

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

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

Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога

Контактная информация:

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. В.И. Кулакова

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: (495) 438-22-77, e-mail: krdarya@gmail.com

Статья поступила: 12.01.2011 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

Обзор литературных данных посвящен проблеме открытого артериального протока (ОАП) у недоношенных детей — одному из частых осложнений неонатального периода у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В статье анализируются современные сведения о патогенезе и подходах к диагностике заболевания, о терапии недоношенных детей с ОАП. Приведена сравнительная характеристика маркеров гемодинамической значимости ОАП, показана роль функционирования протока в формировании ряда заболеваний, характерных для недоношенных новорожденных. Представлены исследования, посвященные различным стратегиям консервативного и оперативного лечения детей с ОАП.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные, открытый артериальный проток, интенсивная терапия.

Стремительное развитие реанимации и интенсивной терапии новорожденных, совершенствование методик выхаживания недоношенных детей в последнее десятилетие обусловило существенное снижение младенческой смертности, но в то же время выявило новые проблемы в выхаживании новорожденных. Одна из них — открытый артериальный проток (ОАП). До октября 2008 г. в нашей стране не было официально зарегистрированных препаратов для медикаментозной терапии этого состояния, а хирургическая коррекция в неонатальном периоде у недоношенного ребенка не являлась общедоступной. Диагностические подходы и показания к терапии нередко были заимствованы

из протоколов ведения доношенных новорожденных с врожденными пороками сердца. До конца 90-х годов в отечественной литературе встречались лишь 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 открытого артериального протока у недоношенных новорожденных. В связи с этим мы хотели бы обобщить международный и отечественный опыт в области физиологии персистирования артериального протока у недоношенных новорожденных, современных подходах к диагностике и терапии этого состояния.

D.S. Kryuchko, Ye.N. Baybarina, A.A. Rudakova

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

Open arterial duct in premature newborn: tactics of neonatologist

Literature review discusses the problem of open arterial duct (OAD) in premature newborns — one of frequent complications of neonatal period in newborns with very low and extremely low body weight. The article analyzes modern data on pathogenesis and approaches to the diagnostics of the disorder, and on therapy of premature children with OAD. Authors present the characteristics of hemodynamic markers of OAD; the role of OAD's function in formation of several disorders typical in premature newborns is described as well. Studies of different strategies of conservative and surgical treatment of children with OAD are analyzed.

Key words: newborns, premature newborn, open arterial duct, intensive treatment.

Историческая справка

Впервые фетальное кровообращение было описано Галеном (130–200 гг. н.э.). В 1583 г. итальянский врач и анатом Леонардо Боталло повторно обнаружил и описал сосуд, соединяющий аорту и легочную артерию, и назвал его артериальным протоком. Базельской спецификацией 1895 г. открытию присвоено имя — боталлов проток. Об установлении клинического диагноза ОАП впервые сообщил Bernutz 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 у 7-летнего пациента в 1938 г. выполнил хирург R. Gross. Первая подобная успешная операция в нашей стране была выполнена в 1948 г. А. Н. Бакулевым.

Впервые операция по закрытию артериального протока у недоношенного ребенка весом 1413 г была проведена в 1963 г. С этого момента до 1976 г., когда впервые для закрытия ОАП был применен индометацин, хирургическое лечение оставалось единственным способом терапии ОАП у недоношенных детей. С 1995 г. 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 — ибупрофен для внутривенного введения — Педеа (Merckle GmbH, Германия).

Распространенность

ОАП — одно из патологических состояний, характерных для глубоко недоношенных новорожденных, особенно тех, кто страдает респираторным дистресс-синдромом (РДС). Частота встречаемости ОАП обратно пропорциональна гестационному возрасту и весу детей. Потребность в лечении ОАП у новорожденных с гестационным возрастом < 28 нед и весом < 1000 г составляет 55–70% [4]. По данным А. А. Fanaroff и соавт., частота гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у новорожденных с очень низкой массой тела составляет от 13% — у детей с весом 1251–1500 г, до 49% — у новорожденных с весом 501–750 г [5]. Диагноз ОАП ставится обычно в том случае, если проток не закрывается самостоятельно к 72 ч жизни [6, 7].

