

Савченко О.А., Кривцова Л.А.

## Предикторы закрытия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у глубоко недоношенных новорождённых на фоне симптоматической терапии

ГБОУ ВПО ОмГМА Минздравсоцразвития России, кафедра педиатрии ПДО, г. Омск

Savchenko O.A., Krivtsova L.A.

### Closure of hemodynamically significant predictors of functioning ductus arteriosus in very preterm infants with symptomatic therapy

#### Резюме

Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП) – одно из частых осложнений неонатального периода у глубоко недоношенных новорождённых. В статье описаны результаты симптоматического лечения ГЗФАП у глубоко недоношенных новорождённых. Определены факторы, влияющие на закрытие ГЗФАП и представлена математическая модель прогноза закрытия протока на фоне симптоматической терапии.

**Ключевые слова:** гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, недоношенный новорождённый с очень низкой и экстремально низкой массой тела, факторы закрытия артериального протока

#### Summary

Functioning of hemodynamically significant patent ductus arteriosus (GZFAP) – one of the most frequent complications of neonatal period in very preterm infants. The paper describes the results of treatment of symptomatic GZFAP in very preterm infants. The factors that influence the closing GZFAP and a mathematical model for prediction of ductal closure against symptomatic therapy.

**Keywords:** hemodynamically significant patent ductus arteriosus functioning, premature infants with very low and extremely low birth weight factors closure of the ductus arteriosus

#### Введение

У глубоко недоношенных новорождённых функционирующий в течение нескольких недель артериальный проток – признак морфофункциональной незрелости сердечно-сосудистой системы [1,11]. Однако, закрытие артериального протока наряду с достаточным ударным объемом правого желудочка, полной резорбцией фетальной жидкости и наличием сурфактантной плёнки – это вопрос успешной кардио-респираторной адаптации недоношенного новорождённого после родов и снижение процента перинатальных заболеваний в будущем [2]. Приоритетность раннего медикаментозного закрытия ГЗФАП препаратом Педиа (в в. ибупрофен) на сегодняшний день очевидна. Однако, данная терапия связана с побочными эффектами, обусловленными фармакодинамикой препарата [3,6,12,7].

Высказывается предположение, что существует некоторая категория относительно зрелых новорождённых, для которых функционирование открытого артериального протока (ОАП) не является опасным в отношении развития перинатальных осложнений [4,5,10,13]. Уста-

новлено, что у 85% новорождённых с гестационным возрастом 28 недель и с массой тела около 1000 граммов наблюдается спонтанное закрытие артериального протока на фоне симптоматической терапии [8,9,14]. В настоящее время ведётся поиск факторов, влияющих на закрытие протока на фоне симптоматического лечения, что позволит индивидуализировать подход к терапии ГЗФАП у глубоко недоношенных детей.

**Цель** – прогнозирование результата закрытия ГЗФАП у глубоко недоношенных детей на фоне симптоматической терапии. **Задача** – выявить прогностические критерии закрытия ГЗФАП у глубоко недоношенных новорождённых, получавших симптоматическую терапию.

#### Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ историй болезни 11 новорождённых массой тела от 630 до 1500 граммов и гестационным возрастом 23-30 недель с эхокардиографическим и доплерографическим подтверждённым ГЗФАП впервые 48 часов жизни. Новорождённые получали симптоматическое лечение ГЗФАП в условиях отде-

Таблица 1. Результаты сравнения артериального давления на 2-е сутки жизни групп детей, получавших симптоматическую терапию.

Показатели	Статистические параметры	Группа А n=28	Группа В n=33	U**	p
САД (мм.рт.ст)	Median [Q25-Q75]	60 (54,5; 65)	56 (52;59)	68	0,012*
ДАД (мм.рт.ст)	Median [Q25-Q75]	33 (32; 35)	30 (24; 37)	31	0,026*
АД среднее (мм.рт.ст)	Median [Q25-Q75]	42 [38,5;44]	40 [32;43]	10	0,0683
Систолиадио-лич. разница (мм.рт.ст)	Median [Q25-Q75]	28 [24,5;31,5]	25 [22;30]	380	0,235

\*- статистически значимые отличия между группами ( $p < 0,05$ );

\*\* - сравнение двух независимых групп критерием Манна-Уитни.

