

# Педиатрия: от передовых исследований — к реальной клинической практике

## Выбор концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе при реанимации недоношенных новорожденных в родильном зале

Вентиляция легких недоношенных новорожденных (гестационный возраст  $\leq 28$  недель) смесью с высоким содержанием кислорода способствует развитию хронических заболеваний легких. Положительное давление в сочетании с высокой концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси оказывает влияние на воспалительно измененные структуры, что индуцирует развитие системной воспалительной реакции и приводит к возникновению бронхолегочной дисплазии (БЛД). Предполагается, что низкая концентрация кислорода при проведении реанимационных мероприятий обуславливает менее выраженный оксидативный стресс и воспаление и в дальнейшем приводит к меньшей потребности в проведении вспомогательной искусственной вентиляции легких и/или снижает вероятность развития БЛД. С целью оценки данной гипотезы было предпринято клиническое исследование группы новорожденных с гестационным возрастом  $\leq 28$  нед.

В проспективное клиническое исследование включались новорожденные с гестационным возрастом  $\leq 28$  недель беременности (по результатам пренатальной эхографии). Отобранных новорожденных рандомизировали в две подгруппы: 1-я ( $n=37$ ) — с низкой (30%) и 2-я ( $n=41$ ) — с высокой (90%) концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ).

В качестве первичных конечных точек выступали неонатальная смертность (смертность до 28 суток жизни) и наличие БЛД, определяемое как кислородная зависимость при достижении гестационного возраста 36 недель. В качестве вторичных конечных точек оценивали длительность кислородотерапии, искусственной вентиляции легких и применение сурфактанта. Анализировали также биохимические маркеры оксидативного стресса и уровень провоспалительных цитокинов, а также их взаимосвязь с развитием БЛД.

Цель реанимационных мероприятий — достичь уровня  $SpO_2$  75% на 5-й и 85% — на 10-й минутах жизни новорожденного.

В группе новорожденных, у которых при оказании первичной реанимационной помощи использовались низкие концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, были достоверно меньше продолжительность кислородотерапии (6 дней vs 22 дня;  $p<0,01$ ), продолжительность искусственной вентиляции легких (13 дней vs 27 дней;  $p<0,01$ ) и продолжительность респираторной терапии с постоянным повышенным давлением в дыхательных путях (4 дня vs 12 дней;  $p<0,05$ ). Кроме того, среди новорожденных этой группы зарегистрирована достоверно меньшая частота развития БЛД (6 vs 13;  $p<0,05$ ). Не обнаружены статистически значимые различия между исследуемыми группами по таким показателям, как неонатальная ( $\leq 28$  суток жизни) смертность — 4 (10,8%) vs 3 (7,3%), количество внутрибольничных инфекций — 10 (27,0%) vs 9 (23,5%), перивентрикулярные/интравентрикулярные кровоизлияния III/IV степени — 7 (18,9%) vs 5 (12,2%) и ретинопатия — 4 (10,8%) и 6 (14,6%).

При использовании высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси во время проведения первичной реанимации новорожденных выявлены биохимические изменения, свидетельствующие о наличии оксидативного стресса. Обнаружена взаимосвязь между биохимическими маркерами оксидативного стресса и последующим развитием БЛД, что свидетельствует о влиянии гипероксии на развитие этого заболевания.

Данные проведенного исследования подтвердили, что начальная величина  $FiO_2$  30% и последующее титрование с целью достижения определенных показателей  $SpO_2$  эффективно и безопасно.

Vento M. et al. Pediatrics. Vol. 124 No. 3  
September 2009, pp. e439-e449.

## Умеренная гипотермия в лечении новорожденных с гипоксической энцефалопатией

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что снижение температуры тела на  $3-5^\circ C$  ниже нормальных значений уменьшает повреждение мозга и улучшает неврологические характеристики после перенесенной гипоксии. С целью выяснения клинической значимости гипотермии было проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование TOBY (Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy Trial), в котором выполнена сравнительная оценка эффективности интенсивной терапии с гипотермией тела в течение 72 часов и интенсивной терапии без гипотермии при лечении новорожденных с гипоксической энцефалопатией.