Артериальный проток является одним из основных компонентов кровообращения плода; это сосуд, соединяющий левую легочную артерию и нисходящую аорту. Высокое легочное сосудистое сопротивление (вследствие констрикции легочных артериол, сдавления их ателектазированной тканью легких) и низкое сопротивление сосудов плаценты поддерживает направление тока крови справа налево через артериальный проток и обратно к плаценте [8, 9].

Направление шунтирования крови

Вопросы терминологии

Вопрос о направлении тока крови по артериальному протоку является основополагающим для определения клинической значимости шунта. Существует распространенное заблуждение о том, что у недоношенных детей после рождения давление в системе легочной артерии настолько высокое, что в первые дни жизни сброс крови по сосуду

незначителен, а при РДС имеет право-левое направление (как у плода). На самом деле давление в легочной артерии настолько высокое только у небольшой части недоношенных новорожденных. У большинства из них артериальное давление значительно превышает давление в легочной артерии, что определяет направление шунтирования крови преимущественно слева направо [10].

В иностранной литературе термин «открытый артериальный проток» (*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 у плода никогда не происходит лево-правого шунтирования. В то же время, согласно МКБ-10, для обозначения «задержки закрытия артериального протока у новорожденного» используется термин «стойкое фетальное кровообращение у новорожденного» (код P29.3). Следует обратить внимание на тот факт, что две формы патологии, имеющие различные клинические признаки и требующие разного лечения, имеют одинаковый код. В 2009 г. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины рекомендовала расширение перечня диагнозов до трехзначного уровня: использование кода P29.3.1 — для задержки закрытия артериального протока у новорожденного и кода P29.3.2 — для стойкого фетального кровообращения (персистирующей легочной гипертензии) у новорожденного. Для обозначения персистирующего артериального протока или врожденной аномалии развития сердца используется код Q25.0 — «открытый артериальный проток» в разделе «Врожденные аномалии (пороки развития) крупных артерий» [11].

Регуляция тонуса стенки артериального протока

Аntenатальное функционирование артериального протока достигается в результате равновесия между двумя группами факторов, способствующих закрытию протока и поддерживающих его открытым. Факторы, антенатально обеспечивающие повышение тонуса ОАП изучены мало. К ним относится, например, уровень содержания внеклеточного кальция. Доказано, что чувствительность гладкомышечной стенки ОАП к контрактильному влиянию кальция значительно выше, чем у стенок аорты и легочной артерии. Кроме того, известно, что важную роль в формировании тонуса стенки артериального протока также играет эндотелин 1 [12, 13].

Факторы, способствующие поддержанию артериального протока открытым, изучены значительно лучше. В первую очередь, это высокое давление крови в просвете сосуда, обусловленное высоким сосудистым сопротивлением легочных артериол [13]. Стенка артериального протока чувствительна не только к действию простагландинов, вырабатываемых в самой стенке, но и к уровню циркулирующего простагландина E₂. Основным источником простагландинов является плацента, но катаболизм их происходит в ткани легких. Таким образом, у плода в условиях существенно сниженного легочного кровотока создаются предпосылки для высокой концентрации

простагландина в крови [14]. Клинически и в эксперименте доказана значительная роль эндогенного оксида азота, который также вырабатывается в стенке протока и поддерживает его открытым [15, 16]. Оксид углерода является вазодилататором и обнаруживается в эндотелии и мышечной стенке протока. Количество оксида углерода, вырабатываемое стенкой протока в обычных условиях, не может значительно повлиять на его тонус, в то же время при увеличении синтеза оксида углерода, например при эндотоксинемии, возможно проявление его вазодилатирующего эффекта [14]. Как гладкомышечный сосуд, артериальный проток реагирует снижением тонуса мышечной стенки на действие гипоксии. Относительно невысокое содержание кислорода в крови плода также поддерживает проток открытым [17]. Сочетание утолщения интимы с констрикцией сосуда вследствие повышения уровня кислорода в крови приводит к функциональному закрытию артериального протока 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 нед жизни) [18].

