

УДК 616.131.3 – 053.32

DOI: 10.17816/pmj381108-114

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРСИСТЕНЦИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

*А.М. Климачев<sup>1</sup>, Т.Н. Николаева<sup>2\*</sup>, О.В. Климачева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Областная детская клиническая больница, г. Ярославль,

<sup>2</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Россия

## PREDICTION OF PERSISTENCE OF HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT OPEN ARTERIAL DUCT IN PROFOUNDLY PRETERM INFANTS

*A.M. Klimachev<sup>1</sup>, T.N. Nikolaeva<sup>2\*</sup>, O.V. Klimacheva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl,

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Russian Federation

---

**Цель.** На основе оценки клинических данных и результатов дополнительных исследований разработать метод прогнозирования персистенции гемодинамически значимого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных.

**Материалы и методы.** Обследованы 69 глубоконедоношенных новорожденных, в том числе 37 с очень низкой и 32 с экстремальной низкой массой тела. Оценивали клинико-anamnestические данные, результаты лабораторного рентгенографического и инструментального обследования. Состояние артериального протока, а также параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики определяли методом эхокардиографии. Критериями гемодинамически значимого ОАП были: размер протока более 1,5 мм, левоправое шунтирование крови, наличие ретроградного кровотока в аорте более 50 % от величины антеградного. После 72 ч постнатальной жизни выделено две группы: сравнения ( $n = 41$ ) – дети с гемодинамически незначимым, основная ( $n = 28$ ) – дети с гемодинамически значимым артериальным протоком.

**Результаты.** После 72 ч постнатальной жизни гемодинамически значимый артериальный проток выявляется у 40,6 % глубоконедоношенных новорожденных. Факторами длительной персистенции арте-

---

© Климачев А.М., Николаева Т.Н., Климачева О.В., 2021

тел. +7 905 131 07 35

e-mail: tnn40@mail.ru

[Климачев А.М. – кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики; Николаева Т.Н. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии № 1; Климачева О.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии педиатрического факультета].

© Klimachev A.M., Nikolaeva T.N., Klimacheva O.V., 2021

тел. +7 905 131 07 35

e-mail: tnn40@mail.ru

[Klimachev A.M. – Candidate of Medical Sciences, physician, Unit of Functional Diagnostics; Nikolaeva T.N. (\*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics № 1; Klimacheva O.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapy of Pediatric Faculty].

риального протока являются следующие: рождение при сроке гестации менее 27 недель с низкой оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни ( $\leq 4$  балла), наличие у пациента резкого ослабления или отсутствие рефлексов новорожденного, выраженной мышечной гипотонии, признаков нарушения периферического кровообращения, влажных мелкопузырчатых хрипов и крепитации в легких, усиление их рисунка на рентгенограмме за счет интерстициального и сосудистого компонентов, дилатация левого и правого желудочков и левого предсердия. Разработана методика прогнозирования динамики открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных.

**Выводы.** Использование разработанной прогностической таблицы позволяет с точностью 85,7 % выделять глубоконедоношенных новорожденных с высоким риском персистенции гемодинамически значимого артериального протока после 72 ч постнатальной жизни.

**Ключевые слова.** Открытый артериальный проток. Недоношенные новорожденные.

**Objective.** To develop a method for predicting the persistence of hemodynamically significant ductus arteriosus in profoundly premature newborns based on the evaluation of clinical data and the results of additional studies.

**Material and methods.** Sixty-nine profoundly preterm newborns were examined including 37 with very low and 32 with extremely low body weight. Clinical and anamnestic data, the results of laboratory radiographic and instrumental examinations were evaluated. The state of the arterial duct, as well as the parameters of central and intracardiac hemodynamics were determined by echocardiography. The criteria for hemodynamically significant open arterial duct (OAD) were the following: duct size greater than 1.5 mm, left-right blood bypass, the presence of retrograde blood flow in the aorta greater than 50 % of the antegrade value. There were 2 groups: comparison ( $n = 41$ ) – children with hemodynamically insignificant ductus arteriosus, main ( $n = 28$ ) – children with hemodynamically significant ductus arteriosus after 72 hours of postnatal life.

**Results.** After 72 hours of the postnatal life, a hemodynamically significant ductus arteriosus is detected in 40.6 % of profoundly premature newborns. The factors of a long-term persistence of ductus arteriosus are as follows: birth at term of gestation less than 27 weeks with a low Apgar score within the first minute of life ( $\leq 4$  points), a patient has a sharp weakening or absence of reflexes of the newborn, severe muscular hypotonia, signs of peripheral circulation, moist fine wheezing and crepitation in the lungs, strengthening of their images on the radiograph due to the interstitial and vascular components, dilation of the left and right ventricles and the left atrium. The method for predicting the dynamics of the open ductus arteriosus in profoundly premature newborns has been developed.

