Міністерство охорони здоров’я України

 ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"

АНІКІН ІВАН ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.131.3-092:612.13:612.824]-07098-053.32

ОПТИМІЗАЦІЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ФУНКЦІОНУЮЧОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ПРОТОКУ У НЕДОНОШЕНИХ З КРИТИЧНОЮ ВАГОЮ

 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

 кандидата медичних наук

Дніпропетровськ– 2013

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Снісарь Володимир Іванович, ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Біляєв Андрій Вікторович, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (м.Київ), завідувач кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії;

доктор медичних наук, професор Георгіянц Маріне Акопівна, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії.

Захист відбудеться "15" листопада 2013 р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.01 при ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" (49027, м. Дніпропетровськ, пл. Жовтнева, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" (49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9).

Автореферат розісланий "\_\_\_" жовтня 2013 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

д.мед.н., професор Ю.Ю. Кобеляцький

Відповідальний за випуск д.мед.н., професор Ю.Ю. Кобеляцький

Підписано до друку 10.09.2013. Гарнітура Times New Roman

Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,8.

Наклад – 100 прим. Замовлення № 5922.

Надруковано з оригінал-макету в типографії

Запорізького державного медичного університету

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Питання діагностики та лікування синдрому відкритої артеріальної протоки (за МКХ 10 – Q25.0) у недоношених новонароджених з низькою та критичною вагою є на сьогоднішній день актуальними в практиці неонатальної інтенсивної терапії (Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., 2009). Частота інцидентів подовженого функціонування артеріальної протоки зворотно протилежна вазі та гестаційному віку дитини (Mosalli R., 2010).

Проблемі відкритої артеріальної протоки (ВАП) у недоношених новонароджених у вітчизняній практиці інтенсивної терапії увага практично не приділяється. Не знайдено наукових праць, присвячених порушенням системної та периферичної гемодинаміки у недоношених з критичною вагою на тлі відкритої артеріальної протоки. Аналіз зарубіжної літератури дозволив знайти ряд досліджень, присвячених змінам гемодинаміки у новонароджених з ВАП, але комплексної оцінки цих показників проведено не було ([Shah N.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Shah%20NA%22%5BAuthor%5D)., 2011).

Ліво–праве шунтування крові через відкриту артеріальну протоку приводить до гемодинамічних порушень, а саме: формування вторинної гіпертензії в малому колі кровообігу, що значно підвищує потребу в респіраторній підтримці (Clyman R.I., 2006). Чим менше гестаційний вік, тим швидше у дитини виникає серцева недостатність. Якщо ВАП широка, під час систоли виникає збільшення кровотоку по висхідній аорті та зниження по спадної, збідніння системного кровотоку приводить до судинного спазму в органах-мішенях, що підсилює метаболічний ацидоз і замикає порочне коло. Виникаючий у діастолу ретроградний кровотік з системи сонних артерій і навіть з грудного й черевного відділу аорти збільшує церебральну ішемію, що приводить до ураження інших органів (McCurnin D., Clyman I., 2008). Постійне розтягнення легеневих капілярів у діастолу приводить до формування хронічних легеневих захворювань
(Bancalari E., 2009).

Летальність при гемодинамічно значимій ваді сягає до 40 % ([Moore G.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Moore%20GP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23543702)., 2012) без своєчасного лікування, тому рання діагностика та вибір оптимальної тактики лікування – одна з центральних проблем наукових досліджень в цій області. Традиційна діагностика ВАП полягає у визначенні шунтування зліва – направо через ВАП, що не у всіх випадках дозволяє вибрати оптимальний спосіб корекції вади. Відсутні єдині протоколи щодо визначення показників гемодинамічної значимості ВАП (Ronald I., 2007). У зв'язку з цим відсутні протоколи діагностики та лікування даного синдрому, низька сторожкість у практикуючих лікарів. Відповідно, відсутні єдині показання до вибору того чи іншого способу лікування ([Evans N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Evans%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22970669)., 2013).

Таким чином, об’єктивізація оцінки тяжкості стану недоношених новонароджених з відкритою артеріальною протокою та розробка алгоритмів ранньої діагностики та лікування вади є необхідним інструментом для поліпшення результатів виходжування немовлят, що дозволить поліпшити якість інтенсивної терапії та суттєво знизити частоту перинатальних втрат.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікування вроджених вад розвитку сечової системи, шлунково–кишкового тракту, опорно–рухового апарату у дітей», № держреєстрації 0111U005860. Проблема пов'язана із загальноукраїнською програмою «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року», затвердженою Наказом кабінету міністрів України №1849 від 27.12.2006 року.

**Мета дослідження –** поліпшити результати інтенсивної терапії недоношених новонароджених з низькою та критичною вагою шляхом удосконалення діагностики та визначення способу лікування функціонуючої артеріальної протоки.

**Задачі дослідження.**

1. Вивчити особливості системної, мозкової, ниркової, гемодинаміки у недоношених новонароджених з критичною вагою на тлі відкритої артеріальної протоки.

2. Оцінити гемодинамічну значимість відкритої артеріальної протоки
(ГЗ ВАП) на підставі клінічних і допплерометричних методів діагностики.

3. Дослідити зміни клінічного статусу та реґіонарної гемодинаміки у недоношених новонароджених з критичною вагою після закриття Боталової протоки.

4. Розробити та впровадити алгоритм діагностики і лікування відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених з критичною вагою на підставі отриманих даних.

5. Вивчити ефективність використаних способів лікування у малюків з гемодинамічно значимою відкритою артеріальною протокою.

6. Оцінити ефективність лікування відкритої артеріальної протоки за допомогою розробленого алгоритму діагностики та лікування відкритої артеріальної протоки.

*Об’єкт дослідження:* відкрита артеріальна протока у недоношених новонароджених з низькою та дуже низькою вагою.

*Предмет дослідження:*стан серцево–судинної системи, респіраторна підтримка, регіонарна гемодинаміка у недоношених новонароджених з критичною вагою на тлі відкритої артеріальної протоки.

*Методи дослідження:* дані анамнезу вагітності, пологів та післяпологового періоду – для визначення антенатальних чинників, які можуть сприяти розвитку вади; результати об’єктивного обстеження; рентгенологічні обстеження; клініко–лабораторні та біохімічні дослідження – для вивчення особливостей клінічної картини відкритої артеріальної протоки у новонароджених; ультразвукова діагностика з допплерометрією – для визначення показників системної, мозкової, ниркової гемодинаміки.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На підставі результатів проведених досліджень отримані нові дані щодо особливостей перебігу відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених з низькою та дуже низькою вагою, а також взаємозв’язку вади з порушеннями центральної, мозкової та ниркової гемодинаміки. Встановлено зв'язок між отриманими інструментальними показниками та клінічною симптоматикою, яка розвивається у малюків.

Вперше вивчена послідовність відновлення центральної та периферичної гемодинаміки після закриття ВАП, та зв'язок цих змін з клінічним станом малюків.

Досліджена залежність зміни системної, мозкової та ниркової гемодинаміки від розміру відкритої артеріальної протоки.

Визначені показники інтракардіальної, центральної, периферичної гемодинаміки, які в сукупності з клінічними та лабораторними ознаками дозволяють визначити критерії гемодинамічної значимості (ГЗ) ВАП у малюків з критичною вагою. На підставі отриманих даних патогенетично обґрунтовано доцільність застосування специфічної терапії до 7 діб життя, необхідність застосування консервативної терапії всім новонародженим при збереженні шунтування крові через ВАП.

Доведено недоцільність застосування внутрішньовенної терапії інгібіторами циклооксигенази при ГЗ ВАП та необхідність використання хірургічного лікування, як головного при отриманні критеріїв ГЗ вади.

**Практичне значення роботи.** Результати роботи суттєво розширюють сучасні уявлення про перебіг ВАП у недоношених новонароджених з критичною вагою. Доведена доцільність використання вимірювання показників центральної та периферичної гемодинаміки в комплексі обстеження малюків з ліво–правим шунтуванням крові через ВАП.

Розроблено алгоритм, який дозволяє провести діагностику та визначити спосіб лікування ВАП у кожному окремому клінічному випадку. Патогенетично обґрунтовано диференційований підхід при призначенні специфічної терапії ВАП внутрішньовенним ібупрофеном, консервативної терапії та при проведенні оперативного лікування. Клінічно та патогенетично доведена необхідність проведення консервативної терапії вади, поряд з іншими методами лікування, всім недоношеним новонародженим, до повного закриття ВАП. Доведена необхідність використання хірургічного метода лікування як основного у випадках ГЗ ВАП.