Артериальный проток после рождения

Перевязка пуповины и первый вдох — пусковой момент перестройки кровообращения новорожденного ребенка. Прекращение пупочного кровотока (связи с плацентой) приводит к резкому снижению уровня циркулирующих простагландинов и повышению системного артериального давления. Наполнение легких воздухом и начало газообмена снижает механическое сдавливание сосудов легких их тканью, повышает парциальное напряжение кислорода крови, то есть приводит к резкому увеличению легочного кровотока и снижению сопротивления легочных сосудов. Соответственно, направление тока крови по артериальному протоку меняется на лево-правое, а затем в условиях низкого легочного сопротивления ток крови по протоку прекращается полностью. Значительную роль также играет постнатальное повышение уровня парциального давления кислорода крови. Присутствующий в мембране клеток мышечной сосудистой оболочки цитохром P₄₅₀ играет роль рецептора в вазоконстрикторном влиянии кислорода на стенку протока. Кислород блокирует K⁺-каналы, что приводит к деполяризации мембран и повышению содержания внутриклеточного кальция в мышечной стенке сосуда и увеличению ее тонуса [13].

Сразу после рождения артериальный проток сужается, но довольно часто не происходит его немедленного закрытия. Большинство регистрируемых в первую неделю жизни ОАП закрываются спонтанно [19]. В то же время у недоношенных новорожденных, особенно у детей с экстремально низкой массой тела, часто наблюдается нарушение механизмов закрытия артериального протока. Даже если после рождения происходит 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 персистенции ОАП [13, 19, 20].

Целый ряд механизмов в организме незрелого ребенка, описанных выше, способен поддерживать проток открытым и после рождения. К внутренним факторам относятся незрелая мышечная оболочка, вырабатываемые стенкой протока вазодилатирующие вещества (простагландины, эндогенный оксид азота). К внешним факторам относят: низкий уровень кортизола у недоношенных новорожденных (кортизол способствует снижению синтеза простагландинов и, соответственно, чувствительности стенки протока к их действию), высокий уровень циркулирующих простагландинов [21]. Одним из факторов, способствующих выбросу простагландинов в кровь, является искусственная вентиляция легких (ИВЛ), так как легочная ткань богата арахидоновой кислотой — предшественником простагландинов [22]. К возрасту 7 дней жизни уровень простагландинов в крови имеет тенденцию к снижению, что объясняет уменьшение эффективности ингибиторов циклооксигеназы в терапии ОАП. Позднее (старше 7 сут) повторное открытие артериального протока почти всегда обусловлено воспалительным процессом вследствие выделения провоспалительных цитокинов. Наибольшую роль в этом играет фактор некроза опухоли α . Этот медиатор воспаления, уровень которого достоверно повышен у новорожденных с поздним открытием артериального протока, запускает метаболический каскад, в конце которого находятся, в частности, эндогенный оксид азота и простагландины [23]. Время закрытия артериального протока 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 глубоко недоношенные новорожденные (гестационный возраст < 27 нед) [13].

Клинические признаки функционирования ОАП

Проявления ОАП зависят от выраженности лево-правого шунтирования крови и способности организма новорожденного компенсировать гемодинамические расстройства. К компенсаторным механизмам относят способность миокарда увеличивать сердечный выброс за счет возрастания силы и/или частоты сокращений и перераспределять замедленный кровоток путем снижения диастолического давления и спазма сосудов органов. Спектр осложнений можно разделить на две группы:

- связанные с повышенным кровенаполнением легких;
- вызванные гипоперфузией органов (почки, кишечник, мозг).

Вместе с тем, в течение первых часов жизни новорожденного, особенно при наличии респираторной патологии, относительно высокое легочное сосудистое сопротивление нивелирует гемодинамическую значимость шунтирования крови по артериальному протоку. Однако по мере снижения давления в легочной артерии повышается кровенаполнение легких и ухудшается их функция [24]. Показано также, что избыточное введение жидкости в первые часы жизни может привести к клинической манифестации ОАП [25].

К осложнениям, связанным с функционированием артериального протока относят РДС и потребность в ИВЛ, легочные кровотечения, бронхолегочную дисплазию, застойную сердечную недостаточность, внутрижелудоч-

ковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит и плохую переносимость энтерального питания, ретинопатию недоношенных, летальность [26–29].

