей получено не было, но аргументов в пользу этого не приводят. В то же время они ссылаются на многочисленные данные литературы о приобретенных, транзиторных дефицитах протеина С у новорожденных при ДВС-синдроме, сепсисе, тромбозах без ДВС, но не указывают, получали ли эти дети профилактическое введение витамина К.

Комитет по питанию Американской академии педиатрии в 1961 г. рекомендовал назначить всем детям при рождении витамин K_1 в дозе 0,5—1 мг. Путь введения не был указан альтернативно — внутрь или парентерально. В ряде стран предпочитают внутримышечное введение (США и страны Америки, Англия), а в ряде других стран — внутрь (Япония, многие европейские страны). Учитывая это, появилась возможность сравнить эффективность такой разной профилактики и оценить вообще полезность ее в сравнении со странами и регионами, где она вообще не проводилась. Выяснились следующие обстоятельства:

1. Если до введения широкой профилактики частота ГрБН была 0,5—1,0—1,7% (Sutherland J. et al., 1967; Buchanan R., 1986), то на ее фоне P. Dunn (1982) среди 30 000 новорожденных не диагностировал ни одного ее случая (даже при назначении внутрь в первые сутки жизни). Следовательно, полезность такой профилактики не вызывает сомнения.

2. Наряду с классической ГрБН, описаны, особенно в Японии, случаи поздней ГрБН. R. Kries и соавт. (1988), обобщив данные литературы о 69 детях с этим видом кровоточивости, констатировали, что лишь 4 из них получили витамин K_1 при рождении (причем 2 — внутрь).

3. Хотя назначение внутрь витамина K_1 и является эффективным способом профилактики ГрБН, однако подъем активности факторов свертывания крови происходит медленнее и концентрация витамина K_1 в крови гораздо меньше, чем после внутримышечного его введения (Kries R., 1987; Motohara K. et al., 1987). Имеются дети, у которых на 5—7-й день жизни после приема витамина K_1 внутрь в 1-й день жизни все же обнаруживаются PIVKA II, хотя таких детей нет после внутримышечного его введения (Motohara K. et al., 1987; Kries R. et al., 1988).

4. Препараты витаминов K_2 , K_3 , K_4 , назначенные внутрь, с одной стороны, действительно, вызывают подъем уровня в крови витамина K_1 , но с другой — всасывание их у разных детей очень вариабельно, подъем уровня витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит медленнее, чем после приема витамина K_1 , и они не могут обеспечить 100% отсутствие PIVKA через неделю (Motohara K. et al., 1987; Shinzawa T. et al., 1989).

5. Точка зрения Ю. Е. Малаховского и соавт. (1987), что прикладывание к груди сразу после рождения является столь же эффективным способом профилактики ГрБН, как и введение витамина К — оригинальна, но полного подтверждения в литературе пока не имеет. Правда, в исследовании К. Motohara и соавт. (1989) установлено, что имеется обратная взаимосвязь между количеством полученного новорожденным грудного молока и частотой обнаружения акарбоксии-II фактора на 3-й день жизни. Если ребенок высасывает более 500 мл молока, то частота обнаружения неактивного II фактора очень низка. Стимулирующее же влияние на лактацию раннего прикладывания к груди общеизвестно.

Отсюда один простой вывод: всем детям в первые часы после рождения целесообразно назначать витамин К, причем более предпочтителен внутримышечный путь введения, по крайней мере для детей, родившихся при негладком течении беременности у матери (акушерская или отчетливая соматическая патология) или с любыми отклонениями от нормы (кроме желтухи) при рождении.

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН). В настоящее время различают 3 варианта ГрБН: ранняя, классическая, поздняя (Kries R. et al., 1988).

Ранняя ГрБН — развивается в первые сутки жизни — геморрагический синдром на коже и слизистых оболочках, внутричерепные кровоизлияния (без или в сочетании с другими явлениями кровоточивости), кровотечения из пупочной ранки, кишечные кровотечения и др. Частота этой формы болезни очень мала.

Классическая ГрБН: развивается на 2—6-й день жизни: мелена (желудочно-кишечное кровотечение), кожный геморрагический синдром (подкожные гематомы разной величины, несимметричные), пупочные кровотечения, редко внутричерепные геморагии, кровотечения после обрезания.

Поздняя ГрБН развивается после окончания первой недели жизни в течение 3—8 нед: внутричерепные кровоизлияния (у половины детей), кожный геморрагический синдром, мелена. Частота в Японии 1 на 4500 новорожденных (Nakayama K., 1982), ФРГ — 1 на 50 000—100 000 (Kries R. C. et al., 1988).

В основе патогенеза всех трех форм ГрБН лежит дефицит витамина К. Однако при ранней форме К-витаминодефицит обусловлен на последних сроках беременности лекарственной терапией матери (проявление фетотоксичности): применение антикоагулянтов из группы кумарина, противосудорожных препаратов (фенобарбитал, дифенин и др.), антибиотиков (карбенициллин, тетрациклины, цефалоспорины — цефомандол, цефокситин, моксалактам, цефоперазон), сульфаниламидов, ацетилсалициловой кислоты. Факторы, предрасполагающие к классической ГрБН и к тяжелому дефициту витамина К: токсикозы беременных с низким эстрогенным фоном у матери (суточное выделение эстрогенов с мочой менее 10 мг), нерациональное питание беременной женщины (недостаток овощей), болезни печени и желчных путей, дисбактериозы кишечника у матери, недоношенность, задержка внутриутробного развития плода.

При поздней ГрБН естественное вскармливание и отсутствие профилактического назначения витамина К после рождения — ведущие патогенетические факторы дефицита витамина К. Нередко у таких детей обнаруживают и сопутствующие заболевания — различные варианты холестаза, в том числе после перенесенного гепатита, кистозный панкреатит, дисбактериоз, дефицит α_1 -антитрипсина, абеталипопротеинемия, длительное лечение антибиотиками, особенно цефалоспоридами (Kries R. et al., 1988), которые, подобно производным кумарина, тормозят эпоксидредуктазу, т. е. кругооборот витамина К.

E. Bednarczyk и соавт. (1990) в руководстве по педиатрической лекарственной терапии подчеркивают, что если мать незадолго перед родами принимала антикоагулянты или другие лекарства, которые вызывают дефицит витамина К у плода, то через 6—8 ч после первого подкожного или внутримышечного введения фитоменадиона (препарата витамина К₁) необходимо ввести его еще раз, как и при ранней форме ГрБН.

Детям на полном парентеральном питании, а также детям с холестазом витамин К вводят парентерально 1 раз в неделю. Еще раз подчеркнем,

что при ГрБН витамин К надо вводить внутривенно в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида. Осложнениями внутривенного его введения могут быть транзиторная гипотензия, тахикардия, сердечная аритмия.

Применение больших доз витамина К, даже однократное, не только усиливает гемолиз эритроцитов, но и тормозит гемостаз, так как ухудшает активность эпоксидредуктазы и способность печени к образованию гидрохиноновой формы витамина К (Weiss D., 1988).

Профилактика классической и поздней формы ГрБН — подкожное или внутримышечное введение витамина К сразу после рождения. Лишь доношенным детям при ничем не осложненном течении беременности у матери препараты витамина К можно дать внутрь однократно в дозе 3 мг. Постнатальная профилактика ранней формы ГрБН не всегда достигает эффекта, хотя детям из группы риска при ее развитии, несомненно, надо ввести парентерально (лучше внутривенно) витамин К в первые же минуты жизни в родовой комнате. Однако более эффективно беременной женщине, имеющей факторы риска развития К-гиповитаминоза у плода, назначать внутрь витамин К либо по 10 мг последние 2 мес беременности, либо по 20 мг последние 2 нед беременности (Delbay M. et al., 1982). Это приводит к убедительному улучшению К-витаминного статуса таких новорожденных (Kries R. et al., 1988).

Общая терапия. Обильное или рецидивирующее кишечное кровотечение требует гемотрансфузии и свежей гепаринизированной крови (10—15 мл/кг) или вливания плазмы (в той же дозе). Гемостатическое действие свежей крови гораздо лучше, чем консервированной. Хороший гемостатический эффект возникает от вливания концентрата протромбинового комплекса PPSB, который содержит в 6—10 раз большие уровни протромбина (P), проконвертина (P), IX (B) и X (S) факторов, чем плазма здоровых доноров. Этот препарат назначают в дозе 15—30 ЕД/кг. Внутривенная инфузия крови или плазмы необходима не только для остановки кровотечения, но и для профилактики постгеморрагического шока, который может возникнуть у новорожденных после острой потери 10—15% ОЦК, составляющего у них около 85 мл/кг.

При кровоточивости у больного гемофилией А показано вливание криопреципитата по 20—25 ЕД/кг (при тяжелых кровотечениях 50—60 ЕД/кг) (Баркаган З. С., 1988). Учитывая короткий период полуэлиминации VIII фактора (около 6—8 ч), вливания повторяют до стойкой остановки кровотечения каждые 8 ч. При гемофилии В вводят PPSB или плазму в указанных выше дозах.

Лекарственные средства, применяемые для местной гемостатической терапии. Названная терапия — необходимое звено в лечении геморрагий. При кровотечении из остатка пуповины необходимы перевязка ниже места кровотечения, накладывание тампонов с гемостатической губкой или тромбином на кровоточащую рану или на поврежденный участок кожи.

При внутричерепных кровоизлияниях показано охлаждение головы, лучше с помощью специальных аппаратов «Холод». При мелене назначают внутрь раствор тромбина, адроксона и эпсилон-аминокaproновой кислоты. Тромбин переводит фибриноген в фибрин;

ϵ -аминокапроновая кислота способствует сохранению его активности, так как является ингибитором фибринолиза (блокируя активаторы плазминогена и превращение его в плазмин); адроксон понижает проницаемость сосудистой стенки и повышает агрегацию тромбоцитов, так как активирует адренорецепторы на поверхности их мембран.

Ампулу сухого тромбина (0,01 г) растворяют в 50 мл 5% раствора ϵ -аминокапроновой кислоты, добавляя 1 мл 0,025% раствора адроксона. Полученный раствор дают по чайной ложке 3—4 раза в день. Детей с меленой кормят сцеженным, охлажденным до комнатной температуры грудным молоком.

При начинающемся отечно-геморрагическом синдроме легких хороший эффект дает ДППД в воздухоносных путях (по системе Грегори либо Мартина-Буйера и др.).

Если ГрБН у клинически здоровых новорожденных не осложнена, то других лечебных мероприятий, кроме названных, обычно не нужно.

Тромбоцитопенические пурпур, тромбоцитопатии. При иммунопатологических пурпурах детей кормят донорским грудным или пастеризованным материнским молоком в течение 2 нед, а затем начинают прикладывать к груди, контролируя количество тромбоцитов в периферической крови ребенка.

При обильной кожной пурпуре, особенно сочетающейся с кровоточивостью слизистых оболочек, новорожденным показаны внутривенные вливания 5% раствора ϵ -аминокапроновой кислоты (в тех же дозах, что и внутрь), глюкокортикоиды. Глюкокортикоиды тормозят патологические процессы, приводящие к повреждению сосудистой стенки, к тому же они тормозят образование серотонина, гистамина, активирование системы кининов и образование простагландинов, т. е. эндогенных факторов, повышающих проницаемость сосудистой стенки. В связи с этим уменьшается процесс экссудации. Однако к назначению глюкокортикоидов надо относиться осторожно, так как они могут уменьшить и образование тромбосанов в тромбоцитах, что затормозит процесс их агрегации. Поэтому в настоящее время считается, что более рационально начать лечение у детей с транссимунной тромбоцитопенической пурпурой (причиной тромбоцитопении являются материнские антитромбоцитарные антитела, поступившие трансплацентарно к ребенку при наличии у матери идиопатической тромбоцитопенической пурпуры или системной красной волчанки) и тромбоцитопенией ниже 30 000 в 1 мкл с внутривенного переливания и м м у н о г л о б у л и н а G в дозе 1 г/кг и повторением инфузии через день (Blanchette V., Zipursky A., 1988). Лишь при неэффективности этого мероприятия прибегают к ЗПК и назначению преднизолона внутри в дозе 4 мг/(кг · сут), дозу быстро снижают при подъеме количества тромбоцитов до 50 000 в 1 мкл (Blanchette V., Zipursky A., 1988). Тромбоцитопения же может сохраняться в течение 2—3 мес.

При изоиммунных пурпурах переливание тромбоцитной массы малоэффективно, так как подавляющее большинство доноров имеют PLA₁ антиген, антитела к которому, полученные ребенком от матери, и вызвали пурпуру. Появились сообщения об успешном лечении тяжелых форм изоиммунной пурпуры тромбоцитной массой, полученной от матери, или ЗПК (материнской) при условии ее совместимости по АВО и резус-антигенам

эритроцитов. Преднизолонотерапия при этом варианте тромбоцитопенической пурпуры неэффективна, но все же как гемостатическое средство ее от отчаяния назначают (преднизолон в дозе 2 мг/(кг · сут) только на несколько дней). Описаны больные и с положительным результатом от внутривенного введения иммуноглобулина G (Derycke M. et al., 1985). В настоящее время все большее внимание уделяют возможностям антенатальной диагностики и терапии нарушений гемостаза, особенно в семьях, в которых один ребенок имел неонатальную изоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, поскольку вероятность заболеть ею следующего ребенка — 75% (Shulman N., Jordan J., 1982). У 10—30% больных новорожденных диагностируют внутричерепные кровоизлияния (Muller I. et al., 1985; Bussel J., 1988), 25% которых начинаются внутриутробно (Bussel J., 1988). J. Bussel и соавт. (1988) рекомендуют обследовать матерей начиная с 20—22 нед беременности на PLA₁ антитела (конечно, если мать уже имеет одного ребенка с изоиммунной тромбоцитопенической пурпурой). При наличии таких антител необходимо пунктировать пупочную вену (через переднюю стенку живота матери под контролем ультразвука) и определить количество тромбоцитов в крови плода. Если это количество менее 30 000 в/мкл, то целесообразно еженедельно внутривенно вливать плоду иммуноглобулин G в дозе 1 г/кг (медленно капельно в изотоническом растворе натрия хлорида в течение 4—7 ч). Если количество тромбоцитов не увеличивается, то показано введение матери дексаметазона в дозе 5 мг через день. На 38—39-й неделе беременности необходимо кесарево сечение, ибо обычно роды для такого плода травматичны. Из 7 леченных таким образом детей ни у одного не было тяжелой тромбоцитопении и внутричерепных кровоизлияний.

При обильных, неуправляемых современной терапией кровотечениях у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой начали применять десмопрессин. Десмопрессин — синтетический аналог вазопрессина, способный (при внутривенном введении повысить в крови уровни фактора Виллебранда и VIII фактора свертывающей системы крови. Обычно его назначают при гемофилии А и при умеренной тяжести болезни Виллебранда (Moorose R., Hoyer L., 1986). N. Kobrinsky, H. Tulloch (1988) применили сочетание внутривенного введения десмопрессина в дозе 10 мкг/м² с эпсилон-аминокапроновой кислотой в дозе 1500 мг/м² 3 раза в день (последнюю можно давать и внутрь). У всех детей кровоточивость прекратилась, хотя количество тромбоцитов в крови и не изменилось. Опыта использования десмопрессина у новорожденных пока нет.

Если у больного с выраженной кровоточивостью количество тромбоцитов в периферической крови $10 \cdot 10^9$ или менее, то показано внутривенное вливание одной дозы тромбоцитарной массы (1 доза — 30—50 мл концентрата тромбоцитов, содержащего от 0,5 до $1,5 \cdot 10^{11}$ тромбоцитов, т. е. 70—80% их содержания в 450 мл свежей крови).

Спленэктомия у новорожденных с тромбоцитопеническими пурпурами неэффективна.

Если у больного с тромбоцитопенической пурпурой имеется лишь кожный геморрагический синдром и количество тромбоцитов в крови более 35 000 в 1 мкл, то ему назначают комплекс фармакологических средств, подавляющих фибринолиз и активирующих агрегацию тромбоцитов. Преж-

де всего — внутрь ингибитор фибринолиза ϵ -аминокапроновую кислоту — в однократной дозе 0,05 г/кг, повторяя ее 4 раза в день. Внутримышечно — адроксон, повышающий адгезию и агрегацию тромбоцитов, по 0,5 мл 0,025% раствора 1 раз в день. Одновременно таким детям рекомендуют назначать рутин, снижающий проницаемость сосудов, по 0,005—0,01 г внутрь 3 раза в день, а также этамзилат (дицинон), который давно используют для ограничения капиллярных (!) кровотечений. Его введение не сопровождается возникновением каких-либо токсических эффектов, не вызывает он и венозных тромбов.

Отмечено, что дицинон увеличивает адгезию тромбоцитов, так как он ингибирует эффект простаглицина (Volpe J., 1989) — снижает его влияние на агрегацию тромбоцитов. Кроме того, он уплотняет базальную мембрану капилляров, так как увеличивает полимеризацию гиалуроновой кислоты в межклеточном веществе. Допускают и его нормализующее влияние на мозговую кровоток (Ment L. et al., 1984).

Обычно его назначают внутрь по 0,05 г 3 раза в день, но из желудочно-кишечного тракта он всасывается медленно, поэтому для получения быстрого эффекта его вводят внутримышечно (по 1 мл 12,5% раствора). Гемостаз при этом улучшается через 5—15 мин.

M. Morgan и соавт. (1981) применили этамзилат (12,5 мг/кг) внутримышечно для профилактики внутримозговых геморрагий. Они вводили его новорожденным в течение первых 2 ч жизни, а затем с 6-часовыми промежутками в течение 4 дней. Это снизило число детей с перивентрикулярными геморрагиями (18 из 35 в контрольной группе и 9 из 35 в группе с этамзилатом), но не летальность среди них.

В последующих работах (Cooke R., Morgan M., 1984; Benson J. et al., 1986) этот эффект этамзилата (дицинона) был подтвержден. В частности, доложено о рандомизированных двух группах недоношенных, 1-й из которых не вводили, а 2-й вводили этамзилат. Во 2-й группе общая частота внутрижелудочковых кровоизлияний была в полтора раза ниже (24% в сравнении с 36% в 1-й), а тяжелых — в 2 раза меньше (5% против 10% в 1-й). Количество детей в 1-й группе 168, а во 2-й — 162 недоношенных ребенка.

Учитывая хорошее проникновение через плаценту, этамзилат можно назначать матери для профилактики возникновения и уменьшения тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных (Harrison R., Matthews T., 1984).

Следует подчеркнуть, что роль нарушений гемостаза в генезе внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных не вполне ясна, хотя ряд авторов находили у недоношенных с этой патологией низкую активность фибринолиза из-за резкого снижения уровня плазминогена, но в то же время у них обнаруживали и низкую активность тромбоцитов. Однако попытка профилактического применения свежезамороженной плазмы для предотвращения внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных в рандомизированном испытании не привела к положительному эффекту (Turner T. et al., 1981; Tyson J. E., 1992). Противоречивы и результаты профилактического назначения фенобарбитала, индометацина для предупреждения внутрижелудочковых кровоизлияний (Tyson J. E., 1992). Поэтому в настоящее время все большее внимание привлекает изучение роли

тромбоцитарных дисфункций в патогенезе геморрагии у новорожденных и особенно недоношенных.

В исследованиях, проведенных на нашей кафедре, показано, что у здоровых доношенных новорожденных на протяжении всего неонатального периода отмечалась более низкая агрегационная активность тромбоцитов на АДФ, коллаген, тромбин, адреналин в сравнении с детьми более старшего возраста и взрослыми, хотя способность тромбоцитов синтезировать простагландины была одинаковой (Болотина Е. Д. и др., 1985; Шабалов Н. П. и др., 1986, 1992; Дюков Э. В., Попов Ю. Г., 1988; Чумакова Г. Н., Вебер И. Н., 1988). Особенно низка функциональная активность тромбоцитов (ФАТ) у недоношенных (Вебер И. Н. и др., 1988). При этом у недоношенных детей с внутрижелудочковыми и другими внутричерепными геморрагиями ФАТ была еще более угнетена. Анализируя данные историй родов, Г. Н. Чумакова и И. Н. Вебер обратили внимание на то, что у детей, родившихся от матерей, которым в родах назначали 3 и более тромбоцитарных ингибитора, ФАТ была статистически достоверно ниже, чем в группе новорожденных, матери которых их не получали или лечились лишь одним тромбоцитарным ингибитором. В 1-й группе детей геморрагические расстройства встречались в 1,5—2 раза чаще.

Приводим классификацию лекарственных препаратов — тромбоцитарных ингибиторов, угнетающих ФАТ (Packham M., Mustard J., 1980).

Лекарственные средства

I. Влияющие на каскад арахидоновой кислоты в тромбоцитах:

1) ингибиторы фосфолипазы A_2 — гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон;

2) ингибиторы циклооксигеназы — нестероидные противовоспалительные средства (бензидамин, меклофенамвая кислота, мефенамовая кислота, флюфенамовая кислота, напроксен, бутадиион, амидопирин, индометацин, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота), парацетамол (ацетаминофен), сульфинпиразон (антуран);

3) ингибиторы тромбоксансинтетазы — никотиновая кислота, бензидамин, буримаид, имидазол, простацклин.

II. Влияющие на уровень цАМФ в тромбоцитах:

1) ингибиторы фосфодиэстеразы — дипиридамола, теофиллин, папаверин, цилостамид;

2) активаторы аденилатциклазы — простагландины A_1 , E_2 , D_2 I_2 ;

III. Ингибирующие образование и действие тромбина: гепарин.

IV. Медикаменты, механизм действия которых пока неясен:

1) антилипемические препараты (клофибрат, галофенат и др.);

2) тиклопидин;

3) антиоксиданты (витамины Е, К, диметилсульфоксид и др.);

4) флавоноиды (кверцетин, фенидон, силубин и др.);

5) β -адреноблокаторы (анаприлин и др.);

6) антагонисты кальция (верапамил, фенигидин, коринфар и др.);

7) пенициллины (особенно карбенициллин);

8) антигистаминные (димедрол и др.);

9) фуросемид;

10) нитрофураны (фурагин и др.);

11) нитроглицерин, натрия нитропруссид;

12) аминазин (хлорпромазин) и др.

Мы убеждены в том, что обильная лекарственная терапия матери мо-

жет быть одним из факторов риска повышенной кровоточивости у новорожденного.

Обратим внимание на одно обстоятельство: в диссертационном исследовании Г. Н. Чумаковой (1987) выявлена наследственная тромбоцитопатия у 4 из 92 обследованных ею доношенных детей с асфиксией, а И. Н. Вебер (1988) — у 5 из 98 обследованных недоношенных детей. Матери этих детей на протяжении ряда лет страдали повышенной кровоточивостью (периодические экхимозы, носовые кровотечения, длительные менструации и др.) и имели при обследовании те же, что и их дети, дефекты функции тромбоцитов. По данным литературы, частота наследственных тромбоцитопатий в популяции доходит до 5% (Иванова Н. С. и др., 1987; Ten Cate S., 1978). Наследственные тромбоцитопатии — типичный геморрагический диатез, при котором дефект ФАТ выявляется в виде кровоточивости лишь при провоцирующих влияниях внешней среды (инфекции, чрезмерная инсоляция, гиповитаминозы и другие дефекты питания, назначение лекарственных веществ, охлаждение и др.). Каких-либо чрезмерных кровопотерь у обследованных в нашей клинике женщин с тромбоцитопатиями не было, ибо компенсаторные реакции гемостаза беременной в родах, направленные на остановку кровотечения из раны матки после отделения плаценты, перекрывали наследственный дефект ФАТ тромбоцитов. Однако если таким женщинам назначают несколько тромбоцитарных ингибиторов, то у них возникает кровоточивость и в родах (Макацария А. Д., Мищенко А. П., 1986). У детей же, имеющих наследственную тромбоцитопатию, под влиянием как перинатальной гипоксии, так и лекарственной терапии повышенная кровоточивость возникала. Отсюда простое следствие: при поступлении роженицы в акушерский стационар необходимо собрать анамнез, и если у женщины в течение ряда лет была рецидивирующая кровоточивость сосудисто-тромбоцитарного типа (кожный геморрагический синдром, кровотечения из слизистых оболочек), то оптимально исследовать ФАТ; если такой возможности нет, то постараться ограничить назначение тромбоцитарных ингибиторов, а ребенку сразу после рождения назначить препараты, стимулирующие ФАТ.

ФАТ улучшают адроксон, дицинон, ϵ -аминокапроновая кислота, кальция пантотенат. При этом, если минимальные проявления кровоточивости были у матери в родах или ребенок родился в тяжелой асфиксии, глубоко-недоношенным, то целесообразно стимуляторы ФАТ вводить внутривенно. И. Н. Вебер изучила ФАТ у недоношенных после внутривенного введения этамзилата в дозе 12,5 мг/кг. Через час после введения отмечалось увеличение параметров АДФ-, коллаген-, адреналин-агрегации, а также синтеза простагландинов (судя по уровню образования малонового диальдегида тромбоцитами в процессе их АДФ-агрегации).

При вторичном геморрагическом синдроме, т. е. при кровоточивости у «больных» детей, основным в лечении является устранение причинного фактора или, по крайней мере, активная, рациональная терапия, направленная на основные патогенетические механизмы, приведшие к геморрагии. Речь идет о борьбе с инфекцией, гипоксией, патологическим ацидозом, артериальной гипотензией.

При гемостатической терапии следует учесть, что нарушения гемостаза у таких детей — комплексные, поэтому лечение должно быть многогран-

ным. Этим детям необходимо введение препаратов витамина К, при тяжелом геморрагическом синдроме — переливание свежей гепаринизированной крови. Этой терапии достаточно при коагулопатиях печеночного генеза или локальных кровоизлияниях без ДВС. При тромбоцитопениях без ДВС тактика лечения такая же, как и у здоровых детей с тромбоцитопенической пурпурой.