Основні результати проведеного дослідження впроваджено в практичну діяльність і використовуються в рамках лікувально–діагностичного процесу в роботі відділень реанімації та інтенсивної терапії новонароджених: Комунальної установи (КУ) «Запорізька обласна дитяча клінічна лікарня»; КУ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня №5»; Комунального закладу (КЗ) «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня»; КУ «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня №3».

Теоретичні положення дисертації використовуються при читанні курсу лекцій та проведенні практичних занять на кафедрі дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно опрацював дані літератури, провів патентний пошук. Разом з науковим керівником проф. Снісарем В.І. визначені мета та завдання дослідження, розроблено загальний дизайн та програму дослідження, сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи. Автор особисто приймав участь в діагностиці та проведенні інтенсивної терапії у 90% недоношених новонароджених з вадою та малюків групи спостереження. Самостійно проведено аналіз, інтерпретацію, систематизацію і статистичну обробку одержаних клінічних та інструментальних даних, обґрунтовано практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці та виступи на конференціях. Розроблено спосіб визначення показань до оперативного лікування ВАП. Здобувачем здійснено впровадження отриманих результатів в лікувальну практику.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення проведеного дослідження було викладено на IV Українському науково–практичному форумі «Суперечливі питання кардіології та кардіохірургії вроджених вад серця» з міжнародною участю (Київ, 2008р.), міжобласній науково–практичній конференції «Актуальні питання анестезіології і інтенсивної терапії» (Бердянськ: 2009 р.; 2011р.; 2012 р.), Всеукраїнській науково–практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання анестезіології і інтенсивної терапії» (Дніпропетровськ, 2011р.), науковому симпозіумі з міжнародною участю «Нові технології інтенсивної терапії та виходжування новонароджених із перинатальною патологією» (Київ, 2011), Всеукраїнській науково–практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої анестезіології» (Київ, 2012).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр дитячої хірургії і анестезіології, госпітальної педіатрії і дитячих інфекційних хвороб, кафедри медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та реаніматології, дитячих хвороб ФПО Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 26.03.2013 року.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, в тому числі 6 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України. Отримано Деклараційний патент України на корисну модель.

**Структура та об’єм дисертації.** Дисертація викладена на 154 сторінках друкованого тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить
139 літературних джерел, з них кирилицею – 20, латиною – 119. Дисертацію ілюстровано 35 таблицями та 14 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Робота заснована на аналізі особистих спостережень, а також аналізі історій хвороб, які проводились протягом 2008–2012 років. Під наглядом перебувало 90 новонароджених, що знаходились на лікуванні у відділеннях неонатальної реанімації та інтенсивної терапії КУ "Запорізька обласна дитяча клінічна лікарня" (84 дитини – 93%) та КЗ "Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня" (6 дітей – 7%). Всі діти були народжені передчасно в термін від 23 до 32 тижнів гестації, в середньому 28,0±2,0 тижні. До групи дослідження увійшли 60 малюків з ліво-правим шунтуванням через Боталову протоку. Після оцінки результатів клінічного та інструментального обстеження, в залежності від тяжкості проявів вади, малюки групи дослідження розподілені на дві підгрупи, складені з 28 (47%) та 32 (53%) малюків. Для об’єктивної оцінки результатів отриманих у малюків основної групи, сформована контрольна група, до якої увійшли 30 недоношених новонароджених, репрезентативних за терміном гестації при народженні, постнатальним віком та статтю. Всі діти контрольної групи не мали ознак шунтування крові через ВАП.

Кількість хлопчиків та дівчаток основної групи виявилась однаковою – по
30 (50%). Спостерігався зворотній вплив терміну гестації на частоту розвитку вади серця. Так, новонароджені з терміном гестації 23–28 тижнів склали 62% групи спостереження. Найменша вага малюків при народженні склала 580 грамів, найбільша – 2150 грамів, в середньому 1168,0 ± 377,0 грамів. Досліджувані пацієнти переводились до обласних дитячих клінічних лікарень з пологових будинків в термін до 14 днів після народження, тому вік постнатального життя на момент обстеження та лікування в середньому становив 10,0 ± 6,9 днів.

Малюків з ВАП найчастіше народжували жінки з хронічними захворюваннями репродуктивної та сечовивідної систем – 43 (71,72%) особи. Вагітні, що мали гестози – 14 (23,33%) осіб, переносили гострі респіраторні захворювання під час вагітності – 12 (20%) жінок. У 29 (48%) випадках безводний період під час пологів склав більше однієї доби. У 46 (76,73%) випадках пологи велись через природні пологові шляхи, в 14 (23,33%) випадках шляхом операції кесарева розтину, що вказувало на інтранатальні ризики виникнення синдрому ВАП.

Всі діти мали ознаки морфо–функціональної незрілості відповідно до терміну гестації. Діти з проявами затримки внутрішньоутробного розвитку виключені з дослідження.

Всі новонароджені потребували заходів первинної реанімації (наказ МОЗ України №312 від 08.06.2007 року), отримували догляд і інтенсивну терапію відповідно до наказу МОЗ України № 584 від 29.08.2006 року. До того ж, всі потребували оксигенотерапії та респіраторної підтримки різного ступеню відповідно до наказу МОЗ України № 484 від 21.08.2008 року. Слід зазначити, що 53 (88,33%) малюка основної групи знаходились на інвазивній вентиляції легень в тригерному режимі. Екзогенний сурфактант при народженні був застосований у 33 (55%) недоношених новонароджених.

ВАП у немовлят з малим гестаційним віком поєднувалась з іншими станами і захворюваннями, специфічними для перинатального періоду: у 35 (58,33%) випадках – з синдромом дихальних розладів; в 29 (48,33%) –з інфекціями перинатального періоду; в 9 (15%) – з внутрішньошлуночковим нетравматичним крововиливом 2 ступеня; в 28 (46,67%) – з гіпоксично–ішемічним ураженням мозку. Новонароджені з внутрішньочерепним крововиливом 3 або 4 ступеня виключені з дослідження.

Вперше синдром ВАП у малюків запідозрений при наявності серцевого шуму. Застосування кольорового допплеровського дослідження серця дозволило остаточно підтвердити діагноз ВАП. З дослідження виключено «дуктально – залежні» вади серця та малюки з право–лівим скидом через ВАП.

Для вирішення поставлених завдань було застосовано комплекс загально–клінічних та лабораторних методів дослідження. Рівень сечовини та креатиніну визначався спектрофотометричним методом на фотокалориметрі «КФК-2-УХЛ 4.2» (CРСР). Рівень електролітів в плазмі крові, кислотно–основний стан венозної крові– на аналізаторі «ЕЦ-60» (Росія). Проводився цілодобовий моніторинг життєво важливих функцій: артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), капілярної сатурації (SpO2) за допомогою моніторів
«ЮМ-300Т» (Україна). АТ вимірювався осцилометричним методом на плечовій або стегновій артерії, з використанням манжет відповідного розміру. SpO2 вимірювали за допомогою датчиків типа «Nellcor». Середній артеріальний тиск (САТ) розраховували за формулою Хікема.

В процесі обстеження всі діти оглядалися неврологом, при необхідності – кардіохірургом та хірургом.

Основним методом діагностики було допплерографічне картування серцевої діяльності, вимірювання мозкової та ниркової гемодинаміки. Вищевказані обстеження виконували на ультразвуковому апараті «Мedisson 8000»SA (Корея) та на переносному ультразвуковому сканері «Medisson Pico» (Корея), конвексними датчиками частотою 2–4 МГц. Огляд частіше виконували з субкостальної позиції через підвищену повітряність легеневої тканини в інкубаторі для новонароджених у зв'язку з малою вагою дітей та тяжким станом. Огляд проводили тільки після трьох діб життя. Морфометричні дані серця та його систолічну функцію оцінювали за наступними показниками: кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний розміри лівого шлуночка (КДР та КСР ЛШ, відповідно), кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об’єми лівого шлуночка (КДО та КСО ЛШ, відповідно). На підставі отриманих даних розраховували ударний об’єм (УО ЛШ), фракцію викиду ЛШ (ФВ). Для виявлення ступеня вираженості легеневої гіпертензії вимірювали середній тиск в легеневій артерії (МРАР). З метою об’єктивізації вищевказаних показників розраховували індекси, відповідні до площі поверхні тіла. Розрахунок площі поверхні тіла (BSA, m2) малюків проводили за формулою: BSA (m2) = (0,05 × kg) + 0,05, де kg – маса тіла
(T. Young, B. Magnum, 2006). Також вимірюванню підлягали діаметр кореня легеневої артерії та діаметр кореня аорти (Ao) на рівні клапанних кілець, поперековий розмір лівого передсердя (La). Використовуючи останні два результати, розраховували співвідношення аорта/ліве передсердя (La/Ao). При дослідженні реґіонарної гемодинаміки вимірювали загальноприйняті показники, які характеризують швидкості кровотоку: максимальну (Vmax), середню (Vmеаn), мінімальну (Vmin). Також вивчали індекс резистентності (Ri ) та пульсовий індекс (Рi). Дослідженню підлягав кровоток в передній мозковій артерії (ПМА), в стовбурах лівої ниркової артерії (ЛНА) та правої ниркової артерії (ПНА). З метою подальшої оцінки зміни вищезазначених показників під впливом лікування ВАП повторне обстеження проводили на 3 та 7 добу після закінчення курсу лікування.

