



Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

1942/2017

75

Институт последипломного образования  
Кафедра педиатрии ИПО

## **НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ**

учебно-методическое пособие

Красноярск  
2016

УДК 616-053.31(075.4)

ББК 57.30

Н52

**Неотложные состояния в неонатологии** : учеб.-метод. пособие / Т. Е. Таранушенко, Е. В. Анциферова, С. И. Устинова [и др.]. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2016. – 134 с.

**Авторы:** Таранушенко Т.Е., Анциферова Е.В., Устинова С.И., Моргун А.В., Киселева Н.Г., Емельянчик Е.Ю., Кириллова Е.П., Карпова Л.Н., Павлов А.В., Ярусова О.А.

Учебно-методическое пособие соответствует требованиям ФГОС ВО (утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 1061 от 25.08.2014 г.). Посвящено наиболее частым и клинически важным неотложным состояниям в неонатологии, отражает алгоритмы диагностики и лечения. Иллюстрировано рисунками, таблицами, имеются тестовые задания и задачи. Пособие предназначено для клинических интернов, ординаторов и слушателей дополнительного профессионального образования, обучающихся по специальности 31.08.18 – "Неонатология".

**Рецензенты:** руководитель научного направления мониторинга здоровья НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН, д.м.н. профессор Манчук В.Т.;

заведующий кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, д.м.н., профессор Галактионова М.Ю.

Утверждено к печати ЦКМС КрасГМУ (протокол № 3 от «22» декабря 2016г.)

© ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 2016

© Таранушенко Т. Е., Анциферова Е. В., Устинова С. И., Моргун А. В., Киселева Н. Г., Емельянчик Е. Ю., Кириллова Е. П., Карпова Л. Н., Павлов А. В., Ярусова О. А., 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	5
<b>Раздел I. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.....</b>	<b>7</b>
1. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА .....	7
1.1 Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз .....	8
1.2. Коагуляционный гемостаз .....	10
1.3. Система физиологических антикоагулянтов .....	13
1.4. Система фибринолиза.....	14
2. ОТДЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ.....	15
3. ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ГЕМОСТАЗА.....	17
3.1. Диагностика патологии гемостаза.....	17
3.2. Тесты для оценки сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза .....	18
3.3 Тесты для оценки плазменного звена гемостаза. ....	20
3.4. Определения физиологических антикоагулянтов .....	24
3.5. Исследования системы фибринолиза .....	25
3.6. Тесты активации свертывания крови.....	26
4. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННОГО. ....	27
5. НЕОНАТАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ.....	35
6. ТРОМБОЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ.....	41
7. ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ .....	53
8. СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА .....	54
<b>Раздел II. НЕОНАТАЛЬНЫЕ СУДОРОГИ.....</b>	<b>57</b>
1. ПРИЧИНЫ НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОГ .....	58
2. КЛАССИФИКАЦИЯ. ....	63
3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ .....	67
4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. ....	67
5. ОБСЛЕДОВАНИЕ. ....	74
6. ТЕРАПИЯ. ....	76

7. НЕОНАТАЛЬНАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ.....	84
7.1. Классификация .....	84
7.2. Клинические варианты. ....	85
7.3. Группы риска.....	87
7.4. Персистирующие (стойкие) гипогликемии.....	90
7.5. Профилактика у новорожденных группы риска.....	91
7.6. Лечение .....	92
8. ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ .....	95
9. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.....	97
<b>Раздел III. НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ НЕОНАТАЛЬНОЙ</b>	
<b>    КАРДИОЛОГИИ.....</b>	<b>101</b>
1. ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ТАХИКАРДИЯ .....	101
1.1 Наджелудочковая пароксизмальная тахикардия .....	101
1.2 Желудочковая пароксизмальная тахикардия .....	104
2. БРАДИКАРДИИ. ОСТАНОВКА СИНУСОВОГО УЗЛА .....	105
3. ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ .....	108
4. КАРДИОГЕННЫЙ ШОК .....	113
5. КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ДУКТУС-ЗАВИСИМЫХ	
ПОРОКАХ СЕРДЦА.....	115
6. ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ .....	121
7. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.....	127
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- NaCl – хлорид натрия
- АДФ – аденозиндифосфат
- АП – артериальный проток
- АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время
- АТШ – антитромбин Ш
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВК – время кровотечения
- ВПС – врожденном пороке сердца
- ГБН – гемолитическая болезнь новорожденного
- ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГОМК – гамма-оксималяная кислота
- ГрБН – Геморрагическая болезнь новорожденных
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДВС – Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДН – дыхательная недостаточность
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- КНС – клонические неонатальные судороги
- ЛА – легочной артерии
- МНО – международное нормализованное отношение
- МНС – миоклонические неонатальные судороги
- НЖПТ – наджелудочковая пароксизмальная тахикардия
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- НС – Неонатальные судороги
- НСГ – Нейросонография
- НФГ – Нефракционированный гепарин
- ОСН – острая сердечная недостаточность
- ПДФ – продукты деградации фибрина

ПТ – пароксизмальные тахикардии  
ПТВ – Протромбиновое время  
ПТИ – протромбиновый индекс  
РФМК – Растворимые фибрин-мономерные комплексы  
ТАП – тканевой активатор плазминогена  
ТВ – тромбиновое время  
ТНС – тонические неонатальные судороги  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота  
ЭЭГ – электроэнцефалография

## **Раздел I. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.**

К развитию неотложного гематологического состояния могут приводить различные заболевания. Потенциально серьезное гематологическое заболевание возникает, в ситуации, когда клетки крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и/или факторы свертывания крови не могут выполнять свои функции.

Гематологические нарушения отрицательно влияют на все системы организма, значительно увеличивая риск развития кровотечений, коагулопатий, инфекции, шока и других осложнений. Нарушения, связанные с системой крови, возникают на фоне каких-либо заболеваний, большинство из которых требуют немедленного обследования и лечения, а некоторые могут быть потенциально смертельными.

Актуальность проблемы неотложных гематологических состояний в неонатологии обусловлена несколькими причинами. Одной из сложных тем гематологии является патология системы гемостаза, что проявляется в виде повышенной кровоточивости либо повышением активности свертывающей системы. Сложности лабораторной диагностики расстройств системы гемостаза, наличие физиологических особенностей в период новорожденности, наличие сопутствующей патологии у новорожденных могут привести к потере времени и несвоевременной терапии.

### **1. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА.**

Система гемостаза биологическая система, обеспечивающая предупреждение и остановку кровотечений и сохранение жидкого состояния крови и целостности сосудов. Таким образом, выделяют свертывающую и противосвертывающую системы в гемостазе, подчеркивая основные функции. Однако, это упрощенное определение. Значение системы гемостаза намного сложнее и шире.

Факторы гемостаза принимают участие в сохранении жидкого состояния крови, регуляции транскапиллярного обмена, резистентности сосудистой стенки, влияют на интенсивность репаративных процессов и др.

**Компоненты системы гемостаза:** 1) сосудисто-тромбоцитарное звено; 2) система свертывания крови (коагуляция); 3) физиологические антикоагулянты; 4) фибринолитическая система (тромболизис).

В свертывающей системе выделяют сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и процесс свертывания крови. В первом случае речь идет об остановке кровотечения из мелких сосудов, диаметр которых не превышает 0,1 мм, во втором – о борьбе с кровопотерей при повреждениях артерий и вен. Такое деление носит условный характер, так как при повреждении любых сосудов всегда наряду с образованием тромбоцитарной пробки осуществляется свертывание крови.

### **1.1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.**

В сосудисто-тромбоцитарном механизме свертывания крови участвуют сосуды, окружающая сосуды ткань и тромбоциты (эритроциты и лейкоциты тоже участвуют в этом процессе, но их роль незначительная).

Тромбоциты образуются в костном мозге из мегакариоцитов (гигантских клеток красного костного мозга). В костном мозге мегакариоциты плотно прижаты к промежуткам между фибробластами и эндотелиальными клетками, через которые их цитоплазма выдается наружу (сами клетки слишком крупные, чтобы выйти из костного мозга) и служит материалом для образования тромбоцитов. Попавшие в кровоток тромбоциты имеют круглую или слегка овальную форму. Диаметр клеток составляет 2-3 мкм. У тромбоцита отсутствует ядро, но цитоплазма содержит большое количество гранул (до 200) с различными биологически-активными веществами. Кроме гранул, биологическую активность проявляет сама мембрана тромбоцитов, а также рецепторы (гликопротеиновые образования), часть которых «замаскирована» и экспрессируется только после активации тромбоцита стимулирующими агентами (АДФ, адреналин,



серотонин, коллаген, микрофибриллы и др.). Продолжительность жизни тромбоцитов около 8-12 суток, в среднем – 9 суток. При контакте тромбоцита с поверхностью, отличающейся от эндотелия, тромбоцит активируется, распластывается и у него появляется до 10 зазубрин и отростков, которые в 5-10 раз превышают диаметр самой клетки.

У тромбоцитов зафиксировано много функций. Они принимают участие в защите организма от чужеродных агентов, обладают фагоцитарной активностью, содержат IgG, являются источником лизоцима и  $\beta$ -лизинов, способных разрушать мембрану некоторых бактерий, содержат факторы, вызывающие превращение «нулевых» лимфоцитов (0-лимфоциты) в Т- и В-лимфоциты. Но к важнейшим функциям тромбоцитов относят адгезивно-агрегационную и ангиотрофическую.

В условиях нормы эндотелий эффективно предупреждает процессы адгезии, агрегации тромбоцитов, а также реакций коагуляции. Способность эндотелия сохранять кровь в жидком состоянии обеспечивается синтезом ингибитора агрегации тромбоцитов – простациклина, а также отрицательным зарядом эндотелиальных клеток. Кроме того, тромбомодулин (белок эндотелиоцитов) препятствует уже начавшейся коагуляции. Основной функцией тромбомодулина является инактивация тромбина и превращение его в мощный активатор антикоагулянтной системы – протеин С. За счет этого происходит значимое снижение скорости коагуляционных реакций.

Кроме этого эндотелий участвует в фибринолизе путем синтеза и тканевого плазминогенового активатора, который способствует превращению плазминогена в плазмин.

Таким образом, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз включает в себя не только остановку кровотечений, но и поддержание крови в жидком состоянии.

### **Остановка кровотечения.**

При повреждении мелкие сосуды рефлекторно спазмируются за счет сокращения гладкомышечных клеток. Дальнейший спазм сосудов

обусловлен действием серотонина, тромбксана А2, катехоламина, которые секретируются эндотелиальными клетками и тромбоцитами. Одновременно с этим наблюдается быстрая активация тромбоцитов за счет высоких концентраций аденозиндифосфата (АДФ) (из поврежденных эритроцитов и сосудов), а также появлением коллагеновых и фибриллярных структур субэндотелия в просвете сосуда. Контакт тромбоцитов с коллагеном немедленно ведёт к адгезии тромбоцитов, реализуемой с участием фактора Виллебранда. Практически сразу, под влиянием АДФ, тромбксана А2 и катехоламинов тромбоциты склеиваются между собой, образуя агрегаты – основа тромбоцитарной пробки (агрегация тромбоцитов).

Усилению агрегации способствует тромбин, всегда появляющийся в результате свертывания крови в месте повреждения. В процессе агрегации форма тромбоцитов меняется, и на мембране появляются рецепторы к фибриногену, который связывает между собой активированные тромбоциты.

Однако такая связь между активированными тромбоцитами не достаточно прочная (называется обратимой). Образование более прочной связи между тромбоцитами происходит в результате вторичной агрегации и ретракции (сокращению и уплотнению) тромбоцитарной пробки.

Клиническое значение всех указанных выше процессов заключается в том, что они приводят к остановке кровотечения из мелких сосудов. Таким образом, определение времени кровотечения позволяет клиницисту установить причастность сосудисто-тромбоцитарного звена к патологии гемостаза. В норме кровотечение из мелких сосудов прекращается не более, чем через 5 минут.

## **1.2. Коагуляционный гемостаз.**

При повреждении крупных кровеносных сосудов остановить кровотечение способен только коагуляционный гемостаз. В коагуляционных реакциях участвуют специализированные белки, фосфолипиды и ионы кальция. Большинство белков, которые участвуют в процессе коагуляции, циркулируют в неактивной форме (являются

проферментами). Активируются проферменты путем протеолиза. Проферменты обозначаются римскими цифрами (например, II, X, V и др.). Активные формы – римскими цифрами с добавлением буквы «а», (например, IIa, Xa, Va и др.). Международная номенклатура факторов свертывания крови представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общие нормативные показатели системы гемостаза  
(Н.С. Кизилова, 2007).

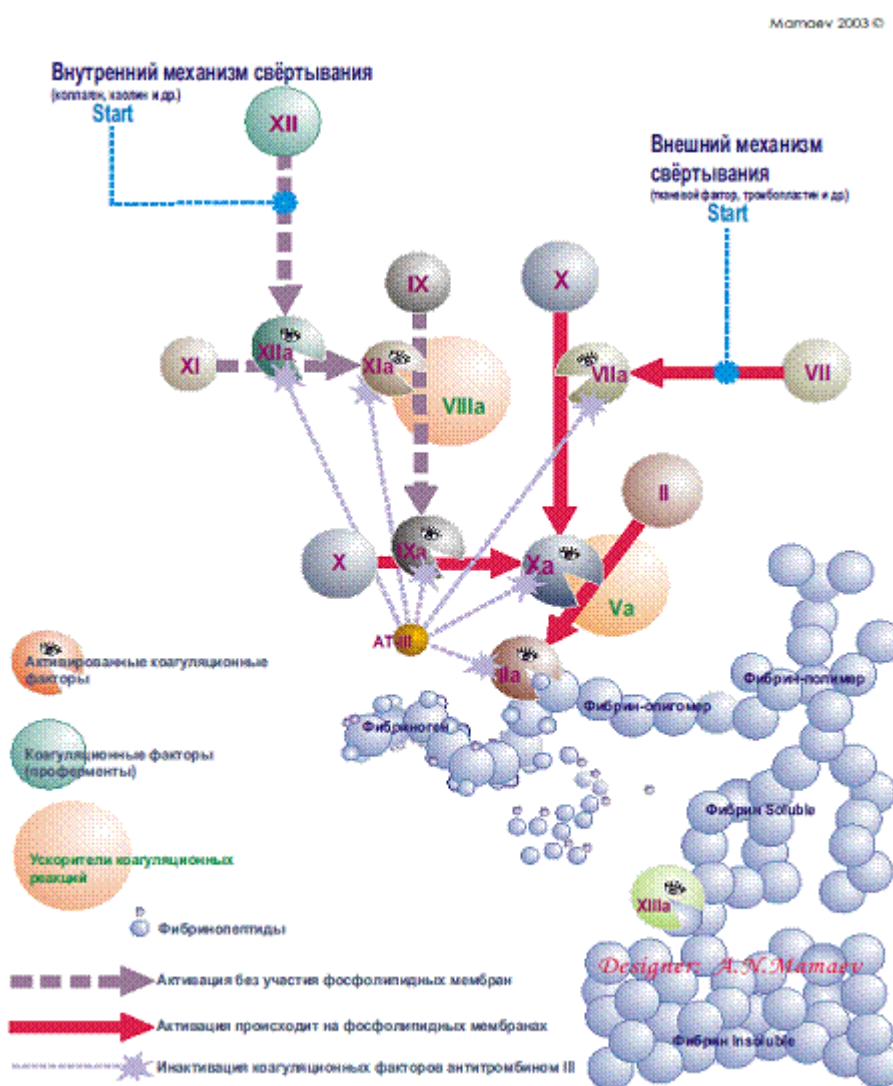
Название фактора	Количество (активность)	Достаточный минимум	Период полужизни
I. Фибриноген	3 (170-450) г/л	0,5 г/л	100 ч.
II. Протромбин	200 мг/л (70-130%)	80 мкг/40%	72-96 ч
III. Тромбопластин	-	-	-
IV. Ионы Ca <sup>++</sup>	2,3 - 2,8 ммоль/л	-	-
V. AC-глобулин	25мг/л (80-110%)	2,5-4 мг/л (10-15%)	12-15 ч.
VII. Проконвертин	2 мг/л (70-130%)	0,2 мг/л (10%)	2-6 ч.
VIII. Антигемофильный глобулин	50 мг/л (80-120%)	5-7мг/л (10-15%)	7-8 ч.
IX. Кристмас-фактор	3-4 мг/л (70-130%)	4-6 мг/л (20-30%)	20-30 ч.
X. Стюарта-Прауэра фактор	6-8 мг/л (70-140%)	0,15мг/л (20%)	30-70 ч.
XI. Предшественник тромбопластина	7 мг/л (70-130%)	15 мг/л (15-20%)	30-70 ч.
XII. Хагеманна фактор	40 мг/л	не установлено	50-70 ч.
XIII. Фибриназа, фибрин-стабилизирующий фактор	не установлено	10%	72-100 ч

Выделяют, так называемые, *витамин K"-зависимые факторы*: II, VII, IX, X; чувствительные к тромбину факторы: I, V, VIII, XIII; факторы контакта: XII, XI, VM-кининоген, прекалликреин и факторы сериновые

протеазы: XII, XI, X, IX, VII, II, плазмин; дополнительные факторы: фактор Виллебранда, фактор Флетчера, фактор Фитцджеральда.

Процесс коагуляции – это цепь последовательных ферментативных реакций активации проферментов, которые становятся активаторами для других неактивных факторы свертывания крови. Классически схему коагуляции рассматривают, как каскада ферментативных реакций и, условно, выделяют внутренний и внешний пути (механизмы). Процесс коагуляции заканчивается образованием фибрина и формированием тромба.

Схема свертывания крови [А.Н. Мамаев 2003]



**Внутренний путь коагуляции** начинается с активации XII фактора под влиянием активированных тромбоцитов, коллагена, адреналина. В свою

очередь, активированный XII фактор способствует переходу XI фактора в XIa. Фактор XIa влияет на фактор IX и активирует его (IXa). Фактор IXa работает вместе с фактором VIIa и ионами  $Ca^{++}$  и переводит фактор X в его активированную форму Xa. Далее фактор Xa переводит протромбин (II) в тромбин (IIa). При этом Xa работает совместно с фактором Va, в присутствии которого ускоряется процесс образования тромбина.

Внешний путь коагуляции. Для запуска внешнего пути свертывания необходим фактор III (тканевой фактор), который активирует фактор VII. Фактор VIIa переводит фактор X в Xa, а также активирует фактор IX. Однако активация фактора IX существенной роли в коагуляции не играет, т.к. реализуется очень медленно. Фактор Xa переводит протромбин (II) в тромбин (IIa). Образование фибрина реализуется по внешнему пути в течение секунд, что ведет к быстрому появлению первых порций тромбина, который активирует другие коагуляционные факторы (VIII, V, XIII и др.).

Превращение фибриногена (I) в фибрин (Ia) происходит под действием тромбина (IIa). При этом образуются фибрин-мономеры, из которых формируются димеры, тримеры, олигомеры фибрина и фибриллы растворимого фибрина. Фибрин-стабилизирующий фактор (XIIIa) (активированный тромбином) в присутствии  $Ca^{++}$  превращает нестабильный, растворимый фибрин в стабильный нерастворимый фибрин.

Образовавшийся сгусток фибрина уплотняется за счет тромбоцитов, в большом количестве попадающих в структуру сгустка. Наступает ретракция сгустка фибрина. Сгусток, состоящий из тромбоцитов, эритроцитов и большого числа волокон фибрина, способен остановить кровотечение из крупных сосудов.

### **1.3. Система физиологических антикоагулянтов.**

Среди физиологических антикоагулянтов выделяют первичные (всегда присутствуют в кровотоке) и вторичные (образуются в результате коагуляции).

Первичные антикоагулянты: антитромбин III (АТIII), протеин С, протеин S, ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI), кофактор гепарина II. Ведущая роль принадлежит антитромбину III. Однако антитромбин III проявляет максимальный антикоагулянтный эффект только в комплексе с гепарином. Этот комплекс блокирует коагуляционные факторы IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa. В свою очередь, гепарин оказывается неэффективным при недостаточности АТIII. Таким образом, дефицит АТ является фактором риска развития тромбозов.

Антикоагулянтная система протеина С достаточно сложная и включает цепь последовательных биохимических реакций. Тромбин, который образуется в процессе коагуляции связывается с тромбомодулином эндотелиоцитов и теряет всю свою прокоагуляционную активность, сохраняя способность активировать протеин С. После активации протеина С происходит его соединение с протеином S (в качестве кофактора). Комплекс протеин С-протеин S расщепляет фактор Va и фактор VIIIa. При этом эффективно предотвращается дальнейшее образование тромбина, а уже существующий тромбин проявляет свои свойства как активатор антикоагулянтного механизма по вышеописанному механизму.

К вторичными антикоагулянтами относят продукты деградации фибриногена и фибрина, которые тормозят конечный этап коагуляции.

#### **1.4. Система фибринолиза.**

Образовавшийся в результате свертывания крови фибриновый сгусток, подвергается лизису под влиянием ферментов фибринолитической системы. Процесс фибринолиза осуществляется основными компонентами: основной фермент – плазмин, плазминоген (неактивный предшественник плазмينا), активаторы плазминогена, ингибиторы плазминогена.

Основными активаторами плазминогена являются тканевый активатор плазминогена, синтезирующийся в эндотелиоцитах, урокиназа, комплекс фактора XIIa с калликреином.

Выделяют первичный и вторичный фибринолиз. Первичный фибринолиз вызывается гиперплазминемией, при поступлении в кровь большого количества активаторов плазминогена при непосредственном повреждении тканей. Вторичный фибринолиз развивается в ответ на внутрисосудистое свертывание крови и образование фибринового сгустка. Активаторы плазминогена ферментируют плазминоген до плазмина, который непосредственно вызывает протеолиз фибрина, в результате чего образуются продукты деградации фибрина (ПДФ).

Большое клиническое значение имеет определение в крови одного из ПДФ, а именно D-димера, так как этот показатель является наиболее надежным маркером образования фибрина внутри сосуда и его повышенная концентрация в крови может подтвердить наличие тромбов.

## **2. ОТДЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ**

Для новорожденных детей характерно укорочение протромбинового и тромбинового времени, повышенные содержания в крови протромбина, активатора протеина С, ингибиторов комплекса антитромбин III - тромбин, продуктов деградации фибриногена и фибрина, то есть склонность к гиперкоагуляции. Одновременно с этим регистрируется низкое содержание (всего 50-60% от нормального у детей старше 1 мес.) прокоагулянтов: II, VII, IX, X, XI, XII, а также антикоагулянтов: антитромбин III, протеины С и S.

При этом уровень факторов V, XIII, а также фибриногена находятся в пределах нормы, однако фибриноген обладает меньшей активностью, чем у детей старше 1 месяца жизни. Уровня факторов VIII и Виллебранда при рождении выше, чем у взрослых.

В течение первого часа жизни отмечается повышенный фибринолиз, повышенное содержание гепарина и продуктов деградации фибриногена и фибрина при сравнительно низком уровне плазминогена (50-60% уровня у детей старше 1 мес.). В дальнейшем активность фибринолиза резко

снижается, вплоть до дефицита в 1-2 сутки. Это связано с тем, что фетальный плазминоген имеет сниженную ферментативную активность.

Количество тромбоцитов при рождении – нормальное ( $150 \cdot 10^9$ ), однако к концу первого дня жизни наблюдается некоторое снижение их количества. Активность тромбоцитов достаточная, но к концу первых суток способность к адгезии, агрегации с коллагеном, АДФ и адреналином снижается, однако это в целом не влияет на длительность времени кровотечения. К 4 суткам жизни адгезивно-агрегационная способность тромбоцитов увеличивается и достигает показателей взрослых.

На 2-3-й день жизни из-за относительно низкой белковосинтетической функции печени и дефицита витамина К, уровни витамин-К - зависимых прокоагулянтов крови (II, VII, IX, X факторы) снижаются до 30-40% от уровня взрослых. В дальнейшем их содержание увеличивается, но может быть пониженным даже к 6 мес. По сравнению со старшими детьми и взрослыми. Таким образом, недостаточность витамин-К-зависимых факторов может быть причиной повышенной кровоточивости у детей до 6 месяцев жизни (геморрагическая болезнь новорожденных или витамин-К зависимая коагулопатия).

Для здоровых доношенных детей, рожденных от соматически здоровых матерей, перечисленные особенности системы гемостаза не приводят к какой-либо серьезной кровоточивости, и в дальнейшем в течение нескольких недель постепенно нивелируются.

Можно сказать, что наличие особенностей системы гемостаза имеют вариабельность на разных сроках жизни и 3-4 сутки жизни характеризуются наиболее напряженными процессами в системе гемостаза.

У недоношенных детей, особенно тех, которые перенесли внутриутробную гипоксию или родились с массой тела менее 1500 г, а также родившихся от матерей с хронической патологией желудочно-кишечного регистрируются более низкие показатели (по сравнению со здоровыми доношенными детьми) концентрации витамина К, факторов II, VI, IX, X, XII.,



агрегационных свойств тромбоцитов, более активный фибринолиз в первый час жизни и более выраженное его угнетение в дальнейшем. Также отмечается недостаточность пламиногена и антикоагулянтов, повышенная проницаемость и хрупкость сосудистой стенки. То есть такие новорожденные склонны к повышенной кровоточивости до родов, в родах или сразу после рождения. При этом склонность к геморрагическим расстройствам в первые дни жизни только нарастает. Одновременно с повышенной риском кровоточивости, такие дети попадают в группу риска по развитию тромбозов и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Таблица 2. Границы нормы у новорожденных детей.

<b>Показатель</b>	<b>Недоношенный</b>	<b>Доношенный</b>
Протромбиновое время (сек)	11-22	10-16
Активированное частичное тромбопластиновое время (сек)	28-101	31-55
Фибриноген (г/л)	1,5-3,7	1,7-4,0

### **3. ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ГЕМОСТАЗА**

Нарушения в системе гемостаза могут проявляться кровотечениями (тромбоцитопении, тромбоцитопатии, болезни Виллебранда, гемофилии, ДВС-синдром), тромбозом (тромбофилия, ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура) или их сочетанием.

#### **3.1. Диагностика патологии гемостаза.**

В настоящее время существует достаточно широкий спектр методов для диагностики нарушений в системе гемостаза, как в стационарных, так и амбулаторных условиях.

**Клинико-функциональные пробы.** Для определения патологии сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза можно использовать определение времени кровотечения из микрососудов. Существует две основные модификации этого теста. Проба Дьюка – без дополнительной компрессии, проба Айви - на фоне венозного стаза путем сдавливания плеча манжетой и проколами или надрезами кожи предплечья.

**Лабораторные методы** позволяют измерить число и функции тромбоцитов (адгезия, агрегация), провести функциональные коагуляционные тесты, определить содержание и активность факторов про- и антикоагуляционной системы, обнаружить искомые антигены или антитела при тромбоцитопениях, тромбоцитопатиях, выявить генетические аномалии методом ПЦР (мутации фактора Va, гена протромбина G 20210, гена метилентетрагидрофолатредуктазы и др.).

При обследовании пациентов рекомендуют выделять два этапа диагностики: первичный скрининг и уточняющие пробы. Интерпретация полученных результатов коагулограммы должна проводиться с учетом возможного влияния принимаемых лекарственных средств и наличия фоновых состояний.