ДВС-синдром. ДВС — опасная для жизни новорожденного ребенка патология. Он нередко возникает на фоне сепсиса, некротизирующего энтероколита, шока (в том числе инфекционного, асфиксического); может быть следствием попадания амниотической жидкости, плацентарного тромбoplastина в кровоток ребенка. Провоцируют ДВС генерализованная или локальная активация механизмов свертывающей системы крови, а также снижение активности противосвертывающей системы крови и фибринолиза (Самсыгина Г. А., Выхристюк О. Ф., 1989). Повреждение эндотелия сосудов (гипоксией, микробными токсинами и пр.) снижает активность факторов, инактивирующих тромбин (тромбомодулина, гепарина, активирующего антитромбин-III), ограничивается образование комплекса тромбина с тромбомодулином, а в результате уменьшается активация антикоагулянтных протеинов С и S. В итоге возрастает активность тромбина, который способствует образованию фибрина, использованию прокоагулянтов, агрегации тромбоцитов, тромбоцитопении. Это и является причиной одновременного возникновения и тромбоза, и кровоточивости. У разных больных степень этих нарушений может быть неодинаковой. Если потребление прокоагулянтов и тромбоцитов меньше их продукции, то речь идет о компенсированной, часто невыявляемой форме ДВС. Если же потребление названных факторов больше их продукции, то возникает декомпенсированная форма ДВС разной степени тяжести. У детей появляются множественные петехии, нередко сливающиеся друг с другом, кровоизлияния на месте инъекций, тяжелые кровотечения из желудочно-кишечного тракта.

Лечение при ДВС должно состоять из: а) восстановления или улучшения функции сосудистой стенки, поврежденной гипоксией; б) предупреждения и устранения образования фибринных и тромбоцитарных тромбов.

Для этой цели необходима борьба с гипоксией, гипоксемией: устранение нарушенной проходимости дыхательных путей, кислородотерапия и пр., корректирование патологического ацидоза, гипотензии, сердечной недостаточности, измененных реологических свойств крови, профилактика и устранение инфекции.

Целесообразно парентеральное введение витамина К, ибо трудно быть уверенным в отсутствии у новорожденного сосуществования ДВС-синдрома и К-авитаминоза (Пирсон Г. А., 1989; Buchanan G., 1986; Weiss A., 1988), что в силу изложенного выше может привести к снижению активности антисвертывающей системы (протеины С и S), а значит — усилению внутрисосудистого тромбообразования.

Общепринято в настоящее время, что свежезамороженная плазма — высокоэффективное патогенетическое средство лечения при ДВС-синдроме (Баркаган З. С., 1988; Weiss A., 1988, и др.). Начальная доза 10—15 мл/кг, но нередко приходится повторять введение 2—3 раза в сутки

в зависимости от клинической картины и динамики активности факторов свертывания в крови больного. Н. И. Бураковский (1989) у детей первого года жизни при ДВС-синдроме, связанном с острой кишечной инфекцией, с успехом применил свежезамороженную плазму, вводя ее от 1 до 5 раз в сутки по 10 мл/кг. Автор отметил более быструю нормализацию гемостазиограммы у детей и их состояния.

При выраженной тромбоцитопении (менее 10 000 в 1 мкл) показаны также переливания тромбоцитарной массы (2 ЕД), назначение препаратов, улучшающих микроциркуляцию и уменьшающих агрегацию тромбоцитов (ксантинола никотинат, пирацетам, дипиридамол, витамин Е и др.).

Из средств, предотвращающих образование фибриновых тромбов, в основном применяют гепарин, а для профилактики повышенной агрегации тромбоцитов — дипиридамол, ксантинола никотинат.

Гепарин — объединяющее название группы кислых мукополисахаридов, представляющих собой полимеры, состоящие из разного числа мономеров. Сами мономеры отличаются друг от друга по числу входящих в них компонентов (глюкозамина, глюкуроновой кислоты) и особенно остатков серной кислоты, придающих отрицательный заряд молекуле. Этот заряд имеет решающее значение для тормозящего влияния гепарина на систему гемокоагуляции, а также на агрегацию и адгезию тромбоцитов. Введение основных веществ (протамина, толуидинового синего) немедленно устраняет антикоагулянтный эффект гепарина, что используют для ликвидации последствий его передозировки.

Гепарины вызывают большое число разнообразных эффектов, влияя на активность многих белков, клеток и пр., образуя комплексы с разными неорганическими ионами (особенно с кальцием), биогенными аминами (катехоламинами, гистамином, серотонином и пр.), основными протеинами, белками плазмы крови и пр. Обнаружено, что они изменяют активность многих ферментов (более 50), в частности липопротеиновой липазы (увеличивая при этом содержание в крови свободных жирных кислот), ДНК-полимеразы и пр. (Jaques L., 1985).

Введенные извне гепарины взаимодействуют с рецепторами для эндогенных гепаринов на поверхности эндотелиальных клеток, придавая ей больший, чем в норме, отрицательный заряд (так как у экзогенных гепаринов он больше, чем у эндогенных гепаринов). Концентрация гепаринов в эндотелии оказывается в 1000 раз выше, чем в плазме крови. Гепарины сорбируются и на поверхности клеток крови. В итоге снижаются процессы агрегации и адгезии тромбоцитов, образование тромбоцитарных тромбов. Антикоагулянтные эффекты гепаринов являются следствием активации ими антитромбина-III. Примерно 1/3 коммерческого гепарина образует комплекс с этим фактором, и только эта фракция и вызывает эффект. Активированный антитромбин-III тормозит сериновые протеазы (образуя с ними неактивные комплексы): тромбин, VII, IX, X, XI, XII и XIII факторы свертывающей системы крови. Кроме того, он тормозит плазмин, урокиназу, калликреин. Гепарины активируют макрофаги, миграцию В-лимфоцитов, угнетают В- и Т-лимфоциты, тормозят систему комплемента.

Введение гепаринов предотвращает и снижает образование как фиб-

ринных, так и тромбоцитарных тромбов. Длительная его инфузия ликвидирует тромб в больших сосудах (почечных, бедренных, легочных).

В настоящее время гепарин обычно вводят внутривенно капельно для создания постоянной концентрации его в крови. Еще раз подчеркнем, что из-за истощения системы антикоагулянтов при ДВС (с резким снижением в крови уровней антитромбина-III, протеинов С и S) к введению гепарина приступают только после переливания свежезамороженной плазмы. В отношении дозировок гепарина при ДВС-синдроме единства в литературе нет. При болезнях с высоким риском ДВС (сепсис, шок, некротизирующий энтероколит и пр.) многие авторы, опираясь на результаты положительных лабораторных тестов (этаноловый, протаминсульфатный, обнаружение в крови высокого уровня продуктов деградации фибриногена и фибрина, растворимых мономеров фибрина, тромбоцитопения и др.), считают целесообразным назначать гепарин в дозах 5—10—15 ЕД/(кг · ч) (Bednarczyk E. et al., 1990). Однако убедительных доказательств пользы такой терапии нет, и большинство исследователей от нее отказываются (Баркаган З. С., 1988; Шабалов Н. П., 1988; Пирсон Г. А., 1989; Weiss A., 1988). С помощью убедительных клинических и вспомогательных методов показано, что гепарин следует назначать при тромбозах в гораздо больших дозах — 25 ЕД/(кг · ч) и более. Например, М. Мансо-Johnson и соавт. (1988) для борьбы с тромбозами у новорожденных с успехом использовали такую схему: начальная доза 25—35 ЕД/(кг · ч) в течение 7—14 дней.

Антикоагулянтное действие введенного внутривенно гепарина начинается почти немедленно и продолжается 2—6 ч, максимальный эффект — в конце 1-го, начале 2-го часа после введения. Гепарин обнаруживают не только в крови, но и в различных тканях, наибольшее количество в легких, где он депонируется в легочных макрофагах. Инактивация гепарина происходит под влиянием гепариназы (в печени, почках) и антигепаринового фактора тромбоцитов (PF 4). 25—50% введенного гепарина выводится почками как в неизменном виде, так и в виде деполимеризованных фрагментов. С молоком гепарин не экскретируется.

М. McDonald и соавт. (1981) сравнили период полувыведения гепарина из плазмы крови и его клиренс у взрослых людей и недоношенных новорожденных детей. Авторы обнаружили, что у взрослых период полувыведения гепарина больше (63,3 мин), чем у недоношенных (35,5—41,6 мин), т. е. у новорожденных детей он скорее исчезает из крови и организма, о последнем свидетельствует и больший его клиренс: 1,37—1,88 мл/(кг · мин) у недоношенных по сравнению с 0,43 мл/(кг · мин) у взрослых. Эта работа подтверждает и ранее существовавшее представление о равной и даже более высокой скорости элиминации гепарина из организма новорожденных, особенно в состоянии гипоксии и ацидоза, так как в условиях ацидоза скорость инактивации гепарина возрастает.

Гепаринотерапию проводят, контролируя состояние свертывания крови (протромбиновое, тромбиновое и частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов, этаноловый тест). Если время свертывания венозной крови возрастает до 20—25 мин, то дозу гепарина необходимо снизить вдвое. Одновременно с этим надо перелить свежезамороженную плазму как источник факторов свертывания крови. Вообще оптимальная доза гепарина для разных больных может очень широко варьировать, за-

вися от состояния функции почек и печени, причины, приведшей к ДВС-синдрому и пр., т. е. успешность гепаринотерапии определяется индивидуализацией дозы в зависимости от искусства врача.

Осложнения гепаринотерапии прежде всего возникают либо из-за введения высоких доз, либо из-за кумуляции препарата при длительном курсе, а также при индивидуально повышенной чувствительности к препарату. У новорожденных основным признаком передозировки гепарина является усиление геморрагического синдрома. При этом надо иметь в виду, что *in vivo* (в отличие от *in vitro*) гепарин в начале его применения (на 2—4-й день) может вызвать тромбоцитопению у 24—31% взрослых (Packman M., Mustard J., 1980). Это так называемый первый тип гепариновой тромбоцитопении, он связан, как полагают, с задержкой тромбоцитов в местах их депонирования в организме. Введением основных растворов (толуидинового синего, протамина) эту тромбоцитопению можно немедленно устранить. Второй тип тромбоцитопении возникает обычно на 6—12-й день лечения гепарином. Его рассматривают как результат образования антигепариновых антител (IgG, M), приводящих одновременно и к агрегации тромбоцитов (нарушая микроциркуляцию), и к снижению коагуляционных свойств крови. Чаще эта форма тромбоцитопении возникает от введения свиных препаратов гепарина, чем от бычьих. Поскольку у новорожденных образование антител происходит медленно и менее активно, то второй тип тромбоцитопений от назначения гепарина у них возникает редко. Все же при длительном введении гепарина его отмену рекомендуют производить, постепенно (за 1—2 дня) снижая дозы и на фоне ингибиторов агрегации тромбоцитов (дипиридамол, аскорбиновая кислота).

У детей более старшего возраста и взрослых могут развиваться аллергические реакции (лихорадка, кожные сыпи, ринит, конъюнктивит, слезотечение, боли в суставах, чувство жжения в стопах и др.), нарушения функции почек (гиперкалиемия и др.), остеопорозы, гипоальдостеронизм. Еще раз подчеркнем, что избыточные дозы — основная причина осложнений гепаринотерапии, другая — нерегулярное, с большими промежутками, введение препарата, а также недостаточный мониторинг за эффектами терапии у конкретного больного.

Усиление геморрагического синдрома на фоне избыточной гепаринотерапии (возникновение массивных экхимозов, гематом, появление массивной гематурии) служит показанием к применению антагонистов гепарина. Основным из них является протамин сульфат. Его в виде 1% раствора вводят внутривенно капельно в изотоническом растворе натрия хлорида. Доза препарата — 1 мг на 1 мг (т. е. на 100 ЕД) гепарина, введенного 30—60 мин тому назад. Если после введения гепарина прошло больше времени, то дозу протамина надо уменьшить, так как произошла уже элиминация существенной доли введенного количества гепарина. При необходимости протамина сульфат можно вводить повторно. Антагонистом гепарина является толуидиновый синий, вводимый внутривенно в однократной дозе 1—2 мг/кг, разведенной в изотоническом растворе натрия хлорида.

Вновь подчеркнем, что назначению гепарина при ДВС должно предшествовать и постоянно проводиться лечение, направленное на устранение причин, вызвавших названную патологию. Один гепарин не способен

ликвидировать нарушения свертывания крови. Неэффективен он и в период I и II стадий развития ДВС-синдрома у новорожденных, особенно в дозах 10—15 ЕД/(кг · ч) и выше. Это может быть связано с упомянутым выше явлением гиперкоагуляции, развивающимся после отмены гепарина.

Здесь следует напомнить наблюдение Г. А. Самсыгиной, О. Ф. Выхристюк (1989), отметивших, что при синдроме ДВС у новорожденных с гнойно-воспалительными заболеваниями имеют место нормальное содержание гепарина в крови и повышение ее антикоагулянтной активности, но угнетение фибринолитической активности, что и способствует образованию тромбов. Авторы высказали сомнение в необходимости назначать этим детям гепарин и отдают предпочтение введению им средств, активирующих фибринолиз (никотиновая кислота, ксантинола никотинат — компламин).

Если невозможно устранить первопричину развития ДВС-синдрома, то ряд авторов (Gottuso M. et al., 1976; Odievre M. et al., 1976; Ishikawa A. et al., 1979, и др.) считают, что с точки зрения профилактики и устранения ДВС полезны замененные переливания свежей гепаринизированной крови. Положительный эффект таких трансфузий может быть обусловлен комплексным эффектом: удалением продуктов деградации фибриногена и фибрина, которые способны нарушать функцию сосудистой стенки и гемокоагуляцию, угнетать адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов; удалением поврежденных эритроцитов, улучшением реологических свойств крови, уменьшением тканевой гипоксии, сорбированием и удалением токсических метаболитов, образующихся в тканях при гипоксии, и микробных токсинов.

М. Уиллоуби (1981) предвещает описание тактики лечения при ДВС-синдроме следующими очень резонными соображениями: «Прежде чем выбрать способ лечения — обычно гепарин, необходимо рассмотреть следующее: 1) создает ли ДВС опасность для больного из-за прогрессирующего тромбоза или неконтролируемого кровотечения? 2) продолжается ДВС или уже прекратился? 3) страдает ли больной заболеванием, от которого можно выздороветь, если он будет защищен от последствий ДВС? Не всегда легко ответить на эти вопросы, но они требуют обсуждения в каждом отдельном случае».

Гепарин назначают недоношенным новорожденным, получающим для парентерального питания интралипид (2 г/(кг · сут)), так как он повышает активность липопротеиновой липазы и этим способствует утилизации жирных кислот. Введение его в дозе от 24 до 137,3 ЕД/день не нарушает связывания билирубина с белками крови (Weiss A., 1988).

Д и п и р и д а м о л относится к числу препаратов, которые нарушают агрегацию и адгезию тромбоцитов. Это является следствием угнетения им механизма обратного захвата аденозина эндотелиальными клетками и эритроцитами из крови, что повышает в ней концентрацию этого вещества, являющегося антагонистом АДФ — активного эндогенного агреганта. Кроме того, дипиридамо́л потенцирует активность эндогенного антиагрегационного фактора — простациклина.

Назначают дипиридамо́л новорожденным внутрь, в суточной дозе 5 мг/кг, разделенной на 2—3 приема. Это способствует антикоагулянтному эффекту гепарина, позволяет снизить его дозу и предотвратить возникновение геморрагических осложнений. Сам дипиридамо́л, принятый внутрь,

у новорожденных побочных эффектов не вызывает, кроме усиления кровоточивости, обусловленной тромбоцитопатией. У детей с большими гемангиомами и развившейся тромбоцитопенией, снижением уровня факторов свертывания крови (потребляются в гемангиоме) назначение дипиридамола в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (каждый препарат в суточной дозе 5 мг/кг, разделенной на 3 приема, внутрь) приводит к нормализации количества тромбоцитов и показателей коагулограммы.

Тромботическая болезнь. Выше мы уже упомянули о склонности новорожденных к тромбозам вследствие гипервязкости крови, низкого уровня антикоагулянтов (антитромбин-III, гепариновый кофактор II, протеины С и S, α_1 -антитрипсин) и предшественника фибринолизина — плазминогена. Особенно низок уровень антикоагулянтов и плазминогена у недоношенных с малой массой тела при рождении, имеющих тяжелые респираторные нарушения (Andersson T. et al., 1988). Общеизвестно, что особенно провоцируют развитие тромбозов внутрисосудистые катетеры (Weiss A., 1988; Horgan M. et al., 1989). У новорожденных тромботическая болезнь, тромбозы могут быть и без каких-либо нарушений в свертывающей системе крови и ДВС-синдрома (Buchanan G., 1986; Zipursky A., 1987; Schmidt B., Andrew M., 1988).

В диагностике изолированных тромбозов во внутренних органах особое значение имеют ультразвуковые исследования и ангиография. Необходимо подчеркнуть, что нет «золотого правила» для лечения тромбозов у новорожденных, так же как и отработанной системы лекарственной терапии (Schmidt B., Andrew M., 1988). Однако в литературе есть описания эффективного лечения тромбозов с помощью гепаринизации в высоких дозах, применения стрептокиназы или урокиназы и хирургического удаления тромбов и эмболов.

Тактика применения гепарина изложена выше.

Урокиназу как тромболитическое средство сейчас предпочитают стрептокиназе, ибо последняя оказывает не прямое действие (через активацию плазминогена, уровень которого у новорожденных, особенно недоношенных, низок). Кроме того, стрептокиназа чужеродна (получают из стрептококков группы С), а потому вызывает иммунные реакции и курс стрептокиназы не может быть применен повторно. Стрептокиназу труднее дозировать из-за отсутствия линейной взаимосвязи «доза — эффект». Урокиназу получают из мочи человека и культур почечной ткани, она действует прямо, без образования активирующих комплексов, лишена других перечисленных выше неблагоприятных свойств стрептокиназы.

Показанием для назначения урокиназы является доказанная с помощью ультразвука или ангиографии тромботическая окклюзия сосудов. Особенно эффективна терапия урокиназой в первые часы после развития тромбоза. Абсолютным противопоказанием для лечения стрептокиназой являются «большие» хирургические вмешательства (легочные, брюшные и др.), произведенные, по крайней мере, менее чем за 10 дней до начала терапии, а также тяжелые кровотечения (внутричерепные, легочные, желудочно-кишечные и др.). В. Schmidt, A. Zipursky (1984), перечислившие эти осложнения, пишут, что любой неонатолог, решившийся использовать урокиназу, должен взвесить риск длительной окклюзии сосуда и потенциальную пользу терапии с риском геморрагических осложнений, ибо вероят-

ность усиления геморрагии на фоне тромболитической терапии очень велика. Они рекомендуют начать тромболитическую терапию с введения с помощью инфузионного насоса за 10 мин 4000 ЕД/кг урокиназы, а далее проводить поддерживающую терапию, вводя ее в дозе 4000—6000 ЕД/(кг · ч). Дозу можно повышать. В одном случае у новорожденного тромболитический эффект был достигнут от дозы 50 000 ЕД/(кг · ч), но это опасно. Ультразвуковой контроль величины тромба должен быть правилом. Тромболитическая терапия может проводиться только в хорошо оснащенной отделении интенсивной помощи новорожденным с постоянным мониторингом не только размеров тромба, но и свертывающей системы крови (главное — фибриногена), уровня пламиногена, продуктов деградации фибриногена и фибрина. Длительность тромболитической терапии может быть 24—72 ч и более. Н. Vagnall и соавт. (1989) показали, правда, на более старших детях, что 24-часовая инфузия урокиназы в дозе 200 ЕД/(кг · ч) эффективна как для лечения небольших тромбов, вызванных центральными венозными катетерами, так и для их профилактики.

Лекарственные средства, применяемые для профилактики кровоточивости у новорожденных. Для профилактики геморрагий у детей и женщин, отнесенных в группы риска (тяжелая внутриутробная гипоксия плода, длительные токсикозы второй половины беременности, преэклампсия, эклампсия, сердечно-сосудистые расстройства с недостаточностью кровообращения, перенесенная беременность), используют введение роженице, за 12—24 ч до родов, 0,5 мл 1% раствора викасола, что уменьшает кровоточивость у детей. Новорожденным, родившимся в состоянии асфиксии, или здоровым, но от матерей из вышеупомянутых групп риска, а также если мать получала в последние дни беременности антикоагулянты непрямого действия, ацетилсалициловую кислоту и пр. целесообразно сразу же после рождения ввести витамин К. Им противопоказаны лекарства, снижающие агрегацию тромбоцитов (см. выше), и показаны средства, способствующие этому процессу (адроксон, дицинон, кальция пантотенат), вещества, понижающие проницаемость сосудистой стенки (рутин), ингибитор фибринолиза — ε-аминокапроновая кислота. Аналогичная терапия целесообразна и при получении матерью перед родами лекарств, вызывающих тромбоцитопению у новорожденных. Витамин К (1 раз в неделю, внутримышечно по 1 мг) показан при механических желтухах, применении массивных доз антибиотиков широкого спектра действия, полном парентеральном питании.

Детей, родившихся в асфиксии, необходимо максимально быстро вывести из состояния гипоксемии, патологического ацидоза. У них надо предупредить развитие гипотензии, гипотермии. Названные мероприятия — важнейшие звенья профилактики геморрагий. Таким детям иногда одного витамина К мало для надежной профилактики геморрагий. При рождении в тяжелой асфиксии детям иногда нужны переливания свежезамороженной плазмы, иногда другие гемостатические средства — рутин, адроксон, кальция пантотенат, этамзилат (дицинон).

Специфической профилактики ДВС-синдрома у новорожденных не разработано.

Опыт работы Санкт-Петербургского городского центра реанимации новорожденных свидетельствует о целесообразности профилактического

применения гепарина в дозе 2,5—4 ЕД/(кг · ч) (суточную дозу 60—100 ЕД/кг делят на 4 части и вводят либо внутривенно капельно, либо подкожно) по следующим показаниям: ИВЛ, наличие катетеров в сосудах пуповины (и других сосудах), гнойно-септические инфекции, полное парентеральное питание. Более высокие дозы гепарина рекомендуют в большинстве зарубежных руководств — 0,5—1 ЕД/мл любого длительно вводимого внутривенно раствора, однако это повышает частоту внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных детей в 4 раза (Lesko S. et al., 1986). В. Schmidt и соавт. (1989), изучавшие *in vitro* антикоагулянтный эффект гепарина на плазму новорожденных (в сравнении с плазмой взрослых), пришли к заключению, что плазма новорожденных, с одной стороны, более чувствительна, а с другой — более резистентна к гепарину. Они полагают, что для профилактики тромбозов у новорожденных надо использовать меньшие дозы гепарина, с другой стороны, для тромболитической терапии нужны большие дозы, чем у взрослых. Для профилактики тромбозов при использовании артериальных катетеров нужны большие дозы гепарина: 3—4—5 ЕД/мл (Horgan M. et al., 1987). Если внутрисосудистый катетер используется не круглосуточно, а прерывисто, то заканчивать инфузию целесообразно «гепариновым замком», заполняя катетер изотоническим раствором натрия хлорида, содержащим 10 ЕД гепарина в 1 мл (Taylor J. et al., 1989).

Глава 12. ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Гормоны коры надпочечников. Надпочечники человека синтезируют в корковом слое 3 группы стероидных гормонов: глюкокортикоиды (ГК), минералокортикоиды (МК), половые гормоны (андрогены и эстрогены). Для терапии используют, в основном, ГК и реже МК, тогда как андрогены и эстрогены надпочечников большого терапевтического значения не имеют.

Глюкокортикоиды. Надпочечники человека секретируют 2 основных ГК — кортизол (гидрокортизон) и кортикостерон. Оба гормона, особенно кортикостерон, обладают и минералокортикоидной активностью. В сутки надпочечники секретируют около 10—30 мг кортизола, но при стрессорных ситуациях эта величина может повышаться в 10 раз и более. Кортикостерон синтезируется в значительно меньших количествах — 1—4 мг/сут (Кнаппе Г., 1988). ГК секретируются импульсами (8—12 эпизодов в день) с максимумом в ранние утренние часы и с большими паузами вечером и ночью, отсюда и максимальный уровень кортизола в крови утром между 7 и 9 ч и минимальный — ночью, 1/5—1/10 часть от утренней концентрации (Кнаппе Г., 1988). Этот циркадный (волнообразный) ритм секреции ГК зависит от периодичности секреции гипоталамусом нейрогормона кортикотропин-рилизинг-фактора, который через специальную портальную систему поступает в гипофиз, где в его передней доле стимулирует синтез АКТГ, в свою очередь побуждающего надпочечники секретировать ГК. Гипоталамус-гипофиз-надпочечники — функциональная система, реагирующая по принципу обратной связи на изменения уровня гормона.

Функция коры надпочечников новорожденных зрелая, уже при рождении имеется достаточно стабильный циркадный ритм, что необходимо учитывать при лечении. У глубоко недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития при рождении имеется некоторое транзиторное угнетение синтеза ГК (Doerg H. et al., 1988, 1989).

Основное количество кортизола в крови (90—97%) связано с белками (транскортином и альбуминами). Биологической активностью обладает лишь свободный кортизол. Рецепторы для ГК есть во всех тканях, но особенно много их в печени. Активное соединение кортизол + рецептор проникает в ядро клетки, влияя на образование РНК и, следовательно, на синтез белков, в том числе ферментов. Таким образом, ГК влияют на метаболизм путем ингибирования или активации синтеза ферментов, прежде всего глюконеогенеза.

