

Д.С. Крючко, О.В. Ионов, Е.Н. Балашова, А.Р. Киртбая, И.В. Никитина,
Л.А. Краснова, Л.В. Шарипова, О.Ю. Терлякова, О.В. Милая

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ И ШОКЕ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова
Министерства здравоохранения РФ, Москва

Введение. Как известно, артериальная гипотония является одним из распространенных патологических состояний в раннем неонатальном периоде, приводящим к тяжелым неврологическим последствиям. Целью настоящего проспективного рандомизированного открытого исследования была оценена эффективность применения ГЭК 130/0,4 (Волювен 6%) как стартового препарата для терапии артериальной гипотонии в раннем неонатальном периоде в сравнении с физиологическим раствором (ФР).

Материал и методы. Исследование проводилось с января 2010 г. по сентябрь 2011 г. В исследование включали всех новорожденных, поступавших в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных (ОРИТН), независимо от диагноза и гестационного возраста, развившейся артериальной гипотонии в 1-е сутки жизни. Критерии исключения — острое кровотечение у новорожденного. Всем новорожденным, включенным в исследование, проводили рутинный мониторинг жизненно важных параметров, в том числе АД, ЧСС, диуреза. До начала терапии и после исследовали pH крови, уровень pCO_2 , pO_2 , глюкозы, лактата, BE, а также проводили эхокардиографическое исследование, исследование регионарной гемодинамики в передней мозговой артерии, почечной артерии, верхней брыжеечной артерии. В качестве объемозамещающего раствора использовали ГЭК 130/0,4 (Волювен 6%) и ФР. В протокол обследования после применения растворов входили: исследование гемостаза, биохимический анализ крови, клинический анализ крови. Регистрировали также время нормализации АД и продолжительность терапевтического эффекта после введения препарата. По данным истории болезни оценивали продолжительность эпизода гипотонии, суммарную дозу кардиотоников за сутки, за 7 сут и длительность применения кардиотоников.

Результаты. В результате исследования выяснилось, что инфузия ФР и ГЭК 130/0,4 нормализует регионарный кровоток. Кроме того, после инфузии обоих препаратов отмечалось достоверное увеличение диуреза. Исследование уровня pH и лактата до и после инфузии препарата показало достоверное увеличение pH при использовании обоих растворов. Достоверное снижение уровня лактата до нормальных значений регистрировалось только после инфузии Волювена 6%, увеличения уровня натрия в сыворотке крови при применении обоих препаратов не отмечено. Достоверных отличий в содержании печеночных ферментов, уровня протеина С и показателях протромбинового индекса не выявлено. При детальном анализе выяснилось, что применение Волювена 6% у новорожденных с ЭНМТ сопровождалось повышением уровня креатинина крови, удлинением АЧТВ, увеличением частоты внутрижелудочковых кровоизлияний. В то же время описанные осложнения не характерны для новорожденных с массой тела 1000 г и более. При оценке эффективности терапии в зависимости от массы тела при рождении было отмечено, что преимущество Волювена перед ФР в отношении снижения потребности в кардиотонической поддержке отмечалось только у пациентов с массой тела 1000 г и более.

Выводы. Волювен 6% эффективнее ФР в отношении увеличения сердечного выброса, повышения сократительной способности миокарда, суточного диуреза и поддержания нормального баланса жидкости, разрешения тканевой гипоксии (нормализация уровня лактата), снижения потребности в последующей инфузии допамина, снижения дозы допамина и длительности кардиотонической поддержки. Волювен может быть рекомендован для терапии артериальной гипотонии у новорожденных с массой тела более 1000 г наряду с ФР особенно в ситуациях, когда, помимо нормализации АД, необходимы быстрое и эффективное увеличение СВ и нормализация микроциркуляции — при шоковых состояниях.

Ключевые слова: новорожденный, ОРИТН, шок, артериальная гипотония, ГЭК

EFFICIENCY OF HYDROXYETHYL STARCH USE FOR ARTERIAL HYPOTENSION AND SHOCK IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

Kryuchko D.S., Ionov O.V., Balashova E.N., Kirtbaya A.R., Nikitina I.V., Krasnova L.A., Sharipova L.V.,
Terlyakova O.Yu., Milaya O.V.

Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 117997 Moscow, Russia

It is common knowledge that arterial hypotension is a one of most prevalent pathology of early neonatal period and it causes severe neurological complications. Purpose of the prospective randomized open study was to assess the efficacy of HES 130/0.4 (6% Voluven) as a start medicine for arterial hypotension in early neonatal period in comparison with normal saline solution (0.9% NaCl). Materials and methods: the study was held from January 2010 to September 2011. Newborns of the ICU with arterial hypotension on the first day of life were included into the study. Acute haemorrhage was an exclusion criterion. Routine monitoring of arterial pressure, heart rate and diuresis was carried out in all newborns. pH, pCO_2 , pO_2 , blood glucose, lactate and BE levels were measured before and after the treatment. Echocardiography, examination of regional blood flow in anterior cerebral artery, renal artery and mesenteric artery was held. HES 130/0.4 (6% Voluven) and saline solution (0.9% NaCl) were used. Parameters of haemostasis, biochemical and haematological analysis monitored after the solutions use. Time of arterial pressure normalization and duration of the treatment positive effect were recorded. Episodes of hypotension, amount of cardiotonics per day and per 7 days and duration of cardiotonics administration were recorded as well. Results: 6% Voluven infusion both to 0.9% NaCl infusion normalizes the regional circulation. Furthermore it increases the blood pH and diuresis. Lactate level normalization occurred only after 6% Voluven infusion. There was not change of serum sodium level. Liver enzymes, C-protein, prothrombin index were same in

both groups of patients. 6% Voluven use in newborns with extremely low birth weight was accompanied with increasing of creatinine level, prolongation of activated partial thromboplastin time and increasing of intraventricular hemorrhage rate. Newborns with weight over 1000 gram did not have these complications. Voluven advantage in comparison with saline solution is a decreasing of cardiotonics administration in patients with weight over 1000 gram. Conclusions: 6% Voluven is more effective than 0.9% NaCl for increasing of cardiac output, myocardial contractile ability and diuresis, normalization of liquid balance and lactate level, decreasing of cardiotonics amount. 6% Voluven can be recommended for arterial hypotension treatment in newborns with weight over 1000 gram both to normal saline solution especially in case of shock.

Key words: newborns, shock, arterial hypotension, HES

Введение. Как известно, артериальная гипотония является одним из распространенных патологических состояний в раннем неонатальном периоде, особенно это касается недоношенных пациентов [1, 2]. На основании ряда исследований предполагается причинно-следственная связь между системной гипотензией и рядом таких тяжелых осложнений неонатального периода, как внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и неблагоприятные неврологические исходы [1, 3, 4]. Частота артериальной гипотонии среди пациентов ОРИТН, по данным разных авторов, составляет 16—52% [1—4].

Существует несколько алгоритмов терапии артериальной гипотонии у новорожденных, включающих введение объемозамещающих растворов с последующим назначением кардиотонических препаратов. В подавляющем большинстве клиник в качестве первого шага в терапии артериальной гипотонии используется инфузия физиологического раствора в дозе 10—15 мл/кг/ч [5—7]. Значительно реже — другие растворы: ГЭК (гидроксиэтилкрахмал) и альбумин [8]. Вопрос об использовании альбумина в неонатологии остается до настоящего времени весьма спорным. Отсутствие убедительных данных о его преимуществах перед ФР, большое число осложнений, связанных с применением альбумина, привели к тому, что в последние годы альбумин не используется в мировой неонатальной практике в качестве объемозамещающего раствора.