 Лікування новонароджених розпочинали після обстеження. Застосовували три засоби терапії: 1) консервативну (зменшення добової потреби в рідині до
120 мл/кг, призначення сечогінних препаратів – фуросеміду в дозі 1 мг/кг/добу та при наявності артеріальної гіпотензії застосовували дофамін 3–5 мкг/кг/хв) –
21 малюк (35%); 2) специфічну медикаментозну терапію із застосуванням нестероїдних протизапальних лікарських засобів (внутрішньовенного ібупрофену) – 20 (33,33%); 3) хірургічну корекцію шляхом перев'язки протоки після лівосторонньої торакотомії – 19 (31,67%) новонароджених. Ізольовану консервативну терапію отримали новонароджені при наявності протипоказань до застосування внутрішньовенного ібупрофену, перелік яких надано в інструкції до препарату. Цей спосіб лікування застосовувався протягом всього терміну функціонування ВАП. 10 (16,6%) малюків отримували консервативну терапію за наявністю протипоказань до оперативного лікування. Ці обмеження відображені в добровільній інформованій згоді батьків пацієнтів. У 4 (6,66%) дітей хірургічне лікування проведено після невдалої спроби медикаментозного лікування за наявності ознак ГЗ вади.

Математичний аналіз та статистичну обробку даних проводили на ПЕОМ з використанням ліцензійного пакету програм Statisticа for Windows 6.1.RU
(сер.№ AXXR712D833214SAN5). Для оцінки відмінностей показників між групами, підгрупами, що порівнювалися, та в динаміці, застосовувався t–критерій (Ст'юдента). Оцінку ефективності використаних засобів лікування та ефективності лікування в цілому проводили шляхом непараметричного аналізу з використанням φ–критерію кутового перетворення Фішера. Наявність кореляції між отриманими показниками визначали за допомогою коефіцієнта Пірсона (r), використовували стандартні таблиці. Зв'язок між двома параметрами вважався високим при значеннях коефіцієнта (r), що перевищував 0,7, середнім - від 0,3 до 0,7, слабким - **<** 0,3.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Аналіз клінічних проявів ВАП у недоношених новонароджених з низькою та критичною вагою показав, що найбільш поширеним симптомом вади виявився серцевий шум, його спостерігали у 56 (93,34%) досліджуваних. З них у
37 (61,67%) випадках грубий систоло–діастолічний шум прослуховувався над всією проекцією серця. В 19 (31,67%) випадках наявність шуму відмічено лише в проекції легеневої артерії. В 21 (35%) – зустрічалась приглушеність та глухість серцевих тонів, інших феноменів при аускультації серця не відмічено. З боку центральної нервової системи симптоми обкрадання кровотоку на тлі вади насамперед проявлялись пригніченням рухової активності, зниженням м’язового тонусу та рефлексів у 37 (61,67%) малюків, апное спостерігалось у 3 (5%) дітей. Порушення функції кишково-шлункового тракту полягало в метеоризмі та парезі кишечнику I-II ступеню – 10 (16,66%) випадків. У 7 (11,6%) немовлят розгорталась клініка некротизуючого ентероколіту 2 та 3 стадії.

При обстеженні серцево–судинної системи привернуло увагу зниження як систолічного, так і діастолічного АТ: відповідно 63,17±1,64 мм рт.ст. та 34,42±1,23 мм рт.ст. (p<0,05). Відповідно зменшувався САТ до 44,00±1,20 мм рт.ст. (p<0,05). Хоча рівень САТ знаходився в межах допустимого для даного віку та терміну гестації, слід зазначити, що це досягнуто призначенням дофаміна в дозі 5 мкг/кг/хв. у 17 малюків з вадою, та у 25 в дозі 3 мкг/кг/хв. Систолічний АТ знижувався на 12,7%, діастолічний АТ - на 20,14 %, відносно показника групи порівняння. Пульсовий тиск не змінювався і складав ≥28,80 мм рт.ст., що вказувало на розвиток компенсаторно–пристосувальних змін в периферичному судинному руслі на тлі ВАП. ЧСС в групі дослідження та порівняння вірогідно не відрізнялась та відповідала віковій нормі.

Діастолічне "обкрадання" кровотоку сприяло розвитку гострої ниркової недостатності у новонароджених з ВАП. Достатній добовий діурез у малюків з ВАП в 48,67% забезпечувався призначенням фуросеміду. Темп діурезу 3,71±0,22 мл/кг/год. виявися меншим відносно групи контролю (p<0,05). Також ниркова недостатність характеризувалась підвищенням рівню креатиніну 154,15±4,12 мкмоль/л (p<0,05). Таким чином, перелічені симптоми є важливим предиктором ВАП у недоношених новонароджених.

Характерною рисою респіраторного статусу недоношених новонароджених з ВАП виступала різноманітність даних, отриманих при аускультації легень. Найчастіше виявляли наявність крепітації в нижніх ланках легень – 18 (30%) та над всією поверхнею – 11 (18,33%). На початок дослідження 53 (88%) новонароджених знаходились на штучній вентиляції легень (ШВЛ), 5 (8%) отримували підтримку за допомогою постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (N–CPAP). Малюки з вадою для адекватної оксигенації потребували ШВЛ зі збільшеною частотою апаратного дихання 41,56±1,22 за 1 хвилину (p<0,05). Також рівень SpO2 96,33%±0,36 % у малюків з ВАП досягнуто шляхом підвищення постійного тиску в кінці видиху (PEEP) до 4,44±0,15 см вод.ст., та середнього тиску в дихальних шляхах (Рmean) на рівні 8,98±0,16 см вод.ст. (p<0,05). Показник Рmean є результуючим параметром ШВЛ, тому зміну інших параметрів, яка приведе до зростання Рmean, вважаємо важливою ознакою впливу вади на респіраторний статус малюків.При аналізі рентгенограм грудної клітини у малюків з ВАП не отримано специфічних діагностичних ознак вади, хоча виявлено в 28 (30%) випадках кардіомегалію. Кардіо–торакальний індекс (КТІ) склав 0,49±0,02 (p<0,05).

При ехокардіографії в В– та М– режимах жодного разу не вдалося візуалізувати ВАП. При виявленні ВАП за допомогою кольорової допплерометрії, лише 11 (18,33%) новонароджених мали діаметр протоки ≤0,2 см, а 49 (81,67%) – більше 0,2 см, в середньому 0,36±0,01 см.

Оцінка стану системної гемодинаміки виявила наявність легеневої гіпертензії у малюків з ВАП, яка проявлялася підвищенням МРАР 28,89±0,41 мм рт.ст. (p<0,01). Підвищення тиску в системі легеневої артерії виявилось компенсаторним механізмом, який захищав новонароджених від набряку легень. Легенева гіпертензія приводила до збільшення поперекового розміру легеневої артерії до 7,25±0,26 мм (p<0,05). Вплив легеневої гіпертензії на розвиток гіпертрофії правих камер серця підтверджено наявністю прямої кореляційної залежності між МРАР та наступними показниками: поздовжнім розміром правого передсердя (ПП) (r=0,62, p<0,001); поперековим розміром ПП (r=0,63, p<0,001); поздовжнім розміром правого шлуночку (ПШ) (r=0,64, p<0,001); поперековим розміром ПШ (r=0,65, p<0,001). Розширення аорти у досліджуваних не відбувалось, але вірогідно змінювався поперековий розмір лівого передсердя у малюків з ВАП і сягав 8,78±0,29 мм (p<0,01). В середньому збільшення лівого передсердя склало 20,8%, відповідно в бік збільшення змінювалось співвідношення La/Ao до 1,32/1±0,03 (p<0,01). Особливості кардіомегалії, яка розвивалась у новонароджених з ВАП, полягали в розвитку гіпертрофії лівих та правих камер серця. Праві відділи збільшувались за рахунок дилятації камер. Поздовжній розмір ПП дорівнював 8,15±0,30 мм (p<0,05). Аналогічно збільшувався поперековий розмір ПШ до 8,04±0,26 мм (p<0,01). Гіпертрофія лівого шлуночку у новонароджених з ВАП відбувалась за рахунок як ділятації порожнин, так і шляхом потовщення міокарду. Товщина міокарду задньої стінки лівого шлуночку (ЗСЛШ) склала 5,13±0,17 мм (p<0,01), міжшлуночкової перетинки – 5,21±0,18 мм (p<0,01).

