

Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных

Д.С.Крючко, Е.Н.Байбарина, А.Г.Антонов, А.А.Рудакова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова, Москва

Обзор посвящен одной из актуальных проблем современной неонатологии – патогенезу, диагностике и терапии гемодинамически значимого открытого артериального протока. Описано участие функционирования артериального протока в формировании бронхо-легочной дисплазии, некротизирующего энтероколита, патологии ЦНС, формировании ретинопатии недоношенных, представлены сравнительные характеристики различных стратегий терапии.

Ключевые слова: открытый артериальный проток, новорожденные, недоношенные, Педеа®

Patent ductus arteriosus in preterm neonates

D.S.Kryuchko, E.N.Baybarina, A.G.Antonov, A.A.Rudakova

Academician V.I.Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

The review deals with one of the topical problems of modern neonatology – pathogenesis, diagnosis and therapy of the hemodynamically significant patent ductus arteriosus. Involvement of the ductus arteriosus functioning in the formation of bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, CNS pathologies, retinopathy of the premature neonate is described, comparative characteristics of various therapeutic strategies are presented.

Key words: patent ductus arteriosus, neonate, premature, Pedeа®

Совершенствование методик выхаживания новорожденных в нашей стране, широкое использование препаратов сурфактанта не только значительно увеличило выживаемость недоношенных новорожденных, но и поставило перед неонатологами новые проблемы. Одна из них – открытый артериальный проток (ОАП). В течение длительного времени в нашей стране не было официально зарегистрированных препаратов для медикаментозной коррекции этого состояния, возможность хирургического лечения недоношенных детей также была представлена в небольшой части неонатальных реанимационных отделений. Диагностические подходы и показания к терапии нередко были заимствованы из протоколов ведения доношенных новорожденных с врожденными пороками сердца (ВПС). До конца 90-х гг. в отечественной литературе встречались единичные упоминания о проблеме ОАП у недоношенных детей [1–3]. В результате в России до последнего времени отсутствовали единые диагностические и терапевтические подходы в отношении ОАП у недоношенных новорожденных. В представленном материале мы бы хотели обобщить международный и отечественный опыт в отношении совершенствования знаний о физио-

логии персистирования артериального протока у недоношенных новорожденных, современных подходах к диагностике и терапии этого состояния.

Историческая справка

Впервые фетальное кровообращение было описано еще Галеном (130–200 гг.). В 1583 г. итальянский врач и анатом Леонардо Боталио повторно обнаружил и описал сосуд, соединяющий аорту и легочную артерию, и назвал его артериальным протоком. Базельская спецификация 1895 г. присвоила этому сосуду его имя. Об установлении клинического диагноза ОАП сообщил впервые Vernuts в 1847 г. В 1907 г. Munro выступил на заседании Филадельфийского хирургического общества с идеей оперативного лечения ОАП. Первую в мире успешную операцию по закрытию ОАП в 1938 г. выполнил общий хирург R.Gross у пациента 7 лет. Первая подобная успешная операция в нашей стране была выполнена в 1948 г. А.Н.Бакулевым.

У недоношенного ребенка весом 1413 г закрытие ОАП впервые было осуществлено в 1963 г. Таким образом, в течение 13 лет, до 1976 г., когда впервые для закрытия ОАП был применен индометацин, хирургическое лечение оставалось единственным способом терапии ОАП у недоношенных детей. С 1995 г. в мире, помимо индометацина, с целью закрытия ОАП используется также ибупрофен, имеющий ряд преимуществ. В октябре 2008 г. в России был зарегистрирован первый препарат для закрытия ОАП у недоношенных детей – Педеа®.

Для корреспонденции:

Крючко Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения интенсивной терапии и реанимации отдела неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России
Адрес: 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4
Телефон: (495) 438-2277

Статья поступила 18.01.2009 г., принята к печати 25.03.2010 г.

Распространенность

ОАП – одно из патологических состояний, характерных для глубоконедоношенных новорожденных, в особенности страдающих респираторным дистресс-синдромом (РДС). Частота встречаемости ОАП обратно пропорциональна гестационному возрасту и весу новорожденных, так, у новорожденных гестационного возраста (ГВ) менее 28 нед и с весом менее 1000 г потребность в лечении ОАП составляет 55–70% [4]. По данным А.А.Fanaroff, частота гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП) у новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) составляет от 13% у детей весом 1251–1500 г до 49% у новорожденных весом 501–750 г [5].

Диагноз ОАП ставится обычно в том случае, если он не закрывается самостоятельно к 72 ч жизни [6, 7].

