

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

УДК: 616-053.31:616.131.3-079.4-08
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.4.34.2019.5

*С. О. Поцюрко, Д. О. Добрянський,
Л. Б. Секретар, А. О. Меньшикова,
З. В. Салабай, О. Я. Децик*

ВІДКРИТА АРТЕРІАЛЬНА ПРОТОКА
У ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ:
ЧИ МИ ВИКОРИСТОВУЄМО
ОПТИМАЛЬНИЙ ВАРІАНТ
ДОПОМОГИ?

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,
КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»
(м. Львів, Україна)

Резюме

Вступ. Відкрита артеріальна протока (ВАП) – поширена проблема у недоношених дітей, яка може спричинити ускладнення та погіршити результати лікування. Однак вибір тактики надання допомоги немовлятам з ВАП залишається суперечливим.

Мета дослідження. Порівняти ефективність фармакологічного закриття ВАП ібупрофеном або парацетамолом, а також оцінити ефективність та доцільність очікувальної тактики допомоги значно недоношеним новонародженим з ВАП.

Матеріали та методи. У ретроспективне когортне дослідження були включені 80 недоношених дітей (гестаційний вік <32 тижні) з ехокардіографічно підтвердженим діагнозом ВАП. Тридцять із них отримували ібупрофен (група ібупрофену), 21 дитину лікували парацетамолом (група парацетамолу), а у 29 новонароджених застосовували очікувальну тактику (група порівняння). Першу дозу обох препаратів було введено у середньому (медіана [мінімальне-максимальне значення]) віці 6 днів (відповідно 6 [1-21] днів для ібупрофену і 6 [3-14] днів для парацетамолу; $p > 0,05$).

Результати. Сформовані групи не відрізнялись за масою тіла на момент народження і гестаційним віком. Середній діаметр артеріальної протоки становив 3 [1,0-4,5] мм у групі ібупрофену, 2,5 [1,5-4,0] мм – у групі парацетамолу і 2,5 [1,0-4,0] мм у групі порівняння ($p < 0,05$), але статистично значущої відмінності за цим показником між групами, в яких застосовували фармакологічне лікування, не було ($p > 0,05$). Лікування ібупрофеном виявилось ефективним у 27 (90 %), а парацетамолом – у 15 (71 %) дітей ($p > 0,05$). Самовільне закриття протоки спостерігали у 21 (72 %) немовляти. Середній вік дітей на момент закриття протоки становив 21 [6-78] день за умови лікування ібупрофеном, 23 [8-71] дні, якщо застосовували парацетамол, і 17 [7-48] днів без медикаментозного лікування ($p > 0,05$). Хірургічного втручання потребували 2 дітей (7 %), які отримували ібупрофен, і троє немовлят (14 %), яких лікували парацетамолом ($p > 0,05$). Між групами не було встановлено статистично достовірних відмінностей за частотою бронхолегеневої дисплазії (БЛД), БЛД/смерті, внутрішньо-шлуночкових крововиливів, некротизуючого ентероколіту, а також тривалістю госпіталізації та смертності ($p > 0,05$). Ускладнень, пов'язаних з фармакологічним лікуванням, не було виявлено.

Висновки. Парацетамол може бути ефективною і безпечною альтернативою ібупрофену у спробі фармакологічного закриття гемодинамічно значущої артеріальної протоки. У 72 % значно недоношених немовлят закриття гемодинамічно незначущої протоки відбувається без фармакологічних і/або хірургічних утручань.

Ключові слова: відкрита артеріальна протока; лікування; парацетамол, ібупрофен; очікувальна тактика; значно недоношені новонароджені з дуже малою масою.

Вступ

Передчасні пологи залишаються однією з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я в усьому світі. Це пов'язано з тим, що передчасно народжена дитина має істотно вищий ризик негативних медичних і соціальних наслідків. Одним з найпоширеніших і найважливіших ускладнень, пов'язаних з передчасним народженням, є відкрита артеріальна протока (ВАП), наявність якої асоціюється з вищою захворюваністю і смертністю недоношених немовлят.

У здорових доношених новонароджених АП найчастіше закривається протягом перших 48-72 год після народження, але у недоношених дітей вона часто залишається відкритою або повторно

відкривається внаслідок дії патологічних чинників після перших днів життя. У передчасно народжених немовлят спазм АП не є сталим, і вона залишається відкритою у віці 4 днів у близько 10 % дітей, народжених у терміні гестації від 30 до 37 тиж, майже у 80 % тих, хто народились в період від 25 до 28 тиж, й у 90 % немовлят з гестаційним віком менше 24 тиж. До 7-го дня життя ці показники зменшуються приблизно до 2 %, 65 % і 87 % відповідно. Без лікування АП найчастіше закривається в новонароджених з терміном гестації > 28 тиж (73%) й у дітей масою тіла при народженні >1000 г (94 %).

ВАП у значно недоношених (термін гестації < 32 тиж) новонароджених вірогідно асоціюється з

важкою неонатальною захворюваністю: внутрішньошлуночковими крововиливами (ВШК), бронхолегеневою дисплазією (БЛД), некротизуючим ентероколітом (НЕК), ретинопатією недоношених (РН) і перивентрикулярною лейкомаляцією (ПВЛ). Проте, відомі методи лікування ВАП не зменшують частоти зазначених захворювань. Досі залишається чимало суперечливих та невирішених питань не лише стосовно потреби і тактики лікування гемодинамічно значущої ВАП (гзВАП), а і самих критеріїв визначення гемодинамічної значущості.