ГЭК, напротив, доказали свою эффективность и безопасность в экспериментальных работах, они широко используются в педиатрической и взрослой практике, особенно у хирургических пациентов [9]. Однако отношение к использованию ГЭК в неонатальной практике оставалось до сих пор настороженным, несмотря на то что ряд препаратов этого класса зарегистрирован для применения по этим показаниям у новорожденных. Одним из наиболее современных препаратов ГЭК, разрешенных для применения в неонатологии, является Волювен (ГЭК 130/0,4 — 6% гидроксиэтилкрахмал (ГЭК); Fresenius Kabi, Германия). Волювен является раствором, который получают из амилопектина, средняя молекулярная масса составляет 130 000 Д, а степень замещения — 0,38—0,45 (130/0,4), что означает: на 10 глюкозных остатков амилопектина приходится около 4 гидроксиэтиловых групп. Волювен 6% структурно родственен гликогену, что объясняет его высокую толерантность и низкий риск анафилактических реакций. Фармакокинетика ГЭК зависит от молекулярной массы и степени молекулярного замещения вещества. После внутривенного введения ГЭК молекулы размером менее 60 000—70 000 Д (порог почечной фильтрации) быстро выводятся с мочой, а более крупные молекулы, в том числе и Волювен, расщепляются α -амилазой плазмы крови, после чего тоже выводятся почками. Средняя молекулярная масса Волювена в первые минуты после инфузии составляет в плазме крови *in vivo* 70 000—80 000 Д

и остается выше порога почечной фильтрации в течение всего периода лечения.

По сравнению с ГЭК 200/0,5 (Рефортан, Инфукол) Волювен обладает оптимизированной фармакокинетикой, при сопоставимом плазмозамещающем эффекте. Кроме того, Волювен в меньшей степени влияет на систему гемостаза, чем ГЭК 200/0,5.

Целью нашего проспективного рандомизированного открытого исследования была оценка эффективности применения ГЭК 130/0,4 (Волювен 6%) как стартового препарата для терапии артериальной гипотонии в раннем неонатальном периоде.

Материал и методы. Исследование проводилось с января 2010 г. по сентябрь 2011 г. на базе ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова МЗ РФ (ФГБУ НЦАГиП МЗ РФ). В исследование включали новорожденных, поступивших в Отделение реанимации и интенсивной терапии отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ НЦАГиП МЗ РФ. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом центра.

Критерии включения. Все новорожденные, поступавшие в отделение интенсивной терапии и реанимации, независимо от диагноза и гестационного возраста, у которых выявилась артериальная гипотония в первые сутки жизни. Критерием артериальной гипотонии была регистрация среднего АД (мм рт. ст.), измеренного осциллометрическим методом на правом или левом плече манжетой соответствующего размера в трех последовательных измерениях, меньше гестационного возраста в неделях.

Критерии исключения. Активное кровотечение у новорожденного: желудочно-кишечное, легочное, свежее (менее 24 ч) ВЖК, кровоточивость из мест инъекций, кефалогематома.

Исключение из исследования новорожденных с геморрагическим синдромом было обусловлено отсутствием достоверных данных о безопасности применения ГЭК у новорожденных при нарушениях гемостаза.

Рандомизация проводилась с помощью календаря на основании даты включения в исследование: в четные даты месяца (2, 4, 6 ... и т. д.) вводился Волювен 6% в объеме 10 мл/кг в течение 1 ч, в нечетные (1, 3, 5 ... и т. д.) вводился физиологический раствор (ФР) в объеме 10 мл/кг в течение 1 ч.

Последующее ведение пациентов строго соответствовало принятому в исследовании протоколу: если через 30 мин после начала введения объемозамещающего раствора (Волювен или ФР) не происходило нормализации среднего АД, в терапию включали допамин в дозе 2 мкг/кг/мин (для новорожденных с ЭНМТ с дозы 1 мкг/кг/мин) с увеличением дозы на 1—2 мкг/кг/мин каждые 15 мин до нормализации АД.

Всем новорожденным, включенным в исследование, проводили мониторинг АД, ЧСС, диуреза. До начала терапии и после инфузии объемозамещающего раствора исследовали рН крови, уровень pCO_2 , pO_2 , глюкозы, лактата, ВЕ, а также проводили эхокардиографическое исследование. Оценивали следующие параметры: фракцию выброса, фракцию укорочения, сердечный выброс; в передней мозговой артерии (ПМА) и почечной артерии (ПА) — индекс сосудистой резистентности (R_i), усредненную по времени максимальную линейную скорость кровотока (TAMx), в верхней брыжеечной артерии — индекс сосудистой резистентности, пульсативный индекс, конечную диастолическую скорость (MD).