Характерні зміни систолічної функції ЛШ, які відбувались під впливом зростання залишкового об’єму крові на тлі ВАП, полягали в зростанні індексу КДР ЛШ до 13,48±0,52 см/м2  (p<0,05) та, відповідно, в збільшенні індексу КДО ЛШ 59,45±4,52 мл/м2 (p<0,01). Зростання КДР ЛШ відносно групи порівняння склало 17%. Значно скоріше та більше на 57% спостерігалося зростання КДО ЛШ від аналогічного показника групи порівняння. Хоча достовірного відхилення показників ІКСР ЛШ та ІКСО ЛШ не отримано, індекс УО ЛШ склав 48,24±3,86 мл/м2 (p<0,05), що в відсотковому відношенні склало 63,53% відносно малюків без вади. Не зважаючи на те, що ФВ ЛШ достовірно не зменшувалась, підвищення інших досліджених значень насосної функції ЛШ є ознакою застійної серцевої недостатності, що розвивається на тлі ВАП у недоношених новонароджених з критичною вагою. Також важливою особливістю виявилась можливість незрілого міокарда значно підвищувати УО ЛШ, що дозволяє компенсувати шунтування крові через ВАП при нормальній ЧСС.

Оцінка стану реґіонарної гемодинаміки виявила порушення в басейнах передньої мозкової та обох магістральних ниркових артерій. У малюків виявлено зростання в ПМА Vmax до 25,48±0,98 см/сек. (p<0,05), відповідно у ниркових судинах Vmax  склала: в ЛНА 22,02±1,0) см/сек. (p<0,05) та в ПНА 23,31±0,87 см/сек. (p<0,05). Поряд з вищезазначеними особливостями виявлено значне зниження діастолічної перфузії, що обумовлювало клінічні прояви діастолічного "обкрадання" у малюків з ВАП. В ПМА отримано показник Vmin 1,80±0,26 см/сек. (p<0,01), що було меншим на 51,71% в порівнянні з показником групи контролю. В ЛНА Vmin була на рівні 1,84±0,21 см/сек. (p<0,01), в ПНА дані Vmin дорівнювали 2,16±0,24 см/сек. (p<0,01). Дефіцит діастолічного ниркового кровотоку в відсотках від показників групи порівняння складав для ЛНА 37,84%, для ПНА – 35,71%. Таким чином виявлено порушення кровотоку, які обумовлюють розвиток гострої ниркової недостатності у недоношених малюків з ВАП. Додатковими та більш об’єктивним показниками, що вказували на порушення реґіонарного кровотоку, виявились підвищення індексів кровотоку в судинах. Так, в ПМА Ri  виявився 0,91 ±0,01 (p<0,05), а Рi – 1,95±0,07 (p<0,05). Підвищення Ri в ниркових судинах склало: в ПНАi – 0,91±0,01 (p<0,01) в ЛНА – 0,93±0,01 (p<0,05).

Дослідження кореляційних зв’язків виявило наявність помірної прямої залежності розміру ВАП з наступними показниками: La/Ao (r=0,37, p<0,01); La (r=0,45, p<0,01); ПП поздовжній (r=0,39, p<0,01); ПШ поперековий (r=0,38, p<0,01); ЗСЛШ (r=0,36, p<0,01); МШП (r=0,34, p<0,01); КТІ (r=0,31, p<0,05); МРАР (r=0,29, p<0,05). Зворотній кореляційний зв'язок отримано між розміром Боталової протоки та діастолічним АТ (r=-0,3, p<0,05). Вірогідних кореляційних залежностей з показниками реґіонарної гемодинаміки та систолічної функції ЛШ не отримано, тому при прийнятті рішення щодо ГЗ ВАП спиралися на комплексну оцінку вивчених параметрів.

При визначенні критеріїв ГЗ вади спиралися на дані порівняльного аналізу показників, отриманих у недоношених новонароджених з низькою вагою в підгрупі1, підгрупі 2 та групі порівняння. Артеріальна гіпотензія виявлена в обох підгрупах без вірогідної різниці між показниками, але слід зазначити, що це досягнуто призначенням дофаміну у 69% новонароджених підгрупи 2 в дозі 4 мкг/кг/хв.

Гостру ниркову недостатність діагностовано лише у малюків другої підгрупи, на що вказувала необхідність застосування сечогінних для забезпечення достатнього добового діурезу 3,51±0,34 мл/кг/год (p<0,05) при підвищеному рівні креатиніну 152,00±9,32 мкмоль/л відносно показника групи контролю. Порівняння респіраторного статусу малюків виявило достатній рівень оксигенації в обох підгрупах, але для забезпечення останнього у малюків підгрупи 2 застосовували більш жорсткі параметри ШВЛ, ніж в підгрупі 1, про що свідчив Рmean 8,85±0,19 см вод.ст. (p<0,01). На підставі вищевказаного, до основних критеріїв ГЗ ВАП віднесено потребу в проведенні ШВЛ недоношеним новонародженим з вадою, а також потребу в збільшенні показника Рmean ≥ 9см вод.ст.

Порівняння між підгрупами виявило, що в підгрупі 2 діаметр ВАП дорівнював 0,40±0,02 см (p<0,01). Легеневу гіпертензію на рівні 28,55±0,56 мм рт.ст. та 29,14±0,53 мм рт.ст. діагностовано в обох підгрупах з однаковою величиною (p<0,01). В підгрупі 2, проти підгрупи 1, вірогідно вищим виявися розмір La 9,41±0,47 см, (p<0,05) та співвідношення La/Ao 1,40/1±0,05 (p<0,05), що з'явилось підставою для віднесення цього показника до основних критеріїв ГЗ ВАП. Порівняння анатомічних розмірів правих камер серця між підгрупами виявило наявність різниці (p<0,05), але з урахуванням залежностей вищевказаних показників від МРАР та регургітації на клапані ЛА, при вирішенні питання про ГЗ ВАП їх не використовували. Порівняльний аналіз морфометричних параметрів та показників систолічної функції ЛШ малюків досліджуваних підгруп та групи контролю наданий в таблиці 1.

*Таблиця 1*

**Систолічна функція та морфометричні показники ЛШ малюків
підгруп 1 та 2 (М±m)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Досліджуваний показник | Група дослідження (n=60) | Групапорівняння(n=30) |
| Підгрупа 1(n=28) | Підгрупа 2(n=32) |
| КДР ЛШ, см | 1,40±0,06 | 1,57±0,07\*\* | 1,29±0,05 |
| Індекс КДР ЛШ, см/м2 | 13,82±0,81\* | 15,46±0,90\*\* | 11,76±0,50 |
| КСР ЛШ, см | 0,76±0,04 | 0,79±0,05 | 0,69±0,06 |
| Індекс КСР ЛШ, см/м2 | 7,54±0,52 | 7,12±0,45 | 6,28±0,50 |
| КДО ЛШ, мл | 5,71±0,63 | 7,57±0,86\*\* | 4,35±0,43 |
| Індекс КДО ЛШ, мл/м2 | 54,72±5,62\* | 72,91±8,06\*\* | 39,90±4,17 |
| КСО ЛШ, мл | 1,21±0,18 | 1,37±0,31 | 1,28±0,53 |
| Індекс КСО ЛШ, мл/м2 | 11,66±1,66 | 11,98±2,14 | 10,40±3,83 |
| УО ЛШ, мл | 4,50±0,54 | 6,20±0,65\*\*,**1** | 3,18±0,64 |
| Індекс УО ЛШ, мл/м2 | 43,06±5,13 | 60,93±7,40\*\*,**1** | 29,50±5,87 |
| ФВ ЛШ, % | 63,06±1,55\* | 68,13±1,86 | 67,41±1,42 |
| Товщина міокарда задньої стінки лівого шлуночку, мм | 4,53±0,19 | 5,18±0,26\*\*,**2** | 4,10±0,17 |
| Товщина міжшлуночкової перетинки, мм | 4,70±0,22 | 5,36±0,27\*\*,**2** | 4,20±0,15 |

