

УДК 616.132-007.2-053.32-07

DOI: 10.17816/pmj37512-19

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛУБОКОНЕДОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ ФУНКЦИОНИРУЮЩИМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ПРОТОКОМ

А.А. Породииков^{1,2}

¹*Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, г. Пермь,*

²*Пермский краевой перинатальный центр Пермской краевой клинической больницы, Россия*

CLINICAL LABORATORY AND ANAMNESTIC FEATURES OF EXTREMELY PREMATURE NEWBORNS WITH HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT ARTERIAL DUCT

А.А. Porodikov^{1,2}

¹*Sukbanov Federal Center of Cardiovascular Surgery, Perm,*

²*Perm Regional Perinatal Center Structural division
of Perm Regional Clinical Hospital, Russian Federation*

Цель. Изучить клиничко-лабораторные и анамнестические особенности глубоконедоношенных новорожденных с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком.

Недоношенность представляет собой актуальную медицинскую и социальную проблему. Функционирующий артериальный проток (ФАП) – одно из важнейших проявлений незрелости сердечно-сосудистой системы у глубоконедоношенных новорожденных.

Материалы и методы. В исследование включены сведения о 100 недоношенных новорожденных (с массой тела при рождении от 500 до 1500 г и гестационным возрастом < 32 недель), родившихся с октября 2018 г. по апрель 2020 г. в Пермском краевом перинатальном центре. В соответствии со стандартными ЭхоКГ-критериями пациентов разделили на две группы: основную – с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком (ГЗ ФАП) и группу сравнения – с незначимым ФАП. Все клиничко-лабораторные исследования недоношенным проводили на третьи сутки жизни.

Результаты. В основную группу вошли 46 глубоконедоношенных детей с гемодинамически значимым ФАП, в группу сравнения – 54 пациента с гемодинамически незначимым ФАП. Паритет

© Породииков А.А., 2020
тел. +7 (342) 239 87 33
e-mail: porodickov.a@yandex.ru

[Породииков А.А. – сердечно-сосудистый хирург].

© Porodikov A.A., 2020
tel. +7 (342) 239 87 33
e-mail: porodickov.a@yandex.ru

[Porodikov A.A. – cardiovascular surgeon].

родов достоверно отличался: первородящими были 73,9 % (34/46) матерей основной группы и 40,7 % (22/54) группы сравнения, $p = 0,0001$. Течение беременности с угрозой невынашивания достоверно чаще отмечалось в основной группе – 73,9 % (34/46) случаев и в 38,9 % (21/54) случаев в группе сравнения ($p = 0,001$). Сравнительный анализ показателей периферической крови выявил достоверные различия в тромбоцитопении, которая в основной группе встречалась чаще, чем в группе сравнения: 52,2 % (24/46) против 29,6 % (16/54) ($p = 0,022$).

Выводы. Достоверные различия были установлены по паритету родов, угрозе невынашивания беременности. Угроза невынашивания беременности достоверно повышает шансы рождения ребенка с ГЗ ФАП в 3,5 раза, при первых родах шанс рождения ребенка с ГЗ ФАП повышается в 4,3 раза. Тромбоцитопения в основной группе встречалась чаще, чем в группе сравнения.

Ключевые слова. Глубоконедоношенные, функционирующий артериальный проток, гемодинамически значимый, угроза невынашивания.

Objective. To study the clinical laboratory and anamnestic features in extremely premature newborns with hemodynamically significant functioning arterial duct.

Prematurity is an actual medical and social problem. Functioning arterial duct (FAD) is one of the most significant manifestations of cardiovascular system immaturity in extremely premature newborns.

Materials and methods. The study involved the data from 100 premature newborns (birth body mass 500 to 1500 and gestation age <32 weeks), who were born from October 2018 to April 2020 in Perm Regional Perinatal Center. According to standard EchoCG criteria, patients were divided into 2 groups: main group – patients with hemodynamically significant open arterial duct (HS FAD) and comparison group – those with insignificant FAD. All clinical laboratory studies were implemented on the third day of life.

Results. The main group included 46 extremely premature infants with hemodynamically significant FAD, the comparison group – 54 with hemodynamically insignificant FAD. Parity of labor reliably differed: 73.9 % (34/46) of mothers in the main group were primiparas and 40.7 % (22/54) in the comparison group, ($p = 0.001$). Pregnancy course with the threat of miscarriage was significantly more often noted in the main group – 73.9 % (34/46) of cases and 38.9 % (21/54) of cases in the comparison group, ($p = 0.001$). Comparative analysis of peripheral blood indices detected significant differences in thrombocytopenia, which occurred more often in the main group than in the comparison group: 52.2 % (24/46) versus 29.6 % (16/54), ($p = 0.022$).