Еще одной особенностью лабораторной диагностики является использование референсных значений, принятых в конкретной лаборатории ЛПУ. Референсные значения могут варьировать при смене набора реактивов, используемых в лаборатории. Поэтому необходимо ориентироваться на актуальные референсные значения, которые указываются в бланке результата анализа.

### **3.2. Тесты для оценки сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза.**

**Время кровотечения** – значительно удлиняется при тромбоцитопениях, тяжелых тромбоцитопатиях, дефиците фактора Виллебранда. Кровоточивость связана с недостаточностью адгезивно-

агрегационной функции тромбоцитов и нарушением образования в поврежденных сосудах тромбоцитарной пробки.

В свою очередь это наблюдается при значительным снижением количества тромбоцитов в крови или их дисфункцией. Дисфункция тромбоцитов (тромбоцитопатия) развивается чаще всего из-за отсутствия или блокады на мембране тромбоцитов рецепторов, взаимодействующих со стимуляторами агрегации (фактор Виллебранда, адреналин, АДФ, фибриноген), либо отсутствия в тромбоцитах или неправильной работе гранул, содержащих эти стимуляторы агрегации.

Необходимо помнить, что определение времени кровотечения не позволяет выявить все возможные нарушения в тромбоцитарно-сосудистом звене гемостаза.

**Определение количества тромбоцитов в крови.** Норма –  $150-350 \times 10^9/\text{л}$ . Верхняя граница может варьировать в зависимости от модели гематологического анализатора. В целом все автоматические гематологические анализаторы могут завышать этот показатель.

Уменьшение количества тромбоцитов говорит о наличии тромбоцитопении. Если это сопровождается геморрагическим синдромом, то говорят о тромбоцитопенической пурпуре. Причинами таких состояний у новорожденных могут быть:

1. острый ДВС-синдром;
2. гипо- и апластические анемии (незрелость костного мозга);
3. нарушение образования в организме тромбопоэтина (незрелость или недоношенность);
4. тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром;
5. спленомегалия и гепатолиенальный синдром;
6. гепарин-индуцированная тромбоцитопения;
7. интенсивная трансфузионная терапия;
8. иммунные формы патологии (материнские антитела к тромбоцитам);

9. дефекты при получении крови для исследования - псевдотромбоцитопения в случае использования этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в качестве стабилизатора крови.

С другой стороны может быть повышение уровня тромбоцитов:

- полицитемия;
- вторичный, реактивный тромбоцитоз при гемолизе, инфекциях, острых кровотечениях.

### **Определение функциональной активности тромбоцитов.**

Для определения агрегации тромбоцитов используют физиологические индукторы (адреналин, АДФ, коллаген, ристоцетин или ристомицин). При этом ристоцетин является специальным индуктором. Он инициирует связывание фактора Виллебранда с рецепторами тромбоцитов и таким образом вызывает их агрегацию.

**Повышение агрегационной активности** может наблюдаться при претромботических состояний, тромбоцитозе, тромбозах.

**Снижение агрегации** наблюдается при тромбоцитопатиях, применении антиагрегантов.

### **3.3.Тесты для оценки плазменного звена гемостаза.**

В начале диагностики, необходимо провести тесты, отражающие состояние отдельных звеньев системы гемостаза. Необходимо учитывать то факт, что в различных лабораториях перечень тестов, входящих в гемостатический скрининг может отличаться от такового в других лабораториях. Но существует перечень рекомендуемых тестов, традиционно называемых скрининговыми для диагностики состояния системы гемостаза. Эти тесты должны быть доступны в каждой лаборатории.

#### ***Скрининговые тесты:***

- АПТВ или АЧТВ (активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время;

- Протромбиновое время (ПТВ) или протромбиновый индекс (ПТИ), или международное нормализованное отношение (МНО);
- тромбиновое время (ТВ) и/или фибриноген.

Проведение скрининговых тестов позволяет определить нарушения со стороны факторов-субстратов, кофакторов, ингибиторов каскада свертывания, а также действие некоторых лекарственных препаратов. Основным тестом на состояние внутреннего каскада свертывания плазмы является АЧТВ, на состояние внешнего каскада - протромбиновое время.

**АЧТВ** используется для оценки внутреннего каскада свертывания плазмы и антикоагулянтного действием гепаринов. Условно, можно сказать, что АЧТВ показывает эффективность работы VIII-XII факторов. АПТВ позволяет выявить относительно часто встречающуюся гемофилию А и В (дефицит факторов VIII и IX соответственно), болезнь Виллебранда.

***Референсные значения АПТВ: 25-35 секунд (необходимо ориентироваться на референсные значения лаборатории, производившей анализ!)***

**Укорочение АЧТВ**, т.е. ускорение свертываемости наблюдается при активации внутреннего механизма свертывания при тромбозах, тромбоэмболиях. Часто это связано с резистентностью фактора V к активированному протеину С, повышенным уровнем фактора VIII, фактора Виллебранда или активированных факторов свертывания; при ДВС-синдроме (гиперкоагуляционная фаза).

**Удлинение АЧТВ** – повышенная кровоточивость наблюдается при дефиците или низкой активности факторов внутреннего пути свертывания (VIII - гемофилия А, IX – гемофилия В, XI, XII) при условии что результаты ПТВ в пределах нормы; дефицит факторов II, V, X в случае сопутствующей гипокоагуляции в протромбиновом тесте; дефицит фактора Виллебранда; гепаринотерапия нефракционированным гепарином; лечение антикоагулянтами непрямого действия; ДВС-синдром (потребление

факторов свертывания в фазу гипокоагуляции); на фоне переливаний реополиглокина, препаратов гидроксиптилкрахмала; мутация фактора IX.

**ПТВ** часто используемый в клинической практике скрининговый тест для оценки внешнего каскада свертывания плазмы. ПТВ используется для определения активности фактора VII, контроля за лечением непрямыми антикоагулянтами, при скрининге системы гемостаза. В настоящее время результаты определения протромбинового времени могут быть представлены в форме протромбинового индекса (ПТИ) или международного нормализованного отношения (МНО).

*Референсные значения ПТВ: 14-19 секунд (немного больше по сравнению с более старшими детьми и взрослыми). Однако ориентироваться необходимо на значения принятые в лаборатории, проводившей исследования.*

**Укорочение ПТВ** наблюдается при активации внешнего механизма свертывания при различных видах внутрисосудистого свертывания крови; лечение концентратами факторов протромбинового комплекса («Фейба», «НовоСевен» и др.).

**Удлинение ПТВ** характерен для дефицита или аномалии факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X), в случаях назначения антикоагулянтов непрямого действия (варфарин, синкумар и др) и нефракционированного гепарина; болезнях печени и желчевыводящей системы; ДВС-синдрома (потребление факторов свертывания в переходную фазу и фазу гипокоагуляции); для переливаний реополиглокина и препаратов гидроксиптилкрахмала;

**ПТИ** рассчитывается по формуле  $\frac{\text{ПТВ контроля}}{\text{ПТВ пациента}} \times 100\%$  и измеряется в процентах.

Из формулы видно, что ПТИ имеет отрицательную связь с ПТВ. Т.е. при удлинении ПТВ пациента (гипокоагуляция) будет уменьшаться показатель ПТИ. В случае укорочения ПТВ показатель протромбинового индекса будет увеличиваться (гиперкоагуляция).

Нормативные показатели ПТИ составляют 70-110%, при этом необходимо ориентироваться на нормативы лаборатории.

Однако значения ПТВ и ПТИ являются, по сути, качественными показателями. Существенным недостатком определения протромбинового времени в секундах является низкая воспроизводимость из-за нестандартизированного тромбопластина. Получается, что нельзя сопоставлять результаты у одного пациента, полученные в разных лабораториях, на разных приборах или с разными тест-наборами (даже от одного производителя, но разных серий). Между количеством факторов и измерением ПТВ в секундах нет прямой пропорциональной зависимости.

Учитывая эти недостатки в клиническую практику введен показатель МНО (международное нормализованное отношение) – дополнительный способ представления результатов протромбинового теста. По сути, МНО – математическая коррекция и стандартизация протромбинового времени, что позволяет сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях.

**ТВ** – характеризует конечный этап процесса свертывания – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина, на него влияет концентрация фибриногена в плазме и наличие продуктов деградации фибрина.

***Референсные значения ТВ: 18-24 секунд. Более точные показатели предоставляет лаборатория.***

**Укорочение ТВ** характерны для гиперфибриногенемии (более 6,0 г/л), начальной (гиперкоагуляционной) фазы острого и подострого ДВС-синдрома.

**Удлинение ТВ** наблюдается при гепаринотерапии обычным гепарином; гипофибриногенемии (менее 1,0 г/л), в случаях развития острого ДВС-синдрома и при тромболитической терапии (стрептокиназа, актилизе и др.).

**Концентрация фибриногена в плазме.**

Фибриноген является острофазным белком, синтезируется в печени. Время полувыведения фибриногена составляет 3-4 суток.

**Референсные значения фибриногена: 2,0-4,0 г/л.** Однако, как правило, снижение концентрации фибриногена до 1,0-1,5 г/л не является критическим. Критическим считается снижение фибриногена менее 0,5-1,0 г/л.

**Снижение концентрации фибриногена наблюдается при остром ДВС-синдроме, дисфибриногенемии, гипо- и афибриногенемии.**

**Повышение концентрации фибриногена характерно для инфекционных и воспалительных процессов; подострого и хронического ДВС-синдрома.**

### **3.4. Определения физиологических антикоагулянтов.**

Протеин С работает только в комплексе с протеином S и инактивирует Va и VIIa, поэтому необходимо параллельно исследовать и протеин С, и протеин S.

Протеин С является витамин-К-зависимым, а значит у новорожденных детей, особенно из групп риска, его содержание может быть пониженным.

**Референсные значения протеина С – 94-124%.**

**Снижение протеина С может наблюдаться при врожденном дефиците или аномалии протеина С; геморрагической болезни новорожденных; патологии печени с нарушением ее функции; ДВС-синдроме; острой дыхательной недостаточности; сепсисе.**

**Протеин S** является витамин-К-зависимым белком и кофактором протеина С. **Референсные значения протеина S – 81-111%.**

**Уменьшение содержания или активности протеина S характерно для наследственного дефицита; патологии печени с нарушением ее функции; ДВС-синдрома; патологии почек; наличия антител к протеину S.**

**Антитромбин III.** Определение содержания или активности антитромбина III используют при диагностики тромбозов, а также контроля лечения гепарином. Длительная гепаринотерапия может приводить к



снижению активности АТШ в плазме. Лечение высокими дозами гепарина, особенно нефракционированным гепарином, приводит к транзиторному снижению АТШ по механизму потребления, особенно у больных с тяжелой патологией, при критических состояниях, при ДВС-синдроме, сепсисе.

У новорожденных уровень АТШ составляет около 50 % и достигает уровня взрослых к 6 мес. **Референсные значения АТ: 86 - 116%.**

**Снижение содержания или активности АТШ** наблюдается при наследственном дефиците или аномалии АТШ; заболеваниях печени и почек; ДВС-синдроме.

### **3.5. Исследования системы фибринолиза.**

Основные методы оценки состояния системы фибринолиза основаны на: 1) регистрации времени и степени растворения сгустков крови; 2) определении концентрации плазминогена, его активаторов и ингибиторов.

Время лизиса сгустков является важным методом исследования системы фибринолиза и позволяет оценить состояние механизмов образования плазминогена. Для проведения теста требуется знать исходный уровень фибриногена в плазме. При низком содержании фибриногена время лизиса укорачивается. При гиперфибриногенемии время лизиса удлиняется.

**Референсные значения XIIa зависимый фибринолиза – 4-10 мин.**

**Укорочение времени лизиса (активация фибринолиза)** говорит об уменьшении концентрации фибриногена (гипо-, а- или дисфибриногенемия).

**Увеличение времени лизиса (угнетение фибринолиза)** характерна для гиперфибриногенемии.

Учитывая ориентировочный характер и недостаточную специфичностью теста рекомендуется использовать определение отдельных факторов фибринолиза, в первую очередь *плазминогена*.

**Плазминоген и тканевой активатор плазминогена (ТАП)** определяют для диагностики ДВС-синдрома и тромбофилий; регистрации

патологии в системе фибринолиза; а также контроля лечения фибринолитическими препаратами.

Дефицит плазминогена встречается крайне редко. Более часто наблюдается дефицит ТАП. Он попадает в кровоток из эндотелиоцитов.

***Референсные значения плазминогена: 71-101%.***

**Увеличение содержания плазминогена и его активаторов** наблюдается при патологии поджелудочной железы, печени; ДВС-синдроме.

**Недостаток активности плазминогена, чаще из-за дефицита тканевого активатора плазминогена** характерен для патологии почек, тромбофилий, сепсиса.

### **3.6. Тесты активации свертывания крови.**

**D-димеры** – специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба и образующиеся в процессе лизиса сгустка крови. В целом, концентрация D-димеров в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Этот тест позволяет судить об интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков.

Необходимо помнить, что ***D-димеры – показатель того, что в процессе фибринолиза расщепляется именно фибрин***, а не фибриноген или фибрин-мономеры. Это отличает диагностическую значимость определения D-димеров от РФМК, которые могут дополнительно образовываться из фибриногена и фибрин-мономеров. D-димеры долго циркулируют в крови, время их полувыведения составляет более 24-48 ч, таким образом, повышение D-димеров может персистировать в течении нескольких недель после тромбоза.

***Референсные значения D-димера - 33,5-727,5 нг/мл.***

**Повышение** уровня D-димеров в крови определяется при развитии тромбозов, тромбоэмболий, ДВС-синдроме.

**Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)**

При ряде форм патологии, характеризующихся активацией свертывания крови (ДВС, тромбозы, тромбофилии), происходит расширение пула фибриногена, в результате чего увеличивается количество РФМК. **Референсные значения: РФМК по орто-фенантролиновому тесту – до 4,0 мг%.**

**Повышение** характеризует активацию внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром, тромбоз, тромбоемболия); лечение антикоагулянтами. Необходимо помнить, что у новорожденных повышение РФМК может быть физиологическим.

#### **4. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННОГО**

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН) (код МКБ – P53) или витамин-К-дефицитный геморрагический синдром – приобретенное или врожденное заболевание, проявляющееся повышенной кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни вследствие недостаточности факторов свертывания крови, активность которых зависит от витамина К (II, VII, IX, X).

В зависимости от сроков возникновения клинической симптоматики существует следующая классификация:

1. Ранняя форма – симптомы появляются в течение 24 часов после рождения. Эта форма часто связана с приемом матерью препаратов, нарушающих метаболизм витамина К или патологией ЖКТ матери. Предупредить эту форму путем назначения витамина К после родов невозможно. Клинические проявления характерные для этой формы - кровавая рвота, легочное кровотечение, мелена, кровоизлияние в органы брюшной полости, надпочечники.

2. Классическая форма – возникновение кровоточивости на 2-7 сутки жизни. Наиболее часто развивается у новорожденных при недостаточном поступлении материнского молока и отсутствии профилактического применения витамина К сразу после рождения. Характерны кровотечения из

желудочно-кишечного тракт, кожный геморрагический синдром, кровотечения из пупочной ранки, носа и нарушение свертывания крови в местах инъекций. Внутричерепные кровоизлияния, однако считается, что они менее типичны для классической формы ГрБН.

3. Поздняя форма характеризуется появлением симптомов в период с 8 дня до 6 месяцев жизни. Чаще манифестация заболевания приходится на возраст от 2 недель до 3 месяцев жизни включительно. Заболевание встречается у детей, находящихся на исключительном грудном вскармливании и не получивших профилактику витамином К после рождения. В 50% случаев поздняя форма ГрБН развивается на фоне заболеваний и состояний ребенка, способствующих нарушению синтеза и всасывания витамина К (патология ЖКТ). Для поздней формы характерны внутричерепные кровоизлияния (50–75%), кожные геморрагии, кровотечения из мест инъекций, пупочной ранки и желудочно-кишечного тракта, легочные.

Частота ранней и классической ГрБН составляет 0,25 – 1,7%, поздней – 4,4 – 7,2 на 100 000 новорожденных.

#### **Этиология и патогенез.**

Биологическая роль витамина К состоит в активировании гамма-карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в протромбине (фактор II), проконвертине (фактор VII), антигемофильном глобулине В (фактор IX) и факторе Стюарта-Прауэра (фактор X), протеиназах С и S.

При недостаточности витамина К в печени происходит синтез факторов II, VII, IX и X, однако они остаются неактивными и неспособны связывать ионы кальция и полноценно участвовать в свертывании крови.

Известно, что транспорт витамина К через плаценту ограничен, поэтому его запасы в печени новорожденных, как и концентрация в крови пуповины очень низкие. Так как витамин К является жирорастворимым витамином его всасывание в кишечнике возможно только при наличии солей желчных кислот. Возможности депонирования витамина К в организме

очень низкие. Вследствие всего вышеперечисленного дефицит витамина К при недостаточном его поступлении развивается очень быстро.

У здоровых новорожденных содержание в плазме крови витамин К-зависимых факторов свертывания составляет 30-60% от уровня взрослых.

Для новорожденного единственным источником витамина К является его экзогенное поступление: с женским молоком, искусственной питательной смесью или в виде лекарственного препарата. Количество витамина К, получаемого ребенком, зависит от характера вскармливания.

При этом содержание витамина К1 в грудном молоке составляет 1-10 мкг/л, в среднем 2-2,5 мкг/л, а это значительно ниже чем в искусственных молочных смесях (около 50 мкг/л - в смесях для доношенных детей; 60-100 мкг/л - в смесях для недоношенных). Новорожденные дети в силу своих физиологических характеристик свертывающей системы и метаболизма витамина К, имеют предрасположенность к развитию витамин-К-дефицитного геморрагического синдрома. Таким образом, можно обозначить факторы риска развития ГрБН:

1. Исключительно грудное вскармливание.
2. Отсутствие профилактического введения витамина К сразу после рождения ребенка из группы риска.
3. Хроническая гипоксия плода и асфиксия при рождении.
4. Родовая травма.
5. Задержка внутриутробного развития.
6. Роды путем операции кесарева сечения.
7. Недоношенность.
8. Применение антибиотиков широкого спектра действия.
9. Длительное парентеральное питание в условиях неадекватного снабжения витамином К.
10. Заболевания и состояния ребенка, способствующие нарушению синтеза и всасывания витамина К (синдром мальабсорбции, синдром короткой кишки, холестаза, патология печени).

11. Прием матерью во время беременности лекарственных средств: (антикоагулянтов непрямого действия, противосудорожных препаратов, антибиотиков широкого спектра действия, противотуберкулезных средств, нестероидных противовоспалительных средств непосредственно перед родами).
12. Преэклампсия.
13. Заболевания матери (заболевания печени и кишечника).

### **Клинико-лабораторная характеристика.**

Клиническая картина ГрБН характеризуется появлением спонтанных кровотечений любой локализации:

- Кровотечения из желудочно-кишечного тракта (мелена, гематемезис);
- Из пупочной ранки (в том числе при отпадении остатка пуповины);
- Кожные геморрагии (экхимозы, петехии);
- Кровоточивость из мест инъекций;
- Легочные и носовые кровотечения;
- Кровоизлияния в органы брюшной полости;
- Кровоизлияния в надпочечники;
- На фоне дефицита витамина К могут прогрессировать гематомы в месте травмы (кефалогематома, экхимозы);
- Для поздней формы характерны внутричерепные кровоизлияния: субдуральные гематомы (40%), паренхиматозные (40%), внутрижелудочковые (10%) и субарахноидальные (10%) кровоизлияния.

### Другие проявления ГрБН:

- При значительных кровотечениях развивается анемия;
- Тромбоцитопения не характерна, однако, она может возникать вторично, в результате массивной кровопотери;

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

### **Лабораторная диагностика.**

Обследование при подозрении на ГрБН включает в себя:

1. Общий анализ крови с определением тромбоцитов.
2. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (или протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение), тромбиновое время. И фибриноген.
3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надпочечников.
4. Нейросонография (НСГ), обязательно при подозрении на ГрБН, особенно у детей старше 2 недель.

#### **1. Диагностические признаки ГрБН:**

2. Удлинение АЧТВ.
3. Удлинение ПТВ, часто в 4 раза и более (снижение ПТИ, повышение МНО).
4. Нормальное тромбиновое время;
5. Как правило, нормальный уровень фибриногена и количества тромбоцитов.

Первыми при геморрагической болезни новорожденных изменяются показатели протромбиновых тестов (ПТВ, ПТИ, МНО), а в более тяжелых случаях присоединяется удлинение АЧТВ. Диагноз подтверждается нормализацией протромбинового времени и прекращением кровотечения после введения витамина К (Уровень доказательности А).

При оценке коагулограммы необходимо учитывать, что нормативные значения показателей гемостаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни отличаются от референсных значений взрослых и подвержены существенным изменениям сразу после рождения.

У недоношенных детей имеются свои особенности гемостаза в зависимости от гестационного возраста, характеризующиеся значительным размахом значений. Для новорожденных и недоношенных детей характерна гипокоагуляционная направленность плазменно-коагуляционного звена гемостаза на фоне повышения внутрисосудистого свертывания крови и активности фибринолиза.

Определение витамина К в плазме не представляет собой диагностической ценности вследствие его низкой концентрации у новорожденных.

### **Дифференциальная диагностика.**

Дифференциальную диагностику ГрБН проводят с заболеваниями, проявляющимися геморрагическим синдромом у новорожденных, а также с рядом заболеваний, не связанных с нарушением гемостаза:

- Синдром проглоченной крови. Для исключения кровотечения из ЖКТ показано проведение пробы Апта-Даунера.
- Врожденные коагулопатии.
- Тромбоцитопении/тромбоцитопатии.
- ДВС.
- Другие причины кровотечений (травмы, эрозии, папиломы ЖКТ, ангиоматоз кишечника, мальформации сосудов и др.).

### **Терапия.**

Основная цель терапии – остановка кровотечения. Всем детям с подозрением на ГрБН незамедлительно вводят витамин К, не дожидаясь лабораторного подтверждения. При манифестации вне стационара показана срочная госпитализация.

При наличии кровотечений рекомендовано одновременное введение свежемороженой плазмы и Менадиона натрия бисульфита («Викасол», 1% раствора).

**Менадион натрия бисульфит** является в настоящее время единственным зарегистрированным в России препаратом для лечения



витаминов-К-дефицитных кровотечений. Действие препарата отсроченное и начинается только через 8-24 часа после введения. Препарат вводится только внутримышечно. В суточной дозе: для новорожденных – 1-1,5 мг/кг/сут (0,1-0,15 мл/кг/сут), не более 4 мг/сут; для детей до 1 года – 2-5 мг/сут (0,2-0,5 мл/кг/сут).

Кратность введения: допускается как однократное, так и 2-3 раза в сутки. Длительность курса лечения – от 2-3 дней до 3-4 дней. При необходимости курс лечения можно повторить после 4-х дневного перерыва.

Противопоказания: гиперкоагуляция, тромбоэмболия, гемолитическая болезнь новорожденных. Необходимо помнить, что препарат может оказать токсическое действие (гемолиз, образование метгемоглобина).

**Свежезамороженная плазма** вводится в дозе 10-15 мл/кг. Трансфузия свежзамороженной плазмы должна быть начата в течение 1 часа после ее размораживания и продолжаться не более 4 часов. Вместо плазмы допускается использование концентрированного препарата протромбинового комплекса.

Следует помнить, что согласно Приказу Минздрава России от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» не допускается переливание свежзамороженной плазмы вирус (патоген) инактивированной реципиентам детского возраста, находящимся на фототерапии. Поэтому на время трансфузии вирусинактивированной плазмы следует прекратить фототерапию.

### **Профилактика.**

Учитывая отсутствие в настоящее время зарегистрированного в нашей стране препарата витамина К1, для профилактики витамин-К-дефицитный геморрагического синдрома рекомендуется внутримышечное введение 1% раствора Менадиона натрия бисульфита. С этой целью препарат вводят внутримышечно, в первые часы после рождения, однократно, из расчета 1 мг/кг (0,1 мл/кг), но не более 0,4 мл. При хирургических вмешательствах с

возможным сильным паренхиматозным кровотечением рекомендуется профилактическое назначение в течение 2-3 дней перед операцией.

Вопрос о режиме и дозах витамина К для недоношенных детей все еще остается открытым. Поскольку в нашей стране разрешенным для детей первого года жизни является только раствор для внутримышечного введения Менадиона натрия бисульфит, по-видимому, целесообразно его назначение в дозе 1 мг/кг (не более 4 мг) для новорожденных или 2-5 мг для детей 1-12 месяцев 1 раз в неделю под контролем ПТИ. Для повышения концентрации витамина К в грудном молоке кормящим женщинам необходимо рекомендовать продукты, богатые витамином К<sub>1</sub>, а также поливитаминные комплексы, содержащие витамин К<sub>1</sub>, т.к. суточное потребление матерью 2,5-5,0 мг филлохинона приводит к значительному повышению концентрации витамина К в грудном молоке (в 20 раз) и плазме новорожденного.

Новорожденный с геморрагической болезнью после стабилизации состояния и прекращения кровотечения должен быть переведен на второй этап выхаживания для дальнейшего обследования и лечения.

Вакцинация (против гепатита В и туберкулеза) детям с ГрБН в периоде новорожденности не рекомендуется.

Новорожденные, перенесшие ГрБН, подлежат стандартной диспансеризации на амбулаторном этапе.

### **Прогноз.**

При отсутствии легочного кровотечения и внутричерепных кровоизлияний, как правило, благоприятный.

При наличии внутричерепного кровоизлияния прогноз определяется локализацией и выраженностью кровоизлияния. Смертность при поздней ГрБН в случае развития внутричерепных кровоизлияний составляет 15-20 %, а неблагоприятные отдаленные последствия (двигательный и интеллектуальный дефицит) отмечаются у 20-50%.

## 5. НЕОНАТАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

К тромбоцитопениям относят состояния, при котором количество тромбоцитов периферической крови составляет менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ . Это довольно частый гематологический синдром в неонатальном периоде. У 1–5% детей тромбоцитопения регистрируется при рождении, но только у 0,1–0,5% новорожденных она является тяжелой (количество тромбоцитов менее  $50,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

Большинство эпизодов тромбоцитопении в настоящее время развивается в первые 72 часа жизни. Самый высокий уровень заболеваемости встречается у недоношенных детей (40-70%).

Выделяют следующие степени тяжести тромбоцитопении: легкая (количество тромбоцитов 100 000 до 150 000 клеток в мкл), среднетяжелая или умеренная (от 50000 до 99000 клеток в мкл) и тяжелая (менее 50 000 клеток в мкл).

### **Этиология и патогенез.**

В основе развития тромбоцитопении новорожденных лежат два основных механизма: снижение образования тромбоцитов в костном мозге и повышенное разрушение клеток. Однако общее количество причин, приводящих к уменьшению количества тромбоцитов достаточно много.