Примітка: \*– p<0,05 – в порівнянні з показниками контрольної групи

 \*\*– p<0,01 – в порівнянні з показниками контрольної групи

 **1**– p<0,05 – в порівнянні з показниками підгрупи 1

Дослідження систолічної функції ЛШ малюків підгрупи 1 вказувало на відсутність вірогідного відхилення абсолютних показників в порівнянні з даними групи контролю. Лише показники ІКДР ЛШ, ІКДО ЛШ достовірно збільшувались в обох підгрупах. На підтвердження характеру компенсаторно–пристосувальних механізмів при недостатності кровообігу на тлі ВАП, в підгрупі 2 отримано вірогідне збільшення УО ЛШ - 6,20±0,65 мл, та ІУО ЛШ - 6,20±0,65 мл/м2, в порівнянні з підгрупою1 (p<0,05) та групою контролю (p<0,01). Показник ФВ ЛШ знаходився в межах норми в обох підгрупах. Ініційована вадою компенсаторна гіпертрофія міокарду супроводжувалась вірогідним збільшенням анатомічних розмірів ЛШ у недоношених новонароджених, яких віднесено до другої підгрупи. Таким чином, динамічне спостереження за змінами ІКДР ЛШ та ІКДО ЛШ дозволяє прогнозувати розвиток недостатності кровообігу у недоношених новонароджених з ВАП. Вищевказані критерії віднесені до основних діагностичних ГЗ вади. До додаткових ознак діагностики ГЗ ВАП віднесено динамічне збільшення анатомічних розмірів товщини стінок лівого шлуночку.

Оцінка мозкової гемодинаміки виявила вірогідне підвищення Vmax в ПМА - 28,08±1,34 см/сек. у малюків підгрупи 1 відносно другої підгрупи (p<0,01). Порівняльний аналіз вказував на декомпенсацію стану церебрального кровотоку в підгрупі 2. Про це свідчила вірогідно знижена Vmеаn - 10,79±0,78 см/сек. (p<0,05) та Vmin - 0,83±0,16 см/сек. (p<0,01) відносно показників підгрупи 1. Зниження діастолічного кровотоку у малюків підгрупи 2 складало 77,74%. До того ж виявлено достовірне збільшення індексів кровотокув ПМА у новонароджених підгрупи 2 відносно групи порівняння та підгрупи 1: ПМА–Ri - 0,96±0,01 (p<0,01); ПМА–Рi - 1,99±0,10 (p<0,01). Такий характер порушень у 3 (5%) випадках приводив до появи зворотного току крові в ПМА, що, безсумнівно, сприяло розвитку критичної церебральної ішемії.

Установлено, що порушення ниркової гемодинаміки у малюків в підгрупі
2 вказувало на зниження кровотоку під час діастоли. Показники підгрупи
2 склали: Vmax(ЛНА) – 19,60±1,24 см/сек. (p<0,05); Vmax(ПНА) – 21,23±1,13 см/сек. (p<0,05), що виявилось вірогідно нижче даних, отриманих в підгрупі 1. Крім того, були знижені, в порівнянні з підгрупою 1, показники середньої швидкості кровотоку: Vmеаn(ЛНА) – 9,96±0,84 см/сек. (p<0,05); Vmеаn(ПНА) – 9,89±0,75 см/сек. (p<0,05). Показники діастолічної швидкості кровотоку для лівої та правої ниркової артерії відповідно склали 1,16±0,19 см/сек. та 1,18±0,14 см/сек., проти даних підгрупи 1 (p<0,01). На тлі діастолічної гіпоперфузії встановлено збільшення Ri, який склав в ЛНА – 0,95±0,01, в ПНА – 0,94±0,01 (p<0,01). Вищевказане стало підставою віднести до основних критеріїв ГЗ ВАП наявність зворотного кровотоку хоча б у одній периферичній судині. До додаткових критеріїв віднесено зниження показника Vmin ≤ 3 см/сек. та підвищення Ri ≥ 0,94.

Аналіз отриманих даних дозволив розробити власні критерії діагностики ГЗ вади та критерії вибору способу лікування ВАП у недоношених з низькою вагою. На підставі об’єктивних критеріїв, отриманих в процесі дослідження, розроблено алгоритм діагностики та вибору методу лікування ВАП (рис. 1)

**Додаток А.**

**Недоношений новонароджений в терміні гестації ≤ 32 тижня. Постнатальний вік > 3 діб**

Ліво-праве шунтування через ВАП

*(Виключити дуктально залежні вади).*

Кольорова допплерехокардіографія.

Шунтування крові через ВАП відсутнє.

Динамічне спостереження. Допплерехокардіографія кожні 5 діб, або при появі шуму з боку серця (можлива реканалізація протоки).

**Обов'язкове подальше обстеження**

1. Вимірювання АТ та ЧСС.

2. Вимірювання SpO2

3. Дослідження рівню сечовини, креатинину, загального білірубіну.

4. Визначення рівню лейкоцитів та тромбоцитів в периферичній крові.

5. ДЕХОКГ з вимірюванням показників центральної гемодинаміки.

6. Доплерометрія кровотоку в ПМА.

7. Доплерометрія кровотоку в ЛНА та ПНА.

Зберігається шунтування крові через ВАП.

1. Постнатальний вік >7 діб.

2. Вік ≤ 7 діб, але є протипоказання до специфічної терапії.

1. Постнатальний вік ≤ 7 діб.

2. Відсутні протипоказання до специфічної терапії.

**Специфічне лікування**

Внутрішньовенний ібупрофен за схемою 10–5–5 мг/кг/добу.

Контроль за допомогою ДЕХОКГ на наступну добу після закінчення курсу.

Після перев'язки ВАП провести ДЕХОКГ в першу та третю добу, з метою виявлення ускладнень.

**Оперативне лікування**

*(При відсутності протипоказань).*

Немає ознак ГЗ ВАП

Основні критерії

**Основні критерії**

1. Потреба в ШВЛ, при показнику МАР ≥ 9см вод.ст.

2. МРАР ≥ 28мм рт.ст.

3. Показник співвідношення ліве передсердя/аорта ≥ 1,4.

4. Показник ІКДР ЛШ ≥ 15см/м2.

5. Показник ІКДО ЛШ ≥ 60мл/м2

6. Наявність зворотного кровотоку в басейні хоча б у одній з периферичних судин (ПМА, ЛМА, ПНА).

**Почати всім новонародженим комплекс консервативної терапії**

1. Обмеження добової потреби в рідині до 120 мл/кг.

2. Фуросемід 0,5–1 мг/кг/добу.

3. Збільшити вологість в інкубаторі до 65–70%.

4. Допамін 3 мкг/кг/хв.

5. Зменшити відсоток кисню в подаваної суміші для збільшення легеневого судинного опору, але при збереженні достатньої оксигенації крові.

**Додаткові критерії**

1. Зниження діурезу ≤ 1мл/кг/год.

2. Анурія та набряк легень.

3. Креатинин ≥ 150 мкмоль/л.

4. Діаметр ВАП ≥ 0,2 см.

5. Розмір ЗСЛШ ≥ 5,0 мм.

6. Розмір товщини МШП ≥ 5,0 мм.

7. Зниження (Vmin) в ПМА, ЛНА, ПНА ≤ 3 см/сек.

8. Підвищення (Ri) в ПМА, ЛНА, ПНА) ≥ 0,94.

9. Зниження толерантності до їжі.

**Визначення критеріїв ГЗ ВАП (кожні 5 діб)**

Постнатальний вік > 7 діб

При наявності протипоказань до хирургічного лікування:

1.Нестабільність гемодинаміки, шок;

2.Коагулопатія, гіпокоагуляція;

3.Септичний шок;

4.Дихальна недостатність 3ступеню;

5.Тромбоцитопенія ≤ 50×109 в 1 літрі.