Conclusions. Significant differences were established according to the parity of labor, threat of miscarriage. The threat of miscarriage reliably rises chances for giving birth to a child with HS FAD by 3.5 times, in the first labor the chance for giving birth to a child with HS FAD is increased by 4.3 times. Thrombocytopenia occurred more often in the main group versus the comparison group.

Keywords. Extremely premature newborns, functioning arterial duct, hemodynamically significant, threat of miscarriage.

ВВЕДЕНИЕ

Недоношенность представляет собой актуальную медицинскую и социальную проблему. Число детей, родившихся раньше срока, составляет 9,6 % от количества всех новорожденных в мире, это означает, что 12,9 млн младенцев каждый год появляются на свет преждевременно. Около 1 млн недо-

ношенных новорожденных умирает в неонатальном периоде из-за осложнений, связанных как с глубокой морфофункциональной незрелостью, так и с другими причинами. В России ежегодно недоношенными рождаются более 110 тыс. детей [1].

Основные анатомо-физиологические особенности преждевременно рожденных детей связаны с неподготовленностью орга-

нов и систем к внеутробным условиям жизни. Функционирующий артериальный проток (ФАП) – одно из важнейших проявлений незрелости сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов. Интенсивность сброса крови через проток является важнейшей характеристикой гемодинамической значимости в кровообращении глубококондоношенного новорожденного. Понятие «гемодинамически значимый артериальный проток» (ГЗ ФАП) подразумевает наличие большого объема сброса крови через сосуд, влияющего на гемодинамику новорожденного в целом [2]. Уровень заболеваемости ГЗ ФАП зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении. По результатам исследований отмечено, что к четвертым суткам жизни у новорожденных с массой тела 1500–2000 г проток закрывается в 93 % случаев. В отличие от недоношенных с массой тела меньше 1200 г, у которых ФАП встречается в 85 % случаев [3].

Цель исследования – изучить особенности клиническо-лабораторных проявлений и анамнеза глубококондоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное наблюдательное исследование проводилось в Пермском краевом перинатальном центре (структурное подразделение ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница») с октября 2018 г. по апрель 2020 г.

В исследование включено 100 глубококондоношенных пациентов. Критерии включения: вес при рождении от 500 до 1500 г, срок гестации менее 32 недель, возраст 1–3 дня, информированное согласие роди-

телей. Из исследования были исключены новорожденные с комбинированными врожденными пороками сердца и другими пороками развития, новорожденных с инфекционными заболеваниями, кровотечениями, нарушением функции почек, тяжелыми гематологическими синдромами, неспецифическим энтероколитом. После проведенной ЭхоКГ, в соответствии со стандартными ЭхоКГ-критериями, пациентов разделили на две группы [4].

В основную группу вошли 46 глубококондоношенных детей с гемодинамически значимым ФАП, в группу сравнения – 54 пациента с гемодинамически незначимым ФАП.

В основной группе диаметр артериального протока составил $2,8 \pm 0,7$ мм, в группе сравнения $1,3 \pm 0,7$ мм ($p = 0,001$) (рисунок).

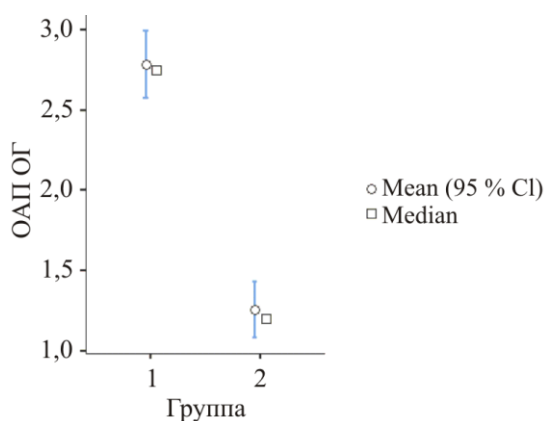


Рис. Диаметр артериального протока в основной группе и группе сравнения

Схема обследования детей включала изучение анамнестических данных с оценкой перинатального анамнеза, проведение объективного физикального обследования. Особое внимание обращалось на материнский анамнез, возраст матери, прием матерями во время беременности нестероидных

противовоспалительных средств, антибактериальной терапии.