Анатомия и физиология открытого артериального протока

Артериальный проток (АП) является одним из основных компонентов кровообращения плода, это сосуд, соединяющий левую легочную артерию и нисходящую аорту. Артериальный проток формируется из дистального участка шестой аортальной дуги и представляет собой гладкомышечный сосуд, сопоставимый по диаметру с аортой. Значительные структурные изменения, готовящие сосуд к постнатальному закрытию, происходят на поздних сроках беременности. Во 2-м триместре АП представляет собой мышечный артериальный сосуд с одинарной и в некоторых местах двойной эластической оболочкой и очень тонкой интимой. Позднее происходит дальнейшее развитие интимы, и к моменту рождения она значительно утолщается, в то время как эластическая оболочка становится фрагментарной. Начиная с 6-й нед жизни эмбриона, через артериальный проток проходит более 55% правожелудочкового выброса плода. Как известно, органом газообмена плода является плацента, откуда оксигенированная кровь поступает в воротную и нижнюю полую вены, смешиваясь с венозной кровью плода. Смешанная кровь, поступающая в правое предсердие, разделяется на 2 русла. Разделение 2 потоков крови осуществляется клапанообразной складкой правого предсердия – евстахиевой заслонкой. Большая часть крови, поступившей в правое предсердие, поступает через овальное окно в левое предсердие, левый желудочек и в аорту. Оставшаяся часть крови, пришедшей в правое предсердие из нижней полую вены, смешивается с кровью из верхней полую вены и поступает в правый желудочек, а оттуда – в легочный ствол. Небольшая часть этой крови (не более 8–10%) поступает в нефункционирующие легкие, остальная – в АП и нисходящую аорту ниже отхождения сосудов, идущих к головному мозгу. Высокое легочное сосудистое сопротивление (вследствие констрикции легочных артериол) и низкое сопротивление сосудов плаценты поддерживает направление тока крови справа налево через АП и обратно к плаценте [8, 9].

Направление шунтирования крови (вопросы терминологии)

Вопрос о направлении тока крови по АП является основополагающим для определения клинической значимости

шунта. Существует распространенное заблуждение о том, что, несмотря на нарушение закрытия протока у недоношенных детей после рождения, давление в системе легочной артерии настолько высоко, что в первые дни жизни сброс крови по сосуду незначителен. На самом деле, только у небольшой части недоношенных новорожденных давление в легочной артерии настолько высоко. У большинства недоношенных системное артериальное давление значительно превышает давление в легочной артерии, что определяет направление шунтирования крови преимущественно слева направо [10].

В иностранной литературе термин ОАП (*patent ductus arteriosus*) определяет шунтирование крови слева направо – из нисходящей аорты в легочную артерию. Шунтирование крови в обратном направлении – из легочной артерии в аорту является составной частью синдрома персистирующего фетального кровообращения (*persistent fetal circulation*) в условиях персистирующей легочной гипертензии. В сущности, этот термин и определяет направление тока крови, так как в норме у плода никогда не происходит лево-правого шунтирования.

В то же время, согласно МКБ-10, для обозначения «задержки закрытия АП у новорожденного» используется термин «стойкое фетальное кровообращение у новорожденного» (код Р29.3). Следует обратить внимание на тот факт, что 2 различные патологии, требующие различного лечения, имеют одинаковый код. В 2009 году Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины рекомендовала расширение перечня диагнозов до трехзначного уровня – использование кода Р29.3.1 для задержки закрытия АП у новорожденного и кода Р29.3.2 – для стойкого фетального кровообращения (персистирующей легочной гипертензии) у новорожденного. Для обозначения персистирующего АП или врожденной аномалии развития сердца используется код – «открытый артериальный проток» – Q25.0 в разделе «Врожденные аномалии [пороки развития] крупных артерий» [11].

Регуляция тонуса стенки артериального протока

Аntenатальное функционирование АП достигается в результате равновесия между двумя группами факторов – способствующих закрытию протока и поддерживающих его открытым.

Факторы, обеспечивающие антенатальное повышение тонуса ОАП, изучены мало. К ним относятся уровень содержания внеклеточного кальция. Доказано, что чувствительность гладкомышечной стенки ОАП к контрактильному влиянию кальция значительно выше, чем у стенок аорты и легочной артерии. Эндотелиин-1 также играет важную роль в формировании тонуса стенки АП [12, 13].

Факторы, способствующие поддержанию АП открытым, изучены значительно лучше. В первую очередь, это высокое давление крови в просвете сосуда, обусловленное высоким сосудистым сопротивлением легочных артериол [14]. Кроме того, сам АП продуцирует целый ряд эндогенных вазодилаторов. Наиболее важными в поддержании протока открытым, в особенности в более поздние сроки беременности, являются простагландины (ПГ). В стенке протока вырабатываются обе изоформы фермента, обеспечивающего синтез ПГ – циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Наибольшую роль играет ПГЕ₂, причем степень чувствитель-

ности стенки АП к релаксирующему действию этого простаноида значительно выше, чем у других сосудов [15]. Стенка АП чувствительна не только к действию ПГ, вырабатываемых в самой стенке, но и к уровню циркулирующего ПГЕ₂. Основным источником ПГ является плацента, а их катаболизм происходит в ткани легких. Таким образом, у плода в условиях резко сниженного легочного кровотока создаются предпосылки для высокой концентрации ПГ в крови [15].

Значительная роль эндогенного оксида азота (NO), который также вырабатывается в стенке протока и поддерживает его открытым, доказана и клинически, и в эксперименте [16, 17].

Оксид углерода (CO) также является вазодилататором и обнаруживается в эндотелии и мышечной стенке протока. Количество CO, вырабатываемое стенкой протока в обычных условиях, не может значительно повлиять на его тонус, в то же время при увеличении синтеза CO, например при эндотоксинемии, возможно проявление его вазодилатирующего эффекта [15].

Как и у большинства гладкомышечных сосудов, под действием гипоксии в протоке происходит снижение тонуса мышечной стенки. Относительно невысокое содержание кислорода в крови плода приводит к тому, что проток остается открытым [18].

В течение последнего триместра беременности повышается концентрация циркулирующих ПГ. Одновременно происходят изменения в стенке протока, которые готовят его к закрытию: утолщается мышечный слой сосудистой оболочки, которая становится менее чувствительной к дилатирующему действию ПГ и более чувствительной к констрикторному действию кислорода, значительно утолщается интима, истончается эластическая оболочка.

