

Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у недоношенных детей: клиническая значимость и методы лечения

В.В.Дашичев¹, Н.В.Олендарь^{1,2}, К.В.Дашичев¹

¹Ярославская государственная медицинская академия;

²Департамент здравоохранения и фармации Ярославской области, Ярославль

В статье приводятся сведения об эмбриологии артериального протока, его роли и механизмах функционирования как важного звена кровообращения плода. Приводятся собственные и литературные данные о высокой частоте персистирующих фетальных коммуникаций у недоношенных детей. Рассматриваются и обсуждаются патофизиологические аспекты и клинично-инструментальные критерии диагностики гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных детей. Дается описание и алгоритм лечения гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных детей на основе рекомендаций Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины.

Ключевые слова: артериальный проток, недоношенные новорожденные, ибупрофен, Педиа

A hemodynamically significant patent arterial duct in the preterm neonate: clinical significance and methods of treatment

V.V.Dashichev¹, N.V.Olendar^{1,2}, K.V.Dashichev¹

¹Yaroslavl State Medical Academy;

²Department of Public Health and Pharmacy of the Yaroslavl Region, Yaroslavl

The article presents data on the embryology of the arterial duct, its role and mechanisms of functioning as an important link of fetal blood flow. The original and literature-based evidence about a high incidence rate of persistent fetal communications in the preterm neonate are given. Pathophysiological aspects and clinico-instrumental criteria of diagnosing a hemodynamically significant patent arterial duct in the premature neonate are considered and discussed. A description and algorithm of treatment of a hemodynamically significant patent arterial duct in the preterm neonate based on recommendations of the Russian Association of Specialists in Perinatal Medicine are given.

Key words: arterial duct, preterm neonate, ibuprofen, Pedia

В последние годы, благодаря совершенствованию реаниматологической службы, отмечена устойчивая тенденция к увеличению количества выживающих глубоко недоношенных новорожденных, в том числе с экстремально низкой массой тела при рождении. Характерной чертой этих детей является персистенция функционирующего артериального протока, наличие которого может создавать ряд проблем.

В эмбриональном периоде артериальный проток формируется из дистального участка шестой аортальной дуги

и соединяет легочную артерию (область слияния магистрального ствола с левой ветвью легочной артерии) с проксимальным участком нисходящей аорты. Обычно он является остатком левосторонней «примитивной» аорты. Во время внутриутробного развития основное количество крови (до 90%) из правого желудочка и легочного ствола, минуя легкие, поступает через артериальный проток в аорту, то есть имеет место право-левый шунт. В связи с этим у плода в артериальной крови, смешанной с венозной, парциальное напряжение кислорода имеет низкое значение.

Поддержание артериального протока в состоянии дилатации у плода возможно вследствие низкого парциального напряжения кислорода в крови и постоянной выработке простагландинов (ПГ). Наибольшим дилатационным эффектом обладает ПГЕ₂. Исходным субстратом для синтеза ПГ является арахидоновая кислота, относящаяся к полине-

Для корреспонденции:

Дашичев Валериан Валерианович, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии Ярославской государственной медицинской академии
Адрес: 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5
Телефон: (4852) 44-3217

Статья поступила 24.08.2010 г., принята к печати 25.11.2010 г.

насыщенным жирным кислотам [1]. Основным источником ПГ в фетальном периоде развития является плацента, но они также могут синтезироваться в самой стенке артериального протока.

После рождения при пережатии пуповины сопротивление кровотоку в артериальных сосудах большого круга кровообращения возрастает в 2 раза, а в артериальных сосудах малого круга вследствие расправления легких оно снижается в 5 раз. Возросшее давление в аорте и сниженное в легочной артерии обуславливает возникновение обратного сброса крови из аорты в легочную артерию, то есть лево-правого шунта [2]. В первые сутки после рождения у новорожденных отмечается гипервентиляция легких, вследствие чего у них в крови снижается парциальное напряжение углекислого газа, обладающего вазодилатирующим свойством, и повышается парциальное напряжение кислорода [3]. В условиях возросшего насыщения крови кислородом после включения легочного дыхания в организме плода выделяется ряд биологически активных веществ, которые способствуют сокращению протока и его функциональному закрытию. В тех случаях, когда сокращение гладкой мускулатуры является устойчивым, в протоке происходит уменьшение просвета *vasa vasorum* и редукция по ним кровотока, что, в свою очередь, обуславливает ишемию стенки и пролиферацию интимы с последующим ее фиброзом, облитерацией просвета и превращением в течение длительного времени протока в связку. Считается, что процесс анатомического перерождения артериального протока начинается с его середины, и вначале он развивается по направлению к легочной артерии, а затем – к аорте.

