

Савченко О.А., Кривцова Л.А.

Омская государственная медицинская академия,
г. Омск

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗ ФАП) – частая патология у глубоко недоношенных детей, определяющая прогноз для жизни и процент перинатальных осложнений в раннем неонатальном периоде. До недавнего времени существовало два способа ведения недоношенных детей с ГЗФАП: симптоматическое и хирургическое. Симптоматическое лечение, направленное на поддержание адекватной гемодинамики сопряжено с длительным функционированием ГЗФАП и пребыванием в отделениях интенсивной терапии. С момента регистрации в октябре 2008 года Фармкомитетом РФ раствора ибупрофена для внутривенного введения (препарат Педея производства фирмы «Orphan Europe») определена тактика раннего медикаментозного закрытия ГЗ ФАП. В статье дана сравнительная оценка симптоматическому и медикаментозному методам лечения ГЗФАП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недоношенные новорождённые с очень низкой и экстремально низкой массой тела; раствор ибупрофена для внутривенного введения (препарат Педея); эхокардиография.

Savchenko O.A., Krivtsova L.A.

Omsk State Medical Academy, Omsk

COMPARATIVE EVALUATION OF DIFFERENT APPROACHES TO THE TREATMENT OF HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN VERY PRETERM INFANTS

Functioning hemodynamically significant patent ductus arteriosus (GBs FAP) – a common pathology in very preterm infants, which determines the prognosis for life, and the percentage of perinatal complications in the early neonatal period. Until recently, there were two ways of premature infants GBs FAP: symptoms and surgical. Symptomatic treatment aimed at maintaining adequate hemodynamics associated with prolonged operation GBs FAP and stay in intensive care units. Since registration in October 2008 Pharmacological Committee of the Russian Federation of ibuprofen solution for intravenous administration (the drug manufactured by Pede «Orphan Europe») is defined tactics early medical closing GBs FAP. The paper presents a comparative evaluation of symptomatic and drug treatments GBs FAP.

KEY WORDS: preterm infants with very low and extremely low birth weight; ibuprofen solution for intravenous administration (drug Pede); echocardiography.

С переходом на новые критерии живорождённости (Приказ № 318 от 04.12.1992 г.), перед родовспомогательными учреждениями, отделениями реанимации и интенсивной терапии встала глобальная задача выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. По мере снижения неонатальной смертности данной категории детей, прогноз их жизни и здоровья стали определять не только респираторные, но и гемодинамические нарушения, обусловленные функционирующим гемодинамически значимым артериальным протоком (ГЗФАП). ГЗФАП выявляется у 40-55 % недоношенных детей с массой тела менее 1500 граммов и сроком гестации менее 29 недель [1].

Высказывается предположение, что существует некоторая категория относительно зрелых новорождённых, для которых функционирование открытого артериального протока (ОАП) не является опасным в отношении развития перинатальных осложнений. По данным литературы, у 85 % новорождённых со средним гестационным возрастом 28 недель и с массой тела около 1000 граммов наблюдается спонтанное закрытие артериального протока [2]. Открытый артериальный проток не оказывает существенного влияния на заболеваемость и смертность детей, родившихся при сроке беременности ≥ 25 недель [3]. Тяжесть осложнений вследствие ГЗФАП обратно пропорциональна гестационному возрасту и низкой массе тела при рождении. Некоторые авторы считают, что открытый артериальный проток — признак незрелости новорождённого и маркер тяжести перинатальных заболеваний [4, 5]. Остаётся открытым вопрос: ГЗФАП «невинный свидетель» или это такое патологическое состояние, при котором раннее выявление и вмешательство является оправданным для предотвращения неонатальной заболеваемости и смертности?

Неблагоприятные последствия хирургического лигирования протока хорошо известны и включают в себя как обратимые осложнения, такие как пневмоторакс, инфекция или кровотечение, так и необратимые осложнения, в том числе хилоторакс и паралич голосовых связок. Не редкость, что течение послеоперационного периода характеризуется кардиальным синдромом, включающим в себя отек легких и систолическую гипотензию [6, 7]. Однако, по литературным данным, у новорождённых с экстремально низкой массой тела данная терапия единственно эффективна при попытках закрытия ГЗФАП [8].

