

# РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС У НОВОРОЖДЕННЫХ

Под редакцией ***М.В.Фомичева***

*2-е издание, переработанное и дополненное*

УДК 616.24-001:616-053.3

ББК 54.12

Р43

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

*Книга предназначена для медицинских работников.*

*Титульный редактор:*

**Фомичев М.В.** – врач анестезиолог-реаниматолог, руководитель педиатрической службы. Перинатальный центр (Тюмень).

*Авторы:*

**Горбатилов К.В.** – сердечно-сосудистый хирург, профессор, докт. мед. наук, заведующий отделением кардиохирургии №2. ГБУЗ ТО ОКБ №1 (Тюмень).

**Иванов С.Л.** – врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных №39а. Детская городская больница №1 (Санкт-Петербург).

**Мельни И.О.** – врач анестезиолог-реаниматолог. Перинатальный центр (Нижегородская область).

**Нефедов С.В.** – заместитель главного врача по педиатрической помощи. Перинатальный центр (Сургут).

**Степанова А.А.** – врач анестезиолог-реаниматолог, неонатолог. Перинатальный центр (Тюмень).

**Танзыбаев А.В.** – врач анестезиолог-реаниматолог, неонатолог. Перинатальный центр (Тюмень).

**Тюрин Н.С.** – врач анестезиолог-реаниматолог, неонатолог. Перинатальный центр (Тюмень).

**Фетисова Ю.Б.** – врач анестезиолог-реаниматолог, неонатолог. Перинатальный центр (Тюмень).

**Шведов К.С.** – врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных №1. Перинатальный центр (Тюмень).

**Шибков Д.С.** – врач анестезиолог-реаниматолог. Перинатальный центр (Сургут).

**Р43** **Респираторный дистресс у новорожденных / под ред. М.В.Фомичева.** – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2020. – 536 с. : ил. ISBN 978-5-00030-824-0

Книга «Респираторный дистресс у новорожденных» посвящена основным заболеваниям, которые встречаются в периоде новорожденности и характеризуются дыхательными нарушениями. Рассмотрены основные методы лечения этих нарушений (СРАР, ИВЛ, введение сурфактанта и др.), а также уделено внимание мониторингу больных и некоторым отдельным вопросам интенсивной неонатологии.

Книга предназначена для врачей любых специальностей, по долгу службы оказывающих помощь новорожденным в тяжелом состоянии.

УДК 616.24-001:616-053.3

ББК 54.12

ISBN 978-5-00030-824-0

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.  
Издательство «МЕДпресс-информ», 2020

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения .....	5
1. Респираторный дистресс у новорожденных (Фомичев М.В.) .....	8
2. Респираторная механика (биомеханика дыхания) (Фомичев М.В.)	27
3. Болезни новорожденных .....	44
Перинатальная асфиксия (Фомичев М.В.) .....	44
Респираторный дистресс-синдром (Фомичев М.В.) .....	59
Транзиторное тахипноэ новорожденных (Фомичев М.В.) .....	72
Синдромы утечки воздуха (Фомичев М.В., Иванов С.Л.) .....	77
Персистирующая легочная гипертензия (Фомичев М.В.) .....	97
Синдром аспирации мекония (Фомичев М.В.) .....	107
Открытый артериальный проток у недоношенных детей (Фомичев М.В.) .....	118
Легочное кровотечение (Фомичев М.В.) .....	131
Апноэ недоношенных (Фомичев М.В.) .....	138
Врожденная диафрагмальная грыжа (Иванов С.Л., Фомичев М.В.) .....	146
Бронхолегочная дисплазия (Фомичев М.В., Иванов С.Л.) .....	154
Ранние бактериальные инфекции (Мельне И.О.) .....	180
Водянка плода (Нефедов С.В., Фомичев М.В.) .....	215
Врожденные пороки сердца (Танзыбаев А.В., Горбатилов К.В.) ..	222
Гипоплазия легких (Степанова А.А.) .....	234
Хилоторакс (Степанова А.А.) .....	241
4. Методы респираторной терапии .....	251
Кислородотерапия (Фомичев М.В.) .....	251
Высокопоточные канюли (Фетисова Ю.Б., Тюрин Н.С., Шведов К.С.) .....	265
Спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением (Шведов К.С., Фомичев М.В.) .....	271

Неинвазивная искусственная вентиляция легких (Шведов К.С., Фомичев М.В.)	283
Традиционная искусственная вентиляция легких (Фомичев М.В.)	292
Высокочастотная искусственная вентиляция легких (Иванов С.Л., Фомичев М.В.)	352
Перевод на самостоятельное дыхание. Экстубация (Фомичев М.В.)	371
Кондиционирование вдыхаемого газа (Фомичев М.В.)	381
Сурфактант (Фомичев М.В.)	389
Ингаляция оксида азота (Фомичев М.В.)	407
5. Мониторинг в интенсивной терапии новорожденных	420
Кислотно-основное состояние и газовый состав крови (Шведов К.С.)	420
Неинвазивный мониторинг газов крови (Шведов К.С.)	451
Мониторинг гемодинамики (Шведов К.С.)	464
6. Обезболивание, седатация и миорелаксация в интенсивной терапии новорожденных (Фомичев М.В., Иванов С.Л., Шибков Д.С.)	481
7. Лечение шока (Фомичев М.В.)	504
Приложение	525

# 1

## РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС У НОВОРОЖДЕННЫХ

Фомичев М.В.

Респираторный дистресс (англ. *respiratory distress* – дыхательные нарушения, расстройства дыхания) – одна из наиболее распространенных проблем неонатального периода, встречается у 6,7% новорожденных детей [1] и является самой частой причиной их поступления в отделения реанимации и интенсивной терапии.