Можливості лікувального закриття гзВАП включають фармакологічну терапію та хірургічну перев'язку протоки. Відомо, що одним з механізмів підтримання артеріальної протоки відкритою є високий вміст простагландинів у крові плода, що є патогенетичною основою відповідного фармакологічного лікування. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (індометацин та ібупрофен) гальмують синтез арахідонової кислоти до простагландину G₂ (PGG₂) за рахунок пригнічення функції циклооксигеназної (ЦОГ) ділянки простагландин-синтезуючого комплексу (PGHS). Ефективність інгібіторів ЦОГ в екстремально недоношених дітей становить близько 70 %. Однак призначення інгібіторів ЦОГ може супроводжуватись такими значними побічними ефектами, як периферична вазоконстрикція, кровотеча та перфорація травного каналу, порушення агрегаційної функції тромбоцитів і кон'югації білірубину, а також розлади кровообігу в мозку, нирках та мезентеріальних судинах. Хірургічна перев'язка протоки також асоціюється з високим ризиком розвитку БЛД, РН, неврологічних ускладнень і погіршення стану внаслідок серцево-легеневих проблем. Останнім часом у лікуванні ВАП почали застосовувати парацетамол (ацетамінофен), оскільки він має набагато менше побічних ефектів порівняно з інгібіторами ЦОГ. На відміну від ібупрофену й індометацину парацетамол діє на пероксидазну ділянку PGHS-комплексу, знижуючи синтез простагландину H₂ (PGH₂), який є основним попередником вазоактивних простагландинів. Порівняно з ЦОГ пероксидаза активується за наявності приблизно в 10 разів нижчих концентрацій пероксиду. Саме така ситуація є типовою для неонатальних захворювань, які супроводжуються виникненням гіпоксемії. Гіпотетично, за таких умов парацетамол має бути ефективнішим препаратом, ніж інгібітори ЦОГ. Парацетамол також є препаратом вибору, якщо пацієнт має протипоказання до використання інгібіторів ЦОГ.

Останніми роками все більшого поширення набуває очікувальна тактика надання допомоги немовлятам з ВАП, яка полягає у клініко-інструментальному спостереженні за дітьми з ВАП, без спроб активно закрити протоку. Цей підхід ґрунтується на тому, що у значній частині передчасно народжених немовлят ВАП закривається спонтанно, а доказів на користь медичного лікування недостатньо. В одному з останніх досліджень у недоношених дітей з гестаційним віком < 28 тиж з гзВАП, які отримували дихальну підтримку після першого тижня життя, рутинне раннє лікування не зменшувало потреби хірургічного втручання або

частоти ВАП на момент виписки, не покращувало жодного клінічно важливого результату, однак, подовжувало період часу до досягнення повного об'єму ентерального харчування й асоціювалось з вищими частотою пізнього сепсису та смертністю у підгрупі немовлят з терміном гестації ≥ 26 тиж.

Мета роботи – порівняти клінічну ефективність лікування ібупрофеном або парацетамолом з очікувальною тактикою допомоги значно недоношеним новонародженим з ВАП.

Матеріал і методи

У ретроспективне когортне дослідження були включені 80 недоношених дітей з ехокардіографічно (ЕхоКГ) підтвердженим діагнозом ВАП, які народились з масою тіла ≤ 1500 г і гестаційним віком ≤ 32 тиж і лікувались у спеціалізованих неонатологічних відділеннях Львівської обласної клінічної лікарні протягом 2013-2015 рр.

Тридцять з них отримували ібупрофен (група ібупрофену), 21 дитину лікували парацетамолом (група парацетамолу), а у 29 новонароджених застосовували очікувальну тактику без фармакологічного втручання (група порівняння).

Ефективність певного методу (тактики) лікування первинно оцінювали за частотою ехокардіографічно підтвердженого закриття ВАП.

У період лікування дітей, залучених у дослідження, рутинний ЕхоКГ скринінг пацієнтів не проводили, обстежуючи лише немовлят, які мали ймовірні клінічні симптоми ВАП, як-от зростання важкості дихальних розладів з потребою у дихальній підтримці і збільшенням кисневої залежності, систолічний шум, гіпердинамічний серцевий поштовх, пульсовий тиск понад 25 ммрт.ст., олігурія тощо. ЕхоКГ обстеження проводили за допомогою апарата Samsung Medison SonoAce X8 (Південна Корея).

У 2013-2015 рр. стандартом допомоги недоношеним новонародженим з ВАП було призначення фармакологічного лікування випадках ЕхоКГ підтвердженого діагнозу гемодинамічно значущої ВАП, а також за наявності ВАП та потреби штучній вентиляції легень (ШВЛ) або погіршення респіраторного статусу пацієнта. У немовлят з порушеною толерантністю до ентерального харчування, а також за наявності протипоказань до лікування ібупрофеном [10, 12] застосовували парацетамол. Дітям, які мали гемодинамічно незначущу ВАП за відсутності потреби у ШВЛ і негативної динаміки клінічного стану, специфічного лікування не призначали. Кінцевий вибір тактики лікування в кожному конкретному випадку здійснював відповідальний лікар. Неспецифічних заходів, як-от обмеження рідини або введення сечогінних засобів з метою закриття ВАП рутинно не застосовували.

