

Е.П. Меркулова, К.Н. Устинович, Ю.А. Устинович, Н.В. Беляева
**Новые подходы к проведению аудиологического обследования
новорожденных и детей первых месяцев жизни**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
УЗ 3-я городская детская клиническая больница г. Минска*

Ключевые слова: седация, новорожденный, глюкоза.

Исследованы возможности использования 25%-раствора глюкозы для кратковременной седации новорожденных детей и младенцев первых месяцев жизни. Разработан протокол проведения седации. Полученные результаты позволяют утверждать об эффективности предлагаемой методики.

Введение

Аудиологические методы обследования новорожденных в последние годы стали широко использоваться в практическом здравоохранении. С 2009 года в Республике Беларусь внедрен аудиологический скрининг новорожденных и детей раннего возраста. Кроме того, применение у новорожденных такого метода исследования, как импедансная аудиометрия, в частности тимпанометрия, позволяет более объективно оценить у них состояние среднего уха и слуховых труб, поскольку в силу анатомо-физиологических особенностей трактовка отоскопических данных в этот возрастной период может быть затруднительной.

При проведении аудиологических исследований ребенок должен быть абсолютно спокоен. В то же время на дискомфортные ощущения, возникающие, например, при введении ушных вкладышей в наружный слуховой проход, младенцы часто реагируют криком, двигательным возбуждением (педалированием, вытягиванием и напряжением ног, хаотичными движениями рук, недовольной либо страдальческой grimасой), что искажает результаты исследования, а порой делает его невыполнимым.

Фармакологическая седация, которую рекомендуется проводить препаратами групп бензодиазепинов и барбитуратов [2], имеет серьезные побочные эффекты, а именно, угнетение дыхания и сердечной деятельности. Кроме того, она эффективна при парентеральном введении препаратов и поэтому практически не применима в амбулаторных условиях. Еще одним существенным недостатком этих препаратов является длительный период полуэлиминации, что приводит к риску кардио-респираторной депрессии даже через сутки и более после использования препаратов. У новорожденного ребенка следы диазепама обнаруживаются в крови через неделю и даже позднее после применения препарата. Это диктует необходимость длительного интенсивного мониторинга витальных функций после процедуры, что в амбулаторных условиях весьма проблематично.

В связи с этим поиск безопасных и эффективных методов кратковременной седации новорожденных является актуальной задачей как для

оториноларингологов, так и для неонатологов, в практике которых кратковременная седация оправдана при проведении целого ряда манипуляций и взятии анализов.

Новые перспективы для развития нефармакологических методов обезболивания, седации и профилактики стрессов у новорожденных появились благодаря успехам нейрофизиологии в изучении опиатной системы мозга.

Опиатные рецепторы были открыты в 1973г. американскими исследователями из Медицинской школы Нью-Йоркского университета С.В. Pert, G. Pasternak, S.H. Swander, которые установили, что в центральной нервной системе (ЦНС) имеются высокоаффинные рецепторы, имеющие отношение к стрессу, боли и эмоциям [24]. Их обнаружение позволило предположить, что должны быть и естественные лиганды этих рецепторов, обладающие свойствами наркотических анальгетиков.

Вскоре такие естественные опиаты были найдены. Поначалу это были 2 пентапептида: лейцин-энкефалин и метионин-энкефалин, обнаруженные в 1975г. в головном мозге шотландскими биохимиками J. Hughes, H.W. Kosterlitz с соавт. [16]. Позже стало известно и о других естественных опиатах организма. С. Н. Li с коллегами в 1976г. обнаружили β -эндорфин [20], а затем были идентифицированы α - и γ -эндорфин, которые характеризуются более длинной аминокислотной последовательностью, чем энкефалины.

Опиоиды вырабатываются во многих отделах ЦНС и за её пределами — в хромаффинной ткани и мозговом веществе надпочечников, диффузных эндокриноцитах желудочно-кишечного тракта и бронхов и даже в Т-лимфоцитах. Они действуют как тормозные нейротрансмиттеры, паракринные регуляторы и гормоны. Опиоиды могут действовать нейроэндокринным путём (выделяясь в кровь и в цереброспинальную жидкость), а также как пептидные синаптические медиаторы в самой ЦНС.

В настоящее время известны следующие опиоидные нейропептиды – энкефалины, эндорфины и динорфины, названные по названиям трёх полипептидных предшественников [4].