В протокол обследования после применения объемозамещающего раствора входило исследование гемостаза (фибриноген, АЧТВ, ПТИ, протейн С), биохимический анализ крови, клинический анализ крови. Мониторировалось время нормализации АД и продолжительность регистрации стабильного АД после введения препарата.

Информация для контакта.

Крючко Дарья Сергеевна (Kryuchko Daria Sergeevna)
E-mail: krdarya@gmail.com

Таблица 1

Сравнительная характеристика новорожденных, получивших в качестве стартовой терапии ФР и Волювен 6%

Показатель	ФР (n = 69)	Волювен (n = 36)	p
Возраст включения, ч	2,98 ± 1,7	2,68 ± 1,7	0,390
Мальчики	39	18	0,861
Девочки	30	18	0,639
Масса тела, г	1688 ± 644,5	1464 ± 686	0,362
Рост, г	40,6 ± 4,7	39,8 ± 5,7	0,444
Срок, нед	31,9 ± 3,3	31,6 ± 1,8	0,330
Апгар 1 мин, баллы	5,65 ± 1,6	5,2 ± 1,8	0,190
Апгар 5 мин, баллы	6,9 ± 1,2	6,7 ± 1,3	0,433
Основной диагноз:			
РДС	38	21	0,998
врожденная пневмония	24	9	0,591
транзиторное тахипное	1	3	0,256
врожденный сепсис	6	3	0,758
Малый к ГВ	9	4	0,747
ОАП	30	15	0,940

В дальнейшем оценивались следующие показатели: продолжительность эпизода гипотонии, суммарная доза кардиотоников за сутки, за 7 сут и длительность применения кардиотоников.

Для исследования различий средних значений показателей в группах использовался непараметрический критерий Манна—Уитни для количественных значений, а также критерии Фишера и χ^2 для сравнения количественных значений. При значении $p < 0,05$ различия в средних значениях между сравниваемыми группами считались достоверными. Числовые данные в таблицах указаны по единому принципу — это либо абсолютные числа с указанием % от общего числа, либо $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате рандомизации в группу, получившую в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии ФР, были включены 69 новорожденных. В группу, получившую в качестве стартовой терапии Волювен, были включены 36 новорожденных. В табл. 1 представлена характеристика новорожденных, включенных в исследование. Группы были сопоставимы по массе тела, росту, гестационному возрасту, распределению по полу, оценке по шкале Апгар, количеству новорожденных с задержкой внутриутробного развития, а также по возрасту включения в исследование (возраст регистрации артериальной гипотонии). Распределение основных диагнозов в группах также достоверно не отличалось.

В качестве критерия эффективности оценивали потребность в последующей инфузии допамина, ее объем и продолжительность кардиотонической поддержки. Изолированное применение вolemической нагрузки (без возникновения потребности в кардиотонической терапии) было эффективно в отношении нормализации АД в 69,4% случаев при применении Волювена 6% и в 52% случаев при применении ФР. В группе Волювен достоверно меньше была потребность в допамине и суммарная продолжительность кардиотонической поддержки. Суммарная доза (в мкг/кг) допамина оценивалась за сутки и 7 сут. В группе ФР она составила 3139 ± 2596 и 14449 ± 1415,6 мкг/кг соответственно, в группе Волювен — 740 ± 98,9 и 9866 ± 1052 мкг/кг ($p < 0,0001$ в обоих

случаях). Суммарная продолжительность кардиотонической поддержки составила 110 ± 15,3 ч в группе ФР и 65 ± 58 ч в группе Волювен ($p < 0,0001$).

Кроме того, потребность в инфузии допамина возникла достоверно позже в группе Волювен (через 6,6 ± 3,67 ч), чем в группе ФР (через 2,3 ± 0,6 ч; $p < 0,0001$). Данные демонстрируют значительное преимущество применения Волювена в качестве стартовой терапии новорожденных в отношении снижения потребности в последующей кардиотонической поддержке.