**Вважати ВАП гемодинамічно значимим при** наяві трьох основних і хоча б одного додаткового критерію

Рис.4.3.Алгоритм діагностики та вибору тактики лікування ВАП у недоношених новонароджених з критичною вагою

Дослідження дозволило визначити абсолютні та відносні показання для оперативної корекції вади, які доповнюють існуючі традиційні підходи до хірургічного лікування ВАП у недоношених новонароджених з низькою та критичною вагою (А.В. Мостовой А.В., 2006, та Дж.Клоерті, 2010).

Лікування малюків з ВАП розпочинали одразу після встановлення діагнозу та комплексного обстеження, проведеного згідно з розробленим алгоритмом діагностики та лікування вади. Застосовували терміни: результат добрий, результат задовільний та незадовільний результат лікування. Добрим вважали результат терапії поза залежністю від засобу, який приводив до припинення шунтування крові через ВАП. Задовільним – при якому зберігалося шунтування крові через ВАП, але відбувалось зменшення клінічних, лабораторних та інструментальних проявів вади. Незадовільний – супроводжувався збереженням ліво–правого шунтування крові через Боталову протоку та прогресуючими ознаками недостатності кровообігу.

Аналіз результатів лікування вади свідчив про високу ефективність розробленої схеми діагностики та лікування ВАП – добрих результатів досягнуто в 37 випадках (61,67%). Найбільш ефективною виявилась хірургічна корекція вади – 19 (100%), другою – специфічна медикаментозна терапія – 12 (60%), третьою – консервативна терапія, 6 випадків (28,57%) (кількість добрих результатів). За результатами дослідження в лікуванні ГЗ ВАП найбільш ефективним методом виявилась хірургічна корекція ГЗ ВАП – 59,38% добрих результатів в підгрупі 2. Сумнівною є ефективність специфічної терапії ібупрофеном у пацієнтів підгрупи 2, яка склала 6,25%. Застосування ізольованої консервативної терапії при ГЗ ваді виявилось малоефективним. Згідно отриманих результатів, останні два методи у пацієнтів підгрупи 2 були неефективні в 88,24%, а у малюків без ознак ГЗ вади лише у 11,76% (p<0,01), тому їх необхідно використовувати у малюків з ознаками ліво–правого шунтування через ВАП, які не мають проявів недостатності кровообігу.

Динаміку клінічних та інструментальних показників після закриття ВАП досліджено у 37 новонароджених. Особливості полягали у підвищенні АТ у малюків вже на 3 добу після лікування – САТ 54,75±1,92 мм рт.ст. (p<0,05), така тенденція зберігалась до 7 доби – САТ 56,86±1,18 мм рт.ст. (p<0,05). В групі з
37 малюків у 7 (18,92%) з них перші три доби артеріальна гіпотензія носила стійкий характер, що потребувало призначення дофаміну в дозі 10 мкг/кг/хв. Після пристосування ЛШ до збільшеного післянавантаження показники АТ нормалізувались, що дозволило відмінити підтримку дофаміном на 7 добу.

Закриття ВАП сприяло корекції гострого ураження нирок. При достатньому рівні добового діурезу – 4,38±0,25 мл/кг/год., на третю добу зберігалось вірогідне підвищення рівня креатиніну у досліджуваних дітей – 154,44±10,97 мкмоль/л (p<0,05). Але на 7 добу рівень креатиніну дорівнював показнику групи порівняння – 123,21±6,99 мкмоль/л, при добовому діурезі 4,64±0,20 мл/кг/год. При цьому потреба в призначенні фуросеміду зменшена на 68%.

З 37 досліджуваних з добрим результатом лікування до початку терапії на тригерній ШВЛ знаходились 35 (94,59%) малюків та 2 (5,41%) – на N–CPAP. Вплив лікування за розробленою схемою сприяв тому, що на 3 добу на інвазивній вентиляції легень залишились 23 (62,16%) малюка, а 14 (37,84%) потребували підтримки N–CPAP. На 7 добу ШВЛ потребувало лише 19 (51,35%) досліджуваних, N–CPAP – 10 (27,03%) та на спонтанне дихання в кисневий намет було переведено 8 (21,62%) малюків. Якщо після закриття ВАП малюки потребували ШВЛ, то зменшення параметрів вдалося досягти лише на 7 добу, на що вказувало достовірне зменшення Рmean, він склав 6,58±0,83 см вод.ст. (p<0,05). Така динаміка параметрів ШВЛ, під впливом лікування ВАП, ще раз підтверджує діагностичну важливість рівня Рmean при прийнятті рішення щодо ГЗ вади.

Аналіз ехокардіографічних досліджень після закриття ВАП виявив поступове відновлення практично всіх показників центральної гемодинаміки. Показник МРАР у досліджуваних 25,41±0,44 мм рт.ст. дорівнював показнику групи контролю лише на 7 добу, а на третю залишався вірогідно збільшеним -26,43±0,42 мм рт.ст. (p<0,05). Поряд з поступовим зменшенням тиску в ЛА, морфометричні показники правих камер серця залишались на 3 та на 7 добу вищими за показники групи порівняння. Закриття ВАП не сприяло швидкій нормалізації розміру лівого передсердя. Якщо до початку лікування камера ЛП була збільшена на 20,8%, то на 3 добу після корекції вади на 17,06%, на 7 добу –12,79%. Попри наявність доброго результату лікування, протягом тижня зберігалась гіпертрофія ЛШ. На це вказувала товщина ЗСЛШ, яка залишалася вірогідно збільшеною відносно показника групи порівняння. На 3 добу показник склав 5,10±0,22 мм, на 7 – 5,10±0,28 мм (p<0,01). Аналогічні дані отримані при вивченні динаміки товщини МШП. Відсутність швидкого регресу гіпертрофії камер серця ми пояснюємо анатомо – фізіологічними особливостями міокарда недоношених новонароджених, які обумовлені більш низькою еластичністю волокон міокарда.

При дослідженні систолічної функції ЛШ привернуло увагу зменшення показників КДР ЛШ, КДО ЛШ та відповідних індексів у малюків з пролікованою вадою. Так, вже через тиждень після закриття ВАП показники насосної функції серця дорівнювали показникам групи контролю. Таким чином, помірна легенева гіпертензія, що зберігається після закриття ВАП, може бути приводом до призначення вазодилатуючих засобів для запобігання легенево-гіпертензивних кризів та підтримки нормального вентиляційно-перфузійного співвідношення в легенях, а повільна нормалізація показників скорочувальної функції лівого шлуночку – приводом для застосування дофаміну.

На відміну від показників скорочувальної функції лівого шлуночку, показники периферичної гемодинаміки відновлювались швидше: вже на 3 добу відмічено нормалізацію діастолічного кровотоку в ПМА та обох ниркових артеріях та, відповідно, нормалізацію індексів резистентності судин.

Насамкінець, слід відзначити, що проведене дослідження дозволило виявити клінічні ознаки ВАП та особливості зміни центральної та периферичної гемодинаміки у недоношених новонароджених з критичною вагою до- та після лікування. Розроблений алгоритм діагностики та вибору способу лікування ВАП дозволив досягти в 61,67% випадках закриття Боталової протоки та досягти підвищення кількості закриття ВАП на 16,67% у малюків з низькою та дуже низькою вагою, в порівнянні з традиційним підходом до вибору способу лікування вади (p<0,05). Також закриття ВАП супроводжувалось зменшенням потреби в інвазивній респіраторній підтримці недоношених новонароджених з критичною вагою.

**ВИСНОВКИ**

Результатом дисертаційної роботи стало теоретичне обґрунтування та вирішення актуальної наукової проблеми – поліпшення результатів інтенсивної терапії недоношених новонароджених з низькою та критичною вагою шляхом удосконалення діагностики та визначення способу лікування функціонуючої артеріальної протоки.

1. Особливості системної гемодинаміки у недоношених новонароджених з критичною вагою на тлі відкритої артеріальної протоки полягають в розвитку помірної легеневої гіпертензії – МРАР дорівнює 28,55±0,56 мм рт. ст. (p<0,01). Вада сприяє розвитку систолічної дисфункції ЛШ у 100% малюків, яка підтверджується збільшенням індексу КДР ЛШ (p<0,05), індексу КДО ЛШ (p<0,01) та індексу УО ЛШ (p<0,05). Застійна серцева недостатність супроводжується порушенням мозкової та ниркової гемодинаміки у 53% новонароджених з ВАП. Порушення кровотоку однотипні, полягають в зниженні діастолічного кровотоку в ПМА на 51,7%, в ЛНА – на 37,84% та в ПНА – на 35,71%, при (p<0,01). Такі розлади гемодинаміки сприяють підвищенню індексів резистентності ≥0,9 в магістральних судинах відповідних органів (p<0,05).