Сочетание утолщения интимы с констрикцией сосуда вследствие повышения уровня кислорода в крови приводит к функциональному закрытию АП после рождения (обычно в течение первых часов жизни). Анатомическое закрытие с дифференциацией и апоптозом клеток гладкомышечной оболочки в дальнейшем приводит к образованию артериальной связки (к 3–4-й нед жизни) [19].

Закрытие артериального протока у здорового доношенного новорожденного

Пусковым моментом перестройки кровообращения новорожденного ребенка является перевязка пуповины и первый вдох. Прекращение пупочного кровотока (связи с плацентой) приводит к резкому снижению уровня циркулирующих ПГ и повышению системного артериального давления. Наполнение легких воздухом и начало газообмена приводят к снижению механического сдавления сосудов легких легочной тканью, повышению напряжения кислорода крови (PaCO₂), что приводит к резкому увеличению легочного кровотока и снижению сопротивления легочных сосудов. Таким образом, направление тока по АП меняется на лево-правое, а затем, в условиях низкого легочного сопротивления прекращается поток крови по протоку [15].

Значительную роль также играет постнатальное повышение уровня парциального давления кислорода крови (PaO₂). Цитохром P₄₅₀, находящийся в мембране клеток мышечной сосудистой оболочки, играет роль рецептора в вазоконстрик-

торном влиянии кислорода на стенку протока. Кислород блокирует K⁺-каналы. Это приводит к деполяризации мембран и повышению содержания внутриклеточного кальция в мышечной стенке сосуда, что приводит к увеличению ее тонуса [15].

У доношенных новорожденных сразу после рождения АП спазмируется, но не происходит его немедленного закрытия. У большинства здоровых доношенных новорожденных в течение первых 12 ч сохраняется преимущественно лево-правый сброс по АП, однако гемодинамического значения это не имеет. В литературе встречается термин – «мигающий проток» (winking ductus) в отношении периодически регистрируемого ОАП у доношенных детей в течение первых дней жизни. ОАП в этом случае может быть причиной непостоянного систолического шума у новорожденного в первые дни жизни. Большинство регистрируемых в первую неделю жизни ОАП у доношенных новорожденных закрываются спонтанно [20].

Закрытие артериального протока у недоношенного новорожденного

У здоровых недоношенных новорожденных с минимальными респираторными проблемами ОАП закрывается, как правило, в те же сроки, что и у доношенных детей [10, 21]. В то же время, у недоношенных новорожденных, особенно детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), часто наблюдается нарушение механизмов закрытия АП. Даже в случае, если после рождения происходит функциональное закрытие сосуда, редко достигается этап глубокой ишемии мышечной стенки, что создает предпосылки для повторных открытий протока. Кроме того, отчетливо прослеживается связь между незрелостью новорожденного, РДС, инфекционными заболеваниями и риском персистирования открытого АП.

Целый ряд механизмов незрелого ребенка, описанных выше, направлен на поддержание протока открытым и после рождения. К внутренним факторам относятся незрелая мышечная оболочка, вырабатываемые стенкой протока вазодилатирующие вещества (ПГ, эндогенный оксид азота) – эти факторы нарушают не только функциональное, но и анатомическое закрытие протока. К внешним факторам можно отнести низкий уровень кортизола у недоношенных новорожденных (кортизол способствует снижению синтеза ПГ и снижает чувствительность стенки протока к их действию), высокий уровень циркулирующих ПГ [22]. Одним из факторов, способствующих выбросу ПГ в кровь, является, например, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), так как легочная ткань богата арахидоновой кислотой – предшественником ПГ, а ИВЛ всегда травмирует легкие [23]. К возрасту 7 дней жизни уровень ПГ в крови имеет тенденцию к снижению, что объясняет снижение эффективности ингибиторов ЦОГ в терапии ОАП. Позднее (старше 7 суток) повторное открытие АП почти всегда обусловлено инфекционным процессом, вследствие выделения провоспалительных цитокинов. Наибольшую роль в этом играет фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) – медиатор воспаления, уровень которого достоверно повышен у новорожденных с поздним открытием АП и запускает метаболический каскад, в конце которого находятся, в частности, эндогенный оксид азота и ПГ [24].

Время закрытия АП у недоношенных новорожденных значительно варьирует. Ряд авторов отмечает, что чем быстрее происходит констрикция сосуда в первые часы после рождения,

тем вероятнее спонтанное закрытие ОАП. Исключение составляют глубоконедоношенные новорожденные (ГВ < 27 нед) [10].

Гемодинамические последствия функционирования открытого артериального протока

Клинические последствия функционирования ОАП зависят от выраженности лево-правого шунтирования крови и способности организма новорожденного компенсировать гемодинамические проблемы. К компенсаторным механизмам относятся: способность увеличивать сердечный выброс за счет силы или частоты сокращений и способность перераспределять сниженный кровоток путем снижения диастолического давления и спазма сосудов органов. Спектр осложнений можно разделить на 2 группы: 1-я – осложнения, связанные с повышенным кровенаполнением легких и 2-я – осложнения, связанные с гипоперфузией органов (почки, кишечник, мозг). Обычно в течение первых часов жизни новорожденного, особенно при наличии респираторной патологии, относительно высокое легочное сосудистое сопротивление нивелирует гемодинамическую значимость шунтирования крови по АП. Однако, по мере снижения давления в легочной артерии, повышается кровенаполнение легких и ухудшается их функция [25]. Показано также, что избыточное введение жидкости в первые часы жизни может привести к клинической манифестации ОАП [26].