ГК ингибируют синтез простагландинов за счет торможения активности фосфолипазы A_2 (непосредственно тормозит активность этой фосфолипазы белок липомодулин, синтез которого и активируют ГК) с последующим уменьшением образования из фосфолипидов арахидоновой кислоты и каскада ее метаболитов (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксана A_2). Отсюда понятен стабилизирующий эффект ГК на клеточные мембраны и мембраны органелл. ГК тормозят анаболизм белков, стимулируют глюконеогенез из белков и подавляют утилизацию глюкозы в периферических тканях. Ограничивая синтез белка, связывающего кальций,

ГК тормозят всасывание Са из кишечника и его реабсорбцию в канальцах почек.

В значительной степени противовоспалительные и антитоксические эффекты ГК объясняются стабилизацией клеточных и субклеточных, в частности лизосомальных, мембран, предотвращением выделения лизосомальных протеолитических ферментов, повреждающих клетки. Снижая проницаемость и набухание эндотелия, ГК улучшают микроциркуляцию. Тормозя пролиферацию предшественников моноцитов в костном мозге и прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам сосудов, ГК снижают число моноцитов в крови и макрофагов в тканях, а также нейтрофилов в экссудате. ГК угнетают иммунитет, так как способствуют депонированию лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов) в тканях (без цитолиза), снижая этим влияние Т-хелперов на В-лимфоциты и продукцию ими иммуноглобулинов. Они тормозят образование и активность ряда компонентов системы комплемента и образование поэтому иммунных комплексов. ГК ограничивают синтез и освобождение монокинов, в частности интерлейкина I, и лимфокинов, в частности интерлейкина II, снижают реакции на интерлейкин II и этим пролиферацию лимфоцитов. Они блокируют Fc-рецепторы не только на тучных клетках и базофилах, но и на макрофагах, на последних блокируют рецепторы и для С₃-ключевого компонента системы комплемента. Эти и ряд других эффектов ГК способствуют подавлению различных форм аллергических и других воспалительных реакций.

Избыток ГК приводит к катаболизму белков с атрофией лимфатической ткани, мышц, костного матрикса и в связи с этим тормозит рост ребенка, вызывает остеопороз; из-за постоянной гипергликемии, интенсивного глюконеогенеза развивается ожирение. ГК подавляют синтез собственных гормонов коры надпочечников.

В лечебной практике в качестве препаратов ГК применяют синтетические аналоги естественных гормонов: кортизон (адрезон), гидрокортизон (кортизол, гидрокорт, фикортил), гидрокортизона натрия сукцинат (солукортеф), а также их производные — преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон и др. Кортизон и кортизол идентичны по эффекту и обладают заметным минералокортикоидным свойством. Преднизолон оказывает очень слабое влияние на минеральный обмен. Дексаметазон и его аналоги — чистые ГК. Препараты ГК различаются по продолжительности биологического действия (табл. 43).

Элиминация ГК в основном происходит путем биотрансформации в печени, синтетические препараты подвергаются этому процессу медленнее, поэтому период их биологического действия более длительный. Биологическая активность синтетических ГК больше и за счет того, что они в меньшей степени, чем естественные, связаны с альбуминами плазмы (60% и 90% соответственно). Дефицит альбуминов в плазме крови повышает свободную фракцию ГК в крови, что способствует возникновению их нежелательных эффектов. Индометацин, вытесняя ГК из связи с альбуминами, увеличивает риск возникновения их побочных эффектов.

Сорокалетний опыт клинического использования ГК показал их высокую эффективность в лечении многих заболеваний, в том числе и у новорожденных. Различают следующие основные роли терапии ГК: 1) возмещающая при недостаточности надпочечников; 2) фармакодинамическая

(системная и местная); 3) супрессорная (подавление секреции АКТГ при врожденной дисфункции коры надпочечников).

В о з м е щ а ю щ а я р о л ь Г К проявляется при первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности (врожденная гипоплазия и дисплазия коры надпочечников, кровоизлияние в надпочечники). Длительная и тяжелая внутриутробная гипоксия, тяжелая асфиксия, внутричерепная родовая травма, тяжелая гипогликемия, неонатальный тиреотоксикоз, врожденные пороки сердца с недостаточностью кровообращения, тяжелое течение инфекции, сепсис, как правило, сопровождаются надпочечниковой недостаточностью, которая иногда также требует возмещения недостатка Г К в организме.

Клиническая картина надпочечниковой недостаточности зависит от специфики этиологического фактора, но общими являются возникающие вскоре после рождения рвота, летаргия, анорексия, гипотрофия, дегидратация, быстрый и слабый пульс, артериальная гипотензия вплоть до коллапса, иногда гипогликемия, судороги, периодическая гипертермия. При внезапно возникшей надпочечниковой недостаточности (кровоизлияния и др.) обычно развиваются повторные рвоты, нарастающий эксикоз с холодными кожными покровами и периферическим цианозом, одышка, резкое снижение АД, признаки нарушения периферической гемодинамики, мышечная атония или гипотония, вздутие живота, апатия, гипонатриемия и гиперкалиемия.

При тотальной надпочечниковой недостаточности в лечении используют аналоги естественных Г К, обладающие глюко- и минералокортикоидной активностью (гидрокортизона натрия сукцинат — солукортеф и другие препараты гидрокортизона для внутривенного и внутримышечного введения) в дозе 10—15 мг/(кг · сут) (стартовая доза). При этом 1/2 суточной дозы вводят сразу, частично внутривенно (солукортеф или гидрокортизона гемисукцинат), частично внутримышечно (солукортеф, гидрокортизона ацетата суспензия). Можно половину суточной дозы ввести внутривенно капельно в течение 4—6 ч (изотонический раствор натрия хлорида с 5% раствором глюкозы). Вторую половину суточной дозы делят на равные части и вводят внутримышечно каждые 4—6 ч. При тяжелом состоянии ребенка целесообразно препараты вводить чаще — каждые 2—3 ч, не превышая общей суточной дозы. На 2-е сутки, после выведения из острого криза, суточную дозу снижают на 1/3 или 1/2, вводят гормоны внутримышечно, каждые 4—6 ч. По мере улучшения состояния постепенно дозу уменьшают, и ребенка переводят на прием внутрь кортизона ацетата 3—4 раза в день (уже с учетом суточного ритма). Потребность в Г К у детей раннего возраста обычно составляет 12—20 мг/сут. По показаниям добавляют МК. При стрессовых ситуациях дозу препарата повышают в 2—5 раз и вводят парентерально, увеличивая кратность введения. Подбор дозы препарата для длительной возмещающей терапии производится по клиническим показаниям (нормальные прибавки массы тела и скорость роста, стабильность АД, нормальный электролитный состав крови, ЭКГ и т. д.).

При тотальной надпочечниковой недостаточности возможно использование и других гормональных препаратов с учетом длительности их действия (табл. 44), в частности преднизолона. Стартовая доза преднизолона

Т а б л и ц а 43. Длительность действия различных препаратов ГК при приеме внутрь (Кнаппе Г., 1988)

Препарат	Длительность действия	Период полувыведения из плазмы, мин	Период полуэлиминации, ч
Кортизол (гидрокортизон)	короткодействующий	90	8—12
Преднизолон	средней длительности действия	приблизительно 200	18—36
Метилпреднизолон	« «	« «	« «
Преднизон	« «	« «	« «
Триамцинолон	длительнодействующий	более 200	28—48
Дексаметазон	« «	более 300	36—72

Т а б л и ц а 44. Длительность действия глюкокортикоидных препаратов, применяемых для возмещающей терапии при разных способах введения (по данным эндокринного отделения детской больницы № 19 им. К. А. Раухфуса, Санкт-Петербург)

Препарат	Способ введения	Сроки действия при возмещающей терапии		
		начало	максимум	конец
Солукортеф	Внутривенно	сразу	20 мин	1—1,5 ч
« «	Внутримышечно	20—30 мин	40 мин — 4 ч	4—6 ч
Гидрокортизон гемисукцинат	Только внутривенно в щелочном растворе	сразу	20 мин	1—1,5 ч
Гидрокортизона ацетата суспензия (кортизона ацетат; адрезон)	Только внутримышечно	20—40 мин	1—3 ч	4—6 ч
Кортизон	Внутрь	40—60 мин	2—4 ч	6—8 ч
Преднизолон	Внутривенно	сразу	20 мин	60 мин
« «	Внутримышечно	20—30 мин	1—6 ч	8—12 ч
« «	Внутрь	30—60 мин	1—6 ч	8—12 ч

1—1,5—2 мг/(кг · сут), но обязательно в сочетании с ДОКСА, 1—2 мг внутримышечно 1 раз ежедневно или через день. Схема длительного лечения такая же, как и при применении препаратов кортизона. При асфиксии, тяжелых инфекционных заболеваниях, внутричерепной травме, как правило, надпочечниковая недостаточность транзиторная и нет дефицита МК, т. е. последние вводить не следует. ГК-недостаточность довольно быстро исчезает. Чаще речь идет о необходимости возмещающей терапии лишь на момент шока, артериальной гипотензии, т. е. в большинстве случаев ГК вводят 1—3 дня. Если у больного имеются отеки, то лучше не вводить препараты смешанного ГК и МК действия (гидрокортизон), а использовать преднизолон, 0,75—1,5 мг/(кг · сут) на 3—4 инъекции (без добавления МК).

При острой надпочечниковой недостаточности гормональную терапию обязательно сочетать с инфузионной терапией для коррекции ОЦК, электролитного состава крови, КОС (изотонический раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы, плазма, альбумин и др.). Расчет ведут по возрастным потребностям и исходя из электролитного состава крови.

Для получения фармакодинамических эффектов у новорожденных чаще используют синтетические производные естественных гормонов либо с минимальной МК-активностью (преднизолон, у которого отношение ГК-активности к МК равно 300:1), либо вовсе ею не обладающие (дексаметазон) (табл. 45). При этом «чистый» ГК — дексаметазон — гораздо больше угнетает функцию гипофиза, чем другие синтетические аналоги ГК и преднизолон, поэтому курс лечения этим препаратом должен быть коротким. При необходимости длительной терапии (например, при врожденном ихтиозе) лучше применять преднизолон. У производных гормонов в большей степени, чем у гидрокортизона, выражен тканевой эффект, но в меньшей степени сосудистый, гемодинамический, поэтому при шоке и вообще для получения сосудистого эффекта, лучше использовать не синтетические препараты, а сам гидрокортизон.

Основными показаниями для назначения ГК с фармакодинамической целью в неонатологии, по данным литературы, являются: 1) дексаметазон — для стимуляции синтеза сурфактанта и профилактики СДР (назначается беременной женщине до родов); бактериальные менингиты (см. ниже); бронхолегочная дисплазия; постинтубационные ларингиты (см.

Т а б л и ц а 45. Поддерживающие и эквивалентные дозы ГК и МК, применяемые для лечения надпочечниковой недостаточности у детей (Амендт П., 1988)

Стероид	Суточная доза мг/м ²	ГК- активность	МА- активность
Гидрокортизон	15—20	1	1
Кортизон	20—25	0,8	2,5
Преднизолон	4—5	4—5	0,05
Дексаметазон	0,5—0,75	25—30	0
9-альфа-фторгидрокортизон (кортинеф)	0,05—0,3	10—15	80—100

ниже); 2) преднизолон — врожденный ихтиоз (см. ниже), тяжелые формы врожденного гепатита, внутриутробная инфекция с вялотекущим менингоэнцефалитом и прогрессирующей гидроцефалией, тяжелая гипогликемия, не поддающаяся коррекции на фоне обычной терапии, тяжелый неонатальный тиреотоксикоз. Смысл назначения ГК при всех вышеуказанных состояниях, конечно, различен, да и не всегда может быть корректно научно обоснован. Однако клинический опыт эффективного лечения ими (иногда многолетний) положен, прежде всего, в основу рекомендаций по сегодняшнему назначению ГК.

При бактериальном менингите у детей отмечают повышение внутричерепного давления, отек мозга, внутриклеточный ацидоз и повышение концентрации лактата в СМЖ. Противοинфекционные средства (например, ампициллин) снижают внутричерепное давление и отек мозга, но не изменяют содержание лактата в СМЖ. Дексаметазон (но не метилпреднизолон) может устранить все эффекты: снизить внутричерепное давление, отек мозга и уровень лактата в СМЖ. G. McCracken (1987) — один из известнейших педиатров, занимающийся клиническими исследованиями, посвященными лечению инфекционных заболеваний у детей с помощью противοинфекционных средств, проанализировал результаты лечения 100 грудных детей с бактериальным менингитом. Все они получали цефуроским (240 мг/(кг · сут) в 4 приема), 49 из них получали также дексаметазон по 0,6 мг/(кг · сут) в 4 приема, в течение 4 дней, а 51 ребенок — плацебо. Пребывание в клинике детей, получавших дексаметазон, было короче (10,5 дня), чем в группе, получавшей плацебо (12,5 дня); через 6 нед и 1 год после перенесения менингита нарушения слуха обнаружили у одного ребенка из группы, получавшей дексаметазон, и у 7 детей из группы плацебо. Психологическое обследование через год показало примерно одинаковое состояние детей в обеих группах, но по тесту Bauley, оценивающему интеллект, у контрольной группы детей обнаружили худшие показатели. Осложнений от приема дексаметазона автор не обнаружил.

В дальнейшем целый ряд клиник провели многочисленные кооперативные исследования по применению дексаметазона при бактериальных менингитах у грудных детей с аналогичными результатами, что позволило G. McCracken, M. Lebel (1989) рекомендовать вышеупомянутый курс дексаметазона как рутинный с первого же дня установления диагноза после люмбальной пункции у детей старше 2-мес жизни. Авторы весной 1989 г начали двойное контрольное испытание дексаметазона у новорожденных детей, но результаты его пока нам не удалось выяснить.

Широкое внедрение в практику неонатологии дыхательной реанимации, совершенствование аппаратных методов ИВЛ привели к существенному снижению летальности от легочной патологии, но породили и новые проблемы, одной из которых являются ларингиты и трахеиты после продленной интубации трахеи. В связи с этим появились рекомендации по уменьшению частоты и тяжести этих ларингитов, одной из которых и является назначение дексаметазона в дозе 0,25 мг/кг детям, у которых интубационная трубка использовалась более 72 ч, в момент дезинтубации или с повторением той же дозы и на следующий день (Thompson T., 1983; Goldsmith J., Karotkin E., 1988). Однако не все согласны с этой рекомендацией и, например, T. Ferrara и соавт. (1988) в рандомизированных группах новорожден-

ных не видели изменения течения раннего постинтубационного периода в группах, получавших и не получавших дексаметазон.

Преднизолон в практику лечения врожденного ихтиоза был впервые внедрен в 1965 г на кафедре детских кожных болезней под руководством проф. Л. А. Штейнлукта в Ленинградском педиатрическом медицинском институте. Ф. А. Зверькова и соавт. (1983) рекомендуют назначать преднизолон при врожденном ихтиозе как можно раньше, лучше с первых часов жизни, в суточной дозе 1,5—3 мг/кг. Суточная доза препарата делится на 2 приема: в 8 ч утра (2/3 суточной дозы) и днем (14—15 ч — оставшаяся 1/3 дозы). Полную дозу необходимо назначать на 1—1¹/₂ мес, затем каждые 3 дня надо снижать дозу на 1 мг. Общий курс лечения ГК, по Ф. А. Зверьковой и соавт. (1983), составляет около 50 дней, а при тяжелых формах — 70—80 и даже 100 дней. Важно подчеркнуть, что, по данным авторов, чем позже начато лечение, тем менее выражен эффект. Лечение ГК, назначенное после 12—14 дней жизни, является уже малоэффективным либо совсем безрезультатным.

Иногда к терапии ГК прибегают при лечении детей с фетальным холестатическим гепатитом, перинатальными энцефалопатиями инфекционной этиологии с прогрессирующим гидроцефальным синдромом и угрожаемых по детскому церебральному параличу. Основная цель назначения ГК — затормозить избыточное разрастание соединительной ткани, склеротический процесс. Длительность терапии ГК в этих случаях около 2 нед. Стартовую дозу преднизолона — 1 мг/кг — назначают в течение 7—10 дней и далее ее постепенно снижают. Тактику применения ГК при упорной гипогликемии и неонатальном тиреотоксикозе см. в соответствующих разделах.

Преднизолон (1 мг/кг) или гидрокортизон (5 мг/кг) рекомендуют вводить в пупочную вену в комплексе реанимационных мероприятий у детей, родившихся в тяжелой асфиксии, особенно если ребенок перенес также длительную внутриутробную гипоксию (преднизолон, 2 мг/кг), так как эти дети рождаются в состоянии шока (Шабалов Н. П. и др., 1990). Повторно ГК таким детям вводят по показаниям (артериальная гипотензия и другие клинические признаки надпочечниковой недостаточности).

Супрессорную терапию ГК у новорожденных применяют при простой форме врожденной дисфункции коры надпочечников (адреногенитальный синдром — вследствие дефицита активности фермента 21-гидроксилазы) для подавления секреции кортикотропина гипофизом и андрогенов надпочечниками. Клиническая картина у девочек сводится, прежде всего, к маскулинизации наружных половых органов в различной степени: от увеличения клитора и небольшого слияния половых губ до полной инверсии пола с образованием канализированного фаллоса (женский псевдогермафродитизм). Однако у больных всегда имеются яичники, матка и верхняя часть влагалища. Гиперандрогенемия у мальчиков проявляется макрогениетосомией, которая редко обращает на себя внимание в периоде новорожденности. Задачей врача является тщательная фиксация наличия у больного клинических признаков надпочечниковой недостаточности, к которым, помимо вышеперечисленных, относится при хронической недостаточности гиперпигментация (сосков, белой линии живота, половых органов, пупка, подмышечных ямок и др.). Подробно клиника и диагностика

адреногенитального синдрома изложены в соответствующих руководствах и монографиях, к которым мы и отсылаем читателя (Жуковский М. А., 1982; Ди Георгес А. М., 1987). Для лечения детей с простой формой синдрома используют синтетические производные ГК с МК-эффектом (кортизон) или преднизолон. Начальная доза кортизона 25—50 мг/м² (преднизолон — 5—10 мг/м²) внутрь в 3—4 приема. Поскольку имеется циркадный ритм секреции кортикотропина с максимальным подъемом в ночные и ранние утренние часы, большую часть дозы ГК назначают на ночь или дают препарат равномерными дозами для подавления секреции кортикотропина и андрогенов.

При осложненной (сольтеряющей) форме лечение назначают как возмещающую терапию аналогично тому, что назначают при острой надпочечниковой недостаточности. В поддерживающую терапию, помимо ГК, применяемых равномерно в течение суток или с введением большей части дозы на ночь, включаем МК.

Минералокортикоиды (МК). Нативный МК — альдостерон. Его эффект заключается в ускорении реабсорбции натрия (путем стимуляции синтеза специального фермента пермеазы) и, пассивно, воды в почечных канальцах.

Таким образом, МК повышают ОЦК, АД, улучшают микроциркуляцию. Функция надпочечников новорожденного по синтезу МК зрелая, но имеется некоторое замедление метаболизма альдостерона. У глубоко недоношенных детей синтез альдостерона может быть гораздо более активен в раннем неонатальном периоде, чем у доношенных (Doerg H. et al., 1989).

В качестве лекарства используют предшественник альдостерона — дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА) в виде 0,5% раствора в масле. Биологическая активность ДОКСА в 30 раз ниже, чем у альдостерона; его возмещающий эффект длится 1—2 сут. Дозы препарата 0,1—0,2 мг/кг, прием — 1 раз в день или через день. Применяют при тотальной надпочечниковой недостаточности и сольтеряющей форме адреногенитального синдрома. Вследствие большой длительности действия ДОКСА при передозировке описаны осложнения — отеки, в том числе отек мозга, легких, повышение АД. Об этом следует помнить, учитывая предложения по использованию ДОКСА у детей в разгар диареи с большими потерями натрия. МК вызывают также большие потери калия, что может быть причиной мышечной слабости и даже паралича. Это тоже ограничивает использование ДОКСА при диареях, при которых нередко встречается гипокальциемия. Для поддерживающей терапии производят ежедневные инъекции.

ДОКСА можно заменить приемом внутрь фторгидрокортизона (кортинеф) по 0,05—0,1 мг/сут.

Осложнения терапии ГК подробно освещены в многочисленных монографиях, обзорах, в том числе и нами (Маркова И. В., Калиничева В. И., 1987; Гусель В. А., Маркова И. В., 1989), а потому остановимся на них лишь вкратце, применительно к новорожденным.

1. Метаболические осложнения сводятся к гипергликемии, задержке натрия и воды, гипертензии, большим потерям калия, магния, кальция, метаболическому ацидозу. Гипергликемия и стимуляция глюконеогенеза могут привести к большим прибавкам массы тела, экзогенному синдрому Кушинга. В случае назначения ГК как противоотечных (отек мозга, менин-

гит, отек легких), предпочтительнее назначать ГК без МК-активности — дексаметазон, бетаметазон. Потери с мочой калия, магния, кальция могут привести к возникновению клинической картины дефицита этих электролитов, остеопорозу.

2. Стимуляция секреторной активности желудка может привести к образованию язв, кровотечений из них.

3. Функциональная недостаточность коры надпочечников возникает уже после 7—10-дневного курса ГК, но сохраняется она недолго: 2—3 дня. Особенно опасен в плане такой недостаточности дексаметазон, поэтому его следует применять лишь коротким курсом. При длительной терапии ГК возможна гипоплазия и даже атрофия коры надпочечников. Считается, что после 4—5-месячного курса ГК она возможна у 40% леченных ГК детей, и гипофункция надпочечников в этих случаях продолжается до нескольких месяцев (после отмены ГК).

4. Недостаточная реакция надпочечников на стресс после длительного курса терапии ГК (на фоне травм, операций, прививок, болезней).

5. Снижение резистентности к инфекциям. Это требует осторожности их назначения при инфекционных заболеваниях и обязательного одновременного курса антибиотикотерапии. При возмещающей терапии ГК назначения антибиотиков не требуется.

6. Замедление заживления ран.

7. Ускорение биотрансформации витаминов D, A, E, B₁₂, что может привести к появлению клинической картины этих гиповитаминозов.

8. Ухудшение глюкуронидации в печени непрямого билирубина, а потому неяркие гипербилирубинемии — противопоказание для назначения ГК.

Профилактика осложнений терапии ГК:

1. Использование ГК по возможности короткими курсами, в минимальных дозах уменьшает вероятность возникновения метаболических осложнений и функциональной недостаточности надпочечников после отмены препаратов. В процессе терапии ГК необходимо контролировать в плазме крови уровни калия, натрия, кальция, глюкозы и профилактически назначать растворы калия и кальция внутрь. При длительной терапии ГК для профилактики остеопорозов и их лечения назначают периодически ретибол, кальцитонин.

2. Для профилактики повреждений слизистой оболочки желудка детей назначают циметидин или ранитидин. Оба предупреждают повышение секреции желудочного сока и его кислотности.

3. При операциях, травмах, тяжелых заболеваниях у ребенка первого полугодия жизни, получавшего ГК в период новорожденности, следует на 1—3 дня назначить ГК в дозе, по крайней мере, равной суточной их секреции. Вместо ГК можно назначить АКТГ или, что проще, этимизол по 1 мг/кг 3 раза в день (по ситуации внутрь или парентерально). Этимизол показан за 1 день до профилактической прививки и 2 дня после нее.

Терапия новорожденных с нарушениями функции щитовидной железы. Для синтеза тиреоидных гормонов щитовидной железы нужны аминокислота тирозин и йод. Суточная потребность в йоде составляет 75—150 мкг (Ди Георге А., 1989). Биологической активностью обладают преимущественно тироксин (Т₄) и трийодтиронин (Т₃), причем метаболическая актив-

ность второго (T_3) в 3—4 раза больше, чем T_4 . Содержание в крови T_3 приблизительно в 50 раз и более меньше, чем T_4 . Биологическое действие тиреоидных гормонов осуществляется на уровне генетического аппарата и заключается: в индукции синтеза и повышении активности многих клеточных ферментов, регулирующих синтез белка, жировой, углеводный обмен; стимуляции окислительного фосфорилирования в митохондриях с повышенным образованием АТФ. Эти эффекты способствуют анаболическим процессам, росту, дифференцировке тканей, прежде всего ткани головного мозга, повышению чувствительности тканей к катехоламинам. Избыток же тиреоидных гормонов усиливает катаболические процессы, повышает чувствительность к эндогенным катехоламинам, приводя к тахикардии, аритмиям сердечной деятельности, потливости, повышению теплопродукции.

Элиминация гормонов происходит, в основном, путем биотрансформации в печени и отчасти в почках и мышцах, а также путем экскреции с желчью и мочой.

С появлением новых методов в изучении функционального состояния системы гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа (СГГТ), реакции гипофиза и щитовидной железы на гипоталамический тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) и гипофизарный тиреотропный гормон (ТТГ), содержание гормонов (ТТГ, T_4 , T_3) в сыворотке крови появилась возможность более внимательно оценить активность СГГТ у новорожденных.

Обнаружено, что у здоровых доношенных новорожденных СГГТ достаточно зрелая и содержание в сыворотке крови T_4 , T_3 и ТТГ приблизительно такое же, как у взрослых. Так, U. Zimsted, J. Girard (1984) в крови доношенных новорожденных обнаружили свободный T_4 в концентрации, равной 17 пкмоль/л (от 10 до 28 пкмоль/л), т. е. примерно столько же, как и у взрослых, но концентрация общего T_4 у них была 182 нмоль/л (от 130 до 250 нмоль/л), т. е. значительно выше, чем у взрослых (90 нмоль/л). F. Ruppert и соавт. (1983) обнаружили через 30 и 180 мин после введения ТРГ (40 мг) доношенным новорожденным с перинатальной асфиксией повышение уровня ТТГ с $6,2 \pm 1,3$ до $49,0 \pm 7,25$ и до $18,72 \pm 1,35$ мЕД/л, у здоровых же новорожденных введение этой дозы ТРГ повышало уровень ТТГ через 60 мин с $3,9 \pm 0,57$ до $24,001 \pm 3,81$ мЕД/л, но уже через 180 мин его концентрация — $6,07 \pm 1,25$ мЕД/л — достоверно не отличалась от исходного уровня. Одной из адаптивных реакций в ответ на переход из условий внутриутробной жизни к внеутробной является транзиторная активация функциональной активности щитовидной железы (в ответ на холодовой стресс при рождении): через 30 мин после рождения уровень в ТТГ в плазме в 5—6 более высокий, чем в пуповинной крови. Максимально высокие уровни T_3 в крови отмечают у новорожденного через 12 часов после рождения, а T_4 — через 24 часа.