В исследование включались доношенные новорожденные, гестационный возраст при рождении которых составил  $>36$  недель, с клиническими признаками энцефалопатии средней либо тяжелой степени. В период с 1 декабря 2002 года по 30 ноября 2006 года в 42 клинических центрах в исследование были включены 325 новорожденных.

Лечение новорожденных, которым проводилась гипотермия ( $n=163$ ), осуществлялось в условиях кувеза, неподключенного к источнику питания, для поддержания ректальной температуры на уровне  $33-34^\circ C$ . По окончании курса гипотермии — через 72 часа — осуществлялся тщательный мониторинг ректальной температуры каждые 4 часа для предотвращения «рикошетной» гипертермии.

Детям, которым не выполнялась гипотермия ( $n=162$ ), проводилась стандартная интенсивная терапия. Ребенка помещали под источник лучистого тепла либо в кувез с целью поддержания ректальной температуры на уровне  $37,0\pm 0,2^\circ C$ .

В группе гипотермии зарегистрировано 42 случая смерти и у 32 детей — тяжелые нарушения психомоторного развития. В группе сравнения зарегистрировано 44 и 42 случая соответственно (относительный риск (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,68-1,07;  $p=0,17$ ). Частота неблагоприятных оцениваемых исходов оказалась сопоставимой в обеих группах. Тяжелые осложнения и состояния регистрировались весьма редко и не были связаны с назначением гипотермии.

Проведение гипотермии у доношенных новорожденных с перинатальной асфиксией не привело к уменьшению частоты тяжелых нарушений психоневрологического развития и смертности. В то же время курс гипотермии обеспечивает улучшение некоторых неврологических результатов выхаживания новорожденных с гипоксической энцефалопатией.

Azzopardi D.V. et al. N Engl J Med.  
2009 Oct 1; 361(14):1349-58.

## Побочные реакции при применении лекарственных средств в амбулаторной педиатрической практике: данные 11-летнего анализа

Американские исследователи провели ретроспективный анализ, чтобы установить распространенность побочных реакций (ПР) при применении лекарственных средств (ЛС) у детей в США, описать педиатрическую популяцию пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с ПР ЛС, дать характеристику ПР в зависимости от применявшегося препарата и вызванной им клинической симптоматики.

Данные об обращении пациентов в возрасте 0-18 лет в отделение амбулаторной или неотложной помощи в связи с ПР ЛС получены из отчетов Центра статистики здравоохранения США за 1995-2005 гг.

За 11-летний период наблюдений средняя ежегодная численность обращений за медицинской помощью в связи с ПР ЛС составила 585 922 случаев (95% ДИ 503 687-668 156), 454 780 из них (95% ДИ 360 464-549 095; 78%) — амбулаторные визиты, а 370 763 (95% ДИ 284 651-456 875; 12%) — госпитализация в отделение неотложной помощи. Следует отметить, что обращения с детьми в возрасте 0-4 лет составили 43,2% случаев (95% ДИ 35,5%-51,2%), визиты подростков 15-18 лет — 22,6% (95% ДИ 16,7%-29,7%). В младшей возрастной группе частота развития ПР ЛС была максимальной, составляя 13,2 обращения на 1000 детей (95% ДИ 10,5-15,9). Для остальных возрастных групп этот показатель равнялся 4,5 (95% ДИ 2,8-6,3), 5,2 (95% ДИ 3,0-7,4) и 8,2 (95% ДИ 5,4-11,0) обращений на 1000 детей в возрасте 5-9 лет, 10-14 лет и 15-18 лет соответственно.

Наиболее часто (45,4%) ПР ЛС проявлялись в виде дерматологических симптомов (95% ДИ 36,9%-54,1%); в 16,5% случаев (95% ДИ 11,1%-23,8%) регистрировались как гастроинтестинальные признаки. Намного реже наблюдались неврологические расстройства, симптомы общего недомогания, лихорадка, отек, неутраченные аллергические реакции ( $<5\%$  случаев), причем частота симптомов была сходной во всех возрастных группах.

К ЛС, которые чаще всего вызывали ПР, относились антимикробные препараты (27,5%, 95% ДИ 21,5%-34,5%), средства, влияющие на ЦНС (6,5%, 95% ДИ 4,0%-10,5%), гормоны (6,1%, 95% ДИ 3,1%-11,6%). Более половины случаев ПР вследствие приема антибактериальных препаратов были вызваны пенициллином или цефалоспорином (40% и 15% соответственно). ПР как результат приема препаратов, влияющих на ЦНС, в большинстве случаев были обусловлены приемом стимуляторов (37%) или антидепрессантов (29%).