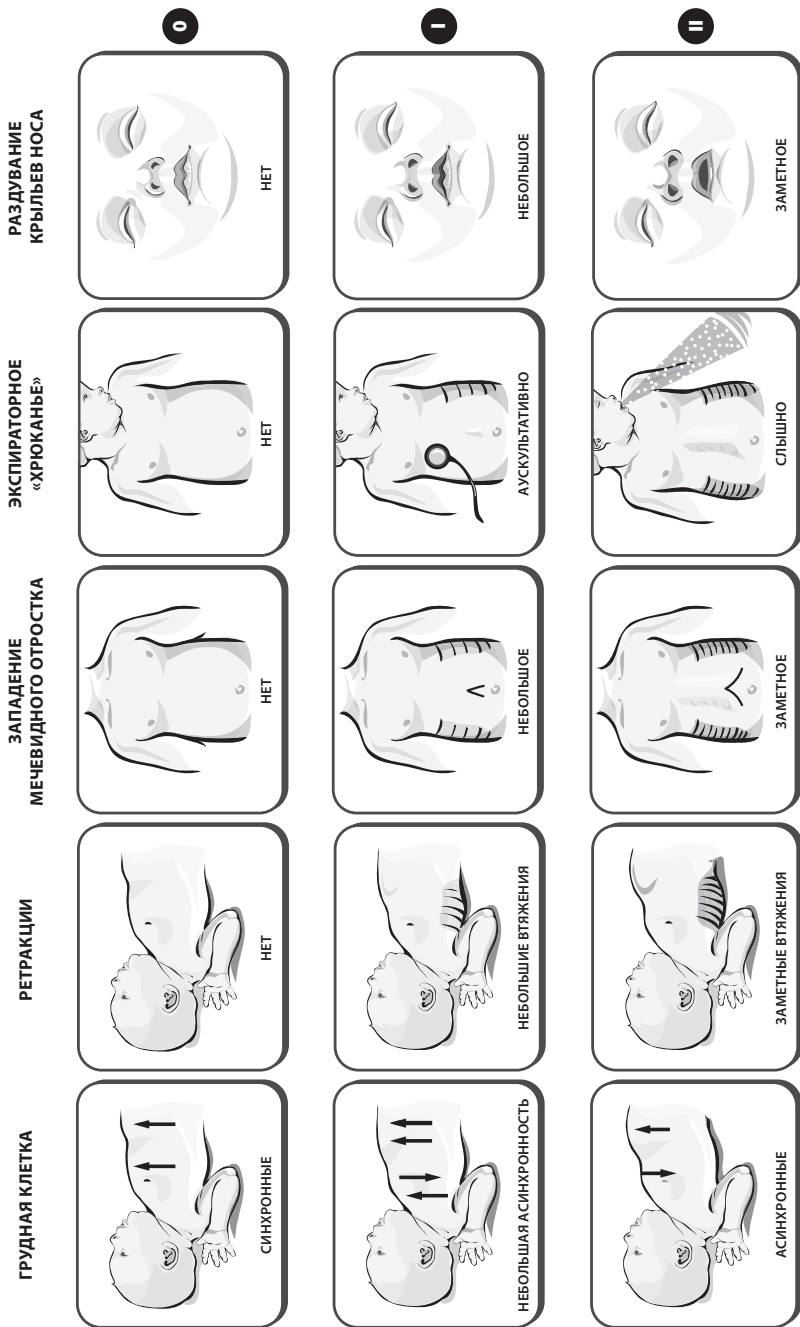
Респираторный дистресс характеризуется несколькими основными клиническими признаками:

- цианоз при дыхании воздухом;
- тахипноэ (частота дыхания [ЧД] более 60 в минуту);
- западение податливых мест грудной клетки;
- шумный выдох;
- раздувание крыльев носа.

Если у новорожденного встречается два или более клинических признака из первых четырех, говорят о респираторном дистрессе [2]. Для оценки тяжести респираторного дистресса иногда пользуются шкалой Сильвермана и Андерсона (рис. 1.1), которая оценивает синхронность движений грудной клетки и брюшной стенки, ретракции межреберных промежутков, западение мечевидного отростка грудины, экспираторное «хрюканье», раздувание крыльев носа.

Широкий спектр причин респираторного дистресса в неонатальном периоде представлен приобретенными заболеваниями, незрелостью, генетическими мутациями, хромосомными аномалиями, родовыми повреждениями.

По данным Kumar и Bhat [1], респираторный дистресс после рождения встречается у 30% недоношенных детей, у 21% переношенных и всего у 4% доношенных. При этом, по их данным, частота транзиторных тахипноэ новорожденных (ТТН) составляет 43% от всех причин дистресса, инфекции – 17%, синдром аспирации мекония (САМ) – 11%, респираторный дистресс-синдром (РДС) – 9%, перинатальная асфиксия – 3%. ТТН почти с одинаковой частотой встречается как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных. The Near-Term Respiratory Failure Research Group [3] исследовала причины, по которым начиналась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) у новорожденных 34 нед. гестации и старше. Чаще всего



**Рис. 1.1.** Менее 5 баллов – начинающийся респираторный дистресс; 5 баллов – дистресс средней тяжести; 6–9 баллов – тяжелый; 10 баллов – крайне тяжелый (Silverman W., Anderson D., 1956).

это был РДС (43%), реже – САМ (9,7%), пневмония/сепсис (8,3%), ТТН (3,9%), идиопатическая легочная гипертензия (3,2%), аспирация крови или амниотической жидкости (2,3%), гипоплазия легких без диафрагмальной грыжи (1,4%), врожденные аномалии (17%), гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) (3,1%).

Врожденные пороки сердца (ВПС) встречаются у 0,5–0,8% живорожденных детей. Частота выше у мертворожденных (3–4%), самопроизвольных выкидышей (10–25%) и недоношенных новорожденных (около 2%), исключая открытый артериальный проток (ОАП). Диагноз устанавливают в первую неделю жизни у 40–50% детей с ВПС и к 1 мес. – у 50–60% [4].

## Клиническая картина

Основными симптомами респираторного дистресса являются цианоз, тахипноэ, раздувание крыльев носа, стонущее дыхание, западение податливых мест грудной клетки. Подобная не грубо выраженная симптоматика в первые часы жизни возможна и у здоровых детей вследствие адаптации дыхательной и сердечно-сосудистой систем к постнатальной жизни, чему способствуют аномалии течения родов, постнатальная гипотермия. Продолжительность этого состояния обычно менее 4 ч, после чего сатурация у ребенка должна быть  $\geq 95\%$  при дыхании воздухом [5].