Ібупрофен призначали ентерально у разовій дозі 20/10/10 мг/кг/добу протягом 3-5 днів. Парацетамол ректально призначали 14 дітям (25 мг/кг/дозу кожні 6 год протягом 3 днів), а парентерально – 7 немовлятам (15 мг/кг/дозу кожні 6 год протягом 3 днів). Першу дозу обох препаратів новонароджені отримали у середньому віці 6 днів (6 [1-21] днів для ібупрофену та 6 [3-14] днів для

парацетамолу; $p > 0,05$). Після завершення першого курсу лікування здійснювали контрольну Допплер-ЕхоКГ і за потреби призначали повторний курс терапії. Закриття протоки підтверджували ехокардіографічно після зникнення її клінічних симптомів.

Гемодинамічно значущою вважали ВАП, діаметр якої перевищував 1,5 мм за наявності співвідношення між розмірами лівого передсердя і кореня аорти $> 1,5$; шунтування крові через ВАП зліва направо: кінцева діастолічна швидкість потоку $< 50\%$ від пікової швидкості потоку; кінцевої діастолічної швидкості потоку у лівій легеневій артерії $> 0,3$ м/с; ретроградного діастолічного потоку крові у нижній аорті, а також мітральної регургітації [7].

Хірургічно закривали ВАП у немовлят зі стійкими клінічними симптомами переважання малого кола кровообігу (залежність від ШВЛ) й ЕхоКГознаками гемодинамічно значущої ВАП після неефективного фармакологічного лікування.

До моменту досягнення пацієнтами постменструального віку (ПМВ) 36 тиж, смерті або виписки з лікарні в динаміці оцінювали наявність усіх захворювань, застосовані методи і результати лікування. На момент виписки в усіх немовлят АП була закрита або гемодинамічно незначуща.

У відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) використовували стандартні протоколи дихальної підтримки, забезпечення стабільної гемодинаміки, парентерального і мінімального ентерального харчування, призначення антибіотиків і протигрибкових препаратів, корекції анемії, метаболічних порушень тощо. У всіх дітей безперервно спостерігали за станом життєвих функцій. Стандартний комплекс додаткових лабораторних обстежень включав повний загальний аналіз крові, газовий склад артеріальної крові, рі-

вень електролітів, глюкози і білірубину.

Діагноз сепсису встановлювали за позитивною культурою крові і/або клініко-лабораторними ознаками. Важкість РДС встановлювали за рентгенологічною стадією. Постнатальний фізичний розвиток оцінювали за діаграмами нормативного фізичного розвитку недоношених немовлят.

У роботі використано стандартні методи описового і порівняльного статистичного аналізу із застосуванням критеріїв χ^2 , Мана-Уїтні, а також параметричного і непараметричного (Крускал-Уолліс) тесту ANOVA. Показники з нормальним розподілом представлено як середнє \pm стандартне відхилення (SD). Непараметричні дані представлено як медіану [нижній і верхній квартилі], якщо не зазначено інакше. Усі результати вважали достовірними, якщо $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Сформовані групи не відрізнялись за масою тіла і гестаційним віком при народженні, а також за частками хлопчиків. Більшість немовлят були народжені за допомогою операції кесаревого розтину. У матерів немовлят, яких лікували парацетамолом або ібупрофеном, в анамнезі частіше виявляли інфекційні захворювання або ускладнення під час вагітності, однак відмінності були не достовірними. Сформовані групи також не відрізнялись за частотою інших важливих ускладнень перебігу вагітності та пологів, антенатального призначення антибіотиків і стероїдів. Відсоткова кількість дітей, які потребували реанімаційних заходів після народження і мали оцінку за Апгар на 5 хв менше 4 балів, була майже однаковою у групах. Так само групи не відрізнялись за потребою інтубації трахеї або ШВЛ через маску відразу після народження та частками дітей, яких лікували сурфактантом (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна перинатальна характеристика сформованих груп

Показники	Група ібупрофену (n=30)	Група парацетамолу (n=21)	Група порівняння (n=29)	p
Гестаційний вік, тиж	28,33 \pm 2,28 ¹	28,24 \pm 2,02	27,62 \pm 1,88	>0,05
Маса при народженні, г	1161,67 \pm 321,55	1177,14 \pm 343,15	1068,97 \pm 291,22	>0,05
Кількість хлопчиків у групі	12(40) ²	8(38)	8(28)	>0,05
Інфекційні захворювання під час вагітності	7(23)	6(29)	3(10)	>0,05
Лікування антибіотиками під час вагітності	1(3)	1(5)	1(3)	>0,05
Передчасний розрив оболонок	11 (37)	7 (33)	9 (31)	>0,05
Тривалість безводного періоду, години	78 [6-99] ³	8 [2-15]	15 [3,5-168]	>0,05
Хоріоамніоніт клінічно або температура під час пологів $> 38^{\circ}$ C	1(3)	0 (0)	2(7)	>0,05
Лікування антибіотиками під час пологів	1(3)	1(5)	3(10)	>0,05
Стероїди антенатально	19 (63)	11 (52)	21 (72)	>0,05
Кесарський розтин	19 (63)	11 (52)	17 (59)	>0,05
Оцінка за Апгар на 5 хв < 4 балів	2 (7)	2 (10)	2 (7)	>0,05
ШВЛ через маску після народження	19(63)	11(52)	18(62)	>0,05
Інтубація і ШВЛ після народження	11 (37)	10 (48)	12 (41)	>0,05
Уведення адреналіну і/або непрямий масаж серця після народження	2(7)	1(5)	4(14)	>0,05
Лікування сурфактантом	29 (97)	21 (100)	27 (93)	>0,05
Вік на момент введення сурфактанту, години	3,5 [3-6] ³	4 [2,5-9,3]	6 [2,5-9]	>0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено середнє \pm SD; 2 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки; 3 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квартилі.

