Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В НЕОНАТОЛОГИИ

Учебное пособие

Архангельск
2026

УДК 615.03:616-053.3
ББК 52.81+57.30
И 32

Коллектив авторов: ***Н.А. Воробьева***, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ (Архангельск), заслуженный врач РФ; ***М.К. Хомич***, ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ (Архангельск); ***А.С. Бажан***, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ (Архангельск); ***А.А. Макарова***, к.м.н., доцент кафедры неонатологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ (Архангельск)

Рецензенты: ***А.Т. Бурбелло***, д.м.н., профессор, профессор ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова», заслуженный врач РФ (Санкт-Петербург); ***Г.А. Батищева***, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко (Воронеж); ***Г.Н. Чумакова***, д.м.н., профессор, профессор кафедры неонатологии с курсами акушерства-гинекологии и неврологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач РФ (Санкт-Петербург)

Печатается по решению редакционно-издательского совета
Северного государственного медицинского университета

И 32 **Избранные вопросы клинической фармакологии в неонатологии:** учебное пособие / Н.А. Воробьева, М.К. Хомич, А.С. Бажан, А.А. Макарова. – Архангельск: ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, 2026. – 145 с.
ISBN 978-5-91702-653-4

Учебное пособие посвящено особенностям лекарственной терапии у новорожденных, включая недоношенных детей. Рассматривается, как незрелость органов и систем младенца влияет на всасывание, распределение и выведение препаратов (фармакокинетика и фармакодинамика), обосновываются принципы выбора безопасных доз и режимов введения лекарств в критические периоды развития, отдельное значение уделяется минимизации побочных эффектов и токсических реакций.

УДК 615.03:616-053.3
ББК 52.81+57.30

ISBN 978-5-91702-653-4

© ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск)
Минздрава России, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений 5
Основы клинической фармакологии в неонатологии 7
Вопросы для самоконтроля 16
Клинические задачи 22
Особенности использования антимикробных препаратов в неонатологии 24
Вопросы для самоконтроля 31
Клинические задачи 34
Фармакотерапия вирусных инфекций у новорождённых детей 35
Вопросы для самоконтроля 44
Клинические задачи 47
Клиническая фармакология препаратов, влияющих на дыхательную систему 48
Вопросы для самоконтроля 53
Клиническая фармакология препаратов, влияющих на нервную систему 56
Вопросы для самоконтроля 74
Клиническая фармакология препаратов, влияющих на органы пищеварительной системы 77
Вопросы для самоконтроля 84
Клиническая фармакология гормональных препаратов 87
Вопросы для самоконтроля 91
Клинические задачи 94

Клиническая фармакология при критических состояниях у новорожденных.....95
Вопросы для самоконтроля.....106
Клиническая фармакология антитромботических препаратов в неонатологии.....109
Вопросы для самоконтроля.....116
Безопасность фармакотерапии в неонатологии.....118
Вопросы для самоконтроля.....125
Клинические задачи.....128
Список литературы.....129

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериального давления
АТ	антитромбин
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
АЭП	антиэпилептические препараты
ВДКН	врождённая дисфункция коры надпочечников
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПС	врожденный порок сердца
ВЧК	внутричерепное кровоизлияние
ГГТ	гамма глутамилтрансфераза
ГИЭ	гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ГЭР	гастроэзофагеальный рефлюкс
ЖК	желчные кислоты
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	искусственная вентиляция лёгких
ИПП	ингибиторы протонной помпы
ЛС	лекарственное средство
МВ	муковисцидоз
НЛР	нежелательная лекарственная реакция
НЭК	некротический энтероколит
ОАП	открытый артериальный проток
ОПН	острая почечная недостаточность
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРИТН	отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых
ПА	плазмаферез
ПЛГН	персистирующая лёгочная гипертензия новорождённых
ПФК	персистирующие фетальные коммуникации
РДС	респираторный дистресс-синдром
СВ	сердечного выброса
СЗП	свежезамороженная плазма
СПОН	синдрому полиорганной недостаточности
УДХК	урсодезоксихолиевая кислота
ЦАМФ	циклический аденозинмонофосфат

ЦИ	церебральная ишемия
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭПН	экзокринная недостаточность поджелудочной железы
ЭЭГ	электроэнцефалография
β ЛПД	бета-липопротеиды

ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В НЕОНАТОЛОГИИ

Клиническая фармакология в неонатологии является одной из наиболее сложных и ответственных областей медицины. Новорождённые, особенно недоношенные дети, существенно отличаются от детей старшего возраста и взрослых по процессам всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств. Применение большинства препаратов в неонатологии происходит в условиях ограниченной доказательной базы, частого off-label использования и высокой индивидуальной вариабельности ответа на терапию. Это требует от врача глубокого понимания принципов клинической фармакологии и постоянного мониторинга эффективности и безопасности лечения.

Основными задачами клинической фармакологии в неонатологии являются: оптимизация выбора лекарственного препарата, индивидуализация дозирования, минимизация риска нежелательных лекарственных реакций;

Анатомо-физиологическая незрелость новорождённых, особенно недоношенных, является ключевым фактором, определяющим особенности действия лекарственных средств (ЛС) в этом возрасте. Степень зрелости органов и систем напрямую зависит от гестационного возраста, при этом выделяют критические периоды внутриутробного развития, в частности 24–28 и 32–34 недели гестации, когда происходит интенсивное формирование жизненно важных функций [1].

Зрелость органов и систем. У доношенных новорождённых (≥37 недель гестации) большинство органов функционируют относительно скоординированно, тогда как у недоношенных отмечается выраженная незрелость дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, печёночной и почечной систем. Это обуславливает высокую вариабельность ответа на медикаментозную терапию [2].

Кожа и подкожная клетчатка. Тонкий роговой слой, высокая гидратация и выраженная васкуляризация кожи обуславливают значительное трансдермальное всасывание. Защитная барьерная функция снижена, что повышает риск трансдермального всасывания ЛС и развития системных эффектов даже при местном применении. Описаны случаи системной токсичности при применении местных антисептиков, кортикостероидов и местных анестетиков [3].

Таблица 1

Клинико-фармакологические различия доношенных и недоношенных новорождённых

Система	Доношенные новорождённые	Недоношенные новорождённые	Клиническое значение для фармакотерапии
ЦНС	Относительно зрелая регуляция	Высокая проницаемость ГЭБ	↑ риск нейро- и респираторной токсичности
Печень	Частичная ферментная активность	Резко сниженный метаболизм	Кумуляция ЛС, ↓ клиренс
Почки	Низкая, но нарастающая СКФ	СКФ <10–15% от взрослой	Удлинение интервалов доз
Кожа	Тонкая, уязвимая	Крайне проницаемая	Системная абсорбция при местном применении
Водно-электролитный баланс	Высокая доля ВКЖ	Крайне высокая ВКЖ	↑ Vd гидрофильных ЛС

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). pH желудочного сока в первые дни жизни достигает 6–8, перистальтика нерегулярна, активность панкреатических и кишечных ферментов снижена. Это приводит к вариабельной биодоступности пероральных антибиотиков, противосудорожных и кардиотропных средств.

Печень. Активность ферментов CYP450 и систем глюкуронирования снижена; у плода и недоношенных доминирует CYP3A7. Клинически значимо развитие токсических эффектов (классический пример – синдром «серого ребёнка» при применении хлорамфеникола) [1].

Почки. Скорость клубочковой фильтрации у доношенных составляет около 30–40% от уровня взрослого, у глубоко недоношенных – менее 10%. Канальцевая секреция и реабсорбция также незрелы, что требует коррекции доз и интервалов для аминогликозидов, ванкомицина, диуретиков [3].

Центральная нервная система. Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера и незрелость рецепторных систем усиливают чувствительность к опиоидам, бензодиазепинам и анестетикам.

Водно-электролитный баланс. Доля внеклеточной жидкости достигает 45–50% массы тела, что увеличивает объём распределения гидрофильных препаратов (аминогликозиды, β-лактамы) и требует перерасчёта нагрузочных доз [3].

Иммунная система. Дефицит IgG, незрелость комплемента и фагоцитоза повышают риск инфекций и атипичных лекарственных реакций, включая ослабленный ответ на антибактериальную терапию.

Особенности фармакокинетики в системе «мать – плацента – плод» и в неонатальном периоде.

Клинически значимые аспекты фармакокинетики лекарственных средств в перинатальном и неонатальном периоде существенно отличается от таковой у детей старшего возраста и взрослых, что требует от врача-неонатолога индивидуального подхода к выбору доз и интервалов введения.

Плацентарный перенос. Большинство ЛС проникают через плаценту путём пассивной диффузии. Клинически значимыми факторами являются низкая молекулярная масса (<500 Да), липофильность, слабая ионизация и низкое связывание с белками плазмы. Следует учитывать возможность кумуляции препаратов у плода при длительной терапии матери (опиоиды, бензодиазепины, β-блокаторы) [4].

Фармакокинетика у плода. Фетальное кровообращение, высокая доля воды в организме и крайне ограниченные возможности печёночного и почечного клиренса приводят к увеличенному объёму распределения и замедленному выведению ЛС. Возможна депозиция препаратов в тканях с последующим высвобождением после рождения.

Неонатальный период (0–28 дней).

Всасывание. Пероральное всасывание характеризуется высокой вариабельностью вследствие повышенного pH желудка, замедленного опорожнения и нерегулярной перистальтики. Парентеральные пути введения предпочтительны при необходимости точного контроля дозы. Трансдермальное введение может приводить к системной экспозиции.

Распределение. Высокая доля внеклеточной жидкости и низкая концентрация альбумина обуславливают увеличение объёма распре-

деления гидрофильных ЛС и повышение свободной (фармакологически активной) фракции препаратов, вытесняемых билирубином.

Метаболизм. Печёночный метаболизм замедлен. У новорождённых отмечается низкая активность CYP1A2, CYP2E1 и систем глюкуронирования, которая нарастает в течение первых недель жизни. Это имеет критическое значение для препаратов с узким терапевтическим окном [1].

Выведение. Почечная экскреция напрямую зависит от постконцептуального возраста. Низкая СКФ и незрелость канальцевых механизмов требуют увеличения интервалов введения и регулярной переоценки доз.

Таблица 2

Динамика фармакокинетических параметров у новорождённых

Параметр	1-я неделя жизни	2–3-я неделя	4-я неделя	Клинические последствия
Скорость клубочковой фильтрации	Крайне низкая	Постепенный рост	До 50–60%	Коррекция интервалов
Печёночный метаболизм	Минимальный	Умеренный рост	Существенное увеличение	↓ риск кумуляции
Связывание с белками	Низкое	Повышается	Приближается к детскому	Изменение свободной фракции
Объём распределения (Vd)	Максимальный	Снижается	Стабилизируется	Пересчёт нагрузочных доз

Клинические ошибки дозирования:

1. использование «педиатрических» доз без учёта гестационного возраста;
2. отсутствие пересмотра доз при достижении 2–4 недель жизни;
3. недооценка кумуляции нефро- и нейротоксичных ЛС;
4. игнорирование необходимости терапевтического лекарственного мониторинга (аминогликозиды, ванкомицин) [5].

Клинические аспекты фармакодинамического ответа.

Фармакодинамика у новорождённых определяется незрелостью рецепторных систем, изменённой передачей сигнала и ограниченными компенсаторными возможностями органов и систем. В результате терапевтический и токсический эффекты ЛС могут развиваться при существенно более низких концентрациях, чем у детей старшего возраста [6].

Рецепторная чувствительность. У новорождённых отмечается изменённая плотность и аффинность рецепторов (опиоидных, адренергических, ГАМК-ергических), а также незрелость вторичных мессенджерных систем. Это приводит к усиленному или парадоксальному ответу на стандартные дозы ЛС [7].

Ответ на лекарственные средства. Терапевтический диапазон у многих препаратов сужен. Даже минимальные отклонения дозирования могут сопровождаться развитием токсических эффектов.

Таблица 3

Фармакодинамические особенности и клинические риски у новорождённых

Группа ЛС	Фармакодинамическая особенность	Основные риски
Опиоиды	Повышенная чувствительность μ-рецепторов	Апноэ, брадикардия, гипотония
Бензодиазепины	Незрелость ГАМК-системы	Парадоксальное возбуждение, угнетение дыхания
Инотропы	Изменённая регуляция Ca^{2+}	Аритмии, лабильность АД
Антиконвульсанты	Высокая проницаемость ГЭБ	Седация, угнетение ЦНС
Диуретики	Незрелость канальцев	Электролитные нарушения

Центральная нервная система. Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера и незрелость нейрональных сетей увеличивают риск нейротоксичности. Клинически значимы угнетение дыхания, нарушение терморегуляции и изменение уровня сознания [3].

Сердечно-сосудистая система. Миокард новорождённого характеризуется ограниченной сократительной резервой и зависимостью сердечного выброса от частоты сердечных сокращений. Введение ва-

зоактивных средств может вызывать непропорциональные гемодинамические реакции.

Дыхательная система. Незрелость дыхательного центра и высокая чувствительность к депрессантам ЦНС повышают риск апноэ, особенно у недоношенных.

Эндокринные и метаболические эффекты. ЛС могут нарушать глюкозный гомеостаз и водно-солевой баланс, способствуя развитию гипо- или гипергликемии и электролитных сдвигов, что имеет особое значение в раннем неонатальном периоде.

Рациональная фармакотерапия в неонатологии направлена на достижение клинического эффекта при минимальном риске токсичности и основана на строгой индивидуализации лечения. Процессы биотрансформации лекарственных веществ в тканях новорожденного изучены еще недостаточно, также, как и элиминация их из незрелого организма. Скорость элиминации различных веществ меняется в зависимости от течения патологического процесса, наличия нарушений функции печени, почек, легких. Экскреция лекарств почками вследствие незрелости процессов клубочковой фильтрации и активной канальцевой экскреции у новорожденных значительно ограничена, особенно в первые дни жизни. Из-за замедленной элиминации лекарств печенью и почками новорожденного период полувыведения вещества из организма увеличивается. Все эти особенности фармакодинамики необходимо учитывать при лечении конкретного заболевания новорожденных и оценке риска нежелательных последствий фармакотерапии [1].

Алгоритм назначения лекарственного средства новорождённому

1. Оценка пациента: гестационный и постконцептуальный возраст, масса тела, динамика массы, клиническое состояние.

2. Оценка функций органов: почки (диурез, креатинин), печень (билирубин, АЛТ/АСТ), ЦНС и дыхание.

3. Выбор препарата: предпочтение ЛС с доказанной эффективностью и опытом применения в неонатологии.

4. Расчёт дозы: мг/кг с учётом зрелости органов и корректировкой интервалов введения.

5. Определение пути введения: преимущественно внутривенный при тяжёлом состоянии.

6. План мониторинга: клинический и лабораторный контроль, при необходимости – TDM.

7. Документирование и информированное согласие родителей.

Таблица 4

Ключевые принципы рациональной фармакотерапии

Принцип	Клиническое значение
Индивидуализация	Учитывать гестационный и постнатальный возраст
Минимальная эффективная доза	Снижение риска токсичности
Коррекция интервалов	Профилактика кумуляции
Мониторинг	Раннее выявление нежелательных лекарственных реакций (НЛР)
Ограничение полипрагмазии	↓ лекарственных взаимодействий

Дозирование. Расчёт дозы осуществляется на килограмм массы тела с обязательной коррекцией при нарушении функции почек и печени. Недопустимо механическое использование «педиатрических» схем.

Выбор пути введения. Внутривенный путь предпочтителен у критически больных новорождённых. Пероральное введение допустимо при стабильном состоянии, однако требует учёта вариабельности абсорбции.

Мониторинг терапии. Включает оценку клинического ответа, лабораторные показатели (креатинин, электролиты, билирубин, трансаминазы) и терапевтический лекарственный мониторинг для препаратов с узким терапевтическим окном.

Полипрагмазия. Следует избегать одновременного назначения большого числа препаратов, особенно с перекрывающейся токсичностью (нефро-, ототоксичность, угнетение ЦНС) [8].

Клинические «красные флаги»: отсутствие клинического эффекта при адекватной дозе; нарастание апноэ, брадикардии, судорог.

Off-label терапия в неонатологии является повседневной клинической практикой и обусловлена ограниченным числом лекарственных средств, официально зарегистрированных для применения у новорождённых, особенно у недоношенных детей. Off-label применение подразумевает использование лекарственного средства вне утверждённых инструкцией показаний по возрасту, дозе, пути введения или клиническому показанию [9].

Причины распространённости off-label терапии: отсутствие или недостаточность клинических исследований у новорождённых, этические и методологические ограничения проведения РКИ, отставание регистрационной документации от клинической практики [10].

Таблица 5

Типичные примеры off-label терапии в неонатологии

Группа ЛС	Off-label аспект	Потенциальные риски
Антибиотики	Возраст, дозы, интервалы	Нефро-, ототоксичность
Противосудорожные	Дозирование, показания	Угнетение ЦНС
Опиоиды	Показания, режимы	Апноэ, брадикардия
Диуретики	Длительность терапии	Электролитные нарушения

Алгоритм безопасного off-label назначения

1. Клиническое обоснование – отсутствие зарегистрированной альтернативы.
2. Анализ доказательной базы – Neofax, Harriet Lane, Cochrane Neonatal, национальные рекомендации.
3. Мультидисциплинарное обсуждение – при необходимости с клиническим фармакологом.
4. Минимальная эффективная доза с постепенной титрацией.
5. Информированное согласие родителей с фиксацией в документации.
6. Усиленный мониторинг эффективности и безопасности (клиника + лаборатория).

Риски off-label терапии. Ключевыми являются непредсказуемые нежелательные лекарственные реакции, лекарственные взаимодействия и отсутствие данных о долгосрочной безопасности [11].

Правовые и этические аспекты. Ответственность за off-label назначение несёт лечащий врач. Корректное документирование клинического решения и информированного согласия родителей является основным элементом правовой защиты специалиста [12].

Стратегии снижения риска

1. опора на международные доказательные источники;
2. регулярная переоценка целесообразности терапии;
3. использование зарегистрированных альтернатив при их наличии;
4. участие в клинических исследованиях.

Фармакотерапия в неонатологии требует глубокого понимания анатомо-физиологических, фармакокинетических и фармакодинамических особенностей новорождённых. Назначение лекарственных средств должно быть строго индивидуализировано, обосновано и сопровождаться постоянным мониторингом безопасности, особенно при off-label применении [13].

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. У новорождённых по сравнению со взрослыми содержание общей воды в организме:

A. Ниже
B. Такое же
C. Выше
D. Зависит только от массы тела
Правильный ответ: C

2. Основная особенность распределения жировой ткани у новорождённых:

A. Повышенное содержание подкожного жира
B. Низкое содержание жировой ткани
C. Отсутствие бурого жира
D. Высокая доля висцерального жира
Ответ: B

3. Особенность гематоэнцефалического барьера у новорождённых:

A. Полностью сформирован
B. Менее проницаем
C. Более проницаем
D. Отсутствует
Ответ: C

4. Основная характеристика функции печени у новорождённых:

A. Повышенная ферментативная активность
B. Незрелость ферментных систем
C. Полная зрелость метаболических процессов
D. Отсутствие белкового синтеза
Ответ: B

5. Клубочковая фильтрация у новорождённых:

A. Повышена

B. Снижена
C. Не отличается от взрослых
D. Отсутствует
Ответ: B

6. Особенность связывания лекарств с белками плазмы у новорождённых:
A. Усиленное связывание
B. Сниженное связывание
C. Полное отсутствие связывания
D. Не зависит от возраста
Ответ: B

7. Основная особенность кожи новорождённых:
A. Толстый роговой слой
B. Сниженная проницаемость
C. Повышенная гидратация и проницаемость
D. Полная кератинизация
Ответ: C

8. Особенность кровообращения в неонатальном периоде:
A. Полное закрытие всех фетальных шунтов
B. Сохранение фетальных коммуникаций
C. Отсутствие легочного кровотока
D. Отсутствие системного кровотока
Ответ: B

9. Основная причина повышенного риска интоксикации лекарствами у новорождённых:
A. Повышенная кислотность желудка
B. Незрелость печени и почек
C. Высокая мышечная масса
D. Низкая чувствительность рецепторов
Ответ: B

10. Внеклеточная жидкость у новорождённых:

A. Значительно меньше, чем у взрослых

B. Значительно больше, чем у взрослых

C. Такая же

D. Отсутствует

Ответ: B

11. Особенность сердечно-сосудистой системы новорождённых:

A. Высокая сократительная способность миокарда

B. Незрелость регуляции сосудистого тонуса

C. Полная автономная регуляция

D. Низкий сердечный выброс

Ответ: B

12. Основная причина повышенной чувствительности ЦНС новорождённых к лекарствам:

A. Высокая миелинизация

B. Снижение кровоснабжения мозга

C. Незрелость ГЭБ

D. Высокий уровень белков плазмы

Ответ: C

13. Главная фармакологическая особенность почек новорождённых:

A. Повышенная канальцевая секреция

B. Повышенная реабсорбция

C. Снижение фильтрации и секреции

D. Полная зрелость функции

Ответ: C

14. Основной механизм транспорта лекарств через плаценту:

A. Активный транспорт

B. Пиноцитоз

C. Пассивная диффузия

D. Фагоцитоз

Ответ: C

15. Легче всего через плаценту проходят вещества:

A. Ионизированные

B. Высокомолекулярные

C. Липофильные

D. Связанные с белками

Ответ: C

16. Фактор, уменьшающий проникновение препарата через плаценту:

A. Высокая липофильность

B. Низкая молекулярная масса

C. Высокое связывание с белками

D. Неионизированная форма

Ответ: C

17. Основная особенность всасывания препаратов у новорождённых:

A. Сниженная желудочная секреция

B. Высокая кислотность желудка

C. Отсутствие кровоснабжения кишечника

D. Полная зрелость ферментов

Ответ: A

18. Биодоступность лекарств у новорождённых может повышаться из-за:

A. Высокой кислотности желудка

B. Незрелости ферментов печени

C. Сниженного кровотока

D. Высокой активности ферментов

Ответ: B

19. Основная особенность распределения лекарств у новорождённых:

A. Малый объём распределения

B. Большой объём распределения

C. Отсутствие распределения

D. Не зависит от возраста
Ответ: B

20. Метаболизм лекарств у новорождённых:
A. Усилен
B. Снижен
C. Не отличается от взрослых
D. Отсутствует
Ответ: B

21. Основной путь выведения лекарств у новорождённых:
A. Лёгкие
B. Кожа
C. Почки
D. Кишечник
Ответ: C

22. Почечный клиренс у новорождённых:
A. Повышен
B. Снижен
C. Не изменён
D. Отсутствует
Ответ: B

23. Основной фактор накопления лекарств у новорождённых:
A. Повышенный метаболизм
B. Снижение экскреции
C. Высокая кислотность желудка
D. Усиленное связывание с белками
Ответ: B

24. Основной показатель зрелости фармакокинетики у новорождённых:
A. Масса тела
B. Гестационный возраст
C. Пол

D. Группа крови
Ответ: B

25. Плацента выполняет роль:
A. Только транспортную
B. Метаболическую и барьерную
C. Только фильтрационную
D. Только гормональную
Ответ: B

26. Основная причина пролонгации действия лекарств у новорождённых:
A. Ускоренный метаболизм
B. Замедленное выведение
C. Снижение объёма распределения
D. Высокая кислотность
Ответ: B

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Новорождённому назначен водорастворимый антибиотик в стандартной дозе для детей старшего возраста. Через некоторое время отмечено снижение эффективности лечения.

Вопросы:

С какой анатомо-физиологической особенностью это связано? Как она влияет на распределение препарата?

Ожидаемый ответ:

Высокое содержание общей воды и внеклеточной жидкости. Увеличивается объём распределения водорастворимых препаратов → требуется более высокая относительная доза.

Задача 2

Новорождённому назначен препарат, активно связывающийся с белками плазмы. Развились признаки токсического действия при стандартной дозе.

Вопросы:

Какая физиологическая особенность объясняет это? Как она влияет на фармакологический эффект?

Ожидаемый ответ:

Сниженная концентрация альбуминов и уменьшенное связывание с белками. Увеличивается свободная (активная) фракция препарата → повышается риск токсичности.

Задача 3

Беременной назначен липофильный препарат с низкой молекулярной массой. У плода обнаружена высокая концентрация препарата.

Вопросы:

Почему препарат легко проник через плаценту? Какой механизм транспорта был основным?

Ответ:

Липофильность и малая молекулярная масса. Пассивная диффузия.

Задача 4

Новорождённому вводят препарат с почечным выведением. Через несколько дней развиваются признаки кумуляции.

Вопросы:

Какая причина накопления? Какая фармакокинетическая особенность ответственна?

Ответ:

Незрелость почек. Снижение клубочковой фильтрации и канальцевой секреции

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В НЕОНАТОЛОГИИ

Большинство антибактериальных препаратов имеет нежелательные для новорожденных побочные эффекты, поэтому при их назначении необходимо строго соблюдать следующие принципы:

• проведение микробиологического мониторинга и назначение лекарства с учетом чувствительности возможного возбудителя заболевания; в первые дни лечения (до получения антибиотикограммы) применение препаратов широкого спектра действий с учетом тяжести инфекционного процесса и его локализации. В то же время при большой вероятности выделения определенного возбудителя терапию рекомендуют начинать с антибиотика узкого (направленного) действия [8];

• учет степени зрелости и возраста ребенка, индивидуальной чувствительности к препарату, наследственного анамнеза по отношению к антибиотикам;

• требуется принимать во внимание особенности фармакокинетики антибиотиков при их назначении новорождённым, а также принимать во внимание сопутствующую терапию, которая может усиливать токсичность антибиотика (например фуросемид + аминогликозиды) [14];

• выбор оптимального пути введения препарата, дозы и кратности введения; минимальная длительность курса [15];

• осторожный подход к сочетанному и последовательному использования антибиотиков, учет их синергизма и антагонизма;

• обязательное одновременное (и продолженное некоторое время спустя после отмены антибиотика) использование противогрибковых препаратов (микосист) и средств коррекции биоценоза кишечника (бифидум-бактерин, хи-лак, ферменты). Зарубежные специалисты не рекомендуют профилактическое применение антибиотиков. [8].

Суточные дозы наиболее распространенных антибиотиков (цефалоспоринового ряда, аминогликозидов, карбопенемов и др.) в зависимости от массы тела ребенка и возраста представлены в таблице 1.