К осложнениям, связанным с функционированием АП, относят РДС и потребность в ИВЛ, легочные кровотечения, бронхолегочную дисплазию, застойную сердечную недостаточность, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит и плохую переносимость энтерального питания, ретинопатию недоношенных, летальность [28–30].

Открытый артериальный проток и респираторный дистресс-синдром

РДС, как известно, задерживает закрытие ОАП, однако связь между этими патологическими состояниями также значительно зависит от ГВ новорожденного. Лишь у 11% новорожденных с ГВ 30 нед и более, страдающих РДС, в возрасте 4 сут жизни будет регистрироваться ГЗФАП. В то же время, в группе новорожденных с тяжелым РДС и ГВ менее 30 нед ГЗФАП отмечается в 65% случаев [15].

В основе негативного воздействия на легочную ткань лежит значительная перегрузка малого круга кровообращения вследствие возврата большей части крови к легким, минуя большой круг кровообращения, что приводит к интерстициальному отеку. Низкое онкотическое давление плазмы и высокая проницаемость капилляров (характерные для недоношенных новорожденных) приводят к пропотеванию жидкости в просвет альвеолы, инактивации сурфактанта и усугублению РДС. В первые 24–72 ч этот эффект нивелируется усилением лимфатического оттока от легких. Однако если проток остается открытым дольше этого периода, то происходят значительные нарушения механики легких, прогрессивное ухудшение газообмена [10].

Открытый артериальный проток и сурфактант. Легочные кровотечения

Сурфактант сам по себе не влияет на тонус стенки протока, но отмечающееся после применения сурфактанта резкое увеличение оксигенации, устранение респираторного ацидоза приводит к быстрому снижению легочного сосудистого сопротивления и ранней клинической манифестации ОАП. Кроме того, описанная гемодинамическая ситуация является причиной легочных кровотечений у новорожденных с ОАП, получивших сурфактант [31, 32]. Как показало исследование M.Kluckow, N.Evans, дети, имеющие легочное кровотечение, демонстрировали достоверно более значимое шунтирование крови в легочную артерию [33].

Открытый артериальный проток и БЛД

Большинство новорожденных с ОАП требуют проведения длительной ИВЛ и дотации кислорода, кроме того, частота ОАП увеличивается с уменьшением ГВ. Таким образом, факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) и терапевтические аспекты лечения ОАП совпадают. Кроме того, в ряде исследований было доказано, что функционирование ОАП независимо и, особенно в сочетании с инфекционным процессом, является фактором риска формирования БЛД [24, 34]. Повторное позднее (в возрасте более 7 сут) открытие ОАП и длительное его функционирование достоверно чаще приводит к формированию БЛД, чем так называемый «ранний» ОАП, регистрируемый в первую неделю жизни [35]. Ряд авторов обращают внимание на тот факт, что, несмотря на очевидность утверждения о том, что функционирование ОАП является фактором риска формирования БЛД, при профилактическом применении нестероидных противовоспалительных препаратов для закрытия ОАП не происходит снижения частоты развития БЛД [36]. Вероятно, это может быть связано с тем, что на формирование БЛД в большей степени влияет длительность функционирования ОАП, а не сам факт его наличия. Кроме того, высказывается предположение, что функционирование ОАП может быть маркером незрелости, в том числе и легочной ткани.

Открытый артериальный проток и некротизирующий энтероколит

ОАП является одной из наиболее частых причин непереносимости энтерального питания у детей с ОНМТ (менее 1500 г) в первые дни жизни. Развитие некротизирующего энтероколита (НЭК), обусловленного функционированием ОАП, происходит в первые 5 дней жизни [7]. Лево-правое шунтирование крови через ОАП приводит к недостаточному поступлению, «обкрадыванию» мезентериального кровотока и гипоперфузии ЖКТ. В эксперименте было доказано, что недоношенные с ОАП имеют достоверно более низкий базовый мезентериальный кровоток, который, однако, увеличивается при энтеральном кормлении [37, 38]. Исследования разных лет доказывают, что ОАП является фактором риска формирования НЭК, не зависящим от ГВ и веса [39], но в то же время существует ретроспективное исследование, пока-

зывающее, что различий в частоте возникновения НЭК у детей с ОАП и без него нет [40].

Открытый артериальный проток и мозговой кровоток

У новорожденных с ОАП регистрируется выраженная флюктуация мозгового кровотока и снижение конечной диастолической и средней скорости кровотока. Результатом этих нарушений могут быть внутрижелудочковые кровоизлияния и гипоксически-ишемическое поражение головного мозга. Причем именно раннее шунтирование крови по АП приводит к значительному обеднению мозгового кровотока, а в дальнейшем к увеличению частоты внутрижелудочковых кровоизлияний. Достоверна связь между диаметром АП и низким системным кровотоком в первые 5 ч жизни, в то же время, в возрасте 12 ч жизни эта связь не достоверна [41].

Диагностика открытого артериального протока

Как правило, в первые 2 сут жизни ОАП клинически не проявляется. Было доказано, что в сравнении с эхокардиографическими маркерами у недоношенных новорожденных классические клинические признаки (систолический шум, усиленный сердечный толчок, скачущий пульс) имеют низкую чувствительность в диагностике ОАП. Их значимость возрастает после 4 дней жизни. При этом гемодинамическая значимость опережает появление клинической симптоматики в среднем на 2 дня (от 1 до 4 дней) [42]. Другим классическим признаком ОАП принято считать большую систолодиастолическую разницу. Однако разницы в показателях артериального давления у недоношенных новорожденных с ОАП и без ОАП в течение первой недели жизни выявлено не было. Доказано негативное влияние ОАП как на систолическое, так и на диастолическое артериальное давление. В результате, у детей с ОАП отмечалось достоверно более низкое среднее артериальное давление, но не было отмечено разницы в показателях пульсового давления [43].