Об'єм введеної парентерально рідини в перші 3 дні життя також був майже однаковим у групах. Так, в першу добу життя цей показник становив 80 [60-110] мл/кг у групі ібупрофену, 80 [70-90] мл/кг у групі парацетамолу та 80 [60-100] мл/кг у групі порівняння ($p > 0,05$); на другу добу – відповідно 90 [70-120] мл/кг, 90 [80-100] мл/кг і 90 [70-110] мл/кг ($p > 0,05$); а на третю – 100 [80-130] мл/кг, 100 [90-

120] мл/кг і 100 [80-130] мл/кг відповідно ($p > 0,05$).

Ехокардіографічний діагноз ВАП був встановлений на момент досягнення пацієнтами середнього віку 3-4 днів. Середній діаметр АП був незначно, але вірогідно меншим у групі порівняння, проте статистично значущої відмінності за цим показником між групами, в яких застосовували фармакологічне лікування не було (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика особливостей ВАП у сформованих групах немовлят

Показники	Група ібупрофену (n=30)	Група парацетамолу (n=21)	Група порівняння (n=29)	p
Вік на момент діагностики ВАП, дні	3 [1-13] ¹	4 [1-14]	3 [1-9]	>0,05
Середній діаметр ВАП, мм	3 [1,0-4,5]	2,5 [1,5-4]	2,5 [1,0-4]	<0,05
Вік на момент початку лікування, дні	6 [1-21]	6 [3-14]	-	>0,05
Кількість курсів терапії	1 [1-2]	1 [1-2]	-	>0,05
Тривалість терапії, дні	3 [3-6]	3 [3-6]	-	>0,05
Вік на момент закриття протоки, дні	21 [6-78]	23 [8-71]	17 [7-48]	>0,05
Хірургічна корекція ²	2 (7)	3 (14)	0	>0,05
Вік на момент хірургічної корекції, дні	51 [28-74]	59 [45-77]	-	>0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній кватилі; 2 – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

Ібупрофен і парацетамол істотно не відрізнялись за своєю ефективністю, а без лікування АП закрилась у 72 % дітей, що відповідало показникам у групах із фармакологічним утручанням (рис. 1). Сформовані групи також не відрізнялись за кількістю отриманих курсів і тривалістю терапії ВАП. Тривалість функціонування АП не залежала від обраної тактики надання допомоги. Хірургічного втручання потребувала удвоє більша відсоткова кількість дітей, яких лікували парацетамолом, однак відмінність від групи ібупрофену не була статистично вірогідною (табл. 2).

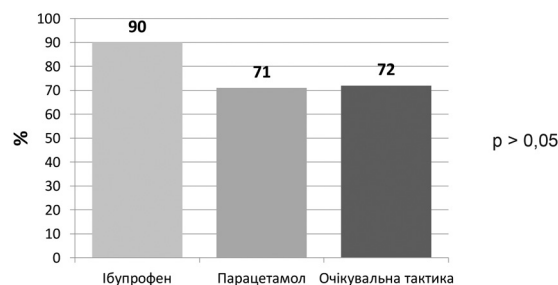


Рис. 1. Порівняльна частота закриття ВАП у групах.

За винятком РН між групами не було встановлено статистично достовірних відмінностей за частотою основних ускладнень, пов'язаних з перед-

часним народженням, показниками виживання без БЛД, а також тривалістю госпіталізації (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльна частота супутньої патології у групах

Показники	Група ібупрофену (n=30)	Група парацетамолу (n=21)	Група порівняння (n=29)	p
Важкий РДС (3-4 стадії)	13 (43)	9 (43)	13 (45)	>0,05
РДС/Пневмонія	26 (87)	20 (95)	24 (83)	>0,05
Бронхолегенева дисплазія (БЛД)	13 (43)	12 (57)	11 (38)	>0,05
Важка БЛД	0 (0)	2 (10)	1 (3)	>0,05
БЛД після лікування ВАП	2 (100)	3 (100)	-	>0,05
Пневмоторакс	2 (7)	0	0	>0,05
Ранній сепсис	6 (20)	7 (33)	8 (28)	>0,05
Пізній сепсис	2 (7)	3 (14)	3 (10)	>0,05
НЕК	1 (3)	2 (10)	2 (7)	>0,05
Внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК)	15 (50)	9 (43)	14 (48)	>0,05
Важкі ВШК (3-4 ступеня)	7 (23)	1 (5)	8 (28)	>0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція	0	0	0	
Ретинопатія недоношених	8 (27)	0	1 (3)	<0,05

Примітки: зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

Відсоткова кількість випадків раннього та пізнього сепсису, а також пневмоній була приблизно однаковою у групах, натомість, пневмоторакс частіше діагностували в немовлят, яким призначали ібупрофен, проте статистично значущої відмінності між групами не було ($p > 0,05$). Частота внутрішньошлункових крововиливів (ВШК) істотно не відрізнялись у групах, проте важкі ВШК (3-4 ступеня) невірогідно частіше діагностували в немовлят, яких лікували ібупрофеном або які не отримували специфічного лікування ($p > 0,05$). Водночас, НЕК частіше діагностували у дітей, яких лікували парацетамолом або які не отримували специфічного лікування, однак ці відмінності знову-таки не

були вірогідними ($p > 0,05$).