ления реанимации и интенсивной терапии новорождённых БУЗОО "Клинический родильный дом №1" г. Омска с сентября 2008г по август 2010г. все новорождённые, находившиеся под наблюдением были разделены на две группы: группа А - на фоне симптоматического лечения проток закрылся, группа В - на фоне симптоматического лечения проток не закрылся. Симптоматическое лечение включало ограничение инфузионной терапии, назначение диуретической и кардиотонической терапии.

Материалы исследований подвергнуты статистической обработке с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.1 (лицензионное соглашение ВХХR904Е306823FAN10). Проверка нормальности распределения количественных признаков проведена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значения признаков ввиду наличия распределения, отличного от нормального, представлены в тексте в виде Me [QU; QL], где Me - медиана, QU - нижний квартиль, QL - верхний квартиль. Проверка статистических гипотез осуществлялась путём выявления различий между сравниваемыми группами с применением критерия хи-квадрат, U-критерия Манна-Уитни (сравнение двух независимых переменных). При построении прогностических моделей использовали многофакторный логистический регрессионный анализ (методика со свободным членом (В0)). Приемлемый уровень значимости для статистики Вальда полученных в ходе регрессионного анализа свободного члена и коэффициентов уравнения логит-регрессии составлял от 5 до 15%. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

По результатам исследования было выявлено, что в группу А вошли 28 новорождённых (46%) в группу В 33 ребёнка (54%). Дети в сравниваемых группах были сопоставимы по полу (в группе А девочек - 46%, в группе В - 36 %;  $p = 0,784$ ). Срок гестации в группе А составил 28,0 недель (27; 29), средняя масса тела при рождении составила 1108,0 граммов (937,5; 135,5); у детей группы В - срок гестации 27,0 недель (27; 29), масса при рождении 990,0 граммов (900; 1170). Таким образом, дети исследуемых групп были сопоставимы по полу ( $p = 0,784$ ), но имели различия по массе тела ( $p = 0,039$ ) и сроку гестации ( $p = 0,001$ ).

Анализ анамнестических данных показал, что соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей былотяжён в равной степени у детей обеих групп.

Курс глюкокортикостероидов (дексаметазон, бетаметазон) получили 19 (67,9%) матерей детей группы А и 16 (48,5%) матерей детей группы В ( $p = 0,127$ ).

Состояние детей при рождении обеих групп расценивалось как тяжёлое, либо крайне тяжёлое за счёт дыхательных нарушений (тахипное, ослабленное неравномерное дыхание, рассеянная крепитация, бледность или цианоз кожного покрова). Всем новорожденным в первые 15-30 минут после рождения с профилактической целью эндотрахеально вводился сурфактант (препарат "курорурф") в разовой дозе 200 мг/кг.

Все дети по тяжести состояния были переведены на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ). В группе А среднее значение РiР составило 19 мм.рт.ст. (18;20), а в группе В - 20 мм.рт.ст. (19;22) ( $U = 292,0$   $p = 0,013$ ). Таким образом, в группе В отмечались более тяжёлые дыхательные нарушения при рождении, что требовало более жёстких параметров ИВЛ. Это явилось дополнительным фактором, способствующим поступлению простагландинов в кровь и поддержанию артериального протока в дилатированном состоянии. Мониторинг артериального давления на 2 сутки жизни показал, что систолическое давление у детей группы А составило 60,0 мм.рт.ст (54,5; 65), у детей группы В - 56,0 мм.рт.ст (52,0; 59,0) ( $p = 0,012$ ), диастолическое давление в группе А - 33 мм.рт.ст (32; 35), в группе В - 30,0 мм.рт.ст (24; 37) ( $p = 0,026$ ). Таким образом, у детей группы А отмечались более высокие в сравнении с группой В показатели артериального давления на 2 сутки жизни, что свидетельствует о менее тяжёлых гемодинамических нарушениях у детей группы А на 2-е сутки жизни (Табл.1).