Медикаментозным способом закрытия ГЗФАП является терапия препаратом Педеа, как более безопасного из всех ингибиторов ЦОГ. Однако медикаментозная терапия связана с побочными эффектами, обусловленными фармакодинамикой препарата, а также отсутствием эффекта на терапию у некоторой категории новорождённых [2].

Симптоматическая терапия, направленная на поддержание адекватной гемодинамики, является дорогостоящей, длительной, недостаточно эффективной, и нередко заканчивается хирургической коррекцией. Однако, по мнению ряда авторов, длительность функционирования ГЗФАП не влияет на рост частоты перинатальных осложнений [9]. Несмотря на почти три десятилетия исследований, вопрос о преимуществах той или иной тактики ведения новорождённых с ОНМТ и ЭНМТ (экстремально низкой массой тела) остается без ответа.

Цель исследования — дать сравнительную оценку симптоматическому и медикаментозному лечению ГЗФАП у глубоко недоношенных детей с позиции частоты развития перинатальных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 102 новорождённых, родившихся с массой тела менее 1500 г, из них с массой тела менее 1000 граммов (г) — 48 детей (47 %). Гестационный возраст детей составлял 23-30 недель. Дети находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых БУЗОО «Клинический родильный дом № 1» г. Омска в период 2008-2012 гг. У всех детей проводился анализ данных материнского анамнеза, состояния ребёнка после рождения, течения раннего неонатального периода, оценивались результаты клинического осмотра, инструментальных (нейросонография, эхокардиография) и лабораторных методов исследования. Эхокардиографическое исследование проводилось всем новорождённым в течение первых 48 часов после рождения аппаратом «LOGIQ book XP» с микроконтактными датчиками частотой сканирования 5 МГц в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Всем детям был диагностирован ГЗФАП. Критериями значимости протока являлись следующие ЭХО-КГ признаки: диаметр протока более 1,5 мм; наличие лево-правого шунтирования крови по протоку и ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего более 50 процентов (%) антеградного кровотока; соотношение левое предсердие/аорта (ЛП/Ао) более 1,4; диастолическая скорость кровотока в лёгочной артерии более 0,2 м/с; отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты (LV/Ao) более 2,1.

По тактике ведения все новорождённые были разделены на 2 группы. В группу А вошли дети, получившие симптоматическое лечение ГЗФАП. В группу В — дети, получившие медикаментозное лечение препаратом Педеа. Курс медикаментозного лечения раствором ибупрофена для внутривенного введения (препарат Педеа) начинали после получения информированного согласия родителей. Исключались новорождённые с жизнеугрожающими инфекционными заболеваниями, кровотечениями в течение последних 24 часов, нарушением функции почек (креатинин более 140 мкмоль/л, мочевины более 14 ммоль/л, диурез менее 1 мл/кг/час), НЭК, тромбоцитопенией (менее $60 \times 10^9/л$), геморрагическим синдромом, дук-

Корреспонденцию адресовать:
КРИВЦОВА Людмила Алексеевна,
644001, г. Омск, ул. Куйбышева, 77.
Тел.: 8 (3812) 36-16-47.
E-mail: pediatra-pdo@mail.ru

тус-зависимым врождённым пороком сердца (ВПС). Курс терапии состоял из трёх внутривенных введений препарата с интервалом между введениями 24 часа. Доза рассчитывалась в зависимости от массы тела: 1-я инъекция — 10 мг/кг, а 2-я и 3-я инъекции — по 5 мг/кг. Вводился препарат в виде короткой инфузии в течение 15 минут в неразведённом виде, при этом введение других препаратов, включая энтеральное питание, прекращалось.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета STATISTICA-6 и возможностей MS Excel. Проверка на нормальность распределения статистических показателей проводилась путём построения гистограмм в программе STATISTICA-6, а также с использованием критерия Шапиро-Уилки. Значения, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75), т.е. интервалы, в пределы которых входят 50 % значений. Сравнение количественных признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилось для двух независимых групп с использованием U-критерия Манна-Уитни, хи-квадрат. При всех статистических расчётах критический уровень ошибки α принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам исследования выявлено, что в группу А вошли 61 новорождённый (59,8 %), из которых с ЭНМТ было 29 детей (47,5 %); в группу В — 41 новорождённый (40,2 %), соответственно, с ЭНМТ 20 детей (48,7 %). Курс глюкокортикоидов (дексаметазон, бетаметазон) с целью антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорождённых получили 30 матерей (49,1 %) детей группы А и 19 матерей (46,3 %) детей группы В ($p = 0,778$).