При сравнительном анализе показателей центральной и регионарной гемодинамики у новорожденных (табл. 2), получивших в качестве стартовой терапии артериальной гипотонии Волювен и ФР выяснилось следующее. На фоне инфузии обоих растворов отмечали достоверное увеличение фракции выброса и сердечного выброса. При этом увеличение сердечного выброса при инфузии Волювена 6% значительно выше в сравнении с ФР, что может иметь решающее значение при шоках. Достоверное увеличение фракции укорочения на фоне инфузии отмечено только при использовании Волювена 6%.

На основании полученных данных можно говорить о том, что инфузия обоих препаратов нормализует регионарный кровоток, увеличивая объемные скорости мозгового, почечного и кишечного кровотоков, снижая индексы сосудистой резистентности в ПМА и ПА в верхней брыжечной артерии отмечалось достоверное снижение индекса сосудистой резистентности и пульсативного индекса.

После инфузии обоих препаратов отмечалось достоверное увеличение диуреза. Исследование уровня рН и лактата до и после инфузии препарата показало достоверное увеличение рН при использовании обоих растворов. Однако достоверное снижение уровня лактата до нормальных значений регистрировали только после инфузии Волювена 6% (см. табл. 2), что может играть решающую роль при выборе препарата при терапии артериальной гипотонии, сопровождающейся снижением перфузии тканей (шоке). Несмотря на содержание натрия в обоих растворах, достоверного увеличения уровня натрия в сыворотке крови при применении обоих препаратов не отмечено.

С целью оценки выраженности прибавки массы и косвенной оценки развития отека мы проанализировали также объем вводимой жидкости, суточный диурез и данные об изменениях массы тела в первые 72 ч жизни у новорожденных с артериальной гипотонией, терапия которой проводилась ФР или Волювеном.

Выяснилось, что в 1-е сутки жизни детям, получавшим в качестве стартовой терапии Волювен, потребовался достоверно больший объем жидкости в пределах средних нормативных для этого возраста и массы значений (97,9 ± 20,06 мл/кг против 87,8 ± 17,3 мл/кг; $p = 0,009$). Вероятно, это было обусловлено более высоким в сравнении с группой ФР диурезом (4,3 мл/кг/ч против 2,45 мл/кг/ч; $p < 0,0001$). Объемы жидкости на 2-е и 3-и сутки жизни достоверно не различались в обеих группах, в то время как диурез оставался более высоким в группе Волювен.

Учитывая, что для новорожденных первых 24 ч жизни характерна потеря массы тела, мы проанализировали долю новорожденных, прибавивших в массе в каждой группе.

Несмотря на то что количество новорожденных, прибавивших в массе, достоверно не различалось в обеих группах (около 30%), средняя прибавка массы в сутки была достоверно ниже в группе Волювен и составила 22,0 ± 10,0 г, в то время как прибавка массы тела в группе ФР была 42,0 ± 36 г; $p = 0,002$.

Таким образом, можно говорить о том, что при применении Волювена в качестве препарата для терапии ар-

Сравнительная характеристика полученных данных на фоне терапии артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от выбора стартового препарата ($M \pm m$)