По результатам 11-летних наблюдений установлено, что наиболее часто ПР ЛС возникают в первые четыре года жизни. Угрожающая статистика требует от врача особых мер предосторожности при назначении лекарственных препаратов. Полученные данные указывают на необходимость специфических подходов как к выбору ЛС в зависимости от возраста пациента, так и постоянного мониторинга с целью повышения эффективности лекарственной терапии при минимальном количестве ее негативных последствий.

Bourgeois F.T. et al. Pediatrics.  
2009 Oct; 124(4):e744-50.

## Назначение парацетамола с целью профилактики гипертермии при проведении вакцинации

В некоторых странах с профилактической целью назначают жаропонижающие препараты детям после вакцинации. Чтобы оценить влияние профилактического назначения парацетамола на гипертермическую реакцию и показатели иммунного ответа у вакцинированных детей, в Чешской Республике провели последовательное рандомизированное контролируемое открытое исследование.

В него включили 459 здоровых младенцев из 10 медицинских центров Чехии. Первичную вакцинацию детей проводили следующими вакцинами:

- десятивалентной пневмококковой нетипированной *H. influenzae* протеин D-конъюгированной вакциной (PHiD-CV);

- шестивалентной вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша (ацеллюлярный компонент), гепатита В (инактивированная), полиомиелита (полиовирусы типов 1, 2, 3), инфекции *H. influenzae* типа b (DTPa-HBV-IPV/Hib), которую вводили в возрасте 3-х, 4-х и 5 мес;

- пероральной человеческой ротавирусной вакциной (HRV), которую давали в 3 и 4 мес.

Для ревакцинации в 12-15 мес использовали PHiD-CV плюс DTPa-HBV-IPV/Hib.

Детей рандомизировали в две группы. Участники основной группы получали 3 профилактических дозы парацетамола каждые 6-8 часов в течение 24 часов после каждой вакцинации. Дети контрольной группы не получали парацетамол с профилактической целью. При проведении ревакцинации в возрасте 12-15 мес сохранялось распределение детей по группам в соответствии с первичным назначением парацетамола.

Первичной конечной точкой обоих исследований являлось снижение температуры до  $38^\circ C$  и ниже в общей когорте вакцинированных детей, вторичной конечной точкой — оценка иммуногенности вакцин в двух группах детей.

Температура тела выше  $39,5^\circ C$  практически не встречалась в обеих группах. Частота повышения температуры тела  $\geq 38^\circ C$  после приема хотя бы 1 дозы парацетамола в основной группе составила 42% после первичной иммунизации и 36% после ревакцинации, что в сравнении с контрольной группой было существенно ниже (66% и 58% соответственно).

Количество нежелательных явлений оказалось одинаковым в обеих группах.

Средние геометрические концентрации (СГК) антител ко всем десяти серотипам пневмококка, протеину D, антигенам полиовируса, дифтерии, столбняка и коклюша после первичной вакцинации были достоверно ниже у детей основной группы. Причем СГК антител в основной группе не зависела от того, была ли у ребенка лихорадка после вакцинации. Напротив, уровень температуры оказывал незначительное влияние на иммуногенность вакцин в контрольной группе, поскольку высокие СГК антител наблюдались у детей как с гипертермией, так и без нее.

Профилактическое назначение парацетамола снижало частоту появления фебрильных реакций у младенцев при проведении первичной и бустерной вакцинации. В то же время применение препарата с профилактической целью не оказывало влияния на частоту выраженных гипертермических реакций, когда температура тела превышала  $39,5^\circ C$ . Такие эпизоды регистрировались одинаково редко в обеих группах детей. Негативным проявлением профилактического назначения парацетамола было его тормозящее влияние на иммунный ответ, что проявлялось достоверно более низкими показателями уровня антител к вакцинным антигенам и после первичной, и после ревакцинации.

Таким образом, рутинное назначение парацетамола детям для профилактики фебрильных реакций при проведении вакцинации не рекомендуется.

Prymula R. et al. Lancet.  
2009 Oct 17; 374(9698):1339-50.

Подготовил Олег Мазуренко