Соответственно выделяют 3 типа опиоидных рецепторов. Их обозначают аббревиатурами: μ (мю), δ (дельта) и κ (каппа).

Основным эндогенным агонистом μ - рецепторов являются β -эндорфины, δ -рецепторов – энкефалины, κ -рецепторов – динорфины [7].

μ -рецепторы обуславливают супраспинальную анальгезию, угнетение дыхания, особенно при шоке, а также эйфорию и подавление тревоги и стресса.

κ -рецепторы опосредуют спинальную анальгезию и миоз зрачков.

δ -рецепторы регулируют настроение, имеют отношение к патогенезу мании (усиленная стимуляция) и депрессии (понижение активности) [10].

Наибольшее физиологическое значение имеет, в качестве эндогенного опиата, β -эндорфин. Он является главным опиодом гипоталамуса, обладает выраженным обезболивающим действием, повышает порог болевой чувствительности, а также является индуктором положительных эмоций, так называемым гормоном удовольствия [1].

Большинство нейропептидов обнаруживается у плода начиная с 8 – 14 недель внутриутробного развития, а к моменту рождения у младенца устанавливаются

высокие концентрации и эндорфинов, и энкефалинов. Поскольку доказано, что они не проникают через плаценту, а являются результатом синтеза их самим ребенком, то их повышение рассматривается как защитная реакция организма на родовой стресс и постнатальную адаптацию [8,9]. Опиодных рецепторов в сером веществе новорожденного больше, чем у взрослого, причем плотность их распределения достигает максимума к 7 дню постнатальной жизни [5].

Общеизвестно, что после кормления новорожденные обычно успокаиваются и засыпают. Это связано с тем, что грудное молоко и адаптированные смеси, кроме нутритивных функций, обладают также и успокаивающим действием, в генез которого вносят свою лепту и экзогенные опиаты, и выброс инсулина в периферическую кровь после кормления, поскольку инсулин обладает анальгетическим эффектом при повышении его уровня в периферической крови [29].

Экзогенные опиаты новорожденные получают как с молоком матери, так и с адаптированной смесью. При ферментативной деградации р-фракции казеинов молока образуются р-казоморфины (человека и быка) — вещества пептидной природы, обладающие опиоидной активностью [17, 27, 28]. Способность р-казоморфинов, проникать через желудочно-кишечный и гематоэнцефалический барьеры делает возможным их участие в центральной регуляции физиологических процессов [23].

В последние годы опубликован ряд работ [3, 6, 14, 21], посвященных использованию концентрированных растворов сахарозы, либо глюкозы, вводимой орально с целью обезболивания у новорожденных.

Сахароза и глюкоза обладают быстрым анальгетическим эффектом короткого действия благодаря активации рецепторов языка, распознающих сладкий вкус и дающих сигнал к высвобождению эндогенных опиоидов головного мозга [18, 21].

Исследованиями Y. Skogsdal с коллегами (1997 г.) и R. Ors с коллегами (1999 г.) было установлено, что оральное введение глюкозы обладает более выраженным обезболивающим действием, чем кормление грудным молоком, причем активным компонентом может быть как глюкоза, так и сахароза [22, 25].

На доклиническом этапе было доказано, что пероральное введение глюкозы примерно вдвое повышает порог болевой чувствительности у молодых крыс в ответ на воздействие высокой температуры и этот эффект снимается налоксоном, антагонистом опиодных рецепторов. Порог болевой чувствительности у крыс также повышается в условиях гипергликемии [12, 18]. Также было установлено, что сахароза (глюкоза) стимулирует дофаминовые рецепторы переднего мозга крыс и что этот допаминэргический механизм также может играть роль в обезболивании и седации [15, 26].

Доказательством аналогичного влияния глюкозы на опиатную систему головного мозга новорожденных послужило исследование E. M. Vlass с коллегами, которые показали, что здоровые новорожденные перестают плакать после приема сахарозы, в то время как у детей, рожденных от матерей с метадоновой зависимостью подобного эффекта не наблюдалось [13].

Концентрация и дозировки растворов сахарозы (глюкозы) могут варьировать. Так, Американская академия педиатрии рекомендует назначение 24-40%

сахарозы или глюкозы в дозе 0,1 – 1 мл/кг через рот за 2 минуты до процедуры, а в процессе самой болезненной манипуляции использование пустышки [3, 5]. S. McCullough с соавт. предлагают к использованию 24% раствор сахарозы в дозе 2 мл для детей с массой более 2 кг, 1,5 мл детям с массой от 1,5 до 2,0 кг и 0,5 мл при массе менее 1,5 кг [21].