Причинно-следственная связь между РДС и ОАП в значительной мере зависит от гестационного возраста новорожденного. Лишь у 11% новорожденных с гестационным возрастом ≥ 30 нед, страдающих РДС, в возрасте 4 сут жизни будет регистрироваться гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток. В то же время в группе новорожденных с тяжелым РДС и гестационным возрастом < 30 нед он отмечается в 65% случаев [15]. В основе негативного воздействия ОАП на легочную ткань лежит значительная перегрузка малого круга кровообращения вследствие возврата большой части крови к легким, минуя большой круг кровообращения, что приводит к интерстициальному отеку. Низкое онкотическое давление плазмы и высокая проницаемость стенок капилляров (характерные для недоношенных новорожденных) приводят к транссудации жидкости в просвет альвеолы, инактивации сурфактанта и усугублению РДС. В первые 24–72 ч жизни этот эффект нивелируется увеличением лимфатического оттока от легких. Если проток остается открытым дольше этого периода, происходят значительные нарушения механики легких и прогрессирующее ухудшение газообмена [19].

Применение препаратов сурфактанта (обеспечивающих увеличение оксигенации крови после приема) само по себе не влияет на тонус стенки протока. Вместе с тем 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, получавших сурфактант [30, 31]. Как показало исследование М. Kluscow и N. Evans, дети с легочным кровотечением демонстрировали достоверно более значимое шунтирование крови в легочную артерию и достоверно более высокие показатели легочного кровотока [32].

Доказана связь между функционированием ОАП и риском развития бронхолегочной дисплазии. Большинство новорожденных с ОАП требуют проведения длительной ИВЛ и дотации кислорода; кроме того, и частота ОАП увеличивается с уменьшением гестационного возраста. Таким образом, факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии и терапевтические аспекты лечения ОАП совпадают. В ряде исследований доказано, что функционирование ОАП независимо и особенно в сочетании с инфекционным процессом является фактором риска формирования бронхолегочной дисплазии [23, 33]. Повторное позднее (в возрасте более 7 сут) открытие ОАП и длительное его функционирование достоверно чаще приводит к формированию бронхолегочной дисплазии, чем так называемый «ранний» ОАП, регистрируемый в первую неделю жизни [34]. Ряд авторов обращает внимание на тот факт, что при профилактическом применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для закрытия ОАП не происходит снижения частоты развития бронхолегочной дисплазии [35]. Вероятно, это связано с тем, что на формирование бронхолегочной дисплазии в большей степени влияет длительность функционирования ОАП, а не сам факт его наличия. Кроме того, высказывается предположение, что функциониру-

Педеа®

Ибупрофен для внутривенного введения – 5 мг/мл



**Для медикаментозного закрытия
гемодинамически значимого
открытого артериального протока
у недоношенных новорождённых**

NYCOMED

Информация для специалистов здравоохранения.
Per. № МЗ РФ: ЛСП-008162/05 от 16.10.2008.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
ул. Усачева, 2, стр 1, Москва, Россия, 119048
т.: (495) 933 5511, 502 1626, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru

вание ОАП может быть некоторым маркером незрелости, в том числе и легочной ткани.

ОАП является одной из наиболее частых причин непереносимости энтерального питания у детей с очень низкой массой тела (< 1500 г) в первые дни жизни. Развитие некротизирующего энтероколита, обусловленного функционированием ОАП, происходит в первые 5 дней жизни [7]. Лево-правое шунтирование крови через ОАП приводит к недостаточному поступлению крови, «обкрадыванию» мезентериального кровотока и гипоперфузии ЖКТ. В эксперименте доказано, что недоношенные с ОАП имеют достоверно более низкий базовый мезентериальный кровоток, который, однако, увеличивается при энтеральном кормлении [36, 37]. Исследования разных лет показали, что ОАП является фактором риска формирования некротизирующего энтероколита, независящим от гестационного возраста и веса [38]. Вместе с тем опубликованы результаты ретроспективного исследования, согласно которым различий в частоте возникновения некротизирующего энтероколита у детей с ОАП и без него нет [39].