Выделяют первичные тромбоцитопении, в основе которых, как правило, лежат иммунопатологические процессы и вторичные (симптоматические). Вторичные тромбоцитопении возникают на фоне различных состояний (вирусные, бактериальные инфекции, тяжелые гипоксические проявления, иммунодефицитные состояния, ДВС-синдром и др).

Механизмы развития тромбоцитопений:

1. Повышенное разрушение тромбоцитов — в результате иммунных процессов:

а) Аллоиммунная (изоиммунная) тромбоцитопеническая пурпура. Иммунологический конфликт обусловлен несовместимостью плода и матери

по тромбоцитарным антигенам. В материнском организме появляются антитромбоцитарные антитела, которые, проникают через плаценту и разрушают тромбоциты плода.

б) Трансиммунная тромбоцитопеническая пурпура развивается у детей, родившихся от матерей, страдающих аутоиммунной тромбоцитопенией (идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, системной красной волчанке, аутоиммунном тиреоидите). В случае проникновения антител матери через плаценту происходит разрушение тромбоцитов плода. После рождения антитела перестают поступать к ребенку.

в) Гетероиммунные тромбоцитопении – антитела вырабатываются против чужого антигена, который расположен на тромбоците (лекарства, вирусы).

Также возможно развитие тромбоцитопении в результате изменения антигенной структуры тромбоцитов, под влиянием вирусного воздействия. После выведения лекарства из организма или выздоровления от вирусной инфекции признаки болезни исчезают и больной выздоравливает.

2. Повышенное потребление тромбоцитов при ДВС-синдроме, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), гемолитико-уремическом синдроме.

3. Недостаточная продукция тромбоцитов. Выделяют изолированные мегакариоцитарные тромбоцитопении (не сочетаются с какими-либо другими видами патологии); гипомегакариоцитозы (сочетаются с аномалиями развития органов и тканей); панцитопении (сочетаются с аплазией других ростков кроветворения).

Развитию тромбоцитопении новорожденных способствует и ряд токсических и лекарственных веществ, которые принимали беременные (алкоголь, противовоспалительные препараты, тиазидные препараты, сульфаниламиды, фуразолидон, эстрогены, гепаринотерапия).

Развитие тромбоцитопений при внутриутробных инфекциях может быть связано с несколькими механизмами: недостаточная продукция

тромбоцитов костным мозгом, угнетение мегакариоцитарного ростка токсинами возбудителя, гиперспленизм, ДВС-синдромом.

**Клинические проявления** типичные – петехиальная геморрагическая сыпь, кровотечения из слизистых. Геморрагический синдром появляется, обычно, при уровне тромбоцитов менее 50000 клеток в мкл. При сочетании тромбоцитопении и нарушения функции тромбоцитов геморрагический синдром может появиться и при более высоких показателях количества тромбоцитов. Для геморрагического синдрома при тромбоцитопениях характерны спонтанность, несимметричность, полиморфность и поли-хромность. Локализацию кровоизлияний в склерах и конъюнктиве следует расценивать как прогностически неблагоприятный признак в плане возникновения кровоизлияний в головной мозг. При трансиммунной форме геморрагический синдром постепенно идет на спад, поскольку поступление антитромбоцитарных антител к ребенку от матери прекращается и разрушения тромбоцитов не происходит.

#### **Диагностика.**

Алгоритм диагностического поиска включает в себя:

1) сбор анамнеза: выявление особенностей акушерского анамнеза и аномалий плаценты; наличие аутоиммунной тромбоцитопении у матери; применение лекарственных препаратов во время беременности. Заболевания и фоновые состояния новорожденного (гипоксические состояния, недоношенность, задержка внутриутробного развития, внутриутробная инфекция, иммунодефицитные состояния, множественные или гигантские гемангиомы).

2) Определение клинических проявлений: геморрагический синдром в первые дни жизни ребенка в виде кожных проявлений, кровотечений из микроциркуляторного русла, кровотечения из пуповинного остатка, мелена, гепатоспленомегалия.

Выраженность геморрагического синдрома у новорожденных при TORCH-инфекциях зависит не только от возбудителя, но и от гестационного возраста, в котором плод подвергся действию инфекционного агента.

3) Оценка лабораторных показателей. Характерными для тромбоцитопении лабораторными изменениями являются:

1. число тромбоцитов в периферической крови менее  $150 \times 10^9/\text{л}$  на фоне нормальных других ее показателей (могут признаки анемии при выраженном геморрагическом синдроме).
2. Увеличение продолжительности кровотечения по Дуже более 4 мин.
3. Нормальные адгезия и агрегация тромбоцитов. Выявление нарушений функции тромбоцитов подтверждает сочетание тромбоцитопении и тромбоцитопатии.
4. Снижение ретракции кровяного сгустка менее 60%;
5. Отсутствие отклонений в лабораторных тестах, характеризующих коагуляционное звено гемостаза (АЧТВ, ПТВ, ТВ и фибриноген).
6. Гиперплазия мегакриоцитарного ростка (более 54–114 в 1 мкл) в миелограмме или гипоплазия при нарушениях синтеза тромбоцитов.
7. Обнаружение антитромбоцитарных антител подтверждает иммунный характер заболевания.
8. Выявление диагностически значимого повышения титра антител к какому-либо возбудителю (цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр, вирусу краснухи, простого герпеса и др.).

**Дифференциальная диагностика** проводится с учетом сроков возникновения патологии.

**При рождении:**

- неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения;
- изоиммунная тромбоцитопения;
- внутриутробная инфекция;
- тяжелая гемолитическая болезнь новорожденного;

- хромосомные аномалии (трисомия 21, 18, 13);
- редкие врожденные аномалии развития и заболевания ( TAR-синдром, синдром Вискот-Олдрича, врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения).

**В первые 72 часа жизни:**

- асфиксия и гипоксия при рождении;
- хроническая гипоксия плода, недостаточность плаценты;
- перинатальная бактериальная инфекция;
- внутриутробная инфекция;
- неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения;
- изоиммунная тромбоцитопения;
- тромбозы;
- редкие врожденные аномалии развития и заболевания ( TAR-синдром, синдром Вискот-Олдрича, врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения).

**После 72 часов жизни:**

- Бактериальные инфекции (нозокомиальные);
- некротизирующий энтероколит;
- изоиммунная тромбоцитопения;
- врожденная инфекция;
- редкие врожденные аномалии развития и заболевания (TAR-синдром, синдром Вискот-Олдрича, врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения).

Наличие геморрагического синдрома независимо от характера тромбоцитопений ставит в основу лечебных мероприятий купирование геморрагических проявлений.

**Терапия.** При иммунных тромбоцитопениях в случае легкого течения заболевания, сопровождающегося только кожным синдромом препаратом выбора служат ангиопротекторы - этамзилат 12,5% раствор по 0,1 мл/кг в/в

или в/м 2–4 раза в сутки. Фармакологическое действие препарата связано с повышением устойчивости капилляров, уменьшением их проницаемости, улучшением микроциркуляции, а также стимуляцией образования фактора свертывания крови III, нормализации адгезии тромбоцитов и усилением синтеза фактора Виллебранда.

Ингибиторы фибринолиза -эпсилон-аминокапроновая кислота в дозе 50 мг/кг в/в капельно один раз в сутки. Ее действие основано на ингибировании активирующего влияния стрептокиназы, урокиназы и тканевых киназ на фибринолиз, нейтрализации эффектов калликреина, трипсина и гиалуронидазы, уменьшении проницаемости капилляров.

В тех случаях, когда количество тромбоцитов снижается до  $50 \times 10^9/\text{л}$  и ниже, а геморрагический синдром прогрессирует, показано назначение иммуносупрессивной терапии. Разрешено применение глюкокортикоидов - преднизолон в дозе не менее 1-2 мг/кг в сутки.

Возможно применение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ). Доказано, что терапевтический эффект ВВИГ достигается при курсовой дозе 2 г/кг, которую вводят за 5 ежедневных инфузий (0,4 на кг в сутки) или за 2 ежедневных введения (1 г/кг).

Положительный эффект иммуноглобулинов обусловлен блокадой Fc-рецепторов макрофагов, что уменьшает опсонизацию тромбоцитов и предотвращает их разрушение в кровеносном русле. Доказана примерно одинаковая терапевтическая эффективность применения глюкокортикоидов и ВВИГ. Разрешается комбинированное использование этих препаратов.

В случае развития жизнеугрожающих кровотечений показано применение тромбоцитарного концентрата. К его применению необходим тщательный и взвешенный подход, поскольку при иммунных формах переливание тромбоконцентрата противопоказано - его использование может вызвать дополнительный избыточный синтез антител и, как следствие, усугубить течение заболевания.



Показанием к трансфузии тромбоцитов является число тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  без признаков кровотечения и менее  $30 \times 10^9/\text{л}$  при наличии кровотечения. Расчетной дозой для переливания тромбоконцентрата является 10-20 мл/кг (оптимальная доза может быть рассчитана на массу тела, объем циркулирующей крови или площадь тела).

После трансфузии необходим контроль уровня тромбоцитов. Клиническим критерием эффективности трансфузий тромбоконцентрата служит купирование геморрагического синдрома, увеличение количества тромбоцитов у больного через 1 час после трансфузии не менее чем на  $50-60 \times 10^9/\text{л}$  и удержание количества тромбоцитов в течение 24 часов.

При вторичных тромбоцитопениях необходимо проводить терапию основного заболевания.

## **6. ТРОМБОЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

Тромбоз – патологическое развитие тромба с полной или частичной окклюзией сосуда и нарушением тканевого или органного кровотока. Венозные тромбозы приводят к тяжелым трофическим нарушениям органов и тканей, артериальные – к ишемии и гибели ишемизированной ткани. Частые исходы тромбозов – инвалидизация и гибель ребенка.

Вследствие физиологических особенностей тромбозы в неонатальном периоде наблюдаются чаще, чем у детей более старшего возраста.

У новорожденных, в том числе недоношенных, тромбозы часто связаны с катетеризацией сосудов, соматической патологией и инфекцией. В большинстве случаев развитие тромбоза связано с воздействием нескольких протромботических факторов.

При развитии любого тромбоза антикоагулянтную терапию необходимо начать как можно скорее под контролем лабораторных показателей. Зачастую для терапии тромбозов новорожденных необходимо участие нескольких специалистов (неонатолог, гематолог, сосудистый хирург и др.).

Если тромбоз связан с низкой активностью естественных антикоагулянтов, для эффективного лечения тромбоза требуется проведение заместительной терапии препаратами, содержащими дефицитные белки в достаточной концентрации.

Дети, переносящие или перенесшие эпизод тромбоза (за исключением пристеночного субклинического катетер-ассоциированного), нуждаются в обследовании и лабораторном контроле для выявления факторов патологического тромбообразования и решения вопроса о тактике лечения и долгосрочной профилактике рецидивов.

В целом, тромбозы у новорожденных встречаются реже, чем у взрослых. Частота составляет 5 : 100 000 новорожденных детей.

Этиология и патогенез.

Патогенез тромбозов у детей почти всегда комплексный. Эпизоды тромбозов у детей, как правило, возникают вследствие сочетания нескольких протромботических факторов.

1. Особенности системы гемостаза новорожденных детей. У новорожденных активность многих прокоагулянтов и антикоагулянтов значительно ниже по сравнению со взрослой нормой. Активность прокоагулянтов (факторы II, VII, IX, X, XI и XII) первые недели жизни относительно низкая. Активность же основного ингибитора – антитромбина III - приближается к норме детей более старшего возраста.

При этом активность кофакторов системы свертывания крови (факторов V и VIII) достаточно высокая, а активность их ингибиторов (протеин C и S) в первые недели после родов низкая. То есть существует дисбаланс между прокоагулянтами и их ингибиторами. Дополнительным фактором является относительно высокий гематокрит у новорожденных.

2. Применение катетеров. Примерно, 80% всех эпизодов неонатальных тромбозов связаны с применением катетеров (центральные венозные, пупочный).

3. Дефицит естественных антикоагулянтов или снижение их активности является ведущим фактором развития тромбозов у новорожденных детей. Несмотря на то, что генетически обусловленные (гомо- и гетерозиготный дефицит протеинов С, S, антитромбина III) состояния встречаются довольно редко, у новорожденных именно они проявляются тяжелыми протромботическими состояниями.

Классическое проявление гомозиготного дефицита протеинов С или S - фульминантная пурпура, характеризующаяся триадой симптомов: поражением мелких церебральных артерий, поражением глаз и кожной пурпурой. Первые симптомы часто возникают внутриутробно. Кожная пурпура проявляется в течение нескольких часов или суток после рождения.

Гомозиготный дефицит антитромбина III может проявиться артериальными или венозными тромбозами у новорожденных детей. Как правило, активность антитромбина при гомозиготном дефиците не превышает 10%.

Гетерозиготные варианты дефицита антитромбина III, протеинов С и S редко проявляются в периоде новорожденности. Однако такое возможно в сочетании с другими протромботическими факторами.

Приобретенное снижение естественных антикоагулянтов у новорожденных детей в первую очередь связано с течением сепсиса.

4. Другие приобретенные протромботические факторы. Значимыми факторами патогенеза тромбоза в неонатальном периоде являются инфекция, сепсис, обезвоживание, асфиксия, патология печени, антифосфолипидный синдром являются.

5. Врожденные протромботические факторы. Врожденные пороки развития сердца и сосудов приводят к полицитемии, реологическим нарушениям и гипоксии.

#### **Клинико-лабораторные проявления.**

Клиническую симптоматику условно делят на острую и позднюю.

**Острые признаки венозного тромбоза конечности:** отек, боль, цианотичность или гиперемия кожи конечности.

Признаки тромбоза почечной вены – пальпируемое образование в брюшной полости, гематурия, протеинурия.

Тромбоз нижней полой вены: отек и изменение цвета нижних конечностей, дополнительно возможно появление респираторного дистресс-синдрома, повышения давления.

Синдром верхней полой вены проявляется синюшным отеком лица и шеи.

Тромбоз воротной вены: нарушения функции печени, гепатомегалия, спленомегалия.

Проявления тромбоза легочной артерии: нарушения вентиляционно-перфузионного отношения, дефицит оксигенации, признаки недостаточности правых отделов сердца.

Артериальные тромбозы – признаки ишемии конечности или туловища (изменение температуры, снижение или отсутствие пульса, снижение артериального давления).

Тромбоз мезентериальных артерий: проявления некротического энтероколита (непереносимость пищи, выделение желчи по желудочному катетеру, кровь в стуле, пневматизация стенок толстой кишки).

Тромбоз почечных артерий не имеет специфических проявлений. Возможно повышение артериального давления.

Церебральные тромбозы проявляются общемозговыми симптомами (судороги и заторможенность). Очаговые неврологические проявления не характерны. Симптомы нарушения венозного оттока от кожи волосистой части головы и области глаз (синюшность и отечность).

Затруднения, возникающие при использовании катетера (невозможность введения жидкости или получения крови), могут говорить о начинающемся тромбозе и требуют ультразвукового контроля.

**Поздние проявления тромбоза.**

Поздние проявления тромбоза конечностей: развитие видимых подкожных коллатералей, задержка роста конечности, посттромботическая болезнь.

Поздними проявлениями тромбоза системы воротной вены являются развитие синдрома портальной гипертензии, спленомегалия, желудочно-пищеводные кровотечения.

Последствия почечного тромбоза: устойчивая гипертензия, почечная недостаточность, гипоплазия почки.

Поздние последствия тромбозов магистральных сосудов - боли в ногах, абдоминальные боли, варикозное расширение вен, признаки ишемии конечностей, синдром верхней полой вены.

Тромботические нарушения ЦНС – нарушения нервнопсихического развития, когнитивные нарушения, парезы.

Последствия тромбоза легочной артерии - гипертрофия правых отделов сердца, клиника легочной гипертензии.

#### **Диагностика.**

В типичных случаях предположить развившийся тромбоз позволяет клиническая картина. Тромбозы, как сожалению, не имеют специфической клиники и требуют проведения дифференциальной диагностики с рядом заболеваний. Необходимо уточнить локализацию, распространенность и характер (флотирующий, окклюзирующий, пристеночный) тромба.

Наиболее доступным и чаще всего применяемым методом визуализации тромбов у новорожденных детей является ультразвуковая диагностика. Однако, более точный метод исследования – ангиография. Но это инвазивный метод, требующий использования наркоза и введения контрастного вещества и его использование у новорожденных, особенно в тяжелом состоянии, часто неоправданно и затруднено.

Магнитно-резонансная и компьютерная томография могут использоваться для диагностики церебральных тромбозов или тромбоза легочной артерии.

## **Терапия тромбозов.**

Чем раньше начато лечение, тем больше шансов благополучного исхода. При артериальных тромбозах для уменьшения степени повреждения необходимо устранить окклюзию в течение нескольких часов. Венозные тромбозы позволяют потратить больше времени для диагностики и решения вопроса о характере терапии.

Особенности физиологии новорожденных и грудных детей могут приводить к тому, что применение одинаковой относительной дозы препарата у разных детей или при изменении состояния одного и того же пациента может оказать избыточную, ожидаемую или недостаточную гипокоагуляцию.

Терапию тромбоза у детей начинают с применения гепаринов. Нефракционированный (НФГ) или низкомолекулярный гепарин (НМГ) являются препаратами выбора. Достоверной разницы их эффективности не выявлено, но начинать следует с НФГ. Выбор стартовой терапии определяется: доступностью препарата на момент выявления тромбоза, возможностью мониторинга лечения, удобством применения.

Начинают лечение с болюсного введения гепарина (НФГ) из расчета от 75 до 100 Ед/кг за 10-25 минут. Затем переходят на поддерживающую терапию в дозе 20 Ед/кг/час. Учитывая особенности нефракционированного гепарина, дозировка может подбираться индивидуально.

Возможно использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ). В настоящее время допускается использование Эноксапарина (Клексан) и Дальтепарина (Фрагмин). Механизм действия НМГ - связывание с антитромбином III и ускорение процесса торможения активности фактора свертывания крови Ха и тромбина. Начальная терапия Эноксапарином (Клексан) - 1,5 мг/кг 2 раза в сутки. Дальтепарин (Фрагмин) -  $129 \pm 43$  Ед/кг 1 раз в сутки.

Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К) применяются в неонатальной практике ограничено. У новорожденных из-за небольшой

массы тела дозировка непрямых антикоагулянтов затруднена. Подавление активности протеинов С и S вследствие применения непрямых антикоагулянтов на фоне их физиологически низкой активности может привести к рецидивам тромбозов. Основным показанием является необходимость длительной терапии или профилактики рецидивов тромбозов.

### **Тромболитическая терапия.**

Применение тромболиза в педиатрической практике, а тем более в неонатологии, ограничено. Тромболитическая терапия наиболее эффективна при артериальных тромбозах и тромбоэмболии легочной артерии. При этом эффективность при венозных тромбозах невысока, поэтому применение этого метода при венозных тромбозах ограничено ситуациями, в которых имеется значительный риск органного повреждения.

Основной причиной ограниченного применения тромболиза является высокий риск геморрагических осложнений. Частота значимых геморрагических осложнений достигает 20%. Зарегистрированы случаи летальных исходов от кровотечения вследствие проведения тромболитической терапии.

Альтернатива тромболизису – хирургическое удаление тромба. Однако хирургическое лечение требует подготовленного персонала. Кроме того, хирургическое лечение малоэффективно при распространенном тромбозе.

При выборе между тромболизисом и хирургическим лечением учитывают: распространенность тромба, степень угрозы, доступность хирургического лечения, время, необходимое для начала лечения, наличие противопоказаний тромболизису или хирургическому вмешательству.

И тромболизис, и хирургическое удаление тромба эффективны в первые часы и дни после развития тромбоза. В дальнейшем риск от вмешательства превышает пользу и проведение тромболиза или удаление тромба не показано. В этих случаях проводится гепаринотерапия.

Существует ряд состояний и обстоятельств, снижающих эффективность терапии: сочетание тромбоза с геморрагическими

состояниями, высокий риск геморрагических осложнений; низкая активность антитромбина III и как следствие гепаринорезистентность; низкая активность плазминогена, как следствие недостаточная эффективность тромболиза; дефицит протеинов C, S.

### **Заместительная терапия.**

Важным этиопатогенетическим фактором развития тромбоза является уменьшение активности физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C и S). Недостаточность может быть абсолютной (нехватает самих факторов) или относительной - связана с высокой активностью прокоагулянтов (фактор VIII, фактор Виллебранда) на фоне невысокой активности протеинов C или S.

В настоящее время для проведения заместительной терапии доступны очищенные препараты антитромбина III и протеина C. При необходимости восполнения дефицита протеина S или плазминогена показано применение свежезамороженной плазмы.

При сочетанном применении гепарина и препаратов антитромбина III необходим регулярный контроль эффективности и безопасности терапии - определение активности антитромбина III в крови и анти-Xa активности либо АЧТВ.

Показание к проведению заместительной терапии препаратом антитромбин III в комплексной терапии тромбоза является активность АТIII менее 30% у новорожденных (менее 50% у детей с 1 мес); активность антитромбина III неизвестна или менее 50% при терапии артериальных тромбозов, тромбоза основного ствола воротной вены, синдрома верхней полой вены, тромбоза венозных синусов, окклюзии нижней полой вены, почечных вен, при других угрожающих тромбозах; недостаточная клиническая и лабораторная эффективность терапии гепаринами.

Расчет дозы АТIII, в ситуации, когда собственный уровень известен представлен формулой:



$$ME = \frac{\text{Требуемая активность (\%)} - \text{реальная активность (\%)}}{1,4} \times \text{масса тела (кг)}$$

В этом режиме антитромбин вводится внутривенно струйно 1 раз в сут. Минимальная активность (активность перед очередным введением) не должна быть ниже 80%.

При отсутствии информации о собственном уровне АТIII вводят в разовой дозе 50-100 МЕ/кг под контролем АЧТВ или анти-Ха активности. Длительность и частота определяются клиническим состоянием и лабораторными данными. В наиболее тяжелых случаях возможно ежедневное введение до момента восстановления кровотока.

Заместительная терапия препаратами неактивированного протеина С проводится при активности протеина С менее 25% у новорожденных. Болюсное введение из расчета 30-60 МЕ/кг каждые 6-12 ч. Длительность - до купирования клинических проявлений.

Плазма при проведении тромболизиса применяется 1-2 раза за весь период тромболизиса с целью дотации плазминогена.

Разовая доза 10-20 мл/кг. При возможности определения активности антикоагулянтов вводится в сочетании с препаратом протеина С; возможно использование при сниженной активности протеина S или отсутствии препаратов АТIII, протеина S.

Дозы при дефиците протеинов S, C и отсутствии данных об активности антикоагулянтов составляют 10-20 мл/кг 2 раза в сут. При дефиците антитромбина III от 15 до 30 мл/кг 1 раз в сут.

#### **Ведение острых тромбозов.**

Артериальный тромбоз конечностей, тромбоз аорты, тромбоз почечной артерии (одно- или двусторонний)

1. Сразу после выявления признаков тромбоза (в течение 1-2 ч):
  - если тромбоз связан с применением катетера, катетер необходимо удалить;

- отбор проб крови для выполнения коагулологических тестов, оценка состояния системы гемостаза:
  - АЧТВ, ПВ, ТВ, время кровотечения (ВК), количество тромбоцитов;
  - активность протеинов С, S, антитромбина III, плазминогена;
- начало терапии антикоагулянтами:
  - НФГ в/в непрерывно. Применение НМГ в качестве стартовых препаратов нежелательно из-за длительного периода нарастания активности при подкожном введении (4-6 ч);
- консультация сосудистого хирурга (как можно раньше);
- решение вопроса об интенсивной терапии и начало терапии;
- введение препаратов витамина К;
- визуализация тромба.

## 2. В течение суток после выявления тромбоза:

- визуализация тромба;
- постоянный мониторинг эффективности терапии;
- осмотр сосудистого хирурга, решение вопроса о возможности оперативного лечения;
- получение результатов анализов и решение вопроса о заместительной терапии:
  - антитромбин III;
  - протеин С;
  - плазма.

В дальнейшем осуществляется контроль за эффективностью терапии, мониторинг состояния пациента и размеров тромба.

## 3. После окончания тромболитической терапии или после хирургического удаления тромба показано проведение терапии антикоагулянтами.

Терапия антикоагулянтами, как и заместительная терапия, проводится до восстановления проходимости сосуда, но не менее 10 дней. При сохранении минимальных инструментальных или клинических признаков

окклюзии терапию продолжают. Прекращение заместительной терапии возможно при стабилизации активности естественных антикоагулянтов на нормальном уровне и положительной динамике течения тромбоза.

Венозный тромбоз конечностей, тромбоз нижней и верхней полых вен, тромбоз системы воротной вены, односторонний тромбоз почечной вены, тромбоз внутричерепных венозных синусов:

1. Сразу после выявления достоверных признаков тромбоза:

отбор проб крови для выполнения коагулологических тестов, оценка состояния системы гемостаза:

- АЧТВ, ПВ, ТВ, ВК, количество тромбоцитов;
- активность протеинов С, S, антитромбина III, плазминогена;
  - начало терапии антикоагулянтами.
  - консультация сосудистого хирурга для решения вопроса о возможности и необходимости оперативного лечения;
  - введение препаратов витамина К;
  - по возможности - визуализация тромба;
  - если тромбоз связан с катетером, но функция катетера сохранена, катетер можно не удалять и использовать для проведения инфузионной терапии. В случае окклюзии катетер удаляют.

2. В течение суток после выявления тромбоза:

- визуализация тромба;
- постоянный мониторинг эффективности лечения;
  - осмотр сосудистого хирурга, решение вопроса о возможности оперативного лечения (в том числе противопоказания к тромболизису, недостаточная эффективность тромболизиса или гепаринотерапии);
  - получение результатов анализов и решение вопроса о заместительной терапии (антитромбин III, протеин С, плазма).

3. Со 2-х суток после выявления тромбоза: мониторинг терапии, состояния пациента и размеров тромба.

Терапия антикоагулянтами проводится до восстановления проходимости тромбированного сосуда (не менее 6 недель).

Если прогнозируется необходимость длительного применения антикоагулянтов, с возраста 6 мес можно использовать непрямые антикоагулянты.

## 7. ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. ПОКАЗАТЕЛИ ОТВЕЧАЮЩИЕ ЗА СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ
  - 1) АЧТВ;
  - 2) ПТВ;
  - 3) фибриноген;
  - 4) уровень СРБ;
  - 5) время кровотечения
  
2. АЧТВ УКАЗЫВАЕТ НА СОДЕРЖАНИЕ И/ИЛИ АКТИВНОСТЬ СЛЕДУЮЩИХ ФАКТОРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
  - 1) резистентность сосудистой стенки;
  - 2) адгезия тромбоцитов;
  - 3) агрегация тромбоцитов;
  - 4) фактор I;
  - 5) факторы VIII, IX, X, XI, XII.
  
3. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗВИВАЕТСЯ В СЛЕДСТВИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
  - 1) фактора VIII;
  - 2) фактора XIII;
  - 3) избытка антитромбина III и гепарина;
  - 4) недостаточности витамин К зависимых факторов;
  - 5) нарушения функции тромбоцитов.
  