## Цианоз

Наличие цианоза указывает на высокую концентрацию ненасыщенного кислородом гемоглобина вследствие ухудшения вентилиционно-перфузионного соотношения, праволевого шунтирования, гиповентиляции или нарушения диффузии кислорода (структурная незрелость легких и др.) на уровне альвеол. Считается, что цианоз кожного покрова появляется, когда насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови (сатурация,  $\text{SaO}_2$ )  $\leq 85\%$  (или если концентрация деоксигенированного гемоглобина превышает 3 г в 100 мл крови). У новорожденных концентрация гемоглобина высокая, а периферическая циркуляция часто снижена, и цианоз у них может наблюдаться при  $\text{SaO}_2$  90%. Следует различать периферический и центральный цианоз. Причиной центрального цианоза является истинное снижение насыщения артериальной крови кислородом (т.е. гипоксемия). Клинически видимый цианоз при нормальной сатурации (или нормальном  $\text{PaO}_2$ ) называется периферическим цианозом. Периферический цианоз отражает снижение насыщения гемоглобина кислородом (сатурации) в локальных областях. Центральный цианоз имеет респираторные, сердечные, неврологические, гематологические и метаболические причины (табл. 1.1). Осмотр кончика языка может помочь в дифференциальной диагностике цианоза, поскольку на его цвет не влияет тип человеческой расы и кровотоков там не снижается, как на периферических

участках тела. При периферическом цианозе язык будет розовым, при центральном – синим. Наиболее частыми патологическими причинами периферического цианоза являются гипотермия, полицитемия, в редких случаях сепсис, гипогликемия, гипоплазия левых отделов сердца. Иногда верхняя часть тела может быть цианотичной, а нижняя розовой. Состояния, вызывающие

**Таблица 1.1. Причины цианоза у новорожденного [6]**

<b>Респираторные</b>	<b>Паренхиматозные:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ТТН</li> <li>• РДС</li> <li>• Аспирация: меконий, кровь, слизь, молоко</li> <li>• Пневмония</li> <li>• Легочное кровотечение</li> <li>• Отек легких</li> <li>• Гипоплазия легких</li> <li>• Лимфангиэктазия</li> </ul>
	<b>Непаренхиматозные:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Трахеоэзофагеальный свищ</li> <li>• Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ)</li> <li>• Кистаденоматозная аномалия</li> <li>• Легочная секвестрация</li> <li>• Пневмоторакс, пневмомедиастинум</li> <li>• Выпот в плевральной полости</li> <li>• Атрезия хоан</li> <li>• Внутригортанные перегородки</li> <li>• Лобарная эмфизема</li> </ul>
<b>Сердечные</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПЛГ</li> <li>• Транспозиция магистральных сосудов</li> <li>• Тетрада Фалло</li> <li>• Тотальный аномальный дренаж легочных вен</li> <li>• Общий артериальный ствол</li> <li>• Атрезия трехстворчатого клапана</li> <li>• Атрезия/стеноз легочных артерий</li> <li>• Аномалия Эбштейна</li> <li>• Левоправое шунтирование с отеком легких</li> <li>• Единственный желудочек</li> <li>• Низкий сердечный выброс</li> </ul>
<b>Центральная нервная система (ЦНС)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отек мозга</li> <li>• Кровоизлияние</li> <li>• Инфекции</li> <li>• Гиповентиляция</li> <li>• Парез или паралич голосовых связок</li> </ul>
<b>Прочие</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метгемоглобинемия</li> <li>• Метаболический ацидоз</li> <li>• Сульфгемоглобинемия</li> <li>• Гипогликемия</li> <li>• Сепсис</li> <li>• Полицитемия</li> <li>• Связанные с питанием, гастроэзофагеальный рефлюкс</li> </ul>



# ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, СЕДАТАЦИЯ И МИОРЕЛАКСАЦИЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Фомичев М.В., Иванов С.Л., Шибков Д.С.*

Вплоть до середины 1970-х годов существовало убеждение, что новорожденные не способны воспринимать физическую боль вследствие незрелости периферических болевых рецепторов, ЦНС и неполной миелинизации проводящих волокон, хотя еще Гиппократ полагал, что новорожденные более чувствительны к боли, чем дети старшего возраста и взрослые.

Возможные причины, по которым персонал пренебрегает облегчением боли при лечении новорожденного [1]:

- недостаточное понимание способности новорожденных чувствовать боль;
- недостаточное осознание клинических ситуаций, которые причиняют боль;
- неспособность новорожденных определенно выразить боль;
- внимание персонала направлено на лечение первичного клинического состояния;
- искушение выполнять быстрые процедуры без обезболивания;
- нежелание использовать болеутоляющие средства из-за побочных эффектов;
- опасение стимулировать наркотическую зависимость;
- недостаток понимания путей и методов обезболивания.

Anand и Hickey [2], а также Anand и соавт. [3] изменили представления о минимальной анестезии в неонатологии. Они показали, что у недоношенных новорожденных после хирургического вмешательства с обычной минимальной анестезией развиваются значительно более сильные стрессовые реакции (определяемые как возрастание концентрации катехоламинов, гормона роста, глюкагона, кортикостероидов), у них наблюдалось больше послеоперационных осложнений, а длительность госпитализации и смертность были выше, чем в группе новорожденных, получивших полную анестезию (фентанил).

Развитие структур, участвующих в передаче болевого ощущения, начинается на 6-й неделе гестации, когда формируются межнейрональные

связи между клетками дорсальных рогов мозгового ствола, где на 12–26-й неделе развития появляется Р-вещество, которое участвует в передаче болевого импульса. На 8–14-й неделе обнаруживается большинство нейропептидов и других веществ, являющихся нейротрансмиттерами болевого ощущения. Допплеровское УЗИ обнаруживает изменения мозгового кровотока в ответ на инвазивное вмешательство с 18-й недели гестационного возраста. К 20-й неделе развиты практически все чувствительные рецепторы, в том числе рецепторы кожи и слизистых оболочек; в коре каждого полушария головного мозга нормальное количество нейронов (10 млрд). Плод отвечает на стресс повышением уровня норадреналина с 18 нед. гестационного возраста, кортизола – с 20 нед. К 24-й неделе, как правило, сформированы болевые рецепторы, развиты все синаптические связи в коре головного мозга. Завершение полной миелинизации нервных волокон, передающих боль в ствол мозга и таламус, созревание коры и подкорковых структур, достаточных для ощущения боли, происходит к 28–30-й неделе. К этому же возрасту заканчивается формирование синаптических связей между чувствительными нервными окончаниями и спинным мозгом. К особенностям болевой реакции у новорожденных относят гипералгезию – генерализованный характер распространения боли, который максимально выражен у недоношенных детей. Новорожденный гораздо быстрее «привыкает» к повторяющемуся болевому раздражителю или к продолжительной боли за счет истощения компенсаторной функции симпатической нервной системы. Незрелая нервная система неспособна к продолжительному сопротивлению, к стрессу (если новорожденный не проявляет реакции на стресс, это еще не значит, что ему не больно). У недоношенных детей все болевые реакции внешне проявляются гораздо слабее, чем у доношенных. Более низкий порог боли и недостаток ингибиторного влияния (который развивается позже) способствуют повышенной чувствительности к боли у наиболее незрелых недоношенных детей. Порог боли у них не только самый низкий, но он еще больше снижается после повторных эпизодов боли. В настоящее время полагают, что боль, перенесенная в период новорожденности, изменяет развитие системы ноцицепции и приводит к необратимым функциональным и структурным изменениям в ЦНС, тем самым изменяя «программу» ответа на боль в будущем, имеет поздние поведенческие и психологические последствия [1].