Показатель	ФР ($n = 69$)			Волювен ($n = 36$)		
	до инфузии	после инфузии	p	до инфузии	после инфузии	p
Сердечный выброс, мл/кг/мин	184,3 ± 10,4	200 ± 12,7	< 0,0001	152 ± 55	296 ± 70,2	< 0,0001
Фракция выброса, %	60,9 ± 14,3	67,9 ± 9,2	< 0,0001	60,7 ± 14,3	67,5 ± 10,5	0,024
Фракция укорочения, %	34,5 ± 12,2	37,4 ± 8,5	0,1	34,3 ± 8,2	48,4 ± 5,2	< 0,0001
Передняя мозговая артерия:						
Ri	0,89 ± 0,11	0,77 ± 0,09	< 0,0001	0,91 ± 0,09	0,71 ± 0,05	< 0,0001
Tamx, м/с	0,15 ± 0,04	0,28 ± 0,19	< 0,0001	0,13 ± 0,03	0,24 ± 0,04	0,23
Почечная артерия:						
Ri	0,93 ± 0,07	0,78 ± 0,21	< 0,0001	0,93 ± 0,09	0,8 ± 0,08	< 0,0001
Tamx, м/с	0,17 ± 0,07	0,245 ± 0,19	0,026	0,13 ± 0,05	0,19 ± 0,06	< 0,0001
Верхняя брыжеечная артерия:						
Ri	0,98 ± 0,06	0,67 ± 0,19	< 0,0001	0,98 ± 0,06	0,78 ± 0,04	< 0,0001
MD, м/с	0,16 ± 0,02	0,2 ± 0,04	< 0,0001	0,2 ± 0,05	0,17 ± 0,03	0,003
Pi	2,1 ± 0,04	1,7 ± 0,05	< 0,0001	2,17 ± 0,17	1,48 ± 0,02	< 0,0001
Диурез, мл/кг/ч	0,2 ± 0,07	2,25 ± 1,9	< 0,0001	0,07 ± 0,02	1,8 ± 0,8	< 0,0001
pH	7,3 ± 0,07	7,37 ± 0,09	< 0,0001	7,3 ± 0,06	7,39 ± 0,03	< 0,0001
Натрий, ммоль/л	138,4 ± 7,4	137,0 ± 3,5	0,156	135,2 ± 4,9	138,4 ± 4,45	0,005
Лактат, ммоль/л	2,68 ± 1,05	2,07 ± 2,7	0,06	2,5 ± 1,4	1,9 ± 0,35	0,015

териальной гипотонии не происходит патологической задержки жидкости и достоверно увеличивается диурез.

С целью изучения безопасности применения препарата Волювен 6% у всех новорожденных исследовали гемостаз и биохимический анализ крови после инфузии.

При исследовании гемостаза после применения препаратов (ФР и Волювен) у новорожденных группы Волювен отмечено умеренное удлинение АЧТВ в сравнении с группой ФР ($77,9 \pm 22,9$ с против $68,2 \pm 18$ с; $p = 0,019$). Также у новорожденных группы Волювен отмечено увеличение уровня креатинина. Достоверных отличий в содержании печеночных ферментов, уровня протеина С и показателей протромбинового индекса не выявлено.

Учитывая удлинение АЧТВ после терапии Волювеном 6%, была проанализирована особенность у новорожденных с удлинением АЧТВ. Подавляющее большинство из них относи-

лись к новорожденным с ЭНМТ. В связи с этим было решено проанализировать уровень АЧТВ и креатинина отдельно по группам в зависимости от массы тела при рождении.

Как видно из рис. 1, достоверных различий в уровне креатинина до и после инфузии Волювена в сравнении с ФР не выявлено в группе новорожденных с массой при рождении 1000 г и более. С другой стороны, в группе пациентов с ЭНМТ отмечался достоверно более высокий уровень креатинина плазмы.

Достоверное удлинение АЧТВ при применении Волювена (рис. 2) отмечается только в группе новорожденных с ЭНМТ ($65,33 \pm 11,06$ с в группе ФР и $82,8 \pm 22,9$ с в группе Волювен), в то же время отсутствуют достоверные различия в продолжительности АЧТВ у новорожденных с массой 1000 г и более ($68,7 \pm 19,3$ с в группе ФР и $67,1 \pm 16,14$ с в группе Волювен).