Е.М. Vlass с соавт. указывают, что клинический эффект наблюдается при назначении 12 – 50% сахарозы в дозах 0,05 – 2 мл [11].

Данные литературы о механизмах действия глюкозы и накопленный другими авторами исследовательский опыт в области анальгезии дали нам возможность внедрить методику седации пероральным приемом 25% раствора глюкозы при аудиологическом обследовании детей первых месяцев жизни. С целью седации новорожденных при проведении обследований до настоящего времени они не применялись.

Основанием для выбора 25% раствора глюкозы при проведении наших исследований послужила работа Н.П. Шабалова, С.Л. Иванова, в которой предложено использовать для анальгезии раствор этой концентрации [8]. Раствор 25% концентрации занимает промежуточное положение в предлагаемых выше концентрациях и его наиболее удобно дозировать. Раствор глюкозы предпочтительнее перед сахарозой, т.к. он является моносахаридом, поступает в системный кровоток не только экзогенно из ЖКТ, но и эндогенно при распаде гликогена и практически не вызывает аллергических реакций, может использоваться при дисахаридазной недостаточности и непереносимости фруктозы.

Цель исследования - разработать безопасный, неинвазивный метод седации новорожденных и детей первых месяцев жизни при проведении диагностических манипуляций.

Материалы и методы.

Для седации новорожденных и детей первых трех месяцев жизни при проведении аудиологического обследования (импедансная аудиометрия, аудиологический скрининг) мы внедрили предлагаемый ниже протокол. Протокол использования раствора глюкозы при проведении аудиологического обследования.

Препарат: 25% раствор (глюкоза + кипяченая или стерильная вода).

Характеристика препарата:

- Уменьшает реакцию дискомфорта при проведении аудиологических исследований у новорожденных и детей до 3 месяцев жизни;
- Безопасен и легко дозируется;
- Эффективен при приеме через рот;
- Может использоваться в сочетании с другими методами нефармакологической седации.

Показания:

- Аудиологический скрининг новорожденных
- Импедансная аудиометрия (тимпанометрия, акустическая рефлексометрия)

Противопоказания:

- Невозможность прямого воздействия на поверхность языка или щек (неэффективен при любом другом пути введения)

· Параличи и медикаментозная седация пациента

С осторожностью применять при подозрении на язвенно-некротический энтероколит и при диагностированном заболевании.

Техника применения:

1. Ввести 1-2 мл 25% раствора глюкозы на переднюю поверхность языка или внутреннюю поверхность щек.
2. Подождать 2 минуты до начала исследования (пик эффекта наступает через 2 минуты).
3. При необходимости повторить процедуру введения через 2 минуты (продолжительность седативного действия до 5 – 10 минут).
4. Использовать только свежеприготовленный раствор, неиспользованный остаток после процедуры вылить.
5. Следить, чтобы ребенок не подавился, не поперхнулся, не закашлялся, чтобы не было рвоты.
6. Информация о процедуре должна быть занесена в медицинскую карту пациента.

С использованием вышеуказанной методики нами проведено аудиологическое обследование 25 новорожденных и детей раннего возраста (1 группа). За 2 минуты до процедуры ребенок получал орально из бутылочки или одноразового шприца 1-2мл 25% раствора глюкозы, затем при необходимости введение глюкозы повторяли во время исследования.

Для сравнения седативного эффекта концентрированного раствора глюкозы и грудного молока нами обследованы 10 новорожденных в течение первого часа после кормления (2 группа). Контрольную группу составили 10 младенцев, которым аудиологическое обследование проводили без седации и учета времени кормления.

Поведение ребенка оценивали по шкале DAN (таблица 1).

Таблица 1.

Шкала оценки боли у новорожденных, основанная на наблюдении за ребенком (DAN) (Carbajal R., Paure A. et al.,1997)

Показатель	Оценка	Балл
Выражение лица	Спокойное	0
	Хнычет, открывает и закрывает глаза	1
	Гримаса плача: эпизодическая	2
	Гримаса плача: умеренная,	3
	Гримаса плача: практически постоянная	4
Движения конечностей	Спокойные, плавные	0
	Эпизодически беспокойство, затем успокаивается	1
	Умеренное беспокойство	2
	Выраженное постоянное беспокойство	3
Плач	Не плачет	0
	Периодически стоны	1
	Периодический плач	2
	Длительный плач, завывание	3

Результаты и обсуждение.