Дети в сравниваемых группах были сопоставимы по полу (девочек в группе А — 40,9 %, в группе В — 46,3 %). Срок гестации в группе А составил 28 недель (27; 29), средняя масса тела при рождении составила 1010,0 граммов (680; 1500); у детей группы В срок гестации — 28,8 недель (26; 29), масса при рождении — 1050,0 г (630; 1490). Таким образом, дети исследуемых групп были сопоставимы по сроку гестации ($p = 0,589$), массе тела ($p = 0,782$) и полу ($p = 0,592$) (табл. 1).

Анализ анамнестических данных показал, что соматический и акушерско-гинекологический анамнез

Таблица 1
Сопоставление исследуемых групп по сроку гестации, массе тела и полу

Показатель	Группа А (n = 61)	Группа В (n = 41)
Срок гестации		
Me(P50)	28	28
P25	27	26
P75	29	29
Min	25	23
Max	33	31
Масса тела		
Me(P50)	1010	1050
P25	913	940
P75	1260	1240
Min	680	630
Max	1500	1490
Мальчики/девочки	36/25	22/19

Примечание: Группа А - симптоматическое лечение ГЗФАП; Группа В - лечение ГЗФАП препаратом Педеа; Me(P50) - медиана; P25 - 25-й процентиль; P75 - 75-й процентиль; Min - минимальное значение вариационного ряда; Max - максимальное значение вариационного ряда.

был отягощён у матерей детей обеих групп в равной степени. Так, в группе А количество матерей, имевших в анамнезе выкидыши, составило 16 человек, в группе В — 18 человек ($p = 0,0634$), аборт в группе А — у 29 матерей, в группе В — у 16 матерей ($p = 0,396$).

Состояние детей при рождении в группах А и В расценивалось как тяжёлое, либо крайне тяжёлое за счет дыхательных нарушений (тахипное, ослабленное неравномерное дыхание, рассеянная крепитация, бледность или цианоз кожного покрова), в связи с чем всем новорожденным в первые 15-30 минут после рождения с профилактической целью эндотрахеально вводился сурфактант (препарат «Куросурф») в разовой дозе 200 мг/кг ($p = 0,685$). По тяжести состояния все дети были переведены на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ). Показанием служили лабораторные данные PaO_2 менее 50 мм рт. ст., при FiO_2 более 0,7 (FiO_2 более 0,5 у детей с ЭНМТ), $PaCO_2$ более 5 мм рт. ст. и pH менее 7,25. В обеих группах среднее давление на вдохе (PiP) составило 20 мм рт. ст. Таким образом, статистически значимых различий в группах по тяжести дыхательных нарушений при рождении не было ($p = 0,859$). Однако в дальнейшем группы различались по частоте развития бронхолёгочной дисплазии (БЛД). Так, в группе

Сведения об авторах:

САВЧЕНКО Ольга Анатольевна, врач-неонатолог, аспирант, кафедра педиатрии факультета последипломного образования, ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: savchenkoolga78@rambler.ru

КРИВЦОВА Людмила Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии последипломного образования, ГОУ ВПО ОГМА Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: peditria-pdo@mail.ru

Information about authors:

SAVCHENKO Olga Anatolievna, neonatologist, postgraduate student, department of pediatrics postgraduate education, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia. E-mail: savchenkoolga78@rambler.ru

KRIVTSOVA Ludmila Alekseevna, doctor of medical sciences, professor, head of department of pediatrics postgraduate education, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia. E-mail: peditria-pdo@mail.ru

А данное осложнение отмечалось у 34 детей (55,7 %), а в группе В — у 14 детей (34,1 %) ($p = 0,02$).

Мониторинг артериального давления на 2-е сутки жизни (до введения препарата Педеа) показал, что систолическое давление у детей группы А составило 59,0 мм рт. ст. (53,0; 65,0), у детей группы В — 55,0 мм рт. ст. (48,0; 62,0) ($p = 0,035$); диастолическое давление в группе А — 32 мм рт. ст. (28,0; 38,0), в группе В — 29,0 мм рт. ст. (24,0; 34,0) ($p = 0,0124$); среднее давление в группе А составило 41,0 мм рт. ст. (37,0; 45,0), в группе В — 38,0 мм рт. ст. (32,0; 43,0) ($p = 0,0172$). Таким образом, у детей группы В отмечались более низкие, в сравнении с группой А, показатели артериального давления на 2-е сутки жизни, что свидетельствует о более тяжёлых гемодинамических нарушениях при рождении в группе детей, получивших в дальнейшем лечение препаратом Педеа.