Иная ситуация наблюдается у недоношенных новорожденных, особенно с очень низкой массой тела. У них любая патология (перинатальная или неонатальная гипоксия, желтуха, локализованная инфекция, сепсис) вызывает длительное состояние гиподисфункции щитовидной железы и нарушение баланса в активности СГГТ (Захарчева Б., Щерба К., 1981; Самсыгина Г. А., и др., 1984; Вайнберг М. М. и др., 1985; Wilson D. et al., 1982; и др.).

Так, М. И. Балаболкин и соавт. (1988) у двух глубоко недоношенных

новорожденных с желтухой совсем не обнаружили T_4 и T_3 в сыворотке крови; у двух детей с острой гипоксией T_4 в сыворотке отсутствовал, а уровень ТТГ был меньше 2,2 мЕД/мл, т. е. не только не повышен, как это обычно наблюдается при недостатке тиреоидных гормонов в крови, а оказался ниже нормальной величины.

Ю. А. Князев и соавт. (1989) проанализировали содержание T_4 , T_3 и ТТГ в сыворотке крови недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 28—32 нед и 33—36 нед, родившихся в условиях осложненной беременности и родов (табл. 46). У многих из этих детей были нарушения дыхания, мозгового кровообращения, отечный синдром. У большинства на 2—3-и сутки появилась желтуха, в последующем у них отмечены поражение ЦНС в виде ее угнетения, внутрочерепной гипертензии, гипертензивный синдром, судороги. Авторы показали, что у 75% недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 28—32 нед, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию в родах или гнойно-септическое состояние, в первые 2 мес жизни отмечают гипотиреоидное состояние (см. табл. 46). При этом у таких детей не отмечено повышения уровня ТТГ, несмотря на низкий уровень T_4 и T_3 в крови.

Другими причинами транзиторного гипотиреоза у новорожденных могут быть избыточное количество йода, применявшееся матерью во время беременности, трансплацентарный транспорт антител к ткани щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите у матери, назначение новорожденному антиаритмического средства амиодарона (кордарона), ингибирующего 5-монооксидазу, превращающую T_4 в T_3 и реверсированный T_3 в диодтиронин.

На долю транзиторного гипотиреоза приходится приблизительно 10% всех новорожденных с гипотиреозом. Врожденный гипотиреоз встречается с частотой примерно 1:1700—1:2000. Гипотиреоз развивается вследствие недостаточной продукции тиреоидных гормонов при патологии щитовидной железы (первичный) или патологии гипоталамо-гипофизарной системы (церебральный или вторичный и третичный). Наиболее частая причина врожденного гипотиреоза — порок развития щитовидной железы. Судя по результатам скрининга 50 млн новорожденных, у 90% из них при врожденном гипотиреозе отмечалась дисгенезия щитовидной железы (Ди Георг А., 1989). Наследственные дефекты синтеза тиреоидных гормонов могут быть причиной 5—10% всех случаев врожденного гипотиреоза.

Клиническая картина врожденного гипотиреоза:

- переносенная беременность и крупная масса тела ребенка при рождении (нередко масса тела более 4 кг);
- затруднения при кормлении (вялое сосание, неэффективность сосания), цианоз, приступы апноэ при кормлении;
- прогрессирующие вялость и сонливость;
- немотивированный цианоз при пеленании и кормлении; малосимптомные ателектазы в легких, учащающиеся приступы апноэ с судорогами (гипоксические судороги);
- плохое удерживание тепла и легкая охлаждаемость;
- позднее отхождение мекония, вздутие живота, запоры;
- сопящее, а далее стридорозное дыхание;
- мраморность кожных покровов, шелушение, сухость кожи;

Т а б л и ц а 46. Содержание Т₃, Т₄ и ТТГ у детей разного гестационного возраста (Князев Ю. А. и др., 1989)

Период исследования	Группа исследованных	Т ₄ нмоль/л	Т ₃ нмоль/л	ТТГ мМЕ/л
При рождении (пуповинная кровь)	I	73,53±11,48	0,53±0,06	6,29±0,59
	II	92,88±21,37	0,63±0,18	6,95±1,01
	Контрольная	150,97±21,37	4,07±0,30	18,37±2,27
3-и сут жизни	I	68,01±9,29	0,49±0,08	6,83±0,93
	II	104,49±24,32	0,88±0,23	5,20±0,84
	Контрольная	191,12±9,40	2,83±0,22	10,78±1,49
5—7-е « «	I	60,63±10,32	0,42±0,08	5,20±0,84
	II	113,52±19,81	0,85±0,23	6,06±0,82
	Контрольная	171,26±13,74	3,54±0,14	6,84±0,81
30-е « «	I	58,05±12,90	0,48±0,05	4,04±0,89
	II	130,29±28,15	1,52±0,29	6,81±0,79
	Контрольная	149,00±14,12	2,47±0,41	3,80±0,75

Примечание: I группа — дети с гестационным возрастом 28—32 нед; II группа — 33—35 нед; контроль — доношенные дети.

— долго держащаяся транзиторная желтуха новорожденных (более 10 дней);

— ранняя анемия.

В последующем у детей с гипотиреозом отмечают задержка роста и психомоторного развития, брадикардия, запоры, сухость кожи, марморность, цианоз, большой язык, широкая и плоская переносица, позднее закрытие родничков, пупочная грыжа, низкий голос. При тяжелом гипотиреозе возможны миксозные отеки.

Клиническая картина транзиторного гипотиреоза у недоношенных, к сожалению, имеет мало специфических черт: длительный отечный синдром, плоская кривая нарастания массы тела, вялость, угнетение ЦНС, склонность к длительно держащимся дыхательным нарушениям, транзиторная желтуха новорожденных, отмечаемая длительно, быстрая охлаждаемость, тенденция у запорам и позднему отхождению мекония. В последующем у детей отмечается задержка психомоторного развития.

Наиболее надежным методом диагностики гипотиреоза является определение уровня тиреоидных гормонов T_3 , T_4 (снижен) и ТТГ (повышен) в крови. Косвенными признаками гипотиреоза являются высокий уровень холестерина в крови, задержка появления и малые размеры точек окостенения в головке бедра, костях стопы.

Эндокринологи считают, что убедительное подозрение на гипотиреоз (более 3 вышеупомянутых симптомов) и наличие хотя бы одного косвенного лабораторного признака врожденного гипотиреоза уже являются показанием для начала возмещающей терапии, поскольку начало лечения до 4—6-недельного возраста обеспечивает в дальнейшем нормальное умственное развитие детей. Позднее начало терапии (старше 6—8 нед) уже неэффективно в отношении восстановления нарушенных функций ЦНС и чаще не приводит к нормальному умственному развитию. При сомнении в диагнозе лечение продолжают до 1 года с последующей отменой препарата и обследованием.

Лечение детей с врожденным гипотиреозом лучше начинать с L-тироксина или тиреоидина. Т р и й о д т и р о н и н для самостоятельного лечения обычно не применяют. Стартовая доза L-тироксина обычно 10—25 мкг/сут, тиреоидина — 10—15 мг/сут, недоношенным — 5 мг/сут. Препараты можно давать однократно до еды или разделить на 2—3 приема.

В клинике используют для лечения препараты высушенных щитовидных желез крупного рогатого скота (тиреоидин в таблетках по 100, 50 и 10 мг) и синтетические T_3 (трийодтиронин — таблетки по 50 и 20 мкг) и T_4 (L-тироксин — таблетки по 100 мкг).

Трийодтиронин абсорбируется на 90—100%, с максимальным уровнем в плазме через 2—3 ч и снижением концентрации вдвое через 10—12 ч. (табл. 47). Под влиянием однократно принятого внутрь трийодтиронина метаболические изменения в тканях появляются через 6—12 ч, а динамика клинических проявлений наступает через 1—2 дня с максимальной выраженностью через 5—10 дней. Абсорбция L-тироксина составляет 80% при приеме его до еды. Максимальный уровень в крови появляется через 4—6 ч, при периоде полуэлиминации до 24 ч. После однократного приема максимальное гормональное действие L-тироксина выявляется к 10—14 дням и

Т а б л и ц а 47. Клинико-фармакологические характеристики препаратов тиреоидных гормонов (после однократного приема внутрь)

Параметр	Тироксин	Трийодтиронин	Тиреоидин
Степень всасывания (при приеме натощак)	60—80%	90—100%	50—70%
Пик концентрации в крови	через 4—6 ч	через 2—3 ч	через 5—6 ч
Начало действия	2—3 дня	6—12 ч	3—5 дней
Максимум действия	10—12 дней	2—3 дня	10—12 дней
Длительность действия	1—3 нед	5—10 дней	2—3 нед
Эквивалент эффективности	1	2—4	0,001
Форма выпуска	табл. 100 мкг	табл. 20 и 50 мкг	табл. 50 и 100 мг; гранулы 10 мг.

прекращается через 2—3 нед. Тиреоидин содержит, помимо T_3 и T_4 , тиреоглобулин и йод, всасывается медленнее, максимальный клинический эффект наблюдается на 5—10-й день после приема препарата. Каждые 5—7 дней дозу повышают на 10—15 мг (тиреоидин) или на 10—15 мкг (тироксин) каждые 3—5 дней до появления признаков передозировки. При появлении у ребенка тахикардии, беспокойства, учащения стула дозу снижают до предыдущей, и эта максимально переносимая доза (субтоксическая) и является необходимой для постоянной поддерживающей терапии.

Клинический эффект лечения можно оценить через 2—4 мес от начала терапии, тогда и проводят корректировку дозы (лучше руководствоваться уровнем ТТГ, который на рациональной возмещающей терапии должен нормализоваться). Одновременно обязательно в течение первых двух лет лечения назначать курсы нейротрофических препаратов (всего не менее 9 мес в году), массаж и гимнастику, профилактику рахита и др.

Транзиторный гипотиреоз (желательно подтвердить лабораторно) у недоношенных требует гораздо меньших доз тиреоидных гормонов: тиреоидин 1—2 мг/(кг · сут.), тироксин — 1—2 мкг/(кг · сут.). Длительность лечения (желательно контролировать по уровню ТТГ), как правило, от 45 дней до 3—4 мес.

В заключение укажем, что у недоношенных с врожденным гипотиреозом начальная доза тироксина 5 мкг/сут, а тиреоидина 5—10 мкг/сут; эти же дозы назначают и при подозрении на врожденный гипотиреоз.

Лекарственные средства, применяемые для устранения неонатального тиреотоксикоза. Заболевание встречается у новорожденных от матерей с активным тиреотоксикозом, но изредка и от матерей в эутиреоидном состоянии, но имевших этот токсикоз в прошлом. Причиной повышенной активности железы считают поступление через плаценту от матери иммуноглобулина G-LATS (long-acting thyroid stimulator), активирующего щитовидную железу детей. В их крови повышена концентрация T_4 , T_3 , но не ТТГ (Huges J., Davies P., 1980).

Клиническая картина характеризуется появлением с рождения или через 1—2 нед (в случае лечения матери) повышенной активности ребенка и большого аппетита, но отмечаются плохие прибавки массы тела, диарея, периорбитальный отек, частые сокращения век, экзофтальм, блестящие глаза, тахикардия, увеличение размеров щитовидной железы, умеренная гипертермия. Тахикардия — нередко первый симптом, обращающий внимание врача, она достигает 200 и более сокращений сердца в минуту. Характерны желтуха и кровоточивость — следствие тромбоцитопении и гипопротромбинемии. Стул обычно учащен до 6—8 раз в сутки. Если не проводится адекватное лечение, то может быстро ухудшиться состояние, развиться кардиомегалия, сердечная недостаточность. И все же у большинства новорожденных тиреотоксикоз — самоограничивающееся заболевание. В мировой литературе описано лишь четверо детей с тиреотоксикозом, начавшимся в период новорожденности. В лечении детей с неонатальным тиреотоксикозом основное внимание уделяют лечебно-охранительному режиму с минимумом стрессорных факторов, естественным вскармливанием, профилактикой как переохлаждения, так и перегревания, своевременным назначением симптоматической терапии — седативных (обычно фенобарбитал), β -адренолитиков (обычно пропранолол — анаприлин, обзидан в суточной дозе 2 мг/кг, разделенной на три приема внутрь) при избыточном возбуждении или чрезмерной тахикардии. Если за 2—3—4 дня эффекта нет, добавляют раствор Люголя по 1 капле 3 раза в день на 1 неделю. Если течение неонатального тиреотоксикоза очень тяжелое, отсутствует эффект от вышеизложенного, то лишь тогда назначают тиреостатики — пропилтиоурацил 5—10 мг/(кг · сут) в три приема, но это необходимо крайне редко. Длительность лечения обычно не велика 2—3 недели. Необходим контроль функции щитовидной железы.

Глава 13. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛИКВИДАЦИИ ЛИХОРАДКИ

У новорожденных различают следующие наиболее частые причины гипертермии: а) «транзиторная лихорадка» (транзиторная гипертермия, дегидратационная лихорадка), б) перегревание, в) инфекции, г) внутричерепные гемorragии.

В развитии лихорадочной реакции большое значение имеют экзогенные (бактериальные, вирусные, грибковые) и эндогенные (продукты первичной и вторичной альтерации тканей, гематомы) пирогены. Они активируют «профессиональные» фагоциты (термин экспертов ВОЗ) — гранулоциты, моноциты, фиксированные макрофаги и этим способствуют выделению из них интерлейкина I («лейкоцитарного пирогена»), непосредственно влияющего на центры терморегуляции, локализованные в гипоталамусе, среднем мозге, верхних отделах спинного мозга. Ведущую роль в этой системе терморегуляции играют преоптические зоны гипоталамуса. Существует представление о том, что посредниками в действии интерлейкина I на нейроны центров терморегуляции являются простагландины группы E (ПГ E), которые, активируя аденилатциклазу этих нейронов, увеличивают в них уровень цАМФ и этим изменяют транспорт ионов Ca и Na в клетки из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Это представление подтверждается тем, что во время лихорадки в ЦСЖ обнаруживают повышенный уровень ПГ E₁, и введение его в ликвор здоровому животному немедленно приводит к повышению температуры тела.

У взрослых лихорадочная реакция начинается с ограничения теплоотдачи в связи со спазмом сосудов кожи и торможения потоотделения. В дальнейшем накопление тепла в «ядре» тела (мозг, внутренние органы брюшной, тазовой и грудной полости) происходит за счет активизации окислительных процессов, то есть усиления теплопродукции, которая возрастает в среднем на 50—60%, по сравнению с нормальной. Спазм сосудов «оболочки» тела (кожи, подкожной клетчатки, поверхностных мышц), вызванный повышенным тонусом симпатического отдела нервной системы, создает ощущение холода, ведет к повышенной импульсации с холодовых рецепторов к центрам терморегуляции, что увеличивает продукцию тепла за счет дрожания мышц («сократительный» термогенез).

К моменту рождения система терморегуляции у ребенка еще недостаточно зрела, поэтому у него существует ряд отличий в развитии лихорадочной реакции, по сравнению со взрослыми. У новорожденного иногда отмечают спонтанные «транзиторные» лихорадки, и вместе с тем при явных инфекциях (пневмонии, менингиты, сепсис) у них нередко нет повышения температуры тела, особенно у стрессированных детей (с гипоксией, внутричерепными родовыми травмами, гипогликемией, патологическим ацидозом). Обнаружено, что новорожденные животные (кролики, крысы) не реагируют повышением температуры тела (или реагируют с запаздыванием) на введение бактериальных или лейкоцитарных пирогенов. Это рассматривают как следствие пониженной чувствительности передних отделов гипоталамуса к лейкоцитарному пирогену (Brück K., 1978) и высокого уровня аргинин — вазопрессина в ЦСЖ, который считают эндогенным криоген-

ном — веществом, снижающим нормальную температуру тела (Kluger M., 1980). Известно, что родовой стресс приводит к повышенной секреции аргинин-вазопрессина и у матери, и у ребенка (Pohjavuori M., Fyhrigust J., 1980) и чем больше стрессирован ребенок, тем выше у него уровень названного гормона. Новорожденные реагируют на него сужением периферических сосудов, повышением артериального давления, брадикардией, снижением температуры кожи (в частности на пятке) и увеличением разницы между ректальной и «пяточной» температурами (De Vane G., Porter J., 1980). Почки новорожденных на этот гормон мало реагируют, и антидиуретический эффект у них слаб. К третьему дню постнатальной жизни у здорового доношенного ребенка уровень аргинин-вазопрессина в плазме крови становится равным таковому взрослых, а затем снижается до более низких величин. Примерно с этого возраста у детей и появляется способность реагировать лихорадкой на инфекцию. Когда нормализуется уровень аргинин-вазопрессина у стрессированных и недоношенных детей — пока неизвестно. Естественно, что не только высокий уровень аргинин-вазопрессина имеет значение для терморегуляции новорожденных, имеют значение и другие факторы. Напомним, что микробные токсины (например, стафилококковый) вызывают разобщение окислительного фосфорилирования от дыхания и в связи с этим повышают температуру тела. Это повышение температуры не связано с изменением активности центров терморегуляции и не входит в патогенез собственно лихорадки (Веселкин П. Н., 1981). Эта реакция у новорожденных выражена достаточно четко.

У новорожденных, даже доношенных, отсутствует «сократительный» термогенез, и подъем температуры осуществляется за счет повышения химической теплопродукции. Преимущественно тепло образуется при распаде бурого жира, составляющего 2% массы тела (у недоношенных с массой менее 1 кг — 1—2%) расположенного на шее, между лопатками, позади грудины, вдоль позвоночника.

У новорожденных гораздо хуже развита регуляция физической теплоотдачи, так как у них меньше способность к периферической вазоконстрикции, и особенно к вазодилатации. Поэтому отдача тепла при гипертермии у новорожденных осуществляется плохо, и они тяжело переносят перегревание, хотя вообще теплопотери (в пересчете на 1 кг массы) у них значительно выше, чем у взрослых, так как на 1 кг массы у них поверхность тела больше (0,07 м² у взрослых и 0,21 м² у доношенных, до 0,35 м² у недоношенных с массой тела 1500,0).

G. Numan et al. (1973) обнаружили следующий ранний симптом инфекционных заболеваний у новорожденных — разницу температуры живота и ноги (стопы) — больше, чем 2,5°C, тогда как у перегретых детей эта разница не превышала 2,0°C.

Перестройка терморегуляции при инфекционной лихорадке и повышение температуры тела приводят к изменению функционирования различных органов и систем. При этом нужно учитывать характер основного заболевания, вызвавшего лихорадку. Тяжелые нарушения нервной деятельности связаны с интоксикацией.

Изменения обмена веществ являются следствием как самого лихорадочного состояния и связанного с ним стрессового типа секреции гормо-

нов (увеличение секреции адреналина, АКТГ, глюкокортикоидов, тироксина), так и с временным голоданием (снижение секреции слюны, желудочного сока). Катаболическая направленность обменных процессов, усиление распада белков, повышение протеолитической активности сыворотки связаны в значительной степени с интоксикацией как проявлением основного заболевания. У детей в связи с большей активацией теплопродукции, то есть более интенсивным окислением углеводов и жиров, быстрее происходит потеря массы тела и накопление недоокисленных продуктов.

Повышение температуры, а также симпатической импульсации к «водителю ритма» приводит к тахикардии и увеличению силы сердечных сокращений. Повышение возбудимости дыхательного «центра» вызывает одышку, однако дыхание при этом становится поверхностным. Потребление кислорода возрастает, основной обмен повышается.

Спазм сосудов кожи повышает кровоток через почки, возрастает фильтрационное давление, усиливается диурез в стадию подъема температуры. Однако изменение обмена веществ, стимуляция секреции альдостерона приводит к задержке натрия и хлоридов во второй стадии лихорадки. В третьей стадии в результате резкого увеличения выведения натрия и хлора возможен «хлорный кризис».

Чрезмерная активизация симпатического отдела нервной системы может привести к сужению сосудов не только кожи, но и внутренних органов. При этом могут возникнуть спазмы прекапиллярных сфинктеров, нарушиться нормальный ток крови по капиллярам, кровь из артериол поступит в вены, т. е. произойдет централизация кровообращения. Это приведет к гипоксии периферических тканей, ухудшению их функции. Гипоксия миокарда приведет к ослаблению его сократительной деятельности. У грудных детей гипертермия может ухудшить кровоток по сосудам мозга, возникнет его гипоксия, способная привести к отеку, преимущественно внутриклеточному, судорогам.

Все сказанное свидетельствует, что высокая температура тела ребенка может нарушить функцию как периферических органов, так и ЦНС, поэтому ее необходимо устранить.

Однако следует подчеркнуть, что повышенная температура тела — один из механизмов неспецифической защиты организма от инфекции. Так, обнаружено, что повышенная температура способствует мобилизации лейкоцитов, бактерицидной их активности, усилению фагоцитоза, оптимум которого отмечают при температуре 39°C. Снижение стабильности мембран лизосом и освобождение лизосомальных ферментов способствует завершению фагоцитоза. Повышение температуры тела стимулирует специфический иммунный ответ организма на всех его фазах; увеличивает образование и активность интерферона — эндогенного противовирусного вещества (Kluger M., 1980). В эксперименте на животных показано, что при искусственном повышении температуры в прямой кишке у щенят 3—5 дневного возраста с 35—37°C до 38,3—39,4°C (путем помещения их в окружающую среду с температурой 36,7—37,7°C) приводит к 100% выживанию при инфицировании дозой вируса Herpes, которая вызывает гибель 100% животных контрольной группы с нормальной температурой в прямой кишке (Carmichael L. et al., 1969). Итак, повышение температуры тела — за-

Таблица 48. Показания к применению и действие жаропонижающих мероприятий и средств

Вид терапии	Показание	Механизм действия
Назначение жидкостей	Любая лихорадка	Препятствует сгущению крови и способствует потоотделению
Холодные обертывания	Лихорадка выше 39°C, при хорошем кровоснабжении кожи, теплых конечностях	Увеличивает отдачу тепла с поверхности тела
Охлаждающие ванны (под наблюдением врача)	Лихорадка выше 41°C, дети с опасностью развития судорог или с другой церебральной симптоматикой	Интенсивное физическое охлаждение с первично расширенных периферических сосудов. Отдача тепла в 3 раза больше, чем при интенсивной вентиляции воздуха
Жаропонижающие	Лихорадка выше 39°C. Опасность судорог. Полиглобулия (гематокрит выше 0,8)	Парацетамол, анальгин, иногда индометацин, бруфен.
Фенотиазины (дипразин — пипольфен) Бутирофеноны (дроперидол)	Лихорадка с холодными конечностями. Высокая температура с централизацией кровообращения. Хорошо комбинировать с жаропонижающими процедурами	Успокоение, устранение спазма сосудов. Опасность снижения артериального давления
Сосудорасширяющие средства	Высокая температура с централизацией кровообращения, судорогами или готовностью к ним; послесудорожные состояния с отеком мозга	Расширение сосудов, устранение централизации кровообращения, улучшение кровоснабжения мозга, увеличение отдачи тепла

щитный механизм, ограничивающий распространение инфекции, поэтому назначение жаропонижающих средств рекомендуют производить лихорадящим детям только при наличии высокой температуры тела — выше 38,5—39°C, когда можно опасаться нарушений микроциркуляции, развития гипоксии периферических тканей и головного мозга. Лихорадящему ребенку необходима помощь, направленная на профилактику и устранение нарушений микроциркуляции. Для этой цели А. Dittmer (1981) предлагает разработанную им схему применения жаропонижающих средств и мероприятий (табл. 48).

Введение жидкости необходимо при любой лихорадке для профилактики обезвоживания, легко наступающего у ребенка с высокой температурой тела в связи с учащением дыхания, увеличением потоотделения. Холодные обертывания конечностей можно использовать при температуре выше 39°C, но при обязательном условии — хорошем кровоснабжении кожи, наличии теплых конечностей. Обертывание увеличит отдачу тепла с поверхности тела, но при этом может вызывать сужение сосудов кожи и последующее ограничение отдачи тепла. Холодные обертывания категорически противопоказаны при наличии холодных, бледных конечностей, мраморной кожи, так как в этих случаях названная процедура усугубит

нарушения микроциркуляции и рефлекторно может спровоцировать их во внутренних органах. Особенно велика такая опасность у недоношенных детей с плохо развитой подкожно-жировой клетчаткой. О. В. Лядков и др. (1991) проанализировали эффективность жаропонижающего действия физического охлаждения у детей раннего возраста с аксиллярной температурой выше $39,1^{\circ}\text{C}$. Оказалось, что обтирание губкой водой комнатной температуры ($20\text{--}25^{\circ}\text{C}$) оказывало гораздо меньший жаропонижающий эффект чем та же процедура, но при использовании воды с температурой $30\text{--}32^{\circ}\text{C}$. Стоит отметить то, что добавление спирта (40%) или уксуса (9%) не увеличивало жаропонижающее действие процедуры. Авторы предлагают физическое охлаждение проводить обтиранием губкой, смоченной теплой водой ($30\text{--}32^{\circ}\text{C}$) в течение 5 минут на 30, 60 и 90 минутах после дачи жаропонижающего средства.