Дети контрольной группы при проведении им аудиологического обследования на введение ушных вкладышей в наружный слуховой проход реагировали эпизодической либо умеренной гримасой плача, отдергиванием головы, умеренным беспокойством и, в ряде случаев, периодическим кратковременным плачем.

Оценка по шкале DAN у них колебалась от 4 до 6 баллов, и в среднем составила 4,8 балла.

В группе детей, получивших до и во время исследования 25% раствор глюкозы, в ряде случаев отмечался спокойный сон, некоторые реагировали на манипуляции эпизодическим беспокойством и недовольной гримасой. Средняя оценка по шкале DAN у них составила 1,4 балла. У 5 младенцев седирующий эффект после введения глюкозы был кратковременным и недостаточным для получения объективных результатов обследования.

Во второй группе наблюдения (дети после кормления) реакция на обследование была менее выраженной по сравнению с контролем и составила 2,8 балла.

Сравнительные данные представлены на рис.1

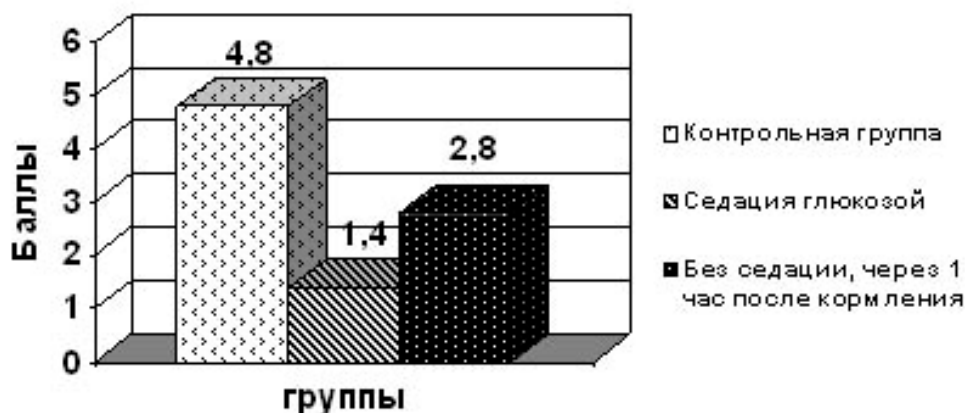


Рисунок 1. оценка по шкале DAN детей обследованных групп.

Выводы

1. Учитывая особенности воздействия концентрированного раствора глюкозы на опиатную систему головного мозга новорожденных и детей первых месяцев жизни при пероральном применении, можно использовать его не только для обезболивания, но и седации данного контингента пациентов.
2. Использование 25% раствора глюкозы является эффективным, доступным, безопасным и дешевым методом седации при проведении аудиологического обследования новорожденных и детей первых месяцев жизни.
3. Аудиологическое обследование новорожденных следует проводить в течение первого часа после кормления, при беспокойстве ребенка дать ему орально 25% раствор глюкозы в дозе 1 – 2 мл и повторить исследование через 2 минуты.

Литература

1. Головкин, А. И. Нейрохимия опиатной наркомании / А. И. Головкин [и др.] // Нейрохимия. 2000. Т. 17. № 1. С. 3–12.
2. Детская оториноларингология: рук. для врачей / под ред. М. Р.