Відсоткова кількість випадків БЛД була більшою у лікувальних групах, а важку БЛД частіше діагностували у дітей, яким призначали парацетамол, проте статистично значущих відмінностей між групами не було ($p > 0,05$).

Ретинопатію недоношених (РН) вірогідно частіше діагностували у групі ібупрофену, тоді як у групі парацетамолу не було жодного випадку цього захворювання ($p < 0,05$) (табл. 3).

Між групами не було встановлено статистично достовірних відмінностей за тривалістю ШВЛ, неінвазивної дихальної підтримки (НДП) й оксигенотерапії ($p > 0,05$) (табл. 4).

Таблиця 4

Порівняльні особливості дихальної підтримки у групах

Показники	Група ібупрофену (n=30)	Група парацетамолу (n=21)	Група порівняння (n=29)	p
ШВЛ	26 (87) ¹	20 (95)	25 (86)	>0,05
Високочастотна осциляторна вентиляція (ВЧОВ)	1 (3)	1 (5)	0	>0,05
Неінвазивна ШВЛ (нШВЛ)	24 (80)	16 (79)	22 (76)	>0,05
CPAP	29 (97)	19 (90)	23 (79)	>0,05
Вільний потік кисню через маску після CPAP	20 (67)	13 (62)	16 (55)	>0,05
Тривалість ШВЛ у дітей які вижили, дні	0,9 [0,3-3,0] ²	2,8 [0,5-6,1]	0,9 [0,3-3,6]	>0,05
Тривалість ШВЛ померлих дітей, дні	4,3 [1,0-7,2]	8,5 [5,3-18,2]	15,6 [8,0-20,3]	>0,05
Тривалість неінвазивної дихальної підтримки у дітей які вижили, дні	7,4 [4,8-13,3]	7,5 [5,9-10,8]	7,0 [2,8-10,3]	>0,05
Тривалість неінвазивної дихальної підтримки померлих дітей, дні	10,4 [0,4-10,7]	16,1 [6,2-28,2]	2,9 [1,5-3,5]	>0,05
Тривалість кисневої терапії у дітей які вижили, дні	13,6 [3,5-17]	9 [2,5-26,1]	9,8 [4,1-17,8]	>0,05
Тривалість кисневої терапії померлих дітей, дні	1 [0,5-5,6]	16,9 [13,6-20,1]	0	>0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція	0	0	0	
Ретинопатія недоношених	8 (27)	0	1 (3)	<0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки;

2 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квартилі.

На ефективність фармакологічного закриття ВАП також впливає гестаційний вік новонароджених. Крайні результати спостерігались у дослідженнях, в які були включені немовлята з гестаційним віком > 28 тиж. ВАП у цій віковій групі, як правило, рідше гемодинамічно значущою і має тенденцію закриватися спонтанно, а також краще реагувати на фармакологічне лікування. Крім гестаційного і постнатального віку на успішне закриття ВАП в екстремально недоношених немовлят впливають такі клінічні чинники, як об'єм отриманої рідини, наявність інфекцій або сепсису, тип дихальної підтримки. У дослідженнях інших авторів встановлено, що сепсис значно зменшує шанси успішного фармакологічного закриття ВАП за рахунок вищої сироваткової концентрації простагландинів і фактору некрозу пухлин. Крім того, прозапальні цитокіни можуть впливати на функцію тромбоцитів, тим самим перешкоджаючи оклюзійному закриттю ВАП.

Високу частоту невдалої терапії індометацином також пов'язували з тромбоцитопенією, яку вважають незалежним провісником клінічно значущої ВАП. Частота інфекційної патології і, зокрема, сепсису, у нашому дослідженні не відрізнялась між групами.

Фармакологічне лікування ВАП у наших пацієнтів не зменшувало захворюваності, пов'язаної з передчасним народженням, потреби у дихальній підтримці та її тривалості, а також смертності. Отримані результати узгоджуються з висновками Nemerofsky et al. про те, що можна уникнути непотрібного лікування, якщо відкласти відповідне вирішення принаймні до закінчення першого тижня життя. Зокрема, у 49 % наших немовлят з масою при народженні <1500 г ВАП закрилася спонтанно протягом першого тиж життя й у 94 % новонароджених спонтанне закриття відбулось до виписки. Однак, лише у 31 % дітей з масою тіла при народженні <1000 г відбулось самовільне закриття ВАП протягом 1 тиж життя.

Таблиця 5

Порівняльні особливості дихальної підтримки у групах

Показники	Група ібупрофену (n=30)	Група парацетамолу (n=21)	Група порівняння (n=29)	p
Померли	3 (10) ¹	4 (19)	5 (17)	>0,05
Вік на момент смерті, дні	15 [8-25] ²	48,5 [35,5-70,5]	11 [7-16]	>0,05
Тривалість госпіталізації, дні	57,2±23,53	62,2±21,7	53,2±31,1	>0,05

Примітки: 1 – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки;
2 – зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній кuartилі; 3 – зазначено середнє ± SD.