Состояние ребенка после рождения оценивалось по шкале Апгар, степень дыхательной недостаточности по Сильверману. Особое внимание уделялось терапии сурфактантом. Учитывалось время перевода на ИВЛ, параметры вентиляции (инвазивная/неинвазивная – NCPAP/duoPAP).

Исследования проводились на третьи сутки жизни и включали: лабораторные и инструментальные методы исследования: общий анализ крови, биохимический анализ (общий белок, фракции билирубина, трансаминазы, креатинин, мочевины, глюкоза, С-реактивный белок), ЭхоКГ и нейросонографию (НСГ) (использовали портативную диагностическую ультразвуковую систему Vivid q General Electric (США), рентгенографию органов грудной клетки (ОГК).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10, Biostat. Данные описывали при помощи среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), а также медианы Me и межквартильного размаха [Q_{25} ; Q_{75}]. Качественные признаки анализировали при помощи кросс-таблиц 2×2 . Связи между номинальными и порядковыми переменными рассчитывали с использованием критериев хи-квадрат (χ^2), между количественными признаками – с использованием критерия Манна – Уитни. Корреляцию рассчитывали, используя коэффициент Спирмена. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, под-

вергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дети основной и группы сравнения были сопоставимы по полу, гестационному возрасту и массе тела при рождении. Так в основной группе мальчиков было 52,2 % (24/46), а в группе сравнения 53,7 % (29/54); девочек – 47,8 % (22/46) в основной группе и 46,3 % (25/54) в группе сравнения ($p = 0,879$). Среднее значение гестационного возраста: $27,2 \pm 2,6$ и $27,9 \pm 2,5$ недели в основной и группе сравнения соответственно ($p = 0,082$). Медиана массы тела при рождении составила 963 г (Q_1 – Q_3 : 733–1200) граммов в основной группе и 1085 г (Q_1 – Q_3 : 840–1250) в группе сравнения ($p = 0,078$).

Среднее значение возраста матерей обеих групп не имело достоверных отличий и составило $30,5 \pm 5,6$ и $31,3 \pm 5,8$ г. соответственно ($p = 0,596$). Паритет родов, напротив, достоверно отличался: первородящими были 73,9 % (34/46) матерей основной группы и 40,7 % (22/54) группы сравнения, $p = 0,0001$. Установлено, что в основной группе настоящей беременности предшествовали медицинские аборт в 39,1 % (18/46) случаев, а в группе сравнения – в 44,4 % (24/54) ($p = 0,592$).

Течение беременности с угрозой невынашивания достоверно чаще отмечалось в основной группе – 73,9 % (34/46) случаев, в 38,9 % (21/54) – в группе сравнения ($p = 0,001$), осложнялось преэклампсией в 21,7 % (10/46) случаев в основной группе и в 25,9 % (14/54) – в группе сравнения ($p = 0,626$). Прием медикаментов во время беременности отмечен у 65,2 % (30/46)

женщин в основной группе и у 55,6 % (30/54) в группе сравнения ($p = 0,326$). Оперативное родоразрешение проведено у 69,6 % (32/46) женщин основной группы и у 68,5 % (37/54) группы сравнения ($p = 0,906$). Многоплодная беременность была у 5 рожениц в основной и у 6 в группе сравнения ($p = 0,969$) (таблица).

Данные материнского анамнеза

Показатель	Основная группа, $n = 46$		Группа сравнения, $n = 54$		p
	абс.	%	абс.	%	
Первородящие	34	73,9	22	40,7	0,0006
Медицинские аборт	18	39,1	24	44,4	0,592
Угроза невынашивания	34	73,9	21	38,9	0,001
Преэклампсия	10	21,7	14	25,9	0,626
Прием медикаментов	30	65,2	30	55,6	0,326
Кесарево сечение	32	69,6	37	68,5	0,906
Многоплодная беременность	5	10,9	6	11,1	0,969
Хронические экстрагенитальные заболевания	46	100	54	100	–
Более двух хронических экстрагенитальных заболеваний	30	65,2	32	59,3	0,544

Наличие хронических экстрагенитальных заболеваний зарегистрировано практически у всех женщин в обеих группах, в том числе более двух нозологических форм одновременно у 65,2 % (30/46) в основной группе у 59,3 % (32/54) в группе сравнения ($p = 0,544$).