Таблица 1

Суточные дозы антибиотиков (в мг/кг) и кратность введения в зависимости от массы тела ребенка

Препарат	Масса тела менее 2000 г		Масса тела более 2000 г	
	Возраст			
Ампициллин	1–7 дней	> 7 дней	1–7 дней	>7 дней
	50–100	75–150	75–150	100–200
	3 раза		3 раза	
Амикацин	15	22–30	15–20	30
	1 раз	2 раза	2 раза	2 раза
Гентамицин	5	7,5	5	7,5
	1 раз	2 раза	2 раза	2 раза
Карбенициллин	200	300	300	400
	2 раза	3 раза	3 раза	Зраза
Цефазалин (кефзол, цефамезин)	40	40	40	60
	2 раза			
Цефотаксим (клафоран)	100	150	100	150–200
	2 раза			
Меропенем, (карбопенем, меронем)	10–20			
	2 раза			
Пиперацилпин	50–100	50–100	50–100	50–100
	2 раза			
Цефтриаксон (лонгацеф, роцефин)	50	50	50	50–100
	1 раз			
Цефоперазон (цефобид)	50	75	75	100
	2 раза			
Цефуроксим (кетоцеф)	10	10	20	20
	2 раза			
Цефтазидим (фортум)	100	100	100	150
	2 раза			
Ванкомицин (ванколед)	40	40	40	40
	1 раз	2 раза		

Таблица 2

Классификация антибиотиков и особенности применения

Класс	Примеры	Особенности у новорождённых
Бета-лактамные	Ампициллин, Цефотаксим, Пиперациллин/тазобактам	Высокий объём распределения, быстрое достижение терапевтических концентраций; выведение через почки, требует коррекции у недоношенных
Аминогликозиды	Гентамицин, Амикацин	Узкий терапевтический индекс, нефро- и ототоксичность; требуется мониторинг уровней в крови
Гликопептиды	Ванкомицин	Используется при MRSA и тяжелых грамположительных инфекциях; контроль уровней критически важен
Макролиды	Эритромицин, Азитромицин	Применяются ограниченно; возможны аритмии (удлинение QT), мониторинг печени
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	Применение крайне ограничено; преимущественно для резистентной флоры
Противогрибковые	Флуконазол, Амфотерицин B	Коррекция дозы по массе и функции печени/почек; мониторинг электролитов

Следует помнить, что пероральное применение антибиотиков у новорожденных детей имеет большую опасность побочных влияний (дисбактериоз кишечника, раздражение кишечника); тем не менее, оно возможно и необходимо при лечении некоторых паразитарных инфекций (хламидиоз, микоплазмоз), требующих применения антибиотиков-макролидов и азалидов (сумамед, вильпрафен, макропен, рокситромицин, эритромицин, спирамицин). В связи со значительной распространенностью кандидоза у новорожденных в последние годы применяются новые противогрибковые антибиотики – микосист, дифлюкан, пи-мафуцин, так как к нистатину и леворину грибковая флора приобрела устойчивость. Вследствие возможного гепато-и нефротоксичного действия эти препараты у новорожденных применяются короткими курсами (3–5 приемов – 1 раз в 2–3 дня) [8].

Фармакокинетические особенности антибактериальных препаратов у новорождённых

1. Всасывание: оральные формы менее предсказуемы → чаще назначают парентерально.

2. Распределение: высокий процент воды в организме → повышенный объём распределения водорастворимых антибиотиков (аминогликозиды, β-лактамы).

3. Метаболизм и выведение: незрелая печень → замедленное метаболическое превращение некоторых препаратов (цефалоспорины, макролиды). Незрелые почки → снижение клиренса, удлинение интервалов между введениями.

4. Связывание с белками: снижение альбумина → увеличенная свободная фракция (риск токсичности).

Таблица 3

Основные показания к применению АБ

Инфекция	Эмпирическая терапия	Примечания
Неонатальный сепсис	Ампициллин + Гентамицин	Начальная терапия до получения результатов посева
Менингит	Ампициллин + Цефотаксим ± Гентамицин	Цефотаксим проникает в ЦНС; коррекция по возрасту и массе
Пневмония	Ампициллин + Гентамицин	Часто у недоношенных; возможна замена на цефалоспорины
Инфекция MRSA	Ванкомицин ± Аминогликозид	Обязательно контроль уровня препарата

Таблица 4

Бета-лактамные антибиотики

Препарат	Доношенные	Недоношенные (<32 нед)	Интервал	Особенности
Ампициллин	50–100 мг/кг/сут	25–50 мг/кг/сут	8–12 ч	IV; коррекция при почечной недостаточности
Цефотаксим	50–100 мг/кг/сут	50–75 мг/кг/сут	8–12 ч	Для лечения менингита возможна корректировка дозы
Пиперациллин/Тазобактам	80–100 мг/кг/сут	60–80 мг/кг/сут	6–8 ч	При почечной недостаточности требуется коррекция

Таблица 5

Аминогликозиды

Препарат	Доношенные	Недоношенные	Интервал	Особенности
Гентамицин	3–5 мг/кг/сут	2–4 мг/кг/сут	24–48 ч	Контроль уровня; нефро- и ототоксичность
Амикацин	15 мг/кг/сут	10–15 мг/кг/сут	24–48 ч	Используется при устойчивой флоре

Таблица 6

Гликопептиды

Препарат	Доза	Интервал	Особенности
Ванкомицин	10–15 мг/кг/сут	12–24 ч	Контроль уровней в крови, коррекция при почечной недостаточности

Таблица 7

Противогрибковые препараты

Препарат	Доношенные	Недоношенные	Интервал	Особенности
Флуконазол	6–12 мг/кг/сут	6–12 мг/кг/сут	24 ч	Контроль функции печени
Амфотерицин В	0,5–1 мг/кг	0,5–1 мг/кг	24 ч	Мониторинг электролитов и функции почек

Мониторинг эффективности и безопасности

1. Клинический контроль: температура, пульс, диурез, состояние кожи и слизистых.

2. Лабораторный контроль: уровни препаратов с узким терапевтическим индексом (гентамицин, ванкомицин).

3. Биохимия крови: креатинин, АЛТ, АСТ.

4. Анализы посевов и чувствительность микрофлоры

5. Коррекция терапии: после получения результатов посевов и при изменении клинического состояния.

Частые ошибки при назначении антибиотиков

1. Назначение стандартных доз без учёта гестационного возраста и массы тела.

2. Игнорирование снижения функции почек или печени.

3. Отсутствие мониторинга уровня препаратов с узким терапевтическим индексом.

4. Продление эмпирической терапии без подтверждённой инфекции [16].

Эмпирическая терапия включает стартовые схемы при подозрении на сепсис, менингит, пневмонию, а также учёт локального микробиологического пейзажа. Выбор препаратов: аминогликозиды (гентамицин, амикацин), цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон), карбапенемы (меропенем), ванкомицин, ампициллин, флуконазол. Дозирование: коррекция по массе тела и возрасту; мониторинг концентраций (аминогликозиды). Длительность терапии учитывает критерии деэскалации и отмены. Профилактика: селективная деконтаминация; противогрибковая профилактика у недоношенных. НЛР: нефротоксичность, ототоксичность, дисбактериоз, гипербилирубинемия.

Таблица 8

Эмпирическая терапия при подозрении на неонатальный сепсис

Препарат	Доношенные	Недоношенные (<32 нед)	Интервал введения	Особенности
Ампициллин	50–100 мг/кг/сут	25–50 мг/кг/сут	8–12 ч	IV; коррекция при почечной недостаточности
Гентамицин	3–5 мг/кг/сут	2–4 мг/кг/сут	24–48 ч	Контроль уровня в крови; нефро- и ототоксичность
Ванкомицин	10–15 мг/кг/сут	10–12 мг/кг/сут	12–24 ч	При подозрении на MRSA; мониторинг уровня

Таблица 9

Схема терапии при неонатальном менингите

Препарат	Доношенные	Недоношенные	Интервал	Особенности
Цефотаксим	50–100 мг/кг/сут	50–75 мг/кг/сут	8–12 ч	Контроль функции почек; эффективен против большинства грам-отрицательных возбудителей
Ампициллин	50–100 мг/кг/сут	25–50 мг/кг/сут	8–12 ч	IV; при подозрении на Listeria monocytogenes
Гентамицин	3–5 мг/кг/сут	2–4 мг/кг/сут	24–48 ч	Мониторинг концентрации в крови; кратковременная терапия

Таблица 10

Особенности дозировки по гестационному возрасту

Препарат	<28 нед	28–32 нед	32–37 нед	Доношенные
Ампициллин	25–50 мг/кг	30–60 мг/кг	40–80 мг/кг	50–100 мг/кг
Гентамицин	2 мг/кг	2–3 мг/кг	3–4 мг/кг	3–5 мг/кг
Ванкомицин	10 мг/кг	10–12 мг/кг	12–15 мг/кг	10–15 мг/кг

Так же необходимо учитывать интервал дозирования увеличивается у младших недоношенных детей из – за сниженного клиренса. При почечной недостаточности необходима дополнительная коррекции доз. Все препараты вводятся внутривенно (IV) с соблюдением асептики.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Основной принцип назначения антибиотиков в неонатологии:

A. Профилактическое назначение всем
B. Назначение по строгим показаниям
C. Использование только широкого спектра
D. Назначение без лабораторного подтверждения
Ответ: B

2. Наиболее частая причина назначения антибиотиков у новорождённых:

A. Вирусные инфекции
B. Сепсис и бактериальные инфекции
C. Аллергии
D. Грибковые инфекции
Ответ: B

3. Основной путь введения антибиотиков у новорождённых:

A. Пероральный
B. Внутривенный
C. Подкожный
D. Ингаляционный
Ответ: B

4. Основной фактор выбора дозы антибиотика:

A. Возраст матери
B. Масса тела и гестационный возраст
C. Цвет кожи
D. Пол ребёнка
Ответ: B

5. Особенность фармакокинетики антибиотиков у новорождённых:

A. Быстрое выведение
B. Замедленное выведение

C. Отсутствие метаболизма
D. Отсутствие распределения
Ответ: B

6. Основная опасность применения аминогликозидов у новорождённых:
A. Гепатотоксичность
B. Нефро- и ототоксичность
C. Кардиотоксичность
D. Миелотоксичность
Ответ: B

7. Основной принцип рациональной антибиотикотерапии:
A. Полипрагмазия
B. Монотерапия при возможности
C. Максимальная длительность
D. Использование всех классов
Ответ: B

8. Необходимость терапевтического мониторинга концентрации антибиотиков обусловлена:
A. Широким терапевтическим диапазоном
B. Узким терапевтическим диапазоном
C. Низкой токсичностью
D. Высокой биодоступностью
Ответ: B

9. Наиболее частая причина кумуляции антибиотиков:
A. Высокая ферментная активность
B. Незрелость почек
C. Высокий метаболизм
D. Низкое связывание с белками
Ответ: B

10. Основной риск необоснованной антибиотикотерапии:
A. Повышение иммунитета

B. Формирование резистентности
C. Улучшение микрофлоры
D. Снижение токсичности
Ответ: B

11. Основной принцип выбора стартовой терапии при сепсисе:
A. Узкий спектр
B. Эмпирическая терапия широкого спектра
C. Только пероральные препараты
D. Только местные средства
Ответ: B

12. Антибиотикотерапия должна корректироваться на основании:
A. Желания родителей
B. Результатов микробиологических исследований
C. Стоимости препарата
D. Срока беременности
Ответ: B

13. Основной фактор риска токсичности антибиотиков:
A. Высокая масса тела
B. Незрелость органов выведения
C. Высокий метаболизм
D. Низкий объём распределения
Ответ: B

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Новорождённому с подозрением на сепсис назначена комбинация антибиотиков широкого спектра. Через 5 дней получены результаты посева с чувствительностью к одному препарату.

Вопросы:

Какой принцип антибиотикотерапии следует реализовать? Почему это важно?

Ответ:

Деэскалация терапии (переход на узкий спектр). Снижение токсичности и риска резистентности.

Задача 2

Недоношенному новорождённому назначен аминогликозид. Через несколько дней выявлены признаки нефротоксичности.

Вопросы:

Какая особенность неонатального периода повышает риск токсичности? Какой метод контроля необходимо было использовать?

Ответ:

Незрелость почек и замедленное выведение. Терапевтический лекарственный мониторинг (контроль концентрации в крови).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ

Вирусные инфекции у новорождённых – серьёзная проблема, так как иммунная система ребёнка незрелая, а патогенные вирусы могут вызывать тяжёлые генерализованные и системные поражения. Фармакотерапия направлена на ингибирование репликации вируса, профилактику осложнений и поддержку органов-мишеней. Вирусные инфекции занимают значимое место в структуре заболеваемости новорождённых и характеризуются высокой частотой тяжёлых форм, генерализацией процесса и риском неблагоприятных исходов.

Среди патогенов, вызывающих тяжелые инфекционные заболевания у недоношенных новорожденных детей, одно из первых мест занимают герпесвирусы (ГВ): цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус простого герпеса (ВПГ). Клинически манифестные формы герпесвирусных инфекций (ГВИ) могут приводить к тяжелым нарушениям вплоть до гибели ребенка [17].

Однако даже при бессимптомных формах у части детей в ближайшие 1–2 года и в более поздние сроки регистрируются нарушения ЦНС, слуха, зрения, отмечается детский церебральный паралич, отставание в умственном развитии [18].

Лечение противовирусными препаратами ограниченно спектром разрешённых лекарственных средств и особенностями фармакокинетики у новорождённых.

Наиболее клинически значимыми являются:

1. врождённые вирусные инфекции (цитомегаловирусная, герпетическая, краснуха и др.);
2. неонатальный герпес;
3. вирусные гепатиты;
4. респираторные вирусные инфекции;
5. энтеровирусные инфекции.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция – инфекционное заболевание, развившееся в результате антенатальной передачи возбудителя от матери к плоду при первичном заражении беременной, реактивации ранее приобретенной инфекции во время беременности или заражении серопозитивной беременной другим штаммом цитомега-

ловируса [19]. Врожденная ЦМВИ может являться причиной пороков развития плода, анте- или интранатальной гибели плода, тяжелого генерализованного заболевания новорожденного вплоть до летального исхода, а также необратимых инвалидизирующих поражений, таких как нейросенсорная тугоухость, слепота, детский церебральный паралич, задержка нервнопсихического развития.

В ранней диагностике вирусных инфекций используются молекулярные методы (полимеразно-цепная реакция), серология и посевы для идентификации возбудителя.

Принципы фармакотерапии вирусных инфекций в неонатологии. Эмпирическая терапия возможна при высокой клинической подозрительности (например, герпетическая инфекция). Наиболее важным фактором эффективности терапии является максимально раннее начало лечения, особенно при герпесвирусных инфекциях.

Этиотропная направленность лечения.

Принцип этиотропного лечения принято считать самым эффективным в педиатрии. При вирусных инфекциях с этой целью назначают интерфероны, индукторы интерферонов и иммунокорректоры [20].

Идеально современные противовирусные препараты должны не только обладать иммуномодулирующим эффектом, но и ингибировать вирусную репликацию, стимулировать интерфероногенез, клеточный и гуморальный иммунитет, быть удобными в педиатрической практике.

Среди известных противовирусных (римантадин, рибавирин, тамифлю, виферон, гриппферон, циклоферон) и иммунотропных препаратов (гепон, анаферон, полиоксидоний и др.), широко используемых в педиатрической практике, особого внимания заслуживают Арбидол и Амиксин [21].

В неонатологии применяется ограниченный перечень противовирусных препаратов:

- с доказанной эффективностью;
- с изученной безопасностью;
- с возможностью парентерального введения.

Противовирусные препараты выбираются исходя из типа вируса: герпесвирусы, респираторные вирусы, цитомегаловирус и др. Дозировка учитывает массу, гестационный возраст, постнатальный возраст и функцию почек/печени.

Поддерживающая терапия. Симптоматическая терапия должна осуществлять поддержку дыхания, гидратацию, контроль температуры и электролитов.

Контроль безопасности: регулярный мониторинг функций почек и печени; контроль уровней препарата, если требуется терапия с узким терапевтическим индексом.

Фармакотерапия вирусных инфекций у новорождённых должна учитывать незрелость иммунной системы.

Особенности иммунного ответа новорождённых:

- низкая продукция интерферонов;
- недостаточная активность Т-клеточного иммунитета;
- ограниченная функция натуральных киллеров;
- сниженный синтез антител;
- зависимость от материнских иммуноглобулинов.

В связи с этим вирусные инфекции у новорождённых часто протекают: генерализованно, тяжело, с высокой вирусной нагрузкой, с поражением ЦНС и внутренних органов.

Лечение противовирусными препаратами прямого действия (код АТХ J05A) ведет к снижению вирусной нагрузки, но к концу шестинедельного курса терапии вирус может определяться у более чем 50 % пациентов [22]. Следует учитывать, что после отмены противовирусного препарата вирусная экскреция и виремия могут вернуться к исходному уровню [23].

Основные группы противовирусных препаратов – противогерпетические препараты

Наиболее важная группа в неонатологии, применяется при:

1. неонатальном герпесе;
2. врождённой ЦМВ-инфекции;
3. герпетическом менингоэнцефалите.

Особенности применения: вводятся преимущественно внутривенно, требуют длительных курсов терапии, необходим строгий мониторинг функции почек.

Противовирусные препараты.

Ацикловир. Механизм действия: аналог гуанозина. После фосфорилирования вирусной тимидинкиназой ингибирует вирусную ДНК-

полимеразу и прекращает репликацию ДНК. Показания: неонатальная герпетическая инфекция (HSV-1, HSV-2), внутриутробная или перинатальная передача вируса. Дозировка: 20 мг/кг/сут в 3 введения IV (т.е. 6–7 мг/кг каждые 8 часов). При почечной недостаточности – коррекция доз. Побочные эффекты: нефротоксичность, нейтропения, повышение трансаминаз. Мониторинг: функции почек и крови, контроль гидратации.

Ганцикловир / Валганцикловир. Механизм действия: ингибирование ДНК-полимеразы ЦМВ. Показания: тяжелая ЦМВИ у недоношенных или иммунокомпрометированных. Дозировка: Ганцикловир: 6 мг/кг/сут IV в 2 введения.

В России зарегистрирована таблетированная форма валганцикловира, в форме суспензии препарат не зарегистрирован в России. Валганцикловир: редко используется в неонатологии; дозировка индивидуальна. Побочные эффекты: нейтропения, тромбоцитопения, нефротоксичность. Мониторинг: CBC, функция почек.

Лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) осуществляется противовирусными препаратами прямого действия, которые до настоящего времени относятся к группе «off-label» –ганцикловир, валганцикловир. Препараты имеют серьезные побочные действия и, кроме того, в эксперименте выявлен их канцерогенный эффект и токсическое воздействие на гонады [24, 25].

В связи с высокой токсичностью применяются данные препараты по жизненным показаниям при тяжелом или среднетяжелом течении ЦМВИ после получения информированного согласия родителей.

Ганцикловир ингибирует ДНК-полимеразу ЦМВ и тем самым его репликацию. Ганцикловир применяют при жизнеугрожающем течении болезни у новорожденных и риске инвалидизации (поражения ЦНС, легких, миокарда, печени, глаза). Препарат может вызывать миелотоксический эффект с развитием тяжелой нейтропении, тромбоцитопении, обладает тератогенной, мутагенной и канцерогенной активностью. Валганцикловир (предшественник ганцикловира) является менее токсичным по сравнению с ганцикловиром.

Выявление нарастания количества копий ЦМВ на фоне лечения противовирусным препаратом прямого действия, скорее всего, будет свидетельствовать о резистентности вируса к данному препарату [25],

что наблюдается крайне редко. Достижение отрицательных результатов ПЦР в крови, слюне, моче не является непосредственной целью терапии в остром периоде клинической формы. Решение о прекращении этиотропной терапии или ее пролонгировании принимается по результатам клинико-лабораторной и инструментальной оценки динамики заболевания (по решению врачебного консилиума). Если после отмены этиотропной терапии наблюдается рецидив заболевания, она возобновляется.

Осельтамивир. Механизм действия: ингибитор нейраминидазы вируса гриппа. Показания: профилактика и лечение гриппа А и В. Дозировка: для новорождённых до 1 месяца: 3 мг/кг 2 раза в день перорально. Побочные эффекты: рвота, диарея, редкие неврологические реакции. Мониторинг: клинический, лабораторный контроль редко требуется. Увеличение числа незрелых форм нейтрофилов и снижение их фагоцитирующей способности было обусловлено как общей незрелостью иммунной системы, так и недостаточной выработкой у-ИФН.

Патогенетически обоснованной является заместительная коррекция препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения при наличии внутриутробной инфекции в тяжелой форме, предпочтительнее использовать пентаглобин, содержащий антитела всех важнейших циркулирующих классов, антитела к эндотоксину грамотрицательных бактерий, высокие титры нейтрализующих антител к ряду вирусов. В связи с угнетением интерфероногенеза, нарушением созревания Т-лимфоцитов и особенностями фагоцитоза целесообразно применение препаратов интерферона, которые кроме противовирусного эффекта, усиления цитотоксичности и активации макрофагов оказывают иммуномодулирующий эффект, участвуя в межклеточных взаимодействиях и процессах созревания и дифференцировки иммунокомпетентных клеток.

Высокая инфекционная заболеваемость новорожденных, матери которых страдают урогенитальной инфекцией, служат показанием к проведению иммунокорригирующей терапии. Использование препарата виферон в комплексной терапии урогенитальной инфекции во время беременности способствовало антенатальной иммунокоррекции у плода, проявлявшейся повышением стимулированной продук-

ции лимфоцитами γ-ИФН, с нормализацией иммунных механизмов по Th1-иммунному ответу.

Антивирусный и антипролиферативный эффекты интерферона обусловлены ингибированием процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц в инфицированной клетке и торможением размножения клеток, несущих чужеродную генетическую информацию. Система интерферона способствует элиминации чужеродной генетической информации из организма человека. Под действием интерферона увеличивается число Fc-рецепторов к иммуноглобулинам на мембранах фагоцитов, что способствует повышению эффективности фагоцитоза, распознаванию и представлению антигена и усилению цитотоксичности различных клеток иммунной системы, а также выработке цитокинов, являющихся факторами роста для различных субпопуляций лимфоцитов (например, интерлейкина-2) [26].

Применение препарата рекомбинантного ИФН-альфа-2b Генферон лайт патогенетически обосновано на разных стадиях течения ОРВИ у детей. Использование препарата Генферон лайт позволяет подобрать оптимальную дозу ИФН в зависимости от возраста и веса ребенка и избежать лишней лекарственной нагрузки [27].

Включение в состав суппозитория таурина, обладающего антиоксидантным свойством, исключает необходимость дополнительного применения витамина С, потенцирует и пролонгирует эффект ИФН, а также оказывает регулирующее действие на центральную нервную систему, что особенно важно у новорожденных и детей раннего возраста [28].

Схема 1: виферон-1 (150 000 МЕ) 2 раза в день 5 дней. Показания: положительный антенатальный прогноз внутриутробной инфекции, малые формы внутриутробной инфекции у новорожденного.

Критерии антенатального прогноза внутриутробной инфекции:

• обострение хронической или выявление острой урогенитальной инфекции у женщины в III триместре беременности;

• наличие олиго- или гидрамниона;

• отсутствие этиотропной и/или иммунокорригирующей терапии во время беременности;

• наличие признаков внутриутробного страдания плода.

Схема 2: виферон-1 (150 000 МЕ) 2 раза в день 10 дней. Показания: новорожденные группы инфекционного риска с задержкой внутриутробного развития.

Схема 3: виферон2 (500 000 МЕ) 2 раза в день 5 дней + виферон-1– 2 раза в день 5 дней. Показания: тяжелые формы инфекции вирусно-бактериальной этиологии.

Схема 4: виферон-1 (150 000 МЕ) 2 раза в день 10 дней, затем 3 раза в неделю в течение 1–3 мес. Показания: ЦМВ, ВПГ, хламидийная, уреаплазменная инфекции.

Новорожденные, не нуждающиеся в постнатальной иммунокоррекции:

• здоровые дети группы инфекционного риска после антенатальной иммунокоррекции;

• новорожденные с органными дисплазиями в отсутствие активного инфекционного процесса.

Критерии активности инфекционного процесса у новорожденных:

• положительный результат ПЦР-диагностики;

• положительный результат серологической диагностики методом парных сывороток;

• наличие специфических низкоавидных IgG;

• наличие воспалительных изменений в клиническом анализе крови [29].

Иммуноглобулины используются при: тяжёлых вирусных инфекциях, иммунодефицитных состояниях, профилактике инфекций у новорождённых высокого риска.

Особенности фармакокинетики противовирусных препаратов у новорождённых.

Всасывание – ограниченное значение (чаще используется внутривенный путь). Распределение – высокий объём распределения, хорошее проникновение в ткани, включая ЦНС. Метаболизм – замедленный вследствие незрелости ферментных систем. Выведение – преимущественно почечное, сниженный клиренс, высокий риск кумуляции.

Особенности терапии у недоношенных

• Снижение дозы или увеличение интервалов из-за незрелости почек и печени.

• Необходимость парентерального введения, так как абсорбция и моторику ЖКТ трудно предсказать.

• Поддерживающая и симптоматическая терапия

• Поддержка дыхания (ИВЛ, CPAP) при поражении лёгких.

• Контроль жидкости и электролитов, поддержка питания.

• Анальгезия и контроль температуры.

• Изоляция новорождённого при высоко контагиозных вирусных инфекциях.

Частые ошибки при фармакотерапии вирусных инфекций

• Позднее начало противовирусной терапии (особенно ацикловир при вирусе простого герпеса) → высокая смертность и осложнения.

• Игнорирование необходимости коррекции доз у недоношенных.

• Недостаточный мониторинг функции почек при применении нефротоксичных препаратов.

• Использование пероральной терапии там, где требуется парентеральная.

• Респираторно-синцитиальный вирус: паливизумаб для профилактики у групп риска.

• Гепатиты B и C: показания к противовирусной терапии; особенности у новорождённых.

• ВИЧ-инфекция: профилактика передачи от матери; схемы антиретровирусной терапии у новорождённых.

• Поддержка: иммуноглобулины, симптоматическая терапия.

Таблица 1

Дозировки противовирусных препаратов у новорождённых

Препарат	Показания в неонатологии	Дозировка	Интервал введения	Особенности и контроль
Ацикловир	Неонатальный герпес, герпетический менингоэнцефалит, генерализованная герпесная инфекция	20 мг/кг за введение	Каждые 8 часов (доношенные) / каждые 12 часов (недоношенные)	Контроль креатинина, диуреза, гидратация

Продолжение таблицы 1

Препарат	Показания в неонатологии	Дозировка	Интервал введения	Особенности и контроль
Ганцикловир	Симптомная врождённая ЦМВ-инфекция	6 мг/кг	Каждые 12 часов	Контроль ОАК, риск нейтропении
Валганцикловир	Длительная терапия ЦМВ-инфекции	16 мг/кг per os	Каждые 12 часов	Контроль крови и функции почек
Осельтамивир	Грипп у новорождённых	3 мг/кг per os	Каждые 12 часов	Коррекция дозы при почечной недостаточности
Внутривенный иммуноглобулин	Тяжёлые вирусные инфекции, иммунодефицит	400–500 мг/кг	Однократно или курсом	Контроль гемодинамики, риск перегрузки объёмом

Данные приведены в учебных, усреднённых диапазонах, применяемых в неонатальной практике.

