

## Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных детей

Е.М. Спивак, Т.Н. Николаева, А.М. Климачев

ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
ГУЗ ЯО «Детская клиническая больница № 1», Ярославль

## Specific features of the clinical manifestations of patent ductus arteriosus in extremely premature newborns

E.M. Spivak, T.N. Nikolaeva, A.M. Klimachev

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; Children's Clinical Hospital One, Yaroslavl

Цель работы — установить клинико-функциональные особенности глубоконедоношенных новорожденных с открытым артериальным протоком и прогностические критерии его функционирования после 72 ч постнатальной жизни для определения тактики дифференцированного лечения этой категории больных.

Наблюдали 69 глубоконедоношенных новорожденных с очень низкой ( $n=37$ ) и экстремально низкой ( $n=32$ ) массой тела и открытым артериальным протоком. Проведено общеклиническое, неврологическое лабораторное и инструментальное обследование. Установлено, что гемодинамически значимый открытый артериальный проток к 3-му дню жизни определялся в 79,7% случаев, к 5-м суткам жизни в 50,9% и в конце неонатального периода в 15,9% случаев. Выявлены особенности этих больных по сравнению с пациентами, имеющими гемодинамически незначимый вариант. Для них характерен меньший гестационный возраст, более низкая оценка по шкале Апгар, неврологические расстройства, наличие влажных хрипов и крепитации, усиление рисунка легких за счет интерстициального и сосудистого компонентов, склонность к тромбоцитопении, достоверно более высокие средние значения диастолического и систолического диаметров полости левого желудочка, левого предсердия, правого желудочка, корня аорты. Разработана методика прогнозирования неблагоприятной динамики открытого артериального протока.

**Заключение.** Учет клинико-функциональных особенностей глубоконедоношенных новорожденных детей позволяет прогнозировать длительную персистенцию у них открытого артериального протока, что важно для определения терапевтической тактики.

**Ключевые слова:** новорожденные, недоношенность, артериальный проток.

**Objective:** to establish the clinical and functional characteristics of extremely premature newborn infants with patent ductus arteriosus and prognostic criteria for its function after 72 hours of postnatal life to determine a differentiated treatment policy for this category of patients.

Sixty-nine extremely premature neonates with very low ( $n=37$ ) and extremely low ( $n=32$ ) birth weight and patent ductus arteriosus were followed up. Physical, neurological, laboratory, and instrumental examinations were performed. It was established that hemodynamically significant patent ductus arteriosus was detectable in 79.7% of the cases on day 3 of life, in 50.9% on day 5, and in 15.9% at the end of the neonatal period. Specific features were found in these patients compared to patients with hemodynamic insignificant patent ductus arteriosus. They showed a lower gestational age, lower Apgar scores, neurological disorders, moist rale, and crepitation, an increased lung pattern due to interstitial and vascular components, as well as a propensity to have thrombocytopenia, the significantly higher mean values of the diastolic and systolic diameters of the left ventricle, left atrium, right ventricle, and aortic root. A procedure was developed to predict a poor trend in patent ductus arteriosus.

**Conclusion.** Taking into account the clinical and functional characteristics of extremely premature neonatal infants permits the long-term persistence of patent ductus arteriosus to be predicted in them, which is of importance in defining a therapeutic policy.

**Key words:** newborns, prematurity, arterial duct.

**А**ктуальность проблемы постнатального функционирования артериального протока у недоношенных новорожденных детей для современной практической неонатологии обусловлена тем, что эта фетальная коммуникация значительно отягощает гемодинамику и служит фактором развития ряда тяжелых патологиче-

ских состояний, наиболее частыми из которых являются внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, ретинопатия, что требует особых условий выхаживания и коррекции данной фетальной коммуникации [1, 2].

Наиболее тяжелые, жизнеугрожающие ситуации возникают при открытом артериальном протоке в периоде новорожденности у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой при рождении. В связи с тяжестью состояния около 1/3 новорожденных менее 30 нед гестации по жизненным показаниям нуждаются в медикаментозной стимуляции закрытия артериального протока или хирургическом вмешательстве методом эндоскопического клипирования.

© Коллектив авторов, 2016

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2016; 1:51–55

Адрес для корреспонденции: Спивак Евгений Маркович — д.м.н., проф. кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней Ярославского государственного медицинского университета.

Николаева Татьяна Никитична — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой 150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

Климачев Алексей Михайлович — к.м.н., врач диагностического отделения Детской клинической больницы № 1 150003 Ярославль, проспект Ленина, д. 12/76.