**Conclusion.** The use of the developed prognostic table makes it possible to identify with an accuracy of 85.7 % profoundly premature newborns with a high risk of persistence of a hemodynamically significant ductus arteriosus after 72 hours of postnatal life.

**Keywords.** Open ductus arteriosus, premature newborns.

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки сердца (ВПС) диагностируются у 8–10 из 1000 новорожденных, а их доля в структуре всех пороков развития составляет 30 % [1–3]. Открытый артериальный проток (ОАП) – один из наиболее распространенных ВПС. У недоношенных новорожденных он рассматривается в каче-

стве фетальной коммуникации, сохраняющейся в постнатальном периоде. Функционирующий ОАП может представлять угрозу для здоровья и жизни таких детей, особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Он патогенетически связан с рядом тяжелых заболеваний, таких как внутрижелудочковые кровоизлияния, бронхолегочная дисплазия, некротизирую-

ший энтероколит, ретинопатия недоношенных и др., приводящих к смерти и инвалидизации [4, 5] пациентов. Тактику ведения глубоконедоношенных новорожденных с ОАП определяет возможность его длительной персистенции. У преждевременно родившихся детей с гемодинамически значимым артериальным протоком возможно проведение консервативного лечения с помощью внутривенного введения индометацина. Все вышеизложенное обуславливает актуальность прогнозирования сохранения гемодинамически значимого ОАП в неонатальном периоде у этой категории больных.

*Цель работы* – на основе оценки клинических данных и результатов дополнительных исследований разработать метод прогнозирования персистенции гемодинамически значимого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под нашим наблюдением находилось 69 глубоконедоношенных новорожденных, в том числе 37 с очень низкой и 32 с экстремальной низкой массой тела при рождении. Из исследования исключались дети с неонатальным сепсисом, бронхолегочной дисплазией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями, некротизирующим энтероколитом и врожденными пороками развития.

Оценивали клинико-anamnestические данные, результаты лабораторного рентгенографического и инструментального обследования. Состояние артериального протока, а также параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики определяли методом эхокардиографии с помощью диагностического комплекса Sonosite Micromax

(США), оснащенного широкополосным фазированным датчиком с частотой 4–8 МГц. Критериями гемодинамически значимого ОАП были: размер протока более 1,5 мм, левоправое шунтирование крови, наличие ретроградного кровотока в аорте более 50 % от величины антеградного.

По результатам эхокардиографии, проведенной по истечении 72 ч постнатальной жизни, было выделено две группы: в первую (сравнения) вошел 41 пациент с гемодинамически незначимым (ГНЗ ОАП), во вторую (основную) – 28 детей с гемодинамически значимым ОАП (ГЗ ОАП). Учитывая тесную связь между антропометрическими показателями и размерами структур сердца (толщина стенок, объемы полостей, диаметры магистральных сосудов), рассчитывали отношение их абсолютных величин к массе тела, что позволяет сравнивать детей с различным уровнем физического развития.

Цифровые данные обработаны с применением пакета прикладных программ StatPlus 2009 в среде Windows XP. Характер распределения анализировали методом Шапиро – Уилка. Достоверность различий при нормальном его типе определяли по критерию Стьюдента, при непараметрическом – по критерию Манна – Уитни, при сравнении относительных величин (%) использовали угловое преобразование Фишера. Информационную значимость признаков оценивали по коэффициенту Кульбака.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

У 28 из 69 наблюдаемых глубоконедоношенных новорожденных (40,6 %) на четвертые сутки постнатальной жизни регистрировался гемодинамически значимый ОАП.

В ряде исследований установлено, что частота неблагоприятных факторов антенатального анамнеза не имеет значимых различий у пациентов с ГНЗ ОАП и ГЗ ОАП. Одновременно дети с ГЗ ОАП характеризуются меньшими значениями гестационного возраста. Таким образом, вероятность сохранения функционирующего артериального протока обратно пропорциональна сроку гестации [5, 6].

Одним из факторов, способствующих персистенции ОАП, является интранатальная асфиксия, сопровождающаяся увеличением числа свободных радикалов  $O_2$  и накоплением простагландина  $E$  в ткани легких, поддерживающих просвет артериального протока. Низкая оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни вдвое чаще регистрируется при ГЗ ОАП [6, 7].

Показано, что у детей с ГЗ ОАП достоверно чаще, чем при ГНЗ ОАП, отмечаются признаки нарушений периферического кровообращения в виде акроцианоза, мраморного рисунка кожи, отечности мягких тканей, крепитация и мелкопузырчатые влажные хрипы в легких.

В неврологическом статусе доминирует синдром угнетения ЦНС, определяется выраженная мышечная гипотония.