Точная диагностика наличия и гемодинамической значимости АП возможна только при проведении эхокардиографии. Диагностическая ценность определения диаметра протока и направления шунтирования по нему не вызывает сомнений в отличие от других признаков гемодинамической значимости АП, достоверность которых широко обсуждается в медицинской литературе. При определении значимости шунта в кардиологии обычно используется показатель соотношения легочного кровотока к системному ($Q_p:Q_s$), который определяется отношением выбросов правого и левого желудочков. В условиях функционирования овального окна эта оценка затруднена. В исследовании Evanse были включены новорожденные с массой при рождении менее 1500 г с минимальным шунтом через овальное окно. Критерием, имеющим наибольшую корреляцию с показателем $Q_p:Q_s$, был диаметр ОАП, измеренный при цветном доплеровском исследовании. При исследовании в течение первой недели жизни диаметр протока менее 1,5 мм обычно не имел гемодинамической значимости, при увеличении диаметра более 1,5 мм – шунт становился гемодинамически значимым. При диаметре протока более 2 мм показатель $Q_p:Q_s$ составлял более 2:1. Другим достоверным показателем

является диастолический ток в постдуктальном отделе нисходящей аорты. В нормальных условиях поток крови в этом отделе аорты однонаправленный, но при наличии функционирующего шунта поток крови в диастолу направляется в проток, и при доплерографии регистрируется сначала стремящийся к изолинии, а затем ретроградный ток крови. Ретроградный поток ассоциирован с показателем $Q_p:Q_s$, равным 1,6. Таким образом, легочный кровоток на 60% больше системного [10, 44]. То же происходит и на обратной стороне шунта, где возрастает диастолический поток в левой ветви легочной артерии, что тоже может являться показателем гемодинамической значимости шунта [45].

Помимо перечисленных выше критериев гемодинамической значимости шунтирования крови по ОАП используются также отношение диаметра левого предсердия к диаметру корня аорты (LA/Ao), отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты, а также повышение индексов сосудистой резистентности в церебральных сосудах [46]. Одним из новых эхокардиографических критериев, продемонстрировавших высокую (90%) чувствительность и специфичность, является отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене (LVO/SVC) [47].

Среди новых методик объективной оценки гемодинамической значимости шунта через АП обсуждаются: исследование натрийуретического гормона типа В (BNUP) [48–50], исследование кардиотропина Т (сTnT) [51, 52].

Ведение новорожденных с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком

Существует 3 способа ведения недоношенных новорожденных с ОАП: консервативное ведение (ограничение объема вводимой жидкости и наблюдение), хирургическое лечение, медикаментозное закрытие с помощью нестероидных воспалительных препаратов.

В последнее время консервативное ведение новорожденных с ОАП активно обсуждается медицинской общественностью. Высказывается предположение, что существует некоторая категория относительно зрелых новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, отсутствием РДС, для которых функционирование АП не является опасным в отношении развития описанных выше патологических состояний. В исследовании Heggman с соавт. описывается спонтанное закрытие АП у 86% новорожденных (средний ГВ – 28 нед, вес – 998 г), выписанных из стационара с ОАП в течение 11 мес [53–55].

Хирургическое лечение. Доказательств каких-либо преимуществ хирургического метода лечения ОАП перед медикаментозным до настоящего времени нет. В 1983 году было проведено многоцентровое рандомизированное исследование, сравнивающее исходы у новорожденных, изначально в первые дни жизни оперированных по поводу функционирования ОАП и получивших лечение индометацином. Была выявлена высокая частота пневмотораксов и ретинопатии недоношенных у оперированных детей. При этом, в других исходах различий выявлено не было [56]. Работа Cassidy в 1989 г. показала меньшую частоту энтероколитов в группе новорожденных, которым было проведено раннее профилактическое лигирование ОАП, в других исходах различий также отмечено не было [57].

Хирургический способ коррекции признается как сопряженный с большим числом осложнений. В рандомизированном исследовании Kabra (2007 г.) 426 новорожденных с ГЗФАП были разделены на 2 группы терапии – медикаментозную (316 детей) и хирургическую (110 новорожденных). При обследовании в возрасте 18 мес было выявлено, что хирургическая коррекция повышает риск плохих неврологических исходов (детский церебральный паралич, задержка умственного развития, слепота, потеря слуха, требующая аппаратной коррекции), значительно повышает риск тяжелой ретинопатии недоношенных [58].

Другое исследование N.Chorne включало 446 новорожденных с ГВ менее 28 нед, получивших профилактическое введение индометацина в первые 15 ч жизни, при неэффективности проводилась хирургическая коррекция. В результате не было выявлено влияния проведения хирургической коррекции на увеличение риска развития неврологических осложнений, однако было отмечено, что хирургическая коррекция – независимый фактор риска развития БЛД. У детей, перенесших клипирование АП, дольше отмечалась потребность в положительном давлении при респираторной терапии [59]. В большинстве работ, оценивающих отрицательное влияние хирургического лечения ОАП, имеется более длительное функционирование ОАП в группе детей, подвергшихся хирургической коррекции.