Для медикаментозной коррекции гемодинамически значимого открытого артериального протока в настоящее время используется инъекционная форма ибупрофена. Существуют убедительные доказательства его высокой эффективности, однако имеются данные о возможности развития осложнений, связанных с ухудшением перфузии в региональных артериях, приводящих к формированию внутрижелудочковых кровоизлияний, острой почечной недостаточности, некротизирующего энтероколита [3–5]. Перечисленные выше обстоятельства обуславливают практическую значимость дальнейших исследований, посвященных клиническим аспектам функционирования артериального протока у глубококондоношенных детей.

Цель работы — изучить клинико-функциональные особенности глубококондоношенных новорожденных с открытым артериальным протоком и разработать значимые прогностические критерии его функционирования после 72 ч постнатальной жизни для выделения группы новорожденных с высоким риском длительной персистенции протока, имеющих показания к медикаментозной коррекции.

#### Характеристика детей и методы исследования

Материалом для работы послужили данные наблюдения за 69 глубококондоношенными новорожденными (27 мальчиков и 42 девочки) с открытым артериальным протоком, среди которых 37 имели очень низкую и 32 — экстремально низкую массу тела. Все больные находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных Областного перинатального центра.

Исследование проводилось с информированного согласия родителей, которые перед началом работы были ознакомлены с его целью и задачами. Методология исследования была утверждена Этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета. Критериями исключения пациентов из исследования были наличие у них неонатального сепсиса, внутрижелудочковых кровоизлияний 3–4-й степени, тяжелых пневмоний, некротизирующего энтероколита, пороков развития.

Программа обследования включала оценку анамнестических данных, общеклинический и неврологический осмотры по стандартной схеме, принятой в неонатологии, лабораторные исследования (анализы показателей гемограммы, мочи, газов крови, кислотно-щелочного состояния), пульсоксиметрию, рентгенографию органов грудной клетки, осмотр окулиста, нейросонографию, доплерографию магистральных артерий головного мозга. Всем пациентам в динамике осуществляли эхокардиографию (ЭхоКГ) в 1-е, в конце 3-х, начале 5-х и на 28 — 30-е сутки жизни.

Цифровой материал обработан математически с применением пакета прикладных программ StatPlus 2009.

#### Результаты и обсуждение

При исходном обследовании (1-е сутки жизни) открытый артериальный проток функционировал у всех глубококондоношенных новорожденных. К концу 3-го дня жизни у большинства из них (79,7 %) определялся гемодинамически значимый вариант протока. В дальнейшем, к 5-му дню жизни, практически у каждого четвертого из этих пациентов (23,6%) он закрылся, у 25,5% уменьшился и стал гемодинамически незначимым, но у каждого второго ребенка (50,9%) сохранялся гемодинамически значимый вариант протока. К концу периода новорожденности, по нашим наблюдениям, гемодинамически значимый открытый артериальный проток регистрировался в 15,9% случаев.

По результатам оценки динамики открытого артериального протока к 5-м суткам постнатальной жизни был выделены две группы детей. В 1-ю (основную) вошли 28 пациентов с гемодинамически значимым протоком, во 2-ю (сравнения) — 41 ребенок с гемодинамически незначимым протоком. Группы были сопоставимы в отношении частоты неблагоприятных факторов анте- и интранатального анамнеза, в также суточных объемов получаемой жидкости. Это позволило осуществить сравнение клинико-функциональных показателей у глубококондоношенных новорожденных двух групп.

По результатам нашего исследования (табл. 1) установлено, что гемодинамически значимый открытый артериальный проток ассоциируется с более низкими значениями гестационного возраста и тяжелой асфиксией в родах, что согласуется с данными, полученными другими авторами [5, 6]. Тяжелое общее состояние пациентов основной группы требовало проведения им искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в родильном зале (78,6%) с высокой концентрацией кислорода в воздушной смеси.

Ведущими в клинической картине у абсолютного большинства пациентов были неврологические расстройства, отражающие синдром угнетения ЦНС в виде отсутствия адекватной реакции на осмотр, ослабления или отсутствия крика, гипо- или арефлексии, выраженной мышечной гипотонии, исчезновения сосательного рефлекса. Частота и степень указанных нарушений были достоверно выше в основной группе.

Характерные для открытого артериального протока клинические симптомы, такие как типичный систоло-диастолический шум, изменения артериального давления и периферического пульса, признаки недостаточности кровообращения, у глубококондоношенных новорожденных детей, по нашим данным, в абсолютном большинстве случаев не регистрируются, что указывает на их малую диагностическую значимость.

Для гемодинамически значимого варианта протока характерно появление в легких физикальных

изменений в виде мелкопузырчатых влажных хрипов и крепитации. При рентгенографии органов грудной клетки у 2/3 этих больных выявлялось усиление рисунка легких за счет интерстициального (64,3%) или сосудистого (67,9%) компонентов. Указанные изменения, по-видимому, связаны как с респираторным дистресс-синдромом, так и с гемодинамическими нарушениями вследствие шунтирования крови из аорты в легочный ствол.