Относительная тромбоцитопения, вероятно, отражает усиленное потребление кровяных пластинок для формирования тромбоцитарной пробки, которая, наряду с другими механизмами, способствует облитерации артериального протока.

При рентгенографии легких у большинства больных с ГЗ ОАП обнаруживается усиление легочного рисунка за счет интерстициального и сосудистого компонентов [7–9].

По данным эхокардиографического исследования длительное сохранение ОАП ас-

социировано с дилатацией обоих желудочков, левого предсердия, расширением корня аорты, утолщением межжелудочковой перегородки. Указанные изменения отражают нарушения внутрисердечной и легочной гемодинамики вследствие левоправого шунтирования крови. При этом персистенция протока у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой не приводит к снижению параметров насосной и сократительной способности миокарда, что обусловлено экстракардиальными компенсаторно-приспособительными механизмами – увеличением числа сердечных сокращений, снижением среднего и пульсового артериального давления [10].

Для разработки методики прогнозирования динамики открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных первоначально выделили клинические, лабораторные, рентгенологические и эхокардиографические признаки, которые имели статистически достоверные межгрупповые различия. Таковых оказалось 23.

Далее для каждого из них рассчитали диагностический коэффициент (ДК) по формуле:  $ДК = 10 \log P_1 / P_2$ , где  $P_1$  и  $P_2$  – частота встречаемости признака в основной группе и группе сравнения в %. На заключительном этапе оценивали информативность признаков ( $I$ ) с помощью уравнения Кульбака:  $I = ДК \cdot 0,5 (P_1 - P_2)$ , где  $P_1$  и  $P_2$  выражена в долях.

В окончательный вариант прогностической таблицы вошло 12 признаков, для которых значение  $I$  превышало 0,5 (таблица).

Для определения прогноза динамики ОАП необходимо сложить все прогностические коэффициенты, имеющиеся у данного пациента. При значениях суммы более 10 делается заключение о сохранении гемоди-

намически значимого ОАП к пятым суткам постнатальной жизни. По материалам работы получен патент на изобретение «Способ постнатального прогнозирования персистенции гемодинамически значимого

**Прогностические коэффициенты признаков персистенции артериального протока у глубококондоношенных новорожденных после 72 ч постнатальной жизни**

№ п/п	Перечень признаков	ПК
1	Гестационный возраст < 27 недель	6,8
2	Оценка по шкале Апгар на первой минуте ≤ 4 балла	1,8
3	Резкое ослабление или отсутствие рефлексов новорожденного	4,0
4	Выраженная мышечная гипотония	8,8
5	Мраморность кожи	4,0
6	Пастозность или отечность мягких тканей	2,0
7	Влажные мелкопузырчатые хрипы и (или) крепитация в легких	5,0
8	Усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента	4,8
9	Усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента	3,0
10	Показатель КДР ЛЖ/масса тела в кг > 13,2	4,7
11	Показатель ЛП/масса тела в кг > 8,7	11,8
12	Показатель ПЖ/масса тела в кг > 6,0	6,8

Примечание: ПК – прогностический коэффициент, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; ЛП – размер левого предсердия, ПЖ – размер правого желудочка.

открытого артериального протока у недоношенных детей» [11]. Точность прогноза, по нашим данным, составляет 85,7 %.

**Выводы**

1. После 72 ч постнатальной жизни гемодинамически значимый артериальный проток выявляется у 40,6 % глубококондоношенных новорожденных.

2. Рождение при сроке гестации менее 27 недель с низкой оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни (≤ 4 балла), наличие у пациента резкого ослабления или отсутствия рефлексов новорожденного, выраженной мышечной гипотонии, признаков нарушения периферического кровообращения, влажных мелкопузырчатых хрипов и крепитации в легких, усиление их рисунка на рентгенограмме за счет интерстициаль-

ного и сосудистого компонентов, дилатация левого и правого желудочков, а также левого предсердия следует расценивать как факторы длительной персистенции артериального протока.

3. Использование разработанной прогностической таблицы позволяет с точностью 85,7 % выделять глубококондоношенных новорожденных с высоким риском персистенции гемодинамически значимого артериального протока после 72 ч постнатальной жизни.

**Библиографический список**

1. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н., Спивак Е.М., Карпов Н.Ю., Мостовой А.В., Марасина А.В. Скрининг сатурации крови кислородом как метод выявления врожденных пороков сердца у новорожденных: со-

временные подходы, проблемы, мнения. Детские болезни сердца и сосудов 2015; 4: 29–37.

2. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н., Спивак Е.М., Мостовой А.В., Марасина А.В. Скринговые технологии выявления врожденных пороков сердца у новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение 2016; 2 (12): 40–49.