При температуре выше $41,0^{\circ}\text{C}$ в аксиллярной впадине или опасности возникновения судорог можно применять охлаждающие ванны, но тоже у детей без признаков централизации кровообращения (бледная кожа с «марморностью» или без нее, холодные на ощупь конечности): ребенка погружают в воду с температурой сначала всего на 1°C ниже температуры кожи, а затем воду постепенно охлаждают до 37°C . Все купание должно продолжаться 5—10 минут. При этом отдача тепла будет в 3 раза выше, чем от обертывания или обдувания.

Жаропонижающие средства обычно рекомендуют назначать при температуре в подмышечной впадине выше $39,1^{\circ}\text{C}$, а также всем новорожденным и детям раннего возраста с лихорадкой и такими фоновыми заболеваниями, как врожденный порок сердца, энцефалопатия, эпилептический синдром, или судорогами в прошлом.

В качестве жаропонижающих у новорожденных преимущественно используют парацетамол, аналгин, редко ацетилсалициловую кислоту, амидопирин, ибупрофен. Правда амидопирин сейчас почти не используют, так как, хотя и у небольшого количества детей, он может вызывать нефротоксический, гематоксический эффект, а также судороги при наличии церебральной патологии. Анальгин (дипирон) в связи с его способностью вызывать фатальный агранулоцитоз в 1977 году был изъят из употребления в США (Лоурин М., 1985).

Все жаропонижающие являются ингибиторами синтеза простагландинов, в том числе и простагландина E_1 — посредника эндогенных пирогенов. В результате уменьшается или устраняется его влияние на гипоталамические отделы ЦНС, уменьшается возбуждение центральных отделов симпатической нервной системы, поступление сосудосуживающих импульсов к периферическим тканям, увеличивается теплоотдача. В то же время О. В. Лядков и др. (1991) подчеркивают, что у детей раннего возраста с лихорадкой, имеющих признаки централизации кровообращения, изолированное назначение жаропонижающих (без вазоактивных препаратов) не изменяло ни температуру тела, ни тонус периферических сосудов. Допускают, что жаропонижающие устраняют тормозящее влияние пирогена на «центр холода», не влияя на теплопродукцию.

П а р а ц е т а м о л (ацетаминофен, тайленол) — производное анилина, химически близкое к фенацетину, что, по-видимому, обуславливает его анальгетический эффект. Парацетамол угнетает синтез простагландинов,

но в отличие от других нестероидных противовоспалительных препаратов обладает очень малым противовоспалительным действием и не угнетает функцию тромбоцитов. Считают, что эти особенности парацетамола обусловлены тем, что он в большей степени угнетает «церебральный» синтез простагландинов, чем «периферический». Обычная доза (разовая) при лечении детей раннего возраста с лихорадкой 10—15 мг/кг.

Парацетамол хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. После назначения 10—15 мг/кг максимальная его концентрация в сыворотке крови (детей старше 12-ти лет и взрослых) возникает через 30—120 мин (скорее при приеме в виде жидкой лекарственной формы). Полупериод его выведения из организма 2—4 ч (Bednarczyk E. et al., 1990). Элиминация в основном происходит путем биотрансформации в печени (90—95% принятой дозы) — образования парных эфиров: у новорожденных с серной кислотой, а у старших детей и взрослых — с глюкуроновой кислотой (Miller R. et al., 1976). Образовавшиеся метаболиты и сам парацетамол у новорожденных выводятся почками медленнее, чем у взрослых, и период полувыведения его у новорожденных $3,5 \pm 0,85$, а у взрослых $1,9 \pm 2,2$ ч. В связи с этим при повторных приемах у новорожденного может произойти кумуляция препарата в организме.

Сам парацетамол мало токсичен, лишь плохо очищенные препараты могут вызвать явления гемолиза и метгемоглобинемии. Но под влиянием цитохрома P-450, преимущественно в печени и в меньшей степени в почках и других тканях, он может превратиться в «реактивные» метаболиты, обладающие токсическим действием на ткани. В связи с этим прием высоких доз, кумуляция препарата при слишком частом приеме (чаще 2-х раз в сутки) могут привести к гепатотоксическому действию, проявляющемуся в центрлобулярных некрозах, а также к нефротоксичности. У новорожденных активность цитохрома P-450 еще невелика, поэтому обычно образование у них «реактивных» метаболитов происходит в меньшей степени, чем у взрослых. Однако одновременный прием лекарственных средств, индуцирующих и активирующих ферменты этой системы (фенбарбитал, дифенин, рифампицин, зиксорин и пр.), может способствовать этому процессу. Поэтому парацетамол опасно назначать одновременно с названными препаратами. Если, из-за передозировки или кумуляции, возникли повреждения печени и почек и у ребенка появились тошнота, рвота, понос, олигурия, гематурия, желтуха, гипогликемия, ему надо немедленно дать внутрь ацетилцистеин (мукомист) в дозе 140 мг/кг и далее по 70 мг/кг каждые 4 часа (всего 17 доз) (Savides M., Oehme F., 1983; Bednarczyk E. et al., 1990).

Ацетилсалициловая кислота в дозе 3—5 мг/кг обладает хорошим жаропонижающим эффектом, но обычно рекомендуемая для этих целей доза 10—15 мг/кг массы тела. Хотя детям до 12-ти лет в ряде зарубежных стран ацетилсалициловую кислоту не назначают из-за опасности синдрома Рея (на фоне гриппа А₂ или ветряной оспы), но пока в литературе нет ни одного описания этого синдрома у новорожденных. Пути метаболизма ацетилсалициловой кислоты у новорожденных принципиально сходны с имеющимися у взрослых (образование салицилфенольного глюкуронида и конъюгация с глицином), но длительность полувыведения препарата у новорожденных намного больше, чем у взрослых. P. Lynd и

соавт. (1976) наблюдали новорожденного, родившегося от матери, получившей большую дозу ацетилсалициловой кислоты незадолго до родов, и через 36 часов после рождения у ребенка концентрация салицилатов в крови была 31 мг/дл., а у матери (в это же время) — 2 мг/дл. У детей старшего возраста и взрослых тяжелые побочные токсические эффекты салицилатов отмечают при уровне их в сыворотке крови, превышающем 40 мг/дл (Bednarczyk E., 1990). Основным осложнением назначения ацетилсалициловой кислоты является кровоточивость, обусловленная как резким торможением функциональной активности тромбоцитов (следствие необратимого ингибирования циклооксигеназы пластинок, только появление новых их поколений восстановит активность тромбоцитов), так и антагонизмом с витамином К (что снижает активность зависящих от него факторов свертывающей системы крови). В итоге прием ацетилсалициловой кислоты может привести к разным видам кровоточивости, в том числе и к внутричерепным кровоизлияниям (Rumback C. et al., 1981). Этот эффект особенно отчетлив у детей с наследственными тромбоцитопатиями. В связи со сказанным ацетилсалициловую кислоту очень редко рекомендуют назначать новорожденным, и безусловно правильнее воздержаться от этого. К тому же на фоне ацидоза, возникающего при гипертермии у детей, салицилаты легче проникают в мозговую ткань, вызывая нарушения дыхания и судороги с последующим угнетением ЦНС.

А н а л г и н помимо жаропонижающего и анальгетического эффекта обладает и спазмолитическим действием на сосуды. Его назначают внутримышечно в дозе 10 мг/кг массы тела. Инъекции можно повторить 3 раза в день. Назначая анальгин, необходимо учитывать его способность задерживать диурез. Это является следствием угнетения синтеза ПГ E₂, который в петле Генле тормозит реабсорбцию хлорида натрия, а в собирательных трубках — реабсорбцию воды. Ограничение эффекта ПГ E₂ ведет к повышению реабсорбции и хлорида натрия, и воды, а в результате — к ограничению диуреза. У лихорадящих детей со склонностью к отеку мозга и судорогам, с явлениями токсикоза эти эффекты нежелательны. Для их профилактики или ограничения, особенно при назначении амидопирина, следует назначать мочегонные средства из группы осмотических мочегонных (сорбит, маннит — по 0,5—1,0 на 1 кг массы тела) или фуросемид (1—2 мг/кг). Фуросемид на фоне амидопирина и анальгина может быть менее эффективным, так как они устраняют образование и активность ПГ E₂ в петле Генле — месте действия фуросемида и этим препятствуют его активности, поэтому его лучше ввести до них.

И б у п р о ф е н (бруфен) более активен как антипиретик, чем ацетилсалициловая кислота. Он хорошо и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, и уже через 0,5—1,0 ч в плазме возникает максимальная его концентрация. В плазме на 99% связан с белками. В организме подвергается биотрансформации, превращаясь в 3 метаболита, выводимых почками. Период полуэлиминации ибупрофена у взрослых и детей старшего возраста 2—2,5 часа. Обычная доза 5 мг/кг массы тела может быть повышена при выраженной лихорадке (температура выше 39,5°C) до 10 мг/кг. Суточная доза не должна превышать 30 мг/кг. Как правило, рекомендуют не применять бруфен у новорожденных, ибо побочные эффекты нередки: тошнота, рвота, диарея или запор, кровотечения, олигурия, тахикардия,

периферические отеки, сыпи, бронхообструктивный синдром, подъем активности печеночных энзимов в крови.

Индометацин, хотя и обладает сходными с другими нестероидными противовоспалительными средствами эффектами на активность циклооксигеназы и отсюда анальгетическим и антипиретическим эффектом, но редко используется у новорожденных с этой целью, и гораздо чаще его назначают для закрытия боталова протока.

Нейролептики. У детей с лихорадкой, сочетающейся с холодными конечностями и нарушениями микроциркуляции, хорошо назначать препараты из группы фенотиазинов (пипольфен-дипразин, пропазин) или бутирофенонов (дроперидол). Эти препараты понизят возбудимость ЦНС, в том числе центров симпатической иннервации, склонность к судорогам, расширят периферические сосуды, устраняя этим нарушения микроциркуляции и увеличивая теплоотдачу. Все препараты назначают внутривенно.

Пипольфен вводят в виде 2,5% раствора по 0,01 мл на 1 кг массы тела, каждые 8 часов. А. В. Папаян и Э. К. Цыбулькин (1984) предпочитают **дроперидол** по 0,05—0,1 мл 0,25% раствора на 1 кг массы тела, через каждые 6—8 часов в первые сутки лечения, и каждые 12 часов — со вторых суток. Он меньше угнетает ЦНС, чем нередко рекомендуемая литическая смесь, состоящая из аминазина, пипольфена и новокаина, и не вызывает тахикардии, что может рассматриваться как признак меньшего снижения артериального давления. Дроперидол усиливает эффективность жаропонижающих средств.

А. В. Папаян и Э. К. Цыбулькин (1984) рекомендуют при стойкой злокачественной гипертермии усиливать вышеперечисленную терапию внутривенным введением 0,25% раствора **новокаина** в дозе 2 мл/кг.

Все лечение лихорадки необходимо проводить на фоне оксигенотерапии, а неэффективность всех проводимых мероприятий может быть показанием к переводу больного на ИВЛ. (Папаян А. В. и Цыбулькин Э. К., 1984).

Сосудорасширяющие средства. При высокой температуре с централизацией кровообращения, не поддающейся лечению жаропонижающими средствами, и с сохраняющимся спазмом периферических сосудов — назначают сосудорасширяющие средства. Устраняя спазм сосудов, улучшая гемодинамику и теплоотдачу, они к тому же будут способствовать ликвидации гипоксии тканей.

В качестве сосудорасширяющих средств используют либо миотропные средства — **папаверин**, **дибазол**, либо ганглиоблокаторы — **пентамин**, **бензогексоний**. Папаверин нередко назначают вместе с дибазолом, каждый по 1 мг/кг, преимущественно внутримышечно. Пентамин вводят в виде 5% раствора по 2—3 мг/кг, бензогексоний в виде 2,5% раствора по 1—2 мг/кг массы тела новорожденного. О. В. Лядков и др. (1991) пришли к заключению, что добавление папаверина или дибазола к анальгину у детей раннего возраста не увеличивает противолихорадочного эффекта последнего. При наличии у лихорадящих детей раннего возраста умеренно выраженных клинических признаков централизации кровообращения они рекомендуют использовать смесь парацетамола (10—15 мг/кг) и никотиновой кислоты (1 мг/кг). Для лечения детей с выраженными признаками централизации кровообращения (выше-

перечисленные + симптом «белого пятна», повышение систолического артериального кровяного давления, увеличение разницы между величинами ректальной и аксиллярной температуры) можно применять внутримышечное введение анальгина (50% раствор — 10 мг/кг), пипольфена (2,5% раствор — 0,25 мг/кг) и никотиновой кислоты (1% раствор — 0,6 мг/кг). Авторы рекомендуют при неэффективности проведенной терапии и стойкой централизации кровообращения использовать дроперидол (0,25% раствор — 0,25 мг/кг) или пентамин (5% раствор — 2 мг/кг) без или в сочетании с анальгином (50% раствор — 10 мг/кг), вводимые внутримышечно. Также они рекомендуют поступать и у лихорадящих детей с врожденными пороками сердца, энцефалопатиями, судорогами (сочетание анальгина и дроперидола) и у детей с массой тела менее 1,5 кг.

Антибиотикотерапия. В настоящее время пересматривается вопрос о необходимости рутинной госпитализации и назначения антибиотиков всем новорожденным, имеющим лихорадку с температурой тела более 39,8°C, ибо установлено, что частота бактериемии у них не превышает 10—14%, а менингита и сепсиса — 5% (Crain E., 1988). Большинство новорожденных достаточно хорошо клинически переносят лихорадку. Клиническими признаками бактериального токсикоза у новорожденных с лихорадкой считают: нарушение общего состояния с отказом от еды и коммуникабельности с родителями, медицинским персоналом, слабой или извращенной реакцией на изменения окружающей среды, в том числе на осмотр, а также расстройства качества крика, цвета кожных покровов, признаки дегидратации. Подчеркивают, что клиническая картина (наряду с вышеперечисленными признаками токсикоза, конечно, надо внимательно выявлять признаки локальных инфекционных очагов — отита, менингита, пневмонии, пиодермии, остеомиелита и др.) для установления показаний начала антибиотикотерапии имеет даже большее значение, чем лабораторные данные (Crain E., 1988). К лабораторным признакам бактериальной инфекции, требующей антибиотикотерапии обычно относят количество лейкоцитов более 15000 в 1 мкл, (а нейтрофилов более 8000 в 1 мкл), содержание палочкоядерных гранулоцитов более 500 и СОЭ — более 30 мм в час. В тоже время при сепсисе, вызванном грамотрицательной флорой, стрептококками группы В, в первые 4 дня жизни количество лейкоцитов может быть менее 5000 в 1 мкл, а нейтрофилов менее 1300. Если нет убедительных данных за локальный инфекционный процесс, то у лихорадящих новорожденных, имеющих показания для антибиотикотерапии, рекомендуют начинать ее с назначения ампиокса.

Возможные влияния лекарств, принимаемых кормящей матерью, на ребенка (Магх С. М., 1985)

Лекарство, доза, путь введения	Концентрация лекарства в молоке	Расчетное поступление новорожденному	Вероятный % от терапевтической дозы для новорожденного	Известные побочные эффекты у детей и предостережения
Анальгетики и противовоспалительные средства				
Парацетамол (ацетаминофен), 500—650 мг на прием, внутрь	1—15 мкг в мл	0,2—0,3 мг/(кг · день)	0,05—0,70	Избегать приема до кормления (от больших доз) возможна метгемоглобинемия, гемолиз (особенно при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы)
Ацетилсалициловая кислота, 650 мг на прием, внутрь	1,2—42,6 мкг/мл	0,2—8,5 мг/(кг · день)	0,06—25,0	Существенное поступление возможно, если мать принимает 3—5 г аспирина в день; если мать принимает его после кормления, то попадание к ребенку — минимально; при длительном приеме возможны геморрагии, кровь в стуле, нарушения дыхания, ацидоз, сыпь
Ибупрофен, 600 мг на прием, внутрь каждые 6 часов	Менее 1 мкг/мл	Менее 0,2 мг/день	Менее 0,5	Поступление к ребенку, при приеме матерью до кормления, минимально
Напроксен, 375 мг на прием, внутрь	0,55 мкг/мл	110 или менее мкг/(кг · день)	Не назначают	То же
Пироксикам, 20—40 мг в день, внутрь	0,05—0,22 мкг/мл	10—44 мкг/(кг · день)	Не назначают	То же
Индометацин, 200 мг в день	0,2—4,0 мкг/мл	40—800 мкг/(кг · день)	66—133	Ребенок может получить терапевтическую дозу; у детей описаны судороги, геморрагии. Лучше избрать для матери другой препарат
Бутадиион, 750 мг, в/м	6,3 мкг/мл	1,3 мкг/(кг · день)	Не назначают	Выбирают менее токсичный альтернативный препарат

Кодеин, 60 мг на прием, внутрь	Следы — 179 мкг/мл	35,8—91,0 мкг/(кг · день)	1,5	У ребенка может быть выраженный седативный эффект, брадикардия. Для их устранения показано введение Налорфина
Морфин, 10—20 мг на прием, внутрь или в/м	Менее 6,0 мкг/мл	Менее 1,2 мг/(кг · день)	Менее 3,3	То же. Угнетение дыхания, устраняемое Налорфином

Противоинфекционные средства

Амоксициллин, 1 г на прием, внутрь	0,81±0,33 мкг/мл	162±66 мкг/(кг · день)	0,18	Попадание к ребенку минимально; может ухудшать вкус молока; возможно появление сыпи, диареи
Ампициллин, 500 мг на прием, внутрь или в/м	0,014—1,0 мкг/мл	2,8—200 мкг/(кг · день)	0,14—0,4	То же
Пенициллин, 600 000 ЕД в/м на введение	60—162 ЕД/л	12—192 ЕД/(кг · день)	0,14—0,4	Осложнения аллергического характера
Карбенциллин, 1 г на введение, в/м	0,265 мкг/мл	53 мкг/(кг · день)	0,03	Попадание к ребенку минимально, плохо всасывается из кишечника ребенка
Диклоксациллин, 500 мг на прием, внутрь	Не изучена	Не изучено	Неизвестно	Не обнаружено побочных эффектов; можно назначать при маститах, не прерывая кормления грудью
Оксациллин, 1,0 г на прием, внутрь	Не найдено	Неизвестно	Неизвестно	То же
Эритромицин, 400 мг на прием, внутрь, каждые 8 ч	0,3—6,2 мкг/мл	30—124 мкг/(кг · день)	0,1—0,25	Побочных эффектов не отмечено
Гентамицин, 80 мг на в/м инъекцию	0,003—0,157 мкг/мл	0,6—47,1 мкг/(кг · день)	0,012—9,0	Аминогликозиды плохо всасываются из нормального кишечника ребенка, но у детей с поносом, воспалением кишечника — опасность развития ототоксического эффекта
Канамицин, 1 г на в/м инъекцию	10—18,4 мкг/мл	2,0—3,7 мг/(кг · день)	30	То же

Тобрамицин, 80 мг на в/м инъекцию	0—0,6 мкг/мл	0—120 мкг/ (кг · день)	0—2,4	То же
Триметоприм (в бисептоле, бактриме), 160 мг в сутки, внутри в 2 при- ема	1,2—5,5 мкг/мл	0,2—1,1 мкг/(кг · день)	Не назна- чают	Возможно развитие сыпи, анемии, нарушение функции желудочно-ки- шечного тракта
Левомецетин, 250—500 мг на прием, внутрь каждые 6 ч	0,26—26,0 мкг/мл	Менее 50—104 мкг/(кг · день)	0,2—25,0	Противопоказан кормя- щей матери. Возможно подавление кроветворе- ния, анемия, отказ от еды, гипотрофия, дисбакте- риоз, «серый синдром»
Клиндамицин, 600 мг на сутки, в/м 150 мг на прием внутрь	0,7—3,8 мкг/мл 0,3—0,5 мкг/мл	148—760 мкг/(кг · день) 60—100 мкг/(кг · день)	1,0—4,7	Единичные случаи появ- ления крови в стуле ребенка
Циклосерин, 250 мг на прием внутрь	6—19 мкг/мл	1,2—3,8 мкг/(кг · день)	Не назна- чают	Побочные эффекты не- известны
Цефадроксил, 1 г на прием внутрь	0,1—1,64 мкг/мл	20—328 мкг/(кг · день)	Не назна- чают	Возможно появление сыпи или диареи
Цефазолин, 2 г в/в, 0,5 г в/м	1,5 мкг/мл Не опреде- ляется	300 мкг/ (кг · день)	0,9	Возможно появление сыпи, диареи
Цефалексин, 500 мг на прием внутрь, 1 г на прием внутрь	5,0±0,23 мкг/мл 2,0—5,0 мкг/мл	0,04—1,0 мкг/(кг · день)	0,04—0,4	То же, как и для всех цефалоспоринов
Цефотаксим, 1 г, в/м на инъекцию	Менее 0,16—0,52 мкг/мл	Менее 50—104 мкг/(кг · день)	0,1—0,2	То же, как и для всех цефалоспоринов
Тетрациклины, 500 мг на прием внутрь 3—4 раза в день	0,43—8,0 мкг/мл	0,09—1,60 мкг/(кг · день)	Не назна- чают	Противопоказаны кормя- щей женщине, так как повреждают развитие ко- стей, зубов ребенка; могут быть нарушения деятель- ности сердца, печени, дисбактериоз
Рифампицин, 450 мг на прием внутрь	3,4—4,9 мкг/мл	0,68—0,98 мкг/(кг · день)	6,8—60	Побочные эффекты не отмечены, но надо сле- дить за функцией печени ребенка
Ванкомицин	Не изу- чено	Не изу- чено	Не изу- чено	Нет ограничений для назначения кормящей женщине, так как не вса- сывается из неповреж- денного кишечника ре- бенка

Сульфаниламиды, 1 г каждые 6 ч, внутрь	Различное	18±8,4 мг/(кг · день)	33—50	Повышают вероятность ядерной желтухи, так как способствуют гемолизу и связываются с белками плазмы крови. Возможен метгемоглобинемия, особенно при недостаточности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы
Хлоридин, 50—75 мг в сутки внутрь	3,1—3,8 мкг/мл	620—660 мкг/(кг · день)	62—66	Терапевтическая доза для лечения малярии не достигается. Дефицит фолиевой кислоты
Гидрокси-хлоридин (плаквенил), 400 мг в день, внутрь	0,85—1,46 мкг/мл	0,11—0,29 мг/(кг · день)	Не назначают	Противопоказан кормящей женщине, так как потенциально токсичен для сетчатки глаз и костного мозга ребенка
Метронидазол (флагил), 2 г на прием внутрь, 1 г ректально	1—56 мкг/мл До 25 мкг/мл	0,2—мг/ (кг · день) До 5 мг/ (кг · день)	1,3—75	Противопоказан кормящей женщине из-за потенциального канцерогенного эффекта. Может угнетать аппетит, вызвать рвоту
Налидиксовая кислота (неграм), 1 г на прием внутрь	4 мкг/мл	800 мкг/(кг · день)	Не назначают	У детей с дефицитом Г-6-ФД возможен гемолиз, но лучше использовать альтернативные препараты
Нитрофураны, 100 мг на прием внутрь	0,3—0,5 мкг/мл	60—100 мкг/(кг · день)	Не назначают	То же
Нистатин, 500 мг на прием внутрь	Не обнаружен	Неизвестно	Неизвестно	Не абсорбируется из кишечника матери; нет ограничений для назначения
Изониазид, 300 мг в день внутрь	1—16,8 мкг/мл	0,2—3,3 мг/(кг · день)	6,3—25,0	При приеме матерью у ребенка возможны: анемия, сыпь, гепатит. Описано, повышение возбудимости ЦНС, судороги

Сердечно-сосудистые средства

Антиаритмические средства

Амиодарон, 400 мг в сутки внутрь	2,8—16,4 мкг/мл	0,56—3,28 мг/(кг · день)	8—50	Лучше кормящей женщине не назначать, так как у ребенка возможны нарушения щитовидной железы
Дигоксин, 0,25 мг в сутки внутрь, 0,75 мг в сутки, внутрь	0,2—0,9 нг/мл 1,9 нг/мл	40—180 нг/(кг · день) 380 нг/(кг · день)	0,06—0,3 0,06—0,3	Ребенок получает незначительную дозу: все же надо следить за числом сердечных сокращений в 1 мин; ЭКГ ребенка

Новокаин-амид, 500 мг прием, внутрь	5,4 мкг/мл	1,08 мг/(кг · день)	2,2—3,3	В плазме крови ребенка может быть терапевтическая концентрация препарата, необходимо ее контролировать, регистрировать ритм сердечных сокращений, производить анализ крови. Возможны рвота и сыпь
Хинидин, 600 мг в сутки, внутрь	6,4—8,2 мкг/мл	1,3—1,6 мг/(кг · день)	3,5—10,0	К ребенку поступают относительно большие дозы; возможны сыпь, анемия, нарушения ЭКГ; от больших доз может быть неврит зрительного нерва
Верапамил, 320 мг в сутки, внутрь; 80 мг в сутки, внутрь	Менее 300 нг/мл Менее 20—40 нг/мл	Менее 60 мкг/ (кг · день) Менее 4—8 мкг/ (кг · день)	Менее 0,8—10 Менее 0,8—10	Ребенок получает небольшую дозу, но необходимо следить за артериальным давлением, ЭКГ; возможна сердечная недостаточность, рвота
<i>Антигипертензивные препараты</i>				
Анаприлин (пропранолол) до 160 мг в сутки, внутрь	10—150 нг/мл	2—30 мкг/ (кг · день)	0,5—3,0	Побочные эффекты не отмечены
Каптоприл, 100 мг в сутки, внутрь	4,7±0,7	0,94±0,14 нг/(кг · день)	0,1	Минимальное количество поступает к ребенку
Апрессин (гидралазин), 50 мг в сутки, внутрь	762—1263 нмоль/л	0,034 мг/ (кг · день)	0,3—3,0	Побочные эффекты не отмечены, но лучше длительно не назначать
Клофелин, 0,2 мг на прием внутрь	Менее 0,05—1,24 нг/мл	Менее 10—248 мкг/ (кг · день)	До 10	Потенциально токсичен для сетчатки глаза; избегать применения у кормящих женщин
Октадин, 10—75 мг в день, внутрь	Следы	Неизвестно	Неизвестно	Не отмечено побочных эффектов
Диуретики	Варьирует	Варьирует	0,4—1,0	Побочные эффекты не отмечены
Спиринолактон (верошпирон), 500 мг в сутки, внутрь	47—104 мкг/мл	9,4—20,8 мкг/(кг · день)	0,31—1,04	Побочных эффектов не отмечено: следить за активностью энзимов печени в крови ребенка. Есть впечатление о канцерогенности для ребенка