2. Гемодинамічно значимою ВАП у новонароджених з низькою вагою слід вважати таку ваду, яка незалежно від постнатального віку, спричиняє застійну серцеву недостатність, на тлі якої виникає потреба в інвазивній респіраторній підтримці з Рmean ≥ 9 см вод. ст. (p<0,05), зниження погодинного діурезу ≤ 1мл/кг/год (p<0,05), розвивається анурія або набряк легень, діагностовано ретроградний кровоток в басейні хоча б в одній з периферичних судин (ПМА, ЛНА, ПНА). Ознакою ГЗ ВАП є прогресуюча гіпертрофія лівого шлуночку – ЗСЛШ та МШП ≥ 5 мм (p<0,01).

3. ГЗ вада розвивається лише у половини недоношених новонароджених з діаметром Боталової протоки >2мм, про що свідчить діаметр ВАП 0,32±0,02 см у 47% малюків без ознак недостатності кровообігу та 0,40±0,02 см у 53% новонароджених з недостатністю кровообігу. Розмір ВАП та показники систолічної функції ЛШ не мають вірогідних кореляційних зв’язків. Між діаметром ВАП та показниками периферичного кровотоку існують помірні зворотні лінійні залежності (p<0,05). Виходячи з цього, прогноз розвитку та визначення гемодинамічно значимої вади не повинні спиратись лише на вимірювання розміру ВАП.

4. Закриття ВАП супроводжується усуненням артеріальної гіпотензії (p<0,05). Відновлення систолічної функції ЛШ відбувається динамічно протягом тижня, що відображає компенсаторно – пристосувальні механізми міокарда. Поряд з цим, протягом семи днів зберігається компенсаторна гіпертрофія лівих камер серця (p<0,01). Легенева гіпертензія зменшується лише на сьому добу, МРАР дорівнює 25,41±0,44 мм рт. ст. проти 28,55±0,56 мм рт. ст. до лікування (p<0,01). Мозковий та нирковий кровоток відновлюються одразу після закриття ВАП, що супроводжується зниженням індексів резистентності у відповідних судинах ≤ 0,9 (p<0,01).

5. Терапія вади внутрішньовенним ібупрофеном у пацієнтів з гемодинамічно значимим шунтуванням крові через Боталову протоку ефективна лише в 6,25%, проти 35,71% малюків без ознак недостатності кровообігу (p<0,01). Ізольована консервативна терапія ефективна у 21,43% новонароджених, на відміну від малюків з ГЗ вадою, де цей спосіб виявився неефективним (p<0,01). Хірургічне лікування ефективне в 100% випадків, тому цей метод доцільно застосовувати у всіх випадках ГЗ ВАП при відсутності протипоказань. Терапію ВАП внутрішньовенним ібупрофеном або ізольовану консервативну терапію слід використовувати у малюків без ознак ГЗ ВАП.

6. Застосування розробленого алгоритму діагностики та лікування ВАП у недоношених новонароджених з низькою та дуже низькою вагою дозволило досягти корекції вади у 61,67%, що на 16,67% (p<0,05) більше в порівнянні з використанням традиційних підходів до лікування ВАП. Діагностика та лікування вади за розробленою схемою дозволили досягти зменшення потреби в інвазивній респіраторній підтримці через три доби на 32,34%, через сім діб - на 43,24%.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Всім недоношеним новонародженим з низькою та дуже низькою вагою необхідно обов’язково проводити кольорову доплерометрію на 3 добу життя з метою виявлення ВАП. Водночас з візуалізацією шунтування крові зліва–направо через Боталову протоку необхідно провести вимірювання показників центральної та периферичної гемодинаміки, з подальшим динамічним спостереженням за їх змінами на тлі ВАП.

2. В практичній діяльності доцільно користуватись розробленим алгоритмом визначення тактики діагностики та лікування ВАП у недоношених новонароджених.

3. Якщо у малюків встановлено діагноз ГЗ вади, її слід вважати критичною та застосовувати метод лікування, який гарантовано припинить ліво–правий шунт. Тобто, після 7 доби життя у новонароджених з критичною вагою та ГЗ ВАП слід застосовувати оперативне лікування. До 7 доби життя можливе проведення специфічної терапії при відсутності протипоказань.

4. Ізольовану консервативну терапію слід застосовувати у всіх випадках ВАП, в поєднанні з іншими засобами терапії вади. Даний вид лікування можливо застосовувати як єдиний при наявності протипоказань до оперативного лікування та специфічної терапії.

5. Вимірювання центральної та периферичної гемодинаміки доцільно використовувати після проведеного лікування з метою оцінки результатів терапії. Протягом перших трьох діб після закриття ГЗ ВАП доцільно застосовування дофаміну в дозі 5 мкг/кг/хв., з метою підтримки систолічної функції лівого шлуночку.

**ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Анікін І. О. Відкрита артеріальна протока у недоношених новонароджених з критичною вагою. Сучасний погляд на проблему / І. О. Анікін, В. І. Снісарь // Запорізький медичний журнал. – 2011. – №6. – С. 76–81. *Здобувачем особисто проведено розширений літературний огляд, написані основні розділи.*
2. Анікін І. О. Особливості периферичної та системної гемодинаміки у недоношених з критичною вагою на тлі відкритої артеріальної протоки /
І. О. Анікін, В. І. Снісарь // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2011. – №2 (Д). – С. 15 – 17. *Дисертантом особисто виконано літературний огляд, статистичну обробку матеріалів, написані розділи статті. Особисто повідомив результати роботи на конференції.*
3. Анікін І. О. Стан ниркової та системної гемодинаміки у недоношених з функціонуючою артеріальною протокою / І. О. Анікін, В. І. Снісарь // Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии: сборник материалов конференций. – 2011. – №6.– С. 14–15. *Дисертантом особисто виконано статистичну обробку матеріалів, написані розділи тез. Особисто повідомив результати роботи на конференції.*
4. Анікін І. О. Визначення показань до лікування відкритої артеріальної протоки у недоношених з критичною вагою / І. О. Анікін, В. І. Снісарь // Запорізький медичний журнал. – 2012. – №3(72). – С. 36 – 40. *Дисертантом особисто виконано літературний огляд, статистичну обробку матеріалів, написані розділи статті.*
5. Анікін І. О. Зміни системної та периферичної гемодинаміки після усунення шунтування крові через відкриту артеріальну протоку у недоношених з критичною вагою / І. О. Анікін, В. І. Снісарь // Патологія. – 2012. – №2(25). –
С. 59 – 62. *Здобувачем особисто визначена мета наукової роботи, набраний клінічний матеріал, написані основні розділи роботи.*
6. Анікін І. О. Зміни системної та периферичної гемодинаміки під впливом лікування відкритої артеріальної протоки у недоношених з критичною вагою / І. О. Анікін, В. І. Снісарь // Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии: сборник материалов конференций. – 2012. – №8.– С. 7–8. *Дисертантом особисто виконано літературний огляд, статистичну обробку матеріалів, написані розділи тез. Особисто повідомив результати роботи на конференції.*
7. Анікін І. О. Визначення критеріїв гемодинамічної значимості відкритої артеріальної протоки у передчасно народжених дітей з критичною вагою /
І. О. Анікін, В. І. Снісарь // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – №1 (Д). – С. 9–13. *Здобувачем особисто визначена мета наукової роботи, набраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка матеріалів, написані основні розділи роботи.*
8. Снісарь В. І. Ефективність способів лікування відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених з низькою вагою / В. І. Снісарь,
І. О. Анікін // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – №2 (Д). – С. 454–457. *Дисертантом особисто виконано літературний огляд, статистичну обробку матеріалів, написані розділи статті.*
9. Патент на корисну модель № 68556 Україна. МПК7: А61В 5/00.Спосіб визначення тактики лікування відкритої артеріальної протоки у недоношених з критичною вагою / Анікін І. О., Снісарь В. І., Борисенко Т. В.; Заявник та патентовласник ЗДМУ.– № 201112034; заявл. 13.10.11; опубл. 26.03.12,
Бюл. № 6. *Здобувачем особисто визначено дизайн корисної моделі, сформульовано основні положення, написані основні розділи роботи.*

**АНОТАЦІЯ**

Анікін І.О. Оптимізація інтенсивної терапії функціонуючого артеріального протоку у недоношених з критичною вагою. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія. – ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", Дніпропетровськ, 2013.