Новорожденные, находящиеся в ОРИТН, переживают острый или хронический стресс, который выражается у них значительным повышением концентрации гормонов стресса. Дети 22–32 нед. гестации особенно подвержены негативным его последствиям вследствие продолжающегося развития головного мозга.

Большое количество болезненных процедур у больных недоношенных детей взаимосвязано со снижением роста туловища и головного мозга, изменением нейронных связей, ухудшением мыслительных и моторных функций в возрасте 18 мес. [4–7].

Таблица 6.1. Последствия боли/стресса у новорожденных [1]

Ближайшие эффекты	Отсроченные эффекты	Отдаленные последствия
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возбуждение</li> <li>• Страх</li> <li>• Нарушения сна и бодрствования</li> <li>• Повышение потребления кислорода</li> <li>• Вентиляционно-перфузионные нарушения</li> <li>• Уменьшение потребления нутриентов</li> <li>• Повышение кислотности желудка</li> <li>• ВЖК/ПВЛ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение катаболизма</li> <li>• Изменение иммунного статуса</li> <li>• Задержка выздоровления</li> <li>• Нарушение эмоциональных связей</li> <li>• Повышение смертности?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Память о боли</li> <li>• Задержка развития</li> <li>• Измененный ответ на последующую боль</li> </ul>

Хирургические вмешательства у новорожденных с неадекватной анестезией приводят к стрессу с последующим катаболизмом, иммуносупрессией, гемодинамической нестабильностью (табл. 6.1).

Американская академия педиатрии выделяет следующие положения, объясняющие, почему необходимо адекватное лечение боли у доношенных и недоношенных новорожденных [8]:

- Нейроанатомические компоненты и нейроэндокринные системы доношенных и недоношенных новорожденных достаточно развиты для передачи болезненных стимулов.
- Длительная или тяжелая боль может увеличивать неонатальную заболеваемость.
- Новорожденные, имеющие опыт боли в неонатальный период, по-другому отвечают на болезненные стимулы в детстве.
- Тяжесть боли и эффект анальгезии у новорожденных можно объективно оценить.
- Новорожденные не чувствуют себя комфортно, если не обеспечена анальгезия.
- Отсутствие поведенческих ответов (включая крик и движения) не обязательно показывает отсутствие боли.

Распознавание персоналом острой и хронической боли у новорожденных и эффективное ее лечение является важным показателем качества помощи.

## Обезболивание

Боль – неприятный сенсорный и эмоциональный опыт, связанный с фактическим или потенциальным повреждением тканей (International Association for the Study of Pain, 1979). Новорожденные дети, поступающие в ОРИТН, подвергаются воздействию различных источников боли (табл. 6.2). Около

Фомичев М.В.

Шок – клинический синдром, который характеризуется острым нарушением циркуляции и неадекватной органной и тканевой перфузией. В результате в ткани поступает недостаточное количество кислорода и нутриентов, и не все продукты жизнедеятельности из них выводятся.

Перфузия тканей зависит в основном от комбинации 3 факторов:

- сердечного выброса;
- системного сосудистого сопротивления;
- способности крови доставлять метаболические субстраты в ткани и удалять продукты обмена.

Если представить сердечный выброс в виде постоянного потока крови по сосудам, то его величину можно выразить следующим уравнением:

$$CB = A_{D_{cp}} - ЦВД / ССС,$$

где:  $CB$  – сердечный выброс;  $A_{D_{cp}}$  – среднее АД; ЦВД – центральное венозное давление; ССС – системное сосудистое сопротивление.

Шок развивается, когда  $CB$  и/или ССС становятся патологическими. В реальных условиях сердечный выброс происходит дискретно:

$$CB = УО \times ЧСС,$$

где:  $CB$  – сердечный выброс;  $УО$  – ударный объем; ЧСС – частота сердечных сокращений.

На ударный объем влияют 3 переменные:

- *преднагрузка* – отражает длину волокон миокарда в конце диастолы и определяется объемом крови, поступающим в желудочки во время диастолы;
- *постнагрузка* – показывает сопротивление системных и легочных сосудов и клапанов, которое преодолевает миокард во время систолы. Снижение постнагрузки повышает ударный объем, если остальные переменные остаются постоянными;
- *сократимость* – является полуколичественной мерой функции желудочков. Повышение сократимости увеличивает ударный объем, если пред- и постнагрузка не меняются.

Все переменные зависят от изменения ОЦК, назначения инотропов и вазопрессоров. У новорожденного сердечный выброс будет в большей степени зависеть от ЧСС, чем от ударного объема, так как сократительные возможности миокарда ограничены.

## Патофизиология

Неадекватная тканевая перфузия может быть результатом дефекта насосной функции сердца (кардиогенный шок), неадекватного ОЦК, плазмы (гиповолемический шок) или нарушений периферического сосудистого сопротивления (распределительный или вазогенный) (табл. 7.1). Возможны и различные сочетания всех трех причин.

Шок имеет свойство прогрессировать, и его течение делится на 3 стадии.

**1. Компенсированная стадия** (нормальное АД, «шок без гипотензии»). Перфузия мозга, сердца, надпочечников поддерживается путем повышения артериального сосудистого сопротивления. Отсутствуют (или минимальные) изменения ЧСС, ЧД, АД, температуры. Повышенная секреция ангиотензина и вазопрессина позволяет почкам сохранять воду и натрий, выброс катехоламинов повышает сократимость миокарда, снижение двигательной активности уменьшает потребление кислорода. Основные клинические симптомы этого периода – бледность, увеличение времени наполнения капилляров, холодная кожа, конечности. Появляется метаболический ацидоз.

Организм включает следующие основные компенсаторные механизмы для попытки нормализовать тканевую перфузию:

- *Барорецепторные рефлексy.* Рецепторы расположены в каротидном синусе и дуге аорты. Стимулируются снижением вагального тонуса: повышается ЧСС и снижается сопротивление сосудов миокарда (повышается доставка кислорода миокарду). Также стимулируются повышением симпатического тонуса: вазоконстрикция и сокращение резервуаров циркулирующей крови (кожа, скелетная мускулатура) в попытке увеличить ОЦК.