В настоящий момент в большинстве клиник хирургическая коррекция ОАП, как правило, проводится при неэффективности двух курсов медикаментозной коррекции ОАП или позднем повторном открытии АП. Вопрос о том, насколько проведение операции защищает ребенка от дальнейших, характерных для функционирования ОАП, осложнений остается спорным [40]. В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, хирургическая коррекция ГЗФАП проводится только новорожденным, зависимым от ИВЛ, при неэффективности двух курсов медикаментозной терапии ингибиторами ЦОГ, наличии противопоказаний для их применения, при возрасте новорожденного более 7 суток [11].

Медикаментозная терапия ГЗФАП. Сравнению различных стратегий медикаментозной терапии ГЗФАП посвящено большое число исследований. Тем не менее, до настоящего времени 2 основных вопроса «чем лечить?» и «когда начинать лечение?» остаются нерешенными. Наиболее полно сравнительная характеристика этих исследований представлена в работе D.V.Knight [27].

В качестве ингибиторов ЦОГ используются индометацин и ибупрофен. Оба препарата одинаково эффективны в отношении закрытия АП и потенциально опасны своими побочными эффектами, включающими олигурию, гипонатриемию, желудочно-кишечные кровотечения, транзиторное снижение кровотока в почках, головном мозге, мезентериальных сосудах. Описанные выше побочные эффекты изначально были изучены при применении индометацина. Использование ибупрофена для закрытия АП было разработано как альтернатива применению индометацина. Ибупрофен значительно меньше влияет на почечный, мезентериальный и мозговой кровоток [60, 61]. В сравнительное исследование Van Overmeire были включены 142 новорожденных (ГВ 24–32 нед) с РДС и ГЗФАП. Дети были рандомизированы на 2 группы – получавшие либо

индометацин, либо ибупрофен. Оба препарата были одинаково эффективны в закрытии ОАП, отсутствовала разница в частоте необходимости проведения повторного курса терапии, хирургической коррекции. Отмечена меньшая частота олигурии у новорожденных, получавших ибупрофен [62].

Мета-анализ 16 исследований (876 детей с ОНМТ, получавших ибупрофен или индометацин для лечения ОАП) показал отсутствие достоверной разницы в частоте неэффективности лечения, потребности в хирургической коррекции и смертности. Также не было выявлено достоверной разницы в ухудшении исходов – БЛД, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) тяжелой степени, перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), НЭК, перфорации кишечника, ретинопатии недоношенных. В 6 исследованиях (336 детей) был отмечен достоверно более низкий уровень креатинина крови, а в 3 исследованиях (358 детей) достоверно меньшая частота олигурии у новорожденных, получавших ибупрофен [63].

Высокая стоимость внутривенной формы ибупрофена в сравнении с индометацином, недоступность этого препарата в ряде стран привела к тому, что стали проводиться исследования эффективности и безопасности применения ибупрофена внутрь. На настоящий момент имеется 7 небольших рандомизированных исследований, посвященных этой проблеме (общее число включенных в исследования – 208 детей) и подтверждающих эффективность препарата в закрытии ОАП [64]. Однако имеется несколько сообщений о серьезных осложнениях, связанных с назначением ибупрофена через рот – развитии острой почечной недостаточности [65] и перфорации кишечника [66], что не позволяет рекомендовать этот способ терапии ОАП.

Одним из наиболее дискуссионных вопросов в ведении детей с ОАП остается время начала лечения нестероидными противовоспалительными препаратами. Существует 3 основные стратегии – профилактическое введение препарата, начало лечения после появления клинической симптоматики (симптоматическое) и лечение до появления клинических симптомов, основанное на диагностике признаков гемодинамической значимости ОАП при доплероэхокардиографии (пресимптоматическое). Сразу следует отметить, что ни один из этих подходов не демонстрирует преимуществ перед другими в отношении улучшения исходов [27]. Кроме того, препарат, зарегистрированный в России в форме раствора ибупрофена для внутривенного введения Педеа®, производства компании Orphan Europe, не рекомендован для профилактического применения. В 2009 г. опубликовано мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, посвященное профилактическому введению ибупрофена. В исследование были включены 136 новорожденных с ГВ 23–30 нед, наблюдавшиеся исследователями до постконцептуального возраста 36 нед. В результате была доказана эффективность и безопасность (функция печени и почек) применения ибупрофена в отношении закрытия ОАП, однако отмечено отсутствие разницы в исходах, включая летальность, ВЖК, НЭК, БЛД, ретинопатию недоношенных. Отмечена тенденция к снижению частоты ПВЛ в группе ибупрофена [36].

Как было сказано выше, сравнение стратегий симптоматического и пресимптоматического лечения не выявило значительных преимуществ какого-либо из методов. В ис-

следовании van Overmeire et al. сравнивалось лечебное введение индометацина на 3-й и 7-й день. В группе 3-го дня отмечалось достоверно большее число побочных эффектов, связанных с введением индометацина, при отсутствии преимуществ в отношении респираторных исходов и летальности [67]. При проведении мета-анализа было отмечено, что при раннем введении индометацина реже требуется последующее закрытие ОАП, но отсутствует разница в исходах, включая развитие БЛД и летальность [27].

Исходя из вышеизложенного, если ваш протокол предусматривает позднее (7-й день) введение препарата, можно ожидать, что ОАП закроется самостоятельно, но, с другой стороны, учитывая ранние гемодинамические осложнения (до 3–5 суток) ОАП – легочные кровотечения, НЭК, ранние ВЖК – возможно, позднее введение может значительно ухудшить исходы у детей с ОНМТ.