Достоверных отличий в сравниваемых группах по тяжести состояния детей при рождении не было: состояние всех пациентов оценивалось как тяжелое и крайне тяжелое. При объективном обследовании на третьи сутки у 73,9 % (34/46) новорожденных основной группы чаще выслушивался средней интенсивности систолический шум, в группе сравнения только у 31,5 % (17/54) ($p = 0,001$).

Сравнительный анализ показателей периферической крови и стандартных биохимических маркеров не выявил достоверных различий в исследуемых группах, за исклю-

чением тромбоцитопении, которая в основной группе встречалась чаще, чем в группе сравнения: 52,2 % (24/46) против 29,6 % (16/54) ($p = 0,022$).

В основной и группе сравнения достоверные отличия в лечебных мероприятиях касались лишь частоты использования инотропной поддержки новорожденных: 78,3 % (36/46) детей в основной группе и 38,9 % (21/54) – в группе сравнения ($p = 0,001$).

Современные тенденции материнства характеризуются более поздним наступлением первой беременности. Полученные данные о том, что у женщин старшей возрастной группы повышен риск осложнений во время первой беременности, в том числе угрозы невынашивания, совпадают с данными других авторов [5–7]. В исследовании V. Mulik было определено, что у женщин с угрозой прерывания беременности достоверно чаще встречаются преждевременные

роды и низкий вес при рождении [8, 9]. В нашем исследовании установлена взаимосвязь ГЗ ФАП с угрозой невынашивания у первородящих женщин. Кроме того, определено, что угроза невынашивания беременности достоверно повышает риски рождения ребенка с ГЗ ФАП в 3,5 раза, а при первых родах вероятность рождения ребенка с ГЗ ФАП возрастает в 4,3 раза.

В своевременной диагностике ГЗ ФАП клинические проявления имеют меньшее значение в сравнении с данными эхокардиографии, их роль возрастает к концу раннего неонатального периода [10]. По полученным собственным данным выявлено, что на третьи сутки в основной группе у новорожденных чаще выслушивался средней интенсивности систолический шум.

Интерес представляет выявленная тромбоцитопения у пациентов с ГЗ ФАП. По данным Echtler et al. [11] определено, что тромбоциты способствуют тромботической герметизации суженного артериального протока и ремоделированию просвета, а тромбоцитопения в первый день жизни является значительным фактором риска функционирования гемодинамически значимого артериального протока. Статистически значимая корреляция между гемодинамически значимым ФАП и тромбоцитопенией выявлена Диздар и соавт. [12] при анализе группы недоношенных детей с гемодинамически значимым ФАП ($n = 154$) и контрольной группой без ГЗ ФАП ($n = 207$). В исследовании Dilek Kahvecioglu et al. [13] при наблюдении за 60 недоношенными новорожденными с гестационным возрастом менее 30 недель и массой тела менее 1500 г было определено, что при нормальной функции тромбоцитов и эндотелия на формирование тромботической пробки большее влияние

может оказать масса тромбоцитов и их качество, чем количество.

Выводы

1. Достоверно чаще ГЗ ФАП связан с угрозой невынашивания беременности у первородящих женщин.

2. У глубоконедоношенных новорожденных с ГЗ ФАП достоверно чаще выслушивается систолический шум средней интенсивности.

3. Анализ показателей периферической крови и стандартных биохимических маркеров не выявил достоверных различий в исследуемых группах, за исключением тромбоцитопении, которая в группе пациентов с ГЗ ФАП встречалась достоверно чаще.

Библиографический список

1. *Hannah Blencowe, Simon Cousens, Doris Chou, Mikkel Oestergaard, Lale Say, Ann-Beth Moller, Mary Kinney, Joy Lawn.* Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013; 10 (1): S2. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2

2. *Волянюк Е.В.* Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных. *Практическая медицина* 2010; 5: С. 73–75.

3. *Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Рудакова А.А.* Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога. *Вопросы современной педиатрии*, 2011; 10 (1): 58–65.

4. *Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком: методические рекомендации.* Под ред. проф. Н.Н. Володина, проф. Е.Н. Байбариной. М. 2009; 34.