Важкі ВШК (3-4 ступеня) частіше діагностували в немовлят, яких лікували ібупрофеном або які не отримували специфічного лікування, проте статистично значної відмінності між групами не встановлено. Абсолютна більшість ВШК виникали в перші 3 дні життя, а середній вік на момент призначення ібупрофену в нашому дослідженні становив 6 днів. Отже, виникнення цього ускладнення не було пов'язаним з фармакологічним закриттям ВАП.

За результатами нашого дослідження РН найчастіше діагностували у дітей, яких лікували ібупрофеном. Вірогідну асоціацію між лікуванням ВАП індометацином і ризиком виникнення РН було також встановлено іншими авторами [], однак за підсумком останнього кокрейнівського огляду [10] статистично достовірних відмінностей щодо частоти РН між групою ібупрофену і групою плацебо не було.

БЛД частіше діагностували у лікувальних групах, а важку БЛД частіше виявляли у дітей, яким призначали парацетамол, проте статистично значущої відмінності між групами не було. Ці незначні відмінності можуть бути пов'язані з тим, що середній діаметр АП у немовлят, у лікувальних групах був незначно більшим ніж у немовлят, які не отримували специфічного лікування, а також у лікувальних групах частіше діагностували випадки гзВАП, що могло підвищувати потребу у дихальній підтримці та додатковому кисні. У всіх немовлят, яким проводили хірургічну перев'язку протоки, було діагностовано БЛД. Проте ми не можемо стверджувати, що хірургічне лікування протоки асоціюється з вищим ризиком розвитку цього захворювання, оскільки це втручання здійснювали у найважчих випадках. У дослідженні Слупан [] встановлено, що у дітей з гестаційним віком < 28 тиж ризик БЛД або смерті вірогідно зростає, якщо вони піддаються впливу гзВАП діаметром > 1,5 мм щонайменше протягом 7-13 днів. Отже, менше частота БЛД у групі очікувальної тактики могла бути пов'язаною зі сприятливішими параметрами ВАП у немовлят, яких не лікували фармакологічно.

Наше дослідження має кілька обмежень, які би ми хотіли підкреслити. Ці обмеження пов'язані з ретроспективним характером дослідження, особливостями формування групи порівняння і відносно невеликою кількістю пацієнтів. Водночас, результати цієї роботи характеризують ефективність реальної

клінічної практики у визначеній популяції передчасно народжених немовлят. Незважаючи на те, що середній діаметр АП у групі порівняння був незначно, але достовірно меншим, ніж у дітей, які отримували лікування, сформовані групи не відрізнялись за найважливішими перинатальними характеристиками, важкістю стану і захворюваністю. Це дозволяє робити висновок про ефективність і безпеку очікувальної тактики навіть у найменших дітей за відсутності гемодинамічної значущості протоки.

Таким чином, актуальним залишається пошук відповідей на запитання, яку ВАП потрібно лікувати, коли лікувати, як лікувати і чи взагалі необхідне лікування. У сукупності результати цього дослідження дані останніх систематичних оглядів та мета-аналізів [17, 21] свідчать про відсутність достовірних відмінностей щодо захворюваності та смертності значно недоношених немовлят залежно від тактики лікування ВАП, а також що існує висока ймовірність самовільного закриття ВАП без будь-якого втручання, навіть у надзвичайно недоношених дітей. Більше того, існують потенційні ризики, пов'язані з фармакологічним лікуванням, як-от порушення функції нирок, перфорація кишечника, розвиток НЕК, геморагічний синдром тощо [9, 10]. Отже, ризики, які створюються під час фармакологічного закриття протоки, навіть у надзвичайно недоношених дітей, можуть бути небезпечнішими.

Висновки

У 72 % значно недоношених немовлят закриття гемодинамічно незначущої артеріальної протоки може відбуватись без фармакологічних і/або хірургічних втручань, не супроводжуючись виникненням будь-яких ускладнень. Можна уникнути непотрібного лікування, якщо відкласти рішення щодо лікування ВАП принаймні до 1 тиж життя, навіть у надзвичайно недоношених немовлят. За відсутності гемодинамічної значущості протоки очікувальна тактика є ефективною й безпечною. Парацетамол може бути ефективною і безпечною альтернативою ібупрофену у спробі фармакологічного закриття гемодинамічно значущої артеріальної протоки, особливо якщо є протипоказання до застосування інгібіторів ЦОГ. Потрібно більше рандомізованих контрольованих досліджень, які би оцінили ефективність і безпеку очікувальної тактики у пацієнтів найвищого ризику.