- Богомилевского, В. Р. Чистяковой. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 528 с.
3. Идам-Сюрюн, Д. И. Профилактика боли при манипуляциях у новорожденных детей / Д. И. Идам-Сюрюн [и др.] // Рос. вест. перинат. и педиатрии. 2007. Т. 52. № 2. С. 16–19.
 4. Костиленко, Ю. П. Теоретические предпосылки к изучению органов чувств и проводящих путей ЦНС: учеб.-метод. пособие / Ю. П. Костиленко [и др.]. Полтава, 2007. 116 с.
 5. Логинова, И. А. Боль и анальгезия в неонатологии / И. А. Логинова // Медицинский журнал. 2010. № 2. (32). С. 19–22.
 6. Пальчик, А. Б. Диагностика боли у новорожденных детей / А. Б. Пальчик, С. А. Бочкарева, Н. П. Шабалов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52. № 2. С. 11–15.
 7. Сидоров, А. В. Физиология межклеточной коммуникации: учеб. пособие / А. В. Сидоров. Минск: БГУ, 2008. 215 с.
 8. Шабалов, Н. П. Боль и обезболивание в неонатологии [Электронный ресурс] / Н. П. Шабалов, С. Л. Иванов. 2004. [http:// med/pediatrics/pain.html](http://med/pediatrics/pain.html).
 9. Шабалов, Н. П. Неонатология: учебник для вузов / Н. П. Шабалов. СПб.: «Специальная литература», 1997. Т. 1. 496 с.
 10. Шульговский, В. В. Основы нейрофизиологии: учеб. пособие / В. В. Шульговский. М.: Аспект Пресс, 2000. 277 с.
 11. Blass, E. M., Watt, L. B. // Pain. 1999. Vol. 83. P. 611–623.
 12. Blass, E. M. Interactions between sucrose, pain and isolation distress E. M. Blass, E. Fitzgerald, P. Kehoe // Pharmacol Biochem Behav. 1987. Vol. 26. P. 483–489.
 13. Blass, E. M. A new look at some old mechanisms in human newborns: taste and tactile determinants of state, affect and action / E. M. Blass, V. Ciaramitaro // Monogr Soc Res Child Dev. 1994. Vol. 59. P. 1–81.
 14. Blass, E. M. Pain reducing properties of sucrose in human newborns / E. M. Blass, A. Shah // Chem Senses. 1995. Vol. 20. P. 29–35.
 15. Gear, R.W. Pain-induced analgesia mediated by mesolimbic reward circuits / R. W. Gear, K. O. Aley, J. D. Levine // J Neurosci. 1999. Vol. 19. P. 7175–81.
 16. Hughes, J. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opioid agonist activity / J. Hughes, H. W. Kosterlitz [et al.] // Nature. 1975. Vol. 258. P. 577–579.
 17. Kostyra, E. Opioid peptides derived from milk proteins / E. Kostyra [et al.] // Pol J Nutr Sci. 2004. Vol. 54. P. 25–35.
 18. Kracke, G. R. Sugar solution analgesia: the effects of glucose on expressed Mu opioid receptors / G. R. Kracke, K. A. Uthoff, J. D. Tobias // Anesth Analg. 2005. Vol. 101. P. 64–68.
 19. Lee, S. J. Fetal Pain / S. J. Lee [et al.] // JAMA. 2005. Vol. 294. P. 947–954.
 20. Li, C. H. Isolation, characterization and opiate activity of β – endorphin from human pituitary glands / C. H. Li, D. Chung, B. A. Doneen // Biochem. biophys. 1976. Res. Commun. 72, P. 1542–1547.
 21. McCullough, S. Lingual sucrose reduces the pain response to nasogastric tube insertion: a randomized clinical trial / S. McCullough, T. Halton, D. Mowbray // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008. Vol. 93. P. 100–103.

22. Ors, R. Comparison of sucrose and human milk on pain response in newborns / R. Ors [et al.] // *Eur J Pediatr*. 1999. Vol. 158. P. 63–66.
23. Pasi, A. Beta- casomorphin-immunoreactivity in the brain stem of the human infant / A. Pasi [et al.] // *Res. Commun. Pathol. Pharmacol*. 1993. Vol. 80(3). P. 305–322.
24. Pert, C. B. Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain / C. B. Pert, G. Pasternak, S. H. Swander // *Science*. 1973. Vol. 182. P. 1359–1361.
25. Skogsdal, Y. Analgesia in newborns given oral glucosae / Y. Skogsdal [et al.]. // *Acta Paediatr*. 1997. Vol. 86. P. 217–220.
26. Spangler, R. Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain / R. Spangler [et al.]. // *Brain Res Mol Brain Res*. 2004. Vol. 124. P. 134–142.
27. Teschemacher, H. Milk protein-derived opioid receptor ligands / H. Teschemacher, G. Koch, V. Brantl // *Biopolymers*. 1997. Vol. 43(2). P. 99–117.
28. Teschemacher, H. Opioid receptor ligands derived from food proteins / H. Teschemacher // *Curr Pharm Des*. 2003. Vol. 9. P. 1331–1344.
29. Xing, Y. Insulin decreases isoflurane minimum alveolar anesthetic concentrations in rats independently of an effect on the spinal cord / Y. Xing [et al.] // *Anesth Analg*. 2004. Vol. 98. P. 1712–1717.