Мониторинг артериального давления на 5-е сутки жизни показал, что систолическое давление у детей группы А составило 59,0 мм рт. ст. (53,0; 69,0), у детей группы В — 62,0 мм рт. ст. (55,0; 67,0) ($p = 0,566$); диастолическое давление в группе А — 34 мм рт. ст. (26,0; 40,0), в группе В — 34,0 мм рт. ст. (38,5; 42,5) ($p = 0,589$); среднее давление в группе А составило 42,0 мм рт. ст. (35,0; 50,0), в группе В — 43,0 мм рт. ст. (37,0; 50,0) ($p = 0,545$). На 5-е сутки жизни отмечалось повышение артериального давления в группе В, но без статистически значимых различий с группой А.

От системного артериального давления зависит мозговой кровоток у новорождённого. Флюктуация мозгового кровотока и снижение конечной диастолической и средней скорости вследствие ГЗФАП приводит к ВЖК и ПВЛ. В нашем исследовании в группе А развитие ПВЛ наблюдалось у 35 новорождённых (57,3 %), в группе В — у 7 (17,7 %) ($p = 0,0001$). Полученные результаты подтверждают данные литературы о снижении процента данного осложнения у новорождённых с медикаментозным закрытием ГЗФАП [10].

В нашем исследовании развитие некротизирующего энтероколита у новорождённых наблюдалось в обеих группах. Это согласуется с литературными данными о роли отягощённого акушерско-гинекологического анамнеза в патофизиологии НЭК в совокупности с незрелостью кишечной стенки и микробной колонизацией [11]. Однако, в группе А данное осложнение наблюдалось у 26 новорождённых (42,6 %), а в группе В — у 9 детей (21,9 %) ($p =$

0,0311). Можно предположить, что частота данного осложнения коррелировала с длительностью гемодинамических нарушений, обусловленных ГЗФАП.

В группе А незакрытие протока к 3-м месяцам жизни наблюдалось у 33 новорождённых (54 %), в группе В — у 8 новорождённых (19,5 %) ($p = 0,0005$) (табл. 2).

Из них, хирургическое лигирование протока в связи с длительной зависимостью от ИВЛ в группе А потребовалось 12 детям (19,6 %), в группе В — 6 детям (14,6 %) ($p = 0,512$). Анализ детей, нуждающихся в хирургической коррекции, показал, что в группе А средняя масса тела детей составила 845,0 г (775; 940), гестационный возраст — 27 недель (25; 27); в группе В масса тела составила 850 г (770; 940), гестационный возраст — 26 недель (26; 27). Как можно заметить, хирургическому лигированию в группах А и В подвергались новорождённые с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ).

ВЫВОДЫ:

1. На фоне медикаментозного лечения препаратом Педеа частота закрытия артериального протока к 3-м месяцам жизни у новорождённых с ОНМТ при рождении выше, чем при симптоматическом лечении.
2. Длительное функционирование артериального протока в совокупности с отягощённым материнским акушерско-гинекологическим анамнезом приводит к повышению частоты развития НЭК.
3. Купирование гемодинамических нарушений путём раннего (до 5 суток жизни) закрытия ГЗФАП способствует снижению частоты развития ПВЛ.
4. Раннее закрытие протока является одним из факторов уменьшения частоты развития БЛД у детей с ОНМТ и ЭНМТ.
5. Хирургической коррекции ГЗФАП подвергаются дети с ЭНМТ.