Література

1. Анікін Ю, Снісарь ВІ. Відкрита артеріальна протока у недоношених новонароджених з критичною вагою: сучасний погляд на проблему. Запорозький медичинський журнал. 2011;13(6):76-80.
2. Бойченко А. Проблемні питання діагностики та тактики ведення гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки у передчасно народжених дітей. Современная педиатрия. 2016;8(80):22-5. doi:10.15574/SP.2016.80.22.
3. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? Semin Perinatol. 2012;36(2):123-9. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.022.
4. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. Pediatrics. 2006;117(4):1113-21. doi:10.1542/peds.2005-1528.
5. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. Am J Perinatol. 2008;25(10):661-6. doi: 10.1055/s-0028-1090594.
6. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? J Perinatol. 2010;30(4):241-52. doi: 10.1038/jp.2010.3.
7. Lee JA. Practice for preterm patent ductus arteriosus; focusing on the hemodynamic significance and the impact on the neonatal outcomes. Korean J Pediatr. 2019;62(7):245-51. doi: 10.3345/kjp.2018.07213.
8. Bagheri MM, Niknafs P, Sabsevari F, Torabi MH, Bahman Bijari B, Noroozi E, et al. Comparison of oral acetaminophen versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus. Iran J Pediatr [Internet]. 2016[cited 2019 Sep 8];26(4):e3975. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045561/>
9. Meyers RL, Alpan G, Lin E, Clyman RI. Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. Pediatr Res. 1991;29(6):564-74. doi: 10.1203/00006450-199106010-00010
10. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birthweight (or both) infants [Internet]. Cochrane Database Syst Rev. 2015[cited 2019 Sep 8];2:CD003481. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003481.pub6/full>
11. Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah PS. PDA ligation and health out-comes: a meta-analysis. Pediatrics [Internet]. 2014[cited 2019 Sep 18];133(4):e1024-46. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/133/4/e1024.long>
12. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. PLoS ONE [Internet]. 2013[cited 2019 Sep 28];8(11):e77888. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0077888>
13. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. Pediatrics [Internet]. 2011[cited 2019 Sep 28];128(6):e1618-21. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/128/6/e1618.long>
14. Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, Altug N, Ozdemir R, Ekmen S, et al. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen resistant or contraindicated preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2013[cited 2019 Sep 28];98(1):F94. Available from: <https://fn.bmj.com/content/98/1/F94.long>
15. 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):F48-50. doi: 10.1136/adc.2007.129270.
16. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous closure of patent ductus arteriosus in infants <=1500 g. Pediatrics [Internet]. 2017[cited 2019 Sep 5];140(2):e20164258. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/140/2/e20164258.long>
17. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdeve O, Bulbul A, Håkansson S, et al. PDA-TOLERATE trial: an exploratory randomized controlled trial of treatment of moderate-to-large patent ductus arteriosus at 1 week of age. J Pediatr. 2019;205:41-8.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2018.09.012.
18. Добрянський ДО. Сучасні підходи до діагностики і лікування сепсису в новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013;3(4):106-17.
19. Fletcher BD, Stern L. The radiology of respiratory distress syndrome and its sequelae. Hyaline membrane disease, pathogenesis and pathophysiology. Ed. Orlando: Grune & Stratton, Inc, 1984;119-44.
20. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics. 2013;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
21. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2018;319(12):1221-38. doi: 10.1001/jama.2018.1896.
22. Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S, et al. The fate of ductus arteriosus in infants at 23–27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. Acta Paediatr. 2008;97(9):1176-80. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00871.x.
23. Echtler 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(1):75-82. doi: 10.1038/nm.2060
24. Tsui I, Ebani E, Rosenberg JB, Lin J, Angert RM, Mian U. Patent ductus arteriosus and indomethacin treatment as independent risk factors for plus disease in retinopathy of prematurity. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2013;50(2):88-92. doi: 10.3928/01913913-20130108-03.
25. Clyman RI, Hills NK, Liebowitz M, John S. Relationship between duration of infant exposure to a moderate-to-large patent ductus arteriosus shunt and the risk of developing bronchopulmonary dysplasia or death before 36 weeks. Am J Perinatol. 2019. doi:10.1055/s-0039-1697672.

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК УГЛУБОКОНЕДОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ: ИСПОЛЬЗУЕМ ЛИ МЫ ОПТИМАЛЬНЫЙ ВАРИАНТ ПОМОЩИ?

*С.О.Поцюрко, Д.О.Добрянский, Л.Б.Секретар,
А.О.Меньшикова, З.В.Салабай, О.Я.Децик*

Львовский национальный медицинский
университет имени Данила Галицкого,
КНП ЛОС «Львовская областная
клиническая больница»
(г. Львов, Украина)

Резюме

Введение. Открытый артериальный проток (ОАП) – распространенная проблема у недоношенных детей, которая может вызвать осложнения и ухудшить результаты лечения. Однако выбор тактики оказания помощи младенцам с ОАП остается спорным.

Цель исследования. Сравнить эффективность фармакологического закрытия ОАП ибупрофеном или парацетамолом, а также оценить эффективность и целесообразность выжидательной тактики оказания помощи глубоконедоношенным новорожденным с ОАП.

Материалы и методы исследования. В ретроспективное когортное исследование были включены 80 недоношенных детей (гестационный возраст <32 недель) с эхокардиографически подтвержденным диагнозом ОАП. Тридцать из них получали ибупрофен (группа ибупрофена), 21 ребенка лечили парацетамолом (группа парацетамола), а у 29 новорожденных применяли выжидательную тактику (группа сравнения). Первая доза обоих препаратов была введена в среднем (медиана [минимальное-максимальное значение]) возрасте 6 дней (соответственно 6 [1-21] дней для ибупрофена и 6 [3-14] дней для парацетамола; $p>0,05$).