Таблица 2

Особенности терапевтического мониторинга

Препарат	Основной мониторинг
Ацикловир	Креатинин, диурез
Ганцикловир	ОАК, нейтрофилы
Валганцикловир	ОАК, печёночные пробы
Осельтамивир	Функция почек
Иммуноглобулины	Гемодинамика, аллергические реакции

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Основной механизм действия ацикловира:
A. Ингибирование РНК-полимеразы
B. Ингибирование вирусной ДНК-полимеразы
C. Блокада протеаз
D. Стимуляция интерферона
Ответ: B

2. Основной путь выведения ацикловира:
A. Печёночный
B. Почечный
C. Лёгочный
D. Кишечный
Ответ: B

3. Основное осложнение ганцикловира:
A. Кардиотоксичность
B. Миелосупрессия
C. Гипертензия
D. Гипергликемия
Ответ: B

4. Валганцикловир является:
A. Метаболитом ацикловира
B. Пролекарством ганцикловира
C. Интерфероном
D. Иммуноглобулином
Ответ: B

5. Основной риск ацикловира:
A. Гепатотоксичность
B. Нефротоксичность
C. Кардиотоксичность
D. Ототоксичность
Ответ: B

6. Почему у недоношенных увеличивается риск кумуляции?

A. Высокий метаболизм

B. Снижение клиренса

C. Высокий объём распределения

D. Повышенное связывание с белками

Ответ: B

7. Осельтамивир применяется при:

A. ЦМВ

B. Герпесе

C. Гриппе

D. ВИЧ

Ответ: C

8. Необходимость контроля общего анализа крови особенно важна при применении:

A. Осельтамивира

B. Ганцикловира

C. Иммуноглобулинов

D. Интерферонов

Ответ: B

9. Основной фактор коррекции дозы:

A. Цвет кожи

B. Масса тела

C. Рост

D. Пол

Ответ: B

10. Главный фактор риска нефротоксичности:

A. Гидратация

B. Почечная незрелость

C. Высокий гемоглобин

D. Гипогликемия

Ответ: B

11. Терапевтический мониторинг особенно показан при:

A. Коротком курсе

B. Длительной терапии

C. Лёгкой инфекции

D. Профилактике

Ответ: B

12. Основной механизм устойчивости вирусов:

A. Повышение дозы

B. Мутации вирусной ДНК

C. Снижение иммунитета

D. Повышение клиренса

Ответ: B

13. Главный принцип клинической фармакологии в неонатологии:

A. Стандартные взрослые дозы

B. Индивидуализация терапии

C. Максимальные дозы

D. Минимальный контроль

Ответ: B

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Недоношенному новорождённому проводится терапия ацикловиром по поводу герпетического менингоэнцефалита. Через 4 дня отмечено повышение уровня креатинина.

Вопросы:

Какой фармакокинетический механизм лежит в основе осложнения? Какие меры необходимо предпринять?

Ответ:

Кумуляция препарата из-за сниженного почечного клиренса. Коррекция дозы, усиление гидратации, контроль функции почек.

Задача 2

Новорождённый с врождённой ЦМВ-инфекцией получает ганцикловир. На 10-й день терапии выявлена нейтропения.

Вопросы:

Какой механизм развития осложнения? Какой мониторинг должен проводиться при данной терапии?

Ответ:

Миелосупрессивное действие препарата. Регулярный контроль общего анализа крови.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ

Среди патологий, возникающих в раннем неонатальном периоде, наибольшее значение имеет нарушение внешнего дыхания, являющиеся одной из наиболее распространенных проблем, обусловленных специфическими анатомическими и физиологическими характеристиками дыхательной системы новорожденных.

Респираторный дистресс-синдром (РДС) играет ключевую роль в высоком уровне детской смертности в первые дни жизни младенцев. Последние десятилетия характеризуются значительным улучшением ситуации в этой сфере, что обусловлено несколькими факторами.

Во-первых, широкое распространение получили протоколы ведения детей с РДС, позволяющие своевременно диагностировать и эффективно лечить данное заболевание.

Во-вторых, важную роль сыграло внедрение в практику специализированных лечебных учреждений родовспоможения эффективных препаратов – сурфактантов, которые обеспечивают стабилизацию альвеолярной поверхности легких и предотвращают её коллабирование [30].

Сурфактант – поверхностно-активное вещество, важный фактор, предотвращающий спадение и разрушение структурных компонентов легочной ткани. [31]. Дефицит сурфактанта – наиболее частая причина развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, родившихся на сроке гестации менее 34 нед. [32, 33].

Для персонализированного подхода к проведению сурфактантной терапии ранней диагностики сурфактантной недостаточности и повышения точности показаний к терапии сурфактантом являются ультразвуковое исследование легких. Ультразвуковой метод позволяет в динамике оценивать состояние легочной ткани большое количество раз у постели больного. Для респираторного дистресс-синдрома характерны такие ультразвуковые признаки как неглубокие, преимущественно по задним полям, зоны консолидации легочной ткани [34, 35, 36].

Сурфактант является одним из первых лекарственных препаратов, разработанных для реанимационной помощи новорожденным, который Всемирная организация здравоохранения включила в список жизненно важных лекарственных средств [37].

По происхождению сурфактанты классифицируются следующим образом:

- природные сурфактанты получают из ткани легких свиней (порактант альфа) или телят (берактант, сурфактант БЛ) или лаважной жидкости телят (бовактант). Эти препараты содержат смесь фосфолипидов, белков и гликопротеинов;
- искусственно синтезированные сурфактанты: состоят преимущественно из синтетических компонентов, включая фосфатидилхолины, пальмитиновая кислота и дипалмитоилфосфатидилглицерол.

При сравнении сурфактантов природного и синтетического происхождения с начала 90-х годов прошлого века и до настоящего времени многочисленные испытания все еще показывают, что модифицированные натуральные сурфактанты превосходят синтетические по эффективности у новорожденных, снижая риск развития пневмоторакса, ужесточения параметров искусственной вентиляции легких и дальнейшего развития бронхолегочной дисплазии [38].

В терапии важен не только состав сурфактанта, но и способ его введения. Результаты последних исследований обусловили изменения в подходах к респираторной терапии, проводимой в родильном зале, и соответственно в способе доставки сурфактантной терапии.

Для глубоко недоношенных новорожденных, особенно тех, чей гестационный возраст составляет 22–24 недели, рекомендуется сочетание неинвазивной искусственной вентиляции легких и раннего введения сурфактанта методом LISA (Less Invasive Surfactant Administration). Это включает использование высокочастотной искусственной вентиляции легких с низким дыхательным объемом и эндотрахеальное введение сурфактанта в кратчайшие сроки. Раннее введение сурфактанта способствует быстрой экстубации. Использование ларингеальной маски для введения сурфактанта возможно у новорожденных с массой тела более 1000 граммов.

Недоношенным детям, рожденным на сроке гестации более 32 недель, респираторную поддержку начинают с использованием CPAP

(Continuous Positive Airway Pressure) при наличии дыхательных нарушений. Если в течение первых 10–15 минут наблюдается ухудшение состояния, проявляющееся усилением участия вспомогательной мускулатуры и необходимостью в дополнительной оксигенации с долей вдыхаемого кислорода более 50%, это свидетельствует о тяжелом течении респираторного дистресс-синдрома и требует введения экзогенного сурфактанта. В отделении реанимации детям, родившимся на сроке менее 35 недель, показано применение сурфактантной терапии при оценке по шкале Сильвермана более 3 баллов в первые 3–6 часов жизни.

Использование экзогенного сурфактанта у доношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом пока не имеет достаточных доказательств эффективности. Дыхательная недостаточность у доношенных чаще связана с качественными нарушениями сурфактанта, такими как синдром аспирации мекония, легочное кровотечение, врожденная пневмония или дыхательная недостаточность, связанная с сепсисом [39].

Разработка эффективного и безопасного синтетического сурфактанта, а также углубленный анализ генетических дефектов, влияющих на его функционирование, являются ключевыми направлениями дальнейшего прогресса в неонатологии. Перспективы будущего сурфактантной терапии заключаются в создании целевых лекарственных средств, обладающих неинвазивными методами введения, высокой биодоступностью и доказанной клинической эффективностью.

Одной из важных патологий в неонатальном периоде так же является апноэ недоношенного. Апноэ недоношенного – это пауза в дыхании, которая длится более 15-20 секунд или меньшей временной продолжительности, но связанная с брадикардией (<100 в минуту) и/или десатурацией (<85%), у ребёнка гестационного возраста (ГВ) менее 37 недель, если у него отсутствует какое-либо известное заболевание, вызывающее апноэ.

Лечение апноэ у недоношенных детей зависит от основной причины и типа апноэ. Выделяют два основных вида:

• первичное (идиопатическое), обусловленное недостаточной зрелостью центральной регуляции дыхания, и вторичное, возникающее вследствие определенных заболеваний или патологий;

• вторичное апноэ эффективно лечится путем устранения основной причины, такой как инфекции, пороки сердца, судороги или воздействие лекарств, принятых матерью во время беременности.

Первичное апноэ требует комплексного подхода, включающего как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Основные эффективные методы включают:

– постоянную подачу воздуха с положительным давлением (NCPAP);

– неинвазивную вентиляцию легких;

– искусственную вентиляцию легких;

– прием метилксантинов (кофеин, теофиллин), которые стимулируют дыхательный центр головного мозга.

Кроме того, изучаются дополнительные меры, такие как сенсорная стимуляция (“метод кожа-к-коже”), изменение положения тела, обогащение организма кислородом, коррекция анемии, профилактика желтухи, назначение противорефлюксных препаратов [40].

Наиболее распространенным лекарственным средством является кофеин, особенно цитрат кофеина. В настоящее время накоплена значительная доказательная база по эффективности и безопасности применения препарата кофеин цитрат для лечения и профилактики апноэ у недоношенных новорожденных. В условиях ожидаемой практики применение кофеина цитрата позволит сократить частоту ДЦП на 42 % , что в абсолютных значениях привело к снижению числа случаев ДЦП до 805 в целевой популяции в 2023 г., планируется до 780 и 755 случаев в 2024 и 2025 гг. соответственно [41].

Основное действие цитрата кофеина при терапии апноэ у недоношенных является его способность оказывать стимулирующее действие на центральную нервную систему (ЦНС).

Препарат имеет комплекс положительных системных эффектов, направленных на нормализацию дыхания и предупреждение остановок дыхания (апноэ):

1. повышение активности дыхательного центра головного мозга, что обеспечивает увеличение вентиляции легких;

2. снижение пороговых значений восприятия углекислого газа (гиперкапния), что повышает чувствительность организма к изменениям газового состава крови и стимулирует более активный дыхательный ответ;

3. увеличение мышечного тонуса диафрагмы, что ведет к улучшению экскурсии грудной клетки, особенно в периоды глубокого сна, характеризующиеся наибольшей частотой эпизодических остановок дыхания.

Клинические исследования подтверждают, что регулярное применение цитрата кофеина уменьшает частоту и длительность эпизодов апноэ, предотвращает развитие тяжелых сердечно-сосудистых последствий, таких как асфиксия и брадикардия, а также сокращает общее время пребывания недоношенных новорожденных в условиях отделения интенсивной терапии.

Препарат имеет несколько форм введения, что предоставляет удобство и эффективность его использования в клинической практике. Первоначально цитрат кофеина вводится внутривенно, обеспечивая быстрое достижение максимальной концентрации вещества в организме и незамедлительный терапевтический эффект. После стабилизации общего состояния пациента возможно переход на пероральный путь введения, что облегчает организацию ухода за ребенком и минимизирует риски, связанные с катетеризацией вен.

Выбор пути введения осуществляется индивидуально врачом-неонатологом с учетом конкретных особенностей состояния здоровья ребенка, наличия сопутствующей патологии и общей клинической картины:

Пациентам с нестабильной гемодинамикой, низким уровнем сатурации, резко выраженными симптомами дыхательной недостаточности рекомендован быстрый доступ к кровотоку, достигаемый путем внутривенного введения.

Детям с умеренными формами апноэ и удовлетворительными показателями жизненных функций возможен выбор перорального введения, позволяющего поддерживать постоянную дозу препарата в крови без значительных колебаний.

Подбор дозы и режима приема проводится под строгим контролем врача, регулярно оценивают динамику симптомов апноэ, общую картину кровообращения и неврологического статуса ребенка. Эффективность и безопасность цитрата кофеина делают его широко применяемым средством первой линии при лечении апноэ у недоношенных, демонстрируя хорошие результаты в профилактике серьезных жизнеугрожающих ситуаций [42, 43].

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какая патология в раннем неонатальном периоде является одной из наиболее распространённых и связана с анатомическими и физиологическими особенностями дыхательной системы новорождённых?

A. Врождённый порок сердца
B. Нарушение внешнего дыхания
C. Гипогликемия
D. Гемолитическая болезнь новорождённого
Ответ: B

2. Какое заболевание играет ключевую роль в высоком уровне детской смертности в первые дни жизни младенцев?

A. Сепсис новорождённых
B. Внутрижелудочковое кровоизлияние
C. Респираторный дистресс-синдром (РДС)
D. Некротизирующий энтероколит
Ответ: C

3. Что такое сурфактант?

A. Фермент, участвующий в метаболизме углеводов
B. Поверхностно-активное вещество, предотвращающее спадение альвеол
C. Гормон, регулирующий работу дыхательной системы
D. Белок, отвечающий за свёртываемость крови
Ответ: B

4. Какова наиболее частая причина развития респираторного дистресс-синдрома у новорождённых с низкой и экстремально низкой массой тела?

A. Внутриутробная инфекция
B. Дефицит сурфактанта у детей, родившихся на сроке менее 34 недель гестации
C. Аспирация мекония
D. Врождённая пневмония
Ответ: B

5. Какой метод диагностики позволяет в динамике оценивать состояние лёгочной ткани у новорождённых и помогает в ранней диагностике сурфактантной недостаточности?

A. Рентгенография грудной клетки

B. Компьютерная томография

C. Ультразвуковое исследование лёгких

D. Пульсоксиметрия

Ответ: C

6. Какие ультразвуковые признаки характерны для респираторного дистресс-синдрома?

A. Усиление лёгочного рисунка

B. Неглубокие зоны консолидации лёгочной ткани, преимущественно по задним полям

C. Очаговые тени в верхних долях лёгких

D. Увеличение размеров сердца

Ответ: B

7. Какие виды сурфактантов существуют по происхождению?

A. Натуральные и полусинтетические

B. Природные и искусственно синтезированные

C. Органические и неорганические

D. Эндогенные и экзогенные

Ответ: B

8. Какой метод введения сурфактанта рекомендован для глубоко недоношенных новорождённых (гестационный возраст 22–24 недели)?

A. Ингаляционное введение

B. Внутривенное введение

C. Метод LISA (Less Invasive Surfactant Administration)

D. Пероральный приём

Ответ: C

9. Что такое апноэ недоношенного? Укажите критерии диагностики.

A. Пауза в дыхании более 5 секунд без сопутствующих симптомов

B. Пауза в дыхании более 15–20 секунд или меньшей продолжительности, но связанная с брадикардией (< 100 уд./мин) и/или десатурацией (< 85 %) у ребёнка гестационного возраста менее 37 недель

C. Частые поверхностные вдохи с тахикардией

D. Затруднённое дыхание с участием вспомогательной мускулатуры

Ответ: B

10. Какое лекарственное средство является наиболее распространённым для лечения и профилактики апноэ у недоношенных новорождённых?

A. Адреналин

B. Доксапрам

C. Кофеин цитрат

D. Теофиллин в высоких дозах

Ответ: C

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Перинатальные поражения нервной системы у новорожденных представляют собой группу патологии головного, спинного мозга и периферических нервов, обусловленных воздействием повреждающих факторов с 22 недели гестации до 7 суток жизни после рождения. Последствия перинатальных повреждений занимают до 60–70 % в структуре ранней детской инвалидности, причем наиболее часто подобные нарушения выявляются у преждевременно рожденных детей.

Согласно классификации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, перинатальные поражения нервной системы у новорожденных подразделяются на следующие виды в зависимости от причин и ведущего патогенетического механизма повреждения: гипоксические, геморрагические, травматические, токсико-метаболические, инфекционные [44, 45].

Гипоксические поражения нервной системы возникают вследствие недостаточного поступления кислорода в ткани головного мозга – как по причине гипоксемии (снижение содержания кислорода в артериальной крови), так и в следствие ишемии (снижения мозгового кровотока). Перинатальные факторы обуславливают до 70–80 % детской инвалидности, среди которых 40–50 % относятся к гипоксически-ишемические поражения головного мозга. Это наиболее распространенный вид перинатальной патологии нервной системы.

Основные причины перинатальной гипоксии-ишемии включают:

- внутриутробную гипоксию (обусловленную нарушениями маточно-плацентарного кровотока/фетоплацентарного кровотока или инфекционными заболеваниями матери, определяющие антенатальное гипоксически-ишемическое поражение);
- интра- и постнатальные состояния: асфиксия, респираторный дистресс-синдром (РДС), приступы апноэ, врожденную пневмонию, аспирационный синдром, врожденный/неонатальный сепсис;
- врожденные пороки сердца (ВПС), гемодинамически значимый открытый артериальный проток (ОАП), персистирующие фетальные коммуникации (ПФК);

• постнатальные нарушения системной гемодинамики с резким падением артериального давления и снижением церебральной перфузии.

В группе гипоксически-ишемических заболеваний выделяют:

• Асфиксию при рождении – синдром, проявляющийся отсутствием эффективного газообмена в легких стразу после рождения и неспособностью дышать при сохранении сердцебиения и/или других признаков живорожденности (пульсация пуповины, спонтанное движение мышц).

• Тяжелую асфиксию при рождении – состояние с низкой оценкой по шкале Апгар и комплексом клинико-лабораторных признаков нарушения состояния новорождённого.

• Гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ) – поражение головного мозга, развивающееся в первые часы жизни вследствие асфиксии при рождении и проявляющуюся комплексом неврологических нарушений различной степени тяжести.

• Церебральную ишемию (ЦИ) – состояние, возникающее вследствие причин, вызывающих ишемию мозга (сепсис, шок, ГИЭ, респираторный дистресс-синдром и др.). Диагноз устанавливается после завершения раннего неонатального периода на основании данных нейровизуализации, уточняющих характер и степень структурного поражения головного мозга [44, 45].

В основе терапевтической стратегии ведения детей с ГИЭ предусматривается комплексный подход, направленный на стабилизацию витальных функций, коррекцию метаболического и коагуляционного статуса, реализацию нейропротективных и противосудорожных мероприятий, а также борьбу с отеком головного мозга. Эффективность реализации данных мер обусловливает клинический исход и определяет неврологический прогноз заболевания.

1. Управляемая гипотермия.

Нейропротективное действие терапевтической гипотермии обусловлено снижением температуры тела, которое приводит к замедлению метаболический процессов в клетках мозговой паренхимы и уменьшению церебрального кровотока. Замедление обмена веществ снижает потребность клеток в АТФ, что сопровождается уменьше-

нием концентрации лактата и ионов Н+ в плазме крови. Кроме того, снижается интенсивность функциональной гиперемии, что минимизирует риск реперфузионного осложнения. Своевременная гипотермия не только ограничивает масштабы гипоксически-ишемического повреждения мозговой ткани, но и влияет на процессы нейрогенеза и апоптоза.

Протокол проведения включает в себя:

• поддержание целевой ректальной температуры на уровне 33,5 °С в течение 72 часов;

• последующее постепенное согревание со скоростью не более 0,5 °С/ч до достижения 37 °С;

• длительность фазы согревания при стабильном состоянии ребенка – 7–9 ч.

Во время проведения управляемой гипотермии осуществляется непрерывный мониторинг клинических и лабораторно-инструментальных показателей для оценки прогноза неврологического исхода.

2. Коррекция метаболических и дыхательных нарушений.

Перинатальная асфиксия приводит к гипоксической гибели клеток, что вызывает полиорганное повреждение с преимущественным поражением центральной нервной системы, а также печени и почек.

На клеточном уровне гипоксичеки-ишемическое поражение печени запускает каскад биохимический реакций приводящих к активации процессов апоптоза и снижению функционального состояния печени, данные процессы угнетают активность ферментов цикла мочевины.

Гипоксический стресс стимулирует катаболические процессы, что ведет к избыточному образованию аммиака. В результате у детей с перинатальной асфиксией возникает не только прямое гипоксическое повреждение нейронов головного мозга, но и риск вторичного токсико-метаболического поражения нервных клеток. Клинические данные показывают, что гипераммониемия (уровень аммиака (>150 мкг/дл.) регистрируется более чем у 20 % детей с асфиксией. Данное состояние проявляется синдромом угнетения ЦНС, вплоть до комы.

Гипераммониемия и асфиксия выступают как взаимоотягощающие факторы, существенно ухудшающее прогноз при гипоксически-ишемической энцефалопатии. Поэтому определение концентрации

аммиака в плазме крови у детей, перенесших асфиксию, имеет ключевое прогностическое значение.

Терапевтическая тактика требует непрерывного мониторинга аммиака, готовности к началу симптоматического лечения: снижения белковой нагрузки, проведение инфузионной терапии раствором декстрозы (глюкозы), исключения препаратов вольпроевой кислоты из схемы терапии.

3. Терапия неонатальных судорог.

4. Медикаментозная нейропротективная терапия.

Согласно результатам ряда клинических исследований, комбинированное применение терапевтической гипотермии и препаратов эритропоэтина демонстрируют положительный эффект у пациентов с ГИЭ II степени. В качестве одной из рекомендованных схем терапии предлагается внутривенное введение эритропоэтина в дозе 100 ЕД/кг на 1, 2, 3, 5 и 7 день. При этом следует учитывать, что в настоящее время использование эритропоэтина при ГИЭ относиться к категории off-label.

Мелатонин представляет собой еще один препарат с широким спектром нейропротективного действия, которое реализуется через антиапоптические, антиоксидантные и противовоспалительные механизмы. В ходе клинический исследований с участием 45 новорожденных была подтверждена эффективность высоких доз мелатонина при его пероральном приеме на фоне проводимой терапевтической гипотермии. Схема применения: 10 мг/кг ежедневно в течение 5 дней. В настоящее время отсутствуют данные о нейропротективном эффекте мелатонина у доношенных новорожденных без проведения гипотермии. Существенным ограничением для использования препарата в первые часы жизни, является отсутствие парентеральной формы мелатонина.

Пилотные зарубежные исследования демонстрируют перспективность применения топирамата в комбинации с терапевтической гипотермией. Установлено, что использование топирамата на фоне гипотермии характеризуется благоприятным профилем безопасности. Помимо выраженного антиконвульсантного действия топирамат

проявляет комплекс нейропротективных эффектов: подавляет глутамат-индуцированный стресс, уменьшает нейрональное воспаление, блокирует процессы свободнорадикального повреждения, ингибирует апоптоз. Рекомендуемая схема применения: начальная фаза (1–3–и стуки жизни): 10 мг/кг/сут. однократно через назогастральный зонд; поддерживающая фаза: 3–5 мг/кг/сут., разделенная на 2 приема.

В настоящее время завершается плацебо-контролируемое клиническое исследование (NCT01765218, Topiramate in Neonates Receiving Whole Body Cooling for Hypoxic Ischemic Encephalopathy), результаты которого позволят сформировать выводы о доказательной клинической эффективности топирамата при данной патологии.

5. Мониторинг и коррекция электролитных нарушений.

Новорожденные с ГИЭ требуют систематического контроля электролитного состава крови. При обнаружении отклонений проводится целенаправленная коррекция выявленных нарушений.

Особое внимание уделяется уровню магния (Mg). Рутинное профилактическое назначение препаратов магния не рекомендовано. Однако гипомагниемия способна ухудшить прогноз, поэтому необходимо контролировать уровень Mg в первые 3 дня жизни (норма: 0,66–1,1 ммоль/л), особенно у новорожденных на терапевтической гипотермии. Повышение уровня магния сопровождается регулярным лабораторным контролем. Следует учитывать риск развития гипермагниемии при длительной терапии магнием, что может привести к затяжному течению синдрома угнетения ЦНС.

6. Профилактика и лечение отечного синдрома.

В случаях возникновения отечного синдрома и снижения диуреза рекомендуется применение петлевого диуретика фуросемида. Рекомендованная доза: 1–2 мг/кг в сутки. Терапия проводится под контролем диуреза и электролитов [44, 45].

Геморрагические поражения мозга у новорождённых (внутричерепные кровоизлияния (ВЧК)). Внутричерепные кровоизлияния – это патологическое скопление крови в структурах головного мозга или его оболочках, несет серьезную угрозу здоровью новорожденных. Оно способно привести к летальному исходу на ранних этапах жизни

либо вызвать неврологические нарушения как сразу после возникновения или в отдаленных периодах.

Статистика показывает, что распространенность ВЧК у новорожденных составляет 2, 5–19,5 % – по разным оценкам. При этом гестационный возраст напрямую влияет на вероятность развития и характер течения патологии.

Этиология ВЧК у доношенных новорожденных носит многофакторный характер. Ведущим этиологическим фактором являются интранатальные травматические повреждения головного мозга, а также перинатальная асфиксия [46]. Классификация внутричерепных кровоизлияний у доношенных новорожденных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Классификация ВЧК у доношенных новорожденных (Volpell, 2008)

Вид кровоизлияния	Определение	Распространенность
Эпидуральное	Скопление крови между костями черепа и твердой мозговой оболочкой	Редко
Субдуральное	Скопление крови между твердой мозговой оболочкой и арахноидальной оболочками	Часто
Субарахноидальное	Скопление крови между арахноидальной и мягкой мозговой оболочками	Часто
Внутрижелудочковые Кровоизлияние	Скопление крови в желудочках головного мозга	Редко
Паренхиматозное кровоизлияние	Скопление крови в супратенториальных отделах паренхимы головного мозга	Редко
Кровоизлияния в мозжечок	Скопление крови в черве (чаще) и/или гемисферах мозжечка	Редко

Этиология ВЧК у недоношенных новорожденных обусловлена комплексом факторов. Ведущими причинами развития патологии выступают анатомо-физиологические особенности строения головного мозга и гипоксически-ишемические повреждения. При этом особен-

ности строения сосудов у недоношенного ребенка занимают ключевое место в современном представление о патогенезе ВЧК.

В структуре внутричерепных кровоизлияний у недоношенных детей особое место занимают внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК). Патогенез данного состояния многофакторный и обусловлен совокупностью следующих механизмов: хрупкостью сосудов герминативного матрикса, повышенной фибринолитической активностью зародышевого матрикса, отсутствием ауторегуляции и флюктуацией мозгового кровотока, колебаниями венозного давления, нарушением в системе гемокоагуляции, а также генетическими факторами. При этом наиболее значимым независимым фактором риска развития ВЖК выступает гестационный возраст [47, 48].