4. ВЫДЕЛЯЮТ СЛЕДУЮЩИЕ ФОРМЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
  - 1) Острая, подострая и хроническая;
  - 2) ранняя, отсроченная и хроническая;
  - 3) сухая, влажная и поздняя;
  - 4) компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная;

5) ранняя, классическая, поздняя.

## 5. ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ СЧИТАЕТСЯ СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ

- 1) менее  $30 \times 10^9/\text{л}$
- 2) менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ;
- 3) менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ;
- 4) менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ ;
- 5) количество тромбоцитов не имеет значения – основное это снижение адгезии и агрегации.

### Эталоны ответов к тестам

1-5	2-5	3-4	4-5	5-4
-----	-----	-----	-----	-----

## 8. СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА №1.

Ребенок в возрасте 1 мес. 7 дней направлен участковым врачом-педиатром на госпитализацию в связи с частыми срыгиваниями и появлением прожилок коричневатого цвета в рвотных массах.

Из анамнеза: девочка от соматически здоровой женщины 22 лет, от второй беременности, протекавшей без особенностей. Роды 2-е, самостоятельные на 39 неделе. Масса тела при рождении – 3300 г, рост – 54 см. Оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов. К груди приложена в родовом зале сразу после рождения. Грудь взяла активно. В родильном доме вакцинирована против туберкулеза и гепатита В. Выписана из родильного дома на 4-е сут в удовлетворительном состоянии.

На грудном вскармливании в свободном режиме. Прибавка массы тела за первый месяц жизни составила 1000 г. На фоне грудного вскармливания с первых дней жизни отмечались необильные срыгивания после кормления, расцененные как проявления младенческой регургитации, терапия не проводилась. За 1 неделю до госпитализации срыгивания участились.

При поступлении в отделение состояние ребенка средней тяжести. Умеренно выраженная вялость. Кожные покровы бледные. На правом плече и в области левой груди плотноватые подкожные узелки до 1,0 и 0,5 см в диаметре соответственно. Слизистые влажные, чистые. Тоны сердца звучные, ритмичные, нежный систолический шум на верхушке. В легких дыхание пуэрильное. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень +0,5 см. Мочеиспускание свободное, достаточное.

Стул самостоятельный, кашицеобразный, с небольшой примесью слизи. Очаговая и менингеальная симптоматика отсутствует. В рефлюктате – скудные прожилки крови.

В анализе крови, сделанном амбулаторно перед поступлением выявлены легкая нормохромная, нормоцитарная анемия: HGB 100 г/л, эритроциты  $3,4 \times 10^{12}$ , MCV 81 фл, MCH 26,1 пг, ЦП 0,93, умеренно выраженный тромбоцитоз:  $500 \times 10^9$ . В биохимическом анализе крови: общий билирубин – 25 мкмоль/л, прямой – 9 мкмоль/л, умеренное повышение ЛДГ (1020 ед./л).

Геморрагический синдром сохраняется (кровотечение из мест инъекций, прожилки крови в рвотных массах). При пальпации опухолевидного образования в области левой грудной железы обнаружено геморрагическое отделяемое из соска. После оттока геморрагического отделяемого «узелок» перестал пальпироваться, но ограниченная синева кожи в этом месте сохранилась. В течение 1 сут пребывания ребенка в отделении обратили внимание на продолжающееся кровотечение из мест забора крови для исследований.

Анализ результатов проведенного (cito!) обследования позволил выявить изменения в клиническом анализе крови в виде появления гипохромной гиперрегенераторной анемии средней тяжести (Hb – 88 г/л, эритроциты –  $3,2 \times 10^{12}$ , цветной показатель – 0,83, ретикулоциты – 5,3%), сохраняющийся тромбоцитоз ( $520 \times 10^9$ ) и нормальный уровень длительности кровотечения (по Дукке – 2 мин).

При этом по данным коагулограммы обращало на себя внимание отсутствие коагуляции по внутреннему (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – нет сгустка) и внешнему (протромбиновый индекс – нет сгустка) путям свертывания при нормальных уровне фибриногена (4 г/л) и конечном этапе свертывания (тромбиновое время (ТВ) – 15,1 с).

**Задание.**

1. Какой диагноз можно выставить ребенку?
2. Назначьте необходимую терапию.
3. Какие рекомендации необходимо дать матери и участковому педиатру?
4. Что является причиной заболевания.
5. Прогноз заболевания у этого пациента?

**Эталоны ответов к ситуационной задаче.**

**Ответ на задачу №1.**

1. Геморрагическая болезнь новорожденного, поздняя. Гематомензис. Постгеморрагическая анемия средней степени тяжести.
2. Введение менадиона натрия бисульфита («Викасол», 1% раствор), внутримышечно 1-1,5 мг/кг/сут (0,1-0,15 мл/кг/сут). Кратность введения: однократно или 2-3 раза в сутки. Длительность лечения: 2-4 дня. Перерыв 4 дня, после чего лечение можно повторить. Введение плазмы 10-20 мл/кг.
3. Грудное вскармливание. Контроль
4. Нехватка витамина «К».
5. Прогноз благоприятный.



## Раздел II. НЕОНАТАЛЬНЫЕ СУДОРОГИ

### Актуальность темы

Неонатальные судороги (НС) являются одним из основных неврологических синдромов периода новорожденности и проявляются генерализованными либо локальными мышечными сокращениями, вегетативно-висцеральными нарушениями или имитацией безусловных двигательных автоматизмов и сопровождаются специфическими изменениями электроэнцефалография (ЭЭГ) в период приступа. Раннее выявление НС в родильном доме, в отделении патологии новорожденных позволяет своевременно установить причину их появления, приступить к неотложной терапии, а также в значительной степени предупредить развитие грубой патологии ЦНС с формированием когнитивных нарушений и задержки развития в последующий период жизни. В большинстве случаев (свыше 90 %) НС являются симптоматическими, и только примерно 10 % наследственно детерминированы (идиопатические НС).

Частота НС по разным данным составляет от 1,1 до 16 на 1000 новорожденных, по данным зарубежных исследований – 0,7-2,7 на 1000 новорожденных. У преждевременно родившихся детей риск развития НС выше, по сравнению с доношенными, он повышается при снижении гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении. Частота НС среди недоношенных детей – от 57,5 до 132 на 1000 недоношенных с массой < 1500г. Наиболее частое время дебюта НС: в 90% - первые 2 суток жизни, в 80% – первая неделя жизни. Летальность составляет от 15 до 40 %. Прогноз НС неблагоприятен в большинстве случаев, у 11-90 % выживших детей отдаленные последствия драматичны, проявляются эпилептической энцефалопатией с нарушением когнитивных функций, трудностями в обучении и коммуникации, девиантным поведением, задержкой моторики.

**Повышенная предрасположенность** новорожденных детей к судорожным реакциям связана:

- с незрелостью головного мозга,

- неполной миелинизацией нервных волокон,
- большой проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ),
- повышенной гидрофильностью мозговой ткани,
- лабильностью обменных процессов,
- слабостью тормозных механизмов, низким уровнем гамма-оксимасляная кислоты (ГОМК) мозга
- незрелостью ГОМК-рецепторов в мозге,
- выраженной склонностью к генерализации возбуждения.

## **1. ПРИЧИНЫ НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОГ**

1. Ишемия, гипоксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия.
2. Внутрочерепные кровоизлияния (субдуральные, субарахноидальные, пери- и внутрижелудочковые).
3. Инфекции: менингит, сепсис, внутриутробные инфекции с поражением центральной нервной системы.
4. Врожденные пороки развития мозга.
5. Метаболические и токсико-метаболические нарушения (гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипер- и гипонатриемия, гипербилирубинемия).
6. Семейные неонатальные судороги.
7. Наследственные болезни обмена и наследственно-дегенеративные заболевания
8. Синдром отмены наркотиков.

Немаловажное значение для определения причины НС имеет время возникновения первого приступа. В 50% случаев судороги у новорожденных возникают в первые сутки жизни, в 75% случаев – до третьего дня жизни. В первые 48 часов жизни наиболее частые причины судорог – асфиксия и родовая травма, гипогликемия, наследственные болезни обмена и наследственно-дегенеративные заболевания; на 3-5-е сутки причинами могут являться нарушения метаболизма; в период старше 5-ти суток наибольшее

значение в развитии судорог имеют инфекционные, генетические факторы. Среди наследственных болезней обмена, первыми клиническими проявлениями которых на первом месяце жизни являются НС, следует выделить аутосомно-рецессивно наследуемую чувствительность к недостатку пиридоксина. Среди других наследственных причин – некетолическая гиперглицинемия, лейциноз (болезнь мочи с запахом кленового сиропа), фенилкетонурия, заболевания, связанные с нарушением синтеза мочевины (аргининемия и аргининъянтарная аминокацидурия).

Причинами метаболических и токсико-метаболических НС являются:

**Гипогликемия** – это снижение концентрации глюкозы в крови у новорожденного  $< 2,6$  ммоль/л (см. раздел II.7.).

**Гипокальциемия** – состояние, при котором уровень кальция в сыворотке падает ниже нормальных пределов: общий кальций снижается у доношенных новорожденных  $< 2$  ммоль/л, у недоношенных новорожденных  $< 1,75$  ммоль/л; уровень ионизированного кальция:  $< 0,75-1,10$  ммоль/л. Часто сочетается с гипомагниемией.

Группа риска:

- недоношенные новорожденные
- новорожденные от матерей с сахарным диабетом
- новорожденные с асфиксией, сепсисом, дыхательными расстройствами
- врожденный гипопаратиреозидизм

Клинические симптомы неспецифичны:

- нарушения сердечного ритма;
- гипотония;
- снижение сократимости миокарда;
- тахипноэ или апноэ;
- проблемы со вскармливанием;
- тремор, повышенный мышечный тонус;

- судороги;
- стридор (ларингоспазм);
- кровотечение.

**Гипомагниемия** – снижение уровня магния ниже 0,62 ммоль/л (норма 0,62–0,91 ммоль/л).

Причины:

- недостаточное поступление во время беременности;
- Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода, асфиксия, сахарный диабет у матери;
- гипопаратиреозидизм;
- тубулярный некроз;
- ятрогенные: использование мочегонных (фуросемид), аминогликозидов, заменное переливание крови, длительная инфузия без магния.

Клинические симптомы неспецифичны:

- повышенная возбудимость/тремор/подергивания;
- мышечная ригидность или гипотония;
- локальные, тонические или клонико-тонические судороги;
- апноэ;
- брадикардия;
- у недоношенных новорожденных: вялость, гипотония, летаргия.

**Гипонатриемия** – это концентрация натрия в сыворотке крови менее 130 ммоль/л, опасно < 125 ммоль/л.

Причины:

- дегидратация;

- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона вследствие асфиксии, инфекции, дыхательных расстройств, поражения ЦНС, что приводит к гипоальдостеронемии, т.е. задержке жидкости;
- низкое содержание натрия в грудном молоке при кормлении новорожденных с массой тела < 1500 г;
- неадекватный объем инфузии (избыток);
- гиперкалиемия.
- на фоне длительного применения диуретиков,
- адреногенитальный синдром;
- надпочечниковая недостаточность;

Клиника: Течение, как правило, бессимптомно, но при острой гипонатриемии могут быть неспецифические клинические симптомы:

- летаргия или повышенная раздражительность
- судороги;
- тремор;
- апноэ.

**Гипернатриемия** – это концентрация натрия в сыворотке крови > 150 ммоль/л, опасно > 155 ммоль/л.

Причины (в большинстве случаев ятрогенные):

- потери воды превышают потери натрия: острая потеря веса в первые сутки жизни, фототерапия, источники лучистого тепла, гипертермия, диарея;
- избыточное введение Na<sup>+</sup>: инфузионная терапия, парентеральное питание, фортификация энтерального питания, введение бикарбоната натрия;
- недоношенные новорожденные в сроке гестации 24-28 недели;
- снижение продукции антидиуретического гормона (поражение ЦНС или почек)

#### Клинические симптомы неспецифичны:

- потеря массы тела (> 5% за сутки, > 10% у доношенных, > 15% у недоношенных);
- тахикардия;
- артериальная гипотензия;
- летаргия или возбудимость
- судороги.

#### Осложнения гипернатриемии:

- внутримозговые кровоизлияния;
- тромбоз венозных синусов;
- острый тубулярный некроз.

**Билирубиновая энцефалопатия.** Любая непрямая гипербилирубинемия выше 340-360 мкмоль/л является фактором риска поражения мозга. Симптомы, как правило, появляются к концу первой недели.

#### Факторы, повышающие риск билирубиновой энцефалопатии:

- оценка по шкале Апгар на 5 минуте менее 4 баллов;
- метаболические нарушения после рождения (ацидоз, гипогликемия, гиперосмолярность крови);
- гипотермия;
- голод;
- недоношенность;
- гипоальбуминемия (концентрация альбумина в крови менее 25 г\л);
- кровоизлияния в мозг, его оболочки, судороги, нейроинфекции;
- лекарственные препараты (фуросемид, диазепам, сульфаниламиды, индометацин, оксациллин и др.).

Клиническая картина билирубиновой энцефалопатии включает 4 фазы:

1. фаза – билирубиновой интоксикации. Клинические проявления: (чаще всего появляются с 4 по 7-10 дни жизни) вялость, апатия, сонливость, снижение аппетита, срыгивания, бедность движений, «блуждающий взгляд», патологические зевания.
2. фаза – спастическая. Появляется спастичность, ригидность затылочных мышц, вынужденное положение тела с опистотонусом, резкий мозговой крик, крупноразмашистый тремор, судороги, симптом «заходящего солнца», апноэ, брадикардия.
3. фаза – ложного благополучия. Начиная с конца 2-й недели полностью или частично исчезает спастичность, создается впечатление об обратном развитии неврологической симптоматики.
4. фаза – формирования клинической картины неврологических осложнений (обычно 3-5 месяцев жизни). У ребенка выявляются ДЦП, атетоз, хореоатетоз, глухота, задержка психического развития.

## 2. КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно классификации НС J Volpe, основанной на клинических проявлениях судорог, выделяется 4 группы НС:

1. Фрагментарные НС:
  - офтальмические (окулярные);
  - ороалиментарные;
  - моторные;
  - вегетативные.
2. Клонические НС:
  - фокальные;
  - мультифокальные;
  - генерализованные (билатеральные).
3. Миоклонические НС:
  - фокальные;
  - мультифокальные;

- генерализованные.
4. Тонические НС:
- фокальные;
  - генерализованные.

### 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Современные классификации НС строятся на основании комплексной оценки их клинических проявлений, патофизиологических механизмов, взаимосвязи между манифестацией приступа и наличием изменений на ЭЭГ. В клинической практике широко применяется классификация НС, предложенная J.J. Volpe., описывающий следующие клинические признаки:

1. **Фрагментарные НС** (мягкие, атипичные, стертые, abortивные — subtle).
  - 1.1. *Офтальмические (окулярные феномены)*: а) тоническая девиация; б) ритмичные нистагмоидные подергивания глазных яблок); в) мигание, открывание глаз, замирание взора.
  - 1.2. *Ороалиментарные (орально-буккально-лингвально-фациальные) автоматизмы*: а) жевание; б) глотательные движения; в) сосательные движения; г) чмоканье; д) пароксизмальные движения языка; е) необычные гримасы, пароксизмальная улыбка.
  - 1.3. *Моторные феномены*: а) «педалирующие», «боксирующие» или загибающие движения в конечностях с кратковременным изменением мышечного тонуса; б) адверсивные шейные атаки; в) хаотичные движения верхних и нижних конечностей.
  - 1.4. *Приступы*: а) обмякания; б) замирания; в) утраты сознания; г) диффузного снижения мышечного тонуса; д) прекращения двигательной активности.
  - 1.5. *Вегетативные реакции*: кратковременные изменения: а) частоты сердечных сокращений и артериального давления; б) цвета кожи (цианоз); в) слюнотечение; г) икота.



## 1.6. «Судорожные» апноэ.

**Генез:** гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), аномалии головного мозга, наследственные метаболические нарушения, токсико-метаболические нарушения, церебральные кровоизлияния (инфратенториальные, паренхиматозные), внутриутробная инфекция. **Иctalная ЭЭГ** — медленные волны и изменения по типу комплексов «пик — волна».

2. **Клонические НС (КНС):** ритмическое мышечное подергивание отдельных частей туловища, лица и конечностей обычно с частотой 1–3 в секунду. Встречаются у детей более 36 недель гестации.

2.1 *Фокальные КНС:* ритмичные клонические подергивания лица и конечностей с четкой латеризацией, сочетаются с адверсией головы и глаз. В ряде случаев формируют фокальный эпилептический статус. После приступа могут развиваться преходящие моно- или гемипарезы конечностей.

**Генез:** инфаркт мозга, гематома, бактериальный менингит, артериовенозная мальформация, опухоль и т.д. **На ЭЭГ** — фокальные очаги эпилептической активности по типу комплексов «пик — волна».

2.2 *Мультифокальные КНС:* судорожные приступы, затрагивающие отдельные группы мышц, неустойчивые, фрагментарные, мигрирующие с одной конечности на другую и с одной стороны тела на противоположную. Нередки сочетания с апноэ.

**Генез:** электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокальциемия), низкий уровень пиридоксина, нарушения корковой дифференцировки и миграции. Редко возникают в восстановительную фазу после острой асфиксии.

2.3 *Генерализованные КНС.* Генерализованные клонические приступы в 95 % случаев у новорожденных имеют фокальную природу с вторичной генерализацией. При сформировавшемся генерализованном

клоническом приступе отмечается потеря сознания, могут возникать нарушения ритма дыхания с цианозом, гиперсаливация. Подобные приступы свидетельствуют о зрелости мозга новорожденного и встречаются преимущественно у доношенных детей.

**Генез:** ГИЭ, родовая травма, метаболические расстройства.

### 3. **Миоклонические НС (МНС).**

3.1/3.2. *Фокальные/мультифокальные МНС:* а) аксиальные МНС — молниеносное сгибание головы, шеи типа «клевков», «кивков» с частотой 1–8 в секунду и реже, могут сочетаться с вегетативно-висцеральными нарушениями, расширением зрачков; б) МНС конечностей — ритмичные симметричные сгибания конечностей, чаще рук, с частотой один раз в секунду или 1–2 в 10 секунд. Часто имитируют спонтанный рефлекс Моро.

3.3. *Генерализованные МНС* — сочетание «клевков» с флексорным сгибанием или разгибанием конечностей, киванием головой. Относительно симметричные, синхронные миоклонические вздрагивания.

**Генез:** тяжелое диффузное поражение мозга, терминальная фаза асфиксии, наследственные болезни обмена (НБО), наследственные дегенеративные заболевания, церебральные мальформации. В дальнейшем миоклонические приступы могут стать составной частью синдромов West, Otahara, Ajkardi, Lennox — Gastaut.

### 4. **Тонические НС (ТНС):** свидетельствуют о повреждении структур переднего мозга.

4.1 *Фокальные ТНС:* а) стереотипные, часто кратковременные тонические изменения положения и мышечного тонуса в одной конечности, тоническое напряжение мышц шеи, флексия или экстензия одной конечности (имитация асимметричного шейно-тонического рефлекса);

б) адверсия головы. Сопровождаются апноэ, тонической девиацией глазных яблок или фиксацией взора.

4.2 *Генерализованные НС*: а) приступы по типу децеребрационной ригидности длительностью менее одной минуты, заключающиеся в ретракции шейных мышц и экстензии рук и ног; б) флексия рук и экстензия ног по типу декортикационной позы. Сочетаются с девиацией глазных яблок кверху и приступообразным нарушением дыхания, которое напоминает затянувшийся вдох.

**Генез:** чаще встречаются в первые сутки жизни у маловесных детей с неонатальными ГИЭ, внутрижелудочковыми кровоизлияниями.

**Иктальная ЭЭГ:** специфическая медленноволновая активность, исходящая из стволовых структур и базальных ганглиев.

#### **4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ**

В последние годы среди НС выделена особая группа - так называемых идиопатических НС (или идиопатических неонатальных эпилепсий), составляющих около 10% наблюдений. Идиопатические НС подразделяются на доброкачественные идиопатические, среди которых выделяют две формы – доброкачественные идиопатические и доброкачественные семейные НС, и злокачественные идиопатические НС (неонатальная миоклоническая энцефалопатия).

1. **Эпилептические синдромы с дебютом в неонатальном периоде.** В предложениях Комиссии по классификации и терминологии Международной противоэпилептической лиги определены три электроклинических эпилептических синдрома периода новорожденности, характеризующиеся регламентированным возрастом дебюта, особенностями течения и прогноза:
  1. доброкачественная семейная неонатальная эпилепсия,
  2. ранняя миоклоническая энцефалопатия,

3. синдром Отахара (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с супрессивновзрывными изменениями на ЭЭГ).

Они могут начаться с судорог, которые отмечаются вскоре после рождения, обычно в первые 10 дней жизни. В отличие от симптоматических НС младенческие эпилептические энцефалопатии характеризуются выраженными неврологическими нарушениями и отставанием в психомоторном развитии, значительными изменениями на ЭЭГ и при нейровизуализации, резистентностью к терапии и неблагоприятным прогнозом. Прогноз в отношении первой формы благоприятный, а два последних заболевания относят к эпилептическим энцефалопатиям неонатального и младенческого возраста с крайне неблагоприятными исходами.

**1. Доброкачественная семейная неонатальная эпилепсия** – редкое заболевание с аутосомнодоминантным типом наследования и неполной пенетрантностью. Дебют приступов в 80% случаев приходится на первую неделю жизни (2–3и сутки) на фоне относительного благополучия. Клинически они проявляются генерализованными мультифокальными или фокальными клоническими, атипичными судорогами, короткими периодами апноэ, редко – тоническими приступами. Период персистирования приступов – от 3–5 дней до нескольких недель. Во время приступа регистрируются изменения, аналогичные таковым при несемейных доброкачественных НС. В межприступном периоде нарушения на ЭЭГ, как правило, отсутствуют, реже отмечается паттерн «альтернирующая тетаактивность». Общепринятых подходов к лечению нет, существует рекомендация по назначению фенобарбитала в течение 3 месяцев с целью контроля приступов. Прогноз в отношении доброкачественных несемейных НС и доброкачественной семейной неонатальной эпилепсии считается благоприятным. Однако при изучении отдаленных исходов было установлено развитие эпилепсии в 11%

случаев в форме редких изолированных генерализованных приступов с дебютом в детском или подростковом возрасте.

**2. Ранняя миоклоническая энцефалопатия** очень редкое заболевание. В описанных в литературе случаях ни разу не отмечались акушерские или какие-либо другие перинатальные осложнения. Соответственно, считается, что ранняя миоклоническая энцефалопатия может иметь различную этиологию. Наиболее вероятным является аутосомно-рецессивное наследование, но и оно не доказано. Вначале возникает хаотический парциальный миоклонус, который может наблюдаться в первые часы после рождения. Миоклонус обычно захватывает конечности и лицо, может ограничиться подергиваниями брови, губ или пальцев. Судороги появляются во время сна или после пробуждения, их часто называют хаотическими за то, что они быстро и асинхронно переходят от одной части тела к другой, с частотой от единичных до почти непрерывных. В некоторых случаях к ограниченному парциальному миоклонусу могут добавиться и генерализованные миоклонии. Настоящие эпилептические спазмы редки и появляются позже. Неврологический статус типичен: выраженная задержка психомоторного развития.

**3. Синдром Отахара** – заболевание относится к симптоматическим генерализованным эпилепсиям неспецифической этиологии. Эта форма является самой ранней из возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий. В 2002 г Aicardi и Ohtahara описали следующие основные характеристики синдрома (Aicardi and Ohtahara 2002):

- раннее начало, чаще всего, в первые 10 дней жизни;
- основной вид приступов – тонические спазмы;
- другие виды приступов – парциальные приступы, реже миоклонии;
- паттерн «вспышка-подавление» на ЭЭГ, как в бодрствовании, так и во сне;

- неблагоприятный прогноз – тяжелая задержка психомоторного развития и часто летальный исход в младенческом возрасте;
- некупируемые приступы и часто переход в синдром Веста;
- полиэтиология, но большинство случаев связано со структурными нарушениями мозга.

Приступы при синдроме Отахара в большинстве описанных случаев появляются в течение 10 первых дней жизни, порой сразу после рождения. Дебютируют остро на фоне полного здоровья. Описаны даже случаи с внутриматочными приступами (du Plessis et al 1993). Для заболевания характерно прогрессирующее ухудшение состояния с увеличением частоты приступов и выраженной задержкой психомоторного развития. Дети обычно остаются глубокими инвалидами. Мальчики страдают чаще девочек. Часто встречаются семейные случаи заболевания, что указывает на какое-то нарушение метаболизма.

Диагностика синдрома Отахара основывается на клинических особенностях и ЭЭГ данных. На ЭЭГ – супрессивно-взрывчатая активность, которая может перейти в гипсаритмию.

## **2. Доброкачественные несемейные неонатальные судороги, или так называемые «судороги пятого дня».**

Впервые были описаны в 1977 году. Предполагается, что на их долю может приходиться до 5% от всех случаев судорог у доношенных новорожденных. Дебют приступов обычно происходит в период с 1-го по 7-й день жизни, но в 90% случаев – на 4–6й день. Продолжительность периода повторения судорог не превышает 24–48 часов, редко – нескольких суток, затем они прекращаются. Судороги обычно короткие (1–3 мин), но в редких случаях они становятся продолжительными и могут перейти в эпилептический статус. В большинстве случаев они носят характер фокальных клонических, иногда – фокальных тонических; состояние ребенка между приступами остается нормальным. В клинической картине

преобладают унилатеральные клонические судороги лицевой мускулатуры с вовлечением руки и ноги, с мигрирующей сторонностью от приступа к приступу. Встречаются приступы апноэ, реже – генерализованные судорожные приступы. В активный период заболевания могут наблюдаться мышечная гипотония, вялость и сонливость, но обычно при осмотре изменений не обнаруживают. Семейный анамнез обычно отрицателен, риск развития эпилепсии в дальнейшем отсутствует. Они продолжаются только в течение суток (24 час), прогноз благоприятный. Этиология не установлена. Диагностика осуществляется методом исключения; назначение терапии антиконвульсантами – спорный вопрос.

### 3. Неэпилептические состояния периода новорожденности.

Существует целый ряд состояний и заболеваний неонатального периода, которые следует дифференцировать с различными вариантами НС.

1. Особенно часто за судороги принимают **крупноразмашистый тремор (дрожание)**, в зарубежной литературе его обозначают «jitteriness» и часто связывают с гипервозбудимостью. Дрожание порой ошибочно принимают за клонические НС. В отличие от НС дрожание представляет собой избыточную реакцию на стимуляцию: прикосновение, шум и особенно движения провоцируют дрожание в одной или нескольких конечностях и нижней челюсти, характеризующееся низкой частотой и значительной амплитудой. Снижение стимуляции уменьшает дрожание. Тремор появляется при вызывании асимметричного и симметричного шейнотонических рефлексов. При этих позициях он носит рефлекторный функциональный характер и рассматривается как реакция красных ядер на вестибулярную нагрузку (так называемый «рубральный тремор»). При изменении положения ребенка, удерживании или пассивном сгибании конечностей рубральный тремор сразу прекращается в отличие от клонических и миоклонических НС. Дрожание дифференцируют с эпилептическими приступами с помощью ЭЭГ,

по отсутствию движений глазных яблок и вегетативных симптомов (тахикардии, изменения дыхания).