3. Карпова А.Л., Спивак Е.М., Пыханцева А.Н., Бокерия Е.Л., Карпов Н.Ю., Кондакова Н.Н., Третьякова Л.Н. Пульсоксиметрия как метод раннего неонатального скрининга на наличие критических пороков сердца у детей. Неонатология: новости, мнения, обучение 2015; 4 (10): 68–72.

4. Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: Врожденные пороки сердца. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 3 (64): 5–10.

5. Фисюк Ю.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В., Горожанина Т.З., Будалова А.В. Клинические факторы риска развития функционирующего гемодинамически значимого артериального протока у недоношенных новорожденных. Вестник Ивановской медицинской академии 2020; 1 (25): 20–24.

6. Спивак Е.М., Николаева Т.Н., Климачев А.М. Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 1 (61): 51–55.

7. Климачев А.М., Спивак Е.М., Богачева А.Н., Климачева О.В., Галаганова Н.Н. Клинические особенности различных вариантов открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 3 (61): 150.

8. Спивак Е.М., Карпова А.Л., Климачев А.М., Кондакова Н.Н. Клиническая и гемодинами-

ческая характеристика открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных детей. Вопросы практической педиатрии 2013; 6 (8): 16–19.

9. Климачев А.М., Спивак Е.М. Клинические особенности глубоконедоношенных новорожденных при различных вариантах открытого артериального протока. Смоленский медицинский альманах 2020; 2: 85–88.

10. Спивак Е.М., Климачев А.М., Майден И.В. Центральная гемодинамика при открытом артериальном протоке у недоношенных новорожденных детей. Ярославский педагогический вестник 2013; 1 (3): 127–130.

11. Климачева О.В., Климачев А.М., Спивак Е.М. Способ постнатального прогнозирования персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных детей. Патент на изобретение RU 2556793 C1 2015.

## REFERENCES

1. Karpova A.L., Bokerija E.L., Nikolaeva T.N., Spivak E.M., Karpov N.Ju., Mostovoj A.V., Marasina A.V. Screening of blood oxygen saturation as a method for detecting congenital heart defects in newborns: modern approaches, problems, opinions. *Detskie bolezni serdca i sosudov* 2015; 4: 29–37 (in Russian).

2. Karpova A.L., Bokerija E.L., Nikolaeva T.N., Spivak E.M., Mostovoj A.V., Marasina A.V. Scoring technologies for detecting congenital heart defects in newborns. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie* 2016; 2 (12): 40–49 (in Russian).

3. Karpova A.L., Spivak E.M., Pybanceva A.N., Bokerija E.L., Karpov N.Ju., Kondakova N.N., Tret'jakova L.N. Pulse oximetry as a method of early neonatal screening for critical heart defects in children. *Neonatologija: novosti,*

*mnenija, obuchenie* 2015; 4 (10): 68–72 (in Russian).

4. *Bokerija E.L.* Perinatal cardiology: present and future. Part I: Congenital heart defects. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2019; 3 (64): 5–10 (in Russian).

4. *Fisjuk Ju.A., Harlamova N.V., Chasba T.V., Gorozbanina T.Z., Budalova A.V.* Clinical risk factors for the development of a functioning hemodynamically significant ductus arteriosus in premature newborns. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii* 2020; 1(25): 20–24 (in Russian).

4. *Spivak E.M., Nikolaeva T.N., Klimachev A.M.* Features of clinical manifestations of the open ductus arteriosus in profoundly premature newborns. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 1 (61): 51–55 (in Russian).

6. *Klimacheva O.V., Klimachev A.M., Spivak E.M.* Method for postnatal prediction of the persistence of a hemodynamically significant open ductus arteriosus in premature infants. Patent na izobretenie RU 2556793 C1 2015 (in Russian).

7. *Klimachev A.M., Spivak E.M., Bogacheva A.N., Klimacheva O.V., Galaganova N.N.* Clinical features of various variants of the open ductus arteriosus in profoundly premature newborns. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 3 (61): 150 (in Russian).

8. *Spivak E.M., Karpova A.L., Klimachev A.M., Kondakova N.N.* Clinical and hemodynamic characteristics of the open ductus arteriosus in profoundly premature newborns. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2013; 6 (8): 16–19 (in Russian).

9. *Klimachev A.M., Spivak E.M.* Clinical features of profoundly premature newborns with various variants of the open ductus arteriosus. *Smolenskij medicinskij al'manah* 2020; 2: 85–88 (in Russian).

10. *Spivak E.M., Klimachev A.M., Majden I.V.* Central hemodynamics in open ductus arteriosus in premature infants. *Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik* 2013; 1 (3): 127–130 (in Russian).

11. *Klimacheva O.V., Klimachev A.M., Spivak E.M.* Method for postnatal prediction of the persistence of a hemodynamically significant open ductus arteriosus in premature infants. Patent na izobretenie RU 2556793 C1 2015 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 26.11.2020