Рекомендации по ведению ОАП у недоношенных детей в различных странах и клиниках значительно отличаются. Перспективно интересным является вариант ведения детей с ОАП, рекомендованный в работе австралийского исследователя N.Evans. В протоколе Department of Neonatal Medicine Royal Prince Alfred Hospital предусмотрено назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на основании динамического наблюдения за диаметром ОАП. Всем детям из группы риска (РДС или отсутствие антенатальной профилактики РДС) проводится эхокардиографическое исследование в возрасте 3–6 ч жизни. Если диаметр протока более медианы – 2,0 мм в возрасте 3 ч, ребенок получает первое введение препарата [10]. К сожалению, в современных российских условиях отсутствия возможности оперативного проведения эхокардиографии у новорожденных в первые часы жизни в большинстве клиник такая тактика пока неприемлема.

В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, эхокардиография проводится всем новорожденным из группы риска (ГВ ≤ 30 нед, в случае если им проводится ИВЛ, они получали сурфактант и/или у них развилось легочное кровотечение до 48 ч жизни). При выявлении признаков ГЗФАП в возрасте до 7 сут и отсутствии противопоказаний вводится Педеа® с интервалом 24 ч – 10 мг/кг – 5 мг/кг – 5 мг/кг [11].

Проблема своевременной диагностики и лечения ГЗФАП у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ является неотъемлемой частью совершенствования терапии глубоководноношенных новорожденных наряду с применением препаратов сурфактанта, внедрением новых методик респираторной терапии, оптимизацией энтерального и парентерального питания и другими компонентами ведения этой группы пациентов. Международный опыт применения препаратов для лечения ОАП, накопленный в течение 30 лет, российский клинический опыт в будущем должны позволить значительно улучшить исходы у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

Литература

- Орел Е.Н. Открытый артериальный проток у новорожденных детей. В сб. «Актуальные вопросы педиатрии». Нальчик, 1997; 80–4.
- Шарыкин А.С. Простагландины и лечение врожденных пороков сердца. Педиатрия 1982; 3: 66–8.
- Белинская Е.Ф. Роль нарушений церебральной и кардиальной гемодинамики в развитии критических состояний у маловесных новорожденных. Диссертация на соискание уч. ст. М., 1994.
- Hammerman C., Kaplan M. Comparative tolerability of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus. Drug Saf. 2001; 24(7): 537–51.
- Fanaroff A.A., et al. For the NICHD Neonatal Research Network. Am J Obstet Gynecol 2007; 196(2): 147: e1–8.
- Clyman R.I. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000; 343: 728–30.
- Clyman R.I., Hermes-DeSantis E.R. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. J of Perinatology 2006; 26: 14–8.
- Белозеров Ю.М. Детская кардиология. М.: МЕДпресс-информ, 2004; 600: 16.
- Затякин Е.П. Кардиология плода и новорожденного. Научное издание. М.: «Инфо-Медиа», 1996; 184: ил.
- Evans N. Patent ductus arteriosus in the neonate. Current Paediatrics 2005; 15(5): 381–9.
- Володин Н.Н., Байбарина Е.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. М., 2009; 34.
- Kajino H., Chen Y.-Q., Seidner S.R., Waleh N., Mauray F., et al. Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriosus also regulate its anatomic remodeling. Am. J Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2001; 281: 291–301.
- Clyman R.I., Mauray F., Heymann M.A., Roman C. Influence of increased pulmonary vascular pressures on the closure of the ductus arteriosus in newborn lambs. Pediatr Res 1989; 25: 136–42.
- Clyman R.I. Mechanisms Regulating the Ductus Arteriosus. Biol Neonate 2006; 89: 330–5.
- Fox J.J., Ziegler J.W., Dunbar D.I., Halbower A.C., Kinsella J.P., et al. Role of nitric oxide and cGMP system in regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1996; 271: H2638–H2645.
- Momma K., Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. Pediatr Res 1999; 46: 311–5.
- Clyman R.I., Mauray F., Wong L., et al. The developmental response of the ductus arteriosus to oxygen. Biol Neonate 1978; 34: 177–81.
- Evans N., Henderson-Smart D. Cardiorespiratory adaptation to extrauterine life. In: Rodeck CH, Whittle MJ, editors. Fetal medicine: basic science and clinical practice. Churchill Livingstone; 1999; 1045–52.
- Lim M.K., Hanretty K., Houston A.B., et al. Intermittent ductal patency in healthy newborn infants: demonstration by colour Doppler flow mapping. Arch Dis Child 1992; 67: 1217–8.
- Evans N., Archer L.N.J. Postnatal circulatory adaptation in term and healthy preterm neonates. Arch Dis Child 1990; 65: 24–6.
- Watterberg K.L., Scott S.M., Backstrom C., et al. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. Pediatrics 2000; 105(2): 320–4.
- Kluckow M., Evans N.J., Leslie G., Rowe J. Prostacyclin concentrations and transitional circulation in preterm infants requiring mechanical ventilation. Arch Dis Child 1999; 80: 34–7.
- Gonzalez A., Sosenko I.R.S., Chandar J., et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. J Pediatr 1996; 128: 470–8.
- Knight D.B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. Semin Neonatol 2001; 6: 63–73.
- Bell E.F., Acarregui M.J. Restricted versus liberal intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001; 3: CD00053.
- Knight D.B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. Semin Neonatol 2001; 6: 63–73.
- Clyman R.I., Taesch H.W., Ballard R.A., Gleason C.A. Avery's Diseases of the Newborn. 1998; 699–710.