**Таблица 7.1. Основные виды шока, причины и последствия**

Вид шока	Причины	Последствия
Гиповолемический	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Потеря крови, плазмы</li> <li>• «Текучесть» капилляров</li> </ul>	Снижение ОЦК и неадекватный венозный приток к сердцу
Распределительный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сепсис. Системная воспалительная реакция</li> <li>• Неврологические повреждения</li> <li>• Лекарственные препараты</li> </ul>	Неадекватны: сосудистый тонус, эффективный внутри-сосудистый объем и венозный приток к сердцу
Кардиогенный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кардиомиопатия, миокардит, аритмия, ВПС, ишемия миокарда, инфаркт миокарда</li> </ul>	Снижена сократительная способность миокарда

**Таблица 7.4. Сердечно-сосудистые эффекты инотропных средств [1]**

Рецепторы	$\beta_1/\beta_2$ Сердце	$\beta_2$ Сосуды	$\alpha_1/\alpha_2$ Сосуды	$\alpha_1$ Сердце	DA <sub>1</sub> /DA <sub>2</sub> Сердце/сосуды
Адреналин	++++	++	++++	++	0
Норадреналин	++++	0/+	++++	++	0
Допамин	+++	++	++++	++	++++
Добутамин	++++	++	+/0	++	0

временно с вазопрессорами (добутамин + высокие дозы допамина; добутамин + адреналин). Одно небольшое исследование (40 новорожденных) сравнивало эффективность допамина в дозе 10–20 мкг/кг/мин с адреналином (0,2–0,4 мкг/кг/мин) в случае септического шока, рефрактерного к жидкости. 28-дневная летальность в обеих группах была схожей: 80% vs 70% [17].

## Вазопрессоры

В качестве вазопрессоров используются допамин в дозе более 10 мкг/кг/мин, норадреналин, адреналин в дозе более 0,3 мкг/кг/мин. Вазопрессоры назначаются при любом критически низком АД<sub>ср</sub>, несмотря на то что они повышают постнагрузку (выраженная вазоконстрикция может снижать ударный объем, сердечный выброс и доставку кислорода тканям). Эти препараты снижают емкость периферических сосудов, увеличивают сердечный выброс, но снижают кровоток в некоторых тканях (особенно печени, ЖКТ, иногда почек). Часто появляется тахикардия. В некоторых случаях оптимальной стратегией может быть инотропная/вазопрессорная терапия одним адреналином. В низких дозах он может приводить к вазодилатации и повышать сердечный выброс; по мере повышения дозы увеличивается инотропный, а затем вазопрессорный эффект [6]. Правилom назначения вазопрессоров является предварительное восстановление ОЦК.

## Коррекция электролитов (относится ко всем видам шока)

Следует нормализовать концентрацию Na, K, Cl, уровень ионизированного кальция. Гипокальциемия – относительно частое состояние у новорожденных, и в таком случае препараты кальция будут обладать инотропными свойствами.

## Коррекция анемии (относится ко всем видам шока)

При шоковых состояниях часто встречается снижение уровня гемоглобина вследствие неэффективного эритропоэза и гемодилюции. Оптимальные

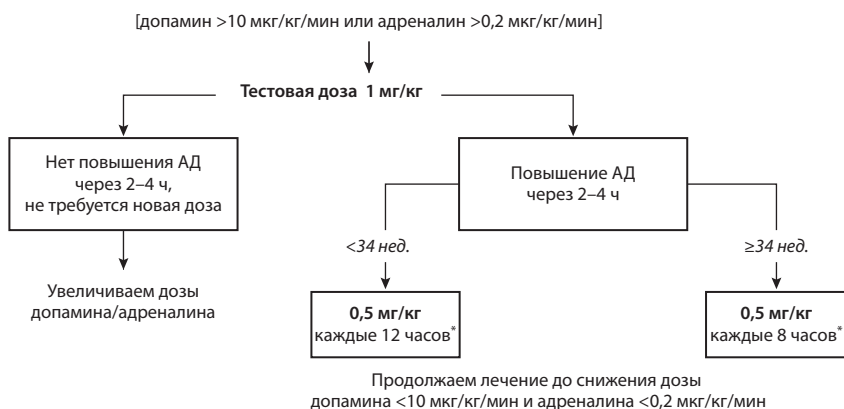
показатели красной крови при шоке у новорожденных неизвестны, но рекомендуется поддерживать гемоглобин на уровне 120–140 г/л, гематокрит – 35–45%. Минимально приемлемый уровень гемоглобина – 100 г/л, гематокрита – 30% [2].

## Глюкокортикоиды (относится ко всем видам шока)

Если объемная нагрузка, инотропы и вазопрессоры оказываются неэффективными, назначают ГКС (гидрокортизон, дексаметазон). Возможные механизмы действия кортикостероидов в улучшении гемодинамики у критически больных новорожденных включают в себя: 1) регуляцию работы адренергических рецепторов; 2) лечение супрессии надпочечников; 3) ограничение повышенной капиллярной проницаемости. Алгоритм применения гидрокортизона приводится на рисунке 7.1.

## Бикарбонат натрия

Обычный механизм метаболического ацидоза при шоке – тканевая или клеточная гипоксия вследствие гипоксемии, нарушения периферической перфузии, тяжелая анемия, метгемоглобинемия [8]. Лечение ацидоза в первую очередь должно быть направлено на коррекцию состояния, приведшего к нему, восстановление ОЦК и назначение вазоактивных лекарств.



\* Если был ответ на тестовую дозу (повысилась АД), но затем с увеличением интервала введения и уменьшением дозы АД начало снижаться или постепенно повысилась потребность в дозе допамина/адреналина – переходим на дозу 1 мг/кг каждые 6 часов. При неэффективности повышаем дозу допамина/адреналина

Рис. 7.1. Принятие решения лечения гидрокортизоном [19; с дополнениями].

И в большинстве случаев эффективная противошоковая терапия сама по себе способствует нормализации КОС. Несмотря на долгие годы применения бикарбоната натрия для лечения метаболического ацидоза, нет никаких данных, подтверждающих любую пользу его назначения, возможно, кроме замены его потерь через почки и ЖКТ [8, 18].

Кроме того, его назначение взаимосвязано с ВЖК, нарушениями мозгового кровотока, снижением тканевой оксигенации, усилением внутриклеточного ацидоза, ухудшением функции сердца [18].