Хотя в функциональном закрытии артериального протока существенную роль играет парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, на этот процесс могут влиять его размеры, состояние гладкой мускулатуры, активность нейро-гуморальных механизмов регуляции, величина давления в легочной артерии, наличие патологических состояний и другие. Большинство перечисленных факторов определяют степень зрелости новорожденного ребенка к моменту рождения, поэтому длительное функционирование артериального протока у недоношенных детей обусловлено незрелостью его структур и рецепторного аппарата, а также экстравазальных механизмов регуляции. У недоношенных детей артериальный проток может функционировать до нескольких недель.

Негативное влияние на организм новорожденного оказывает гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток. В соответствии с рекомендацией Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, функционирующий артериальный проток (но не врожденный порок) считается гемодинамически значимым в тех случаях, когда имеет место значительное нарушение центральной или региональной гемодинамики [4].

Основным методом диагностики функционирующего артериального протока у новорожденных является ультразвуковое исследование (УЗИ). При двумерном УЗИ возможна визуализация протока и определение его длины и диаметра. Связь объема кровотока через проток с его размерами неоднозначна: чем он длиннее – тем меньше шунт,

чем больше диаметр – тем больше шунт. Следует иметь в виду, что градиент давления в аорте и легочной артерии может вносить коррективы в эту зависимость. Гемодинамическая значимость кровотока через функционирующий артериальный проток у недоношенных детей констатируется в том случае, если его диаметр превышает 1,4–1,5 мм. Перспективным является определение при УЗИ диаметра артериального протока в первые часы после рождения с последующим эхокардиографическим (ЭХО-КГ) контролем [5]. Допплерография и доплерометрия в импульсном и постоянно-волновом режимах, а также с цветным картированием позволяют определить направление и объем кровотока через функционирующий артериальный проток, а также давление в легочной артерии. Признаками функционирующего артериального протока при УЗИ сердца и сосудов являются наличие сброса крови, турбулентный или мозаичный (при цветном картировании) в легочной артерии и ретроградный (диастолический) кровоток в аорте. При гемодинамически значимом функционирующем артериальном протоке может иметь место редукция кровотока в артериях головного мозга и внутренних органов. Такой «классический» признак, как соотношение размеров левого предсердия и корня аорты у глубоко-недоношенных детей, по нашим данным, имеет низкую чувствительность, что обусловлено «ригидностью» незрелого миокарда, документируемой низкой скоростью диастолического расслабления, в связи с чем размеры корня аорты после рождения ребенка увеличиваются быстрее, чем размеры предсердий. В клинической картине при гемодинамически значимом лево-правом шунтировании через артериальный проток может иметь место относительно низкое диастолическое и высокое пульсовое артериальное давление в большом круге кровообращения. В некоторых случаях при аускультации сердца на его основании или слева от грудины возможно выслушивание шума различной конфигурации [6].

Данные литературы о частоте функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных детей колеблются в значительных пределах. По нашим данным, у недоношенных детей без патологии легких с гестационным возрастом менее 34 нед в 1-й и 2-й половинах первого месяца жизни методом доплерографии функционирующий артериальный проток установлен в 88 и 60% случаев соответственно. Следует, однако, иметь в виду, что в этих наблюдениях функционирующий артериальный проток характеризовался как гемодинамически значимый в 1-й половине первого месяца жизни со значительно меньшей частотой. Шунтирование через артериальный проток у недоношенных детей в спокойном состоянии без патологии легких имеет лево-правое направление. При беспокойстве или сосании, а также при сопутствующей патологии шунтирование через открытый артериальный проток может иметь бидиректоральный характер (в систолу – слева направо, в диастолу – справа налево), снижая таким образом парциальное напряжение кислорода в крови [6].

Относительно низкое насыщение крови кислородом у недоношенных новорожденных детей после рождения обусловлено существованием открытого овального окна. По нашим данным, при ЭХО-КГ у всех новорожденных с

массой тела при рождении ниже 1500 г в возрасте до 15 дней выявляется открытое овальное окно. Диаметр овального окна у недоношенных детей колеблется в пределах 2–5 мм. Эта величина в первой половине неонатального возраста имеет отрицательную корреляцию с показателями зрелости недоношенных детей, что указывает на относительно большой диаметр открытого овального окна у глубоконедоношенных детей. В дальнейшем диаметр открытого овального окна и частота его обнаружения уменьшаются. По данным доплерографии, через овальное окно у недоношенных детей в течение каждого сердечного цикла осуществляется межпредсердное бидиректоральное шунтирование, которое во время систолы предсердий имеет лево-правое, а во время диастолы – право-левое направление. Сброс крови через овальное окно усиливается при физической нагрузке (кормление и плач ребенка). Роль этого шунта заключается в том, что в левом предсердии происходит смешивание артериальной крови с венозной (из правого предсердия) и снижение парциального напряжения кислорода в крови, поступающей из левого предсердия через левый желудочек в аорту. Поскольку диаметр открытого овального окна у глубоконедоношенных детей относительно велик, межпредсердное шунтирование у них выражено более значительно, обуславливая низкое парциальное напряжение кислорода в артериальной крови [6]. Относительная гипоксемия является фактором, ухудшающим усвоение энтерального питания и замедляющим метаболическую адаптацию недоношенного ребенка, что подтверждается низкой величиной рН капиллярной крови в течение длительного времени. Эти особенности обменных процессов способствуют пролонгации состояния незрелости органов и систем глубоконедоношенных детей, развитию кровоизлияний в желудочки головного мозга, склонности к апноэ.