Вероятность и тяжесть ВЖК обратно пропорциональны гестационному возрасту и массе тела при рождении. Так, среди выживших детей, рожденных на 24 неделе гестации, тяжелые формы ВЖК регистрируются в 10-25% случаев, тогда как у рожденных после 28 недели – мене чем в 5%. У доношенных новорожденных частота ВЖК существенно ниже и составляет 3,5-5% [49]. Постгеморрагическая гидроцефалия развивается примерно у 25% детей с ВЖК. Классификация ВЖК, предложенная Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины, приведена в таблице 2.

Таблица 2

Классификация внутрижелудочковых кровоизлияний Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины 2000 год

Классификация ВЖК	Тип ВЖК
ВЖК 1	Субэпендимальное кровоизлияние
ВЖК 2	Субэпендимальное кровоизлияние в сочетании с ВЖК
ВЖК 3	ВЖК в сочетании с паренхиматозным

Консервативное лечение ВЧК.

1. Адекватное проведение респираторной и инфузионной терапии. В ходе терапии необходимо поддерживать следующие показатели газового состава капиллярной крови: парциальное давление кислорода в диапазоне 60–70 мм рт.ст., углекислого газа в пределах

35-40 мм рт.ст. Поддержание адекватного церебрального кровотока зависит от нормализации системного артериального давления. Инфузионная терапия требует регулярного мониторинга диуреза, а также своевременной коррекции электролитных нарушений и уровня глюкозы. При развитии системной гипотензии лечебная тактика включает комплекс следующих мер: восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК), использование вазопрессорных средств для стабилизации сосудистого тонуса, введение полусинтетических стероидных препаратов, таких как гидрокортизон и дексаметазон.

2. При ВЧК в первые 1–2 суток жизни существует риск развития отека мозга. С целью коррекции данного состояния рекомендуются следующие меры: приподнять головной конец кювеза на высоту 10–15 см для оптимизации венозного оттока, внутривенное введение фуросемида в дозе 1–2 мг/кг – допускается не ранее, чем через 36 часов после рождения, проведение гипервентиляции для снижения внутричерепного давления.

3. При прогрессирующем гидроцефальном синдроме в острый период применяют: диуретики, гипервентиляцию, хирургические методы лечения.

4. В случае развития судорог назначается противоэпилептическая терапия (см. раздел «Неонатальные судороги»).

5. Дефицит факторов свертывания крови требует проведения заместительной терапии и введением соответствующих факторов. В случае с витамин К-зависимым нарушением процесса коагуляции первоочередным методом лечения является назначение витамина К в форме фитоменадиона. Способ введения- внутримышечный или внутривенный, доза зависит от массы тела ребенка. Для доношенных и недоношенных новорожденных с массой тела 2500 гр. и более – 1 мг (0,1 мл); недоношенным новорожденным с массой тела менее 2500 гр. – 0,4 мг/кг (0,04 мл/кг). Если фитоменадион отсутствует, альтернативой может служит менадиона натрия бисульфит. Его назначают в дозе 1–1,5 мг/кг в сутки (0,1–0,15 мл/кг в сутки), с ограничением максимальной суточной дозы до 4 мг. Повышенные дозы витамина К могут быть обоснованы у детей, имеющих дефицит факторов свертывания, который развился вследствие приема матерью определенных лекарственных средств.

6. Для снижения тяжести ВЧК вводят свежезамороженную плазму. Этамзилат (ингибитор простациклина) применяют в дозе 12,5 мг/кг (0,1 мл/кг) каждые 6 часов в течение 4 дней. Препарат улучшает адгезию и агрегацию тромбоцитов.

7. Контроль и поддержание оптимального температурного режима в процессе выхаживания недоношенных новорожденных [46, 50].

Неонатальные судороги – приступы, развивающиеся в первые 28 дней жизни у доношенных новорожденных и до 44-й недели гестации у детей, рожденных раньше срока [51].

При подозрении на судороги у недоношенных новорожденных как можно скорее исключают гипогликемию, электролитные расстройства (гипокальциемия, гипомагниемия), инфекционные заболевания.

При развернутой клинической картине судорог или подтверждении их по данным ЭЭГ необходимо скорейшее введение нагрузочной дозы антиэпилептического препарата (АЭП).

Фенобарбитал, являющийся АЭП первой линии, был впервые внедрён в клиническую практику в 1912 году и до сих пор сохраняет значимую роль в терапии судорожных состояний. Согласно современным терапевтическим протоколам, для быстрого купирования приступов применяется нагрузочная доза 20 мг/кг массы тела, вводимая внутривенно; в дальнейшем переходят на поддерживающую терапию в дозе 3–4 мг/кг при пероральном приёме. Нормативные показатели концентрации препарата в плазме крови не должны превышать 40 мкг/мл, однако в случаях рефрактерных судорог у детей допускается повышение дозы на 5–10 мг/кг до достижения клинического эффекта – при этом уровень фенобарбитала в плазме может возрастать до 100 мкг/мл [52].

Метаболизм фенобарбитала осуществляется преимущественно в печени при участии изоферментов системы цитохрома P450, где ключевую роль играет CYP2C9, а второстепенную – CYP2C19 и CYP2E1. Около 20 % введённой дозы экскретируется почками в неизменённом виде, что важно учитывать при нарушении функции выведения. Период полувыведения препарата демонстрирует выраженную возрастную вариабельность: у взрослых он составляет в среднем 100 часов, у доношенных новорождённых увеличивается до 103 часов, а у недоношенных детей достигает 141 часа [53, 54, 55].

Данная особенность фармакокинетики обусловливает необходимость тщательного титрования доз и мониторинга плазменной концентрации препарата у новорождённых, особенно при длительной терапии. В современных клинических рекомендациях фенобарбитал остаётся препаратом выбора для стартовой терапии неонатальных судорог, хотя его применение требует учёта потенциальных лекарственных взаимодействий (ввиду индукции ферментов печени) и побочных эффектов, включая седацию и влияние на когнитивное развитие при длительном использовании.

В клинической практике наблюдается различие в подходах к терапии: неонатологи при неэффективности фенобарбитала чаще увеличивают его дозу, тогда как детские неврологи предпочитают переходить на другие АЭП – фенитоин, леветирацетам, бензодиазепины, топирамат или лидокаин (при этом топирамат и лидокаин назначаются менее чем 5 % пациентов).

Анализируя данные, можно сделать вывод о том, что фенобарбитал остается стандартным препаратом первой линии для лечения неонатальных судорог. При отсутствии эффективности терапии первой линии препараты второй линии, включающие бензодиазепины, фенитоин, топирамат, леветирацетам, могут быть рекомендованы врачебным консилиумом с учетом тщательной оценки потенциальной эффективности и возможного риска развития нежелательных явлений в каждом конкретном клиническом случае.

Фенитоин применяется как препарат второй линии при лечении судорог у новорождённых в случае недостаточной эффективности фенобарбитала. Его противосудорожное действие обусловлено снижением внутриклеточной концентрации ионов натрия и кальция, стабилизацией нейрональных мембран и ограничением распространения патологического возбуждения. Нагрузочная доза фенитоина составляет 15–20 мг/кг (допускается дополнительное введение 10 мг/кг), а поддерживающая – 3–5 мг/кг в сутки, разделённая на 2–4 приёма; при внутривенном введении нагрузочная доза может достигать 20 мг/кг (вводится в течение 30 минут), а поддерживающая – 5 мг/кг в сутки. Через час после нагрузочной дозы терапевтическая концентрация препарата в сыворотке крови достигает 10–20 мкг/мл, а оптимальный контроль судорог обеспечивается при концентрации 2,5–3,0 мкг/мл.

Эффективность монотерапии фенитоином у новорождённых составляет 43–45 %, что сопоставимо с действием фенобарбитала; при замене стартового препарата на фенитоин (или наоборот) уровень контроля над судорогами возрастает до 57–62 %. Вместе с тем применение высоких доз (≥50 мг/кг) сопряжено с риском апоптоза и нарушения синаптогенеза в развивающемся мозге, а также с проаритмогенным эффектом.

К ограничениям использования фенитоина относятся плохая энтеральная биодоступность и нелинейная фармакокинетика, затрудняющие точное дозирование и мониторинг терапии. В ряде стран в качестве альтернативы предпочитают фосфенитоин – эфир фенитоина для внутривенного введения, лишённый ряда недостатков оригинального препарата, однако в России этот препарат не зарегистрирован [52, 56, 57].

Бензодиазепины (мидазолам, лоразепам, клоназепам) оказывают противосудорожное действие за счёт усиления проводимости ГАМКА – рецепторов, что повышает тормозной эффект в центральной нервной системе. Среди них мидазолам отличается большей липофильностью по сравнению с лоразепамом, благодаря чему быстрее проникает через гематоэнцефалический барьер и обеспечивает более оперативное наступление эффекта [58].

Режимы дозирования, следующие:

• мидазолам: нагрузочная доза – 0,05 мг/кг внутривенно в течение 10 минут; поддерживающая – 0,15 мг/кг/ч в виде продлённой инфузии, с возможным постепенным увеличением на 0,05 мг/кг/ч до максимальной дозы 0,5 мг/кг/ч;

• лоразепам: нагрузочная доза – 0,05–0,10 мг/кг внутривенно за 2–5 минут, допускается повторное введение до максимальной дозы 0,15 мг/кг;

• клоназепам: нагрузочная доза – 0,01 мг/кг внутривенно; поддерживающая – 0,01 мг/кг 3–5 раз [52].

Эффективность бензодиазепинов у новорождённых варьирует. Так, в одном из исследований мидазолам показал результативность на уровне 12,7 % при использовании в качестве препарата второй линии, а в другом – 23 % у новорождённых с рефрактерными к фе-

нобарбиталу судорогами. Отдельные работы демонстрируют, что контроль над судорогами удавалось достичь лишь при повышении дозы мидазолама до 0,6 мг/кг/ч. В исследованиях с более высокими нагрузочными дозами (0,15 мг/кг) и последующей инфузией (с постепенным наращиванием скорости введения) положительный ответ наблюдался у всех младенцев в течение 2 часов при условии сохранения не более двух приступов в час длительностью менее 30 секунд [56].

При этом применение бензодиазепинов сопряжено с существенными рисками. Они способны угнетать дыхательный и сосудодвигательный центры, что чревато развитием дыхательной недостаточности (особенно в отделениях без возможности проведения ИВЛ) и гипотензии, ведущей к гипоперфузии мозговой ткани. Кроме того, экспериментальные данные указывают на потенциальную нейротоксичность: мидазолам и диазепам провоцируют апоптотическую нейродегенерацию у новорождённых крыс.

Важно отметить, что мониторинг терапевтической концентрации бензодиазепинов у недоношенных новорождённых не проводился. Также не рекомендуется использовать мидазолам для седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии из-за риска увеличения продолжительности госпитализации, роста смертности и неблагоприятного краткосрочного неврологического исхода. В клинической практике бензодиазепины, в частности мидазолам, следует применять исключительно при рефрактерных неонатальных судорогах [59].

Лидокаин применяется как противосудорожный препарат (в том числе у новорождённых с 1970 года) и демонстрирует высокую эффективность – 75–92 % – при рефрактерных к стандартной терапии судорогах. Его механизм действия заключается в блокировании натриевых каналов, что предотвращает деполяризацию глутаматергических рецепторов. В организме лидокаин метаболизируется с участием цитохрома Р450 с образованием двух активных метаболитов (глицинексилидида и моноэтилглицинексилидида), оказывающих противосудорожное действие; выводится преимущественно печенью и почками [56].

Режим дозирования для недоношенных новорождённых предусматривает:

- нагрузочную дозу – 2 мг/кг внутривенно в течение 10 минут [52];

• поддерживающую инфузию: сначала 5–7 мг/кг/ч в течение 4 часов, затем 2,5–3,5 мг/кг/ч в течение 6–12 часов, далее 1,25–1,75 мг/кг/ч в течение 12 часов [56].

Оптимальная концентрация лидокаина в плазме составляет 9 мг/л; превышение этого уровня повышает риск кардиотоксичности. При более длительном введении возможно накопление лидокаина и его метаболитов, что может спровоцировать рецидив судорожной активности.

По эффективности лидокаин сопоставим с мидазоламом при использовании в качестве препарата второй линии после фенобарбитала, причём он показывает лучшие результаты у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Однако его применение имеет существенные ограничения: лидокаин не рекомендуется назначать пациентам с врождёнными пороками сердца, а также сочетать с фенитоином из-за повышенного риска проаритмогенного действия [52, 56].

Леветирацетам – противосудорожный препарат, отличающийся особым фармакокинетическим профилем: он не связывается с плазменными белками, а его метаболизм не зависит от системы цитохрома CYP P450. Примерно две трети дозы выводятся почками в неизменённом виде, около трети гидролизуется до неактивных метаболитов, которые также элиминируются через почки.

Фармакокинетические параметры препарата:

• средний объём распределения – 0,89 л/кг;

• клиренс – 1,21 мл/мин/кг;

• период полувыведения – 8,9 ч (у новорождённых и недоношенных может быть увеличен из-за функциональной незрелости почек);

• пик концентрации в сыворотке через 1 час после введения – 14,8–91,9 мг/л (медиана – 39,8 мг/л) при нагрузочной дозе 14,4–39,9 мг/кг.

• Согласно рекомендациям большинства авторов, оптимальная схема следующая:

• нагрузочная доза – 40–50 мг/кг внутривенно;

• поддерживающая доза – 20–25 мг/кг каждые 12 часов либо 30 мг/кг/сутки в 2–3 приёма.

В отдельных исследованиях обоснована схема с поддерживающей дозой 10 мг/кг каждые 8 часов, позволяющая достичь устойчивой ми-

нимальной концентрации в плазме: 20 мкг/мл в первые 3 дня и 10 мкг/мл к концу первой недели лечения [52, 56].

Эффективность леветирацетама у новорождённых оценивается неоднозначно: в ряде исследований показан диапазон 57–100 %, в рандомизированном исследовании эффективность составила не более 28,3 % [56].

Есть клинические описания случаев успешного применения препарата: например, у доношенного новорождённого (42 недели гестации) с рефрактерными судорогами после неэффективного лечения фенобарбиталом и фенитоином введение леветирацетама в дозе 60 мг/кг per os привело к прекращению судорог в течение 17 минут (по клиническим данным и ЭЭГ). В дальнейшем ребёнок получал поддерживающую дозу 30 мг/кг/сутки. У недоношенного новорождённого (26 недель гестации) с судорогами, начавшимися на 5-й день жизни, применение леветирацетама в дозе 30 мг/кг/сутки в течение первой недели обеспечило концентрацию препарата 11 мг/л; монотерапия до 1 года привела к купированию приступов и нормализации ЭЭГ [52, 60].

Среди возможных побочных эффектов отмечают умеренную лейкопению, снижение уровня тромбоцитов и гемоглобина. При этом в литературе крайне мало данных о фармакокинетике леветирацетама у новорождённых, а специальные исследования у недоношенных не проводились.

Вальпроат (вальпроевая кислота) – противосудорожный препарат, который метаболизируется в печени при участии цитохрома Р450 и характеризуется высоким сродством к плазменным белкам. Его применяют с нагрузочной дозой 20–30 мг/кг, далее переходят на поддерживающую – 30 мг/кг в сутки, разделённую на 2 приёма.

Однако использование вальпроата существенно ограничено из-за ряда серьёзных побочных эффектов и особенностей фармакокинетики:

- препарат обладает гепатотоксичностью и может вызывать гипераммониемию;
- категорически противопоказан при митохондриальных нарушениях;
- у детей до 1 года фармакокинетика непредсказуема, что делает его применение рискованным;
- концентрация в плазме у новорождённых изучена недостаточно.

Эффективность вальпроата повышается при комбинации с топираматом – такая схема показывает лучшие результаты в контроле резистентных судорог у новорождённых по сравнению с комбинацией лидокаина и бензодиазепинов.

Дозирование вальпроата должно учитывать генотип CYP2C9:

• при нормальной экспрессии (генотип CYP2C9*1/*1) применяют дозу 30–40 мг/кг;

• при гетерозиготных генотипах (CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*1/*3) или низкой экспрессии CYP2C9 – 10–20 мг/кг;

• при высокой экспрессии CYP2C9 (тот же генотип CYP2C9*1/*1) – более 40 мг/кг.

Особую осторожность требуется соблюдать при одновременном назначении вальпроата с карбапенемами (меропенемом, имипенемом/циластатином, эртапенемом, дорипенемом): эти антибиотики снижают концентрацию вальпроата в плазме примерно на 60 % в течение 24 часов, что ухудшает контроль над судорогами. Эртапенем и меропенем оказывают более выраженное влияние, чем имипенем/циластатин. В таких случаях необходимо либо увеличить дозу вальпроата, либо заменить его на другой АЭП. Если совместное применение неизбежно, обязателен мониторинг концентрации вальпроата в плазме.

Кроме того, вальпроат взаимодействует и с другими АЭП:

• индуцирует метаболизм фенитоина и фенобарбитала, снижая концентрацию и эффективность субстратов соответствующих ферментов (тиагабина, вальпроата, ламотриджина, топирамата);

• ингибирует цитохром Р450, повышая концентрацию ламотриджина и фенобарбитала в плазме;

• имеет минимальное взаимодействие с габапентином и леветирацетамом, однако применение габапентина у детей младше 3 лет при резистентной эпилепсии ограничено.

Таким образом, назначение вальпроата в неонатологии требует индивидуального подхода с учётом генотипа, возраста, сопутствующей терапии и риска нежелательных реакций. Препарат не является средством первого выбора для лечения неонатальных судорог, а его использование оправдано лишь в определённых клинических ситуациях при тщательном мониторинге [52].

Карбамазепин – антиэпилептический препарат, действие которого основано на блокировании потенциалзависимых натриевых каналов.

Благодаря этому он стабилизирует мембраны нейронов; подавляет возникновение патологических разрядов нейронов; препятствует формированию натрий-зависимых потенциалов действия в деполяризованных нейрона снижает синаптическое проведение нервных импульсов уменьшает высвобождение глутамата – возбуждающего нейромедиатора.

Режим дозирования карбамазепина строго регламентирован:

- нагрузочная доза составляет 10 мг/кг;
- поддерживающая доза – 5–7 мг/кг, которую вводят каждые 8 часов;
- начало поддерживающей терапии – через 24 часа после введения нагрузочной дозы.

Таким образом, карбамазепин оказывает комплексное противосудорожное действие за счёт влияния на ионную проводимость и нейротрансмиссию, а его дозирование требует чёткого соблюдения временных интервалов и дозировок для достижения терапевтического эффекта и минимизации рисков [52, 56].

Топирамат – антиэпилептический препарат, чей механизм действия до конца не изучен. Известно, что он блокирует натриевые каналы глутаматергических нейронов, предотвращая их деполяризацию, а также выступает агонистом ГАМКА-рецепторов, благодаря чему усиливает тормозящие сигналы в центральной нервной системе. Выводится препарат преимущественно почками. В промышленной форме топирамат выпускается только в виде таблеток, однако для новорождённых его готовят в форме суспензии *ex tempora* – её вводят перорально или через зонд.

Дозирование топирамата строго регламентировано: нагрузочная доза составляет 5–10 мг/кг, поддерживающая – 1–5 мг/кг. Клинические исследования подтвердили его эффективность: у детей в возрасте от 0 до 24 месяцев с рефрактерными приступами на фоне уже проводимой противосудорожной политерапии добавление топирамата снижает частоту судорог более чем на 80 %. У пациентов старше 2 месяцев при энтеральном введении в дозе 10 мг/кг/сутки в течение двух дней с последующим снижением до 5 мг/кг/сутки удаётся купировать судороги в течение суток. Положительный эффект был также продемонстрирован у новорождённых с судорогами, резистентными к фенобарбиталу

и другим стандартным препаратам: например, у 4 из 5 новорождённых при дозе 10 мг/кг/сутки и у 3 недоношенных младенцев при дозах 3,5–8 мг/кг/сутки.

Вместе с тем применение топирамата сопряжено с рядом ограничений и потенциальных побочных эффектов. Во-первых, отсутствие парентеральной формы существенно затрудняет его использование у новорождённых. Во-вторых, препарат не обладает нейропротективным действием – в частности, при гипоксически-ишемической энцефалопатии он не способен защитить нейроны от повреждения. В-третьих, топирамат повышает риск развития энтероколита у недоношенных детей. Кроме того, он может вызывать седацию, метаболический ацидоз и подавление аппетита.

Топирамат применяется в клинической практике уже более 30 лет – прежде всего у взрослых и детей старше 2 лет, где он зарекомендовал себя как достаточно эффективный и безопасный препарат. В ряде случаев его назначают *off-label* (по решению врачебной комиссии) при неэффективности фенобарбитала, а также тяжелобольным детям с высоким риском неблагоприятных неврологических исходов. Он показывает положительное действие при судорогах, обусловленных гипоксически-ишемическим поражением головного мозга, хотя и без нейропротективного эффекта.

Таким образом, топирамат занимает важное место в арсенале противосудорожной терапии, особенно при рефрактерных приступах. Однако его применение требует внимательного учёта возрастных ограничений, особенностей лекарственной формы и возможного профиля побочных реакций, чтобы обеспечить максимальную эффективность и безопасность лечения [52, 61].

При выборе противосудорожной терапии у новорождённых критически важен учёт возрастных особенностей фармакокинетики: необходимо ориентироваться на постконцептуальный возраст и массу тела ребёнка, регулярно (ежедневно) пересчитывать дозы препаратов на килограмм массы, корректировать назначения с целью достижения терапевтических концентраций АЭП в крови и обеспечения клинического эффекта. Вариабельность фармакокинетических параметров в разных возрастных группах требует персонализированного подхода, который реализуется через терапевтический лекарственный монито-

ринг – он особенно ценен при длительной фармакотерапии, позволяя поддерживать нужную концентрацию препарата с учётом индивидуальных изменений по мере роста пациента.

Вопросы длительности терапии остаются дискутабельными:

• ранее лечение продолжалось до 1 года; сейчас сроки варьируют от нескольких дней до 3–4 месяцев после прекращения судорог;

• при стабильном неврологическом статусе и отсутствии приступов рекомендуется пролонгировать терапию на несколько дней;

• при угнетённом сознании длительность увеличивают до 1 месяца, иногда до 3 месяцев.

При острой церебральной патологии некоторые протоколы допускают отмену препаратов через 2 недели после контроля приступов, а после разрешения судорог – выписку без АЭП. Важно, что длительность неонатальной терапии не коррелирует с риском развития эпилепсии в последующие 2–3 года.

Перспективным направлением является изучение взаимосвязи внутриклеточной концентрации ионов хлора и эффективности ГАМК-ергических препаратов. В раннем неонатальном периоде повышенная концентрация хлора в нейронах приводит к ГАМК-зависимому оттоку ионов и возбуждающему эффекту гамма-аминомасляной кислоты. По мере созревания концентрация хлора снижается, и ГАМК начинает оказывать ингибирующее действие – это открывает новые возможности для уточнения фармакологических мишеней и оптимизации терапии.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. В какой период времени могут возникнуть перинатальные поражения нервной системы у новорождённых?

A. С 16-й недели внутриутробного развития до 14 суток жизни
B. С 22-й недели внутриутробного развития до 7 суток жизни
C. С момента рождения до 28 суток жизни
D. С 30-й недели внутриутробного развития до 3 суток жизни
Ответ: B

2. Какой процент ранней детской инвалидности обусловлен последствиями перинатальных поражений нервной системы?

A. 10–20 %
B. 30–40 %
C. 60–70 %
D. 80–90 %
Ответ: C

3. Среди какой группы новорождённых регистрируют наибольшую распространённость неврологических нарушений, обусловленных перинатальными причинами?

A. Доношенные дети
B. Переношенные дети
C. Преждевременно рождённые дети
D. Дети с крупной массой тела при рождении
Ответ: C

4. Какие варианты поражения нервной системы выделяют в классификации перинатальных поражений по Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины?

A. Воспалительные, дегенеративные, наследственные, аутоиммунные
B. Гипоксические, геморрагические, травматические, токсико-метаболические, инфекционные
C. Острые, подострые, хронические
D. Центральные, периферические, смешанные
Ответ: B

5. Какой процент случаев детской инвалидизации обусловлен гипоксически-ишемическим поражением головного мозга?

A. 10–15 %

B. 20–30 %

C. 40–50 %

D. 60–70 %

Ответ: C

6. Что такое асфиксия при рождении?

A. Нарушение сердечного ритма сразу после рождения

B. Синдром, характеризующийся отсутствием эффективности газообмена в лёгких сразу после рождения, неспособностью самостоятельно дышать при наличии сердцебиения и других признаков живорождённости

C. Повышение температуры тела в первые минуты после рождения

D. Отёк мягких тканей головы после прохождения через родовые пути

Ответ: B

7. Какова оптимальная ректальная температура при проведении терапевтической гипотермии у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией?

A. 32,0 °C

B. 33,5 °C

C. 35,0 °C

D. 37,0 °C

Ответ: B

8. Какова продолжительность терапевтической гипотермии при гипоксически-ишемической энцефалопатии?

A. 24 часа

B. 48 часов

C. 72 часа

D. 96 часов

Ответ: C

9. Какой препарат является наиболее распространённым для стартовой терапии неонатальных судорог?

A. Фенитоин
B. Леветирацетам
C. Фенобарбитал
D. Топирамат
Ответ: C

10. Какой фактор является наиболее важным независимым фактором риска внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у недоношенных новорождённых?

A. Пол ребёнка
B. Гестационный возраст
C. Масса тела матери
D. Наличие инфекции у матери
Ответ: B

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОРГАНЫ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В неонатальном периоде система пищеварения особенно чувствительна, так как адаптируется к энтеральному питанию после рождения, а также подвергается заселению бактериями, грибами и вирусами.

В неонатологии для коррекции нарушений системы пищеварения применяются препараты, направленные на лечение гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), дисбиоза кишечника, лактазной недостаточности, муковисцидоза и других патологий. К ним относятся такие группы как ингибиторы протонной помпы, прокинетики, панкреатические ферменты и другие. Выбор препарата зависит от конкретного диагноза, возраста и срока гестации ребёнка, степени тяжести состояния и других факторов [62].

Ингибиторы протонной помпы. У новорожденных секреция соляной кислоты незначительна, скорость опорожнения желудка обычно замедленна, базальная кислотность желудка поддерживается на уровне pH <4. В связи с этим вопрос дозирования ингибиторов протонной помпы (ИПП) у детей остается открытым. При кажущейся очевидности необходимости меньших доз для снижения и невысокой кислотности желудочного сока существуют мнения о том, что в реальности минимальные дозировки, назначаемые малышам первых месяцев жизни, в несколько раз превышают таковые у взрослых пациентов. Так же влияет тот факт, что у детей отмечается постнатальное дозревание ферментных систем как I, так и II фазы метаболизма. Различные изоферменты цитохрома P450 созревают не одновременно, что является причиной разной окислительной способности ферментативных систем в отношении разных препаратов, в том числе ингибиторов протонной помпы, метаболизм, которых происходит в основном с помощью цитохрома CYP2C19. Активность цитохромов постепенно возрастает к 2–3 годам. В связи с чем активность цитохрома CYP2C19 необходимо особенно учитывать при выборе вида и дозы ИПП у новорожденных и младенцев в возрасте до 2 мес, уделяя внимание возрастным ограничениям применения препаратов данной группы [63, 64, 65, 66].