При первичном эхокардиографическом и доплерографическом исследовании отмечался более широкий диаметр протока, у детей группы В - 2,0 (1,8; 2,5) мм, в сравнении с диаметром протока у детей группы А - 1,85 (1,65; 2,0) мм ( $p = 0,039$ ). С целью установления предикторов закрытия протока на фоне медикаментозной терапии проведена обработка полученных данных с использованием логистического регрессионного анализа и построена математическая модель расчёта вероятности

**Таблица 2. Регрессионная модель для оценки вероятности закрытия ГЗФАП на фоне терапии препаратом Пелеа у новорожденного с ОНМТ**

Независимые переменные	Коэффициенты уравнения логит-регрессии	ОШ	Вклад $\chi^2$ в статистику Вальда	p	$\chi^2$ для модели в целом	p (для модели в целом)
Масса тела (кг)	-3,28966	0,04	5,349	0,024	16,17	0,0064
САД (мм рт.ст)	-0,061409	0,940	6,275	0,012		
ДАД (мм рт.ст)	-0,124709	0,883	7,100	0,027		
PiP (мм.вод.ст)	-0,072311	0,93	0,269	0,314		
Диаметр (мм)	0,346613	1,41	1,004	0,314		

закрытия ГЗФАП на фоне симптоматической терапии. В ходе проведённого анализа установлено, что предикторами закрытия ГЗФАП являются масса тела при рождении (p=0,017), систолическое (p=0,013) и диастолическое (p=0,000) артериальное давление на 2-е сутки жизни, пиковое давление на вдохе (p=0,013), диаметр артериального протока (p=0,039) (Табл.2).

Было получено стандартное уравнение регрессии следующего вида:

$$Y = 12,0 - 3,28966 * C1 - 0,061409 * C2 - 0,124709 * C3 - 0,072311 * C4 + 0,346613 * C5$$

Свободный член уравнения регрессии = 12,0

C1 – масса тела при рождении, кг.

C2 – систолическое давление, мм.рт.ст.

C3 – диастолическое давление, мм.рт.ст.

C4 – пиковое давление на вдохе, мм.вод.ст.

C5 – диаметр протока, мм.

Подставив значения переменных, влияющих на исход (масса тела при рождении, показатели систолического и диастолического артериального давления), получаем значение Y, характеризующее данную модель.

Для вычисления вероятности закрытия протока было получено следующее уравнение, описывающее данную модель:  $P = (1 / (1 + e^{-y})) * 100$

P – риск закрытия протока, %

e – основание натурального логарифма (e=2,71)

Y – стандартное уравнение регрессии

Отношение шансов рассчитывается по формуле:  $ОШ = p / (1-p)$

Поясним расчёт оценки вероятности закрытия ГЗФАП на фоне симптоматической терапии на клинических примерах.

**Пример 1:** Масса тела при рождении 1,4 кг, показатели систолического артериального давления 67 мм.рт.ст., диастолического 35 мм.рт.ст., PiP 18 мм.вод.ст, диаметр протока 1,7 мм на 2 сутки жизни. Подставив данные в уравнение, получим:

$$Y = 12 - 3,28966 * 1,4 - 0,061409 * 67 - 0,124709 * 35 - 0,072311 * 18 + 0,346613 * 1,7$$

$P = (1 / (1 + e^{-y})) * 100 = 85,8\%$ , т.е при таких исходных данных уравнение логистической регрессии оценивает вероятность закрытия ГЗФАП 0,858 (85,8%), а величина ОШ 1,165. Закрытие протока отмечалось на 8 сутки жизни.