Дисертація присвячена вивченню особливостей перебігу синдрому відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених з низькою та дуже низькою вагою, а також удосконаленню засобів інтенсивної терапії при гемодинамічно значимій ваді. Досліджено особливості респіраторного статусу, який змінювався під впливом вади. Виявлено симптоми пригнічення ЦНС у 61,67% малюків, зниження толерантності до їжі у 28,33% та гостру ниркову недостатність у 51,67% новонароджених, які пов’язані з досліджуваним синдромом.

Вивчено особливості стану центральної, мозкової, ниркової гемодинаміки у недоношених новонароджених з критичною вагою на тлі відкритої артеріальної протоки. Встановлено закономірність та характер вищевказаних розладів.

Проведено кореляційний аналіз ступеня залежності досліджених показників гемодинаміки від ліво–правого шунтування через артеріальну протоку. Зіставлення клініко–лабораторних характеристик органних дисфункцій з допплерометричними показниками, які отримані при обстеженні серцево–судинної системи малюків з ВАП, дозволило обґрунтувати нові предиктори гемодинамічної значимості вади, а також розробити сучасні принципи діагностики та інтенсивної терапії захворювання. На підставі дослідження визначені основні та додаткові критерії гемодинамічної значимості вади.

З урахуванням кореляційних зв’язків, використовуючи критерії гемодинамічної значимості вади, було розроблено алгоритм діагностики та лікування відкритої артеріальної протоки у недоношених малюків. Використання розробленого алгоритму дозволило досягнути корекції вади у 61,67% випадків. Вивчено закономірності відновлення респіраторного статусу, центральної та реґіонарної гемодинаміки, які відбувалися після припинення шунтування крові через відкриту артеріальну протоку.

Ключові слова:новонароджені з критичною вагою, відкрита артеріальна протока, показники гемодинаміки, інтенсивна терапія.

**АННОТАЦИЯ**

Аникин И.А. Оптимизация интенсивной терапии функционирующего артериального протока у недоношенных с критическим весом. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.30 – анестезиология и интенсивная терапия. – ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины", Днепропетровск, 2013.

Диссертация посвящена изучению особенностей течения синдрома открытого артериального протока у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой, а также совершенствованию методов интенсивной терапии при гемодинамически значимом пороке. В работе рассмотрены и проанализированы результаты обследования и лечения 60 недоношенных новорождённых с синдромом открытого артериального протока, который был диагностирован после 3 суток жизни. Исследовались младенцы, рождённые в сроке гестации от 24 до 32 недель. Группу сравнения составили 30 новорождённых, репрезентативных по полу и сроку гестации, без исследуемого порока.

Изучены особенности респираторного статуса, который менялся под влиянием порока. 88% процентов новорождённых требовали проведения инвазивной вентиляции лёгких, потребность в которой уменьшалась после проведенной терапии. Выявлены симптомы угнетения ЦНС у 61,67% детей, снижение толерантности к пище в 28,33% и острая почечная недостаточность у 51,67% новорожденных, которые связаны с исследуемым синдромом.

Изучены особенности состояния центральной, мозговой, почечной гемодинамики у недоношенных новорожденных с критической массой на фоне открытого артериального протока. Изменения центральной гемодинамики характеризовались увеличением индексов показателей диастолической функции левого желудочка, а также умеренной лёгочной гипертензией. Выявленные изменения регионарного кровотока протекали однотипно и характеризовались значительным снижением скорости диастолического кровотока и повышением индекса резистентности. Проведен корреляционный анализ степени зависимости исследованных показателей гемодинамики от лево-правого шунтирования через артериальный проток. Полученные связи оказались умеренными, что указало на недостаточную информативность показателя диаметра Боталлова протока при выборе способа лечения. Сопоставление клинико-лабораторных характеристик органных дисфункций с допплерометрическими показателями, полученными при обследовании сердечно-сосудистой системы детей с пороком, позволило обосновать новые предикторы гемодинамической значимости порока, а также разработать оригинальные принципы диагностики и интенсивной терапии заболевания.

В результате проведенного исследования определены основные и дополнительные критерии гемодинамической значимости Боталлова протока.

С учетом корреляционных связей, используя критерии гемодинамической значимости открытого артериального протока, разработан алгоритм диагностики и лечения порока у недоношенных детей. Лечение новорожденных, которое проводилось с использованием разработанного алгоритма, позволило достичь коррекции порока в 61,67% случаев. В равной пропорции были проведены изолированная консервативная терапия, специфическая терапия с применением внутривенного ибупрофена и хирургическое лечение. Оценена эффективность каждого из вышеперечисленных способов коррекции порока, определены абсолютные показания к хирургическому лечению Боталлова протока. Выявлена эффективность внутривенного ибупрофена лишь при раннем использовании (до 7 суток жизни), а также выявлена необходимость проведения изолированной консервативной терапии у всех младенцев с пороком вплоть до его коррекции.

Изучены закономерности восстановления респираторного статуса, центральной и регионарной гемодинамики после прекращения шунтирования крови через открытый артериальный проток. Коррекция порока сопровождалась снижением необходимости в проведении ИВЛ на 3 день в 1,5 раза, на 7 день –практически в 2 раза. Установлено, что после закрытия Боталлова протока на протяжении недели сохраняется умеренная легочная гипертензия, также сохраняются признаки гипертрофии правых и левых камер сердца. Установлено, что показатели регионарной гемодинамики восстанавливаются уже на 3 день после устранения шунтирования крови через артериальный проток.

Разработанный алгоритм позволил на 16,67% увеличить количество успешных результатов лечения порока, по сравнению с использованием общепринятых критериев выбора способа терапии открытого артериального протока.

Ключевые слова: новорождённые с критическим весом, открытый артериальный проток, показатели гемодинамики, интенсивная терапия.

**SUMMARY**

Anikin I.A. Optimization of intensive care of preterm infants with critical weight associated with patent ductus arteriosus - Manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences, specialty 14.01.30– anesthesiology and intensive care. - State Establishment “Dnеpropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine”, Dnepropetrovsk, 2013.

The research devotes to characteristics of patent ductus arteriosus syndrome in preterm infants with low and very low birth weight, and improvement of intensive therapy of anomalies which are hemodynamically significant. The features of respiratory status which changed under the influence of defect were investigated. Symptoms of CNS depression were found in 61.67% of infants, reduced tolerance to food - in 28.33% and acute renal failure - in 51.67% of newborns with syndrome which was investigated.

The peculiarities of central, cerebral, and renal hemodynamics status in preterm infants with critical weight associated with patent ductus arteriosus were studied. Regularity and nature of above-mentioned disorders were defined.

Correlation analysis of the dependence degree of the studied hemodynamic parameters on left-right shunt through the ductus arteriosus was performed. This correlation appeared to be moderate.

After comparison of clinical and laboratory parameters of internal’s dysfunction to the Doppler findings after PDA infants examination it is possible to ground new predictors of hemodynamic significance of defects, and to develop modern principles of diagnostics and intensive therapy of this pathology. On the basis of research results basic and supplementary criteria of hemodynamic significance of defect were determined.

The algorithm of diagnostics and treatment of preterm infants with PDA was worked up taking into consideration the correlation and using criteria of hemodynamic significance of defect. The correction of defect in 61.67% cases was reached owing to this algorithm. The regularity of reconstruction of respiratory status and central and peripheral hemodynamic after arrest of PDA blood shunting was studied.

Keywords: premature infants, patent ductus arteriosus, hemodynamic parameters, blood circulation insufficiency, intravenous ibuprofen

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| ВАП | – відкрита артеріальна протока |
| ГЗ | – гемодинамічна значимість |
| ЗСЛШ | – задня стінка лівого шлуночку |
| КДО | – кінцевий діастолічний об'єм  |
| КСО | – кінцевий систолічний об'єм |
| КДР | – кінцевий діастолічний розмір |
| КСР | – кінцевий систолічний розмір |
| КШК | – кишково–шлункова кровотеча |
| ЛНА | – ліва ниркова артерія |
| ЛШ | – лівий шлуночок |
| МШП | – міжшлуночкова перетинка |
| ПМА | – права ниркова артерія |
| ПП | – праве передсердя |
| ПШ | – правий шлуночок |
| МРАР | – середній тиск в легеневій артерії |
| NCPAP | – спонтанне дихання с позитивним тиском через назальні канюлі |
| Рi  | – пульсовий індекс |
| Ri | – індекс резистентності |
| V | – швидкість кровотоку в судині |