5. Astolfi P., Zonta L.A. Delayed maternity and risk at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16 (1): 67–72. DOI: 10.1046/j.1365-3016.2002.00375.x

6. Yogev Y., Melamed N., Bardin R., Tenenbaum-Gavish K., Ben-Sbitrit G., Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (6): 558e.1–558-e.7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.039

7. Naoko Kozuki, Anne C.C. Lee, Mariangela F. Silveira, Ayesha Sania, Joshua P. Vogel, Linda Adair, Fernando Barros, Laura E. Caulfield et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *Meta-Analysis BMC Public Health*. 2013; 13 (3): S2. DOI: 10.1186/1471-2458-13-S3-S2

8. Farideh Dadkhah, Maryam Kasbanian, Giuti Eliasi. A comparison between the pregnancy outcome in women both with or without threatened abortion. *Early Human Development* 2010; 86 (3): 193–196. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.02.005

9. Mulik V., Bethel J., Bhal K. A retrospective population-based study of primigravid women on the potential effect of threatened miscarriage on obstetric outcome. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24 (3): 249–253.

10. Evans N., Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting. *J of Pediatrics* 1994; 125: 778–785.

11. Echter K., Stark K., Lorenz M., Kerstan S., Walch A., Jennen L. et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 2010; 16: 75–82.

12. Alyamac Dizdar E., Ozdemir R., Sari F.N., Yurttutan S., Gokmen T., Erdeve O. et al. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Hum Dev* 2012; 88: 813–816.

13. Kabvecioğlu D., Erdeve O., Akduman H., Uçar T., Alan S., Çakır U., Yıldız D., Atasay B., Arsan S., Atalay S. Influence of platelet count, platelet mass index, and platelet function on the spontaneous closure of ductus arteriosus in the prematurity. *Pediatrics & Neonatology* 2018; 59 (1): 53–57. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.01.006

REFERENCES

1. Hannah Blencowe, Simon Cousens, Doris Chou, Mikkel Oestergaard, Lale Say, Ann-Beth Moller, Mary Kinney, Joy Lawn. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013; 10 (1): S2. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2

2. Volyanyuk E.V. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants. *Prakticheskaya medicina* 2010; 5: 73–75. (in Russian).

3. Kryuchko D.S., Bajbarina E.N., Rudakova A.A. Patent ductus arteriosus in a premature newborn: neonatologist tactics. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2011; 10 (1): 58–65 (in Russian).

4. Protocol for the management of premature infants with a hemodynamically significant functioning ductus arteriosus. *Metodicheskie rekomendacii. Pod red. prof. N.N. Volodina, prof. E.N. Bajbarinoy. M. 2009; 34* (in Russian).

5. Astolfi P., Zonta L.A. Delayed maternity and risk at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16 (1): 67–72. DOI: 10.1046/j.1365-3016.2002.00375.x

6. Yogev Y., Melamed N., Bardin R., Tenenbaum-Gavish K., Ben-Sbitrit G., Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (6): 558e.1–558-e.7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.039

7. Naoko Kozuki, Anne C. C. Lee, Mariangela F. Silveira, Ayesha Sania, Joshua P. Vogel, Linda Adair, Fernando Barros, Laura E. Caulfield et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *Meta-Analysis BMC Public Health*. 2013; 13 (3): S2. DOI: 10.1186/1471-2458-13-S3-S2

8. Farideh Dadkhab, Maryam Kashanian, Giuti Eliasi. A comparison between the pregnancy outcome in women both with or without threatened abortion. *Early Human Development* 2010; 86 (3): 193–196. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.02.005

9. Mulik V., Bethel J., Bhal K. A retrospective population-based study of primigravid women on the potential effect of threatened miscarriage on obstetric outcome. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24 (3): 249–253.

10. Evans N., Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting. *J of Pediatrics* 1994; 125: 778–785.

11. Ehtler K., Stark K., Lorenz M., Kerstan S., Walch A., Jennen L. et al. Platelets contribute to

postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 2010; 16: 75–82.

12. Alyamac Dizdar E., Ozdemir R., Sari F.N., Yurttutan S., Gokmen T., Erdeve O. et al. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Hum Dev* 2012; 88: 813–816.

13. Kabvecioğlu D., Erdeve O., Akduman H., Uçar T., Alan S., Çakır U., Yıldız D., Atasay B., Arsan S., Atalay S. Influence of platelet count, platelet mass index, and platelet function on the spontaneous closure of ductus arteriosus in the prematurity. *Pediatrics & Neonatology* 2018; 59 (1): 53–57 DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.01.006

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 03.08.2020