У новорожденных с ОАП регистрируется выраженная флуктуация мозгового кровотока и снижение конечной диастолической и средней скоростей кровотока. Результатом этих нарушений могут стать внутрижелудочковые кровоизлияния и гипоксически-ишемическое поражение головного мозга. Причем именно раннее шунтирование крови по артериальному протоку приводит к значительному обеднению мозгового кровотока, а в дальнейшем — к увеличению частоты внутрижелудочковых кровоизлияний. Достоверна связь между диаметром артериального протока и низким системным кровотоком в первые 5 ч жизни, в возрасте 12 ч жизни эта связь уже не отмечается [40].

Диагностика ОАП

Клиническая картина функционирования ОАП у недоношенного новорожденного неспецифична. Такие признаки, как систолический шум, усиленный сердечный толчок, скачущий пульс, у недоношенных новорожденных имеют низкую чувствительность в диагностике ОАП в первые дни жизни. Их значимость возрастает после 4 сут. При этом гемодинамическая значимость опережает появление клинической симптоматики в среднем на 2 дня (от 1 до 4 дней) [41]. Другим классическим признаком ОАП принято считать большую величину изменения артериального давления, особенно систоло-диастолическую разницу. Однако у недоношенных новорожденных, обследованных в течение первой недели жизни, не выявлено разницы в показателях артериального давления при ОАП и без него. Доказано, что функционирование ОАП приводит к снижению как систолического, так и диастолического артериального давления. В результате у детей с ОАП наблюдалось достоверно более низкое среднее артериальное давление, но в то же время не отмечено разницы в показателях пульсового давления [42].

Точная диагностика наличия и гемодинамической значимости артериального протока 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 артериально-

го протока, достоверность которых широко обсуждается в медицинской литературе. В работе N. Evanse были включены новорожденные с массой тела при рождении < 1500 г, с минимальным шунтом через овальное окно. Критерием наибольшей корреляции с показателем $Q_p : Q_s$ (соотношение легочного кровотока и системного) был диаметр ОАП. При исследовании в течение 1-й нед жизни диаметр протока < 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 служит 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 через проток, и при доплерографии регистрируется сначала как стремящийся к изолинии, а затем как ретроградный ток крови. Ретроградный поток ассоциирован с показателем $Q_p : Q_s$ равным 1,6. Таким образом, легочный кровоток на 60% больше системного [19, 43]. То же происходит и на обратной стороне шунта, где возрастает диастолический поток в левой ветви легочной артерии, что тоже может стать показателем гемодинамической значимости шунта [44].

Помимо перечисленных выше критериев гемодинамической значимости шунтирования крови по ОАП используются также и другие: отношение диаметра левого предсердия к диаметру корня аорты, отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты, а также повышение индексов сосудистой резистентности в церебральных сосудах [45]. Одним из важных эхокардиографических критериев, продемонстрировавших высокую (90%) чувствительность и специфичность, является отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене [46].

Среди новых маркеров объективной оценки гемодинамической значимости шунта через артериальный проток обсуждаются натрийуретический гормон типа В [47–49] и кардиотропонин Т [50, 51].

Терапия новорожденных с гемодинамически значимым ОАП

Существуют три способа ведения недоношенных новорожденных с ОАП: консервативное, хирургическое, медикаментозное (закрытие с помощью НПВП).

В последнее время тактика **консервативного ведения** новорожденных с ОАП активно обсуждается медицинской общественностью. Все больше сомнений высказывается в необходимости обязательной коррекции ОАП у всех недоношенных новорожденных. Допускают, что существует некоторая категория относительно зрелых новорожденных, для которых функционирование ОАП не является опасным в отношении развития описанных выше патологических состояний. В исследовании K. Herrman и соавт. описывается спонтанное (в течение 11 мес) закрытие артериального протока у 86% новорожденных (средний гестационный возраст 28 нед, вес — 998 г), выписанных из стационара с открытым артериальным протоком [52–54].