2. Другой двигательный феномен, который необходимо отличать от судорог, – *опистотонус* – продолжительное тоническое напряжение мышц-разгибателей шеи, туловища, конечностей, появляющееся при внутричерепной гипертензии, различных внутричерепных кровоизлияниях, раздражении мозговых оболочек. Это мышечное напряжение индуцируется внешними раздражителями. Косвенный отличительный признак – сила мышечного напряжения: ригидность при тонических судорогах выражена и не уменьшается в ответ на внешние воздействия, в то время как тоническое напряжение мышц не судорожного генеза уменьшается или усиливается при изменении положения ребенка.

3. *Доброкачественные неонатальные миоклонии сна* несколько чаще встречаются у недоношенных новорожденных. Патологические механизмы полностью не выяснены, но могут быть связаны с преходящей незрелостью активирующей ретикулярной системы мозгового ствола. Они проявляются на первой неделе жизни, всегда во время сна, при быстром переходе от бодрствования к сну или от сна к более глубокому сну в виде повторных сгибательных движений в пальцах, лучезапястных и локтевых суставах. Эти движения никогда не характеризуются четкой фокальностью, не прекращаются при осторожном сдерживании и внезапно завершаются при пробуждении. При большей продолжительности они могут быть ошибочно приняты за фокальные клонические или миоклонические НС. Могут индуцироваться стимуляцией, ассоциированной с сосанием или потягиванием, но быстро исчезают при пробуждении. На ЭЭГ изменений не обнаруживают. В отличие от эпилептических приступов, они происходят исключительно во время сна, не усиливаются под действием стимулов и не сопровождаются изменениями на ЭЭГ.

4. *Неконвульсивное апноэ* может наблюдаться изолированно у недоношенных новорожденных и в отличие от НС бывает связано с



совершенно другими причинами. Обычно сопровождается брадикардией, в то время как при судорогах часто наблюдается тахикардия. У недоношенных новорожденных часто наблюдается нерегулярное дыхание с остановками на 3–6 сек, часто сменяющимися гиперпноэ продолжительностью 10–15 сек. Остановки дыхания не сопровождаются существенными изменениями сердечного ритма, артериального давления, температуры тела и цвета кожных покровов. Эти нарушения, которые называют периодическим дыханием, связаны с незрелостью регуляции дыхательного центра (у недоношенных новорожденных). Частота их встречаемости имеет прямую корреляцию со степенью недоношенности. Возникновение апноэ у доношенного ребенка, который до этого находился в удовлетворительном состоянии, с высокой вероятностью свидетельствует о его эпилептической природе.

5. **Эпилептические апноэ** относят к атипичным судорогам новорожденных. На эпилептическую природу апноэ указывают: резкое открывание глаз и фиксация взора, тоническая девиация глазных яблок, нистагм, миоклонии глазных яблок и век, оперкулярные пароксизмы (высовывание языка, сосание, причмокивание). Кроме того, могут иметь место такие феномены, как потеря мышечного тонуса или генерализованное мышечное напряжение, характерные движения конечностей. Перед приступом может наблюдаться эпизод кратковременного тахипноэ, гиперемия или бледность кожных покровов. Отсутствие брадикардии в сочетании с длительным апноэ (более 60 сек) указывает на вероятность эпилептического приступа.

6. **Офтальмические неэпилептические феномены.** У новорожденных часто наблюдаются глазодвигательные расстройства: нистагм, фиксированный взор, девиация глазных яблок, различные виды косоглазия, симптомы Грефе и «заходящего солнца», опсоклонус. Большинство из них обычно не связано с эпилептической активностью: они не сопровождаются нарушением ритма дыхания, сердечной деятельности,

изменением цвета кожных покровов и специфическими двигательными реакциями (застывание, вздрагивание и др.). Один из примеров бессудорожных глазодвигательных нарушений – опсоклонус, в клинической практике его называют «феномен танцующих глаз». Это стремительное подергивание глазных яблок в разные стороны, усиливающееся при звуковом раздражении. Опсоклонус обычно наблюдается при неонатальных формах дегенеративных заболеваний ЦНС. Офтальмические судороги, напротив, спонтанны, произвольны, возникают в покое, могут сопровождаться приступами апноэ, вегетативными реакциями, специфическими двигательными проявлениями.

7. **Неонатальная гиперэксплексия** – редкое доброкачественное пароксизмальное расстройство неонатального периода. Это наследственное заболевание неэпилептического происхождения, проявляющееся высокой двигательной реактивностью, возникающей только на провокацию (даже незначительными раздражителями). Обычно в качестве реакции на раздражитель (чаще на слуховой, тактильный или световой) у новорожденного возникают лицевая гримаса, резкое тоническое напряжение мышц – разгибателей, переразгибание головы, застывание взора длительностью несколько секунд. Психомоторное развитие этих детей не страдает, в мозге не выявляется каких-либо структурных изменений, ЭЭГ соответствует возрастной норме. Причина заболевания – наследственно обусловленная высокая реактивность подкорковых образований (бугров четверохолмия) головного мозга новорожденного на любой сенсорный стимул.

## 5. ОБСЛЕДОВАНИЕ

1. **Оценка анамнеза:** течение беременности: наркотическая или медикаментозная зависимость матери, инфекции; течение родов: асфиксия, гипоксия, родовая травма; семейный анамнез: судороги в

период новорожденности у родственников, неясные случаи смерти в семье в неонатальном периоде; время появления судорог.

2. **Физикальное обследование:** срок гестации, неврологическая оценка, клиническая картина (см. выше).

3. **Лабораторное обследование:**

3.1 Исследование крови:

- общий анализ крови – выполняется с целью исключения инфекционного процесса;
- биохимический анализ крови: газы крови, КОС, электролиты (Са, Na, Mg), глюкоза, мочеви́на, креатинин, билирубин – помогает выявить патологию, являющуюся этиологическим фактором развития судорог у новорожденного;
- осмотр глазного дна – может выявить признаки хориоретинита, что позволяет предположить внутриутробную инфекцию.

3.2 **Исследование ликвора** – выполняется с целью исключения нейроинфекций: посев ликвора, бактериоскопия, определение уровней белка, глюкозы, цитоза

4. **Инструментальные исследования:**

- НСГ; УЗИ головного мозга может выявить внутрижелудочковое кровоизлияние, однако неинформативно при субарахноидальном кровоизлиянии;
- КТ; при этом можно исключить инфаркт мозга, внутричерепное кровоизлияние, пороки развития головного мозга.
- МРТ; может выявить ишемизированную ткань в течение нескольких часов, но обычно проводится после 2-го дня для определения паренхиматозного повреждения.
- ЭЭГ; ЭЭГ, снятые во время судорог, выявляют патологические изменения, межприступные ЭЭГ могут быть без патологии. Несовпадение клинических пароксизмальных проявлений и электроэнцефалографических паттернов приступов является

характерной особенностью новорожденных, отмечается у 83% доношенных детей с неонатальными судорогами и затрудняет их клиническую диагностику.

## 6. ТЕРАПИЯ

**Скорейшее купирование судорог** – жизненно важная задача, ибо в момент приступа неизбежно гибнут нейроны, а потребление мозгом кислорода возрастает в 5 раз. При судорогах **важна этиотропная терапия:** симптоматические НС, вызванные специфическими нарушениями, как, например, менингит или сепсис, диктуют необходимость введения определенной этиологической и патогенетической терапии, судороги, вызванные метаболическими нарушениями (гипогликемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипернатриемия, гипомагниемия), требуют коррекции и мониторинга этих нарушений. Как известно, НС при метаболических нарушениях не отвечают на антиконвульсанты и купировать конвульсии этими средствами нецелесообразно.

### **Гипокальциемия:**

Терапия новорожденного с клиническими проявлениями гипокальциемии:

- использовать периферические вены для введения
- использовать 10% раствор Са глюконата;
- ввести медленно струйно 100-200 мг/кг (1-2 мл/кг) раствора в течение 10-30 минут;
- перейти на инфузию кальция в дозе 400-800 мг/кг (4-8 мл/кг) в течение следующих 24 часов или, если ребенок вскармливается энтерально, добавлять 400-800 мг/кг 10% раствора Са глюконата к молоку/смеси в течение нескольких суток.

Слишком быстрое введение может вызвать брадикардию, поэтому следует контролировать ЧСС во время инфузии. Также необходимо

внимательно наблюдать за местом внутривенного введения, поскольку инфильтрация тканей раствором кальция действует раздражающе и может вызвать местное повреждение тканей или некроз.

Если клинические или лабораторные признаки гипокальциемии сохраняются, несмотря на адекватную терапию – исключить гипомагниемия ( $< 1,5$  мэкв/л) – в случае невозможности лабораторного определения уровня магния, добавить в инфузионный раствор 0,1-0,2 мл/кг 25% раствора сульфата магнезии; – продолжить введение 10% раствора кальция.

#### Риски, связанные с введением кальция:

Быстрое внутривенное введение кальция приводит к брадикардии и другим аритмиям. Необходим тщательный мониторинг сердечной деятельности; в случае развития аритмии немедленно остановить инфузию.

При попадании в ткани развивается некроз: во время инфузии наблюдать за местом установки катетера.

Не рекомендуется:

- внутриартериальное введение из-за вероятности развития некротического энтероколита;
- введение в пупочную вену из-за вероятности развития некроза печени;
- введение с бикарбонатом натрия из-за образования осадка  $\text{CaCO}_3$ .
- Не рекомендуется использование раствора кальция хлорида:
- вызывает хлоридную нагрузку и гиперхлоремический ацидоз у новорожденных.

#### **Гипомагниемия:**

Считают, что коррекцию по магнию (даже без наличия гипомагниемии) у детей, получающих инфузионную терапию, необходимо начинать со 2-3 суток жизни из расчета 25-50 мг/кг магния сульфата, то есть 0,1-0,2 мл 25% раствора. Кроме гипомагниемии, у новорожденных детей имеются еще три показания для введения препаратов магния (Neonatal Formulary, 2000).

1. *Гипокальциемия.* В большинстве случаев, позднюю, не поддающуюся коррекции препаратами кальция симптоматическую гипокальциемию, корригируют введением 100 мг/кг магния сульфата (0,4 мл/кг 25% раствора), дважды, через 12 часов. У незначительного количества больных для коррекции гипокальциемии требуется дополнительное введение еще одной дозы препарата.

2. *Тяжелая интранатальная асфиксия.* Новорожденным с гестационным возрастом более 35 недель гестации, перенесшим тяжелую интранатальную асфиксию, однократно вводят насыщающую дозу магния сульфата 250 мг/кг (0,9 мл/кг 25% раствора) внутривенно за 10-15 минут через 2-3 часа после рождения. Предполагают, что высокие концентрации магния в некоторой степени снижают выраженность повреждений, развивающихся в результате повышенного поступления кальция внутрь нейронов после перенесенной тяжелой интранатальной асфиксии.

3. *Персистирующая легочная гипертензия.* Вводят ту же насыщающую дозу, что и при тяжелой интранатальной асфиксии. Если клинический эффект получен, проводят поддерживающую инфузию магния сульфата со скоростью 20-75 мг/кг/час (0,1-0,3 мл 25% раствора) в течение 2-5 дней.

Последние два показания для применения растворов магнезии, к сожалению, не прошли всесторонних испытаний, требуют дальнейших исследований, в том числе и катамнестических, и не могут быть рекомендованы для рутинного применения (Ho J.J., Rasa G., 2007; Doyle L.W. et al., 2007).

Если имеются клинические проявления гипوماгнемии, то необходимо:

- ввести внутривенно 100 мг/кг магния сульфата (0,4 мл 25% раствора). Вводят препараты магния медленно, лучше микроструйно внутривенно (могут быть добавлены к базовой инфузионной терапии), за исключением лечения судорожного синдрома. Введение повторяют каждые 6-12 часов. При этом необходимо помнить, что 25% раствор

магния сульфата должен быть разведен в 10 раз раствором глюкозы или водой;

- Для купирования судорог у детей вводят 25-50 мг/кг магния сульфата (0,1-0,2 мл 25% раствора) в течение 5-7 минут, затем микроструйно внутривенно 0,2-0,3 мл/кг. Впоследствии описываемые инфузии проводятся с интервалами по 6 часов до полного прекращения судорог и нормализации содержания магния в сыворотке крови.

Концентрацию магния в сыворотке крови определяют каждые 12-24 часа. Перорально растворы магния сульфата стараются не вводить, потому что они плохо всасываются (не более 20%), повышают осмотическое давление в ЖКТ, вызывая задержку жидкости и ее выход (по градиенту концентрации) в просвет кишечника, увеличивая перистальтику на всем его протяжении, приводя к диарее.

Противопоказаниями для парентерального введения растворов магния являются: выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада, почечная недостаточность.

### **Гипонатриемия:**

Лечение гипонатриемии – осторожное возмещение натрия 0,9% раствором хлорида натрия (NaCl). Расчёт количества Na для коррекции его дефицита проводится по формуле: **(Na<sup>+</sup> желаемый – Na<sup>+</sup> фактический) × вес тела в кг × 0,6 = дотация Na<sup>+</sup> в моль**. Коррекцию проводить медленно (риск демиелинизации). Рооз Р. (2013г.) рекомендует ½ рассчитанной дозы натрия ввести за 8 часов, (после этого контроль уровня натрия), ½ - за последующие 16 часов. Коррекцию проводить с помощью 5% раствора NaCl или 10% раствора NaCl, который добавляют в основной инфузионный раствор.

### **Гипернатриемия:**

Лечение:

- восстановить внутрисосудистый объем;
- уменьшить количество вводимого Na<sup>+</sup>; оптимальным является снижение уровня Na<sup>+</sup> на 10 мэкв/сутки для предотвращения резкого снижения осмолярности плазмы;
- в случае отсутствия эффекта применить диуретики (фуросемид);
- избегать введения медикаментов, содержащих Na<sup>+</sup> (бикарбонат натрия).

На настоящий момент не существует хорошо испытанных, результативных методик лечения НС, и остро стоит вопрос выработки стратегии ведения новорожденных с судорогами. Непосредственные направления в лечении НС включают:

- стабилизацию состояния новорожденного,
- купирование пароксизмов,
- предупреждение повторных конвульсий,
- снижение риска инвалидизации ребенка.

### **Билирубиновая энцефалопатия:**

В периоде новорожденности при появлении симптомов билирубиновой интоксикации (I фазы билирубиновой энцефалопатии) показана операция заменного переливания крови. В последующем – противосудорожная терапия антиконвульсантами.

### **Противосудорожная терапия**

Препаратом первого ряда, с которого за рубежом начинают лечение судорог у новорожденных является фенobarбитал в дозе 20 мг/кг, предпочтительнее в/в путь введения с последующей поддерживающей терапией 5мг/кг/сутки (противосудорожный эффект сохраняется до 120 часов, поэтому если действие фактора, вызвавшего судороги, устранено, то достаточно одной инъекции фенobarбитала). Если речь идет о гипоксически-ишемической энцефалопатии, то фенobarбитал назначают 5 дней, после



нагрузочной дозы в первые сутки в дальнейшем дают в дозе 5 мг/кг/сут однократно внутрь.

Вторым средством выбора при неэффективности фенобарбитала является **фенитоин** (дифенин) в дозе 20 мг/кг в/в с последующей поддерживающей терапией 5 мг/кг в сутки (нельзя назначать при гипербилирубинемиях). Для лечения НС преимущественно используются внутривенные формы антиконвульсантов. Учитывая особенности течения НС (высокая частота в течение суток, ранняя манифестация, возможное разрешение до 3 суток жизни у многих новорожденных), продолжительное время всасывания ряда противоэпилептических препаратов (фенобарбитал, карбамазепины), медленное создание стабильной концентрации антиконвульсанта в крови, сниженную способность к всасыванию препаратов из желудочно-кишечного тракта у детей с мультисистемным гипоксическим, инфекционным поражением, теоретические обоснования для назначения оральных форм препаратов недостаточны. Тем не менее, в отечественной практике используются оральные формы антиконвульсантов в связи с недоступностью ряда внутривенных форм (внутривенного фенобарбитала, внутривенного фенитоина), несмотря на то, что исследований, которые могли бы подтвердить эффективность оральных форм противоэпилептических препаратов для купирования клинических и электроэнцефалографических эквивалентов НС не проводилось.

### **В неонатальных центрах нашей страны:**

Стартовыми противосудорожными препаратами являются бензодиазепины – диазепам, сибазон, седуксен, реланиум, midazolam. В основе противосудорожного эффекта бензодиазепинов лежит способность усиливать тормозное действие ГАМК. Расчет необходимой дозы 0,3-0,5 мг/кг в/в (0,04 мл/кг 0,5% раствора), не чаще 3 раз в сутки, не более 7 дней. При наличии выраженной иктеричности диазепам применять не следует, так как

бензоат, с которым он связан в растворе, вытесняет билирубин из соединения с альбумином, увеличивая, таким образом, опасность ядерной желтухи.

#### **В отсутствии эффекта:**

**Лоразепам** – короткодействующий бензодиазепин, применяемый при резистентных к диазепаму судорогах, 0,1-0,2 мг/кг, при в/в введении может быть повторен 4-6 раз за сутки. Целесообразно использовать в сочетании с диазепамом, поскольку в таком случае отмечается меньший седативный эффект и угнетение дыхания.

**Клоназепам** – полимер ацетальдегида, назначаемый за рубежом детям, устойчивым к терапии обычными противосудорожными препаратами, в дозе 0,1 мг/кг внутривенно в виде медленной болюсной инфузии в изотоническом растворе натрия хлорида 1 раз в сутки.

**Магния сульфат** – в настоящее время как противосудорожное средство используют лишь при гипомагниемии. Однако, если у ребенка имеется постгипоксический отек мозга на фоне артериальной гипертензии, то целесообразно назначение 25% раствор магния сульфата в дозе 0,4 мл/кг массы тела.

#### **При резистентных к обычной терапии судорогах у детей:**

**Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>)** внутривенно 50-100 мг. При пиридоксин-зависимых судорогах эффект наступает уже через несколько минут.

**Вальпроевая кислота** в дозе 10-25 мг/кг массы, затем 20 мг/кг в сутки в три приема. Показания к вальпроатам: резистентность к базовой терапии, органические изменения в мозге, монотерапия

Из вальприатов наиболее удобен **конвулекс** в каплях. Для детей с массой тела 7.5-25 кг при монотерапии средняя доза составляет 15-45 мг/кг/сутки, максимальная – 30 мг/кг/сутки.

Новые лекарственные средства: ламотриджин, вигабатрин, зонизамид, топирамат и леветирацетам, в настоящее время проводятся их клинические исследования.

### **Продолжительность противосудорожной терапии**

Противосудорожные препараты можно отменить, как только неврологическое состояние новорожденного придет в норму или у ребенка на протяжении недели не будет судорожной активности. Однако существует 30-40% риск рецидива судорог. Проведенное когортное исследование показало, что на такой исход продолжение противосудорожной терапии после прекращения первоначальных судорог не влияет.

## 7. НЕОНАТАЛЬНАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

**ГИПОГЛИКЕМИЯ** – это снижение концентрации глюкозы в крови <2,6 ммоль/л в периоде новорожденности независимо от срока гестации.

**МКБ-10: Преходящие эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ, специфичные для плода и новорожденного (P70-P74).**

**P70 Преходящие нарушения углеводного обмена, специфичные для плода и новорожденного**

P70.0 Синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом

P70.1 Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом

P70.3 Ятрогенная неонатальная гипогликемия

P70.4 Другие неонатальные гипогликемии

P70.8 Другие преходящие нарушения углеводного обмена у плода и новорожденного

P70.9 Преходящее нарушение углеводного обмена у плода и новорожденного неуточнённое

### 7.1. Классификация

**Клиническая классификация неонатальных гипогликемий (Cornblath & Schwartz, 1993).**

1. Ранняя неонатальная гипогликемия: первые 6-12 часов жизни.

*Группы риска:* новорождённые с ЗВУР, с асфиксией, тяжёлой гемолитической болезнью новорожденного (ГБН), от матерей с сахарным диабетом.

2. Классическая транзиторная гипогликемия: 12-48 часов после рождения.

*Группы риска:* недоношенные, близнецы, новорождённые с ЗВУР, с полицитемией.

3. Вторичная гипогликемия: весь период новорождённости.

*Группа риска:* сепсис, нарушения температурного режима, кровоизлияние в надпочечники, резкое прекращение в/в инфузии глюкозы, поражения нервной системы у детей, матери которых перед родами получали сахароснижающие препараты, глюкокортикостероиды (ГКС), салицилаты, вальпроевую кислоты.

4. Персистирующая гипогликемия новорождённых: после 7-го дня жизни.  
*Причины*: гиперинсулинизм, дефицит гормонов, аномалии обмена веществ.

### **Патогенетическая классификация гипогликемий (Лавин Н., 1999)**

#### 1. Преходящая гипогликемия новорождённых:

Дефицит глюкозы (ЗВУР, недоношенность, меньший из двойни, болезнь гиалиновых мембран, гестоз беременных).

Гиперинсулинемия (сахарный диабет у матери, ГБН, инфузии глюкозы беременной).

#### 2. Стойкая гипогликемия новорождённых:

- 2.1. Дефицит глюкозы (болезнь кленового сиропа).
- 2.2. Гиперинсулинемия (незидиобластоз, гиперплазия  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, инсулинома, синдром Беквита-Видемана, непереносимость лейцина).
- 2.3. Дефицит контринсулярных гормонов (гипопитуитаризм, первичный гипокортицизм, дефицит адреналина, дефицит глюкагона).
- 2.4. Гликогенозы (тип I, III, IV, VI).
- 2.5. Другие наследственные нарушения обмена углеводов (галактоземия, непереносимость фруктозы).
- 2.6. Дефицит карнитина.
- 2.7. Нарушение глюконеогенеза.

## **7.2. Клинические варианты**

**Бессимптомная гипогликемия** (низкий уровень глюкозы в крови не проявляется клинической симптоматикой, возможны неблагоприятные отсроченные последствия).

1. **Симптоматическая гипогликемия** (низкий уровень глюкозы в крови сочетается с клиническими проявлениями).

Особенность клиники гипогликемии у новорожденных – неспецифичность симптомов (аналогичные проявления могут быть при других заболеваниях).

**Дифференциально-диагностические признаки гипогликемии у новорожденного (триада Уиппла):**

- появление клинических симптомов при лабораторно низком уровне глюкозы в крови
- исчезновение этих симптомов при нормализации уровня гликемии
- возобновление клинических симптомов при снижении уровня глюкозы крови.

Наиболее частые клинические симптомы при гипогликемии у новорождённого [Шабалов Н.П., 2009]:

- глазная симптоматика (круговые, плавающие движения глазных яблок, нистагм, снижение тонуса глазных мышц, исчезновение окулоцефального рефлекса)
- слабый высокочастотный пронзительный неэмоциональный крик
- исчезновение коммуникабельности
- слабость, вялость, «бедность» движений
- вялое сосание, срыгивания, анорексия
- тремор, подёргивания
- повышенная возбудимость, раздражительность
- повышенный рефлекс Моро

Менее частые симптомы при гипогликемии у новорожденного:

- судороги
- апноэ
- периоральный, общий цианоз или акроцианоз
- нестабильность температуры тела (склонность к гипотермии)
- тахикардия, тахипноэ, артериальная гипотензия

- бледность кожи, повышенное потоотделение
- кома

### Преходящие (транзиторные) гипогликемии.

Таблица 3. Причины транзиторных гипогликемий.

1. Транзиторный гиперинсулинизм	<ul style="list-style-type: none"> <li>– новорождённые от матерей с сахарным диабетом</li> <li>– гипоксия плода и асфиксия новорожденного</li> <li>– ГБН</li> <li>– инфузии глюкозы беременной</li> </ul>
2. Транзиторный дефицит глюкозы	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ЗВУР</li> <li>– недоношенность</li> <li>– близнецы (меньший из двойни)</li> <li>– респираторный дистресс-синдром новорожденного</li> <li>– плацентарные нарушения и преждевременная отслойка плаценты (частичная или полная)</li> <li>– гестоз беременных</li> <li>– преэклампсия</li> <li>– голод во время родов</li> </ul>
3. Ятрогенные (медикаментозные)	<p><i>Приём лекарственных препаратов беременной женщиной:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– β-блокаторы, ингибиторы АПФ (пропранолол, метопролол, каптоприл, эналаприл и т.д.)</li> <li>– оральные сахароснижающие препараты</li> <li>– салицилаты</li> <li>– вальпроевая кислота</li> <li>– наркотики</li> </ul> <p><i>Приём лекарственных препаратов новорожденным:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– индометацин</li> <li>– гепарин</li> <li>– фторхинолон</li> </ul>
4. Другие причины (патогенез окончательно не ясен)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– генерализованные инфекции</li> <li>– сердечная недостаточность</li> <li>– полицитемия</li> <li>– фетальный эритробластоз</li> <li>– гипотермия</li> </ul>

### 7.3. Группы риска

2. Недоношенные дети ( $\leq 37$  недель).
3. ЗВУР (масса при рождении  $< 10$  перцентили).

4. Новорождённые от матери с сахарным диабетом (в том числе гестационным диабетом).
5. Новорожденный с перинатальной асфиксией.
6. Новорождённые с ГБН.
7. Большой для гестационного возраста (или LGA – Large for gestational age) (масса при рождении > 90 перцентили).
8. Гестационный возраст > 42 недель.
9. Дети, рожденные от матерей, получавших сахароснижающие препараты,  $\beta$ -адреноблокаторы, инфузии глюкозы во время родов.
10. Новорожденные с полицитемией, сепсисом, шоком, дыхательной недостаточностью (ДН), ВПС, гипотермией (в активной фазе болезни).
11. Младенцы на парентеральном питании.
12. Младенцы с возможными клиническими симптомами гипогликемии (*AHMS-NICU протокол, 2007; Clinical Guidelines index, 2015*).

**Группы ВЫСОКОГО РИСКА по развитию  
транзиторной гипогликемии (ВОЗ):**

1. Дети от матерей с сахарным диабетом.
2. Недоношенные.
3. Новорожденные с ЗВУР.
4. Новорожденные, перенесшие интранатальную гипоксию.

**NB! Новорожденные из группы риска подлежат скринингу уровня  
глюкозы крови сразу после рождения.**

**Контроль гипогликемии у новорождённых из групп риска.**

**1. Контроль гликемии у новорожденных от матерей с сахарным диабетом**

Контроль гликемии у новорожденных от матерей сахарным диабетом отличается от мониторинга глюкозы крови в других группах риска.



- В первые сутки жизни исследование проводят через 30-60 мин после рождения, затем через 2-3 часа после рождения и перед кормлениями.
- В течение последующих 3 суток жизни (2-4 сутки) уровень глюкозы определяется перед кормлением каждые 3-4 часа, далее с 5 суток жизни - 1 раз в день (перед кормлением).
- Можно прекратить мониторинг глюкозы крови, если уровень гликемии превышает 2,6 ммоль/л в течение 24 часов на фоне энтерального питания и новорожденному не требуется внутривенная инфузия растворов глюкозы (*Clinical Guidelines index, 2015*).