Существует предположение о негативной роли гемодинамически значимого функционирующего артериального протока в патогенезе таких состояний, как бронхолегочная дисплазия и ретинопатия [7]. Функционирующий артериальный проток за счет сброса крови из аорты в легочную артерию создает гиперволемию малого круга кровообращения, которая предрасполагает к легочному кровотечению. Повышение при этом давления в правых полостях сердца усиливает межпредсердное шунтирование. Кроме того, гиперволемию малого круга кровообращения у недоношенных новорожденных детей замедляет процессы оптимизации соотношения вентиляция/кровоток в легких [8], предрасполагает к хроническим заболеваниям легких. Таким образом, наличие гемодинамически значимого функционирующего артериального протока осложняет течение перинатальной патологии, существенно увеличивая сроки пребывания недоношенных детей в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также в целом в стационаре [9].

Перечисленные выше проблемы обуславливают необходимость закрытия гемодинамически значимого артериального протока в ранние сроки. В решении этой проблемы выделяются консервативные и оперативные подходы. В качестве консервативного лечения гемодинамически значимого функционирующего артериального протока было предложено применение индометацина. В настоя-

щее время для этой цели используется менее токсичный препарат ибупрофен для внутривенного введения, имеющий торговое название Педеа, который производится компанией Orphan Europe S.A.R.L., Франция. Препарат обладает противовоспалительной, обезболивающей и жаропонижающей активностью. С точки зрения механизма действия, ибупрофен является неселективным ингибитором циклооксигеназ. Предполагается, что введенный ибупрофен, инактивируя циклооксигеназы, блокирует превращение арахидоновой кислоты в ПГ. Вследствие этого снижается синтез и концентрация в плазме крови простагландинов и их метаболитов.

В течение первых 3 суток после рождения на фоне внутривенного введения ибупрофена закрытие артериального протока происходит практически у 98% недоношенных детей. По мере увеличения постнатального возраста эффективность препарата снижается, особенно после 7 суток после рождения, но имеются и другие сообщения [10, 11]. Из этих данных следует, что медикаментозное закрытие гемодинамически значимого функционирующего артериального протока целесообразно проводить в течение раннего неонатального периода, но положительный эффект может быть получен в некоторых случаях и в позднем неонатальном периоде. Данные литературы о меньшей эффективности медикаментозного закрытия артериального протока (с применением как индометацина, так и ибупрофена) в группах недоношенных детей обусловлены, видимо, более значительной незрелостью и меньшей чувствительностью гладкомышечных элементов протока у детей с гестационным возрастом менее 27 нед [12].

Препарат Педеа выпускается в виде раствора в 4 ампулах по 2 мл и предназначен только для внутривенного введения. Лечение следует проводить в отделении интенсивной терапии новорожденных. Курс лечения включает 3 дозы, назначаемые с интервалом в 24 часа. Дозу ибупрофена подбирают в зависимости от массы тела следующим образом: 1-я инъекция – 10 мг/кг массы тела, 2-я и 3-я инъекции: – 5 мг/кг массы тела. Продолжительность каждой инъекции составляет 15 минут. При необходимости вводимый объем может быть скорректирован 0,9% раствором хлорида натрия из расчета 9 мг/мл (0,9%) или 5% раствором глюкозы из расчета 50 мг/мл. Если после первой или второй дозы у ребенка развивается олигурия, следующую дозу назначают только после восстановления нормального диуреза. В тех случаях, когда артериальный проток остается открытым через 24 ч после последней инъекции или открывается повторно, может быть назначен второй курс, состоящий также из 3 доз. Если после второго курса лечения артериальный проток остается открытым, может потребоваться его хирургическое лечение. Ибупрофен для внутривенного введения противопоказан в случаях тяжелой инфекции, кровотечения (кровоизлияния), значительного нарушения функции почек; диагностированного или предполагаемого некротизирующего гастроэнтероколита. Кроме того, поскольку ибупрофен связывается с альбумином, при его приеме повышается риск билирубиновой энцефалопатии. В связи с этим ибупрофен рекомендуется назначать новорожденным при содержании в крови общего билирубина не выше 171 мкмоль/л. Осложнения при