Убедительных доказательств каких-либо преимуществ **хирургического метода** лечения ОАП перед медикамен-

тозным до настоящего времени нет. В 1983 г. было проведено многоцентровое рандомизированное исследование для сопоставления исходов у новорожденных в зависимости от выбранной тактики терапии. Сравнивались 2 группы: дети, прооперированные по поводу функционирования ОАП в первые дни жизни, и лечившиеся индометацином. Была выявлена высокая частота пневмотораксов и ретинопатии недоношенных у оперированных детей. При этом в других исходах различий не выявлено [55]. Работа G. Cassidy и соавт. в 1989 г. показала меньшую частоту энтероколитов в группе новорожденных, которым было проведено раннее профилактическое лигирование ОАП; в других исходах различий также не отмечено [56]. Хирургический способ коррекции признается как сопряженный с большим числом осложнений. В рандомизированном исследовании N. Kabra и соавт. (2007) выявлено, что хирургическая коррекция повышает риск невропатологических исходов, значительно повышает риск тяжелой ретинопатии недоношенных [57]. В работе N. Chorne и соавт. (2007) не выявлено влияния проведения хирургической коррекции на увеличение риска развития неврологических осложнений, однако отмечено, что хирургическая коррекция — независимый фактор риска развития бронхолегочной дисплазии [58]. В большинстве работ, оценивающих отрицательное влияние хирургического лечения ОАП, имеется более длительное функционирование ОАП в группе детей, подвергшихся хирургической коррекции.

В настоящее время в большинстве клиник хирургическая коррекция ОАП проводится при неэффективности двух курсов медикаментозной коррекции или позднем повторном открытии артериального протока. Вопрос о том, насколько проведение операции защищает ребенка от дальнейших осложнений, характерных для функционирования ОАП, остается спорным [39]. В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, хирургическая коррекция гемодинамически значимого функционирующего артериального протока проводится только новорожденным, зависимым от ИВЛ, при неэффективности двух курсов медикаментозной терапии ингибиторами циклооксигеназы, наличии противопоказаний для их применения, при возрасте новорожденного более 7 сут [11].

Медикаментозная терапия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока

Сравнению различных стратегий медикаментозной терапии гемодинамически значимого функционирующего артериального протока посвящено большое число исследований. Наиболее полно сравнительная характеристика этих исследований представлена в работе D. D. Knight [24].

В качестве ингибиторов циклооксигеназы наиболее изучены и получили широкое распространение индометацин и ибупрофен. Оба препарата одинаково эффективны в отношении закрытия артериального протока. Использование ибупрофена было разработано как альтернатива применению индометацина. Ибупрофен значительно меньше влияет на почечный, мезентериальный и мозговой кровоток [59, 60]. В сравнительном исследовании B. van Overmeire и соавт. оба препарата

были одинаково эффективны в закрытии ОАП, отсутствовала разница в частоте проведения повторного курса терапии, хирургической коррекции. Вместе с тем отмечена меньшая частота олигурии у новорожденных, получавших ибупрофен [61]. Мета-анализ 16 исследований (876 детей с очень низкой массой тела, получавших ибупрофен или индометацин для лечения ОАП) показал отсутствие статистически значимых различий в частоте неэффективности лечения, потребности в хирургической коррекции и летальности. Также не было выявлено различий в частоте развития бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний тяжелой степени, перивентрикулярной лейкомаляции, некротизирующего энтероколита, перфорации кишечника, ретинопатии недоношенных. В 6 исследованиях (336 детей) отмечен достоверно более низкий уровень креатинина крови, а в 3 исследованиях (358 детей) — достоверно меньшая частота олигурии у новорожденных, получавших ибупрофен [62].

Высокая стоимость внутривенной формы ибупрофена в сравнении с индометацином, а также 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 [63, 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 НПВП. Сразу следует отметить, что препарат, зарегистрированный в России — раствор ибупрофена для внутривенного введения Педеа, не рекомендован для профилактического применения.

В исследовании B. van Overmeire и соавт. сравнивалось лечебное (при наличии гемодинамической значимости ОАП) введение индометацина на 3 и 7-й дни. 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 бронхолегочной дисплазии и летальность [27]. Исходя из вышеизложенного, можно сказать, что в случае, если протокол предусматривает позднее (7-е сут) применение препарата, то частота применения, вероятно, будет ниже, так как у определенного числа новорожденных ОАП может закрыться самостоятельно. С другой стороны, позднее введение препарата может значительно ухудшить исходы у детей с очень низкой массой тела, в том числе ранние (до 3–5 сут) гемодинамические осложнения ОАП — легочные кровотечения, некротизирующий энтероколит, ранние внутрижелудочковые кровоизлияния. Рекомендации по ведению ОАП у недоношенных детей в разных странах и клиниках значительно варьируют.