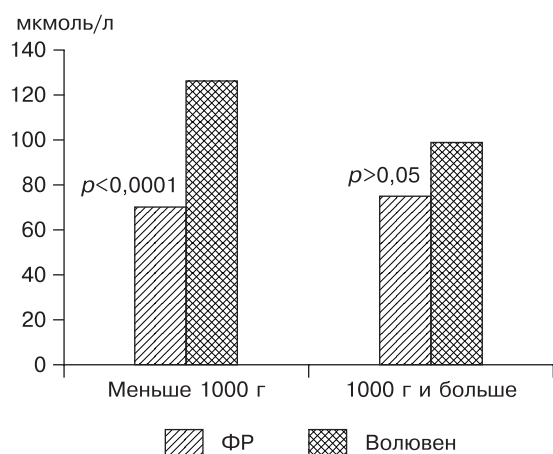


Рис. 1. Сравнительная характеристика уровня креатинина у новорожденных с ЭНМТ и новорожденных с массой тела 1000 г и более после применения ФР и Волювена.

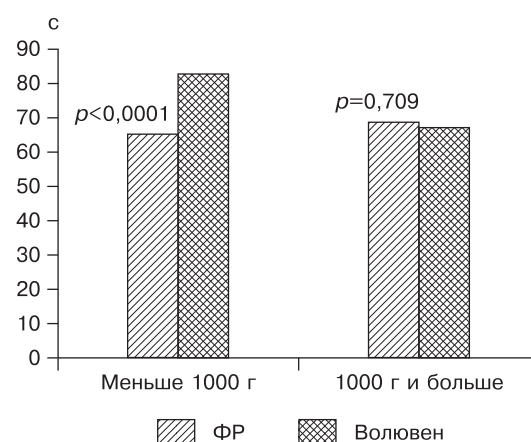


Рис. 2. Сравнительная характеристика продолжительности АЧТВ у новорожденных с ЭНМТ и новорожденных с массой тела 1000 г и более после применения ФР и Волювена.

Характеристика и исходы в зависимости от массы тела у новорожденных с ЭНМТ и массой тела 1000 г и более, получивших с целью терапии артериальной гипотонии ФР или Волювен

Показатель	ЭНМТ (n = 18)			Масса 1000 г и более (n = 87)		
	ФР (n = 9)	Волювен (n = 9)	p	ФР (n = 60)	Волювен (n = 27)	p
Масса тела, г	842 ± 174	811 ± 33	0,631	1805 ± 604	1682 ± 657	0,395
Рост, см	33,7 ± 2,8	32,8 ± 3,75	0,572	41,35 ± 4,6	42,2 ± 4,14	0,414
Гестационный возраст, нед	27,3 ± 2,3	26,6 ± 0,5	0,396	32,3 ± 3,24	32,0 ± 3,08	0,696
Апгар 1 мин, баллы	4,3 ± 2,3	5,33 ± 1,5	0,27	5,85 ± 1,42	5,22 ± 1,986	0,09
Апгар 5 мин, баллы	5,6 ± 2,08	6,33 ± 1,15	0,464	6,1*0,9	6,33 ± 1,15	0,316
Умерли до выписки из стационара	1	2	1,0	7	2	0,868
ВЖК 2 степени и более	0	4	—	0	0	—
БЛД (O ₂ в 28-е сутки)	2	9	0,187	4	6	0,065
Продолжительность ИВЛ, ч	298 ± 168	597 ± 110	<0,0001	71,0 ± 43,0	94,2 ± 57,1	0,039

Потребность в допамине у пациентов с массой тела более 1000 г в группе ФР была достоверно выше (41,6%), чем в группе Волювен (22,2%); $p = 0,03$. В то же время при анализе потребности в инфузии допамина у пациентов с массой менее 1000 г достоверных отличий не выявлено (группа ФР 45,8%, группа Волювен 66,6%; $p = 0,735$). Таким образом, преимущество Волювена перед ФР в отношении снижения потребности в кардиотонической поддержке отмечено только у пациентов с массой тела 1000 г и более.

Исходы анализировались отдельно в весовой группе до 1000 г (ЭНМТ) и 1000 г и более (табл. 3). Внутри групп новорожденные, получавшие Волювен и ФР, были сопоставимы по массе, росту, ГВ и оценке по шкале Апгар, они достоверно не различались по летальности до выписки из стационара.