Психотропные средства Диазепам, 5—10 мг в сутки, внутрь	17—100 нг/мл	Более 3,4—20 мкг/(кг · день) + активные метаболиты	1—6 и более	Седативный эффект; летаргия, задержка роста при длительном лечении; однократное введение побочных эффектов не имеет
Этаминал-натрий (пентобарбитал, нембутал), 100 мг в сутки, внутрь	0,17 мкг/мл	34 мкг/(кг · день)	Не назначают	При длительном лечении матери может накапливаться у ребенка, вызывая сонливость
Аминазин, до 1200 мг в сутки, внутрь	До 290 нг/мл	1,4—58,0 мкг/(кг · день)	0,05—0,26	Некоторое угнетение ЦНС; при наблюдении за детьми до 5 лет отмечено нормальное развитие
Галоперидол 12 мг в сутки, внутрь	2,6—23,5 нг/мл	0,1—1,0 мкг/(кг · день)	1,3—10,0	Побочных эффектов не описано
Литий, 0,6—1,2 г в сутки, внутрь	0,12—0,6 мэкв/л	24—120 мэкв/(кг · день)	Не назначают	Противопоказан кормящим женщинам. В крови ребенка уровень лития может быть равен 1/3 от уровня в крови матери. Кардио-, рено- и гепатотоксичен для ребенка
Кофеин 1 чашка кофе содержит 36—366 мг кофеина (в среднем 146 мг)	0,8—8,2 мкг/мл	0,01—1,6 мг/(кг · день)	8—30	Одна чашка средней крепости кофе обычно не вызывает побочных эффектов, но у отдельных детей возможны возбуждение, бессонница, расстройство желудочно-кишечного тракта

Противосудорожные и противозипептические средства

Фенобарбитал, 100—200 мг в сутки, внутрь	1—33 мкг/мл	0,2—6,6 мг/(кг · день)	4—100	Седативный эффект; бедность сосания, может быть сыпь; кормящим женщинам не противопоказан лишь на короткий срок
Карбамазепин (финлепсин, тегретол) 8—22 мг/(кг · день), внутрь	0,3—3,5 мкг/мл	60—700 мкг/(кг · день)	Не назначают (более старшим детям доза 0,6—7 мг/кг)	Лучше не назначать кормящим женщинам. В крови ребенка может быть 4,7 мг/л. Риск плохого сосания, подавления костного мозга
Вальпроевая кислота, 9,5—31 мг/(кг · день), внутрь	0,034—5,4 мг/мл	0,007—1100 мг/(кг · день)	0,05—11,3	Кормящим женщинам лучше не назначать. Возможны: гепатит, геморрагический панкреатит, тромбоцитопения, желудочно-кишечные расстройства

Дифенин. 200—400 мг в сутки, внутрь	0,5—6,0 мкг/мл	0,1—1,2 мг/(кг · день)	2—40	Кормящим женщинам лучше не назначать. У ре- бенка могут быть расст- ройства желудочно-ки- шечного тракта, иногда метгемоглобинемия, цианоз
---	-------------------	------------------------------	------	---

Средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт

Циметидин, 200—400 мг на прием 3 раза день, внутрь	4,88—6,0 мкг/мл	0,96—1,2 мг/(кг · день)	2,0—2,5	Противопоказан кормя- щим женщинам. У ребен- ка может быть стимуля- ция ЦНС, угнетение ме- таболизма других ле- карств. Антиандрогенный эффект Не используют. Может быть повышенная двига- тельная активность ки- шечника у ребенка, понос, колики
Слабительные (листья сенны, кора крушины, фенолфталеин и пр.)	Либо сле- ды, либо не- известно	Следы		
Мебендазол (вермокс) 15 мг/кг (для овец и коров)	Менее 0,005— 0,430/мл	1—86 мкг/(кг · день)		Лучше не назначать, ибо наблюдения на животных свидетельствуют о воз- можности попадания в молоко
Метоклопра- мид, 10 мг в сутки, внутрь	52—157 нг/мл	10,4—31,4 мкг/(кг · день)	10—31	Увеличение лактации у матери, ребенку поступает очень немного; возможны мышечная дистония, вя- лость

Гормональные препараты

Преднизолон, 10 мг/день	6,1 нг/мл	1,2 мкг/(кг · день)	0,3	Поступают к ребенку очень малые дозы; побоч- ных эффектов не описано, но надо избегать кормить детей с гипербилируби- немией
20 мг/день	14,5 нг/мл	2,9 мкг/(кг · день)	0,6	
<i>Тиреоидные гормоны</i>				
Тироксин (Т ₄)	Менее 5—8 нг/мл (Т ₃)	Менее 1—1,6 мкг/(кг · день) (Т ₃)	18—50	Тиреоидные гормоны есть и в молоке нелеченных женщин, а потому лечение не противопоказано для грудного вскармливания; если женщина в эути- реоидном состоянии, то ее молоко — нормально; при нерациональном лечении возможен функциональ- ный гипотиреоз у ребенка (по принципу обратной связи)
Трийодтироин (Т ₃)	Менее 5—13 нг/мл (Т ₃)	Менее 1,0— 2,6 мкг/(кг · день) (Т ₃)	18—50	

Антитиреоидные средства				
Пропилтиоурацил, 200—600 мг в сутки, внутрь	500—700 нг/мл	100—140 мкг/(кг · день)	Не назначают	Доза в молоке мала и вряд ли способна угнетать функцию щитовидной железы ребенка, но может подавить активность костного мозга, вызвать сыпь; если есть необходимость лечения матери важно оценивать в динамике функцию щитовидной железы ребенка
Йодиды 600 мг в сутки, внутрь	За 3 дня с молоком экскретируется 15% дозы	10 мг/(кг · день)	Не назначают	Кормящей женщине лучше не назначать, так как возможно угнетение щитовидной железы ребенка, появление у него аллергических реакций
Йод-131, 100 мкюри/доза	39 мкюри за 6 ч	0,3—8,0 мкюри/кг в день	Не назначают	Противопоказан кормящим женщинам; кормление возможно через 2 нед после исследования
Оральные контрацептивы	Следы эстрогенов, но прогестерон в определяемых количествах	Неизвестно	Не назначают	Увеличение молочных желез ребенка; избегать при гипербилирубинемии; может быть снижение количества молока у матери
Бромокриптин (парлодел) 2,5 мг и более разовая доза, внутрь	Не изучено	Не установлено	Не назначают	Противопоказан, подавляет лактацию
Разные				
Этанол, 0,6—1,0 г/кг (стакан вина или бутылка пива)	800—5600 мкг/мл	0,16—1,12 г/(кг · день)	Не назначают	У ребенка может быть угнетение ЦНС и дыхания, сонливость, погливость, гипогликемия. При хроническом употреблении — псевдокушинг, задержка роста и психического развития, слабость, гипопротромбинемия
Цитостатики	Варьирует в зависимости от вида и дозы препарата	Варьирует в зависимости от вида и дозы препарата	Не назначают	Противопоказано кормление грудью из-за иммунодепрессивного, канцерогенного эффекта, подавления кроветворения
Антигистаминные (димедрол, дипразин-пипофен)	То же	То же	Варьирует	Обычные дозы побочных эффектов не вызывают, но при больших дозах возможны вялость, плохое сосание, сонливость, тремор

Аэрозольные бронходиля- таторы	Не изучено	Не изучено	Не изучено	Побочные эффекты не от- мечены
Теofilлин, 200 мг разовая доза, внутрь	2—4 мкг/мл	0,4—0,8 мг/(кг · день)	6,7—20%	Повышенная возбуди- мость, тахикардия, рвоты; при необходимости дли- тельной терапии надо ис- следовать уровень препа- рата в крови ребенка раз в неделю
Атропин, доза варьирует	Более 1 мкг/мл	Более 200 мкг/(кг · день)	333—500	Ингибирует лактацию у ребенка; угнетает дыха- ние, сонливость, расши- рение зрачков; по возмож- ности избегать назначе- ния кормящей женщине
Скополамин, доза варьирует	Не установ- лено	Не установ- лено	Не назна- чают	То же
Соли золота, 50 мг ежене- дельно, в/м	0,22 мкг/мл	4,4 мкг/(кг · день)	Не назна- чают	Противопоказаны кормя- щим женщинам, так как у ребенка возможны нейро- и гепатотоксичность, тя- желые сыпи

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Агар-агар 291
 Аденозин трифосфат 239
 Адреналин 10, 32, 41, 59, 63, 79, 208, 219
 Адренокортикотропный гормон 332
 Адроксон 310, 313, 315, 322
 Аккутан 24
 Алкоголь 61
 Аллопуринол 112
 Аллохол 291
 Альдактазид 147
 Альдактон 199, 227
 Амантадин 67
 Амброксол 138
 Амидопирин 66, 92, 314, 343
 Амизил 177
 Аминазин 12, 23, 30, 31, 36, 59, 78, 92, 178, 183, 314
 Аминалон 185
 Аминоптерин 14
 Аминофиллин 135, 155
 Амiodарон 199, 212, 334
 Амобарбитал 90
 Амоксициллин 12, 139
 Ампиокс 347
 Ампициллин 12, 23, 53, 77, 78, 94, 132, 204, 329
 Амгизол 101
 Амфотерицин В 55, 77
 Аналептическая смесь 34, 135
 Анальгин 78, 181, 342—343, 345
 Анаприлин 48, 58, 67, 69, 83, 90, 102, 201, 208, 215, 218, 246, 314, 338
 Анилин 80, 81
 Антипирин 12
 Антуран 314
 Апилак 63
 Апрессин 47, 70, 131, 238, 246
 Аргинин 127, 271
 Ардуан 36, 180, 235
 Аскорбиновая кислота 11, 63, 76, 78, 109, 126
 Аспаркам 102, 212
 Аспирин 56, 79
 Атровент 149
 АТФ 53, 126, 239, 289
 Атропин 36, 58, 82, 182, 184, 201, 219
 Ацетазоламид 227
 Ацетаминофен 314, 343—344
 Ацетилсалициловая кислота 23, 56, 234, 309, 314, 321, 344
 Ацетилцистеин 77, 152, 344
 Бактрим 55, 77
 Барбамил 37
 Барбитураты 144
 Бензилпенициллин 53, 78
 Бензодиазепины 36, 59
 Бензогексоний 50, 346
 Баротек 41
 Бетаметазон 131, 139, 325, 332
 Билитраст 57
 Бисептол 14, 55
 Бретилюм 216
 Бромгексин 77, 138
 Бромокриптин 64
 Бруфен 342, 345
 Бупивакаин 32
 Бутадион 84, 92, 314
 Бутаамид 67
 Вальпроат натрия 20, 172
 Ванкомицин 94
 Варфарин 24
 Верапамил 48, 112, 199, 201, 208, 214, 218, 238, 248, 314
 Верошипирон 199, 227
 Виадрил 35
 Викасол 73, 78, 83, 322
 Вискен 48
 Витамин А 22, 24, 150
 Витамин В₁ 63, 78, 184
 Витамин В₂ 63, 78, 102, 280, 299
 Витамин В₆ 63, 78, 102, 173, 189
 Витамин В₁₂ 78, 189
 Витамин В₁₅ 189
 Витамин Д 42, 59, 92, 262, 295
 Витамин С 63
 Витамин Е 63, 110, 289, 299, 314, 317
 Витамин К 295, 304—308, 314, 328
 Галантамин 182
 Галидор 30
 Галоперидол 23, 59
 Галотан 35
 ГАМК 21
 Гаммалон 185
 Ганглерон 40
 Гексамидин 171
 Гексобарбитал 89
 Гемитон 50
 Гемодез 78, 231
 Гендевит 65
 Гентамицин 12, 53, 84, 94, 145, 204
 Гепарин 50, 317—320
 Героин 30, 59
 Гидролазин 47, 70, 131, 238
 Гидрокортизон 81, 131, 176, 254, 314, 326
 Гипотиазид 51, 226
 Глицерин 104
 Глутаминовая кислота 63, 188
 Глюкагон 207, 254
 Глюкоза 58, 76, 78, 86, 120, 126, 127, 144, 249—256
 Глюкокортикоиды 130, 311, 324—331
 ГОМК 35, 78, 100, 167
 Гормон роста 254
 Гуанетидин 48
 Губка гемостатическая 310
 Гутимин 53, 101
 Дезоксикортикостерона ацетат 331

- Дексаметазол 131, 137, 176, 328—329, 332
 Десмопрессин 312
 Десферал 114
 Дефероксамин 114
 Диазепам 12, 22, 26, 30, 36, 58, 59, 77, 91, 166, 178
 Диазоксид 49, 70, 254
 Диакварб 21, 24, 127, 227
 Диамокс 227
 Дианабол 15
 Дибазол 182, 346
 Дигитоксин 51
 Дигоксин 193—197
 Дикумарин 24, 58, 67
 Димедрол 35, 57, 78, 89, 314
 Димефосфон 112, 125
 Динопрост 39
 Динопростон 39
 Дипидолор 29
 Дипиридамол 52, 314, 317, 320
 Дипразин 12, 36, 77, 82, 342, 346
 Дитилин 36
 Дифенин 13, 18, 82, 89, 176, 216
 Дихлотиазид 147, 226, 246
 Дицинон 313, 315, 322
 Диэтилстильбэстрол 14, 16, 89
 Добутамин 205
 ДОКСА 328, 331
 Доксапрам 161, 162
 Допамин 144, 202, 220, 238
 Допмин 202
 Дофамин 86, 202
 Дроперидол 35, 167, 181, 183, 342, 346
 Закись азота 35
 Зиксорин 92, 298
 Ибупрофен 234, 314, 345
 Изадрин 219
 Изоксуприн 139
 Изониазид 9, 12, 55, 66, 82
 Изоптин 48, 201, 208, 214
 Изотретионин 24
 Изупрел 219
 Имизин 12, 22, 23, 59, 89
 Индерал 48, 102, 201, 215
 Индометацин 23, 44, 56, 73, 75, 92, 106, 116, 199, 240—244, 342
 Инозин 207
 Инозитол 138
 Инсулин 12, 21, 58, 67, 126, 202, 256, 269
 Ипразид 59
 Ипратропия бромид 149
 Йод 57, 80
 Йодамид 57
 Йодотраст 57
 Калия ацетат 269
 Калия йодид 57
 Калия хлорид 76, 127, 202, 207, 253, 269
 Кальцитонин 263, 332
 Кальция глюконат 45, 75, 173, 220, 253, 261
 Кальция пантотенат 315, 322
 Кальция хлорид 78, 261—262
 Камфора 92
 Канамицин 12, 53—55, 84, 94
 Каптоприл 49, 246
 Карбамазепин 21, 89, 171
 Карбенициллин 12, 53, 94, 126, 309, 314
 Кардиотраст 57
 Карнитин 111, 208, 276—281
 Кверцетин 314
 Кеталлар 34
 Кетамин 34
 Кислород 103
 Кислота
 аминаокапроновая 78, 310, 313, 315, 322
 Кислота
 ацетилсалициловая 23, 56, 234, 309, 314, 321, 344
 Кислота
 борная 80
 Кислота
 вальпроевая 20, 172
 Кислота
 глутаминовая 63
 Кислота
 карболовая 80
 Кислота
 лимонная 96
 Кислота липоевая 102
 Кислота
 мекфенамовая 314
 Кислота
 никотиновая 63, 314, 320, 346
 Кислота
 флюфенамовая 314
 Кислота
 фолиевая 295
 Кислота
 хлористоводородная 127, 190
 Кислота
 эпсилонинаминаокапроновая 78, 310, 313, 315, 322
 Клиндамицин 12, 23, 53
 Клоназепам 77, 172
 Клонидин 50
 Кофелин 50
 Кодеин 30
 Кокарбоксилаза 53, 78, 102, 120, 124, 126, 135, 209
 Колистин 12, 53
 Компламин 53, 320
 Коразол 34, 135
 Корданум 48
 Кордарон 212, 334
 Кордиамин 296
 Коринфар 314
 Кортизол 327
 Кортизон 327
 Кортинеф 328
 Кофеин 9, 34, 61, 62, 67, 74, 77, 89, 92, 96, 135, 159, 220

Кромолин натрия 152
Ксавин 53
Ксантинола дикотинат 53, 317, 320
Ксикаин 32, 91
Купренил 114, 297
Курантил 52
Лазикс 221—225
Лактин 64
Лактулеза 271
Леводона 64
Левомецетин 12, 27, 53, 66, 82, 91, 96
Лексир 30
Лидаза 190
Лидокаин 12, 58, 73, 172, 202
Линкомицин 67
Липоцеребрин 189
Листенон 36
Лития карбонат 38, 66, 67
Локакортен 81
Магния сульфат 45, 173, 266
Маммофизин 64
Маннит 78, 117, 143, 175, 229, 345
Менадион 101
Меперилин 29
Мепротан 22, 59, 67, 92
Метадон 59
Метацин 184, 219
Метандростендион 15
Метилдофа 47, 64, 94, 246
Метиленовый синий 84
Метилпреднизолон 314, 325
Метилтестостерон 15
Метилфенобарбитал 294
Метилэргометрин 64
Метициллин 12, 53, 82
Метоклопрамид 64, 183
Метоксифлюран 35
Метотрексат 14, 94
Метотрексат 14, 94
Метронидазол 56, 67
Мидазолам 79
Мидокалм 177
Миконазол 55
Милдронат 102
Морфин 30, 59, 82, 180
Надолол 48
Налидиксовая кислота 55, 67
Налоксон 29, 179
Налорфин 29, 163, 179
Надролона деканоат 15
Натрия бензоат 72, 91, 271
Натрия бромид 59, 67
Натрия гидрокарбонат 58, 76, 78, 119, 143, 204
Натрия нитропруссид 49, 70, 204, 238, 248, 314
Натрия оксibuтират 167
Натрия хлорид 58, 76, 78, 120, 268
Нафталин 83
Неодикумарин 50
Неомицин 94
Неробол 15
Нероболил 15
Нивалин 182
Никетамид 296
Никотин 9, 60
Никотиновая кислота 63, 346
Нимодипин 102
Нистатин 55, 77
Нитроглицерин 49, 69, 81, 238, 314
Нифедипин 46, 102, 148, 248
Новобиоцин 54, 92
Новодрин 219
Новокаин 12, 32, 78, 215, 346
Новокаинамид 94, 217
Нозепам 36
Ноксирон 92
Ноовлон 15
Ноотропил 185
Норадреналин 10, 41, 62, 204
Но-шпа 78
Обзидан 48, 201, 208, 215, 338
Оксазепам 36
Оксазил 182
Оксациллин 12, 53, 95
Окситоцин 40, 64
Октадин 48, 67, 89
Олеандомицин 23, 54, 67
Онтосеин 113
Орnid 216
Орципреналин 67
Панангин 102, 202, 209, 212, 227
Пантогам 187
Папаверин 314, 346
Парааминосалициловая кислота 82, 92
Парацетамол 82, 343—344
Парлодел 64
Партусистен 10, 41, 52, 131
Пахикарпин 40
Пеницилламин 114, 297
Пенициллин 12, 54, 67
Пентазоцин 12, 30
Пентамин 40, 50, 346
Пентобарбитал 59
Пентоксифиллин 102, 239, 262
Пантран 35
Петидин 29
Пикротоксин 34, 135
Пиндолол 48
Пипольфен 30, 36, 50, 77, 82, 342, 346
Пирацетам 53, 78, 101, 185, 317
Пиридоксальфосфат 11, 102
Пиридоксин 102
Пиритинол 187
Пиритиоксин 187
Пирогонал 190
Пирроксан 64
Плазминоген 143
Плаквенил 55
Полиглюкин 78
Празозин 205

Прагэстрол 15
 Преднион 35
 Преднизолон 326, 330
 Преднизонин 254, 312, 314, 326
 Пробенацид 95
 Прогестерон 64, 79
 Продигиозан 190
 Прозерин 182
 Прокаин 32
 Прокаиамид 217
 Пролактин 64
 Промедол 29, 35, 50, 180
 Промеран
 Пропазин 346
 Пропанидид 34
 Пропер-мил 121
 Пропилтиоурацил 338
 Пропраналол 83, 90, 102, 201, 208, 215
 338
 Простагландин E₁ 244
 Простагландин D₂ 238, 314
 Простагландин J₂ 238, 314
 Простациклин 238, 314
 Протамина сульфат 319
 Протопорфирин 290
 Ранитидин 58, 332
 Раствор Люголя 338
 Реглан 183
 Резерпин 23, 48, 59, 67
 Реланиум 78, 166, 178
 Реополиглюкин 78, 231
 Ретаболил 15, 332
 Ретинол 59, 150
 Рибоксин 207
 Рибофлавин 102, 280
 Рибофлавин-моноклеотид 102
 Ритодрин 10, 41, 131, 135, 139
 Рифампицин 13, 54, 92
 Рутин 313, 322
 Салбутамол 10, 41, 67, 131, 139, 149
 Салицилаты 59
 Седуксен 166
 Секобарбитал 89
 Сибазон 12, 34, 64, 166
 Сигетин 41, 52
 Солукортеф 176, 326
 Соматостатин 254
 Соматотропин 59
 Сомбревин 34
 Сорбит 143, 175, 229, 291, 345
 Спиринолактон 26, 147, 199, 228
 Стрептокиназа 321
 Стрептомицин 12, 15, 53, 94
 Стрихнин 34, 135
 Строфантин 67, 96, 198
 Сукцинилхолин 36
 Сульпирид 64
 Сульфадиметоксин 82
 Сульфаниламиды 54, 66, 74, 309
 Сульфапиридазин 11
 Супероксиддисмутаза 113
 Сурфактант 128, 139
 Тайленол 343
 Талидомид 13
 Талинолол 48
 Таурин 117, 189, 281
 Тауфон 117
 Тегретол 171
 Теофиллин 52, 58, 64, 69, 75, 81, 84, 89,
 92, 96, 147, 220, 314
 Тербуталин 40, 139, 149, 154
 Тестостерон 15
 Тетрациклин 23, 53, 67, 92, 319
 Тиамин хлорид 11, 102
 Тиопентал 9, 12, 34, 82
 Тиреоидин 336
 Тиреокомб 136
 Тиреотропин-рилизинг-гормон 137, 333
 Тироксин 59, 115, 137, 336
 Тобрамицин 12, 94
 Толазолин 235
 Толуидиновый синий 319
 Токоферола ацетат 64, 76, 110
 Трасилол 232
 Трентал 102, 239, 262
 Триамцинолон 325
 Триацетиллеандомицин 92
 Триодтиронин 115, 138, 336
 Трилен 35
 Тримекаин 32
 Триметадион 20
 Триметин 20
 Триметоприм 12, 14, 55, 89
 Тринитрил 81
 Трисамин 58
 Трихлорфенол 80
 Трихлорэтилен 12, 35
 Тромбин 310
 Тубарин 36
 Тубокурарин 36
 Туринал 59
 Уголь активированный 291
 Унитиол 111, 201
 Урегит 51
 Урокиназа 321
 Фенамин 89
 Фенацетин 82, 83
 Фенибут 101
 Фенигидин 314
 Фенилин 50, 67
 Фенитоин 216
 Фенобарбитал 9, 13, 20, 31, 37, 74, 75,
 82, 84, 89, 91, 92, 95, 96, 115, 127, 144,
 168, 176, 291—296, 338
 Фенободил 15
 Фенотерол 41, 67
 Фенотиазины 89
 Фентанил 30, 79, 179
 Фентоламин 205
 Физостигмин 166
 Финлепсин 77, 171
 Финоптин 201, 208, 214

Фитоменадион 309
Флавинат 102
Флуоцинолон 89
Фонурит 227
Фототерапия 298
Фруктозодифосфат 102
Фруктозомонофосфат 102
Фторгидрокортизон 331
Фторотан 22, 35, 42
Фурагин 314
Фурадонин 12, 53, 55, 67, 82
Фуросемид 24, 51, 123, 221—225
Хинидин 87, 90, 199
Хинин 22, 55
Хлозепид 13, 22, 90, 92
Хлоралгидрат 12, 77
Хлоргексидин 80
Хлордиазепоксид 13, 30, 92, 177
Хлорохин 55
Хлорпромазин 314
Хлорпропамид 67
Хлортиазид 147
Холестирамин 201, 291
Церебролизин 189
Церукал 46, 64, 183
Церулоплазмин 112
Цефазолин 94
Цефалексин 77
Цефалотин 53, 94
Цефалоспорины 12, 67, 309
Цефокситин 309
Цефоперазон 309
Цефуросксим 329
Цианокобаламин 189
Циклопропан 12
Циметидин 26, 57, 78, 237, 332
Цинка сульфат 274
Цитохром С 125
Цитруллин 271
Эзерин 166
Элениум 13, 23, 30, 177
Энзапрост 39
Энцефабол 187
Эпонтол 34
Эргокриптин 64
Эрготамин 67
Эритромицин 12, 53, 67, 77, 92, 156
Эссенциале 111, 152
Эстрогены 64
Этакриновая кислота 51, 126, 225
Этамбутол 55
Этамзилат 313
Этанол 12, 26, 45, 60
Этимизол 34, 78, 134, 332
Этионамид 55
Эуфиллин 52, 73, 82, 135, 155
Эфедрин 64, 254
Эфир диэтиловый 12