В неонатологии прокинетики применяются для коррекции нарушений моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у новорождённых, особенно при таких состояниях, как гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), синдром срыгиваний, функциональная незрелость ЖКТ и пищевая интолерантность. Эти препараты стимулируют перистальтику, улучшают опорожнение желудка и продвижение содержимого по кишечнику, что помогает устранить симптомы диспепсии и улучшить питание [67, 68].

Домперидон. Периферический антагонист дофаминовых рецепторов D2 и D3. Блокирует периферические дофаминовые рецепторы в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, что увеличивает перистальтику пищевода, моторику и перистальтику желудка, улучшает координацию гастродуоденальной системы. Применяется уже более 35 лет, в том числе у детей и младенцев в виде суспензии. Основным показанием для назначения домперидона детям раннего возраста становятся упорные срыгивания (проявление патологического ГЭР), а также функциональная диспепсия, диабетический гастропарез.

В ряде исследований продемонстрирована безопасность применения домперидона у младенцев. E. Dailly с соавт. изучали фармакокинетику домперидона у недоношенных новорожденных. Было показано, что концентрация домперидона в плазме крови недоношенных новорожденных близка к показателям взрослых, возраст пациентов, недоношенность и пол не влияют на фармакокинетику домперидона [69].

Целью A. Günlemez с соавт. явилась оценка влияния домперидона на QT-интервал у недоношенных детей. В исследование были включены 40 недоношенных новорожденных со средним гестационным возрастом 28,8±2,4, средним весом при рождении 1109±322 г. Средний возраст начала приема домперидона 32,8±2 дня. Дети получали домперидон в дозе 0,25 мг/кг каждые 6 ч. Проводился ЭКГ-мониторинг до начала лечения, на 3-й, 7-й и 14-й дни от начала терапии. Авторы не выявили статистически достоверных различий интервала QT на 3-й, 7-й и 14-й дни от начала лечения. Назначение домперидона не вызывало нарушений ритма и проводимости [70].

Ещё одну значимую группу препаратов, регулирующих процессы пищеварения, составляют ферменты. В неонатологии их значение

особенно велико в рамках заместительной ферментной терапии. Ключевая область применения таких препаратов – лечение новорождённых с муковисцидозом (МВ).

Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу. Оно отличается выраженным клиническим полиморфизмом, тяжёлым течением и серьёзным прогнозом. В основе патологии – мутация гена, кодирующего белок CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Этот белок играет ключевую роль в регуляции ионного транспорта через клеточную мембрану. Поскольку МВ – мультисистемное заболевание, оно затрагивает множество органов и тканей. В частности, часто страдает поджелудочная железа: нарушается её экзокринная функция, что ведёт к критическому дефициту пищеварительных ферментов. В результате организм теряет способность полноценно расщеплять и усваивать питательные вещества.

В России отмечается увеличение числа пациентов с диагнозом «муковисцидоз», за 2011–2021 гг. количество больных возросло в 4 раза, что связано не только с ростом наследственной патологии, но и с улучшением выживаемости пациентов с МВ. Частота МВ в 2019 г. в России составляет, по данным Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова, 1:9000 новорожденных, в Европе колеблется от 1:600 до 1:17 000 новорожденных [71, 72].

При МВ определяющим фактором для жизни ребенка является степень поражения легких, поджелудочной железы и печени. Экзокринную поджелудочную недостаточность (ЭПН) характеризуют диспептические проявления, дефицит массы тела, абдоминальный болевой синдром. Для диагностики ЭПН используются определение содержания панкреатической эластазы-1 в кале (ниже 200 мкг/г кала), выявление в копрограмме нейтрального жира (стеаторея 1-го типа), липидограмма кала (увеличение экскреции триглицеридов) [73].

Заместительная ферментная терапия проводится современными препаратами панкреатина в микросферической форме (микрогранулы) всем пациентам с МВ, включая новорожденных, имеющим клинические проявления кишечного синдрома и/или низкую концентрацию панкреатической эластазы-1 в кале (<200 мкг/г) [74]. При ЭПН ферментная терапия назначается индивидуально до или во время каждого приема пищи.

В начале лечения доза панкреатина составляет 1000 ЕД/кг по липазе на каждый прием пищи для детей младше 4 лет и 500 ЕД/кг по липазе во время приема пищи для детей старше 4 лет и взрослых. Затем доза постепенно повышается до купирования симптомов стеатореи, клинических проявлений ЭПН и достижения адекватного нутритивного статуса. Особенности назначения заместительной ферментной терапии у детей грудного возраста определены на основании опыта Российского центра МВ: на каждые 120 мл питания (смесь или женское молоко) стартовая доза рассчитывается как 2500–3333 ЕД липазы (1/4–1/3 капсулы препарата с активностью 10 000 ЕД липазы в капсуле), что соответствуют 600–800 ЕД липазы на 1 г пищевых жиров [75].

Дети с проявлениями муковисцидоза нуждаются в комплексной терапии, включающей нутритивную поддержку на фоне заместительной терапии панкреатическими ферментами, постоянное использование муколитических препаратов, лечение бактериальных осложнений, своевременное подключение таргетной терапии [76].

Заместительная ферментная терапия играет ключевую роль в ведении пациентов с муковисцидозом, не менее важное значение имеет контроль состояния гепатобилиарной системы. У новорождённых и детей первых месяцев жизни синдром холестаза нередко выступает одним из ранних маркеров разнообразных патологий печени и желчевыводящих путей – как наследственных (включая МВ, синдром Аллажиля), так и приобретённых.

В основе повышенной уязвимости гепатобилиарной системы у младенцев лежат её морфофункциональные особенности: незрелость ферментных систем, сниженная экскреторная способность печени и несовершенство механизмов желчеобразования и желчеотделения. Это создаёт предпосылки для развития холестаза под влиянием как специфических заболеваний, так и неспецифических перинатальных факторов (гипоксия, инфекции, метаболические нарушения).

Синдром холестаза – это патологическое состояние, характеризующееся нарушением экскреторной функции гепатобилиарной системы; оно проявляется комплексом клинических и лабораторных признаков, включая желтуху, периодическую или постоянную ахолию стула, тёмную окраску мочи, увеличение размеров печени и кожный зуд, а

также сопровождается повышением в крови уровней прямой фракции билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), холестерина, бета-липопротеидов (β-ЛПД) и желчных кислот (ЖК).

Таким образом особую актуальность приобретает применение препаратов, направленных на коррекцию холестатических нарушений. Одним из ключевых средств в этой группе является урсодезоксихолиевая кислота (УДХК). Её назначение обосновано следующими механизмами действия:

- цитопротективный эффект – защита гепатоцитов от токсического воздействия гидрофобных желчных кислот;
- холеретическое действие – стимуляция секреции желчи и улучшение её оттока;
- литолитический эффект – уменьшение насыщенности желчи холестерином и профилактика образования конкрементов;
- иммуномодулирующее действие – снижение аутоиммунных реакций в печени.

В неонатологии УДХК применяется в виде суспензии и используется при синдроме холестаза, вызванным различными причинами.

В том числе при транзиторным неонатальным холестазом – нарушение экскреторной функции печени, вызванное совокупностью патологических и ятрогенных факторов перинатального периода, а также морфофункциональной незрелостью печени. Развитие транзиторного холестаза отмечается при одновременном действии нескольких патологических и ятрогенных факторов к ним относят:

- состояния, сопровождающиеся развитием гипоксии или ишемии гепатобилиарной системы вследствие гипоперфузии ЖКТ,
- застойной сердечно-сосудистой недостаточности.

Недостаточное кислородное обеспечение печени в условиях гипоксии связано с преимущественным поступлением пуповинной крови в венозный проток и шунтированием минуя печень. Наиболее уязвимыми к условиям гипоксии являются внутрипеченочные желчные протоки, кровоснабжение которых обеспечивается тонкой капиллярной сетью; высокая концентрация билирубина у детей с гемолитической болезнью новорожденных и др. При этом изменяются коллоидные свойства желчи, повышается ее вязкость; системные и

локализованные бактериальные инфекции, сопровождающиеся синтезом и секрецией медиаторов воспаления купферовскими клетками, а также гепатоцитами и эндотелиальными клетками синусоидов.

Терапия транзиторного холестаза включает:

• адекватное лечение основного заболевания;

• ограничение использования потенциально гепатотоксичных лекарственных средств и препаратов крови;

• максимально раннее начало энтерального питания;

• назначение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 20–30 мг/кг/сут.

Использование большинства других желчегонных препаратов, содержащих первичные ЖК, в неонатальном периоде ограниченно, так как для это – го периода характерно их высокое образование [77, 78].

Одним из важных процессов после рождения новорожденного, является заселение желудочно-кишечного тракта микрофлорой наиболее значимым фактором, влияющим на колонизационные процессы, является гестационный возраст. Так же имеет влияние кесарево сечение, исключающее естественную колонизацию материнской микрофлорой, в значительной степени сдерживает процесс нормального становления кишечной микробиоты. По такому показателю, как заселение ЖКТ бактероидами, дети, рожденные оперативным путем, отставали от детей, рожденных естественным путем [79].

Препаратами, которые влияют на микробиоту кшичника являются пробиотики. Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина. Пробиотики должны иметь следующие характеристики:

• быть живыми микроорганизмами (наиболее изученными в качестве пробиотиков являются бактерии, которые принадлежат к роду Lactobacillus и Bifidobacterium),

• необходима достаточно большая дозировка для достижения эффекта,

• рекомендованная эффективная доза должна быть клинически доказана,

• необходимо положительное влияние на организм хозяина, положительное воздействие различных пробиотиков является штаммоспецифическим и не может распространяться на другие их виды [80].

Пробиотические препараты, применяемые в клинической практике, должны быть стандартизированы. Данные средства в неонатологии применяют для снижения риска некротического энтероколита (НЭК) и сепсиса у новорождённых, особенно недоношенных.

Так в исследовании было выявлено, что у недоношенных детей, родившихся до 32-й недели гестации и не получавших пробиотики в отделении реанимации, выявили более 80 генов антибиотикорезистентности – при этом ни у доношенных новорождённых, ни у недоношенных, которым назначали пробиотическую добавку (включавшую четыре вида Bifidobacterium и один вид Lactobacillus), такие гены идентифицированы не были [81].

В настоящее время L. Rhamnosus и L. paracasei рассматриваются как наиболее перспективные штаммы для разработки новых пробиотиков, направленных на коррекцию микробиома у новорождённых; это обусловлено тем, что лактобациллы различаются по ключевым функциональным характеристикам – ферментативной активности, способности к адгезии и антимикробному действию в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Кроме того, пробиотики нового поколения обладают дополнительной ценной способностью продуцировать рекомбинантные белки, включая цитокины и ферменты [82].

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Почему система пищеварения в неонатальном периоде особенно чувствительна?

A. Из-за отсутствия микрофлоры

B. Из-за адаптации к энтеральному питанию и заселения микроорганизмами

C. Из-за повышенной кислотности желудка

D. Из-за избыточной моторики ЖКТ

Ответ: B

2. Какие патологии системы пищеварения у новорождённых корректируются с помощью медикаментозной терапии?

A. Только лактазная недостаточность

B. Только муковисцидоз

C. Гастроэзофагеальный рефлюкс, дисбиоз кишечника, лактазная недостаточность, муковисцидоз и другие патологии

D. Только гастроэзофагеальный рефлюкс

Ответ: C

3. Какие группы препаратов применяются в неонатологии для коррекции нарушений системы пищеварения?

A. Антибиотики и противовирусные

B. Ингибиторы протонной помпы, прокинетики, панкреатические ферменты, пробиотики

C. Гормональные препараты

D. Противогрибковые средства

Ответ: B

4. Почему вопрос дозирования ингибиторов протонной помпы (ИПП) у новорождённых остаётся открытым?

A. Из-за отсутствия исследований

B. Из-за постнатального дозревания ферментных систем и разной окислительной способности цитохромов

C. Из-за высокой кислотности желудка у новорождённых

D. Из-за быстрого выведения препаратов

Ответ: B

5. Для чего в неонатологии применяются прокинетики?

A. Для снижения кислотности желудка

B. Для коррекции нарушений моторики ЖКТ при ГЭР, синдроме срыгиваний и др.

C. Для заместительной ферментной терапии

D. Для коррекции микробиоты

Ответ: B

6. Каков механизм действия домперидона?

A. Блокирует центральные дофаминовые рецепторы

B. Блокирует периферические дофаминовые рецепторы D2 и D3, улучшает моторику ЖКТ

C. Стимулирует выработку пищеварительных ферментов

D. Снижает кислотность желудка

Ответ: B

7. Что такое муковисцидоз (МВ)?

A. Аутоиммунное заболевание

B. Наследственное заболевание с мутацией гена, кодирующего белок CFTR

C. Инфекционное заболевание

D. Воспалительное заболевание кишечника

Ответ: B

8. Как диагностируется экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭПН) при муковисцидозе?

A. По общему анализу крови

B. По уровню глюкозы в крови

C. По содержанию панкреатической эластазы-1 в кале (< 200 мкг/г), нейтральному жиру в копрограмме, липидограмме кала

D. По УЗИ поджелудочной железы

Ответ: C

9. Что такое синдром холестаза у новорождённых и какой препарат применяется для его коррекции?

A. Нарушение всасывания жиров; панкреатин

B. Нарушение экскреторной функции гепатобилиарной системы; урсодезоксихолевая кислота (УДХК)

C. Воспаление кишечника; пробиотики

D. Недостаточность ферментов; ферментные препараты

Ответ: B

10. Для чего применяются пробиотики в неонатологии и какие штаммы считаются перспективными?

A. Для лечения инфекций; *Staphylococcus*

B. Для снижения риска некротического энтероколита и сепсиса; *L. Rhamnosus* и *L. paracasei*

C. Для улучшения пищеварения; *Escherichia coli*

D. Для стимуляции иммунитета; *Streptococcus*

Ответ: B

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Гормональные препараты применяются не только в период новорождённости, но и в антенатальном периоде – до рождения ребёнка, во время беременности. Такой подход позволяет предупредить развитие ряда тяжёлых состояний у плода и новорождённого. В частности, важную роль в современной акушерской и неонатальной практике играют глюкокортикостероиды: их назначение будущей матери может существенно улучшить прогноз для здоровья малыша.

Глюкокортикостероиды показаны в следующих ситуация:

1. Профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных новорождённых при угрозе преждевременных родов:

- срок гестации: 23–34 недели;
- препараты: дексаметазон или бетаметазон;
- курсовая доза: 24 мг;
- эффект: снижение частоты и тяжести РДС, улучшение прогноза выживаемости; повышение стабильности кровообращения у недоношенного новорождённого, уменьшение риска внутрижелудочковых кровоизлияний и некротического энтероколита (по сравнению с детьми, не получавшими антенатальной терапии).

При этом следует отметить, что применение глюкокортикостероидов у доношенных детей не оказывает существенного влияния на частоту респираторных осложнений и течение неонатального периода – ключевая польза связана именно с антенатальным назначением при определённых показаниях [83, 84].

2. Врождённая дисфункция коры надпочечников (ВДКН) у плода (при дефиците 21-гидроксилазы):

- срок гестации: начало лечения эффективно до 6-й недели гестации;
- цель терапии: предотвращение: вирилизации наружных гениталий у плодов женского пола; негативного влияния избытка андрогенов на половую дифференцировку головного мозга;
- препарат: дексаметазон [84].

Глюкокортикостероиды (ГКС) применяются у новорождённых при ряде тяжёлых состояний, требующих срочной гормональной коррек-

ции. Абсолютными показаниями к их назначению считаются острая надпочечниковая недостаточность, ВДКН и катехоламин-резистентный септический шок [85].

Острая надпочечниковая недостаточность. Родовой стресс – мощный адаптационный механизм для новорождённого: он запускает перестройку органов и систем к жизни вне утробы, в т. ч. за счёт всплеска катехоламинов («синдром только что родившегося ребёнка») [3]. Однако при срыве адаптации возникает дистресс и может возникнуть, транзиторная надпочечниковая недостаточность, которая может привести к полиорганной дисфункции, особенно в раннем неонатальном периоде [86].

Относительную недостаточность надпочечников у новорождённых подозревают при:

- снижении концентрации кортизола в крови;
- выраженных гемодинамических нарушениях (артериальная гипотензия);
- расстройствах системной гипоперфузии (метаболический ацидоз, систолическая дисфункция левого желудочка);
- необходимости волемической нагрузки [87].

При этом чёткий диагностический порог уровня кортизола для постановки диагноза пока не установлен. Острая надпочечниковая недостаточность в неонатальном периоде чаще встречается при сепсисе, интранатальной асфиксии, врождённых пороках развития, после хирургических вмешательств (в т. ч. кардиохирургических с искусственным кровообращением) [87, 88, 89, 90].

Препаратом выбора для лечения острой дисфункции надпочечников у новорожденных является гидрокортизон, поскольку он имеет минимальный период полувыведения по сравнению с другими кортикостероидами, что способствует его управляемости и уменьшению вероятности развития побочных эффектов в отличие от кортикостероидов длительного действия. Стартовая доза: 50–75 мг/м² внутривенно, затем – 50–75 мг/м² в сутки, разделённые на 4 введения. При необходимости добавляют минералокортикоиды (флудрокортизон), если сохраняются гиперкалиемия или гипонатриемия. На 2–3-и сутки дозу ГКС снижают на 30–50%, сокращают кратность введения (каждые 4–6 часов) и постепенно переводят на поддерживающую терапию.

Лечение проводят при тщательном клиническом и лабораторном контроле, корректируя инфузионную терапию, дозы и частоту введения гормонов [85, 91].

Врождённая дисфункция коры надпочечников.

Показания: подтверждённый диагноз на основании клинических признаков (вирилизация наружных гениталий у девочек, гипогликемия, сольтеряющий синдром) и лабораторных данных (повышенный уровень 17-ОНП, тестостерона).

Условия применения:

• новорождённые и дети до 2 лет: стартовая доза гидрокортизона – 25–100 мг/м²/сут, поддерживающая – 10–20 мг/м²/сут. Препарат принимают 3 раза в день в равных дозах;

• при сольтеряющей форме ВДКН назначают флудрокортизон в дозе 0,05–0,15 мг/сут в 1–2 приёма. У детей грудного возраста потребность в минералокортикоидах выше и может достигать 0,3 мг/сут (суточную дозу рекомендуется разделить на 2–3 приёма).

Критериями компенсации при вирильной форме болезни являются нормализация темпов роста и полового развития, скелетного созревания, отсутствие признаков прогрессирования вирилизации и кризов острой надпочечниковой недостаточности, снижение 17-ОНП и тестостерона в крови [85, 92].

Катехоламин-резистентный септический шок. Показания: рефрактерная гипотензия, не поддающаяся коррекции стандартными дозами вазопрессоров (например, норадреналина или допамина).

Условия применения:

• гидрокортизон вводят внутривенно в дозе 1–2 мг/кг каждые 6 часов. При необходимости доза увеличивается до 2–2,5 мг/кг каждые 4 часа;

• альтернатива – дексаметазон: 0,5 мг/кг, при необходимости повторное введение каждые 2–6 часов.

ГКС вводят болюсно, продлённая инфузия рассматривается только в исключительных случаях по жизненным показаниям. Терапию сочетают с адекватной антибактериальной терапией и коррекцией электролитных нарушений [85].

Важно так же отметить при стрессовых состояниях (инфекции, операции) дозу ГКС увеличивают в 2–3 раза.

Пролонгированные синтетические ГКС (преднизолон, дексаметазон) не рекомендуются для длительного применения у детей с открытыми зонами роста из-за негативного влияния на рост. Лечение требует регулярного контроля состояния пациента, включая мониторинг электролитов, артериального давления, массы тела и других показателей. Необходимо учитывать риск побочных эффектов: задержка роста, синдром Кушинга, остеопороз, язвенные поражения ЖКТ. Оптимальные режимы введения препаратов, особенно гормональных, выбирают с учетом циркадных ритмов выработки собственных гормонов у новорожденного [8, 85].

Тиреоидные гормоны назначаются при врождённом гипотиреозе, транзиторная гипотироксинемия недоношенных. Препарат: левотироксин натрия. Расчёт дозы идёт в мкг/кг/сут, коррекция по уровню ТТГ и Т4. Контроль терапии проводится в виде регулярных анализов на ТТГ, Т4, отслеживании динамики роста и психомоторного развития [93].

Инсулин и глюкоза назначаются при коррекции гипо- и гипергликемии у недоношенных и детей с экстремально низкой массой тела, проводится инфузионные схемы инсулина (0,01–0,1 Ед/кг/ч), целевой диапазон гликемии на терапии составляет 2,6–7,0 ммоль/л, мониторинг представлен контролем глюкозы крови и электролитного баланса [94].

Гормон роста и его аналоги назначаются при ограниченных показаниях у новорождённых (синдром Сильвера–Рассела, тяжёлая внутриутробная задержка роста). Риски фармакотерапии составляют гипергликемия, влияние на митогенез [95].

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Основной механизм действия глюкокортикостероидов:

A. Блокада синтеза ДНК

B. Активация внутриклеточных рецепторов и регуляция транскрипции

C. Ингибирование синтеза белка

D. Блокада кальциевых каналов

Ответ: B

2. Основной эффект ГКС в неонатологии:

A. Антибактериальный

B. Иммуномодулирующий и противовоспалительный

C. Антикоагулянтный

D. Седативный

Ответ: B

3. Основное показание к назначению ГКС у недоношенных:

A. Сепсис

B. Бронхолёгочная дисплазия

C. Анемия

D. Гипогликемия

Ответ: B

4. При врождённой гиперплазии коры надпочечников применяют:

A. Инсулин

B. Гидрокортизон

C. Ацикловир

D. Фуросемид

Ответ: B

5. Основной эффект ГКС при лечении бронхолёгочной дисплазии:

A. Повышение иммунитета

B. Уменьшение воспаления и отёка лёгких

C. Усиление секреции сурфактанта
D. Улучшение кровотока
Ответ: B

6. Наиболее безопасный ГКС у новорождённых:
A. Преднизолон
B. Дексаметазон
C. Гидрокортизон
D. Метилпреднизолон
Ответ: C

7. Основной риск длительной терапии ГКС:
A. Гипогликемия
B. Супрессия надпочечников
C. Гипотермия
D. Брадикардия
Ответ: B

8. Частый побочный эффект ГКС:
A. Гипотензия
B. Гипергликемия
C. Гипокальциемия
D. Гипонатриемия
Ответ: B

9. ГКС применяются при:
A. Гемолитической болезни
B. Неонатальном шоке
C. Желтухе
D. Анемии
Ответ: B

10. Основной принцип назначения ГКС:
A. Максимальные дозы
B. Минимальная эффективная доза
C. Длительное применение

D. Комбинация со всеми препаратами
Ответ: B

11. Дексаметазон чаще применяется при:
A. Гипогликемии
B. Тяжёлой БЛД
C. Сепсисе
D. Гипербилирубинемии
Ответ: B

12. Резкая отмена ГКС опасна:
A. Судорогами
B. Острой надпочечниковой недостаточностью
C. Гипотермией
D. Анемией
Ответ: B

13. ГКС улучшают состояние лёгких за счёт:
A. Повышения кровотока
B. Противовоспалительного действия
C. Усиления метаболизма
D. Уменьшения дыхания
Ответ: B

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Недоношенный ребёнок (27 недель гестации) длительно находится на ИВЛ. Формируется бронхолёгочная дисплазия.

Вопросы:

Какой гормональный препарат показан? Механизм его действия? Основные риски терапии?

Ответ:

Глюкокортикостероиды (дексаметазон или гидрокортизон). Подавление воспаления. Уменьшение отёка лёгких. Улучшение функции дыхательных путей. Супрессия надпочечников. Нарушение роста. Гипергликемия. Инфекционные осложнения.

Задача 2

У новорождённого с врождённой гиперплазией коры надпочечников наблюдаются рвота, гипонатриемия, гиперкалиемия.

Вопросы:

Какой препарат необходимо назначить? Почему именно его? Какой принцип терапии?

Ответ:

Гидрокортизон. Замещает дефицит кортизола. Обладает минералокортикоидной активностью. Немедленное начало терапии. Индивидуальный подбор доз. Постепенная коррекция.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Термин «критическое состояние» вошёл в медицинскую практику в 1960-х годах для описания крайне тяжёлого состояния, при котором возникают расстройства физиологических функций и нарушения работы отдельных систем. Эти нарушения не устраняются спонтанно за счёт механизмов саморегуляции и требуют частичной либо полной коррекции или замещения [96, 97].

Понятие «критическое состояние» носит обобщающий характер: оно объединяет различные заболевания и патологии на основе сходства возникающих синдромов. К этой категории относят все заболевания и пороки развития у новорождённых и детей раннего возраста, особенно в период адаптации к новым условиям жизни.

На современном этапе все большее значение в генезе критических состояний придается синдрому полиорганной недостаточности (СПОН), который является ведущей и наиболее частой причиной смерти детей в отделениях реанимации.

СПОН – это тяжёлая неспецифическая стрессовая реакция организма. Её отличительные черты: поражение двух и более органов или систем (может развиваться как одновременно, так и последовательно), необходимость внешнего протезирования или полного замещения функций поражённых органов, эффект взаимного потенцирования – нарушения в одной системе усугубляют дисфункцию других, высокий риск персистирования патологического процесса и неблагоприятного исхода [98, 99].

Подходы к лечению СПОН у новорождённых во многом схожи с таковыми у взрослых пациентов и включают в себя гемодинамическую и респираторную поддержку [100]. Однако физиологические особенности новорождённых требуют особого внимания. В связи с этим основной вектор научных исследований направлен на поиск наиболее эффективных схем и дозировок инотропной терапии, обеспечивающих адекватную гемодинамическую поддержку в условиях СПОН [101].

Инотропные препараты – это лекарственные средства, которые влияют на сократительную способность миокарда и системную гемо-

динамику, используются для коррекции сердечной недостаточности и артериальной гипотензии. Основная функция сердечно-сосудистой системы – удовлетворять метаболические потребности организма.

Цель инотропной терапии – свести к минимуму неблагоприятные последствия нарушения работы сердечно-сосудистой системы. В том числе обеспечить адекватное артериальное давление и коронарный кровоток, корректировать метаболические нарушения, аритмии, ишемию миокарда, увеличить снабжение миокарда кислородом, снизить потребности миокарда в кислороде (устранение тахикардии, дилатации левого желудочка).

В настоящее время применение инотропных препаратов в первую очередь обусловлено патофизиологией нарушений работы сердечно-сосудистой системы и ожидаемым действием инотропных препаратов [102, 103].