Таблица 2
Закрытие ГЗФАП к 3 месяцам жизни
в исследуемых группах

Показатель	Группа А (n=61)	Группа В (n=41)	χ^{2**}	p^{***}
Закрылся (абс.)	28	33	12,2	0,0005*
Не закрылся (абс.)	33	8		

Примечание: * статистически значимые отличия между группами ($p \leq 0,05$); ** сравнение двух независимых групп критерием χ^2 ; *** уровень значимости различий.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дегтярев, Д.Н. Тактика ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком: Проект методических рекомендаций /Д.Н. Дегтярев, Д.С. Крючко, Е.В. Феоктистова. — М.: РАСПМ, 2009. — 22 с.
2. McNamara, Patrick J. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging /Patrick J.McNamara, Arvind Sehgal //Arch. Dis. Child Fetal. infants Ed. — 2007. — V. 92, N 6. — P. 424-427.
3. Influence of persistent ductus arteriosus of mortality and morbidity in very low birth weight infants /Tauzin L., Joubert C., Noel A. et al. //Acta Paediat. — 2012. — V. 101, N 4. — P. 19-23.
4. Николаева, Г.В. Влияние открытого артериального протока на развитие ретинопатии у недоношенных детей /Николаева Г.В., Бабак О.А., Милева О.И //Рос. офтальмол. журнал. — 2010. — № 2. — С. 11-13.
5. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors //Gagliardi L., Bellu R., Cardilli V., De Curtis M. //J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2008. — V. 47. — P. 206-210.
6. Unilateral vocal cord paralysis after ligation of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants /Clement W.A., El-Hakim H., Phillipos E.Z., Cat J.J. //Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2008. — V. 134, N 1. — P. 28-33.

7. Ibuprofen in treating patent arterial duct in preterm infants: what we know, we have not znaem /Mercanti I., League I., Boubred F. et al. //Curr. Pharm. Des. – 2012. – Vol. 18. – P. 7-18.
8. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of morbidity and mortality in extremely low birth weight infants [Electronic resource] /Mosalli R [et al.]. – Cochrane Database Syst. Rev., 2008.
9. Otkryty ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 g /Nemerofsky S.L., Parravicini E., Bateman D. et al. //Am. J. Perinatol. – 2008. – V. 25, N 10. – P. 1-6.
10. McCrea H.J. Diagnostika, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in preterm novorozhdennyh /McCrea H.J., Ment L.R. //Clin. Perinatol. – 2008. – V. 35. – P. 77-92.
11. Gregory, K.E. Clinical predictors of necrotizing enterocolitis in premature infants /Gregory K.E. //Nurs Res. – 2008. – V. 57, N 4. – P. 260-270.

REFERENCES:

1. Degtyarev D.N., Kryuchko D.S., Feoktistova E.V. Tactics of maintaining prematurely born children with functioning hemodynamically significant patent ductus arteriosus: Draft of methodical recommendations. Moscow: RASPM, 2009; 22 (in Russian).
2. Patrick J.McNamara, Arvind Sehgal. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. Arch. Dis. Child Fetal Infants Ed. 2007; 92(6): 424-427.
3. Tauzin L., Joubert C., Noel A.C., Bouissou, Moulies M.E. Influence of persistent ductus arteriosus of mortality and morbidity in very low birth weight infants. Acta Paediatr. 2012; 101(4): 19-23.
4. Nikolaeva G.V., Babak O.A., Mileva O.I. Influence of an open ductus arteriosus on development of a retinopathy at prematurely born children. 2010; 2: 11-13 (in Russian).
5. Gagliardi L., Bellu R., Cardilli V., De Curtis M. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2008; 47: 206-210.
6. Clement W.A., El-Hakim H., Phillipos E.Z., Cat J.J. Unilateral vocal cord paralysis after ligation of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2008; 134(1): 28-33.
7. Mercanti I., League I., Boubred F., Grandvuillemin I., Buffat C., Faiola L., Millet V., Simeoni U. Ibuprofen in treating patent arterial duct in preterm infants: what we know, we have not znaem. Curr. Pharm. Des. 2012; 18: 7-18.
8. Mosalli R. et al. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of morbidity and mortality in extremely low birth weight infants [Electronic resource]. Cochrane Database Syst. Rev., 2008.
9. Nemerofsky S.L., Parravicini E., Bateman D., Kleinman C., Polin R.A., Lorenz J.M. Otkryty ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 g. Am. J. Perinatol. 2008; 25(10): 1-6.
10. McCrea H.J., Ment L.R. Diagnostika, management and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in preterm novorozhdennyh. Clin. Perinatol. 2008; 35: 77-92.
11. Gregory K.E. Clinical predictors of necrotizing enterocolitis in premature infants. Nurs Res. 2008; 57(4). 260-270.