В общеклиническом анализе крови у детей 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы отмечены более низкие показатели числа эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита и достоверное снижение количества тромбоцитов. Мы связываем это с усиленным потреблением красных кровяных пластинок для формирования тромбоцитарной пробки, что является одним из механизмов облитерации открытого артериального протока. Показано, что тромбоцитопения может быть фактором персистенции протока у глубококондоношенных новорожденных [7].

При оценке показателей ЭхоКГ с целью нивелирования влияния индивидуальных особенностей физического развития на кардиоморфометрические параметры мы сопоставляли не абсолютные их значения, а отношения к массе тела (табл. 2). Установлено, что у пациентов с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком отмечаются достоверно более высокие средние значения диастоли-

ческого и систолического диаметров полости левого желудочка, левого предсердия и правого желудочка. Это отражает нарушения внутрисердечной и центральной гемодинамики, обусловленные наличием значительного лево-правого сброса крови. Относительное расширение выходного отдела аорты в этих условиях способствует поддержанию адекватного системного кровообращения.

Отсутствие у больных с гемодинамически значимым вариантом явных клинических признаков недостаточности кровообращения ассоциировалось с сохраненными параметрами насосной и сократительной функции миокарда (ударный и минутный объемы и индексы кровообращения, фракция выброса). Не установлено межгрупповых различий в показателях артериального давления и удельного периферического сопротивления, а также линейных скоростей кровотока в магистральных сосудах.

Учитывая наличие значимых различий в клинической картине и гемодинамической характеристике больных детей 1-й и 2-й групп, на основании процедуры последовательного статистического анализа А.Вальда мы установили коэффициенты информативности признаков (в баллах), позволяющих на 3-и сутки жизни глубококондоношенного ребенка прогнозировать персистенцию у него гемодинамически значимого открытого артериального протока на 5-й день жизни (табл. 3). При сумме баллов более 10 делается заключение об отнесении

**Таблица 1. Результаты обследования глубококондоношенных новорожденных детей с различными вариантами открытого артериального протока (ОАП)**

Показатель	Вариант ОАП	
	гемодинамически незначимый	гемодинамически значимый
Гестационный возраст, нед	28,4 ± 0,2	26,7 ± 0,3*
Оценка по шкале Апгар ≤ 4 баллов, %	43,9	67,8*
ИВЛ в родильном зале, %	51,2	78,6*
Резкое ослабление или отсутствие крика <sup>1</sup> , %	27,3	70,6 <sup>#</sup>
Общее угнетение при осмотре <sup>1</sup> , %	24,2	52,9*
Рефлексы резко ослаблены или отсутствуют, %	24,4	60,7 <sup>#</sup>
Резкое снижение мышечного тонуса, %	2,4	17,9*
Отсутствие сосания, %	87,8	96,4
«Мраморность» кожи, %	12,2	32,2*
Влажные хрипы или крепитация, %	14,6	42,9**
Усиление легочного рисунка, %: интерстициальный компонент	22,0	64,3 <sup>#</sup>
сосудистый компонент	34,1	67,9 <sup>#</sup>
Количество эритроцитов, ·10 <sup>12</sup> /л	4,3 ± 0,1	4,1 ± 0,1
Гемоглобин, г/л	173,0 ± 4,5	165,6 ± 5,6
Гематокритное число, %	49,6 ± 1,3	47,2 ± 2,1
Количество тромбоцитов, ·10 <sup>9</sup> /л	198,0 ± 15,5	152,6 ± 16,1*

Примечание — Оценивались дети, не находящиеся на ИВЛ в момент обследования. Здесь и в табл. 2: \*, \*\* и <sup>#</sup> — достоверные межгрупповые различия при  $p < 0,05$ ;  $< 0,01$  и  $< 0,005$  соответственно.

Таблица 2. Эхокардиографические показатели глубоконедоношенных новорожденных детей с различными вариантами открытого артериального протока (ОАП)

Показатель	Вариант ОАП	
	гемодинамически незначимый	гемодинамически значимый
Конечный диастолический размер левого желудочка на 1 кг массы	10,4 ± 0,3	11,9 ± 0,6*
Конечный систолический размер левого желудочка на 1 кг массы	5,6 ± 0,2	6,5 ± 0,4*
Размер левого предсердия на 1 кг массы	6,5 ± 0,2	8,0 ± 0,5**
Размер правого желудочка на 1 кг массы	3,7 ± 0,2	4,8 ± 0,4*
Диаметр аорты на 1 кг массы	5,9 ± 0,2	7,0 ± 0,6*
Ударный объем, мл	2,46 ± 0,14	2,14 ± 0,18
Минутный объем, л	0,373 ± 0,022	0,326 ± 0,027
Ударный индекс, мл/м <sup>2</sup>	23,0 ± 1,2	21,8 ± 1,4
Сердечный индекс, л/мин · м <sup>2</sup>	3,50 ± 0,20	3,32 ± 0,20
Фракция выброса, %	80,8 ± 0,6	79,9 ± 0,6