У новорождённых применение инотропных препаратов требует особого внимания из-за характерных анатомо-физиологических особенностей сердечно-сосудистой системы: в частности, у младенцев отмечается высокая преднагрузка, обусловленная относительной гиперволемией (которая может возникать вследствие реабсорбции лёгочной жидкости, фетоплацентарной или фетофетальной трансфузии, а также перехода внутриклеточной жидкости в сосудистое русло), и высокая постнагрузка, связанная с адаптацией к условиям гравитации и перестройкой кровообращения после рождения – включая выключение плаценты из системы кровообращения и постепенное снижение давления в лёгочных сосудах; наряду с этим сократительная способность миокарда снижена из-за незрелости кардиомиоцитов. В условиях сочетания высокой пред- и постнагрузки с низкой сократимостью миокарда тахикардия выступает единственным компенсаторным механизмом, позволяющим поддерживать адекватный сердечный выброс – без неё организм новорождённого не способен эффективно компенсировать имеющиеся гемодинамические ограничения. С учётом такого специфического гемодинамического профиля крайне важно тщательно оценивать необходимость и дозировку инотропных и вазопрессорных средств, помнить о том, что стандартные подходы, применяемые у старших детей и взрослых, могут оказаться не только неэффективными, но и опасными, а также строго контроли-

ровать основные гемодинамические показатели (артериальное давление, частоту сердечных сокращений, сердечный выброс, насыщение кислородом и другие) на всех этапах лечения; кроме того, при проведении инфузионной терапии следует избегать избыточного введения жидкости в условиях уже имеющейся гиперволемии, чтобы не усугубить состояние пациента, а при назначении катехоламиновой поддержки – учитывать дозозависимые эффекты препаратов и их влияние на общее периферическое сосудистое сопротивление, органный кровоток и метаболические процессы [104, 105].

В настоящее время для вазопрессорной и инотропной поддержки у новорожденных наиболее широко используются дофамин, добутамин и адреналин. Показания к применению инотропной терапии у новорождённых направлена на обеспечение адекватного сердечного выброса, поддержание тканевой перфузии и оксигенации.

Основные показания:

1. Шок – остро развившееся полиэтиологическое патологическое состояние, представляющее собой синдром циркуляторной дисфункции, проявляющийся нарушением перфузии тканей, характеризующийся вовлечением в процесс нескольких органов и систем. Различного генезы: кардиогенный, септический.

2. Персистирующая лёгочная гипертензия новорождённых (ПЛГН) – повышенное сопротивление в лёгочных сосудах, затрудняющее кровоток.

3. Артериальная гипотензия, не корректируемая объёмной нагрузкой, особенно при низкой сократимости миокарда. Недостаточность кровообращения на фоне врождённых пороков сердца или других критических состояний [105, 106].

Абсолютные противопоказания зависят от конкретного препарата, но общими ограничениями являются:

• Гиповолемия – инотропные препараты неэффективны и опасны при некорригированном дефиците объёма крови.

• Тяжёлые пороки клапанов сердца (например, гипертрофический субаортальный стеноз), при которых увеличение сократимости миокарда может усугубить состояние.

• Механическая обструкция, препятствующая заполнению или выбросу крови из желудочков.

• Тяжёлая почечная или печёночная недостаточность для некоторых препаратов (например, милринона).

• Выраженная артериальная гипотензия или тахикардия, которые могут усугубиться при применении инотропных средств.

• Относительные противопоказания требуют индивидуальной оценки риска и пользы, например, экстремально низкая масса тела, незрелость, сопутствующие патологии [105, 107]. Основные препараты и их эффекты представлены в таблице.

Таблица 1

Препараты инотропной терапии

Препарат	Механизм действия	Основные эффекты
Дофамин	Агонист допаминовых, β1- и α-адренорецепторов	В низких дозах увеличивает почечный и мезентериальный кровоток, в средних – усиливает сократимость миокарда и ЧСС, в высоких – вызывает вазоконстрикцию
Добутамин	Синтетический инотропный препарат, стимулирует β1-рецепторы	Преимущественно увеличивает сократимость миокарда, меньше влияет на ЧСС по сравнению с дофамином
Адреналин	Стимулирует α- и β-адренорецепторы	В низких дозах – вазодилатация и увеличение сердечного выброса, в высоких – вазопрессорный эффект с риском централизации кровообращения
Норадреналин	Преимущественно α-адреномиметик	Сильная вазоконстрикция, увеличение ОПСС, может повышать сократимость при здоровом миокарде
Милринон	Ингибитор фосфодиэстеразы III	Увеличение сократимости миокарда, вазодилатация, улучшение расслабления сердца
Левосимендан	Кальциевый сенситайзер	Увеличивает силу сокращения без изменения концентрации кальция, вызывает вазодилатацию

Гемодинамические эффекты дофамина преимущественно связаны с увеличением сердечного выброса (СВ) при минимальном влиянии на общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что приобретает особую значимость при септическом шоке с низким СВ и нормальным либо высоким ОПСС. В рамках интенсивной терапии дофамин используют как вазопрессор: внутривенное введение в дозе 2–3 мкг/кг/мин активирует дофаминовые рецепторы сосудистой мускулатуры, улучшая перфузию внутренних органов (в частности, почек и кишечника). Одним важным отличием дофамина от иных инотропных препаратов, в том числе от адреналина, служит отсутствие централизации кровообращения на фоне его введения – благодаря этому кровоснабжение внутренних органов не нарушается.

В педиатрической практике дофамин считается препаратом выбора для лечения пациентов с гипотензией, которая не поддаётся коррекции посредством жидкостной терапии; кроме того, его применение обосновано при признаках недостаточности кровообращения, сопровождающихся низким СВ и высоким или нормальным ОПСС. В средних дозах дофамин также выступает препаратом выбора при септическом шоке, протекающем на фоне низкого СВ и нормального артериального давления (АД). В послеоперационном периоде применение дофамина демонстрирует клиническую пользу – снижение риска кишечных парезов и ОПН. Вместе с тем при назначении данного препарата необходимо учитывать, что у детей младше 12 месяцев его клиническая эффективность может оказаться сниженной [105, 108, 109].

Добутамин представляет собой смесь двух изомеров: левовращающий изомер оказывает преимущественно α-миметическое действие, а правовращающий – воздействует на β-рецепторы. Вазоконстрикторный эффект, возникающий вследствие стимуляции α-рецепторов, нейтрализуется сосудорасширяющим действием, обусловленным стимуляцией β_1-рецепторов, – в результате суммарное влияние добутамина на общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) оказывается незначительным. Увеличение сократимости миокарда, связанное с положительным инотропным действием добутамина, достигается за счёт стимуляции β_1- и α-рецепторов, тогда как рост частоты сердечных сокращений (ЧСС) обусловлен воздействием преиму-

щественно на β_1-рецепторы; в итоге инотропные эффекты препарата выражены заметно сильнее, чем хронотропные. Большая часть гемодинамических эффектов добутамина связана с увеличением сердечного выброса (СВ), что достигается одновременно за счёт роста ЧСС и снижения постнагрузки.

Добутамин может быть препаратом выбора для стартовой инотропной поддержки при сниженной сократительной способности миокарда и/или тяжёлой лёгочной гипертензии. Начальная скорость инфузии добутамина обычно составляет 5 мкг/кг/мин, после чего её титруют до достижения необходимого клинического эффекта, а максимальная доза препарата не должна превышать 20 мкг/кг/мин. Добутамин считается препаратом выбора при лечении пациентов с подтверждённым или предполагаемым низким минутным СВ на фоне адекватного давления наполнения в левом желудочке либо при наличии клинических признаков достаточной эффективности проведённой инфузионной терапии, а также при условии сохранения адекватного среднего артериального давления (АД). Комбинированное применение вазопрессора адреналина и инотропного средства добутамина оправдано в ситуациях, когда требуется раздельно поддерживать среднее АД и минутный СВ в заданных пределах [105, 110].

Что касается адреналина, то все его гемодинамические эффекты обусловлены увеличением СВ и ОПСС, благодаря чему препарат широко применяется для лечения септического шока. До появления левосимендана адреналин являлся единственным инотропным препаратом, сохранявшим эффективность в условиях метаболического ацидоза.

Вместе с тем применение адреналина связано с рядом побочных эффектов, среди которых: тахикардия и боли в области сердца, тахиаритмии, повышение потребности миокарда в кислороде (что способно усугублять уже имеющееся ишемическое повреждение сердечной мышцы), снижение кровотока во внутренних органах – особенно в печени, что сопровождается подъёмом уровня печёночных ферментов (АСТ и АЛТ), а также контринсулярный эффект, проявляющийся развитием лактат-ацидоза и гипергликемии. В результате, несмотря на значительное улучшение гемодинамических показателей на фоне применения адреналина, такой эффект достигается ценой централизации кровообращения и развития ишемии внутренних органов.

Одним из основных показаний к назначению адреналина служит наличие добутамин- и дофамин-рефрактерного септического шока. Препарат чаще применяется в педиатрической практике, чем у взрослых пациентов, однако его использование при низком ОПСС не всегда оправдано – даже с учётом выраженных инотропного и хронотропного эффектов. В частности, при введении адреналина в низких дозах (менее 0,3 мкг/кг/мин) отмечается выраженный β_2-адренергический эффект в периферических сосудах при сравнительно слабом α-адренергическом действии. Это приводит к существенному снижению ОПСС преимущественно в коже и скелетной мускулатуре и запускает процесс централизации кровообращения – даже на фоне нормальных показателей СВ и артериального давления (АД).

Оптимальным способом введения адреналина считается использование центрального венозного катетера. Однако в экстренных ситуациях допускается введение препарата через периферический катетер или внутрикостно – до тех пор, пока не будет обеспечен доступ к центральному венозному руслу [105].

Норадреналин, в отличие от адреналина, применяется преимущественно для достижения α-агонистических эффектов – а именно для увеличения ОПСС и АД без существенного повышения СВ, в связи с чем его назначение обосновано при низких значениях ОПСС и гипотензии, например на первой стадии септического шока с нормальным или высоким СВ. Доза препарата подбирается методом титрования в диапазоне от 0,05 до 1 мкг/кг/мин. Важно ещё раз подчеркнуть, что, в отличие от адреналина, норадреналин характеризуется мощным вазоконстрикторным эффектом, который фактически подавляет любое возможное увеличение СВ. Побочные эффекты норадреналина во многом схожи с таковыми у адреналина и также обусловлены централизацией кровообращения; кроме того, на фоне применения норадреналина отмечается повышение потребности миокарда в кислороде.

У взрослых пациентов норадреналин выступает препаратом первого выбора при жидкостно-рефрактерном вазодилатационном (гипотензивном) септическом шоке, сопровождающемся высоким СВ и низким ОПСС, однако у детей применение данного препарата нецелесообразно – это связано с тем, что у новорождённых и младенцев, в отличие от взрослых пациентов, изначально отмечается низкий СВ.

Опасения, связанные с назначением норадреналина новорождённым, главным образом обусловлены риском развития вазоконстрикции при использовании высоких доз препарата. На текущий момент большинство опубликованных исследований в неонатальной популяции сфокусировано на изучении эффективности норадреналина у новорождённых с септическим шоком либо с персистирующей лёгочной гипертензией, состояние которых не поддаётся коррекции посредством терапии другими инотропными средствами. Норадреналин демонстрирует эффективность в лечении гипотензии у новорождённых в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств. Более продолжительная длительность искусственного кровообращения ассоциирована с более выраженной гипотензией и в результате чаще требует применения вазопрессорных препаратов в послеоперационном периоде. Использование высоких доз норадреналина (превышающих 0,2 мкг/кг в минуту) не приводит к развитию гастроинтестинальной дисфункции, печёночной недостаточности или острого почечного повреждения [105, 111].

В последние годы был создан ряд препаратов, положительно влияющих на сердечный выброс СВ и относящихся к классу ингибиторов фосфодиэстеразы III, основными представителями этой группы выступают милринон, инамринон (амринон) и эноксимон, которые могут оказаться эффективными при септическом шоке у детей. Механизм действия данных средств основан на селективном ингибировании фосфодиэстеразы-III, что провоцирует накопление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в кардиомиоцитах и гладкой мускулатуре сосудов, а также способствует увеличению силы и частоты сердечных сокращений и продолжительности расслабления миокарда. Важным преимуществом ингибиторов фосфодиэстеразы III является сохранение их активности даже при неактивных β-адренорецепторах, что особенно актуально при застойной сердечной недостаточности.

Однако у данных средств есть существенный недостаток: их нельзя применять при дисфункции почек (в случае милринона) и печени (в случае инамринона). Инамринон и милринон редко назначают взрослым с септическим шоком, поскольку у этой категории пациентов редко встречается сочетание низкого СВ и высокого ОПСС, тогда как у детей с жидкостно-рефрактерным и дофаминрезистентным

шоком применение таких препаратов может оказаться действенным. Из-за длительного периода полувыведения эти медикаменты следует незамедлительно отменить при первых признаках аритмии или гипотензии, вызванной чрезмерно сниженным СВ; при развитии артериальной гипотензии на фоне приёма ингибиторов фосфодиэстеразы III её можно скорректировать с помощью норэпинефрина или вазопрессина. Несмотря на благоприятное воздействие на миокард, амринон способен вызывать ряд побочных эффектов, включая аритмии, тромбоцитопению и гепатотоксичность. Следует ещё раз подчеркнуть, что все препараты этой группы обладают вазодилатирующим действием, поэтому перед их назначением обязательно требуется коррекция гипотензии. При этом милринон предпочтительнее инамринона – он в 15 раз активнее и не оказывает столь мощного вазодилатирующего эффекта, что делает его более подходящим для применения в педиатрической, в том числе неонатальной, практике, где у новорождённых нередко наблюдается сочетание артериальной гипотензии и снижения СВ. Милринон является препаратом выбора для инотропной поддержки при острой сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца в раннем послеоперационном периоде и у новорожденных с тяжелым течением персистирующей легочной гипертензии [105, 112].

Левосимендан – кальциевый сенситайзер с вазодилатирующими свойствами, который может использоваться при лечении септического шока у детей; его целесообразно назначать в качестве резервного препарата при рефрактерных формах шока. В отличие от иных инотропных средств, кальциевые сенситайзеры повышают силу сердечного сокращения без изменения концентрации кальция в цитоплазме и без увеличения его притока в кардиомиоцит: механизм действия основан на связывании с тропонином С и повышении чувствительности сократительных белков к кальцию. Доказано, что левосимендан способствует как коронарной, так и системной вазодилатации – этот эффект реализуется за счёт воздействия на мышечную ткань и открытия АТФ-зависимых каналов, что в итоге приводит к снижению пред- и постнагрузки на миокард, улучшает доставку кислорода к сердечной мышце и усиливает почечный кровоток.

Гемодинамические эффекты левосимендана заключаются в увеличении сердечного выброса (СВ) при минимальном влиянии на остальные показатели центральной гемодинамики. Исследования подтвердили положительный эффект применения левосимендана у детей: отмечалось улучшение показателей центральной гемодинамики и тканевой перфузии, а также рост СВ. Данные об эффективности препарата в педиатрической практике получены и в ходе исследования с участием детей с сердечной недостаточностью, которым предстояли кардиохирургические вмешательства. Кроме того, положительные эффекты левосимендана были зафиксированы и у новорождённых: применение препарата существенно улучшает церебральный и системный кровоток, а также повышает уровень оксигенации у новорождённых с синдромом низкого СВ [105, 113, 114, 115].

Инотропным эффектом обладают препараты кальция, но показания для их использования строго ограничены и представлены гипокальциемией, гиперкалиемией, гипермагнезиемией и передозировкой блокаторов кальциевых каналов. Гипокальциемия опасна снижением сократимости миокарда, ОПСС и уменьшением секреции катехоламинов, также при гипокальциемии отмечается уменьшение чувствительности сердца и сосудов к катехоламинам. Препараты кальция вводятся только внутривенно или внутрикостно, при этом кальция хлорид предпочтительнее вводить в магистральные вены. Доза кальция хлорида составляет 10–20 мг/кг, а глюконата кальция – 100–200 мг/кг [105].

Необходимость индивидуального подбора терапии и титрования дозы: необходимо учитывать патогенез состояния, гемодинамические параметры, гестационный возраст, массу тела и сопутствующие патологии. Начальная доза подбирается с учётом состояния пациента, а затем корректируется под контролем гемодинамических показателей.

Мониторинг: постоянный контроль ЧСС, АД, сердечного выброса, лактата, pH и других показателей для коррекции терапии.

Осторожность с вазоконстрикторами: у новорождённых высокое ОПСС может усугубить сердечную недостаточность.

Риск «инотропно-постнагрузочного дисбаланса»: у недоношенных новорождённых повышение постнагрузки (из-за вазоконстрик-

ции) может привести к снижению сократимости миокарда, даже при применении инотропных препаратов.

Побочные эффекты: тахикардия, аритмии, гипергликемия, лактат-ацидоз, вазоконстрикция с ухудшением перфузии внутренних органов, некротизирующий энтероколит (при некоторых состояниях) [105, 116].

Необходимость дальнейших исследований: многие исследования у новорождённых, особенно недоношенных, носят противоречивый характер, отсутствуют чёткие рекомендации по длительности терапии. Требуются рандомизированные клинические испытания для уточнения показаний, дозировок и долгосрочных эффектов инотропных препаратов у новорождённых.

При назначении инотропной поддержки важно помнить, что она является частью комплексной терапии, которая может включать коррекцию объёма жидкости, лечение основного заболевания, респираторную поддержку.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что означает термин «критическое состояние» в медицинской практике?

A. Состояние, при котором пациент испытывает боль

B. Крайне тяжёлое состояние с расстройствами физиологических функций, требующее внешней коррекции

C. Период адаптации новорождённого к окружающей среде

D. Временное ухудшение самочувствия без угрозы для жизни

Ответ: B

2. Что такое синдром полиорганной недостаточности (СПОН)?

A. Нарушение работы одного органа

B. Тяжёлая неспецифическая стрессовая реакция организма с поражением двух и более органов или систем

C. Воспалительное заболевание кишечника

D. Инфекционное осложнение после операции

Ответ: B

3. Какая причина является ведущей и наиболее частой причиной смерти детей в отделениях реанимации?

A. Сепсис

B. Врождённые пороки сердца

C. Синдром полиорганной недостаточности (СПОН)

D. Респираторный дистресс-синдром

Ответ: C

4. Какова цель инотропной терапии у новорождённых?

A. Снижение артериального давления

B. Уменьшение сердечного выброса

C. Сведение к минимуму неблагоприятных последствий нарушения работы сердечно-сосудистой системы

D. Стимуляция выработки гормонов

Ответ: C

5. Какие анатомо-физиологические особенности сердечно-сосудистой системы новорождённых требуют особого внимания при применении инотропных препаратов?

A. Низкая преднагрузка и низкая постнагрузка

B. Высокая преднагрузка и высокая постнагрузка при сниженной сократимости миокарда

C. Высокая сократимость миокарда и низкая постнагрузка

D. Отсутствие компенсаторных механизмов

Ответ: B

6. Какой компенсаторный механизм позволяет поддерживать адекватный сердечный выброс у новорождённого при высокой пред- и постнагрузке и низкой сократимости миокарда?

A. Брадикардия

B. Тахикардия

C. Расширение сосудов

D. Снижение давления в лёгочных сосудах

Ответ: B

7. Какие препараты наиболее широко используются для вазопрессорной и инотропной поддержки у новорождённых?

A. Лидокаин, амиодарон, верапамил

B. Дофамин, добутамин, адреналин

C. Дигоксин, нитроглицерин, фуросемид

D. Эналаприл, метопролол, амлодипин

Ответ: B

8. Какое из перечисленных состояний является абсолютным противопоказанием к применению инотропных препаратов?

A. Гиповолемия

B. Артериальная гипертензия

C. Тахикардия

D. Гиперкалиемия

Ответ: A

9. Какой препарат считается выбором для лечения гипотензии у новорождённых, не поддающейся коррекции жидкостной терапией, а также при септическом шоке с низким сердечным выбросом и нормальным артериальным давлением?

A. Норадреналин
B. Добутамин
C. Дофамин
D. Левосимендан
Ответ: C

10. Какой препарат является кальциевым сенситайзером с вазодилатирующими свойствами, который может использоваться при лечении септического шока у детей, в т.ч. в качестве резервного средства при рефрактерных формах шока?

A. Милринон
B. Адреналин
C. Норадреналин
D. Левосимендан
Ответ: D

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В НЕОНАТОЛОГИИ

Нарушение системы гемостаза при неонатальной патологии

Практически любая патология, развивающаяся в детском возрасте, особенно у недоношенных детей и при сепсисе, может осложниться кровотечением или развитием декомпенсированного ДВС-синдрома, что диктует необходимость учета возрастных особенностей, особенностей гемостаза детского возраста, а также особенностей протекания гестационного периода матери. Так, у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом, тяжелым гестозом, острой интранатальной асфиксией, полицитемией, на фоне установки сосудистых катетеров, синдрома гипервязкости и гиперкоагуляции, активации тромбоцитов и эндотелиальной дисфункции всегда имеется тенденция к образованию микротромбов и развитию тромбоза на уровне сосудов микроциркуляторного русла [117].

Хорошо известно, что система гемостаза у новорожденных незрелая и продолжает развиваться до позднего детского возраста. Так, у новорожденных наблюдается низкий уровень факторов II, VII, IX, XII, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена. Протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) у новорожденных также несколько удлинены, что соответствует более медленной генерации тромбина. Важно отметить, что уровень многих факторов свертывания крови остается значительно ниже, чем у взрослых до определенного возраста и считается нормальным. Хотя данные изменения гемостаза являются физиологическими у здоровых новорожденных и детей, они могут иметь клиническое значение у детей с сепсисом, при этом данные различия еще более выражены у недоношенных детей [118, 119].

У новорожденных имеются возрастные особенности в системе естественных ингибиторов свертывания крови. Так, при рождении протеины С и S, антитромбин III и кофактор гепарина II значимо снижены. И наоборот, уровень макроглобулина-а2 повышается и держится таким до подросткового возраста. Измененные уровни ингибиторов свертывания крови также затрудняют определение необходимости проведения адекватной антикоагуляции [118].

По данным профессора Н.П. Шабалова с соавт. частота обнаружения тромбозов при аутопсии детей, умерших в первые часы и дни жизни, больше, чем в любой другой период жизни человека [120]. У каждого третьего умершего новорожденного при вскрытии находили распространенные геморрагии, хотя большая часть их, безусловно, носила вторичный характер, обусловленный основным заболеванием, осложнившимся геморрагическим синдромом. Сочетание тромбозов и кровоточивости типично для декомпенсированного ДВС, к которому и предрасположены новорожденные вследствие рассмотренных ранее особенностей системы гемостаза [121, 122, 123]. На протяжении 1-го полугодия внеутробного развития детей в связи с «новыми» условиями существования система гемостаза претерпевает целый ряд изменений и к 6-ти месяцам достигает того же состояния, что и в зрелом возрасте. В связи с этим коррекция нарушений гемостаза у плода и детей первых 6 месяцев жизни зачастую требует отличного от взрослых подхода [120, 124]. Таким образом, в раннем неонатальном периоде и особенно в первые дни жизни дети склонны как к тромботическим, так и геморрагическим осложнениям.

Особенности неонатального ДВС-синдрома

В 1962 г. A.J. Abali и S. De Lamerens описали ДВС-синдром у новорожденных под названием «вторичная геморрагическая болезнь», подметив кардинальные отличия этой коагулопатии от первичной геморрагической болезни при К-гиповитаминозе [117]. Предпосылки для развития более тяжелого течения ДВС-синдрома в неонатальном периоде создают особый физиологический фон в виде дефицита факторов свертывания крови, основных антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза, повышенной нагрузки на систему гемостаза в процессе травматизации в родах, включение легочного кровообращения, физиологический гемолиз, склонность к гипоксии, ацидозу, гипотермии, воздействие «бактериального пресса». Риск его возникновения особенно высок при наличии у новорожденных детей фоновой патологии, в том числе глубокой недоношенности, синдрома дыхательных расстройств, нарушения терморегуляции, дегидратации, внутрисосудистого гемолиза, родовой травмы, а у их матерей – сахарного диабета, длительно текущего позднего гестоза, пороков сердца и других заболеваний [125].

Во всех случаях происходит нарушение синтеза в печени антитромбина (АТ) и плазминогена, что на фоне их физиологического снижения способствует манифестации и прогрессированию ДВС-синдрома. Усиленный гемолиз эритроцитов является мощным активатором агрегации тромбоцитов, существенно усугубляющим возникающую гематогенную тромбофилию. К факторам высокого тромбогенного риска относится и плетора новорожденных, которая при целом ряде патологических состояний, сопровождающихся гипоксией, дегидратацией, декомпенсированным ацидозом, вызывая блокаду микроциркуляции, нарушение капиллярной гемодилюции, формирование сладж-синдрома.

По данным многолетних исследований, выполненных профессором А.В. Чупровой, ДВС-синдром с наибольшей частотой возникает при перинатальных инфекциях [126]. Установлено, что при неонатальном грамм-негативном сепсисе ДВС-синдром обычно сопровождается инфекционно-токсическим шоком, манифестирующим в прогрессирующую полиорганную недостаточность («шоковое» легкое, депрессия ЦНС, острая почечная (ОПН) или надпочечниковая недостаточность, расстройства гемодинамики и др.), распространенными, подчас генерализованными кожными геморрагиями, ургентными кровотечениями (кишечное, пупочное, носовое и др.), кровоизлияниями в жизненно важные органы (внутримозговые геморрагии, почечные и т.п.). Тромботические эпизоды наблюдаются реже и, как правило, являются осложнением катетеризации сосудов [125].

Для неонатального стафилококкового сепсиса более характерно подострое течение ДВС-синдрома с постепенно формирующейся полиорганной недостаточностью, нарушением микроциркуляции в коже, преобладанием тромботических расстройств (тромбофлебиты, посткатетеризационные тромбозы и микротромбоэмболии) над геморрагическими. При сепсисе, вызванном микст-инфекцией, клиника ДВС обычно имеет черты, свойственные данным видам бактериальной инфекции [125].

Отдельно взятой классификации и клинической структуризации неонатального ДВС-синдрома до настоящего времени не существует. Не специфичность клинической симптоматики, наличие общих закономерностей развития нарушений свертывания крови при данном процессе, недостаточно полная изученность физиологии и патологии

системы гемостаза в неонатальном периоде не позволяют до настоящего времени выделить кардинальные различия в ДВС-синдроме у новорожденных и детей более старшего возраста. Тем не менее хронические и рецидивирующие формы этой коагулопатии для новорожденных нехарактерны [125].