Перспективно интересен вариант ведения детей с ОАП, рекомендованный в работе австралийского исследователя N. Evans (Department of Neonatal Medicine Royal Prince Alfred Hospital). В протоколе предусмотрено назначение НПВП на основании результатов динамического наблюдения за диаметром ОАП. Всем детям из группы риска проводится эхокардиографическое исследование в возрасте 3–6 ч жизни. Если диаметр протока больше медианы — 2,0 мм в возрасте 3 ч, ребенку делают первое введение препарата [19]. К сожалению, подобная тактика пока неприемлема в современных российских условиях из-за отсутствия возможности оперативного проведения эхокардиографии у новорожденных в первые часы жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орел Е.Н. Открытый артериальный проток у новорожденных детей. В кн.: Актуальные вопросы педиатрии. — Нальчик, 1997. — С. 80–84.
2. Шарыкин А.С. Простагландины и лечение врожденных пороков сердца // Педиатрия. — 1981; 3: 66–68.
3. Белинская Е.Ф. Роль нарушений церебральной и кардиальной гемодинамики в развитии критических состояний у маловесных новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 30 с.
4. Hammerman C., Kaplan M. Comparative tolerability of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus // *Drug Saf.* — 2001; 24 (7): 537–551.
5. Fanaroff A.A., Stoll B.J., Wright L.L. et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007; 196 (2): 147.
6. Clyman R.I. Ibuprofen and patent ductus arteriosus // *N. Engl. J. Med.* — 2000; 343: 728–730.
7. Clyman R.I., Hermes-DeSantis E.R. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management // *J. Perinatol.* — 2006; 26: 14–18.
8. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 16.
9. Затицян Е.П. Кардиология плода и новорожденного. — М.: Инфо-Медиа, 1996. — 184 с.
10. Kajino H., Chen Y.Q., Seidner S.R. et al. Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriosus also regulate its anatomic remodeling // *Am. J. Physiol.* — 2001; 281: 291–301.
11. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. — М., 2009. — 34 с.
12. Clyman R.I. Mechanisms regulating the ductus arteriosus // *Biol. Neonate.* — 2006; 89: 330–335.
13. Fox J.J., Ziegler J.W., Dunbar D.I. 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: 2638–2645.
14. Momma K., Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats // *Pediatr. Res.* — 1999; 46: 311–315.
15. Clyman R.I., Mauray F., Wong L. et al. The developmental response of the ductus arteriosus to oxygen // *Biol. Neonate.* — 1978; 34: 177–181.
16. Evans N., Henderson-Smart D. Cardiorespiratory adaptation to extrauterine life. In: Rodeck C.H., Whittle M.J., ed. *Fetal medicine: basic science and clinical practice.* — Churchill Livingstone, 1999. — P. 1045–52.
17. 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: 1217–1218.
18. Evans N., Archer L.N.J. Postnatal circulatory adaptation in healthy term and preterm neonates // *Arch. Dis. Child.* — 1990; 65: 24–26.
19. Evans N. Patent ductus arteriosus in the neonate // *Curr. Paediatrics.* — 2005; 15 (5): 381–389.
20. 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): 320–324.
21. 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: 34–37.
22. Clyman R.I., Mauray F., Heymann M.A., Roman C. Influence of increased pulmonary vascular pressures on the closure of the ductus arteriosus in the newborn lambs // *Pediatr. Res.* — 1989; 25: 136–142.
23. Gonzalez A., Sosenko I.R.S., Chandar J. et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighting 1000 grams or less // *J. Pediatr.* — 1996; 128: 470–478.
24. 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.
25. Bell E.F., Acarregui M.J. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2001; 3: CD000503.
26. 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.
27. Clyman R.I. *Avery's Diseases of the Newborn.* 8th edition. Elsevier Inc., 2005. — P. 816–822.
28. Clyman R.I. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: An analysis of four separate treatment strategies // *J. Pediatr.* — 1996; 128: 601–607.
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 // *J. Pediatr.* — 2007; 150 (1): 46–50.
30. Shimada S., Raju T.N., Bhat R. et al. Treatment of patent ductus arteriosus after exogenous surfactant in baboons with hyaline membrane disease // *Pediatr. Res.* — 1989; 26 (6): 565–569.
31. Kaapa P., Seppanen M., Kero P., Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome // *J. Pediatr.* — 1993; 123: 115–119.
32. Kluckow M., Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage // *J. Pediatr.* — 2000; 137: 68–67.