### **Контроль гликемии (относится ко всем видам шока)**

В начальный период терапии шока разумно назначить 10% раствор глюкозы внутривенно со скоростью, поддерживающей нормогликемию (обычно 4–6 мг/кг/мин). Глюкозу сыворотки следует определять сначала каждый час, затем каждые 4 часа. Исторически сложилось, что большее внимание уделяется коррекции гипо-, а не гипергликемии. Гипергликемия, связанная с резистентностью к инсулину, часто встречается у критических больных. Гиперосмолярное состояние больного может привести к осмотическому диурезу, даже несмотря на низкие ОЦК и АД, и вследствие этого – к персистирующему метаболическому ацидозу. И в этом случае до момента, пока не произойдет нормализация концентрации глюкозы, введение растворов для восполнения ОЦК часто бывает бесполезным. В случае сочетания гипергликемии с высокой глюкозурией возможны следующие действия (в порядке предпочтительности): 1) снизить концентрацию/скорость вводимой глюкозы; 2) временно отменить внутривенное введение глюкозы; 3) назначить инсулин.

### **Питание**

Несмотря на то что первоочередными задачами терапии шока являются нормализация ОЦК, медикаментозная терапия, лечение ДН, важным моментом остается нутритивная поддержка. Необходимо обеспечить больному достаточный калораж, поступление белков и жиров, сохраняя разумный баланс энтерального и парентерального питания. Энтеральное питание осложняется при шоке частым илеусом и «застоем» в желудке, а парентеральное – нестабильностью гликемии. Введение аминокислот в дозе 2–3 мг/кг/сут. и некоторой дозы жиров, вероятно, безопасно [2].

### **Лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания (относится ко всем видам шока)**

Какое-либо активное вмешательство в систему гемостаза в настоящее время не рекомендуется. Основное лечение заключается в нормализации ОЦК,



АД, оксигенации, температуры тела. При клинической кровоточивости уместно применение свежемороженой плазмы. Использование свежемороженой плазмы для восполнения ОЦК или коррекции лабораторных нарушений показателей гемостаза не рекомендуется.

## Кардиогенный шок

Кардиогенный шок диагностируется после подтверждения дисфункции миокарда и исключения и коррекции таких факторов, как гиповолемия, гипоксемия, ацидоз, гипогликемия, гипокальциемия. Гемодинамическими критериями кардиогенного шока можно считать артериальную гипотензию, низкий сердечный выброс и высокое ЦВД. Наиболее частыми причинами кардиогенного шока у новорожденных являются тяжелая асфиксия, ВПС, аритмия, миокардит, кардиомиопатии, сепсис. При неясной этиологии следует предположить аберрантную коронарную артерию, которая встречается редко [9].

## Повышение объема циркулирующей крови

Необходимо избегать избыточного введения жидкости; даже один болюс жидкости следует вводить, только если существуют данные, свидетельствующие о гиповолемии [9]. Доза возмещающего раствора – 10 мл/кг. Противопоказанием к объемной нагрузке является отек легких.

## Инотропы/вазопрессоры и диуретики

Добутамин или низкие дозы адреналина считаются препаратами первого выбора, так как они обладают инотропными свойствами и снижают постнагрузку [9]. У новорожденных добутамин в дозе 5–7,5 мкг/кг/мин повышает сердечный выброс без выраженного влияния на ЧСС и АД [10].

Предполагается, что лекарства с выраженными вазоконстрикторными свойствами (такие как адреналин или допамин в высоких дозах) по возможности лучше не назначать пациентам с кардиогенным шоком, так как они повышают постнагрузку, но при критически низких цифрах АД их применение необходимо.

Сердечные гликозиды в лечении шоковых состояний не применяются. Даже при внутривенном введении дигоксин начинает действовать позже катехоламинов, а вероятность развития его токсичности непредсказуема. В более позднее время при наличии подострой или хронической сердечной недостаточности назначение их вполне оправданно.

Диуретики при шоке, в том числе кардиогенном, должны назначаться только после стабилизации гемодинамики.

## Простагландин E<sub>1</sub>

Важно вовремя выявить кардиогенный шок, причиной которого является закрытие АП при так называемых дуктус-зависимых ВПС. Новорожденному с шоком, гепатомегалией, цианозом, сердечным шумом или разницей в АД на верхних и нижних конечностях до момента исключения ВПС должен назначаться простагландин E<sub>1</sub> [3].

При некоторых ВПС и аритмиях, которые осложняются шоком, будет необходима антиаритмическая терапия или хирургическая коррекция порока.

## Септический шок

Ранняя стадия септического шока у взрослых характеризуется большим сердечным выбросом, сниженным сосудистым сопротивлением, высоким пульсовым давлением, теплыми конечностями (гипердинамическая фаза, «теплый» шок). Для новорожденного более характерно отсутствие гипердинамической фазы с непосредственным переходом в гиподинамическую стадию, для которой характерны низкий сердечный выброс и высокое сосудистое сопротивление («холодный» шок).

## Коррекция гиповолемии

Адекватное повышение ОЦК – фундаментальный аспект гемодинамической поддержки при септическом шоке. Частый дефицит ОЦК связан с повышенными потерями жидкости со стулом, рвотой, тахипноэ, вследствие капиллярной «утечки» (что является причиной частой гипоальбуминемии), с невозможностью усваивать жидкость, поступающую перорально. Объем вводимой жидкости для ее коррекции может достигать 40–60 мл/кг и более уже в первый час лечения [11]. Гиповолемия при сепсисе часто сочетается с массивными отеками. Данных о преимуществах коллоидов над кристаллоидами в терапии септического шока у новорожденных в настоящий момент не существует.

## Вазопрессоры

Если после адекватного замещения ОЦК нет повышения АД и/или увеличения органной перфузии, необходимо введение вазопрессоров. В критической ситуации вазопрессоры можно назначать во время коррекции гиповолемии. Критериями эффективности вазопрессоров служат повышение АД и увеличение скорости диуреза.

Новорожденным с шоком и артериальной гипотензией можно назначать средние дозы адреналина, которые повышают как давление, так и системную перфузию [6]. Описаны случаи удачного применения норадrenalина [6].

## Инотропы

Во взрослой практике добутамин – инотропный препарат первого выбора у больного с низким сердечным выбросом при наличии адекватного левожелудочкового наполнения (адекватной объемной нагрузки) и нормального АД. При низком сердечном выбросе и низком АД добутамин комбинируется с вазопрессорами [12].

## Антибиотики

Рекомендуется внутривенное назначение антибиотиков широкого спектра в течение первого часа после диагностики сепсиса [13]. Эмпирическая терапия должна включать антибиотики, активные против грамположительной и грамотрицательной флоры. Если новорожденный с ОНМТ продолжительное время находился в ОРИТН, получал длительную антибиотикотерапию или парентеральное питание, имеет грибковое поражение кожи или слизистых оболочек, следует предположить кандидозный сепсис.