Особое место среди ДВС крови занимает злокачественная пурпура новорожденных (purpura fulminans). Данное заболевание является следствием развития тяжелого острого септического ДВС-синдрома у плода и новорожденных и до недавнего времени оно заканчивалось почти всегда смертельным исходом. Однако при применении концентрата протеина С (дротегонина альфа) выживаемость таких пациентов значительно увеличилась [127]. Тяжесть злокачественной пурпуры новорожденных заключается и в том, что она всегда протекает с шоком, гипоксией, нестабильной гемодинамикой, обширными геморрагиями в коже, слизистых и внутренних органа, при этом развиваются тяжелые некрозы кожи, пальцев, ушных раковин и других частей тела. При исследовании показателей системы гемостаза отмечается выраженное уменьшение активности естественных антикоагулянтов – АТ, РС [128]. Лечение злокачественной пурпуры новорожденных является эффективным лишь при комбинации мощной антибиотикотерапии, трансфузий адекватных доз свежезамороженной плазмы и рекомбинантных антикоагулянтов – РС и АТ-III [129]. При этом важно помнить, что уровень естественных антикоагулянтов, как и факторов свертывания, у новорожденных по сравнению со взрослыми значительно понижен и составляет около 50-60 %.

Диагностика неонатального ДВС-синдрома базируется по тем же принципам, что и у детей других возрастных групп. Однако из-за трудностей получения у новорожденных достаточного количества крови для коагулогических исследований необходимо использовать лишь наиболее информативные и одновременно оперативные методики, к тому же выполняющиеся на микродозах цельной крови либо плазмы (табл. 14). На первом этапе диагностики обязательно оцениваются количество тромбоцитов в крови, АЧТВ (либо микрокоагуляционный тест, МКТ), протромбиновое время (МНО), содержание в плазме маркеров внутрисосудистой активации свертывания крови и фибринолиза (фрагменты протромбина 1+2, комплекс ТАТ, Д-димер и др.). Важную роль в развитии ДВС-синдрома у новорожденных детей

также играют коагуляционно активные фосфолипидные мембраны (микровезикулы) и моноциты периферической крови, причем при инфекционно-септических процессах изменения этих двух механизмов (коагуляции и фибринолиза) выражены более значительно, чем при неинфекционных, что, несомненно, имеет важное диагностическое значение [125].

На втором этапе дополнительно исследуется исходный уровень AT, PC и PS, что не только способствует своевременному распознаванию данной коагулопатии, но и определяет показания к проведению заместительной трансфузии СЗП (либо концентратов AT, PC и PS). При верификации ДВС-синдрома приходится постоянно учитывать, что нарушения свертывания крови у новорожденных могут быть обусловлены не только коагулопатией потребления, но и выраженным К-гиповитаминозом, нарушением биосинтеза AT, PC и PS, плазминогена при патологии печени, гетероиммунной тромбоцитопенией, наследственной коагулопатией и тромбоцитопатией, в связи с чем использование ситуационного подхода к его диагностике не всегда представляется возможным [130].

Таблица 1

Дифференциально-диагностическая таблица основных нарушений гемостаза в неонатальном периоде

Вид патологии	Тр	МКТ	ПТ	ТВ	Фибриноген	АТ	ОФТ	ТСС
Здоровые дети	N	N	N	N	N	N	N	N
Первичная геморрагическая болезнь новорожденных (ГБН)	N	↓↓	↓↓	N	N	N	↓↓	↓↓
Группа риска по развитию ГБН	N	↓	↓	N	N	N	↓	↓
ДВС-синдром (фаза): I	N↓	↑	↑	N	N↑	↓	↑	↑
II	↓	↓	N↓	N	N	↓	↑	↑↑
III	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↑↑
Тромбозы	N↑	↑	↑	N	N↑	↓	↑	↑
Предтромбозы	N	N↑	N↑	N	N↑	N	↑	N

Примечание. ТР – тромбоциты: МКТ – микрокоагуляционный тест: ПТ – протромбиновый тест; ТВ – тромбиновое время; N – нормальные показатели; ↓– снижение показателя; ↑– повышение.

Для повседневной клинической практики ранее была предложена дифференциально-диагностическая таблица основных нарушений гемостаза в неонатальном периоде, облегчающая разграничение физиологических сдвигов в этой системе от тенденций к кровоточивости и тромбообразованию [125, 131].

Вопросы патогенетической терапии ДВС-синдрома и выбора лабораторного контроля являются наиболее сложными и мало разработанными разделами неонатологии. Вместе с тем совершенно очевидно, что в основе действенных лечебных мероприятий, направленных на устранение причинных факторов развития внутрисосудистого свертывания крови, должны лежать адекватная этиопатогенетическая терапия основного заболевания, а также коррекция микроциркуляции, ацидоза, водно-электролитных и гемодинамических расстройств, восстановление функции внешнего дыхания, борьба с шоком. Вопрос о возможности и методике применения в данных условиях гепарина, фибринолитиков и дезагрегантов, а также их комбинаций, является предметом дискуссий, решается индивидуально и многими авторами отрицается [125].

Существует также много неясностей и противоречий в отношении применения ингибиторов протеиназ, плазмафереза и других методов интенсивного лечения новорожденных. В то же время не вызывает сомнения, что на всех этапах развития неонатального ДВС-синдрома переливание основных антикоагулянтов не только патогенетически обоснованно, но и обязательно. В связи с недоступностью специальных концентратов АТ-III, а также РС и тромбомодулина для большинства детских больниц, препаратом выбора по-прежнему является донорская СЗП. Трансфузии СЗП рекомендуются по 10–15 мл/кг внутривенно капельно в I фазе и струйно по 8–10 мл/кг 2–3 раза в день во II-III фазах ДВС-синдрома [*130*].

Отношение к гепаринотерапии базируется на представлении о том, что даже в период генерализованной кровоточивости у пациентов продолжается внутрисосудистая активация факторов свертывания крови с образованием значительного количества тромбина, что делает обоснованным переливание донорской криоплазмы под «прикрытием» гепарина. Гепарин назначается в I и II фазах ДВС-синдрома (вместе со СЗП внутривенно капельно) по 0,5–1,0 ЕД на 1 мл вводи-

мой СЗП. Критериями эффективности и достаточности данной терапии, наряду со стабилизацией общего состояния больных, являются нормализация в динамике АЧТВ и МНО, снижение уровня Д-димера и других молекулярных маркеров тромбинемии, а также повышение числа тромбоцитов в крови [130].

Сеансы лечебного плазмафереза (ПА) с заменой плазмы пациента на донорскую криоплазму могут быть полезны при явлениях инфекционно-токсического шока. Методы осуществления плазмафереза у новорожденных детей в настоящее время хорошо разработаны и основаны на удалении за одну процедуру половины объёма циркулирующей плазмы, при данном терапевтическом подходе в большинстве случаев удается добиться купирования ДВС-синдрома. Однако даже в специализированных клиниках показатель летальности при неонатальном ДВС-синдроме все еще остается достаточно высоким, достигая 15–30 % [125].

Таким образом, ДВС-синдром – коагулопатия, часто встречающаяся в педиатрической практике, достаточно трудная для диагностики и терапии, что требует от врачей всех специальностей хорошего знания его основных пусковых механизмов, особенностей клинической картины и лабораторной идентификации, а также современных подходов к рациональному лечению.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какой лабораторный показатель является «золотым стандартом» для контроля терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) у новорожденных?

A) АЧТВ

B) Анти-Ха активность

C) МНО

D) Тромбиновое время

Ответ: B) Анти-Ха активность. В отличие от взрослых, у новорожденных АЧТВ часто бывает исходно удлинено и плохо коррелирует с концентрацией гепарина в крови. Мониторинг анти-Ха активности – самый надежный метод контроля НМГ.

2. Какова стандартная стартовая доза эноксапарина для лечения тромбоза у новорожденного (младше 2 месяцев)?

A) 1,0 мг/кг каждые 12 часов

B) 0,5 мг/кг один раз в сутки

C) 1,5–1,7 мг/кг каждые 12 часов

D) 2,0 мг/кг каждые 24 часа

Ответ: C) 1,5–1,7 мг/кг каждые 12 часов. Новорожденным из-за особенностей объема распределения и низкого уровня антитромбина требуются значительно более высокие дозы (взрослая терапевтическая доза обычно составляет 1 мг/кг).

3. Через какое время после подкожного введения НМГ следует забирать кровь для определения пиковой анти-Ха активности?

A) Через 1 час

B) Через 4–6 часов

C) Через 12 часов

D) Непосредственно перед следующим введением

Ответ: B) Через 4–6 часов. Это время соответствует достижению максимальной (пиковой) концентрации препарата в плазме при подкожном способе введения.

4. Какое целевое значение анти-Ха активности обычно рекомендуется при проведении лечебной (терапевтической) антикоагуляции у детей?

A) 0,1–0,3 Ед/мл

B) 0,5–1,0 Ед/мл

C) 1,2–1,5 Ед/мл

D) Более 2,0 Ед/мл

Ответ: B) 0,5–1,0 Ед/мл. Этот диапазон считается терапевтическим окном, обеспечивающим баланс между эффективным растворением тромба и риском кровотечения.

5. Какой препарат является специфическим антидотом для нефракционированного гепарина (НФГ)?

A) Витамин К

B) Протамина сульфат

C) Свежезамороженная плазма

D) Иделоцизумаб

Ответ: B) Протамина сульфат. Он быстро нейтрализует действие НФГ. Для низкомолекулярных гепаринов протамин эффективен лишь частично.

6. Почему новорожденным требуются более высокие дозы гепарина на кг массы тела по сравнению со взрослыми?

A) Из-за ускоренного выведения почками

B) Из-за физиологически низкого уровня антитромбина III

C) Из-за высокого уровня альбумина

D) Из-за повышенной чувствительности рецепторов

Ответ: B) Из-за физиологически низкого уровня антитромбина III. Гепарин работает только в связке с антитромбином. Поскольку у новорожденных его уровень составляет около 50 % от взрослого, для достижения эффекта нужны большие дозы препарата

БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ В НЕОНАТОЛОГИИ

Безопасность фармакотерапии в неонатологии является одной из ключевых проблем современной клинической медицины. Новорождённые, особенно недоношенные дети, представляют собой уникальную категорию пациентов с высокой чувствительностью к лекарственным средствам и повышенным риском развития неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) [132].

В неонатальной практике применяется ограниченное число препаратов, зарегистрированных для данного возраста, значительная часть лекарственных средств используется Off-label, терапевтический диапазон многих препаратов узок, физиологические особенности новорождённых существенно изменяют фармакокинетику и фармакодинамику [133].

По данным международных наблюдений, частота неблагоприятных лекарственных реакций в отделениях интенсивной терапии новорождённых значительно выше, чем в общей педиатрической практике. Особенно высок риск у детей с экстремально низкой массой тела [134].

Безопасность фармакотерапии в неонатологии требует: строгой индивидуализации дозирования, минимизации полипрагмазии, системного мониторинга состояния ребёнка, оценки соотношения риск–польза при каждом назначении [135].

Факторы, определяющие повышенный риск лекарственных осложнений.

1. Анатомо-физиологическая незрелость. Незрелость органов и систем определяет особенности распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств – сниженная клубочковая фильтрация, незрелость ферментных систем печени, повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера, сниженное связывание с белками плазмы. Эти особенности создают условия для кумуляции препаратов и развития токсических реакций.

2. Узкий терапевтический диапазон. Многие препараты, применяемые в неонатологии (антибиотики, противовирусные средства, антиконвульсанты), имеют узкий терапевтический диапазон. Небольшое превышение концентрации может привести к тяжёлым осложнениям.

3. Полипрагмазия. Новорождённые, находящиеся в отделениях интенсивной терапии, часто получают 5–10 и более препаратов одно-

временно. Это увеличивает риск лекарственных взаимодействий, потенцирования токсических эффектов, ошибок дозирования, фармакодинамических конфликтов.

4. Ошибки дозирования. Расчёт доз в неонатологии требует учёта массы тела с точностью до граммов, корректировки по гестационному возрасту, пересмотра доз при изменении клинического состояния. Ошибки возможны на всех этапах: при расчёте дозы, при разведении, при введении, при документировании.

Неблагоприятная лекарственная реакция – это вредная и непреднамеренная реакция на лекарственное средство при его применении в терапевтических дозах [136].

Факторы риска нежелательных лекарственных реакций в неонатологии – незрелость органов выведения (почки, печень); высокий процент воды в организме; низкая связывающая способность белков плазмы; полипрагмазия в ОРИТН; генетический полиморфизм ферментов метаболизма.

Выделяют:

1. Тип A – предсказуемые, дозозависимые реакции, встречаются чаще, выявляются на этапе клинических исследований, характеризуются низкой смертностью, разрешаются при снижении дозы или отмене препарата. Пример: брадикардия после приема метопролола [137].

2. Тип B – идиосинкразические реакции, непредсказуемые, не зависящие от дозы, нечастые, выявляются в пострегистрационном периоде, характерна высокая смертность. Пример: синдром «серого младенца» – тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность при использовании хлорамфеникола у новорожденных [137] .

3. Тип C – реакции, возникающие при длительном приёме, характеризующиеся кумулятивными эффектами. Возможно развитие таких состояний, как толерантность, синдром отмены, лекарственной зависимости, эффекта подавления выработки гормонов [137] .

4. Тип D – отсроченные реакции, к ним относят канцерогенные, мутагенные, тератогенные, эмбриотоксические эффекты. Диагностировать данные реакции особенно сложно из-за длительного временного промежутка отделяющего прием ЛС и развитие опухоли или хромосомных и геномных мутаций [137].

Так же иногда выделяют тип E – реакции отмены (подразделение типа C) и тип F – неожиданное отсутствие лечебного эффекта [137].

Для запоминания классификации можно использовать мнемонический приём [137].

A – Augmented – Усиленные

B – Bizarre – Странные

C – Chronic – Хронические

D – Delayed – Отсроченные

E – End of treatment – Завершение терапии

F – Failure – Неудача терапии

В неонатологии чаще встречаются дозозависимые реакции, связанные с нарушением выведения препарата. Наиболее частые осложнения – нефротоксичность (аминогликозиды, НПВС), нейротоксичность (фторхинолоны), ототоксичность (аминогликозиды), гепатотоксичность, миелосупрессия, угнетение дыхания, электролитные нарушения, лекарственная гипотензия [138]. Некоторые наиболее опасные лекарственные осложнения у новорожденных можно увидеть в таблице 1. У недоношенных детей осложнения протекают тяжелее и могут развиваться быстрее.

Таблица 1

Наиболее опасные лекарственные осложнения у новорождённых

Осложнение	Причина / препараты	Механизм	Клинические проявления	Профилактика
Синдром «серого ребёнка»	Хлорамфеникол	Незрелость глюкуронизации в печени → накопление препарата	Серый цвет кожи, гипотермия, коллапс, дыхательная недостаточность	Не применять у новорождённых, строгий контроль доз
Ядерная желтуха (керниктерус)	Сульфаниламиды, цефтриаксон	Вытеснение билирубина из связи с альбумином	Судороги, летаргия, неврологический дефицит	Избегать препаратов, вытесняющих билирубин
Ото- и нефротоксичность	Аминогликозиды	Кумуляция в тканях почек и внутреннего уха	Снижение слуха, повышение креатинина	Мониторинг уровней, коррекция доз
Апноэ и угнетение дыхания	Опиоиды, бензодиазепины	Депрессия дыхательного центра	Апноэ, гипоксия	Минимальные дозы, мониторинг

Продолжение таблицы 1

Осложнение	Причина / препараты	Механизм	Клинические проявления	Профилактика
Гемолиз	Примахин, сульфаниламиды (при дефиците G6PD)	Окислительный стресс эритроцитов	Анемия, желтуха	Скрининг ферментопатий
Гипогликемия	Инсулин, бета-блокаторы	Нарушение глюконеогенеза	Судороги, кома	

Лекарственные взаимодействия подразделяются на:

1. Фармакокинетические: изменение метаболизма; конкуренция за почечную экскрецию; вытеснение из связи с белками.

2. Фармакодинамические: потенцирование угнетающего действия на ЦНС; усиление нефротоксичности; нарушение гемодинамики.

Особую опасность представляют сочетания нефротоксичных препаратов (например, антибиотики + противовирусные средства).



Рисунок. Типы межлекарственных взаимодействий [Майский, В.В. Фармакология: Учеб. пособие для студентов мед. вузов / В.В. Майский. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 405 с. – (Серия «XXI век»). – ISBN 5-9231-0317-6 [139].]

Принципы обеспечения безопасности фармакотерапии включают:

1. Индивидуализацию терапии – расчёт дозы по массе тела, учёт гестационного возраста, коррекция при почечной и печёночной недостаточности.

2. Минимизацию лекарственной нагрузки- отказ от необоснованных назначений, переход на монотерапию при возможности, регулярная ревизия схемы лечения.

3. Терапевтический лекарственный мониторинг, который показан при применении препаратов с узким терапевтическим диапазоном, длительной терапии, признаках токсичности, нестабильной функции почек.

4. Стандартизацию и протоколирование. Использование клинических протоколов: снижает вариабельность лечения, уменьшает риск ошибок, повышает безопасность терапии.

Ошибки медикаментозной терапии являются одной из ведущих причин неблагоприятных исходов лечения у новорождённых. По данным клинических наблюдений, их частота значительно выше, чем в педиатрической и взрослой практике, что связано с особенностями расчёта доз, сложностью схем лечения и тяжестью состояния пациентов [135]. Ошибки могут возникать на различных этапах лекарственной терапии.

Ошибки назначения – неверный выбор препарата, неправильная доза, отсутствие коррекции по массе или возрасту, игнорирование противопоказаний, необоснованная полипрагмазия [140].

Ошибки расчёта дозы – неправильный пересчёт дозы на массу тела, использование устаревшей массы ребёнка, ошибки округления, несоответствие единиц измерения [141].

Ошибки приготовления и разведения препаратов включают: неправильное разведение, несоблюдение концентрации, использование неподходящих растворителей, нарушение условий стерильности.

Ошибки введения – неправильный путь введения, нарушение скорости инфузии, введение несовместимых препаратов, использование неподходящих инфузионных систем.

Ошибки документирования: отсутствие записи о назначении, неправильное указание дозы, несоответствие времени введения, дублирование назначений [142].

Зачастую основную роль в совершении ошибок играют такие факторы, как высокая лекарственная нагрузка, недостаточная стандартизация процессов, человеческий фактор, сложность расчётов, отсутствие автоматизированных систем контроля [143].

Профилактика медикаментозных ошибок включает:

1. Стандартизацию дозировок. Использование: таблиц доз, клинических протоколов, электронных калькуляторов.

2. Двойной контроль. Обязательная проверка: расчёта дозы, разведения, скорости инфузии.

3. Обучение медицинского персонала. Регулярные тренинги позволяют: снизить частоту ошибок, повысить внимательность, улучшить командную работу.

4. Использование информационных технологий. Внедрение электронных систем назначения: уменьшает риск арифметических ошибок, обеспечивает контроль лекарственных взаимодействий, облегчает документирование.

Фармаконадзор представляет собой систему мониторинга безопасности лекарственных средств в клинической практике. Основные задачи фармаконадзора – выявление неблагоприятных реакций, оценка причинно-следственной связи, анализ частоты осложнений, разработка мер профилактики [144]. В неонатологии фармаконадзор имеет особую значимость, поскольку: большинство препаратов применяются Off-label, клинические исследования ограничены, риск осложнений выше [145]. Любая подозреваемая неблагоприятная реакция должна быть зарегистрирована, задокументирована, передана в систему фармаконадзора.

Применение препаратов вне инструкции широко распространено в неонатологии. Основные риски Off-label применения составляют недостаток доказательств безопасности, отсутствие стандартных доз, высокая вариабельность фармакокинетики, риск непредсказуемых реакций [135].

Принципы безопасного Off-label назначения: наличие научного обоснования, оценка риска и пользы, отсутствие разрешённых альтернатив, информированное согласие родителей, тщательный мониторинг состояния ребёнка [146].

Безопасность фармакотерапии обеспечивается командной работой между врачом-неонатологом, клиническим фармакологом, медицинской сестрой, фармацевтом.

Роль клинического фармаколога и его основные функции: консультации по дозированию, оценка лекарственных взаимодействий, участие в разработке протоколов, мониторинг безопасности терапии.

Для повышения безопасности используются стандартизированные алгоритмы [147].

Алгоритм безопасного назначения:

1. Подтверждение показаний
2. Оценка факторов риска
3. Расчёт индивидуальной дозы
4. Проверка совместимости препаратов
5. Назначение мониторинга
6. Алгоритм контроля терапии
7. Оценка клинического эффекта
8. Контроль лабораторных показателей
9. Выявление побочных реакций
10. Коррекция дозы

Безопасность фармакотерапии в неонатологии является ключевым условием успешного лечения новорождённых. Высокий риск лекарственных осложнений обусловлен физиологической незрелостью, особенностями фармакокинетики и необходимостью применения сложных схем терапии [148].

Основными направлениями обеспечения безопасности являются: индивидуализация лечения, минимизация лекарственной нагрузки, мониторинг состояния пациента, профилактика ошибок, развитие фармаконадзора. Комплексный подход к безопасности фармакотерапии позволяет существенно снизить частоту неблагоприятных лекарственных реакций и улучшить исходы лечения новорождённых.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Основной фактор риска лекарственной токсичности у новорождённых:

A. Высокая активность ферментов печени
B. Незрелость органов детоксикации
C. Повышенная клубочковая фильтрация
D. Увеличенный объём плазмы
Ответ: B

2. Синдром «серого ребёнка» вызывается:

A. Ампициллином
B. Хлорамфениколом
C. Гентамицином
D. Ацикловиром
Ответ: B

3. Основной механизм керниктеруса:

A. Повышение гемолиза
B. Связывание билирубина с альбумином
C. Вытеснение билирубина лекарствами
D. Ускорение выведения билирубина
Ответ: C

4. Наиболее характерное осложнение аминогликозидов:

A. Гепатотоксичность
B. Кардиотоксичность
C. Нефротоксичность
D. Иммуносупрессия
Ответ: C

5. Основной метод профилактики токсичности аминогликозидов:

A. Внутримышечное введение
B. Мониторинг концентрации
C. Увеличение дозы

D. Совместное применение с диуретиками
Ответ: B

6. Наиболее опасное проявление передозировки опиоидов:
A. Судороги
B. Апноэ
C. Гипертермия
D. Диарея
Ответ: B

7. Цефтриаксон у новорождённых опасен из-за:
A. Гипогликемии
B. Нефротоксичности
C. Риска керниктеруса
D. Апноэ
Ответ: C

8. Метгемоглобинемия сопровождается:
A. Желтухой
B. Цианозом
C. Судорогами
D. Гипотермией
Ответ: B

9. Основной фактор лекарственной кумуляции:
A. Высокий метаболизм
B. Незрелость почек
C. Высокая экскреция
D. Быстрое распределение
Ответ: B

10. Гипогликемия чаще возникает при применении:
A. Антибиотиков
B. Инсулина
C. Антигистаминных
D. Макролидов
Ответ: B

11. Синдром отмены возникает при применении:
A. Диуретиков
B. Опиоидов
C. Антибиотиков
D. Витаминов
Ответ: B

12. Наиболее важная мера профилактики ADR:
A. Повышение доз
B. Полипрагмазия
C. Индивидуальный подбор терапии
D. Частое введение
Ответ: C

13. Наиболее частый орган-мишень токсичности:
A. Лёгкие
B. Почки
C. Кожа
D. Желудок
Ответ: B

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Недоношенный ребёнок получает гентамицин по поводу сепсиса. На 5-й день отмечено повышение креатинина.

Вопросы:

Какое осложнение развилось? Механизм? Тактика врача?

Ответ:

Нефротоксичность аминогликозидов. Кумуляция в проксимальных канальцах. Контроль концентрации. Коррекция дозы. Оценка функции почек.

Задача 2

Новорождённому назначен цефтриаксон. Через сутки развивается выраженная желтуха.

Вопросы:

Какое осложнение? Механизм? Дальнейшая тактика?

Ответ:

Риск керниктеруса. Вытеснение билирубина из связи с альбумином. Отмена препарата. Фототерапия. Замена антибиотика.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allegaert K, Yalcin N, Flint RB, Simons SHP. Neonatal Clinical Pharmacology. Children (Basel). 2024 Sep 9;11(9):1102. doi: 10.3390/children11091102. PMID: 39334634; PMCID: PMC11430675.

2. Allegaert K, Verbesselt R, Naulaers G, van den Anker JN, Rayyan M, Debeer A, de Hoon J. Developmental pharmacology: neonates are not just small adults.. Acta Clin Belg. 2008 Jan-Feb;63(1):16-24. doi: 10.1179/acb.2008.003. PMID: 18386761.

3. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие в двух томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

4. Gade C, Andersen JT, Futtrup TB and Lausten-Thomsen U (2024) Editorial: Advances in perinatal and neonatal clinical pharmacology. Front. Pharmacol. 15:1503429. doi: 10.3389/fphar.2024.1503429

5. Колбин А.С. Дозирование лекарственных средств в педиатрии: возможные подходы / А.С. Колбин, К.С. Радаева // Вопросы современной педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 289-297. – DOI 10.15690/vsp.v22i4.2593. – EDN WYUNOE.

6. Педиатрические аспекты клинической фармакологии / С.С. Постников, А.Н. Грацианская, П.А. Татаринов [и др.] // Лечебное дело. – 2012. – № 3. – С. 4-13. – EDN THQLQF.

7. Яковлева, А.А. Становление опиоидной системы у плода / А.А. Яковлева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 2. – С. 64-69. – DOI 10.17816/JOWD65264-69. – EDN WAPABB.

8. Принципы медикаментозной терапии новорожденных детей / Г.В. Яцык, Н.Д. Одинаева, И.А. Беляева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 6. – С. 50-56. – EDN OUPXLL.

9. Yeung CHT, Verstegen RHJ, Greenberg R and Lewis TR (2024) Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles: unique considerations for optimal design of neonatal clinical trials. Front. Pediatr. 11:1345969. doi: 10.3389/fped.2023.1345969

10. Мустафина-Бредихина Д.М. Off-label терапия в неонатологии // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 1(31). – С. 60–63. – DOI 10.33029/2308-2402-2021-9-1-60-63. – EDN CQYOHQ.

11. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999 Mar;80(2):F142-4;

discussion F144-5. doi: 10.1136/fn.80.2.f142. PMID: 10325794; PMCID: PMC1720896.

12. Навасардян А.Р. Назначение лекарственных препаратов не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label), клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи и правовое регулирование в Российской Федерации. Часть 2 / А.Р. Навасардян, С.Ю. Марцевич, П.Г. Габай // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 286-293. – DOI 10.20996/1819-6446-2021-04-01. – EDN XJTJGR.

13. Costa HTML, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. PLoS One. 2018 Sep 25;13(9):e0204427. doi: 10.1371/journal.pone.0204427. PMID: 30252920; PMCID: PMC6155521.

14. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года) / В.Б. Белобородов, О.В. Голощапов, В.Г. Гусаров [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 149–189. – DOI 10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189. – EDN OCDHAC.

15. Неонатология: Национальное руководство: в 2 томах / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, М.Б. Албегова [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2023. – 752 с. – ISBN 978-5-9704-7828-8. – DOI 10.33029/9704-7828-8-NNG-2023-1-752. – EDN KUDANX.