28. Clyman R.I. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: An analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996; 128: 601–7.
29. Clyman R.I., Saha S., Jobe A., Oh W. Indomethacin prophylaxis for preterm infants: the impact of 2 multicentered randomized controlled trials on clinical practice. *Pediatrics* 2007; 150(1): 46–50, e2.
30. Shimada S., Raju T.N.K., et al. Treatment of patent ductus arteriosus after exogenous surfactant in baboons with hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1989; 26: 565–9.
31. Kaapa P., Seppanen M., et al. Pulmonary Hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123: 115–9.
32. Kluckow M., Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000; 137: 68–7.
33. Bancalari E., Claire N., Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005; 88: 192–201.
34. Del Moral T., Claire N., Van Buskirk S., Bancalari E. Duration of patent ductus arteriosus as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2001; 49: 282–7.
35. Aranda J.V., Clyman R., Cox B., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 2009; 26(3): 235–45.
36. Crissinger K.D., Granger D.N. Characterization of intestinal collateral blood flow in the developing piglet. *Pediatr Res* 1988; 24: 473–6.
37. McCurnin D., Clyman I. Effects of a Patent Ductus Arteriosus on Postprandial Mesenteric Perfusion in Premature Baboons. *Pediatrics* 2008; 122(6): 1262–7.
38. Van de Bor M., et al. PDA in a cohort of 1338 preterm infants: a collaborative study. *Pediatr Perinatol Epidemiol* 1988; 2(4): 328–36.
39. Brooks J.M., Travadi J.N., Patole S.K., Doherty D.A., Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 235–9.
40. Kluckow M., Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child* 2000; 82: 188–94.
41. Skelton R., Evans N., Smythe J.A. Blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 1994; 30: 406–11.
42. Evans N., Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1169–73.
43. Evans N., Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of inter-atrial shunting. *J Pediatr* 1994; 125: 778–85.
44. Suzumura H., Nitta A., Tanaka G., Arisaka O. Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int* 2001; 43(2): 146–51.
45. Obladen M., Koehne P. Interventions for Persisting Ductus Arteriosus in the Preterm Infant, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2005; 45–9.
46. Hajjar M.El., Vaksman G., Rakza T., et al. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition* 2005; 90: 419–22.
47. Holmstrom H., Hall C., Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001; 90: 184–91.
48. Farombi-Oghuvbu I., Matthews T., Mayne P.D., Guerin H., J D Corcoran N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: 257–60.
49. Byung M.C., Kee H.L., Baik L.E., et al. Utility of Rapid B-Type Natriuretic Peptide Assay for Diagnosis of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics* 2005; 115(3): 255–61.
50. Costa S., et al. Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? *Acta Paediatr* 2007; 96: 181–4.
51. El-Khuffash A.F., et al. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death of severe intraventricular haemorrhage. *J Pediatr*. 2008; 153(3): 350–3, e2.
52. Koch J., Hensley G., Roy L., et al. Prevalence of Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates at a Birth Weight of 1000 Grams or Less. *Pediatrics* 2006; 117(4): 1113–21.
53. Bose C.L., Laughon M.M. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92(6): 498–502.
54. Herrman K., et al. Spontaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants Following Discharge from the Neonatal Unit *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* doi: 10.1136. Abstract.
55. Gersony W.M., Peckham G.J., Ellison R.C., et al. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: the results of a national collaborative trial. *J Pediatr* 1983; 102: 895–906.
56. Cassady G., Crouse D.T., Kirklín J.W., et al. A randomised controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med* 1989; 320: 1511–6.
57. Kabra N.S., Schmidt B., Roberts R.S., Doyle L.W., Papile L., et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr*. 2007; 150(3): 229–34.
58. Chorhe N., Leonard C., Piecuch R., Clyman R.I. Patent Ductus Arteriosus and Its Treatment as Risk Factors for Neonatal and Neurodevelopmental Morbidity. *Pediatrics* 2007; 119: 1165–71.
59. Mosca F., Bray M., Lattanzio M., et al. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997; 131: 549–54.
60. Pezzati M., Vangi V., Biagiotti R., et al. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999; 135: 733–78.
61. Van Overmeire B., Smets K., Lecoutere D., et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 43: 674–81.
62. Ohlsson A., Walia R., Shah S.S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (Review) *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; Issue 1, (1): CD003481.
63. Aly H., Lotfy W., Badrawi N., Ghawas M., et al. Oral Ibuprofen and Ductus Arteriosus in Premature Infants: A Randomized Pilot Study. *Chotigeat U., Jirapapa K., Layangkool T.* A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in premature infants. *J Med Assoc Thailand* 2003; 86: 563–9.
64. Erdevé O., Sarici U., Sari E., Gok F. Oral-ibuprofen-induced acute renal failure in a preterm infant. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1565–7.
65. Tatti M.M., Kumral A., Duman N., et al. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very low birth weight infants. *Acta Paediatr* 2004; 93: 999–1001.
66. Van Overmeire B., Van de Broek H., Van Laer P., et al. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001; 138: 205–11.

Информация о соавторах:

Байбарина Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития России, главный неонатолог Минздравсоцразвития России 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
Телефон: (495) 438-2388

Антонов Альберт Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения интенсивной терапии и реанимации отдела неонатологии и педиатрии Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития России, заслуженный деятель науки РФ 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
Телефон: (495) 438-2283

Рудакова Алеся Анатольевна, врач-педиатр отделения интенсивной терапии и реанимации отдела неонатологии и педиатрии Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития России 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
Телефон: (495) 438-2277