## Хирургическое лечение очага инфекции

Частыми причинами сепсиса у новорожденного, особенно глубоко недоношенного, являются перфорация ЖКТ, внутрибрюшной абсцесс, ишемия и некроз кишечника. Без хирургического вмешательства, которое следует начинать только после общей стабилизации состояния, благоприятный исход маловероятен. При сочетании «катастрофы в животе» и критическом состоянии ребенка в некоторых случаях как временная мера возможен лапароцентез и дренирование брюшной полости до проведения лапаротомии. Если центральный венозный катетер является потенциальным источником сепсиса, он должен быть в течение суток удален (заменен на другой локализации).

## Гипотензия и шок у детей с экстремально низкой массой тела при рождении

Недоношенные новорожденные имеют некоторые физиологические особенности, которые следует учитывать при проведении терапии шока [6]:

- Наличие шунта через ОАП.
- Высокая ЧСС в покое, что ограничивает способность повышения сердечного выброса путем увеличения ЧСС.
- Миокард у недоношенных детей очень чувствителен к повышению постнагрузки, и при увеличении сосудистого сопротивления сократимость быстро снижается.

- У недоношенного ребенка может быть сниженное количество адренергических рецепторов в миокарде и хуже иннервация, и, таким образом, возможно нарушение ответа на инотропную поддержку.
- Миокард имеет меньше митохондрий, сниженные энергетические запасы, незрелую саркоплазматическую сеть и относительно большее количество соединительной ткани. Все эти изменения нарушают сократимость и ответ на инотропную поддержку.

В первые несколько дней жизни дети гестационного возраста менее 28 нед. часто получают лечение по поводу артериальной гипотензии. Большинство из них не имеют снижения перфузии тканей, несмотря на низкое АД, вследствие того, что они имеют после рождения низкое системное сосудистое сопротивление, которое можно расценивать как часть адаптации к внеутробной жизни. Сами по себе низкие показатели АД без признаков плохой перфузии тканей не нуждаются в коррекции [9].

Если вы заподозрили у больного с ЭНМТ или ОНМТ шок, то терапия должна назначаться в зависимости от лежащих в основе физиологических изменений (табл. 7.5). Необходимо учитывать следующие факторы: гестационный и постнатальный возраст, показатели работы сердечно-сосудистой системы (сердечный выброс, системный кровоток) и сопутствующую патологию [14]. Раннее проведение ЭхоКГ может значительно облегчить диагностический процесс, обеспечивая следующую информацию: наличие, размер и направление шунта через АП, наличие легочной гипертензии, оценку сократимости миокарда, адекватность венозного притока и измерение сердечного выброса или системного кровотока [14]. Также следует учитывать наличие ОАП, гиповолемию от потери крови или жидкости, пневмоторакс, высокое МАР, возможные сепсис и недостаточность надпочечников. Терапевтический выбор включает в себя объемную нагрузку, инотропы+вазопрессоры, гидрокортизон.

## Шок без гипотензии

У новорожденного с признаками шока, но с нормальными показателями АД терапия должна быть направлена на увеличение сердечного выброса и одновременное снижение системного и легочного сосудистого сопротивления. Вероятно, для этой цели лучше подойдет добутамин с возможной альтернативой в виде низкой дозы адреналина [6]. Некоторые новорожденные с подобным гемодинамическим профилем могут иметь ПЛГ и снижение легочного сосудистого сопротивления, и ингаляция NO может улучшить функцию правого желудочка. Если высока вероятность сепсиса, рекомендуется введение болюса жидкости, возможно, после назначения добутамины или низкой дозы адреналина [6].

*Дифференциальная диагностика:* врожденные нарушения метаболизма могут приводить к гипераммониемии или гипогликемии и симулировать

Таблица 7.5. Терапия в зависимости от основного механизма сердечно-сосудистых нарушений в 1-е сутки жизни [14]

Группа больных	Клиническая картина	Сердечно-сосудистые показатели	Лечение
Экстремально недоношенный в транзиторный период	Клиника низкого системного кровотока	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нормальное или низкое АД</li> <li>• Низкий кровоток/сердечный выброс</li> <li>• Большой ОАП</li> <li>• Высокое системное сосудистое сопротивление</li> <li>• Плохая сократимость миокарда</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 0,9% раствор NaCl в дозе 10–20 мл/кг + добутамин в дозе 5–20 мкг/кг/мин</li> <li>2. Добавить допамин в дозе 5 мкг/кг/мин и титровать до желаемого АД</li> </ol>
Недоношенный с ОНМТ и ОАП	Низкое АД ± клиника ОАП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкое АД</li> <li>• Большой ОАП с левосторонним шунтом</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лечить ОАП</li> <li>2. Лечить низкий кровоток/АД, если необходимо</li> </ol>
Недоношенный с ОНМТ и асфиксией	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повреждение миокарда</li> <li>• Низкий системный кровоток</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нормальное или низкое АД</li> <li>• Плохая сократимость миокарда</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 0,9% раствор NaCl в дозе 10–20 мл/кг (с осторожностью при повреждении миокарда). Добутамин в дозе 5–20 мкг/кг/мин</li> <li>2. Добавить допамин в дозе 5 мкг/кг/мин и титровать до желаемого АД (или низкие дозы адреналина)</li> </ol>
Недоношенный с ОНМТ и предположенным сепсисом или хориоамнионитом – высокий сердечный выброс	Сердечная недостаточность с высоким выбросом, вторичным по отношению к сепсису	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нормальное или низкое АД</li> <li>• Высокий системный кровоток</li> <li>• Низкое системное сосудистое сопротивление/капиллярная «текучесть»</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Объем – может нуждаться во введении жидкостей более 20 мл/кг. Добавить допамин в дозе 5 мкг/кг/мин и титровать до желаемого АД</li> <li>2. Адреналин в дозе 0,05 мкг/кг/мин и титровать до желаемого АД</li> </ol>

# ПРИЛОЖЕНИЕ

## Краткий словарь определений доказательной медицины

**Величина  $p$  (P-value)** – вероятность того, что полученный в исследовании результат имеет случайный характер (может изменяться от 0 до 1). При метаанализе величина  $p$  для общего эффекта оценивает общую статистическую значимость различия между группой лечения и группой контроля, в то время как величина  $p$  для неоднородности оценивает статистическую значимость различий между эффектами, обнаруженными в отдельных исследованиях.