**NB! Дополнительный контроль гликемии необходим при появлении любого симптома, указывающего на гипогликемию.**

## **2. Контроль гликемии у новорожденных из других групп риска.**

- Первое определение гликемии должно быть проведено не позднее 1 часа после рождения (*ВОЗ, 2015*).
- Далее каждые 3 часа в течение первых двух суток; в последующие трое суток каждые 6 часов; начиная с 5 суток жизни – 2 раза в день.
- При энтеральном питании и отсутствии симптомов гипогликемии (клинических и лабораторных) в течение 12 часов первых суток жизни контроль за уровнем глюкозы крови можно проводить каждые 4 часа; последующий контроль со 2 суток продолжается до документирования нормальных уровней глюкозы крови (более 2,6 ммоль/л) не менее, чем в трёх последовательных анализах крови, забранных до кормления.
- При зарегистрированном низком уровне глюкозы крови (менее 2,6 ммоль/л) мониторинг гликемии продолжается. После последнего низкого уровня глюкозы крови и последующей нормогликемии контроль должен продолжаться перед каждым кормлением продолжительностью не менее 12 часов. Можно прекратить мониторинг глюкозы крови, если уровень гликемии превышает 2,6

ммоль/л в течение 24 часов на фоне энтерального питания и новорожденному не требуется внутривенная инфузия растворов глюкозы.

\* *Примечание:* новорожденные с полицитемией, сепсисом, шоком, ДН, ВПС, ГБН, гипотермией мониторируются в течение всего периода активной фазы болезни.

#### 7.4. Персистирующие (стойкие) гипогликемии.

Таблица 4. Причины персистирующих гипогликемий

1. Врождённый гиперинсулинизм	<ul style="list-style-type: none"> <li>– мутации генов <i>SUR1</i>, <i>KIR6.2</i>, глюкокиназы, глутаматдегидрогеназы</li> <li>– нарушения метаболизма жирных кислот</li> <li>– CDG синдром</li> <li>– инсулинома</li> </ul>
2. Дефицит контринсулярных гормонов	<ul style="list-style-type: none"> <li>– кортизол</li> <li>– тропные гормоны гипофиза (АКТГ, ТТГ, СТГ)</li> <li>– глюкагон</li> <li>– адреналин</li> </ul>
3. Нарушения высвобождения/ накопления гликогена в печени	<ul style="list-style-type: none"> <li>– дефицит глюкозо-6-фосфатазы</li> <li>– дефицит амило-1,6-глюкозидазы</li> <li>– дефицит фосфорилазы печени</li> <li>– дефицит печеночной гликоген-синтазы</li> </ul>
4. Нарушение глюконеогенеза	<ul style="list-style-type: none"> <li>– дефицит фруктозо-1,6-бисфосфатазы</li> <li>– дефицит фосфоенолпируваткарбокскиназы</li> <li>– дефицит пируваткарбоксилазы</li> </ul>
5. Нарушения окисления жирных кислот и метаболизма карнитина	<ul style="list-style-type: none"> <li>– дефицит карнитина</li> <li>– дефицит ферментов (карнитинпальмитоилтрансферазы, ацил-КоА-дегидрогеназы, 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы)</li> </ul>
6. Нарушения синтеза / утилизации кетоновых тел	<ul style="list-style-type: none"> <li>– дефицит ГМГ КоА-синтазы</li> <li>– дефицит ГМГ-КоА-лиазы</li> <li>– дефицит 3-оксикислоты-КоА-трансферазы</li> </ul>
7. Метаболические расстройства	<ul style="list-style-type: none"> <li>– галактоземия</li> <li>– фруктоземия, тирозинемия</li> <li>– болезнь кленового сиропа</li> <li>– органические ацидемии</li> <li>– наследственная непереносимость фруктозы</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– глутаровая ацидурия 2 типа</li> <li>– дефицит комплекса дыхательной цепи митохондрий</li> </ul>
--	--

**NB! Новорожденным с персистирующими (стойкими) гипогликемиями показана консультация эндокринолога и обследование.**

**Диагностика этиологии персистирующих гипогликемий у новорожденного.**

1. Оценка клинических особенностей (макроглоссия, макросомия, желтуха, гепатомегалия и др.) и результатов неонатального скрининга на наследственные заболевания.
2. Мониторинг уровня глюкозы крови каждые 1-2 часа (портативным глюкометром и/или системой суточного мониторирования – CGMS).
3. Биохимический анализ крови (кетоновые тела, СЖК, аммоний, лактат, аминокислоты, ацилкарнитины и др.).
4. Тандемная масс-спектрометрия (нарушения метаболизма аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот).
5. Гормоны крови (инсулин, С-пептид, СТГ, кортизол) на фоне гипогликемии.
6. УЗИ печени, поджелудочной железы, надпочечников.
7. При подтвержденном гиперинсулинизме – КТ/МРТ брюшной полости, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ).
8. Молекулярно-генетические исследования (гены KCNJ11, ABCC8 и др.).

### **7.5. Профилактика у новорожденных группы риска.**

#### **Рекомендации ВОЗ:**

1. Контакт с матерью «кожа к коже» сразу после рождения, теплозащита.

2. Раннее грудное вскармливание (с 1 часа жизни); кормления каждые 2-2,5 ч. без ночного перерыва (в первые 3 дня); при отсутствии сосательного рефлекса – кормление через назогастральный зонд.
3. Раствор 5% глюкозы 3-5 мл/кг перорально через час после рождения, затем по показаниям.

### **7.6. Лечение.**

#### **Лечебная тактика при уровне гликемии 2,2-2,6 ммоль/л (в отсутствии клинических симптомов)**

- Провести кормление в объёме физиологической потребности (грудное, из бутылочки, через зонд) и ввести раствор глюкозы 5-10% перорально (или интрагастрально).
- Повторить контроль гликемии через 1 час и перед следующим кормлением (через 2-3 часа).
- При сохраняющемся уровне гликемии  $< 2,6$  ммоль/л – начать внутривенную капельную инфузию 10% раствора глюкозы со скоростью 4-5 мл/кг/час (6-8 мг/кг/мин). Скорость введения раствора глюкозы корректируют по уровню глюкозы крови (первый контроль гликемии – через 30 минут после начала инфузии, затем каждые 1-2 часа), оптимальный целевой уровень гликемии – 4 ммоль/л. Максимальный объем инфузионного раствора – 80 мл/кг/сут.
- При введении глюкозы со скоростью 2,5 мл/кг/час (4 мг/кг/мин) и сохранении нормогликемии в течение 24 часов титрование раствора завершают постепенно. Резкое прекращение инфузии может вызвать гипогликемию, поэтому дозу вводимой глюкозы уменьшают на 2 мг/кг/мин каждые 6 часов.

#### **Лечебная тактика при уровне гликемии 2,2-2,6 ммоль/л (при наличии клинических симптомов):**

При уровне глюкозы крови 2,2-2,6 ммоль/л в сочетании с симптомами гипогликемии немедленно начинается инфузия 10% раствора глюкозы.

Таблица 5. Потребности в глюкозе у различных групп новорожденных

(Иванов Д.О., 2015)

Группа	Скорость инфузии глюкозы (мг/кг·мин)
Доношенные	3-5
Недоношенные	4-6
«Незрелые» к сроку гестации	6-8

**Лечебная тактика при уровне гликемии < 2,2 ммоль/л.**

- При отсутствии судорог: ввести внутривенный болюс 10% раствора глюкозы 2 мл/кг, затем – 10% раствор глюкозы внутривенно капельно 5 мл/кг/час.
- При наличии судорог: ввести внутривенный болюс 10% раствора глюкозы 4 мл/кг, затем – 10% раствор глюкозы внутривенно капельно 5 мл/кг/час.
- На фоне терапии проводится мониторинг уровня глюкозы крови: первый контроль – через 30 минут после начала инфузии, затем каждые 1-2 часа до документирования гликемии > 2,2 ммоль/л несколькими измерениями (не менее 2-3 измерений), в последующем каждые 4-6 часов на фоне постепенной отмены терапии, если симптомы гипогликемии не повторялись в течение 24-48 ч.

После последнего низкого уровня глюкозы крови и последующей нормогликемии контроль должен продолжаться перед каждым кормлением не менее 12 часов

**Мероприятия при отсутствии эффекта от внутривенной инфузии глюкозы.**

1. Повышение внутривенной дотации глюкозы на 2 мг/кг/мин (т.е. на 1,2 мл/кг/час 10% раствора глюкозы), максимум до 12 мг/кг/мин.
2. Глюкагон 0,1-0,5 мг/кг массы тела внутримышечно 2 раза в сутки.

3. При отсутствии эффекта от адекватной внутривенной инфузии глюкозы в течение 24-48 ч. возможно введение ГКС (гидрокортизон 5-10 мг/кг/сут или преднизолон 2-3 мг/кг/сут), с продолжительностью терапии не более 2 суток.

Новорожденным с персистирующими (стойкими) гипогликемиями, а также при высокой потребности в парентеральном введении растворов глюкозы (10 мл/кг·час или 15 мг/кг·мин), показана консультация эндокринолога и обследование.

При доказанном гиперинсулинизме в лечение добавляют:

- октреотид – 1 мкг/кг массы тела каждые 6 часов подкожно или внутривенно с последующим титрованием и подбором индивидуальной дозы (максимально до 10 мкг/кг массы тела), или
- диазоксид – перорально 3-4 раза в сутки, суточная доза 5-20 мг/кг (при ЗВУР 3-5 мг/кг/сут)

### **Правила лечения гипогликемии у новорождённых (ВОЗ).**

1. Инфузию глюкозы начинают со скоростью 4-5 мл/кг/час (6-8 мг/кг/мин), максимальный объем инфузионного раствора 80 мл/кг/сут.
2. Нельзя вводить в периферическую вену растворы глюкозы с концентрацией >12,5%.
3. Не прерывать кормление во время инфузии.
4. Резкое прекращение инфузии может вызвать гипогликемию, поэтому дозу вводимой глюкозы уменьшают постепенно.
5. Прекращают титровать раствор глюкозы, если сохраняется нормогликемия при введении глюкозы со скоростью 4 мг/кг/мин.
6. Если роженице вводят глюкозу внутривенно, то концентрация глюкозы в ее крови не должна превышать 11 ммоль/л.
7. Если у новорожденного отмечается персистирующая гипогликемия ему показано дополнительное обследование.

## 8. ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.

1. ОСНОВНОЙ ПРИЧИНОЙ НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОГ В ПЕРВЫЕ СУТКИ У ДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА ЯВЛЯЕТСЯ:
  - 1) бактериальные инфекции;
  - 2) гипоксия;
  - 3) внутричерепные кровоизлияния;
  - 4) врожденные аномалии мозга;
  - 5) гипомагниемия
  
2. НЕОНАТАЛЬНЫЕ СУДОРОГИ – ЭТО:
  - 1) аномальные электрические импульсы в ЦНС новорожденного;
  - 2) расстройство поведения, двигательной сферы, вегетативной регуляции, наступающее в результате аномальной гиперсинхронной биоэлектрической активности;
  - 3) повышение тонуса мышц-сгибателей;
  - 4) диффузная мышечная гипотония;
  - 5) поза децеребрации
  
3. ПРИЧИНА СУДОРОГ ПРОГНОСТИЧЕСКИ БОЛЕЕ БЛАГОПРИЯТНАЯ В ОТНОШЕНИИ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА:
  - 1) церебральные дисгенезии;
  - 2) гипоксически-ишемическая энцефалопатия;
  - 3) перивентрикулярная лейкомаляция;
  - 4) субарахноидальное кровоизлияние;
  - 5) бактериальный менингит.
  
4. НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫМ МЕТОДОМ ОБСЛЕДОВАНИЯ У ДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО В ВОЗРАСТЕ 3 ДНЕЙ ПРИ ПОВТОРНЫХ ЭПИЗОДАХ СОСАТЕЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ С ГРИМАСАМИ И ГОРИЗОНТАЛЬНЫМ НИСТАГМОМ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) электроэнцефалография;
- 2) нейросонография;
- 3) доплерография;
- 4) люмбальная пункция;
- 5) определение электролитного баланса.

**5. ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА НА ПЯТЫЕ СУТКИ ЖИЗНИ МОЖНО ДУМАТЬ О:**

- 1) аномалии развития мозга, врожденная патология мозга;
- 2) дебют эпилепсии;
- 3) метаболических транзиторных дисфункциях;
- 4) перенесенной гипоксии;
- 5) паренхиматозных кровоизлияний в полушария головного мозга и мозжечка.

**Эталоны ответов к тестам**

1-2	2-2	3-4	4-5	5-5
-----	-----	-----	-----	-----



## 9. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.

### Задача № 1

Ребенок И., 6 дней, переведен из род.дома в отделение патологии новорожденных с судорогами.

*Из анамнеза* известно, что ребенок от женщины 25 лет, от первой беременности, протекавшей с токсикозом в первом триместре, анемией (Hb 98 г/л) во втором триместре (по поводу чего получала препараты железа). В 28 недель была угроза прерывания, лечилась стационарно. Роды в срок, слабость родовой деятельности, начавшаяся гипоксия плода, стимуляция окситоцином, 1-й период родов 8 часов, 2-й - 25 минут, безводный промежуток - 10 часов 20 минут, воды мекониальные. Масса тела при рождении 3300 г, длина тела 51 см. Оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. Закричал после отсасывания слизи. После рождения состояние средней тяжести за счет неврологической симптоматики: беспокойство, тремор рук, подбородка. Со стороны внутренних органов патологии не определялось. На 4-е сутки состояние ухудшилось по неврологическому статусу, и ребенок переведен в стационар.

*При поступлении* состояние тяжелое, кожные покровы с сероватым оттенком, акроцианоз, мраморность. Пупочная ранка сухая. Гиперестезия. В легких дыхание пуэрильное. Тоны сердца ритмичные, Ps 152 в 1 минуту. Живот мягкий, печень выступает из-под реберного края на 1,5 см, селезенка не пальпируется. Стул желтый с непереваренными комочками. В неврологическом статусе - крик монотонный, большой родничок 2,0 x 2,0 см, выбухает, открыт сагиттальный шов, симптом Грефе, непостоянное сходящееся косоглазие. Безусловные рефлексы новорожденного снижены, мышечный тонус с тенденцией к гипотонии, сухожильные рефлексы S=D, средней силы. При нагрузке появляется тремор рук. Судорог при осмотре не было.

*Общий анализ крови:* НЬ - 192 г/л, Эр –  $5,8 \times 10^{12}$ /л, Ц.п. - 0,98, Лейк –  $12,5 \times 10^9$ /л, п/я - 10%, с - 56%, э - 1%, б - 1%, л - 29%, м - 3%, СОЭ – 6 мм/час.  
*Биохимический анализ крови:* общий белок - 62,0 г/л, билирубин: непрямо́й - 51 мкмоль/л, прямо́й - нет, мочеви́на - 3,3 ммоль/л, калий 6,0 ммоль/л, натрий - 136 ммоль/л, кальций - 1,1 ммоль/л, фосфор 2,32 ммоль/л.  
*Нейросонограмма* в возрасте 8 дней: сглажен рисунок извилин и борозд. Фронтальные рога расширены до 6 мм. Глубина боковых желудочков на уровне тел S=D=7 мм (норма - 5 мм). Локальные эхогенные включения в подкорковых ганглиях. Киста сосудистого сплетения справа - 3 мм. Умеренно повышена эхогенность перивентрикулярных областей.

### **Задание к задаче № 1**

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какое дополнительное обследование следует провести для уточнения диагноза?
3. Какие факторы способствовали развитию данной патологии у новорожденного?
4. Назначьте лечение.
5. Каков прогноз для данного больного?

### **Задача № 2**

Ребенок Н., 8 дней, находится в отделении патологии новорожденных с судорогами. *Из анамнеза* известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с изменениями в анализах мочи (лейкоцитурия, умеренная протеинурия) во второй половине беременности, не лечилась. Роды срочные с длительным безводным промежутком - 16 часов. Оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. Закричал после отсасывания слизи, мероприятий по первичной реанимации новорожденного. Масса тела при рождении 2850 г, длина тела 50 см, окружность головы – 36 см, грудной клетки – 36 см. К груди не прикладывался, проводилась оксигенотерапия. С первых суток отмечались вялость, срыгивание околоплодными водами, сосал вяло, тремор

конечностей, гипорефлексия, гипотония. На 6-й день жизни отмечался подъем температуры до 39,0°C, возбужден, судорожная готовность, срыгивание фонтаном, в связи с чем ребенок переведен в стационар.

*При поступлении* состояние тяжелое, температура 39,0°C, крик мозговой, гиперестезия кожных покровов, большой родничок 3х3 см, выполнен. Повышение мышечного тонуса, положительный симптом подвешивания. Кожные покровы с сероватым оттенком, в легких дыхание жестковатое, хрипов нет, сердечные тоны учащены, живот умеренно вздут, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка - у реберного края. Стул желтого цвета, с непереваженными комочками и прожилками слизи. *Исследование спинномозговой жидкости:* белок – 1,6 г/л, реакция Панди - +++, цитоз – 1600 в 3 мкл: нейтрофилы – 80%, лимфоциты – 20%. Бактериологическое исследование ликвора: выделена кишечная палочка.

#### **Задание к задаче № 2**

1. О каком заболевании с большей вероятностью можно думать в данном случае?
2. Оцените результаты исследования ликвора
3. Каков путь инфицирования можно предположить и почему?
4. Назовите причину судорог?
5. Назначить противосудорожную терапию.

#### **Эталоны ответов к ситуационным задачам.**

##### **Ответ на задачу №1.**

1. Церебральная ишемия II ст. Судорожный синдром.
2. Осмотр глазного дна, КТ, биохимический анализ крови (гликемия, Са, Mg, Na, K), ЛП.
3. Перенесенная гипоксия.
4. Реланиум 0,2 мг/кг (0,04 мл/кг 0,5% раствора). Относится к группе транквилизаторов. Механизм действия связан с повышением активности эндогенной ГАМК.

5. На данный момент не известен, судороги всегда ухудшают долговременный прогноз.

**Ответ к задаче №2.**

1. Бактериальный менингит поздний, колибациллярный.
2. Повышен белок и нейтрофильный плеоцитоз, посев – рост кишечной палочки.
3. Нозокомиальное инфицирование.
4. Нейроинфекция.
5. Реланиум 0,2 мг/кг (0,04 мл/кг 0,5% раствора). Относится к группе транквилизаторов. Механизм действия связан с повышением активности эндогенной ГАМК.

## **Раздел III. НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ НЕОАНАТАЛЬНОЙ КАРДИОЛОГИИ**

### **1. ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ТАХИКАРДИЯ.**

Нарушения ритма сердца встречаются у 1-2% новорожденных детей и в большинстве случаев развиваются под влиянием гипоксии проводящей системы миокарда и/или головного мозга, то есть являются преходящими. Пароксизмальные тахикардии (ПТ) являются редкостью, но имеют максимальное социально-клиническое значение, так как независимо от причины могут привести к развитию острой сердечной недостаточности вплоть до кардиогенного шока и к остановке сердца.

ПТ могут быть документированы при проведении пренатального ультразвукового исследования. В ходе выполнения пренатальной эхокардиографии возможна регистрация электрокардиограммы плода. При этом известно, что сохраняющийся ритм сердца у плода с частотой 220 в минуту более 12 часов на сроке гестации менее 35 недель, может вызывать водянку плода, поэтому требует не только мониторинг ритма, но и решение вопроса о сроках и способах родоразрешения, а также трансплацентарной терапии плода.

ПТ представляют собой внезапно развившийся, значительно учащенный ритм сердца, как правило, эктопического происхождения. Выделяют суправентрикулярные (наджелудочковые) и желудочковые тахикардии.

#### **1.1. НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ТАХИКАРДИЯ.**

Среди пароксизмальных нарушений ритма наджелудочковая ПТ (НЖПТ) составляют 95% случаев.

Наиболее вероятными причинами НЖПТ являются:

- синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (наличие дополнительных путей проведения импульса);

- большие дефекты в межпредсердной перегородке или септальные аневризмы, другие пороки с лево-правым шунтом крови и перегрузкой правого предсердия;
- воспалительные или дегенеративные болезни сердца (миокардиты, кардиомиопатии).

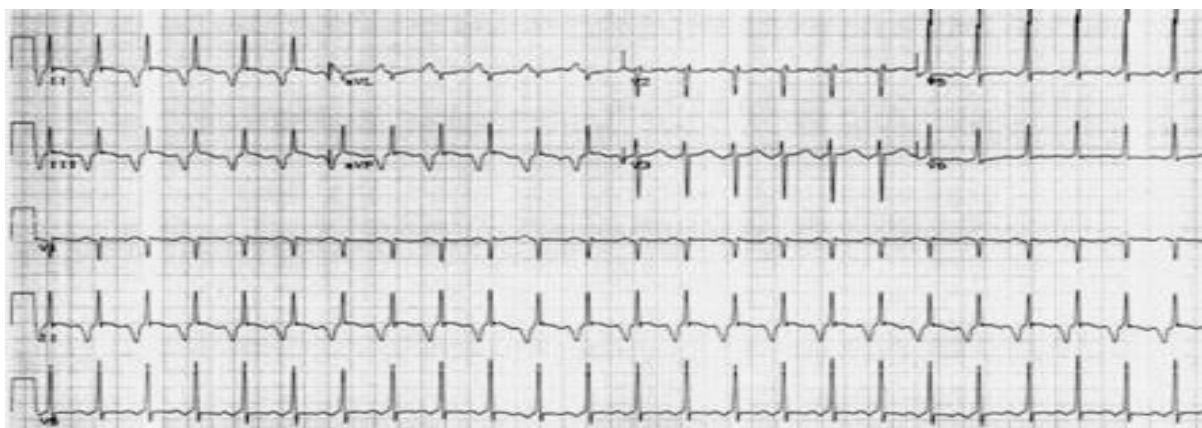


Рисунок 1. Признаки НЖПТ – узкие комплексы QRS и наличие зубца Р.

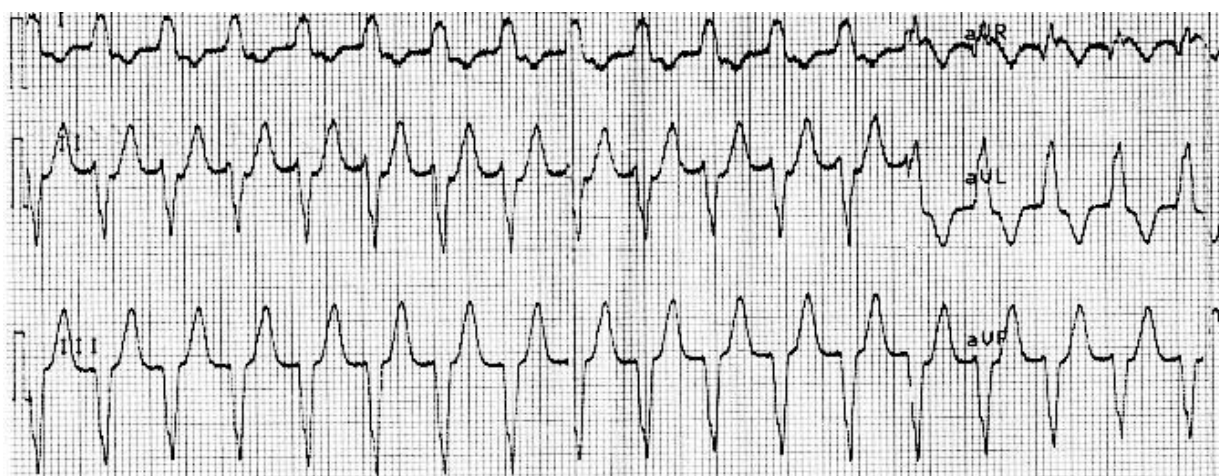


Рисунок 2. Вариант НЖПТ – AV-узловая ПТ. Отрицательные зубцы Р позади комплекса QRS. Комплекс QRS расширен.

Сложность диагностики НЖПТ определяет минимализм клинических проявлений (клинически «немые»). Тем не менее, сохраняющаяся НЖПТ более 36 часов, способствует развитию сердечной недостаточности: появлению одышки (кряхтящего дыхания) при кормлении и/или в покое,

укорочению акта сосания, появлению сероватого цвета кожных покровов, акроцианоза, беспокойства ребенка. С целью контроля состояния пациента необходимы:

- мониторинг ритма сердца, оценка частоты дыхания и системного артериального давления
- ежедневная оценка массы тела (выявляет скрытую задержку жидкости или дефицит прироста массы)
- динамическая оценка газов крови (характерно снижение парциального напряжения кислорода и ацидоз).

**Неотложная помощь** новорожденному ребенку с НЖПТ при отсутствии симптомов хронической сердечной недостаточности заключается в создании благоприятных условий для восстановления синусового ритма (стол с подогревом или кювез, режим вскармливания – через 2-2,5 часа через соску или зонд, коррекция электролитных нарушений, при наличии показаний – кислородотерапия).

У детей с НЖПТ возможно купирование приступа болюсным внутривенным введением аденозинтрифосфата (нуклеотид, оказывает влияние на коронарную перфузию и тормозит миокардиальную проводимость) в дозе от 0,5-1 мг/кг в растворе 0,9% натрия хлорида. Введение препарата может сопровождаться развитием полной атриовентрикулярной блокады более 6 секунд, синусовой брадикардии, гиперемией кожи, срыгиваниями, респираторными нарушениями. При отсутствии эффекта в случае предсердных тахикардий и мерцательной аритмии предсердий эффективно и безопасно введение дигоксина 0,04 мг/кг/сутки с переходом на поддерживающую терапию в дозе 0,005-0,01 мг/кг в сутки.

*У пациентов с узловой и, тем более, желудочковой тахикардией дигоксин противопоказан!*

При узловой ПТ препаратом выбора является изоптин в дозе 0,15 мг/кг на введение (у новорожденных детей применяется только по жизненным

показаниям). Учитывая то, что блокатор кальциевых каналов изоптин (верапамил) увеличивает время проведения импульса по миокарду предсердий и снижает системное давление, детям рекомендовано вводить препарат одновременно с препаратом кальция и мезатоном 1% 0,1 на год жизни с целью поддержания артериального давления.

При рефрактерности ко всем препаратам проводится введение амиодарона в/в дозе от 5 до 10 мг/кг в растворе 5% глюкозы за период от 20 минут до 2 часов, при необходимости суточная доза может быть увеличена при повторном введении до 15 мг/кг.

При появлении признаков прогрессирования сердечной недостаточности (увеличении тахипноэ, снижении системного АД, снижении парциального напряжения кислорода) независимо от источника эктопического ритма, т.е., предсердной или желудочковой тахикардии, и отсутствии эффекта от медикаментозной терапии тактика оказания помощи должна включать проведение электрической кардиоверсии (дефибрилляции). В случае рецидивов ПТ или развития жизнеугрожающего состояния у пациента, появлении симптомов нарушения функции левого желудочка обсуждается вопрос о проведении радиочастотной абляции.