Список современной литературы

- Авакумов В. М., Смирнова Т. Н., Клементьева И. В., Кругликова Р. И.* Фармакотерапевтические свойства карнитина хлорида — анаболического препарата нестероидной природы // *Хим.-фарм. журн.*— 1988.— № 3.— С. 379—382.
- Азизова С. С., Маркова И. В., Михайлов И. Б., Хушбахтова З. А.* Сердечные гликозиды: кардиальные и внемкардиальные эффекты.— Ташкент: Медицина, 1992.
- Балаболжин М. И., Селищева Р. Ф., Петрук С. Н.* Тиреоидная функция у новорожденных с низкой массой тела // *Педиатрия.*— 1988.— № 2.— С. 14—22.
- Баркаган З. С.* Геморрагические заболевания и синдромы.— М.: Медицина, 1988.— 526 с.
- Безруков Л. А., Долженко О. Г., Каланча Р. И. и др.* Влияние пьянства и курения отцов на развитие детей // *Педиатрия.*—1988.— № 11.— С. 67—71.
- Белозеров Е. С.* Побочные эффекты лекарственной терапии.— Алма-Ата, 1989.— 190 с.
- Бенедиктов И. И., Шадрин С. А., Бенедиктов Д. И.* Акушерская фармакология.— Свердловск: Изд-во Уральск. ун-та., 1988.—150 с.
- Бокерия Л. А., Голухова Е. З.* Диагностика и лечение желудочковой тахикардии у детей // *Педиатрия.*— 1988.— № 9.— С. 76—93.
- Бондаренко Е. С., Быкова Л. И.* Эпилептический синдром у недоношенных детей первых месяцев жизни // *Вопр. охр. мат.*— 1990.— № 5.— С. 14—18.
- Брызгунов И. П.* Желтуха, связанная с грудным вскармливанием // *Вопр. охр. мат.*—1989.— № 3.— С. 54—58.
- Бураковский А. И.* Изменения гемостаза при использовании плазмы и плазмазаменителей в лечении кишечных инфекций у детей // *Педиатрия.*—1989.— № 4.— С. 56—59.
- Вебер И. Н., Чумакова Г. Н., Семенова И. А., Грандильевская О. Л.* Влияние интранатального назначения тромбоцитарных ингибиторов на тромбоцитарное звено гемостаза у недоношенных новорожденных // *Перинатальная патология и здоровье детей: Сборник / Под ред. Н. П. Шабалова.*— Л., 1988.— С. 35—41.
- Володин Н. Н., Чехония В. П., Таболин В. А. и др.* Оценка состояния гематоэнцефалического барьера у новорожденных детей различного гестационного возраста в норме и при патологии // *Педиатрия.*— 1989.— № 3.— С. 10—14.
- Воронина Т. А.* Экспериментальная характеристика противогипоксических свойств ноотропных препаратов // *Фармакологическая коррекция гипоксических состояний / Под ред. Л. Д. Лукьяновой.*— М., 1989.— С. 125—132.
- Ворогынцева Н. В., Малеев В. В., Милюткина Л. Н. и др.* Проведение пероральной регидратации детям с острыми кишечными заболеваниями.— М.: Медицина, 1988.— 10 с.
- Гаврюшов В. В., Миленин О. Б.* Синдром персистирующей легочной гипертензии новорожденных // *Вопр. охр. мат.*— 1988.— № 2.— С. 3—9.
- Галстян А. А., Асланян А. В.* Эффективность и особенности действия этмозина при лечении детей с экстрасистолой // *Педиатрия.*— 1988.— № 7.— С. 49—52.
- Гусель В. А., Маркова И. В.* Справочник педиатра по клинической фармакологии.— Л.: Медицина, 1989.— 318 с.
- Довлетсахатова Г. Р., Грибакин С. Г., Марков Х. М. и др.* Восстановление лактации у матерей после преждевременных родов // *Вопр. охр. мат.*— 1990.— № 1.— С. 62—65.
- Дюков Э. В., Попов Ю. Г.* Влияние гипоксии на агрегационную функцию, содержание серотонина и активность монооксидазы тромбоцитов пуповинной крови новорожденных // *Перинатальная патология и здоровье детей / Под ред. Н. П. Шабалова.*— Л., 1988.— С. 53—60.
- Зильбер А. П.* Дыхательная недостаточность.— М.: Медицина, 1989.— 512 с.
- Кельмансон И. А.* Эпидемиологические аспекты синдрома внезапной смерти грудных детей // *Вопр. охр. мат.*— 1989.— № 2.— С. 22—25.
- Кирющенко А. П., Тараховский М. Л.* Влияние лекарственных средств на плод.— М.: Медицина, 1990.—272 с.
- Князев Ю. А., Таболин В. А., Тихонов В. В. и др.* Влияние гипоксии на функциональное состояние щитовидной железы у недоношенных детей разного гестационного возраста // *Педиатрия.*— 1989.— № 10.— С. 24—28.

Ковлер М. А., Авакумов В. М., Сарычева И. К. Фитоменадион — отечественный препарат витамина К₁ // Хим.-фарм. журн.— 1988.— № 5.— С. 628—630.

Кожемяка А. И., Сиренко Т. В., Башилайшвили В. В., Маргалог П. Н. Клинико-иммунологическая оценка эффективности ноотропиков в комплексном лечении новорожденных, больных пневмонией с перинатальным поражением спинного мозга.— Деп. в НПО Союзмединформ. 10.04.89 № 17501.

Костин Э. Д., Ходов Д. А. Методы реанимации и интенсивной терапии новорожденных.— Ташкент: Медицина, 1989.—164 с.

Кудрина Е. А., Омеляненко А. И., Белоглазова С. Е. β-Адреносиметрики в современном акушерстве // Акуш. и гин.— 1988.— № 1.— С. 5—9.

Лукьянова Л. Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний / Под ред. Л. Д. Лукьяновой.— М., 1989.— С. 11—44.

Лядков О. В., Лысов А. Г., Мариинская Н. Д., Кантер М. И. Лечение высокой лихорадки у детей раннего возраста на догоспитальном этапе // Педиатрия.— 1991.— № 8.— С. 74—76.

Мазур И. А. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в кардиологии.— М.: Медицина, 1988.— 300 с.

Михайленко Е. Т., Куцина А. И., Трачук Е. П. Влияние гипоксии плода и асфиксии новорожденного на основные показатели фосфорнокальциевого обмена // Акуш. и гин.— 1988.— № 7.— С. 20—22.

Мовсум-Заде Ф. П., Алиев М. Г., Кочарли Р. Х. и др. Лечение гипогалактии метоклопрамидом // Вопр. охр. мат.— 1990.— № 1.— С. 58—61.

Радзинский В. Е. Роль и место целенаправленной метаболической коррекции адаптационно-гомеостатических реакций плаценты в перинатальной фармакологии // Акуш. и гин.— 1988.— № 1.— С. 17—22.

Рябыкина Р. С., Завьялова А. В., Осипов Т. П. Нарушения сердечного ритма у детей с пре- и перинатальным повреждением мозга // Педиатрия.— 1989.— № 3.— С. 14—18.

Самсыгина Г. А., Выхристюк О. Ф. Противосвертывающая система крови и фибринолиз мочи у новорожденных с гнойно-воспалительными заболеваниями // Педиатрия.— 1989.— № 10.— С. 40—45.

Сиротина И. В., Александрова З. Д., Богатырева Н. В. и др. Результаты терапевтического мониторинга пирacetам у рожениц и новорожденных детей // Фармакол. и токсикол.— 1992.— № 1.— С. 53—56.

Софронова Л. Н., Дубинина Е. Е., Ефимова Н. П. и др. Ферменты антиоксидантной защиты крови у женщин с поздним токсикозом беременных и их новорожденных детей // Вопр. охр. мат.— 1990.— № 1.— С. 51—55.

Таболин В. А., Жданова С. А., Пятницкая И. Н., Урывчиков Г. А. Алкоголь и потомство.— М.: Медицина, 1988.— 100 с.

Тен В. С., Мазур Л. И., Николайчик В. В., Моисеев А. Н. Нарушения белкового метаболизма при гипербилирубинемии новорожденных и их коррекция экстракорпоральной детоксикацией // Педиатрия.— 1989.— № 6.— С. 29—32.

Тураев А. Т., Абраров А. А., Шукаралиева А. А., Таджиева З. Л. Показатели обмена витаминов А, Е и липидов при железодефицитных анемиях у детей раннего возраста // Педиатрия.— 1988.— № 7.— С. 11—14.

Фролова О. Г., Суханова Л. П., Гудимова В. В. и др. Перинатальная смертность доношенных детей // Педиатрия.— 1990.— № 3.— С. 55—57.

Чумакова Г. Н., Вебер И. Н. Влияние тромбоцитоактивных средств на функциональное состояние пластинок новорожденных, перенесших асфиксию // Материалы VI зональной конференции молодых ученых и специалистов-медиков: Тез. докл.— Архангельск, 1988.— С. 218—220.

Шабалов Н. П. Неонатология.— М.: Медицина, 1988.— 320 с.

Шабалов Н. П., Ярославский В. К., Ходов Д. А., Любименко В. А. Асфиксия новорожденных.— М.: Медицина, 1990.— 192 с.

Шабалов Н. П., Дюков Э. В., Вебер И. Н., Чумакова Г. Н. Особенности тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных детей и некоторые механизмы его нарушения // Гематол. трансфузиол.— 1991.— № 5.— С. 10—14.

Ширяева И. С., Язык Г. В., Турдалиев Р. А. Применение постоянного отрицательного давления вокруг грудной клетки для реабилитации внешнего дыхания у недоношенных новорожденных с респираторными нарушениями // Педиатрия.— 1989.— № 3.— С. 41—44.

Ярков А., Савов И., Слънчева Б., Волтова Л. Окситоцинова инфузия и нехемолитична неонатална хипербилирубинемия // Акуш. и гинекол. (София).— 1988.— Т. 27, кн. 1.— С. 41—44.

Язык Г. В. Недоношенные дети.— М.: Медицина, 1989.— 19 с.

Abbound T., Zhu J., Gangolly et al. Transnasal analgesics: a new method for pain relief in post-cesarean section patients // Anaesthesiology.— 1988.— Vol. 69, No 3 A, suppl.— P. 657.

Adelman R. The hypertensive neonate // Clin. Perinatol.— 1988.— Vol. 15, No 3.— P. 567—586.

Adroque H., Rashad M., Gorin A. et al. Assessing acid-base status in circulatory failure. Differences between arterial and central venous blood // New Engl. J. Med.— 1989. Vol. 320, No 20.— P. 1312—1316.

(Amendt P.). Амэндт П. Гормонотерапия в детском возрасте // Гормонотерапия / Под ред. Х. Шамбаха и др.— М., 1988.— С. 276—288.

Andersson T., Bangstad H., Larsen M. Heparin cofactor II, antithrombin III and protein C in plasma from term and preterm infants // Acta paediat. scand.— 1988.— Vol. 77, No 4.— P. 485—488.

Andre M., Matisse N., Vert P., Debrulle Ch. Neonatal seizure. Recent aspects // Neuropediatrics.— 1988.— Vol. 19, No 4.— P. 201—207.

Ardingier H., Atkin J., Blackston R. et al. Verification of fetal valproate syndrome phenotype // Amer. J. Med. Genetics.— 1988.— Vol. 29, No 2.— P. 171—185.

Arrowsmith J., Faich G., Tomita D. et al. Morbidity and mortality among low birth weight infants exposed to an intravenous vitamin E product, E-Ferrol // Pediatrics.— 1989.— Vol. 83, No 2.— P. 244—249.

Atkinson S., Shoh J., McGee C., Steele B. Mineral excretion in premature infants receiving various diuretic therapy // J. Pediat.— 1988.— Vol. 113, No 3.— P. 540—545.

Avery M. Closing remarks // Surfactant treatment of lung diseases / Ed. by A. Jobe, H. Taeusch.— Ohio, 1988.— P. 130—133.

Avery M., Als H. Neonatology // Pediatric medicine / Ed. by M. Avery, L. First.— Baltimore, 1989.— P. 115—216.

Ayus J., Krothopalli J. Effect of bicarbonate administration on cardiac function // Amer. J. Med.— 1989.— Vol. 87, No 1.— P. 5—6.

Badr K., Ichikawa I. Prenatal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation // New Engl. J. Med.— 1988.— Vol. 319.— P. 623—629.

Bagnall H., Gomperts E., Atkinson J. Continuous infusion of low-dose urokinase in treatment of central venous catheter thrombosis in infants and children // Pediatrics.— 1989.— Vol. 83, No 6.— P. 963—966.

Bednarczyk E., Burechson K., Galdwell J. et al. Handbook of pediatric drug therapy.— Pennsylvania; Springhouse, 1990.— 693 p.

Berlin Ch. Drugs and chemicals: exposure of the nursing mother // Clin. Perinatol.— 1989.— Vol. 36, No 5.— P. 1089—1097.

Berry G., Yudcoff M., Segal S. Isovaleric acidemia: medical and neurodevelopmental effects of long-term therapy // J. Pediat.— 1988.— Vol. 113, No 1.— P. 58—64.

Bersin R., Chatterjee K., Arieff A. Metabolic and hemodynamic consequences of sodium bicarbonate administration in patients with heart disease // Amer. J. Med.— 1989.— Vol. 87, No 1.— P. 7—14.

Bhat R., John E., Diaz-Blanco J. et al. Surfactant therapy and spontaneous diuresis // J. Pediat.— 1989.— Vol. 114, No 3.— P. 443—447.

Binder N., Raschko P., Benda G. et al. Insulin infusion with parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with hyperglycemia // J. Pediat.— 1989.— Vol. 114, No 2.— P. 273—280.

Blanchette V., Zipursky A. Neonatal hematology // Neonatology / Ed. by G. Avery.— Philadelphia, 1988.— P. 638—686.

Bona G., Zaffaroni M., Gollina M. et al. Influenza della fototerapia sulla secrezioni di TSH, DRL e ormoni tiroidei nel neonato pretermine // Minerva Pediat.— 1989.—

Bossi E., Koerner F. Retinopathia praematurorum // *Pharmakotherapie. Kindesalter.*— München, 1988.— P. 797—799.

Bracci R., Bunocore G., Talluri B. et al. Neonatal hyperbilirubinemia. Evidence for a role of erythrocyte enzyme activities involved in the detoxification of oxygen radicals // *Acta paediat. scand.*— 1988.— Vol. 77, No 3.— P. 349—356.

Brion N., Ulmer B., Beal G. et al. Passage transcutané de la trinitrine chez la nourrisson // *Thérapie.*— 1988.— Vol. 43, No 2.— P. 123—124.

Brown K., Gastanduy A., Saavedra J. et al. Effect of continued oral feeding on clinical and nutritional outcomes of acute diarrhea in children // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 112, No 2.— P. 191—200.

Bucher H., Duc G. Does caffeine prevent hypoxaemic episodes in premature infants? // *Europ. J. Pediat.*— 1988.— Vol. 147, No 3.— P. 288—291.

Burgold R., Krebs W., Menzel K. Vergleich von O₂-exponierten Frühgeborenen mit und ohne Vitamin-E-Substitutions aus ophthalmologischer Sicht // *Kinderärztl. Prax.*— 1989.— Bd. 57, H. 2.— S. 71—76.

Calciolari G., Perlman J., Volpe J. Seizures in the neonatal intensive care unit of the 1980s // *Clin. Pediat.*— 1988.— Vol. 27, No 3.— P. 119—123.

Carter B., Stewart J. Valproic acid prenatal exposure // *Clin. Pediat.*— 1989.— Vol. 28, No 2.— P. 81—84.

Castillo-Duran C., Vial P., Uany R. Trace mineral balance during acute diarrhea infants // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 113, No 3.— P. 452—457.

Chan G., Mileur L., Hansen J. Calcium and phosphorus requirements in bone mineralization of preterm infants // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 113, No 1.— P. 225—229.

Chemtob S., Dorray J., Landignon N. et al. Alternating sequential dosing with furosemide and ethacrynic acid in drug tolerance in the newborn // *Amer. J. Dis. Child.*— 1989.— Vol. 143.— P. 850—854.

Chemtob S., Kaplan V., Sherbotic J., Aranda J. Pharmacology of diuretics in the newborn // *Pediat. Clin. N. Amer.*— 1989.— Vol. 36, No 5.— P. 1231—1251.

Chernick V., Manfreda J., de Booy B. et al. Clinical trial of naloxone in birth asphyxia // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 113, No 3.— P. 519—525.

Chesney R. Recent development in vitamin D metabolism and its clinical application for renal disease // *Ind. J. Pediat.*— 1989.— Vol. 155, No 4.— P. 504—511.

Coccheri S., Sturani C., Palareti G., Torricelli P. Effetti della pentossifillina sull'emodinamica polmonare // *Ric. Clin. e lab.*— 1988.— Vol. 18, No 2, suppl.— P. 67—71.

Colombo M., Dogliani P., Ulla L. L'uso dell'ambroxol nella terapia dell'insufficienza respiratoria del neonato // *Minerva Pediat.*— 1988.— Vol. 40, No 6.— P. 333—338.

Coursin D., Farin-Rusk S., Springman S., Goelzer S. The hemodynamic effects of intravenous cimetidine versus ranitidine in intensive care unit patients: a double-blind, prospective, cross-over study // *Anesthesiology.*— 1988.— Vol. 69, No 6.— P. 975—978.

Cummings J., D'Eugenio D., Gross S. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia // *New Engl. J. Med.*— 1989.— Vol. 320, No 23.— P. 1505—1510.

Dailey P., Huges S., Rosen M. et al. Effect of cimetidine and ranitidine on lidocaine concentration during peridural anesthesia for cesarean section // *Anesthesiology.*— 1988.— Vol. 69, No 6.— P. 1013—1017.

De Marco P., Zagnoni P. Allopurinol in severe epilepsy. A preliminary report // *Neurophysiology.*— 1988.— Vol. 19, No 1.— P. 51—53.

De Maw Chuang. Neurotransmitter receptors and phosphoinositide turnover // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*— 1989.— Vol. 29.— P. 71—110.

Denjean A., Guimaraes H., Migdal M. et al. Dose-related bronchodilator response to aerosolized salbutamol (albuterol) in ventilator-dependent premature infants // *J. Pediatr.*— 1992.— No 6.— P. 974—979.

De Wit W., van Mowik I., Wiesenhaan P. Prolonged maternal indomethacin therapy associated with oligohydramnion. Case reports // *Brit. J. Obstet. Gynec.*— 1988.— Vol. 95, No 3.— P. 303—305.

Diaz M., Graff M., Hlatt I. et al. Prenatal lidocaine and the auditory evoked responses in term infants // *Amer. J. Dis. Child.*— 1988.— Vol. 142, No 2.— P. 160—161.

(*Di George A. M.*). *Ди Георге А. М.* Эндокринная система // *Педиатрия / Под ред. П. Е. Бермана, В. К. Вогана.*— М., 1989.— Т. 6.— С. 345—547.

- Dobbs L. Pulmonary surfactant // *Ann. Rev. Med.*—1989.— Vol. 40.— P. 432—446.
- Doerr G., Sippell W., Versmold H. Plasma mineralocorticoids, glucocorticoids, and progesterins in premature infants: longitudinal study during the first week of life // *Pediat. Res.*—1988.— Vol. 23, No 5.— P. 525—535.
- Doerr H., Versmold H., Bidlingmaier F. et al. Adrenocortical steroids in small-for-gestational-age term infants during the early neonatal period // *Pediat. Res.*—1989.— Vol. 25, No 2.— P. 115—118.
- Doyle L., Kitchen W., Ford G. et al. Antenatal steroid therapy and 5-year outcome of extremely low weight infant // *Obstet. and Gynec.*—1989.— Vol. 73, No 5.— P. 743—746.
- Drug toxicity and metabolism in pediatrics* / Ed. by S. Kacew.— Florida: Boca Raton, 1990.— 316 p.
- Dworetz A., Moya F., Sabo B. et al. Survival of infants with persistent pulmonary hypertension without extracorporeal membrane oxygenation // *Pediatrics.*—1989.— Vol. 84, No 1.— P. 1—6.
- Eidelman A., Schimmel M. Phototherapy—1988. A green light for a new approach? // *J. Perinatol.*—1989.— Vol. 9, No 1.— P. 69—71.
- Enhornig G. Clinical experiences from surfactant replacement in North America // *Surfactant treatment of lung diseases* / Ed. by H. Taeush, A. Jobe.— Ohio, 1988.— P. 91—96.
- Eskelinen S. The kinetics of drug-membrane interaction in human erythrocytes from neonates // *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*—1988.— Vol. 66, No 7.— P. 880—883.
- Fencel V., Rossing T. Acid-basis disorders in critical care medicine // *Ann. Rev. Med.*—1989.— Vol. 40.— P. 17—29.
- Ferrara T., Georgieff M., Ebert J., Fisher J. Routine use of dexamethasone for the prevention of postextubation respiratory distress // *J. Perinatol.*—1988.— Vol. 9, No 3.— P. 287—290.
- Gaily E., Grandström M., Hillesmaa V. et al. Minor anomalies in the newborn infant including minor variations // *J. Pediat.*—1988.— Vol. 12, No 4.— P. 520—529.
- Gal P. Therapeutic drug monitoring in neonates. Problems and issues // *Drug. Intell.*—1988.— Vol. 22, No 4.— P. 317—323.
- Gelman G., Rumack B. Metabolism and toxicity of antiprostaglandin agents // *Drug toxicity and metabolism in pediatrics* / Ed. by S. Kacew.— Florida: Boca Raton, 1990.— P. 241—250.
- Gembruch U., Hansmann J., Redel D. et al. Intrauterine therapy of fetal tachyarrhythmias: intraperitoneal administration of antiarrhythmic drugs to the fetus in fetally tachyarrhythmias with hydrops fetalis // *J. Perinatal. Med.*—1988.— Vol. 16, No 1.— P. 39—44.
- Gillette P., Ross B., Fyfe D. et al. Neonatal cardiac arrhythmias and their potential role in sudden infant death syndrome // *Clin. Perinatol.*—1988.— Vol. 15, no 3.— P. 699—712.
- Goldsmith J., Karotkin E. Assisted ventilation of the neonate.— Philadelphia, 1988.— 476 p.
- Goodman C., Perkin R., Anas M. et al. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia // *J. Pediat.*—1988.— Vol. 112, No 1.— P. 67—82.
- Grauel L., Almanza M., Alvarez R. et al. Induction of bilirubin-eliminating processes by methylphenobarbital in mature newborn babies // *J. Perinatol. Med.*—1988.— Vol. 16.— P. 431—435.
- Green Th., Johnson D., Bass J. et al. Prophylactic furosemide in severe respiratory distress syndrome: blinded prospective study // *J. Pediat.*—1988.— Vol. 112, No 4.— P. 605—612.
- Greer F., Mummah-Schendel L., Marshall Sh., Suttie J. Vitamin K₁ (phyloquinone) and vitamin K₂ (menaquinone) status in newborn during the first week of life // *Pediatrics.*—1988.— Vol. 81, No 1.— P. 137—140.
- Guengerich F. Characterization of human microsomal cytochrome P-450 enzymes // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*—1989.— Vol. 29.— P. 241—264.
- Guyonard J., Gouyon J. Body fluid homeostasis in the newborn infant with congestive heart failure: effect of diuretics // *Clin. Perinatol.*—1988.— Vol. 15, No 3.— P. 447—466.
- Hanigan W., Kennedy G., Roemish F. et al. Administration of indomethacin for the

- prevention of periventricular-intraventricular hemorrhage in high-risk neonate // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 112, No 6.— P. 941—947.
- Hansen T., Qyasaeter., Stiris T., Bratted D.* Effects of sulfoxazole, hypercarbia, and hyperosmolality on entry of bilirubin and albumin into brain regions in young rats // *Biol. Neonate.*— 1989.— Vol. 56, No 1.— P. 22—30.
- Harris G., Fiordalisi I., Finberg L.* Safe management of diabetic ketoacidosis // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 113, No 1, Pt. 1.— P. 65—68.
- Hastreiter A., John E., van der Horst R.* Digitalis, digitalis antibodies, digitalis-like immunoreactive substances and sodium homeostasis: a review // *Clin. Perinatol.*— 1988.— Vol. 15, No 3.— P. 491—522.
- Heldt G., Merri T., Pesonen E. et al.* Surfactant therapy does not adversely influence closure of the patent ductus arteriosus // Surfactant treatment of lung diseases / Ed. by A. Jobe, H. Taesch.— Ohio, 1988.— P. 91—96.
- Heldt G., Peasonen E., Merritt T. et al.* Closure of the ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement therapy // *Pediat. Res.*— 1989.— Vol. 25, No 3.— P. 305—310.
- Hellström-Westas I., Westgren U., Rosen I., Svenningsen N.* Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants // *Acta paediat. scand.*— 1988.— Vol. 77, No 1.— P. 79—84.
- Henry M., Griazon A., Scbacher E. et al.* Epidural fentanyl with and without epinephrine, plasma levels and pain relief // *Anesthesiology.*— 1988.— Vol. 69, No 3 A, suppl. C.— P. 391.
- Herson V., K-rause P., Eisenfeld L. et al.* Indomethacin-associated sepsis in very-low-birth-weight infants // *Amer. J. Dis. Child.*— 1988.— Vol. 142, No 5.— P. 555—558.
- Higashi A., Ikeda T., Iribe K., Matsuda I.* Zinc balance in premature infants given the minimal dietary zinc requirement // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 112, No 2.— P. 262—266.
- Hodgman J.* Chronic lung disease // *Neonatology* / Ed. by G. Avery.— Philadelphia, 1988.— P. 446—459.
- Holmes L.* Teratogenic effects of anticonvulsant drugs // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 112, No 4.— P. 579—580.
- Hope P., Cady E., Delphy P. et al.* Brain metabolism and intracellular pH during ischemia: effects of systemic glucosae and bicarbonate administration studied by P^{31} and H^1 nucleamagnetic resonance spectroscopy in vivo in the lamb // *J. Neurochemistry.*— 1988.— Vol. 50, No 5.— P. 1394—1402.
- Hummel M., Huffman G.* Wirkungsweise von "Nootropika" // *Nervenheilkunde.*— 1988.— Bd. 7, H 5.— S. 233—236.
- Hyams J., Moore R., Leichtner A. et al.* Relationship of type I procollagen to corticosteroid therapy in children with inflammatory bowel disease // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 112, No 6.— P. 893—898.
- Ito Y., Matsumoto T., Ohbu K. et al.* Concentrations of human atrial natriuretic peptide in the cord blood and the plasma of the newborn // *Acta paediat. scand.*— 1988.— Vol. 77, No 1.— P. 76—78.
- Ives N., Cox D., Gardiner R. et al.* The effects of bilirubin on brain energy, metabolism during normoxia and hypoxia: an in vitro study using P^{31} nuclear magnetic resonance spectroscopy // *Pediat. Res.*— 1988.— Vol. 23, No 6.— P. 569—573.
- Jacobi P., Krivoy N., Weissman A. et al.* Digoxinlike immunoreactive factor in twin and pregnancy-associated hypertensive pregnancies // *Obstet. and Gynec.*— 1989.— Vol. 74, No 1.— P. 29—33.
- Jobe A.* Lung maturation agents and surfactant treatment, are they complementary in preterm infants? // *J. Perinatol.*— 1989.— Vol. 9, No 1.— P. 14—17.
- Kacew S., Lock S.* Developmental aspects of pediatric pharmacology and toxicology // *Drug toxicity and metabolism in pediatrics* Ed. by S. Kacew.— Florida: Boca Raton, 1990.— P. 1—14.
- Kacew S.* Pharmacology and toxicology of loop diuretics in pediatrics // *Drug toxicity and metabolism in pediatrics* / Ed. by S. Kacew.— Florida: Boca Raton, 1990.— P. 142—154.
- Kappas A., Drummand G., Manola T. et al.* Sn-protoporphyrin use in the management of hyperbilirubinemia in term newborn with direct Coombs-positive ABO-incompatibility // *Pediatrics.*— 1988.— Vol. 81, No 4.— P. 485—489.
- Keith U.* Atemnotsyndrom. Neugeborens // *Pharmakotherapie im Kindesalter.*—

München, 1988.— S. 111—115.