16. Шабалов Н.П. Антибактериальная терапия в период новорожденности / Н.П. Шабалов А.С. Колбин // Неонатология. Том 2. – 7-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2020. – С. 587–640. – EDN KGCNQB.

17. Rajaratnam J., Marcus J., Flaxman A. et al. /// Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. // Lancet. – 2010. – No. 375 (9730). – P. 1988–2008. Levy O. /// Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates/ // Nat. Rev. Immunol./ – 2007. – No. 7 (5). – P. 379–390.

18. Emodi G., Just M. /// Impaired interferon response of children with congenital cytomegalovirus disease. // Acta Paediatrica. – 2008. – № 63. – P. 183–187.

19. Балашова Е.Н. и др. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (клинические рекомендации) // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 11. – №. 4 (42). – С. 68–87.

20. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 368 с.

21. Учайкин В.Ф. и др. Применение Арбидола и амиксина в качестве этиотропной терапии гриппа и ОРВИ у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2004. – Т. 83. – №. 5. – С. 73–77.

22. Czech-Kowalska J. et al. The Limitations of Cytomegalovirus DNA Detection in Cerebrospinal Fluid of Newborn Infants With Congenital CMV Infection: A Tertiary Care Neonatal Center Experience // Pediatr. Infect. Dis. J. 2021. Vol. 40, N 9. P. 838–845.

23. Kimberlin D.W. et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372, N 10. P. 933-943.

24. Marsico C., Kimberlin D.W. Congenital Cytomegalovirus infection: Advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment // Ital. J. Pediatr. Italian Journal of Pediatrics, 2017. Vol. 43, N 1. P. 1-8.

25. Huang Y. et al. Comparison of detection strategies for screening and confirming congenital cytomegalovirus infection in newborns in a highly seroprevalent population: a motherchild cohort study//Lancet Reg. Heal. – West. Pacific. Elsevier Ltd, 2021. Vol. 12. P. 100182.

26. Перинатальные инфекции / под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. – М: МИА, 2005. – С. 320.

27. Генферон лайт (Genferon Lite): инструкция по применению. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента.

28. Jacobsen J.G., Smith L.H. Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives // Physiol. Rev. 1968. Vol. 48. № 2. P. 424–511.

29. Климова Р.Р., Околышева Н.В., Чичев Е.В., Тюленев Ю.А., Кистенева Л.Б., Малиновская В.В., Кущ А.А. Частота обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией // Педиатрия. 2014. Т. 93, № 1. с. 44–49.

30. Володин Н.Н. Фармакотерапия в неонатологии / Н.Н. Володин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 23-27. – EDN IAYYAD.

31. Ишутина О.В. Сурфактантная система легких. Обзорная статья. Вестник ВГМУ 2021; 20 (4): 7–17.

32. Обзор рекомендаций по ведению новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом / А.А. Ленюшкина, А.В. Андреев, О.В. Ионов, В.В. Зубков // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12, № 1(43). – С. 84-99. – DOI 10.33029/2308-2402-2024-12-1-84-99. – EDN TOTPXR.

33. Verder H., Heiring C., Schousboe P. Surfactant therapy of respiratory distress syndrome. Ugeskr Laeger. 2021 Nov 1;183(44): V04210322. Danish. PMID: 34761742.

34. Regiroli G., Loi B., Fortas F., Centorrino R., Mosca F., De Luca D. Effect of inspired gas temperature on lung mechanics and gas exchange in neonates in normothermia or therapeutic hypothermia. Resuscitation 2021; 163: 116–123. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.04.015

35. Norman M., Jonsson B., Wallström L., Sindelar R. Respiratory support of infants born at 22–24 weeks of gestational age. Semin Fetal Neonatal Med 2022; 27 (2): 101328. DOI: 10.1016/j.siny.2022.101328 25.

36. Mazmanyan P., Kerobyan V., Shankar-Aguilera S., Yousef N., De Luca D. Introduction of point-of-care neonatal lung ultrasound in a developing country. Eur J Pediatr 2020; 179(7): 1131–1137. DOI: 10.1007/s00431–020–03603-w

37. Hallman M., Herting E. Historical perspective on surfactant therapy: Transforming hyaline membrane disease to respiratory distress syndrome. Semin Fetal Neonatal Med 2023; 28(6): 101493. DOI: 10.1016/j.siny.2023.101493

38. De Luca D., Yousef N. Pharmaceutical Expenditure Is Unchanged with Ultrasound-Guided Surfactant Administration. Am J Perinatol 2022; 39(5): 562–566. DOI: 10.1055/s-0040– 1715821

39. Зизюкина К.С., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Шабельникова Е.И., Хохлова А.П., Абасова Ш.Т., Шумилов П.В. Сурфактант и сурфактантная терапия у новорожденных: от начала до современных особенностей применения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2025;70(2/2):5-16. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2025-70-2(p.2)-5-16

40. Линчевский Г.Л., Головко О.К., Есакова О.Р. Современные взгляды на апноэ недоношенных // Университетская клиника. 2017. №4-2 (25).

41. Ивахненко Оксана Игоревна, Зубков Виктор Васильевич Кофеина цитрат: клинико-экономические аспекты применения препарата у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2024. №2 (44).

42. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, Davis PG, Morley CJ, Stokes NJ, Casalaz D, Barrington KJ, Roberts RS; Canadian Neonatal Network and Australian Collaborative Trials Group. Neurodevelopmental disability after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med. 2007 Apr 19;357(16):1693-700. doi: 10.1056/NEJMoa071343. PubMed PMID: 17942882.

43. Кофеина цитрат в неонатологии: история применения, особенности фармакодинамики и фармакокинетики, клинические эффекты, режимы дозирования (обзор литературы) / А.А. Ленюшкина, А.В. Андреев, Д.Р. Шарафутдинова, О.А. Крог-Йенсен // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 1(39). – С. 76–82. – DOI 10.33029/2308-2402-2023-11-1-76-82. – EDN PXAMRQ.

44. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. Том 1 / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – 2-е изд., перераб., и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 752 с.

45. Клинические рекомендации. Гипоксически ишемическая энцефалопатия новорожденного вследствие перенесенной асфиксии при родах / разработанные «Российским обществом неонатологов», Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины. – 2025. – 65 с.

46. Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. проф. В.И. Гузевой. – М: ООО «МК», 2016. – 656 с.

47. Глухов Б.М., Булекбаева Ш.А. Этиопатогенетические характеристики внутрижелудочковых кровоизлияний в структуре перинатальных поражений мозга: обзор литературы и результаты собственных исследований. // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – Vol. 12. – № 2. – С. 21–33.

48. Пальчик А.Б., Понятишин А.Е., Федорова Л.А. Неврология недоношенных детей. Москва: МЕДпресс-информ, 2014. – 376 с.

49. Ладан Афшархас, Насрин Халесси. Внутрижелудочковые кровоизлияния у доношенных новорожденных: источники, тяжесть и исход // Иранский журнал детской неврологии. – 2015. – Vol. 9. – № 3. – С. 34–39.

50. Клинические рекомендации. Внутрижелудочковое нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного / разработанные «Российским обществом неонатологов», Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины, ассоциацией специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет. – 2025. – 70 с.

51. Щербакова Ю.Г., Малышева Е.В. Судороги в практике неонатолога // Символ науки. 2021. №5.

52. Ивжиц М.А., Зырянов С.К., Родоман Г.В., Бондарева И.Б., Думова С.В., Бабак О.А., Ченкуров М.С., Пуцман Г.А. Обзор противосудорожной терапии у доношенных и недоношенных новорожденных // Русский журнал детской неврологии. 2020. №2.

53. Галанкин Н.А., Тадтаева З.Г., Сардарян И.С., Галустян А.Н., Громова О.А. Влияние генетических полиморфизмов CYP2C9, CYP2C19 и ABCB1 на безопасность и эффективность применения антиэпилептических препаратов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2025;17(1):70-81. https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.240

54. Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Phenobarbital in Neonates: Effects, Metabolism and Pharmacokinetics. Curr Pediatr Rev. 2016;12(1):48-54. doi: 10.2174/1573397111666151026223914. PMID: 26496779.

55. Tebedge E.W. Moving on up? Phenobarbital vs. levetiracetam for first line treatment of neonatal seizures. The University of Texas at Austin College of Pharmacy, UT Health San Antonio, 2018. 18 p.

56. Перфильев В.Ю., Мирошниченко А.Г., Желев В.А., Девальд Э.В. Современные аспекты противосудорожной фармакотерапии у новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 14–20. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–1–14–20

57. Burman RJ, Ackermann S, Shapson-Coe A, Ndondo A, Buys H and Wilmshurst JM (2019) A Comparison of Parenteral Phenobarbital vs. Parenteral Phenytoin as Second-Line Management for Pediatric Convulsive

Status Epilepticus in a Resource-Limited Setting. Front. Neurol. 10:506. doi: 10.3389/fneur.2019.00506

58. Шестак Е.В., Ковтун О.П. Вопросы анальгезии и седации новорожденных детей при длительной искусственной вентиляции легких // ВСП. 2023. №2.

59. Van Rooij L.G., van den Broek M.P., Rademaker C.M. et al. Clinical management of seizures in newborns: diagnosis and treatment. Paediatr Drugs 2013;15(1):9–18. DOI: 10.1007/s40272-012-0005-1.

60. Merhar S.L., Schibler K.R., Sherwin C.M. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. J Pediatr 2011;159(1):152–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.057.

61. Яковлева Екатерина Евгеньевна, Тадтаева Зара Григорьевна, Галустян Анна Николаевна, Сардарян Иван Суренович Проблема OFF-LABEL назначений в терапии неонатальных судорого // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021. №3.

62. Заболевания желудочно-кишечного тракта у доношенных и недоношенных новорожденных / С.Н. Бениова, М.Л. Столина, Н.В. Руденко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. – С. 16. – EDN PAACVV.

63. Шилова А.А., Алиева З.Г., Башкина О.А., Кантемирова Б.И. Ингибиторы протонной помпы в педиатрической практике. Педиатрическая фармакология. 2023;20(5):490-497. https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2606

64. Скворцова Т.А., Кнорринг Г.Ю., Карева Е.Н. Применение омепразола в отечественной педиатрической практике // Доктор. Ру. – 2021. – Т. 20. – № 10. – С. 39–43. – doi: https://doi. org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-39-43

65. Щербаков П.Л., Щербакова М.Ю. Использование ингибиторов протонной помпы у детей // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 16. – С. 28–33.

66. Aznar-Lou I, Reilev M, Lodrup AB, et al. Use of proton pump inhibitors among Danish children: A 16-year register-based nationwide study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019;124(6):704–710. doi: https://doi.org/10.1111/bcpt.13191

67. Нагорная Н.В., Лимаренко М.П., Логвиненко Н.Г. Опыт применения домперидона в суспензии у детей раннего возраста с синдромом срыгиваний // ЗР. 2013. №5 (48).

68. Хавкин А.И., Гуреев А.Н. Функциональные расстройства моторной деятельности верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей. М., 2012.

69. Dailly E. Population pharmacokinetics of domperidone in preterm neonates / E. Dailly et al. // Eur J Clin Pharmacol. – 2008 Dec. – Vol. 64 (12). – P. 1197–1200.

70. Günlemez A. Effect of domperidone on the QTc interval in premature infants / A. Günlemez et al. // J Perinatol. – 2010 Jan. – Vol. 30 (1). – P. 50–53.

71. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год / под ред. Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой и др. – М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2022. – 68 с.

72. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы // Пульмонология. – 2023. – Т. 33. – № 2. – С. 171– 181. – doi: https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2- 171-181

73. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. J Cyst Fibros. 2017;16(2):S70–S78. doi: https://doi. org/10.1016/j.jcf.2017.06.011

74. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом // Педиатрическая фармакология. – 2022. – Т. 19. – № 2. – С. 153–195. – doi: https://doi.org/10.15690/ pf.v19i2.2417

75. Кондратьева Е.И., Орлов А.В., Максимычева Т.Ю. и др. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе // Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 6. – 116–124. – doi: https://doi. org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-104-112

76. Шимченко Елена Васильевна, Клещенко Елена Ивановна, Комаров Александр Филиппович, Харченко Валерия Евгеньевна Риск развития недостаточности питания и принципы коррекции нарушений нутритивного статуса у детей с муковисцидозом // ПФ. 2023. №5.

77. Бем Е.В. Неонатальные холестазы, критерии постановки диагноза и тактика ведения //ТЕЗИСЫ. – 2022. – С. 57.

78. Готье М.С. и др. Эффективность ингибитора транспортера желчных кислот в подвздошной кишке при лечении холестатического зуда у детей с синдромом Алажилля: опыт одного центра // Россий-

ский вестник перинатологии и педиатрии. – 2025. – Т. 70. – №. 4. – С. 98–106.

79. Припутневич Татьяна Валерьевна, Исаева Елена Леонидовна, Муравьева Вера Васильевна, Месян Михаил Каренович, Зубков Виктор Васильевич, Николаева Анастасия Владимировна, Бембеева Байр Очировна, Тимофеева Лейла Акакиевна, Козлова Анастасия Анатольевна, Макаров Валентин Владимирович, Юдин Сергей Михайлович Становление микробиоты кишечника доношенных и поздних недоношенных детей, рожденных самопроизвольно и путем операции кесарево сечения // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2023. №1 (39)

80. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю. и другие. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. №19(2). С. 56–63. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63

81. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардирова Е.П. Последствия антибиотикотерапии в перинатальном периоде для кишечной микробиоты ребенка раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. 2024. Т. 23. № 6. С. 447–455. doi: 10.15690/vsp.v23i6.282

82. Петрова О.А., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Михайлова Е.С., Григорьянц Э.О., Леонтьева А.В., Самоукина А.М. Формирование кишечной микробиоты новорождённых детей, получавших и не получавших курс антибиотиков и пробиотиков // Клиническая лабораторная диагностика. 2023. №6.

83. Иванов Дмитрий Олегович, Александрович Юрий Станиславович, Темирова Джамиля Алибулатовна Респираторный дистресс у новорожденных: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2024. №2.

84. Шайтарова А.В., Суплотова Л.А. Антенатальное применение глюкокортикостероидов: механизмы программирования здоровья детей // МС. 2022. №10.

85. Александрович Ю.С. и др. Применение кортикостероидов при критических состояниях у новорожденных (обзор литературы) // Педиатр. – 2024. – Т. 15. – С. 2.

86. Buonocore F., McGlacken-Byrne S. M., Del Valle I. et al. Current insights into adrenal insufficiency in the newborn and young infant // Front Pediatr. – 2020. – № 8. – P. 619041. DOI: 10.3389/fped.2020.619041.

87. Иванов Дмитрий Олегович, Фомин Сергей Александрович, Пшениснов Константин Викторович, Александрович Юрий Станиславович, Дитковская Лилия Викторовна, Фомин Александр Михайлович Влияние стероидного профиля на тяжесть состояния и исход лечения новорожденных с врожденными пороками развития // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2024. №4.

88. Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, Boyle R, Cheetham T, Davies JH, Elder CJ, Gan HW, Hindmarsh PC, Katugampola H, Krone N, Salomon Estebanez M, Shenoy S, Tollerfield S, Wong SC, Regan F; Developed by the Paediatric Adrenal Insufficiency Group on behalf of the British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (BSPED). Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance. Arch Dis Child. 2023 Nov;108(11):871-878. doi: 10.1136/archdischild-2022-325156. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37045585; PMCID: PMC10646833.

89. Gutierrez C.E., De Beritto T. Relative adrenal insufficiency in the preterm infant. Neoreviews, 2022, vol. 23, no. 5, pp. e328–e334. DOI: 10.1542/neo.23-5-e328.

90. Lee S.C., Baranowski E.S., Sakremath R. et al. Hypoglycaemia in adrenal insufficiency. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, vol. 14, pp. 1198519. DOI: 10.3389/fendo.2023.1198519.

91. Халимова З. Ю., Алимухамедова Г.А., Мехманова С.У., Туракулова Я.Х. Первичная надпочечная недостаточность // CAJEI. 2024. № 6–1.

92. Врождённая дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром): клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2023. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/914_1

93. Вадина Т.А. и др. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз у детей» // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2024. – Т. 20. – №. 2. – С. 48–68.

94. Маркова О.Ю. и др. Оптимизация лечения гипергликемии у недоношенных детей // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7. – №. 1 (23). – С. 7–11.

95. Петеркова В.А., Нагаева Е.В. Опыт применения гормона роста при различных вариантах низкорослости у детей //Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8. – №. 2. – С. 86-93.

96. Ёрматов А.А., Абдуллажонов Х.М. Критические состояния у новорожденных детей и методы их оценки // Экономика и социум. 2022. №5-1 (96).

97. Лейдерман И.Н., Руднов В.А. Оценка эффективности метода коррекции синдрома гиперметаболизма у пациентов с ПОН. Вестник интенсивной терапии, № 2, 2018, 17 с.

98. Радивилко А.С., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П. Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недостаточности. Анестезиология и реаниматология.2018; 6: 15–21. DOI: 10.17116/anaesthesiology 201806115.

99. Rr P., Tan E.E.K, Sultana R., Thoon K.C., Chan M.-Y., Lee J.H., Wong J.J-M. Critical illness epidemiology and mortality risk in pediatric oncology. Pediatr Blood Cancer. 2020; 67 (6): e28242. DOI: 10.1002/pbc.28242. PMID: 32187445

100. Assimakopoulos S.F., Triantos C., Thomopoulos K., Fligou F., Maroulis I., Marangos M., Gogos C.A. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. Infection. 2018; 46 (6): 751–760. DOI: 10.1007/s15010-018-1178-5. PMID: 30003491.

101. Голомидов А.В., Григорьев Е.В., Мозес В.Г., Мозес К.Б. Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор) // Общая реаниматология. 2022. №6.

102. Phad N, de Waal K. What Inotrope and Why? Clin Perinatol. 2020 Sep;47(3):529-547. doi: 10.1016/j.clp.2020.05.010. Epub 2020 May 15. PMID: 32713449.

103. Ergenekon E, Rojas-Anaya H, Bravo MC, Kotidis C, Mahoney L, Rabe H. Cardiovascular Drug Therapy for Human Newborn: Review of Pharmacodynamic Data. Curr Pharm Des. 2017;23(38):5850-5860. doi: 10.2174/1381612823666170918122755. PMID: 28925895.

104. Боронина Ирина Владимировна, Александрович Юрий Станиславович, Пшениснов Константин Викторович Эффективность ге-

моинамической поддержки у новорожденных в критическом состоянии // Российские биомедицинские исследования. 2022. №4.

105. Александрович Александрович Юрий, Пшениснов Константин Викторович Применение инотропных и вазоактивных препаратов при критических состояниях у новорожденных // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011. №3.

106. Wu T.W., Noori S. Recognition and management of neonatal hemodynamic compromise. Pediatr Neonatol. 2021; 62 Suppl 1: S22-9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.12.007

107. Беллетти А., Аццолини М.Л., Балдетти Л., Ландони Дж, Франко А., Дзангрилло А. Применение инотропных препаратов в вазопрессоров в реаниматологии и периоперационной медицине: доказательный подход (обзор) // Общая реаниматология. 2022. №5.

108. Godinez M.D., Godinez M.H., Raphaely R.C. Фармакотерапия у детейа // Фармакотерапия неотложных состояний. – 2021. – С. 147.

109. Арслонов Ф.Ю., Рахимов Н.Г., Раджабов Ф.А. Инотропная поддержка в инфузионной терапии пороков развития желудочно-кишечного тракта у новорожденных детей // Здравоохранение Таджикистана. 2020. №S4.

110. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Шоковая терапия // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. – 2019. – №. 2. – С. 15–21.

111. Базылев В.В., Щеглова К.Т., Магилевец А.И., Артемьев Н.Н., Анохина О.В. Применение норадреналина у новорожденных после кардиохирургических операций: эпидемиология, эффективность и безопасность // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2025. Т. 13, № 3. С. 21-28. DOI: https://doi.org/10.33029/2308-2402-2025-13-3-21-28

112. Александрович Юрий Станиславович, Агафонова Анна Владимировна, Пшениснов Константин Викторович Применение милринона при сердечной недостаточности у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2024. №4.

113. Голомидов А.В. и др. Эффективность применения левосимендана у новорожденных с синдромом малого сердечного выброса при полиорганной недостаточности //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22. – №. 3. – С. 55–61.

114. Голомидов Александр Владимирович, Задворнов Алексей Анатольевич, Иванова Анна Валерьевна, Крючкова Ольга Георгиевна, Григорьев Евгений Валерьевич, Мозес Вадим Гельевич, Мозес Кира Борисовна Левосимендан в педиатрической и неонатальной практике – Pro и Contra // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2023. №3.

115. А.В. Рута, Т.В. Шелехова, Е.В. Лучинина, М.Р. Зайцева, З.И. Стамбулова, П.А. Чередникова, Е.А. Лучинин Эффективность терапии Левосименданом в педиатрической практике: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2025. №1.

116. Крючко Д.С., Ионов О.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Ленюшкина А.А., Рудакова А.А., Рындин А.Ю., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Артериальная гипотония и шок у новорожденных. Протокол отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Акад. В.И. Кулакова» Минздрава России // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2016. №2 (12).

117. Кузник Б.И., В.Г. Стуров и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков. Новосибирск «Наука», 2018, с. 524.

118. J.L. Kwiatkowski, C.S. Manno Blood transfusion support in pediatric cardiovascular surgery Transfus Sci. 1999 Aug;21(1):63-72. doi: 10.1016/s0955-3886(99)00066-1.

119. Goel R, Cushing MM, Tobian AA. Pediatric Patient Blood Management Programs: Not Just Transfusing Little Adults Transfus Med Rev. 2016 Oct;30(4):235-41. doi: 10.1016/j.tmrv.2016.07.004. Epub 2016 Aug 1.PMID: 27559005.

120. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 84-91.

121. Gruel Y. Specificities of neonatal hemostasis and implications in pathologic situations // Arch.Pediatr. – 2010. – V. 17, Suppl. 3. – P. 93-100.

122. Revel-Vilk S. Neonatal hemostasis. Impact on bleeding and thrombosis // Hamostaseologie. – 2016. – V. 35, N 2. – P. 261-64.

123. Saracco P., Bagna R., Gentilomo C. et al. Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis // J. Pediatr. – 2016. – V. 171. – P. 60–6.

124. Park C.K., Paes B.A., Nagel K. et al. Neonatal central venous catheter thrombosis: Diagnosis, management, and outcome // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2016. – Jul 2.

125. Nuss R., Manco-Johnson M. Bleeding disorders in the neonate // Neo Reviews. – 2000. – V. 1. – P. 196-9.

126. Белоусова Т.В., Чупрова А.В., Браим Д.Г. Диагностика и терапия неонатального ДВС-синдрома // Бюл. СО РАМН. – 1998. – № 2. – С. 124–8

127. Dhainaut J.F., Yan S.B., Joyce D.E. et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (Xigris) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation // J. Thromb. Haemost. – 2004. – V. 2(11). – P. 1924-33

128. Kreuz W., Veldmann A., Fischer D., Schlösser R. et al. Neonatal sepsis: A challenge in hemostasiology // Semin. Thromb. Haemost. – 1999. – V. 25, N 6. – P. 531-5.

129. Mammen E.F. Antithrombin: Its physiological importance and role in DIC // Semin. Thromb. Haemost. – 1998. – V. 24, N 1. – P. 19-25.

130. Б.И. Кузник. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика / Б.И. Кузник, В.Г. Стуров и др. – 2-е изд., – Новосибирск, 2018. – 52.

131. Nakamura S., Imamura T., Okamoto K. Tissue factor in neutrophils: yes! // J. Thromb. Haemost. – 2004. – V. 2, N 2. – P. 214-7.

132. Яцык Г.В. Принципы лекарственной терапии новорожденных детей // Педиатрическая фармакология. – 2003. – Т. 1. – №. 1. – С. 9–13.

133. Мустафина-Бредихина Д.М. Применение лекарственных препаратов off-label: международный опыт и перспективы в России // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2015. – №. 1 (7). – С. 77–79.

134. Володин Н.Н. и др. Стратегии отечественной неонатологии: вызовы настоящего и взгляд в будущее //Pediatriya named after GN Speransky. – 2022. – №. 1.

135. Григорьев К.И., Харитонова Л.А. К вопросу об эффективности и безопасности назначения фармакологических средств в педиа-

трической практике // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 1 (197). – С. 5–13.

136. Вайленко Д.С. и др. Изучение взаимодействия антибактериальных препаратов широкого спектра при их комбинированном использовании в практике фтизиатра //Фундаментальная и клиническая медицина. – 2024. – Т. 9. – №. 1. – С. 8–16.

137. Aronson J. Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions, 5th edn. Br J Clin Pharmacol. 2004 Aug;58(2):227. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02121.x. PMCID: PMC1884584.

138. Астахова А., Лепахин В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. Руководство по фармаконадзору. – ЛитРес, 2022.

139. Майский В.В. Фармакология: Учеб. пособие для студентов мед. вузов / В.В. Майский. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 405 с. – (Серия «XXI век»). – ISBN 5-9231-0317-6.

140. Намазова-Баранова Л.С. и др. Нерациональная фармакотерапия как одна из причин врачебных ошибок // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18. – №. 1. – С. 31–37.

141. Кузьмина А.В. и др. Медицинские ошибки при применении лекарственных препаратов в практическом здравоохранении // Практическая пульмонология. – 2016. – №. 3. – С. 76–83.

142. Князькова И.И. Некоторые вопросы клинической фармакологии в педиатрической практике // West Kazakhstan Medical Journal. – 2016. – №. 4 (52). – С. 3–10.

143. Лепахин В.К. и др. Разработка методов изучения и профилактики осложнений фармакотерапии // М.: РУДН. – 2008.

144. Мороз Ю.В. и др. Система фармаконадзора в Российской Федерации //FORCIPE. – 2023. – Т. 6. – №. 4. – С. 27–35.

145. Костылева М.Н. и др. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике //Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – Т. 7. – №. 1. – С. 26–31.

146. Барышникова И.Н. и др. Нормативно-правовые аспекты назначения лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в Российской Федерации // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 32. – №. 2. – С. 73–79.

147. Поветкин С.В. и др. Доказательная медицина. Общие вопросы клинической фармакологии и персонализированной фармакотерапии. – 2020.

148. Мосикян А.А. и др. Клинические исследования в педиатрии и неонатологии: успехи и причины неудач // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13. – №. 3. – С. 232–238.

Учебное издание

Воробьева Надежда Александровна
Хомич Мария Константиновна
Бажан Александра Сергеевна
Макарова Анна Александровна

ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В НЕОНАТОЛОГИИ

Учебное пособие

Издано в авторской редакции

Компьютерная верстка *О.М. Баженовой*

Подписано в печать 04.08.2026.
Формат 60×84 1/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 8,1. Уч.-изд. л. 5,3.
Тираж 100 экз. Заказ № 2975

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51
Телефон (8182) 20-61-90. E-mail: izdatelnsmu@nsmu.ru