медикаментозном закрытии артериального протока могут быть связаны как с быстрым повышением артериального давления в большом круге кровообращения, так и с прямым и резорбтивным действием ибупрофена. Опубликованы данные о положительном эффекте медикаментозного закрытия функционирующего артериального протока у недоношенных детей с назначением ибупрофена в виде суспензии *per os*, однако авторы при этом не приводят подробной характеристики объема шунтирования [14]. В соответствии с мнением большинства авторов, предпочтительным для медикаментозного закрытия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока, как с точки зрения эффективности, так и безопасности для пациента, является внутривенное введение препарата. Необходимо иметь в виду, что ибупрофен может ослаблять эффекты диуретиков, усиливать эффект антикоагулянтов и повышать риск геморрагических явлений, в том числе желудочно-кишечных кровотечений у детей, получающих глюкокортикоиды, а также может повышать токсичность аминогликозидов. Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

В соответствии с рекомендацией Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, хирургическая коррекция гемодинамически значимого функционирующего артериального протока показана недоношенным детям, находящимся на искусственной вентиляции легких при неэффективности 2 курсов медикаментозного лечения или при наличии противопоказаний к его проведению, а также в возрасте более 7 суток [4]. Противопоказаниями для хирургической коррекции являются шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС синдром) и тяжелые нарушения гомеостаза или метаболических процессов. Для оперативного лечения гемодинамически значимого открытого артериального протока были предложены различные методы. Одним из них является окклюзия с катетеризацией сосуда и последующим тромбированием протока. Данный метод рекомендован для применения при внутреннем диаметре протока менее 2,5 мм. Для лечения открытого артериального протока с большим диаметром предложены такие способы, как простая лигация или лигация с рассечением. В последние годы для хирургического закрытия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока используется методика клипирования сосуда. Однако хирургическое вмешательство может вызвать такие осложнения, как пневмоторакс, кровотечение, летальный исход [15].

Таким образом, при лечении гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных детей наиболее рациональным следует считать назначение, в первую очередь, консервативного лечения с использованием препарата Педиа и лишь при его неэффективности – оперативного вмешательства.

Литература

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: «Медицина», 1998
2. Гайтон А.К., Д.Э.Холл. Медицинская физиология. Пер. с англ. «Логосфера». М., 2008.
3. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: МЕДпресс-информ, 2004; 1.
4. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н. (ред.) Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. М., 2009.
5. Evans N. Patent ductus arteriosus in the neonate. *Current Paediatrics* 2005; 15(5): 381–9.
6. Дашичев В.В., Шорманов С.В., Олендарь Н.В., Лященко А.Ю. Неонатальная адаптация систем внешнего дыхания и кровообращения недоношенных детей. Ярославль, «Аверс плюс». 2008.
7. Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных. *Вопросы практической педиатрии* 2010; 5(2): 57–65.
8. Лященко А.Ю. Морфофункциональные аспекты раннего постнатального развития легких глубоко недоношенных новорожденных детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.
9. Дегтярев Д.Н., Малышева Е.В., Вакуева Т.И. Особенности постнатальной адаптации недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией, осложненной наличием гемодинамически значимого функционирующего артериального протока. *Вопросы практической педиатрии* 2006; 1(1): 16–20.
10. Hirt D., Overmeire B., Theluyer J.-M., et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *British J of clinical Pharmacology* 2008; 10: 629–36.
11. Overmeire B., Follens I., Hartmann S., et al. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Archives of Disease in Childhood* 1997; 76: 179–84.
12. Vanhaesebrouck S., Zonnenberg I., Vandervoort P., et al. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the Preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: 244–7.
13. Katakam L.I., Cotton C.M., Goldberg R.N., et al. Safety and Effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for Treatment of the Patent Ductus Arteriosus. *Am. J Perinatology* 2010; 27(5): 425–9.
14. Heyman E., Morag I., Batash D., et al. Closure of Patent Ductus Arteriosus With Oral Ibuprofen Suspension in Premature Newborns: A Pilot Study. *PEDIATRICS* 2003; 112(5): 354.
15. Moin F., Kennedy K.A., Moya F.R. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am. J Perinatology* 2008, 20: 313–20.

Информация о соавторах:

Олендарь Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней Ярославской государственной медицинской академии, начальник отдела организации медицинской помощи женщинам и детям Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области
Адрес: 150000, Ярославль, ул. Максимова, 17/27
Телефон: (4852) 401-173

Дашичев Кирилл Валерианович, аспирант кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней Ярославской государственной медицинской академии
Адрес: 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5
Телефон: (4852) 443-217