**Пример 2:** Масса тела при рождении 0,74 кг, показатели систолического артериального давления 57 мм.рт.ст., диастолического 39 мм.рт.ст, PiP 22 мм.вод.ст, диаметр протока 1,6 мм на 2 сутки жизни. Подставив данные в уравнение, получим:

$$Y = 12,0 - 3,28966 * 0,74 - 0,061409 * 57 - 0,124709 * 39 - 0,072311 * 22 + 0,346613 * 1,6$$

$P = (1 / (1 + e^{-y})) * 100 = 45,9\%$ , т.е при таких исходных данных уравнение логистической регрессии оценивает вероятность закрытия ГЗФАП 0,459 (45,9%), а величина ОШ 2,18. Закрытие протока отмечалось на 32 сутки жизни.

### Заключение

На основании данной математической модели возможно прогнозировать закрытие ГЗФАП у глубоко недоношенных детей на фоне симптоматической терапии и индивидуализировать подход к медикаментозной терапии в/в ибупрофеном. ■

*Савченко О.А., врач-неонатолог, очный аспирант кафедры педиатрии постдипломного образования, г. Омск; Кривцова Л.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии постдипломного образования, г. Омск; Автор, ответственный за переписку – Савченко Ольга Анатольевна, 644001, г.Омск, ул. Куйбышева, 77, Контактный телефон: +7(3812) 36-16-47, Электронный адрес: savchenkoolga78@rambler.ru*

### Литература:

1. 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): С. 16-20.
2. Вауэр Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс – синдрома новорожденных: пер. с нем. / Р.Вауэр. - М.: Мдлит., 2011. - 96 с.: ил.
3. Bagnoli F, Rossetti, Messina G, Mori, Casucci M, Tomasini B. Treatment of patent ductus arteriosus

- (PDA) with ibuprofen: renal side effects in very low birth weight and extremely low birth weight infants / *J Matern Fetal newborn Med*. 2013 Mar; 26 (4): 423-435.
- 4 Bose-CL, Laughon MM ductus arteriosus. Lack of evidence for a total treatment *Arch Dis Child Fetal infants Ed* 2007 92 F498-F502.
  - 5 Chehab G, Saliba Z, El Rassi T. Ductus arteriosus / *J Med Liban*. January-March 2008, 56 (1):7-10.
  - 6 Gagliardi L, Bellu R, Cardilli V, De Curtis M; Network Neonatale Lombardo. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. / *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008, 47 (2):206-210.
  - 7 Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster, Rose JC. Legochynaya hypertension after ibuprofen prophylaxis of very preterm infants / *Lancet*. April 27, 2002, 359 (9316):1486-8.
  - 8 Koch J, G Hensley, Roy L. et al Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates with birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006. 117 1113-1121
  9. Mercanti I, Boubred F, Simeoni U. Terapevtichesky closure of the ductus arteriosus: benefits and limitations / *J Matern Fetal newborn Med*. 2009, 22 Suppl 3:14-20.
  10. Nemerofsky SL, Parravicini E, D Bateman, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. Otkryty ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 g / *Am J Perinatol*. 2008 Nov, 25 (10):661-6.
  11. Patrick J, McNamara and Arvind Sehgal, *Arch Dis Child Fetal infants Ed* November 2007, 92 (6): F424-F427.
  12. Sarici SU, Dabak O, Erdinc K, Okutan V, Lenka MK. Nesoobschaemogo complication of intravenous ibuprofen: gastrointestinal bleeding / *Eur Rev Med Sci Pharmacol*. 2012 Mar; 16 (3):325-7.
  13. Tozin L, C Joubert, Noel AC, Bouissou, Moulies ME. Vliyanie persistent ductus arteriosus of mortality and morbidity in very low birth weight novorozhdennyh. *Acta Paediatr* 2012 Apr, 101 (4): 419-23.
  14. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. Conservative treatment of patent ductus arteriosus in preterm / *Arch Dis Child Fetal infants Ed*. 2007 Jul, 92 (4): F244-7.