Результаты исследования. Сформированные группы не отличались по массе тела при рождении и гестационному возрасту. Средний диаметр артериального протока составлял 3 [1,0-4,5] мм в группе ибупрофена, 2,5 [1,5-4,0] мм - в группе парацетамола и 2,5 [1,0-4,0] мм в группе сравнения ($p<0,05$), но статистически значимых различий по этому показателю между группами, в которых применяли фармакологическое лечение, не было ($p>0,05$). Лечение ибупрофеном оказалось эффективным у 27 (90 %), а парацетамолом – у 15 (71 %) детей ($p>0,05$). Самопроизвольное закрытие протока наблюдали у 21 (72 %) младенца. Средний возраст детей на момент закрытия протока составил 21 [6-78] день при лечении ибупрофеном, 23 [8-71] дня, если применяли парацетамол, и 17 [7-48] дней без медикаментозного лечения ($p>0,05$). В хирургическом вмешательстве нуждались 2 детей (7 %), получавших ибупрофен, и трое младенцев (14 %), которых лечили парацетамолом ($p>0,05$). Между группами не было статистически достоверных различий по

MANAGEMENT OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN VERY PRETERM NEWBORNS: DO WE HAVE A PREFERENCE?

*S.O.Potsiurko, D.O.Dobryansky, L.B.Sekretar,
A.O.Menshykova, Z.V.Salabai, O.Y.Detsyk*

Danylo Halytsky Lviv
National Medical University,
CNO LRC “Lviv Regional
Clinical Hospital”
(Ukraine, Lviv)

Summary

Introduction. Patent ductus arteriosus (PDA) is a common problem in preterm infants, which can cause complications and worsen the results of treatment. However, there is no unambiguous approach to the management of PDA.

Objective. The aim of this study was to compare the efficacy of the pharmacological closure of the PDA with ibuprofen and paracetamol in premature newborns. Also, the effectiveness and feasibility of expectant management without pharmacological treatment has been evaluated.

Materials and methods. 80 preterm infants (gestation age < 32 wks) with PDA diagnosed by echocardiography were enrolled into a retrospective study. Thirty of them received ibuprofen (ibuprofen group), 21 newborns were treated with paracetamol (paracetamol group), and 29 neonates were managed expectantly (comparison group). The first dose of both drugs was introduced in a median (IQR) age of 6 days (6 [1-21] days for ibuprofen and 6 [3-14] days for paracetamol; $p>0.05$).

Results. The study groups were not different either in birth weight or in gestational age. The median (IQR) size of PDA was 3 [1.0-4.5] mm in the ibuprofen group, 2.5 [1.5-4] mm in the paracetamol group and 2.5 [1.0-4] in the comparison group ($p<0.05$), but there was no statistically significant difference between the groups in which pharmacological treatment was applied ($p>0.05$). Treatment with ibuprofen was effective in 27 (90%), and paracetamol – in 15 (71%) babies ($p>0.05$). Spontaneous closure of the PDA was observed in 21 (72%) infants from the comparison group. The median age of the babies at the time of PDA closure was 21 [6-78] days when treated with ibuprofen, 23 [8-71] days with paracetamol use, and 17 [7-48] days in the comparison group ($p>0.05$). 2 infants (7%) in the ibuprofen group and 3 infants (14%) in the paracetamol group ($p>0.05$) required surgical intervention. There were no statistically significant differences either in the incidences of bronchopulmonary dysplasia (BPD), BPD/death, intraventricular haemorrhage, necrotizing enterocolitis or in the length of stay and mortality rate between the groups ($p>0.05$). No complications connected to pharmacological treatment were seen.

Conclusions. Paracetamol could be an effective and safe alternative to ibuprofen for pharmacological

частоте бронхолегочной дисплазии (БЛД), БЛД/ смерти, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, а также по продолжительности госпитализации и смертности ($p > 0,05$). Осложнений, связанных с фармакологическим лечением, также не было.

Выводы. Парацетамол может быть эффективной и безопасной альтернативой ибупрофену в попытке фармакологического закрытия гемодинамически значимого артериального протока. У 72 % глубоко недоношенных младенцев закрытие гемодинамически незначимого протока происходит без фармакологических и/или хирургических вмешательств.

Ключевые слова: открытый артериальный проток; лечение; парацетамол; ибупрофен; выжидающая тактика; значительно недоношенные новорожденные с очень малой массой.

closure of the hemodynamically significant arterial ductus. The closure of the hemodynamically insignificant PDA can happen without pharmacological and/or surgical interventions in a 72% of very preterm infants.

Keywords: Patent Ductus Arteriosus; Treatment; Paracetamol; Ibuprofen; Expectant Management; Very Preterm Newborns with Very Low Weight.

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

Контактна адреса: вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

Контактний телефон: +38(067)2535757.

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: S-4134-2016

Scopus AuthorID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

Контактная информация:

Добрянский Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии №2 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МОЗ Украины (г. Львов, Украина).

Контактный адрес: ул. Пекарская, 69, г. Львов, 79010, Украина.

Контактный телефон: +38 (067) 2535757.

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

Contact Information:

Dmytro Dobryanskyy - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

Contact address: st. Pekarska, 69, Lviv, 79010, Ukraine.

Phone: +38 (067) 2535757.

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

© С.О.Поцюрко, Д.О.Добрянський, Л.Б.Секретар, А.О.Меньшикова, З.В.Салабай, О.Я.Децик, 2019

© S.O.Potsiurko, D.O.Dobryanskyy, L.B.Sekretar, A.O.Menshykova, Z.V.Salabai, O.Y.Detsyk, 2019

Надійшло до редакції 03.09.2019 р.
Підписано до друку 15.12.2019 р.