**Двойной слепой метод (double blind, син.: двойное маскирование)** – ни участники испытания, ни исследователи (те, кто оценивают исход) не знают, какое именно вмешательство проводится участникам испытания. Цель сокрытия информации от тех, кто получает лечение, и тех, кто непосредственно проводит лечение, – избежать систематической ошибки, связанной с ходом исследования. Цель сокрытия информации от тех, кто оценивает исход (они же могут и непосредственно проводить лечение), – избежать систематической ошибки, связанной с выявлением исхода.

**Доверительный интервал (ДИ, confidence interval, CI)** – область, в пределах которой «истинная» величина (например, размер эффекта вмешательства) находится с определенной степенью вероятности (например, 95 или 99%). Следует обратить внимание на то, что доверительные интервалы представляют вероятность случайных ошибок, а не систематических.

**«Золотой стандарт» (gold standard, син.: эталонный метод)** – метод, процедура или измерение, повсеместно признанное наилучшим из имеющихся, с которым следует сравнивать новые методы, в частности при исследовании точности диагностических тестов. Например, при выявлении публикаций о новых испытаниях в качестве «золотого стандарта» можно использовать ручной поиск, с которым можно сравнивать электронный поиск в базах данных (таких как MEDLINE).

**Исследование случай–контроль (case-control study, син.: исследование сходных случаев, ретроспективное исследование)** – исследование, которое начинается с выявления людей с изучаемым заболеванием или исходом («случай») и сходной контрольной группы без этого заболевания

или исхода («контроль»). Соотношение признака (вмешательства, воздействия или фактора риска) и изучаемого исхода оценивается путем сравнения частоты или уровня признака в группах «случая» и «контроля». Например, чтобы определить, вызывал ли талидомид врожденное уродство («случай»), группу детей с врожденным уродством («случай») можно было бы сравнить с группой детей без врожденного уродства («контроль») по соотношению числа детей, чьи матери принимали талидомид (т.е. подвергнутых действию талидомида). Исследования случай–контроль относятся к ретроспективным, так как в них используется информация о событиях, имевших место в прошлом.

**Исторический контроль** (historical control) – человек или группа людей, данные о которых были собраны раньше, чем сведения об изучаемой группе. В исследованиях с использованием исторического контроля высок риск систематической ошибки, связанный с систематическими различиями между сравниваемыми группами из-за изменения со временем риска, прогноза, медицинской помощи и т.п.

**Квазирандомизированное испытание** (quasi-randomised trial) – испытание, в котором применяется квазислучайный метод отнесения участников исследования к группам с разным лечением. По сравнению с РКИ, в которых применяется скрытое распределение участников по группам, в квазирандомизированных испытаниях больше риск систематической ошибки, связанной с отбором, так как порядок отнесения участников к той или иной группе скрыт недостаточно.

**Клиническое испытание** (clinical trial, син.: испытание лечения, исследование вмешательства) – испытание лекарства или другого вмешательства с целью оценки его эффективности и безопасности. Этот общий термин включает РКИ и контролируемые клинические испытания.

**Когортное исследование** (cohort study, син.: отслеживание, исследование заболеваемости, продольное, проспективное исследование) – наблюдационное исследование, в котором выделенную группу людей (когорту) наблюдают в течение некоторого времени и сравнивают исходы у тех, кто подвергнулся и не подвергнулся действию изучаемого вмешательства или другого фактора либо был подвергнут в разной степени. Когорты можно составить в настоящем времени и наблюдать в будущем («параллельное когортное исследование») или же выделить по архивным документам и проследить до настоящего момента («историческое когортное исследование»). Поскольку при этом не проводится случайного отнесения участников испытания к той или иной группе, следует использовать метод подбора пар или статистическую стандартизацию, чтобы сделать сравниваемые группы максимально сходными.

**Кохрейновская база данных систематических обзоров** (Cochrane Database of Systematic Reviews, CDSR) – это основной продукт Кохрейновского общества. В ней собраны все имеющиеся в настоящее время в наличии Кохрейновские обзоры, она ежеквартально пополняется новыми данными и, кроме того, содержит информацию о Кохрейновском обществе.

**Кохрейновский обзор** (Cochrane Review) – это систематизированное, отвечающее современным требованиям, краткое изложение достоверных фактов о пользе и риске вмешательств, связанных со здоровьем. Цель Кохрейновских обзоров – помощь в принятии практических решений. Обзор может называться Кохрейновским, если он включен в главную базу данных, поддерживаемую Кохрейновским обществом. Главная база данных составлена из модулей, содержащих обзоры, подготовленные проблемными группами по составлению систематических обзоров (CRGs), зарегистрированными в Кохрейновском обществе. Обзоры вводят в один из модулей, составляющих базу данных более высокого уровня, и они рецензируются редакционной коллегией проблемной группы, как описано в ее модуле. Создатели обзоров должны твердо придерживаться правил, изложенных в Кохрейновском руководстве. В тексте обзора следует дать описание конкретных методов, примененных в данном обзоре.

**Контролируемое клиническое испытание** (controlled clinical trial) – исследование, в котором проводят сравнение одной (и более) группы вмешательства с одной (и более) группой сравнения (или контрольной). В то время как не все контролируемые испытания являются рандомизированными, все рандомизированные испытания являются контролируемыми.

**Контроль** (control):

1. В клинических испытаниях, в которых проводится сравнение двух и более вмешательств, контроль – это лицо из группы сравнения, которое получает плацебо либо не получает вмешательства или обычного лечения, или иного лечения.

2. В исследованиях случай–контроль контроль – это человек из группы сравнения без изучаемого заболевания или исхода.

3. В статистике контроль означает стандартизацию или учет посторонних влияний или наблюдений.

**Метаанализ** (meta-analysis) – применение статистических методов при создании систематического обзора с целью объединения результатов исследований, включенных в обзор. Метаанализом также называют систематические обзоры, в которых используется этот статистический метод.

**Обсервационное исследование** (observational study, син.: неэкспериментальное исследование) – исследование, в котором сравнивают изменения или различия одной характеристики (например, получали больные изучаемое вмешательство или нет) с изменениями или различиями другой (других) характеристики (например, умерли они или нет) без предварительного разделения больных на группы. В таких исследованиях возможность появления систематической ошибки, связанной с отбором, больше, чем в экспериментальных рандомизированных контролируемых испытаниях.

**Описание случая** (case study, син.: случай из практики, история заболевания, описание единичного случая) – неконтролируемое обсервационное исследование вмешательства и исхода у одного человека.

**Оригинальное исследование** (primary study, син.: первичное исследование, включенное в обзор исследование) – оригинальное исследование,