## **1.2. ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ТАХИКАРДИЯ.**

Желудочковая ПТ (см. рис. 3), как правило, развивается на фоне органических болезней – врожденных пороков сердца, миокардитов или кардиомиопатий. При отсутствии аномалий развития сердца и воспалительных его заболеваний требуется исключение первичных электрических заболеваний сердца, которые еще называют каналопатиями из-за патогенетической основы болезни в виде мутации генов, кодирующих структурные белки ионных каналов в мембране кардиомиоцита. Замедление вхождения в клетку электролитов ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ) способствует удлинению периода реполяризации, развитию ранних постдеполяризаций с формированием желудочковой тахикардии.



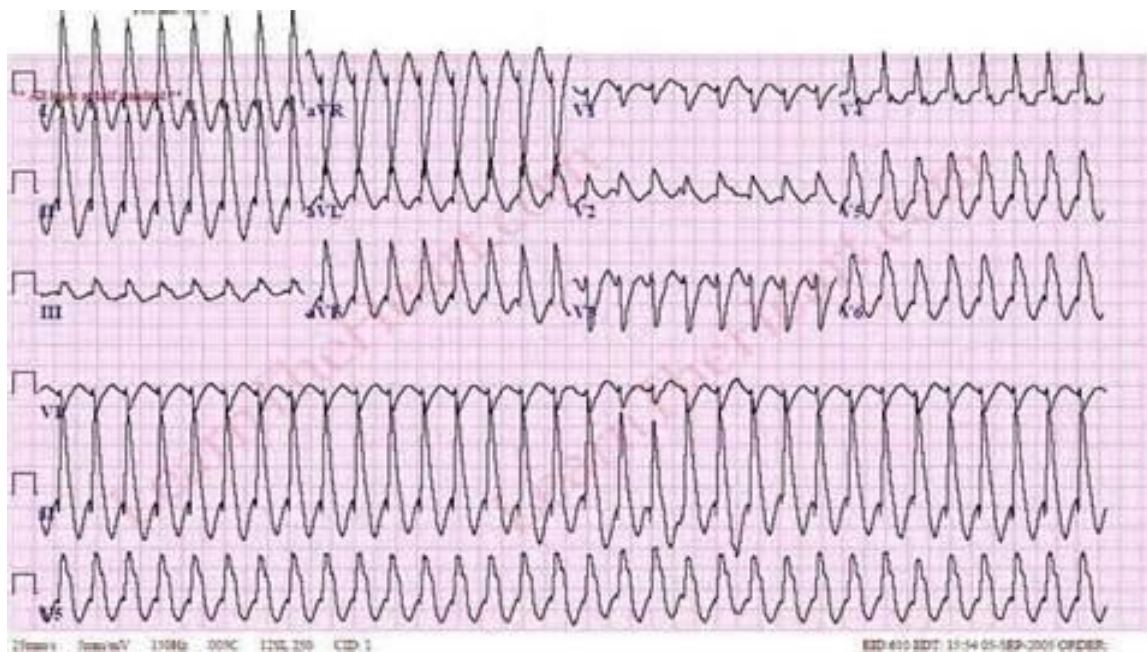


Рисунок 3. Признаки желудочковой ПТ. Отсутствие зубца Р, широкие желудочковые комплексы.

Своевременная диагностика каналопатий способствует предотвращению внезапной сердечной смерти на фоне желудочковой ПТ и фибрилляции желудочков. С этой целью следует немедленно собрать генеалогический анамнез, провести электрокардиографическое исследование и мониторинг сердечного ритма и по показаниям – молекулярно-генетический анализ.

Неотложная помощь при желудочковой ПТ исключает применение дигоксина, начинается с введения верапамила или пропранолола (0,5-1 мг/кг) и при неэффективности требует введения амиодарона от 5 до 15 мг/кг в сутки. Учитывая более быстрое появление и прогрессирование сердечной недостаточности при желудочковых тахикардиях, значительно раньше может потребоваться электрическая кардиоверсия.

## 2. БРАДИКАРДИИ. ОСТАНОВКА СИНУСОВОГО УЗЛА.

Брадикардия у недоношенных новорожденных – это урежение сердечного ритма менее 100 в минуту более 10 секунд (аускультативно или на ЭКГ). Критической брадикардией является ритм сердца с частотой менее

90 в минуту у недоношенных и менее 80 уд/мин у доношенных детей (по данным холтеровского мониторирования). Среди наиболее частых причин брадикардии рассматриваются сон, переохлаждение, гипогликемия. Брадикардию также могут вызывать внутричерепные кровоизлияния, перенесенная тяжелая гипоксия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия, некоторые лекарственные препараты, а также заболевания проводящей системы сердца – синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады.

Клинические проявления брадикардии включают вялость, гиподинамию, бледность или «мраморность» кожи, неустойчивость температуры (склонность к переохлаждению), снижение мышечного тонуса и физиологических рефлексов, апноэ, вплоть до развития судорожного синдрома и остановки сердца (асистолии). Выраженная брадикардия приводит к развитию потери сознания у новорожденного, связанной с нарушением перфузии головного мозга.

Наблюдение новорожденного ребенка с брадикардией должно включать мониторинг:

- ритма сердца,
- оценку частоты дыхания
- системного артериального давления
- ЭКГ с расчетом скорректированного интервала QT, суточную регистрацию ЭКГ

Требуется обязательная оценка функций щитовидной железы и паращитовидных желез, неврологического статуса.

Примером синдрома слабости синусового узла являются ЭКГ на рисунке 4.

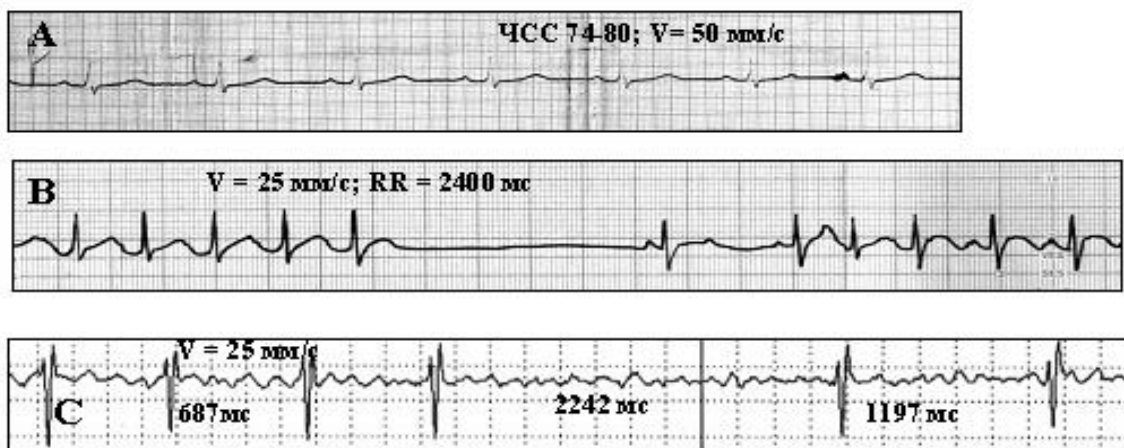


Рисунок 4. А – критическая синусовая брадикардия. В – узловой ритм, комплекс из АВ-соединения (синдром тахикардии-брадикардии). С – фибрилляция предсердия.

Паузы ритма более 2 интервалов RR могут стать причиной потери сознания (жизнеугрожающего состояния ребенка), более длительные паузы могут стать причиной дальнейшей остановки синусового узла (sinus arrest).

Полная атриовентрикулярная блокада – идиопатическая или приобретенная на фоне кардитов является редкой, но опасной формой брадикардии (рис. 5).

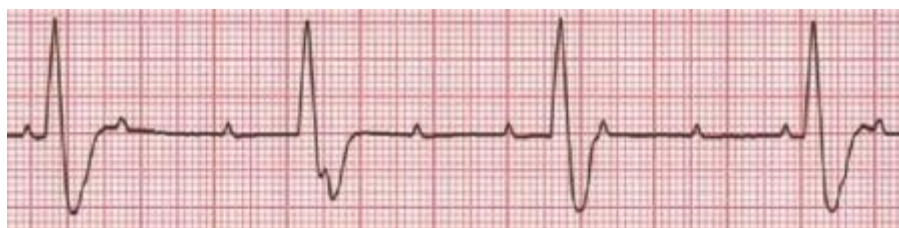


Рисунок 5. Полная AV-диссоциация на ЭКГ проявляется разной частотой сокращения предсердий и желудочков.

Оказание неотложной помощи предполагает подкожное введение раствора атропина сульфата от 40 до 240 мкг/кг. В случае неэффективности – непрямой массаж сердца, установка временного трансвенозного пейсмекера в условиях кардиохирургического отделения.

### 3. ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.

Синдром острой сердечной недостаточности (ОСН) объединяет отек легких (преимущественно левожелудочковую недостаточность), правожелудочковую недостаточность (как правило, результат легочной гипертензии) и крайнее проявление декомпенсации состояния системы кровообращения – кардиогенный шок. Различают варианты:

- ОСН – внезапное развитие гемодинамических нарушений вследствие циркуляторных перегрузок сердца или острого повреждения миокарда с быстрым развитием застоя в малом круге кровообращения вплоть до отека легких или кардиогенного шока.
- Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловлена сочетанием несостоятельности миокарда, нейрогуморального дисбаланса, прогрессирования системного воспаления на фоне наложения респираторной (или другой) инфекции.

Выделяют кардиогенные причины (врожденные пороки сердца, врожденные кардиты и кардиомиопатии, идиопатические нарушения сердечного ритма и проводимости) и экстракардиальные основания развития ОСН (сепсис, тяжелый респираторный дистресс-синдром, поражение центральной нервной системы). Сложность диагностики сердечной недостаточности может быть обусловлена похожестью симптомов на клинику РДС (пульмонологические «маски»).

Развитие отека легких начинается с нарушения сократимости левого желудочка и повышения давления сначала внутри камеры, затем, после увеличения размера камеры вследствие относительной митральной недостаточности – в левом предсердии и легочных венах. При этом “паразитический” объем крови перегружает сосуды малого круга кровообращения, что сопровождается ростом давления в капиллярах. Повышение давления в капиллярах малого круга приводит к нарушению транскапиллярного обмена. Прогрессирует гипоксия, которая усугубляет проницаемость сосудистой стенки. При преобладании гидростатического

давления в легочных капиллярах над онкотическим начинается пропотевание плазмы в альвеолы. Она смешивается с воздухом, жидкость вспенивается и заполняет просвет альвеол, что усиливает гипоксию.

Клиника преимущественно левожелудочковой недостаточности включает:

- одышку в покое (60 в минуту и более), с участием межреберных мышц, кряхтящее (стонущее) дыхание
- влажные хрипы в легких
- тахикардию
- плохую переносимость нагрузки (сосания)
- срыгивания, метеоризм
- крайнее проявление – пенистое отделяемое изо рта
- пастозность тканей, задержку мочеотделения.

На рентгенограмме органов грудной клетки определяется обогащение сосудистого рисунка, равномерное снижение воздушности (гиповентиляция). На электрокардиограмме – систолическая перегрузка левых отделов сердца, не характерная для периода новорожденности (рис. 6-7).



Рисунок 6.

На рентгенограмме органов грудной клетки определяются признаки эмфиземы (горизонтальное положение ребер), диффузное снижение воздушности легочной ткани и усиление сосудистого рисунка.

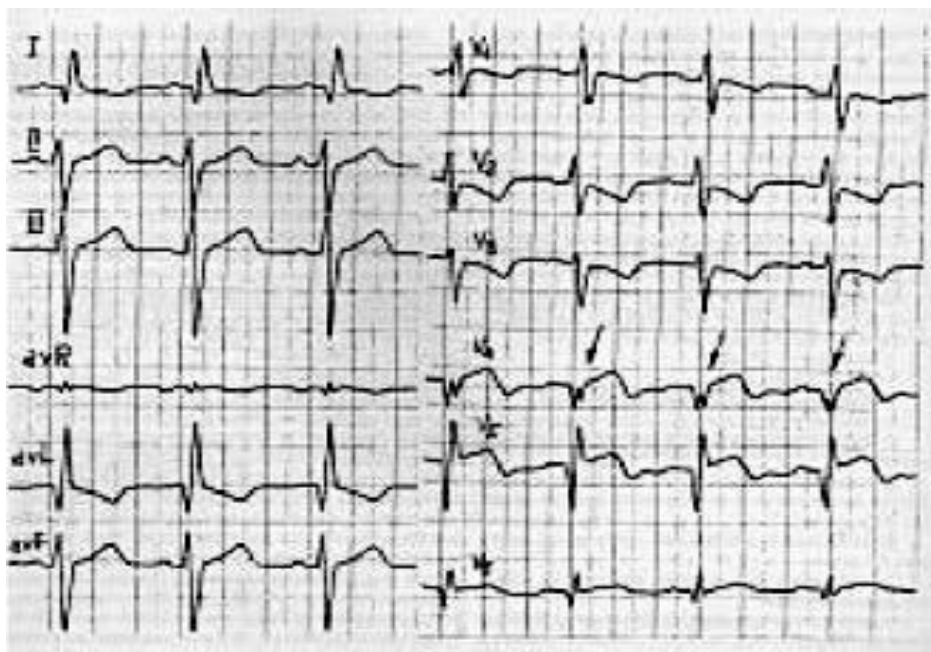


Рисунок 7. Признаки тахикардии с ЧСС 200 уд/мин., систолической перегрузки левого желудочка (разнонаправленные высокий  $R_1$  и глубокий  $S_3$ , признаки ишемии миокарда левого желудочка – подъем сегмента ST в  $V_{4-5}$ ) у ребенка с аномальным отхождением левой коронарной артерии от легочной артерии.

На эхокардиограмме определяется расширение левых отделов сердца, относительная недостаточность митрального клапана (на фоне расширения полости желудочка), повышение давления в легочной артерии.

**Неотложная помощь** включает кислородотерапию через маску или искусственная вентиляция легких (ИВЛ) (в зависимости от тяжести состояния и скорости прогрессирования симптомов); внутривенное введение лазикса от 1 до 5 мг/кг в сутки; инфузию вазодилатора малого круга нитропрусида натрия от 0,5 до 5 мкг/кг в минуту или перлинганита 0,5-1 мг/час. Следует помнить, что вазодилаторы требуют постоянного контроля артериального давления из-за системного гипотензивного эффекта, мониторинга газов крови.

Введение инотропного препарата быстрого действия проводится с целью увеличения сократимости и сердечного выброса левого желудочка, обеспечивающей системную гемодинамику (оптимальным препаратом

является дофамин или в случаях сочетания левожелудочковой недостаточности с легочной гипертензией – добутамин); необходимо устранение причины – лечение основного заболевания, ставшего причиной острой сердечной недостаточности.

Инотропы быстрого действия имеют дозозависимые эффекты:

- 2-4 мкг/кг/мин – расширение почечных и висцеральных сосудов
- 5-8 мкг/кг/мин – кардиотонический эффект
- 8-10-15 мкг/кг/мин – сосудосуживающий эффект (поддержка системного артериального давления при шоке).

Преимущественно правожелудочковая недостаточность формируется при пороках сердца или внесердечных аномалиях с лево-правым шунтом, легочной артериальной гипертензии, тяжелых респираторных заболеваниях, то есть при перегрузке малого круга кровообращения объемом, давлением или под влиянием обоих гемодинамических факторов. При остро развившейся выраженной перегрузке миокард правого желудочка растягивается под влиянием «паразитического» объема или давления крови с формированием относительной трикуспидальной недостаточности, растяжении правого предсердия и через незащищенные клапанами полые вены перегружает венозное русло большого круга кровообращения, вызывая застой крови по большому кругу.

Клинический осмотр больного выявляет выраженную одышку с участием вспомогательных мышц грудной клетки, тахикардию, признаки повышения центрального венозного давления:

- пульсация сосудов шеи
- увеличение плотности и размеров печени, что сопровождается срыгиванием и метеоризмом
- неоправданно большие прибавки в массе (более 30 г за сутки)
- появление периферических отеков, асцита.

На ЭКГ появляются признаки систолической перегрузки правых отделов сердца (рис. 8).



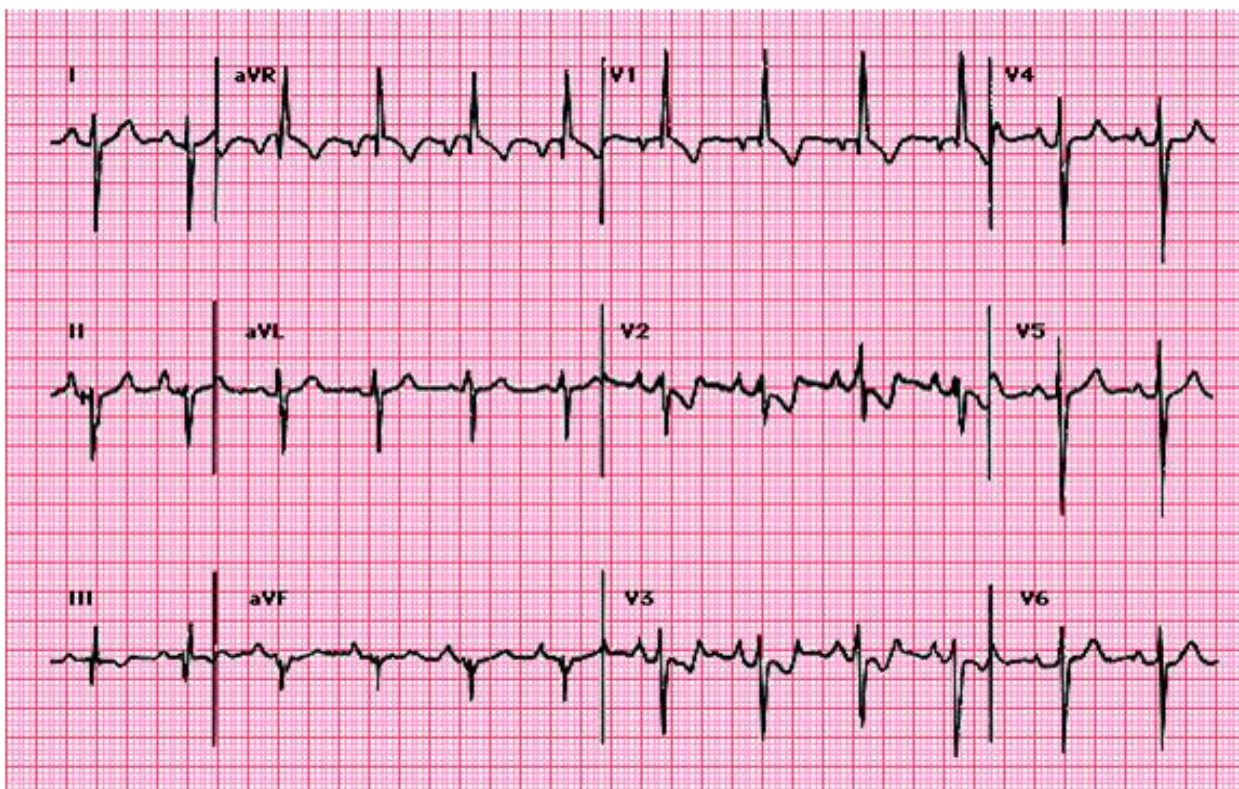


Рисунок 8. Синусовая тахикардия с ЧСС 200 в минуту, признаками перегрузки правых отделов сердца (R в aVR > 5 мм, глубокий S<sub>1</sub> и высокий R<sub>3</sub>).

Неотложная помощь направлена на поддержку сердечного выброса инотропными препаратами (добутамином или дофамином). С целью выбора препарата необходимо учитывать их свойства. Известно, что добутамин избирательно стимулирует  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца. Он в меньшей степени вызывает вазоконстрикцию по сравнению с эпинефрином. В более высоких дозах добутамин является агонистом  $\beta_2$ - и отчасти  $\alpha_1$ -адренорецепторов, быстро улучшая основные показатели функции сердца:

- увеличивает сердечный выброс;
- снижает среднее артериальное давление;
- снижает системное сосудистое сопротивление;
- снижает давление наполнения желудочков (давление в желудочках по мере их наполнения кровью).



Применение препарата показано при острой левожелудочковой недостаточности или при правожелудочковой недостаточности, ассоциированной с отеком легких.

Допамин обладает сосудорасширяющим влиянием на артериолы почек в дозе 3 мкг/кг/мин. и поддерживает системное давление в максимальных дозах – 7-10 мкг/кг/мин. Длительное применение инотропных препаратов повышает потребление кислорода миокардом, суживает коронарные и другие сосуды и наращивает частоту сердечного ритма.

Снижение давления в малом круге кровообращения и купирование отека достигается с помощью петлевых диуретиков – введения лазикса в дозе от 1 до 5 мг/кг в сутки, коррекции метаболического ацидоза и улучшения тканевой перфузии (инфузия растворов электролитов до 30-40 мл/кг и дезагреганты – дипиридамола 2-3 мг/кг, гепарина 300 Ед). Все это выполняется на фоне кислородотерапии и лечения основного заболевания.

#### **4. КАРДИОГЕННЫЙ ШОК.**

Остро развившееся состояние с нарушением центральной и периферической гемодинамики, полиорганной недостаточности и внутриклеточных изменений с нарушением синтеза макроэргов, в основе которого лежит неспособность сердца обеспечить адекватный сердечный выброс.

Список причин, вызывающих кардиогенный шок, включает нарушение сократительной способности миокарда (воспалительные и дегенеративные болезни сердца), обструктивные пороки левых отделов сердца и опухоли, обтурирующие атриовентрикулярные кольца, пароксизмальные нарушения ритма сердца и блокады проведения, тяжелый респираторный дистресс-синдром и персистирующая легочная гипертензия, тромбозы и аномалии хода (числа) коронарных артерий.

*Патогенез кардиогенного шока.* Развитие синдрома малого сердечного выброса на фоне любой из причин в первой фазе шока компенсируется

учащением сокращений сердца за счет выброса катехоламинов и поддержкой объема циркулирующей крови вследствие задержки жидкости при активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При истощении данного механизма развивается централизация кровообращения (ограничение периферического кровотока, формирующее полиорганную недостаточность) и экономное расходование кислорода (снижение функциональной активности). Накопление лактата на этом фоне оказывает прямое токсическое влияние на миокард и эндотелий сосудов и усугубляет нарушение сократительной функции, в последующем замедление кровотока способствует развитию сладж-феномена, возможно тромбозов.

*Клиника.* В стадии компенсации характерно появление симптомов нарушения периферического кровообращения (симптом «белого пятна», ребенок не держит температуру и быстро переохлаждается, бледность или «мраморность» кожи при нормальных значениях АД). Развернутая клиника кардиогенного шока (стадия декомпенсации) представлена комплексом симптомов:

- Резкое снижение АД
- Симптом «белого пятна» более 3 секунд
- Нарушения сердечного ритма
- Холодные кожные покровы (разница между периферической (на тыльной поверхности стопы) и центральной (ректальная) температурой  $\geq 2^{\circ}\text{C}$ )
- Одышка на фоне лактатацидоза
- Резкое снижение диуреза или анурия

Состояние требует мониторинга системного АД, ЧСС, ЧД, электролитов, рН и газов крови.

**Лечение** представлено немедленным переводом на ИВЛ и парентеральное питание, введением инотропных препаратов с целью поддержания системного давления, сердечного выброса и почечного кровотока в зависимости от дозы (дофамин, адреналин), инфузией

физиологического раствора для увеличения объема циркулирующей крови от 10-15 до 40 мл/кг/сутки. При высокой легочной гипертензии вводится дофамин с добутамином от 5 до 20 мкг/кг/мин. в сутки. Детям с экстремально низкой массой тела вводится от 1 до 2,5 мкг/кг, гидрокортизон от 1-2 до 2,5 мг/кг. При неэффективности данной терапии применяется адреналин 0,05-0,3 мкг/кг/мин.

## **5. КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ДУКТУС-ЗАВИСИМЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА.**

У новорожденных детей с дуктус-зависимым кровообращением критическое состояние развивается при начинающемся закрытии артериального протока, что может по времени произойти как в течение нескольких минут после рождения, так и на 14-17 сутки жизни, но максимум неблагоприятных событий происходит в раннем неонатальном периоде. При неустановленном врожденном пороке сердца (ВПС) такой ребенок может быть выписан из родильного дома под наблюдение участкового врача. Следовательно, диагностика критического состояния и знания о патологической гемодинамике и клинике пороков сердца – это залог правильной тактики педиатра и снижения младенческой смертности.

Выделяют две группы врожденных пороков сердца и крупных сосудов, сопровождающихся критическими состояниями у новорожденных: пороки с дуктус-зависимым легочным и дуктус-зависимым системным кровообращением (табл.6).

Таблица 6

Дуктус-зависимое системное кровообращение	Дуктус-зависимое легочное кровообращение
Транспозиция магистральных артерий	Гипоплазия/атрезия/стеноз легочной артерии
Гипоплазия левого желудочка	Гипоплазия/атрезия/стеноз трикуспидального клапана
Тотальный anomальный дренаж легочных вен	Гипоплазия/атрезия правого желудочка

Гипоплазия/атрезия/критический стеноз аорты	
Гипоплазия/атрезия/стеноз митрального клапана	

Значительно реже критические состояния связаны с перегрузкой малого круга кровообращения (общий артериальный ствол, атриовентрикулярная коммуникация, единственный желудочек). Наиболее тяжелые клинические ситуации связаны с комбинацией факторов – например, сочетание перегрузки малого круга кровообращения с обеднением большого круга при тотальном аномальном дренаже легочных вен.

К одной из групп ВПС относятся пороки сердца, ограничивающие или исключают поток крови в малый круг кровообращения для оксигенации (как правило, сопровождаются выраженной артериальной гипоксемией, которая и определяет тяжесть состояния ребенка), при этом функцию наполнения малого круга обеспечивает артериальный проток. Эта группа ВПС включает атрезии (гипоплазии) клапанов правых отделов сердца, гипоплазии и стенозы легочной артерии, аномалию Эбштейна – смещение в полость правого желудочка створок трикуспидального клапана с уменьшением ее размера.

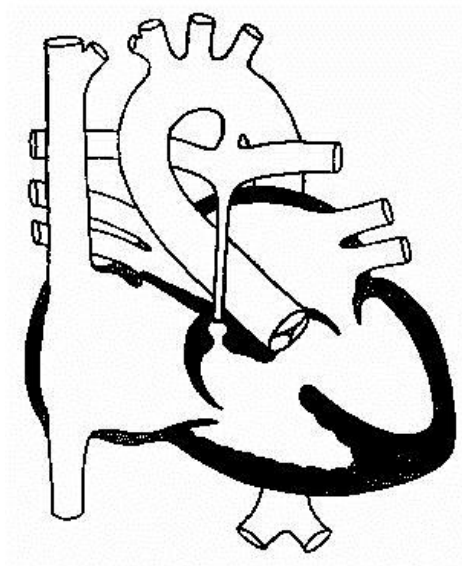


Рисунок 9. Гипоплазия ЛА.

В качестве примера нарушения гемодинамики дуктус-зависимом легочном кровообращении при разберем гипоплазию ствола легочной артерии (ЛА) (рис. 9): в данном случае кровь в малый круг кровообращения попадает только из аорты через артериальный проток (лево-правый шунт) и при закрытии протока оксигенация крови практически прекращается, так как ствол легочной артерии почти не проходим.