В группе новорожденных с ЭНМТ имелись достоверные различия по исходам — у детей, получавших Волювен, развивались тяжелые ВЖК и дольше они "требовали" ИВЛ. В группе с массой 1000 г и более различий в отношении потребности в ИВЛ и частоте ВЖК не отмечено.

ВЫВОДЫ

1. Инфузия ФР и Волювена у новорожденных с артериальной гипотонией достоверно увеличивает диурез, объемные скорости мозгового, почечного и кишечного кровотока, снижает индекс сосудистой резистентности в описанных артериях.

2. На фоне терапии обоими препаратами достоверно увеличиваются фракция выброса и сердечный выброс (СВ). При этом влияние на СВ в большей степени выражено при инфузии Волювена.

3. Применение Волювена в сравнении с ФР с целью терапии артериальной гипотонии имеет ряд преимуществ: отмечается улучшение сократительной способности миокарда, (выражающееся в увеличении фракции укорочения), эффективность препарата в терапии артериальной гипотонии была выше (52% против 69,4%). При этом потребность в присоединении инфузии допамина у новорожденных, получавших Волювен, возникала достоверно позже, была достоверно меньше выражена, кроме того достоверно меньше была продолжительность кардиотонической поддержки.

4. К очевидным преимуществам Волювена можно отнести достоверное снижение уровня лактата до нормальных значений на фоне его инфузии, более выраженное влияние на уровень СВ и уровень суточного диуреза, что может иметь решающее значение при терапии шока.

5. В результате проведенного детального анализа выяснилось, что осложнения от введения Волювена (увеличение частоты тяжелых ВЖК, высокий уровень креатинина и АЧТВ) отмечаются только у категорий пациентов с ЭНМТ, у которой не отмечено преимуществ от его введения.

6. Однако следует отметить, что число пациентов с ЭНМТ, получавших Волювен и ФР, было невелико (18 человек), поэтому для получения более достоверной информации о применении ГЭК у детей с ЭНМТ, вероятно, требуются более масштабные исследования. Однако в настоящее время препарат не может быть рекомендован как стартовая терапия артериальной гипотонии у новорожденных с ЭНМТ.

7. Таким образом, Волювен может быть рекомендован для терапии артериальной гипотонии у новорожденных наряду с ФР, особенно он эффективен в ситуациях, когда, помимо нормализации АД, необходимы быстрое увеличение СВ и нормализация перфузии тканей, т. е. при шоковых состояниях.

REFERENCES — ЛИТЕРАТУРА

1. Dempsey E.M., Barrington K.J. Evaluation and Treatment of Hypotension in the Preterm Infant. Clin. Perinatol. 2009; 36 (1): 75—85.
2. Barrington K.J. Hypotension and shock in the preterm infant. Semin. Fetal Neonatal Med. 2008; 13 (1): 16—23.
3. Schmaltz C. Hypotension and shock in the preterm neonate. Adv. Neonatal Care. 2009; 9 (4): 156—62.
4. Pellicer A., Bravo M.C., Madero R., Salas S., Quero J., Cabañas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. Pediatrics. 2009; 123 (5): 1369—76.
5. Noori S., Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. Clin. Perinatol. 2012; 39 (1): 221—38.
6. Evans J.R., Lou Short B., Van Meurs K. et al. Cardiovascular support in preterm infants. Clin. Ther. 2006; 28 (9): 1366—84. S0149—2918 (06).
7. Dempsey E.M., Barrington K.J. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. J. Perinatol. 2007; 27: 469—78.
8. Liet J.M., Kuster A., Denizot S., Caillaux-Varin G., Gras-Leguen C., Rozé J.C. Acta Effects of hydroxyethyl starch on cardiac output in hypotensive neonates: a comparison with isotonic saline and 5% albumin Paediatr. 2006; 95 (5): 555—60.
9. Sümpelmann R., Kretz F.J., Luntzer R., de Leeuw T.G., Mixa V., Gabler R., Eich C., Hollmann M.W., Osthaus W.A. Hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volume replacement in 1130 children: results of an European prospective multicenter observational postauthorization safety study (PASS). Paediatr. Anaesth. 2012; 22 (4): 371—8.

Поступила 20.05.13