Заключение

В выхаживании детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела исключительно важным является соблюдение принципов своевременности диагностики, безопасности применяемой терапии и возможности предупреждения инвалидизирующих осложнений. Грамотная диагностика и эффективная терапия такого частого для этой группы пациентов состояния, как ОАП, наряду с применением препаратов сурфактанта, внедрением новых методик респираторной терапии, оптимизацией энтерального и парентерального питания, внедрением принципов развивающего ухода является одним из важных и обязательных факторов, улучшающих исходы у глубоко недоношенных детей.

33. Kluckow M., Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2000; 82: 188–194.
34. Crissinger K.D., Granger D.N. Characterization of intestinal collateral blood flow in the developing piglet // *Pediatr. Res.* — 1988; 24: 473–476.
35. McCurnin D., Clyman I. Effects of a patent ductus arteriosus on postprandial mesenteric perfusion in premature baboons // *Pediatrics.* — 2008; 122 (6): 1262–1267.
36. Van de Bor M., Verloove-Vanhorick S.P., Brand R., Ruys J.H. PDA in a cohort of 1338 preterm infants: a collaborative study // *Pediatr. Perinatal. Epidemiol.* — 1988; 2 (4): 328–336.
37. Brooks J.M., Travadi J.N., Patole S.K. et al. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2005; 90: 235–239.
38. Bancalari E., Claire N., Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants // *Biol. Neonate.* — 2005; 88: 192–201.
39. 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: 282–287.
40. 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): 235–245.
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: 406–411.
42. Evans N., Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants // *Arch. Dis. Child.* — 1992; 67: 1169–1173.
43. Evans N., Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting // *J. Pediatr.* — 1994; 125: 778–785.
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): 146–151.
45. Obladen M., Koehne P. Interventions for persisting ductus arteriosus in the preterm infant. — Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005. — P. 45–49.
46. El Hajjar M., Vaksmann G., Rakza T. et al. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal ed.* — 2005; 90: 419–422.
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: 184–191.
48. Farombi-Oghuvbu I., Matthews T., Mayne P.D. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2008; 93: 257–260.
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 // *Pediatrics.* — 2005; 115 (3): 255–261.
50. Costa S., Zecca E., De Rosa G. 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., Barry D., Walsh K. 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): 350–353.
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): 1113–1121.
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., Bose C., Lewis K., Laughon M. 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.* — 2009; 94 (1): 48–50.
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 study // *J. Pediatr.* — 1983; 102: 895–906.
56. Cassidy G., Crouse D.T., Kirklin 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: 1511–1516.
57. Kabra N.S., Schmidt B., Roberts R.S. 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): 229–234.
58. Chorne 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: 1165–1171.
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: 549–554.
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: 733–778.
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; 343 (10): 674–681.
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; 1: CD003481.
63. Aly H., Lotfy W., Badrawi N. et al. Oral ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: a randomized pilot study // *Am. J. Perinatol.* — 2007; 24 (5): 267–270.
64. Chotigeat U., Jirapapa K., Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants // *J. Med. Assoc. Thailand.* — 2003; 86 (3): 563–569.
65. Erdevi O., Sarici U., Sari E., Gok F. Oral-ibuprofen-induced acute renal failure in a preterm infant // *Pediatr. Nephrol.* — 2008; 23: 1565–1567.
66. Tatli M.M., Kumral A., Duman N. et al. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birthweight infants // *Acta. Paediatr.* — 2004; 93: 999–1001.
67. 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: 205–211.