Критическое состояние связано с нарастающей артериальной гипоксемией и ацидозом.

Вторая группа пороков – с обеднением системного круга кровообращения (некорригированная транспозиция магистральных артерий, предуктальная коарктация аорты, гипоплазия отделов аорты, стеноз клапанов аорты, гипоплазия левого желудочка).

Примером данного нарушения гемодинамики является один из самых частых критических пороков – некорригированная транспозиция магистральных артерий (рис.10). При этой аномалии аорта выходит из правого желудочка и обеспечивает венозной кровью большой круг кровообращения, тогда как из левого желудочка легочная артерия выносит артериальную кровь, которая циркулирует по малому кругу кровообращения. Артериальный проток (АП) – шунт справа налево, добавляет в аорту некоторое количество артериализованной крови.

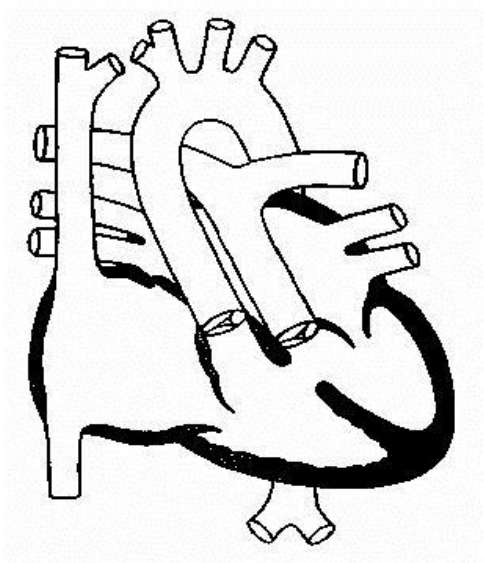


Рисунок 10. Транспозиция магистральных артерий.

Клиника критического состояния в данном случае также обусловлена остро развивающейся артериальной гипоксемией, ацидозом и на этом фоне формирующейся полиорганной недостаточностью (тахипноэ с эпизодами апноэ, нарастающий диффузный или акроцианоз кожных покровов, тахикардия, нарушение сознания вплоть до гипоксемической комы, отека мозга). Опоздание неотложной помощи может привести к необратимым последствиям, а также вызвать летальный исход.

**Неотложная помощь** при дуктус-зависимых критических состояниях с артериальной гипоксемией не должна, тем не менее, включать

кислородотерапию, так как кислород оказывает вазоплегическое действие на проток и может усугубить состояние ребенка (при тяжелой дыхательной недостаточности используется инвазивная искусственная вентиляция легких газовой смесью с низким содержанием кислорода).

Основной задачей врача является восстановление потока крови через артериальный проток. Для этого как можно раньше (если порок был диагностирован пренатально – то в родовом зале) начинается инфузия препарата простагландина E – альпростадил (вазапростана). Как правило, начальная доза введения составляет 0,01-0,02 мкг/кг/мин., оценка эффективности лечения проводится в течение ближайшего часа. При отсутствии динамики шума артериального протока (парастернально во вторых межреберьях) и/или ширины потока по данным доплеровской картины эхокардиографии доза может быть увеличена до 0,05 и даже до 0,1 мкг/кг/мин. В тех случаях, когда цель достигнута – доза может быть уменьшена до поддерживающей 0,01-0,005 мкг/кг/мин.

Наблюдение ребенка с критическим пороком сердца, получающего вазопростан, обязательно должно включать мониторинг и коррекцию всех витальных функций, а также консилиум при участии кардиохирурга с целью выбора оптимального момента для коррекции порока. Среди нежелательных побочных действий вазопростана наиболее частыми являются снижение системного артериального давления, обеднение периферического кровотока с развитием некротизирующего энтероколита, лихорадка (которая может симулировать госпитальную инфекцию и отсрочить необходимое ребенку кардиохирургическое вмешательство).

Поэтому для достижения наилучших результатов лечения детей с критическими пороками сердца используется этапный подход: при достижении стабилизации состояния ребенок до развития дозозависимых нежелательных действий препарата и перемещения в отделение реанимации (общей хирургии), где существенно выше риск развития госпитальных инфекционных заболеваний, получает паллиативную помощь в виде

наложения постоянного шунта, при некоторых пороках – радикальную коррекцию, если позволяет гемодинамика и состояние пациента. В некоторых случаях, особенно при неэффективности терапии альпростадиллом, наложение системно-легочного анастомоза является единственным шансом сохранения жизни ребенка. В этих случаях даже нестабильное состояние ребенка не может послужить поводом для отказа от проведения паллиативного кардиохирургического лечения.

Критические состояния, связанные с гипоперфузией системного круга кровообращения на фоне обструктивных пороков левых отделов сердца, преимущественно характеризуются развитием полиорганной недостаточности, без выраженной артериальной гипоксемии (исключение составляет крайняя степень выраженности гипоплазии левого желудочка, при которой возможно быстрое развитие десатурации).

Ряд сосудистых пороков, способных вызывать перегрузку малого круга кровообращения, также могут достаточно рано привести к критическим состояниям, связанным с высокой легочной артериальной гипертензией (двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка с подлегочным дефектом межжелудочковой перегородки, аортолегочное окно, единственный желудочек, вена Галена).

Клиника легочной артериальной гипертензии в периоде новорожденности имеет значительное сходство с респираторным-дистресс синдромом, однако ИВЛ и синдромная терапия без снижения перегрузки малого круга кровообращения не способствуют улучшению состояния больных. При данных пороках следует избегать вазодилататоров по типу альпростадилла, поддерживающих функцию артериального протока, так как увеличение объема лево-правого шунта будет потенцировать легочную артериальную гипертензию и ухудшать состояние ребенка.

В данных случаях для коррекции состояния пациентов могут быть использованы ингибиторы АПФ в комбинации с тиазидными и/или петлевыми диуретиками, обеспечивающие уменьшение венозного притока к

правым отделам сердца, и, следовательно, объем крови, выносимый легочной артерией в малый круг. Начальная доза капотена составляет 0,02-0,05 мг/кг/сут. и требует в первые 2 часа от начала терапии тщательного контроля системного артериального давления, терапевтическая доза капотена достигает 1 мг/кг/сут., начальные дозы фуросемида (лазикс) могут достигать 2-5 мг/кг/сут. с переводом на тиазидные диуретики. При стабилизации состояния ребенка обсуждается вопрос проведения радикальной коррекции либо операции суживания легочной артерии, ограничивающей перегрузку малого круга объемом.



## 6. ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.

1. КРИТЕРИИ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПАРОКСИМАЛЬНОЙ ТАХИКАРДИИ У НОВОРОЖДЕННОГО ИСКЛЮЧАЮТ
  - 1) учащение частоты сердечных сокращений более 220 в минуту
  - 2) узкие комплексы QRS
  - 3) широкие комплексы QRS
  - 4) признаки ишемии миокарда
  - 5) отсутствие зубца Р
  
2. НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ НОВОРОЖДЕННОМУ РЕБЕНКУ С ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ТАХИКАРДИЕЙ ВКЛЮЧАЕТ
  - 1) немедленную электрическую кардиоверсию
  - 2) введение дигоксина
  - 3) последовательное введение изоптина и анаприлина
  - 4) последовательное введение изоптина (или анаприлина) и при необходимости – амиодарона
  
3. ОСНОВОЙ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА ЧАЩЕ ВСЕГО ЯВЛЯЕТСЯ
  - 1) синдром удлиненного интервала QT
  - 2) врожденный порок сердца
  - 3) оперативная коррекция врожденного порока сердца
  - 4) врожденный синдром слабости синусового узла
  - 5) синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
  
4. ПОЛНАЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ БЛОКАДА ПРОЯВЛЯЕТСЯ НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ
  - 1) отсутствием зубцов Р перед желудочковыми комплексами

- 2) редкими желудочковыми сокращениями (50 и менее) при сохраняющемся синусовом ритме сокращения предсердий
- 3) появлением зубца Р на разных участках электрокардиограммы вследствие миграции водителя ритма
- 4) пилообразной изолинией вследствие фибрилляции предсердий

5. НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ НОВОРОЖДЕННОМУ РЕБЕНКУ С РЕДКИМ РИТМОМ СЕРДЦА ПРЕДПОЛАГАЕТ ВВЕДЕНИЕ

- 1) дигоксина
- 2) адреналина
- 3) преднизолона
- 4) атропина
- 5) мезатона

6. НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ РЕБЕНКУ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИЕЙ ИСКЛЮЧАЕТ ПРИМЕНЕНИЕ

- 1) дигоксина
- 2) адреналина
- 3) преднизолона
- 4) атропина
- 5) мезатона

7. КРИТИЧЕСКОЙ БРАДИКАРДИЕЙ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННОГО ЯВЛЯЕТСЯ ПУЛЬС РЕЖЕ

- 1) 100 уд/мин.
- 2) 90 уд/мин.
- 3) 80 уд/мин.
- 4) 70 уд/мин.

8. ВЫБЕРИТЕ САМУЮ ВЕРОЯТНУЮ ПРИЧИНУ ОСТРОЙ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

- 1) пароксизмальная желудочковая тахикардия
- 2) тетрада Фалло
- 3) открытый артериальный проток
- 4) внебольничная пневмония

9. ПРОЯВЛЕНИЯ ОТЕКА ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ИСКЛЮЧАЮТ

- 1) одышку
- 2) отечный синдром
- 3) тахикардию
- 4) хрипы в легких
- 5) отсутствие прироста сатурации на фоне кислородотерапии

10. ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВУЮ СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ОТЛИЧАЕТ СИМПТОМ

- 1) одышки
- 2) тахикардии
- 3) пульсации сосудов шеи
- 4) неоправданно больших суточных прибавок в массе тела
- 5) плохой переносимости нагрузки (сосания)

11. КАРДИОГЕННЫЙ ШОК ВКЛЮЧАЕТ ВСЕ ПРИЗНАКИ, КРОМЕ

- 1) нарушения сознания
- 2) дыхания типа Чейн-Стокса
- 3) системной артериальной гипертензии
- 4) брадикардии
- 5) увеличения симптома белого пятна более 3 секунд

12. НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ КАРДИОГЕННОМ ШОКЕ  
ИСКЛЮЧАЕТ ПРИМЕНЕНИЕ

- 1) эритроциты
- 2) гидрокортизона
- 3) дофамина
- 4) адреналина
- 5) волюм-эспандерных растворов от 10-15 мл/кг до 40 мл/кг

13. ПОРОК С ДУКТУС-ЗАВИСИМЫМ ЛЕГОЧНЫМ  
КРОВООБРАЩЕНИЕМ

- 1) Дефект межжелудочковой перегородки
- 2) Транспозиция магистральных артерий
- 3) Гипоплазия правого желудочка
- 4) Открытый артериальный проток

14. ПОРОК С ДУКТУС-ЗАВИСИМЫМ СИСТЕМНЫМ  
КРОВООБРАЩЕНИЕМ

- 1) Тотальный аномальный дренаж легочных вен
- 2) Атрезия трикуспидального клапана
- 3) Тетрада Фалло
- 4) Взрослый тип коарктации аорты

15. КИСЛОРОДОТЕРАПИЯ У НОВОРОЖДЕННОГО С ДУКТУС-  
ЗАВИСИМЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА (выбрать верное)

- 1) Является обязательной
- 2) Высокие концентрации вызывают ухудшение вследствие закрытия протока
- 3) Не используется

16. ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ДУКТУС-ЗАВИСИМОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ВАЗОДИЛАТАТОР

- 1) Нитропруссид натрия
- 2) Перлинагнит
- 3) Бозентан
- 4) Алпростадил

17. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ВАЗАПРОСТАНА НЕ ВКЛЮЧАЮТ

- 1) Тахиаритмии
- 2) Лихорадку
- 3) Снижение системного артериального давления
- 4) Некротизирующий энтероколит

18. ОСНОВНОЙ ПРИНЦИП ВВЕДЕНИЯ ВАЗОДИЛАТАТОРА РЕБЕНКУ С ДУКТУС-ЗАВИСИМЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ:

- 1) Раннее начало с постепенным увеличением дозы
- 2) Контроль системного артериального давления
- 3) Мониторинг состояния артериального протока
- 4) Обязательна инвазивная ИВЛ

19. НОВОРОЖДЕННОМУ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ВПС ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ДАВЛЕНИЯ В МАЛОМ КРУГЕ НАЗНАЧАЮТ:

- 1) Бозентан
- 2) Капотен + лазикс
- 3) Силденафил
- 4) Оксид азота

20. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ РЕБЕНКУ С ВПС И ДУКТУС-ЗАВИСИМЫМ СИСТЕМНЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ ПРЕДПОЛАГАЕТ:

- 1) Ограничение потока в малый круг кровообращения
- 2) Перераспределение потоков крови в соответствии с физиологическими потребностями организма
- 3) Создание легочно-артериального анастомоза

**Эталоны ответов к тестам**

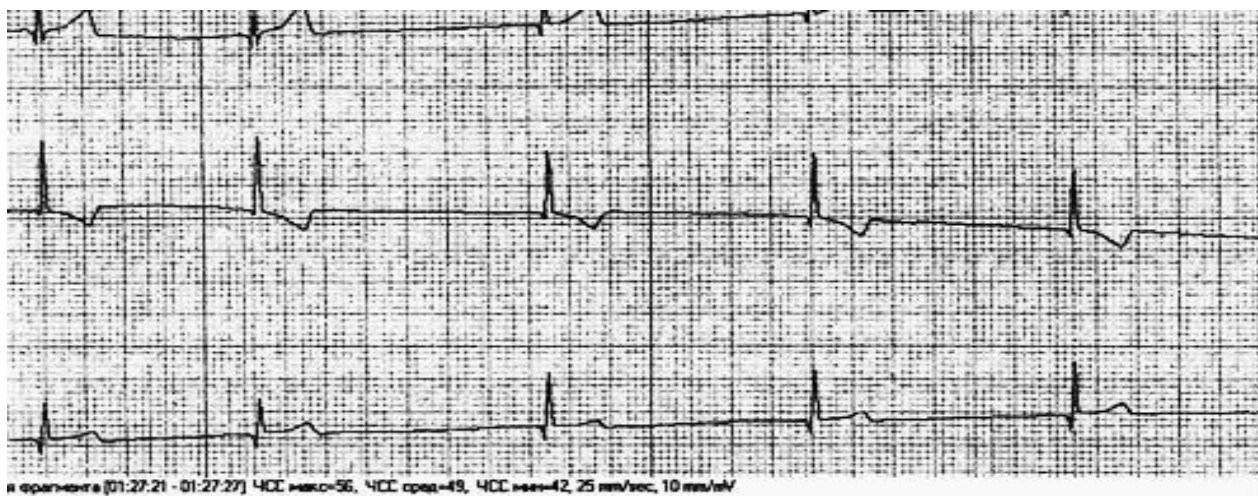
1-2	2-4	3-1	4-2	5-4	6-1	7-4	8-1	9-5	10-4
11-3	12-1	13-3	14-1	15-2	16-4	17-1	18-3	19-2	20-3

## 7. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.

### Задача №1

У доношенного ребенка 20 суток жизни после кормления в 00.30 произошло жизнеугрожающее состояние: потерял сознание, посинел, родителям показалось, что малыш не дышит. Родители своими силами провели искусственное дыхание и непрямой массаж сердца и сознание восстановилось, через 30 минут бригада скорой помощи доставила ребенка в реанимационное отделение детской больницы.

При осмотре – в сознании, кожные покровы бледные, дыхание пуэрильное, с ЧД-40 в мин., тоны сердца отчетливые, ритмичные, 130 в мин., системное АД=76/35 мм рт.ст., физиологические рефлексы вызываются. При обследовании у ребенка на холтеровском мониторинге ритма выявлены следующие изменения (см. фото).



### Задание к задаче № 1

1. Оцените изменения на электрокардиограмме.
2. Предположите, что может быть причиной жизнеугрожающего состояния.
3. Обозначьте тактику неотложной помощи в стационаре.
4. Обозначьте тактику ведения пациента.

## Задача №2

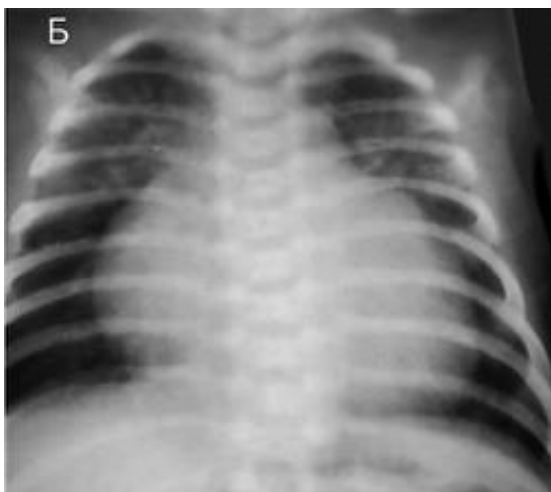
У новорожденной девочки, (32 недели гестации, с массой 2130г, по шкале Апгар 6-8 баллов) на 4-е сутки жизни развилась пароксизмальная желудочковая тахикардия с ЧСС – 200 в минуту. При осмотре – вялая, в позе «лягушки», кожные покровы бледные, акроцианоз, симптом «белого пятна» 5 секунд, тахипноэ 80 в минуту, дыхание поверхностное. Тоны сердца приглушены, 200 в минуту. АД- 45/20 мм рт.ст. Печень +2 см. Отсутствие мочи в течение часа.

### Задание к задаче № 2

1. Оцените тяжесть состояния ребенка, поясните причину.
2. Поставьте диагноз.
3. Окажите неотложную помощь. Рассчитайте дозу дофамина.
4. Обозначьте план ведения ребенка с целью предотвращения СВС.

## Задача №3

Доношенный новорожденный А., поступил в тяжелом состоянии на 14 сутки жизни от 2-й, нормально протекавшей беременности, срочных родов с массой 3240 г, оценкой по шкале Апгар 6/8 баллов. Состояние ухудшилось внезапно: вялый, отказывался сосать грудь, затем потерял сознание; бригадой скорой помощи госпитализирован в реанимационное отделение детской больницы. Кожные покровы бледные, тахипноэ 120 в минуту, дыхание



проводится по всем полям, хрипов нет, ЧСС 167 в минуту, негрубый систолический шум в 3-м межреберье слева от грудины. АД на руках – 127/75 мм рт.ст., пульсация на бедренной артерии не определяется. SatO<sub>2</sub> – 98%. Печень +5,0 см, плотная. Диурез снижен, периферических отеков нет.



Hb-137 г/л, er-3,7·10<sup>12</sup>, СОЭ – 9 мм/час, L-6,1·10<sup>12</sup>, п-1, с/я-36, э-2, л-53, м-8. На рентгенограмме органов грудной клетки очаговых и инфильтративных теней нет, КТИ 75%. ЭхоКГ: гипоплазия аорты ниже места отхождения левой подключичной артерии, в типичном для артериального протока, в месте – точечный кровоток (закрывающийся АП. Через 6 часов от поступления - креатинин 213 мкмоль/л, АЛТ – 164 ммоль/л, АСТ – 190 ммоль.

### **Задание к задаче № 3**

1. Оцените данные клинического осмотра, лабораторно-функциональных исследований.
2. Поставьте диагноз.
3. Окажите неотложную помощь, рассчитайте дозу вазодилататора.
4. Определите тактику ведения.

### **Эталоны ответов к ситуационным задачам.**

#### **Ответ на задачу №1.**

1. Средняя ЧСС – 49 в минуту, т.е. критическая брадикардия для новорожденного ребенка.
2. Врожденный синдром слабости синусового узла. Sinus arrest.
3. Подкожное введение атропина в дозе 0,01 до 0,02 мг на введение – с интервалом от 12 часов до 3 часов по потребности, мониторинг ритма (Babysens).
4. Консультация кардиолога, аритмолога, решение вопроса об имплантации электрокардиостимулятора.

#### **Ответ на задачу №2.**

1. Состояния ребенка крайней степени тяжести, тяжесть определяет синдром малого сердечного выброса на фоне пароксизмальной желудочковой тахикардии.

2. Пароксизмальная желудочковая тахикардия. Кардиогенный шок.  
Начать ИВЛ. Внутривенное введение дофамина от 5 мкг/кг/мин. с повышением дозы при неэффективности на 2,0-2,5 мкг каждые 10-15 минут до 10-15 мкг/кг/мин., физиологического раствора до 40 мл/кг.
3. Расчет дозы дофамина: в ампуле дофамина 200 мг – 5 мл 4% раствора, в 1 мл – 40 мг или 40000 мкг;  $2 \text{ кг} \times 5 \text{ мкг} \times 60 \text{ минут} = 600 \text{ мкг/час}$ , т.е. 0,6 мг/кг/час. Мы получим данное количество препарата, если разведем 0,015 мл в 20 мл физиологического раствора и введем 15 мл в течение часа ( $0,6 \text{ мг} : 40 \text{ мг} = 0,015 \text{ мл}$  – округлим до 0,02 мл). С целью купирования тахикардии внутривенное введение анаприлина 1мг болюсно, при неэффективности – от 5 до 15 мг/кг/сутки введение амиодарона.
4. Мониторинг ритма сердца, артериального давления, диуреза. Оценка электрокардиограммы (интервала QT), оценка содержания кальция, магния, калия, определение маркеров воспаления и деструкции миокарда. Устранение причины пароксизмальной желудочковой тахикардии.

### **Ответ на задачу №3.**

1. Учитывая клинику тяжелой дыхательной, развитие полиорганной недостаточности (дыхательная, церебральная недостаточность, через 6 часов – признаки цитолиза печени и азотемии как преренальной ОПН), кардиомегалии по данным рентгенографии, системной артериальной гипертензии при отсутствии пульса на бедренной артерии следует заподозрить коарктацию аорты. Внезапное развитие критического состояния ребенка в отсутствие клиники инфекции связано с прекращением функции артериального протока, что подтверждают данные эхокардиографии.
2. Диагноз: ВПС. Преддуктальная коарктация аорты. АГ 3 ст., вторичная. Полиорганная недостаточность. ФК III.

3. Кислородотерапия при данном пороке противопоказана, так как оказывает вазоплегическое действие на АП, но грубый полиорганный дефицит требует вентиляционной поддержки смесью с низким содержанием кислорода, немедленно начать терапию вазопростаном 0,02 (с увеличением при необходимости дозы до 0,05 мкг/кг/мин.) с целью восстановления кровотока через артериальный проток. Расчет и методика введения: 1 амп. = 20 мкг вазопростана.

$0,02 \times 3,2 = 0,064$  мкг/кг/мин.  $0,064 \times 60 = 3,8$  мкг/час. Разводим 20 мкг вазопростана в 20 мл физ. р-ра (в 1 мл – 1 мкг). Скорость введения – 3,8 мл/час. При отсутствии эффекта доза наращивается до 0,04-0,05 мкг/кг/мин.: скорость введения препарата увеличивается соответственно до 7,6 мл/час – 9,5 мл/час.

4. Мониторинг ритма сердца, артериального давления, диуреза. Учитывая артериальную гипертензию, необходимо снижение АД – капотен 0,5 мг/кг/сутки в 4 приема. При стабилизации состояния перевод в кардиохирургический стационар.

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барашнев, Ю. И. Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. – 2-е изд., доп. – М. : Триада-Х, 2011. – 672 с.
2. Беляева, Л. М. Детская кардиология и ревматология. Практическое руководство / Л. М. Беляева. – М. : МИА, 2011. – 584 с.
3. Беялов, Ф. И. Аритмии сердца : монография / Ф. И. Беялов. – 5-е изд., перераб. и доп. – Иркутск : РИО ИМАПО, 2011. – 333 с.
4. Гематология : нац. рук. / под ред. О. А. Рукавицына. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
5. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных : метод. рекомендации / И. В. Солодкова, Л. Н. Мельникова, Н. В. Паршина [и др.]. – СПб. : [Б. и.], 2015. – 22 с.
6. Диагностика и лечение геморрагической болезни новорожденных: клинич. рекомендации / Д. Н. Дегтярев, Н. А. Карпова, И. И. Мебелова [и др.]. – М. : [Б. и.], 2015. – 22 с.
7. Иванов, Д. О. Диагностика и лечение гипогликемии у новорожденных: метод. рекомендации / Д. О. Иванов, Н. П. Шабалов, Ю. В. Петренко. – СПб. : [Б. и.], 2015. – 58 с.
8. Иванов, Д. О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных / Д. О. Иванов. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. – 64 с.
9. Кардиология детского возраста / под ред. А. Д. Царегородцева, Ю. М. Белозёрова, Л. В. Брегель. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 784 с.
10. Неонатология : нац. рук. / под ред. Н. Н. Володина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 896 с.
11. Неонатология : в 2 т. / ред. Т. Л. Гомелла, М. Д. Каннинг, Ф. Г. Эяль ; пер. с англ. А. Е. Любова ; ред.-пер. Д. Н. Дегтярев. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – Т. 1. – 1582 с.
12. Пальчик, А. Б. Неврология недоношенных детей / А. Б. Пальчик, Л. А. Федорова, А. Е. Понятишин. – 2-е изд., доп. – М. : Медпресс-информ, 2011. – 346 с.

13. Педиатрия : нац. рук. : крат. изд. / под ред. А. А. Баранова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 768 с.
14. Рооз, Р. Неонатология. Практические рекомендации : пер. с нем. / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте. – М. : Медицинская литература, 2011. – 592 с.
15. Руководство по детской эндокринологии : пер. с англ. / ред. Ч. Г. Д. Брук, Р. С. Браун ; ред.-пер. В. А. Петеркова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
16. Руководство по нарушениям ритма сердца / под ред. Е. И. Чазова, С. П. Голицына. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 416 с.
17. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. – М. : Практика, 2014. – 442 с.
18. Шабалов, Н. П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. – 6-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т. 1. – 704 с.
19. Шабалов, Н. П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. – 6-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т. 2. – 733 с.
20. Adamkin, D. H. Imperfect Advice: Neonatal Hypoglycemia / D. H. Adamkin, R. A. Polin // J. Pediatr. – 2016. – Vol. 176. – P. 195–196.
21. Hawdon, J. M. Neonatal hypoglycemia: Are Evidence-based Clinical Guidelines Achievable? / J. M. Hawdon // NeoReviews. – 2014. – Vol. 15. – P. e91-e98.
22. Kleinman, C. S. Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies / C. S. Kleinman, I. Seri. – Philadelphia : Elsevier, 2012. – 576 p.
23. Manual of neonatal care / J. P. Cloherty, E. C. Eichenwald, A. R. Hansen [et al.]. – N.Y. : Lippincott Williams & Wilkins, 2012. – 1007 p.
24. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants / D. H. Adamkin, Committee on fetus and newborn // Pediatrics. – 2011. – Vol. 127. – P. 575-579.

25. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and Implications for Management / C. A. Stanley, P. J. Rozance, P. S. Thornton [et al.] // J. Pediatr. – 2015. – Vol. 166, № 6. – P. 1520-1525. e1.

---

Типография КрасГМУ  
Заказ № 8880

660022, г.Красноярск, ул.П.Железняка, 1