Kemper K., Horwitz R., McCarthy P. Decreased neonatal serum bilirubin with plan agar: a meta-analysis // *Pediatrics*.— 1988.— Vol. 82, No 4.— P. 631—637.

Kennedy K. Dietary antioxidants in the prevention of oxygen-induced injury // *Sem. Perinatol.*— 1989.— Vol. 13, No 2.— P. 97—103.

Kharasch E., Kiong-Teck Yeo, Kenny M., Buffington Ch. Atrial natriuretic factor may mediate the renal effects of PEEP ventilation // *Anesthesiology*.— 1988.— Vol. 69, No 6.— P. 862—869.

King J., Grant A., Keirse M., Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labour: an overview of randomized controlled trials // *Brit. J. Obstet. Gynec.*— 1988.— Vol. 95, No 3.— P. 211—222.

(*Knappe G.*) *Кнанне Г.* Гормоны коры надпочечников и АКГГ // *Гормонотерапия* / Под ред. X. Шамбаха и др.— М., 1988.— С. 68—99.

Kobrinsky N., Tulloch H. Treatment of refractory thrombocytopenic bleeding with 1-desamino-8- α -arginine vasopressin (desmopressin) // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 112, No 6.— P. 993—995.

Konishi M., Fujiwara T., Naito T. et al. Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome // *Europ. J. Pediat.*— 1988.— Vol. 147, No 1.— P. 20—25.

Koo W., Tsang R., Succop P. et al. Mineral, vitamin D and high calcium and phosphorus needs of preterm infants receiving parenteral nutrition // *J. Pediat. Gastroenterol. Nutr.*— 1989.— Vol. 8, No 2.— P. 225—233.

Kries R., Shearer M., Göbel U. Vitamin K in infancy // *Europ. J. Pediat.*— 1988.— Vol. 147, No 1.— P. 106—112.

Laegreid L., Olgard R., Walström J., Conradi N. Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy // *J. Pediat.*— 1989.— Vol. 114, No 1.— P. 126—131.

Lamm C., Norton K., Murphy R. et al. Congenital rickets associated with magnesium sulfate infusion for tocolysis // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 115, No 6.— P. 1078—1082.

Levine R. Neonatal jaundice // *Acta paediat. scand.*— 1988.— Vol. 77, No 2.— P. 177—182.

Lindheimer M., Katz A. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis and management // *Ann. Rev. Med.*— 1989.— Vol. 40.— P. 233—250.

Linn Sh., Lieberman E., Schoenbaum St. et al. Adverse outcomes of pregnancy in women exposure to diethylstilbestrol in utero // *J. Reproduct. Med.*— 1988.— Vol. 33, No 1.— P. 3—7.

Lozano M., Carsia Fuentes M., Alvarez G. et al. Forma idiopatica de la enfermedad hemorragica tardica por deficit de vitamin K. Presentation de tres casos // *An. Esp. Pediat.*— 1988.— Vol. 29, No 3.— P. 231—234.

Lupton B., Hill A., Roland E. et al. Brain swelling in the asphyxiated term newborn: pathogenesis and outcome // *Pediatrics*.— 1988.— Vol. 82, No 2.— P. 139—146.

Machida H., Forbes D., Gall D., Scott R. Metoclopramide in gastroesophageal reflux in infancy // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 112, No 3.— P. 483—486.

Maisels M. Neonatal jaundice // *Effective care of the newborn infant* / Ed. by J. C. Singlar, M. B. Bracken.— Oxford — N. Y.— Tokyo.— 1992.— P. 507—561.

Mammel M., Boros S. High frequency ventilation // *Assisted ventilation of the neonate* / J. Goldsmith, E. Karotkin.— Philadelphia, 1988.— P. 190—199.

Manco-Johnson M., Marlar R., Jacobson L. et al. Severe protein C deficiency in newborn infants // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 113, No 2.— P. 359—363.

Mandel G. ARDS, neutrophils and pentoxifylline // *Amer. Rev. Res. Dis.*— 1988.— Vol. 138, No 5.— P. 1103—1105.

Marcoux F., Probert A., Goodrich J., Dominick M. The NMDA antagonist ketamin, blocks hypoxia-induced calcium accumulation in cultured cortical neurons and prevents ischemic hippocampal cell injury // *Frontiers in excitatory amino acids research* / Ed. by E. Cavalheiro, J. Lehman, L. Turski, R. Alan — N. Y., 1988.— P. 683—686.

Mason R. Secretion of surface-active material // *Surfactant treatment of lung diseases* / Ed. by A. Jobe, H. Taeusch.— Ohio, 1988.— P. 32—38.

Matsuoka S., Kurahasi Y., Miki Y. et al. Plasma atrial natriuretic peptide in patients with congenital heart diseases // *Pediatrics*.— 1988.— Vol. 82, No 4.— P. 639—642.

McKone R., Weesner K. Determination of time of closure of ductus arteriosus in severely III premature infants // *Clin. Pediat.*— 1988.— Vol. 27, No 3.— P. 135—139.

Meisel P., Jährig D., Beyesdorf E. et al. Bilirubin binding and acid-base equilibrium in newborn infant with low birthweight // Acta paediat. scand.—1988.— Vol. 77, No 4.— P. 496—501.

Ment L., Duncan Ch., Ehrenkrantz R. et al. Randomized low-dose indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low weight neonates // J. Pediat.—1988. Vol. 112, No 6.— P. 948—955.

Merritt M., Hallman M. Surfactant replacement // Amer. J. Dis. Child.—1988.— Vol. 142, No 12.— P. 1333—1339.

Mirochnick M., Micelli J., Chapron D. et al. Furosemide pharmacokinetics in very low weight infants // J. Pediat.—1988.— Vol. 112, No 5.— P. 653—657.

Mofenson H., Caraccio T., Mimuaugh K. et al. Antidysrhythmic drugs in pediatrics // Drug toxicity and metabolism in pediatrics / Ed. by S. Kacew.— Florida: Boca Raton, 1990.— P. 75—116.

Monaghan D., Bridges R., Cotman C. The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology and distinct properties in the function of the central nervous system // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.—1989.— Vol. 29.— P. 365—402.

Morales W., O'Brien W., Angel J. et al. Fetal lung maturation: the combined use of corticosteroids and thyrotropin-releasing hormone // Obstet. and Gynec.—1989.— Vol. 73, No 1.— P. 111—115.

Morena H., Florza F., Beceiro M. et al. Dopamina en recién nacidos hipotensos. Estudio de 31 casos // An. esp. Pediat.—1988.— Vol. 29, No 5.— P. 363—365.

Motohara K., Matsukanu I., Endo F. et al. Relationship of milk intake and vitamin K supplementation to vitamin K status in newborn // Pediatrics.—1989.— Vol. 84, No 1.— P. 90—93.

Muttit E., Tierney A., Finer N. The dose response of theophylline in the treatment of apnea of prematurity // J. Pediat.—1988.— Vol. 112, No 1.— P. 115—121.

Nahata M., Masuoka T., Edwards R. Developmental aspects of phenobarbital dosage requirements in newborn infants with seizures // J. Perinatol.—1988.— Vol. 8, No 4.— P. 318—321.

Needleman Ph., Blaine E., Greenwald J. et al. The biochemical pharmacology of atrial peptides // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.—1989.— Vol. 29.— P. 23—54.

Netz H. Sinusknoten-Wiedereintrits-Tachykardie bei einem Neugeborenen // Klin. Pädiat.—1988.— Bd. 200, H. 2.— S. 133—134.

Noble-Jamieson G., Rehev R., Silverman M. Dexamethasone in the neonatal chronic lung disease: Pulmonary effects and intracranial complications // Europ. J. Pediat.—1989.— Vol. 148, No 4.— P. 365—367.

O'Dea R., Mirkin B., Alward Ch. et al. Treatment of neonatal hypertension with captopril // J. Pediat.—1988.— Vol. 113, No 2.— P. 403—406.

Oh W. Renal function and fluid therapy in high risk infants // Biol. Neonat.—1988.— Vol. 53, No 4.— P. 230—236.

Ohtsu N., Ariagno R., Sweeney T. The effect of dexamethasone on chronic pulmonary oxygen toxicity in infant mice // Pediat. Res.—1989.— Vol. 25, No 4.— P. 353—359.

Opitz J., Baldauf M., Kessler D., Meyer J. Hemolysis of blood in intravenous tubing caused by heat // J. Pediat.—1988.— Vol. 112, No 1.— P. 111—113.

Orenstein S., Orenstein D. Gastroesophageal reflux and respiratory diseases in children // J. Pediat.—1988.— Vol. 112, No 6.— P. 847—853.

Qstensen M., Matheson I., Lauen H. Piroxicam in breast milk after long-term treatment // Europ. J. clin. Pharmacol. 1988.— Vol. 35, No 5.— P. 562—569.

Pardridge W. Recent advances in blood-brain barrier transport // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.—1988.— Vol. 28.— P. 25—40.

Park in-Sook, Leachmen R. Pentoxifylline therapy. A new adjunct in the treatment of pulmonary hypertension? // Heart Inst. J.—1988.— Vol. 15, No 3.— P. 163—165.

Passmore C., McElney J., Rainey E., D'Arcy P. Metronidazole excretion in human milk and its effect on the suckling neonate // Brit. J. clin. Pharmacol.—1988.— Vol. 16, No 1.— P. 45—51.

(Pearson H.). Пирсон Г. А. Болезни крови // Педиатрия / Под ред. Р. Е. Бермана, В. К. Вогана.— М., 1989.— Т. 7.— С. 11—149.

Penny W., Lewis M. Nifedipine is excreted in human milk // Europ. J. clin. Pharmacol.—1989.— Vol. 36, No 4.— P. 427—428.

(Pianter M., Bergman I., Crumrine P.) Пиантер М., Бергман И., Крамрайн П.

- Судороги в период новорожденности // Неотложная неврологическая помощь в детском возрасте / Под ред. Дж. Поллака, Э. Майера.— М., 1988.— С. 30—54.
- Pihlajamäki K., Kanto J., Aaltonen L. et al.* Pharmacokinetics of atropine in children / *Int. J. Clin. Pharmacol. Therapy a. Toxicology.*— 1988.— Vol. 24, No 5.— P. 236—239.
- Preston P., Rosen M., Huges S. et al.* Epidural anesthesia with fentanyl and lidocaine for cesarian section: maternal effects and neonatal outcome // *Anesthesiology.*—1988.— Vol. 68, No 6.— P. 938—948.
- Rafzmann G., Weinke I., Paul W.* Erfahrungen mit Magnesium in der Behandlung von Krämpfen bei Neugeborenen und kleinen Säuglingen // *Zbl. Pharm. Pharmakother.* und *Laborat.*— 1988.— Bd. 127, H. 6.— S. 390—392.
- Rayburu W., Donn S., Compton A., Pichl E.* Oral phenobarbital given antenatally to reduce neonatal intraventricular hemorrhage // *J. Perinatol.*— 1988.— Vol. 9, No 3.— P. 268—270.
- Rizvi Z. B., Aniol H. S., Myers T. F. et al.* Effect of dexamethasone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in preterm infants // *J. Pediatr.*— 1992.— Vol. 120.— No. 6.— P. 961—965.
- Robillard J., Weiner C.* Atrial natriuretic factor in the human fetus: effect of volume expansion // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 113, No 3.— P. 552—555.
- Rocchini A.* Diagnose and management of hypertension in pediatrics // *Drug toxicity and metabolism* / Ed. by S. Kacew.— Florida: Boca Raton, 1990.— P. 117—139.
- Rognum T., Sauqstad O., Oyasaeter S., Olaisen B.* Elevated levels of hypoxanthine in vitreous humor indicate prolonged cerebral hypoxia in victims of sudden infant death syndrome // *Pediatrics.*— 1988.— Vol. 82, No 4.— P. 615—618.
- Romagnoli C., Marrocco G., de Carolis M. et al.* Phototherapy for hyperbilirubinemia in preterm infants: green versus blue or white light // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 112, No 3.— P. 476—478.
- Ruth V., Virkova K., Pactau R., Raivio K.* Early high dose phenobarbital treatment for prevention of hypoxic-ischemic brain damage in very low birth weight infant // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 112, No 1.— P. 81—86.
- Santini B., David O., Miniéro R.* Vitamina E: fisiologia e patologia // *Pediatr. Med. Chir.*— 1988.— Vol. 10, No 1.— P. 25—30.
- Sarin P.* Molecular pharmacologic approaches to the treatment of AIDS // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*— 1988.— Vol. 28.— P. 411—428.
- (*Schambach H., Meng W.*) Шамбах Х., Менг В. Гормоны щитовидной железы // Гормонотерапия / Под ред. Х. Шамбаха и др.— М., 1988.— С. 44—67.
- Schmidt B., Andrew M.* Neonatal thrombotic disease: prevention, diagnose and treatment // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 113, No 2.— P. 407—410.
- Schmidt B., Ofosu E., Mitchell L. et al.* Anticoagulant effect of heparin in neonatal plasma // *Pediat. Res.*— 1989.— Vol. 25, No 4.— P. 405—408.
- Schramm D., Hoffmann A., Frenzel J. et al.* Überwachung der Furosemidtherapie bei mindergewichtigen Neugeborenen in den ersten Lebenstagen // *Z. klin. Med.*— 1989.— Bd. 44, H. 3.— S. 235—238.
- Scagliotti D., Kumar S., Williamson G.* Ventricular rhythm with intermediate rate in the neonate heart disease // *Clin. Perinatol.*— 1988.— Vol. 15, No 3.— P. 609—615.
- Seri I., Hajdu J., Kiszal J. et al.* Effect of low-dose dopamine infusion on urinary prostaglandin E₂ excretion in sick preterm infant // *Europ. J. Pediat.*— 1988.— Vol. 117, No 6.— P. 616—620.
- Shinzawa T., Mura T., Tsunei M., Shiraki K.* Vitamin K absorption capacity and its association with vitamin K deficiency // *Amer. J. Dis. Child.*— 1989.— Vol. 143, No 6.— P. 686—689.
- Soifer S., Schreiber M., Heymann M.* Leukotriene antagonists attenuate tromboxane-inducible pulmonary hypertension // *Pediat. Res.*— 1989.— Vol. 26, No 2.— P. 83—87.
- Spätting L., Spätting G.* Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind studies // *Brit. J. Obstet. Gynec.*— 1988.— Vol. 95, No 2.— P. 120—125.
- Spear M., Stahl G., Hamosh M. et al.* Effect of heparin dose and infusion rate on lipid clearance and bilirubin binding in premature infants receiving intravenous fat emulsion // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 112, No 1.— P. 94—98.
- Speer Ch., Harms K., Müller U. et al.* Behandlung des schweren Atemnotsyndroms Frühgeborener mit natürlichem Surfactant // *Mtschr. Kinderheilk.*— 1988.— Bd. 136, H. 2.— S. 65—70.

- Spitzer A., Davis J., Clarke W. et al.* Pulmonary hypertension and persistent fetal circulation in the newborn // *Clin. Pediat.*— 1988.— Vol. 15, No 2.— P. 389—413.
- Stavchansky S., Combs A., Sagraves R. et al.* Pharmacokinetics of caffeine in breast milk and plasma after single oral administration of caffeine to lactating mothers // *Biopharm. a. Drug dispos.*— 1988.— Vol. 9, No 3.— P. 285—299.
- Stevenson D., Vreman H., Rodgers P.* Sn-protoporphyrin: a consideration of first clinical trial in human neonates // *Pediatrics.*— 1988.— Vol. 81, No 6.— P. 881—882.
- Stevenson D., Rodgers P., Vreman H.* The use of metalloporphyrin for the chemoprevention of neonatal jaundice // *A. J. D. C.*— 1989.— Vol. 143, No 3.— P. 353—356.
- Sullivan J.* Iron, plasma antioxidants and the "oxygen radical disease" of prematurity // *Amer. J. Dis. Child.*— 1988.— Vol. 142, No 12.— P. 134.
- Tamura M., Kawano T.* Effect of intravenous nitroglycerin on hemodynamics in neonates with refractory congestive heart failure or PFC // *Acta Paediat. Jap.*— 1990.— Vol. 32, No 3.— P. 291—292.
- Tarnow-Mordi W., Reid E., Griffiths P. et al.* Low inspired gas temperature and respiratory complications in very low birth weight infants // *J. Pediat.*— 1989.— Vol. 114, No 3.— P. 438—442.
- Taylor J., Shennon P., Kilbride H.* Heparin lock intravenous line. Use on newborn infants // *Clin. Pediat.*— 1989.— Vol. 28, No 5.— P. 237—240.
- (Tepperman J., Tepperman H.)* *Тепперман Дж., Тепперман Н.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы.— М., 1989.— 653 с.
- Tozzi E., Tozzi-Ciancarelli M., Di Giulio A. et al.* In vitro and in vivo effect of erythrocyte phototherapy on newborn // *Biol. Neonate.*— 1989.— Vol. 56, No 4.— P. 204—209.
- Trachtman H., Del Pizzo R., Sturman J. et al.* Taurine and osmoregulation. 2. Administration of taurine analogues affords cerebral osmoprotection during chronic hypernatremic dehydration // *Amer. J. Dis. Child.*— 1988.— Vol. 142, No 11.— P. 1194—1198.
- Tyson J. E.* Immediate care of the newborn infant // *Effective care of the newborn infant* / Ed. by J. C. Singlar, M. B. Bracken.— Oxford — N. Y.— Tokyo.— 1992.— P. 21—39.
- Uematsu T., Itaya T., Nishimoto M. et al.* Pharmacokinetics and safety of L-carnitine infused I. V. in healthy subjects // *Europ. J. clin. Pharmacol.*— 1988.— Vol. 34, No 2.— P. 213—216.
- Van de Bor M., van Zeben-van der Aa T., Verloove-Vanhorick S. et al.* Hyperbilirubinemia in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 2 years of age: results of a national collaborative survey // *Pediatrics.*— 1989.— Vol. 83, No 6.— P. 915—920.
- Van Marter L. J., Pagano M., Allred E. N. et al.* Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practice // *J. Pediatr.*— 1992.— Vol. 120, No 6.— P. 938—946.
- Vanhaesebrouck P., Thiery M., Leroy J. et al.* Oligohydramnion, renal insufficiency and ileal perforation in preterm infants after intrauterine exposure to indomethacine // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 111, No 4.— P. 738—743.
- Vaucher Y., Merritt T., Halman M. et al.* Neurodevelopmental and respiratory outcome in early childhood after human surfactant treatment // *Amer. J. Dis. Child.*— 1988.— Vol. 142, No 9.— P. 927—930.
- (Victor Y.)* *Виктор Ю.* Респираторные расстройства у новорожденных.— М., 1989.— 176 с.
- Volpe J.* Neurologic disorders // *Neonatology* / Ed. by G. Avery.— Philadelphia, 1988.— P. 1073—1132.
- Volpe J.* Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant // *Clin. Perinatol.*— 1989.— Vol. 16, No 2.— P. 361—386.
- Ward R.* Maternal-Placental Unit: unique problems of pharmacologic study // *Pediat. Clin. N. Amer.*— 1989.— Vol. 36, No 5.— P. 1075—1085.
- Watkins A., Szymonowicz W., Jiu X., Yu V. V. Y.* Significance of seizures in very low-birth-weight infants // *Develop. Med.*— 1988.— Vol. 30, No 2.— P. 161—169.
- Weiss A.* Acquired coagulation disorders // *Hemostasis and thrombosis* / Ed. by D. Corriveau, G. Fritsma.— Philadelphia, 1988.— P. 169—205.
- Whitsett J.* Structure and function of pulmonary surfactant protein SP-A // *Surfactant treatment of lung disease* / Ed. by A. Jobe, H. Taeusch.— Ohio, 1988.— P. 8—16.

Wilton N., Leight J., Rosen D., Pandit U. Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam // *Anaesthesiology*.— 1988.— Vol. 69, No 6.— P. 972—975.

Wolf D. Tachykardie paroxysmale // *Pharmakotherapie. Kindesalter* (München).— 1988.— P. 883—884.

Wright J., Stevens P. Surfactant metabolism in vivo // *Surfactant treatment of lung disease* / Ed. by A. Jobe, H. Taeush.— Ohio, 1988.— P. 38—46.

Wroblewski J., Danysz W. Modulation of glutamate receptors: molecular mechanism and functional implication // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*— 1989.— Vol. 29.— P. 441—474.

Yaffe S. J., Dorn L. D. Effect of prenatal treatment with phenobarbital // *Dev. Pharmacol. Ther.*— 1990.— Vol. 15.— P. 215—223.

Yaster M., Deshpande J. Management of pediatric pain with opioid analgetics // *J. Pediat.*— 1988.— Vol. 113, No 3.— P. 421—429.

Young R., Chen B., Petroff O. et al. The effect of diazepam on neonatal seizure: in vivo ³¹P and ¹H HMR study // *Pediat. Res.*— 1989.— Vol. 15, No 1.— P. 27—31.

Young T., Mangum O. Neo Fax. A manual of drugs used in neonatal care.— Ohio, 1988.— 128 p.

Zaritsky A. Pharmacology of catecholamines // *Drug toxicity and metabolism in pediatrics* / Ed. by S. Kacew.— Florida: Boca Raton, 1990.— P. 49—68.

Zipursky A., Schmidt B. Neonatal thrombosis and metabolism // *Neonatology* / Ed. by G. Avery.— Philadelphia, 1988.— P. 687—690.

Оглавление

Предисловие	5
Глава 1. Неблагоприятное действие лекарственных средств и других ксенобиотиков на эмбрио- и фетогенез	7
Глава 2. Влияние на плод и новорожденного средств, применяемых в конце беременности и во время родов. Фетотоксичность лекарств	28
Глава 3. Значение выведения лекарств с молоком матери для новорожденного ребенка	63
Глава 4. Фармакокинетика лекарственных средств у новорожденных	69
Глава 5. Лекарственные средства, применяемые для борьбы с гипоксией, ацидозом и алкалозом	97
Глава 6. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях дыхания у новорожденных	128
Глава 7. Лекарственное лечение поражений ЦНС	164
Глава 8. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях функции сердечно-сосудистой системы	192
Глава 9. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях метаболической адаптации к условиям внеутробной жизни	249
Глава 10. Лекарственные средства, применяемые при лечении гипербилирубинемии	285
Глава 11. Лекарственные средства, применяемые при лечении геморрагического синдрома	302
Глава 12. Гормональная терапия в неонатальном периоде	324
Глава 13. Лекарственные средства, применяемые для лечения лихорадки	339
Приложение	348
Предметный указатель	357
Список современной литературы	363

И. В. Маркова, Н. П. Шабалов

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ**

Подписано в печать 7.12.93. Формат 60×90¹/₁₆. Печать офсетная
Гарнитура Таймс. Печ. физ. 23,5.
Тираж 10 000 экз. Заказ 569

лицензия № 070600

АО «Сотис», 191023, Санкт-Петербург, Садовая ул., 32/1

Отпечатано с готовых диапозитивов в ГПП «Печатный Двор»
197110, Санкт-Петербург, Чкаловский пр., 15.