Таблица 3. Прогностические признаки персистенции открытого артериального протока после 72 ч жизни у глубоконедошенных новорожденных детей

Признак	Прогностический коэффициент, балл
Гестационный возраст <27 нед	6,8
Оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты жизни ≤ 4 баллов	1,8
Резкое ослабление или отсутствие рефлексов новорожденного	4,0
«Мраморность» кожи	4,0
Пастозность или отечность мягких тканей	2,0
Влажные хрипы или крепитация	5,0
Усиление легочного рисунка: интерстициальный компонент	4,8
сосудистый компонент	3,0
КДР ЛЖ/кг >13,2	4,7
ЛП/кг >8,7	11,8
ПЖ/кг >6,0	6,8

Примечание. КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек.

пациента к группе высокого риска в отношении сохранения гемодинамически значимого варианта к 5-м суткам жизни, что позволяет своевременно решать вопрос о необходимости медикаментозной коррекции открытого артериального протока. Применение данной таблицы позволяет осуществить прогноз длительного сохранения этой фетальной коммуникации в 85,7% случаев.

### Выводы

У 4/5 глубоконедошенных новорожденных детей после 72 ч постнатальной жизни регистрируется гемодинамически значимый открытый артериальный проток. На 5-е сутки он сохраняется у каждого второго, а к концу неонатального периода — у 15,9% пациентов.

Дети с этим вариантом протока по сравнению с пациентами, имеющими гемодинамически незначимый открытый артериальный проток, характеризуются меньшим гестационным возрастом, более низкой оценкой по шкале Апгар, выраженным синдромом угнетения ЦНС, появлением влажных хрипов и крепитации в легких, усилением легочного рисунка на рентгенограмме, тромбоцитопенией, дилатацией левого и правого желудочков, левого предсердия, корня аорты.

Критериями отнесения глубоконедошенного новорожденного ребенка к группе пациентов с высоким риском длительной персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока являются: гестационный возраст менее 27 нед, оценка по шкале Апгар I ≤ 4 баллов, резкое ослаб-

ление или отсутствие рефлексов новорожденного, «мраморность» кожи, пастозность или отечность мягких тканей, влажные хрипы или крепитация в легких, усиление легочного рисунка за счет сосудистого и/или интерстициального компонента,

а также увеличение эхокардиографических показателей: конечный диастолический размер левого желудочка/кг массы > 13,2, размер левого предсердия/кг массы > 8,7 и размер правого желудочка/кг массы > 6,0.

## ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Волянюк Е.В. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных. Практическая медицина 2010; 6: 73–75. (Voljanjuk E.V. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. Prakticheskaja medicina 2010; 6: 73–75.)
2. Дяттерева М.В., Батищева И.Н., Воронцова Ю.Н. и др. Клинико-патогенетические особенности функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных детей и современные подходы к выбору тактики ведения. Вopr практич педиатр 2012; 7: 42–51. (Djagtereva M.V., Batishheva I.N., Voroncova Ju.N. et al. Clinical-pathogenic peculiarities of the functioning of the arterial ductus in preterm neonates and modern approaches to the choice of tactics. Vopr praktich pедиатр 2012; 7: 42–51.)
3. Дегтярев Д.Н., Крючко Д.С., Антонов А.Г. и др. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. М, 2009; 34. (Degterev D.N., Krjuchko D.S., Antonov A.G. et al. The records of premature infants with hemodynamically significant functioning arterial ductus. Moscow 2009; 34.)
4. Крючко Д.С., Антонов А.Г., Ленюшкина А.А. и др. Современные представления об открытом артериальном протоке у новорожденных. Педиатрия 2011; 1: 130–136. (Krjuchko D.S., Antonov A.G., Lenjushkina A.A. i dr. Modern ideas about the open arterial ductus in newborns. Pediatриja 2011; 1: 130–136.)
5. Cheng Han Lee, Hsiao-Neng Chen, Long-Yen Tsao et al. Oral ibuprofen versus intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. Pediatrics and Neonatology 2012; 6: 346–353.
6. Прахов А.А. Неонатальная кардиология. Нижний Новгород, 2008; 388. (Prahov A.A. Neonatal cardiology. Nizhnij Novgorod, 2008; 388.)
7. Hamrick S.E., Hansmann G. Patent Ductus arteriosus of preterm infant. Pediatrics 2010; 5: 1020–1030.

Поступила 19.05.15