

Н О В О С Т И

Стоит подождать?

Эффективность выжидательной тактики при открытом артериальном протоке (ОАП) у глубоко недоношенных детей **не уступала** раннему лечению ибупрофеном в отношении комбинированных первичных исходов, таких как некротизирующий энтероколит (НЭК), бронхолёгочная дисплазия (БЛД) или смерть. Об этом сообщили авторы многоцентрового исследования с участием 273 младенцев со средним гестационным сроком **26 нед** и средним весом при рождении **845 г**¹.

Считается, что ОАП связан с БЛД, внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК), ретинопатией недоношенных (РН), НЭК, при этом надёжных доказательств такой связи **не существует**. Ингибиторы циклооксигеназы, такие как ибупрофен и парацетамол, способствуют закрытию ОАП у недоношенных^{2,3}, при этом фармакологический подход дискутабелен и **не имеет чётких рекомендаций** по схемам и дозам⁴.

[Исследования демонстрируют, что раннее целенаправленное назначение ибупрофена индуцирует заращение ОАП, но не оказывает положительного влияния на исходы — частоту БЛД или смертности.]

Метаанализы исследований демонстрируют, что препараты индуцируют заращение ОАП, но **не оказывают положительного влияния** на клинические исходы^{5,6}. В частности, раннее целенаправленное назначение ибупрофена недоношенным **не снижало** частоту БЛД или смертности⁷.

Хотя теоретически закрытие ОАП должно сокращать частоту БЛД, есть данные, что раннее применение ибупрофена связано с **более высоким риском** этого заболевания⁸, однако есть и работы, где такое увеличение не продемонстрировано⁹. При этом исследования *in vitro* и *in vivo* заставляют предполагать, что препарат может ингибировать ангиогенез¹⁰ и снижает концентрации **факторов роста сосудов** у недоношенных¹¹, а это важный механизм в патогенезе БЛД.

Отсутствие подтверждений связи ОАП с неблагоприятными исходами в сочетании с потенциальными **побочными эффектами** лекарств заставляет прибегать к выжидательному лечению

ОАП¹². Хотя есть работы, где отсутствие вмешательства **не уступало** позднему лечению ибупрофеном в отношении БЛД или смертности¹³, неинтервенционный подход, как и фармакологический, остаётся противоречивым¹⁴.

В предыдущих исследованиях по сопоставлению выжидательного и фармакологического подходов в группе невмешательства разрешалось ограничение жидкости, **использование диуретиков** и изменение настроек вентиляции, направленных на ОАП^{7,13}. В отличие от них в текущей работе присутствовала **настоящая контрольная группа** без лечения, что позволило провести более чёткое сравнение результатов.

Детей с эхокардиографически подтверждённым ОАП диаметром более 1,5 мм с шунтированием слева направо случайным образом распределили в две группы — одну для **выжидательной тактики** (n=136), вторую для раннего начала лечения ибупрофеном (n=137). Составной первичный результат исследования включал НЭК (стадия IIa по Беллу или выше), БЛД от умеренной до тяжёлой степени или **смерть до 36-й недели** постконцептуального возраста.

В группе выжидательной тактики **событие первичного исхода** (НЭК, БЛД или смерть) произошло у 63 из 136 младенцев (46,3%), а в группе раннего приёма ибупрофена — у 87 из

[Ежегодно в мире 15 млн детей рождаются преждевременно. У 6% младенцев с очень низкой массой тела при рождении развивается церебральный паралич, у 25–44% — когнитивные или поведенческие нарушения. Крайняя недоношенность связана с повреждениями головного мозга, ВЖК, НЭК и БЛД.]



© KarthoLund / Коллекция/Stock

137 (63,5%): абсолютная разница рисков (АР) $-17,2\%$; односторонний доверительный интервал (ДИ) 95% $-7,4$; $p < 0,001$.

НЭК возник у 24 детей (17,6%) в первой и у 21 ребёнка (15,3%) во второй группе (АР 2,3%; 95% двусторонний ДИ от $-6,5$ до 11,1). Соответственно, у 39 (33,3%) и у 57 (50,9%) пациентов зафиксировали БЛД (АР $-17,6\%$; 95% двусторонний ДИ от $-30,2$ до $-5,0$). **Смерть** наступила у 19 (14,0%) и у 25 (18,2%) детей в группах (АР $-4,3\%$; 95% двусторонний ДИ от $-13,0$ до 4,4). Частота других неблагоприятных исходов была **одинаковой** в обеих группах.

Таким образом, авторы сделали вывод, что **выжидательная тактика** лечения ОАП у глубоконедоношенных детей **не уступала** раннему лечению ибупрофеном в отношении НЭК, БЛД или смерти до 36-й недели постконцептуального возраста.

Коварные тромбоциты

Недоношенные младенцы, которым **переливали тромбоциты** с момента снижения их уровня в крови ребёнка до $50 \times 10^9 / \text{л}$, имели худшие исходы, чем те, кому трансфузию назначали при уменьшении их количества до $25 \times 10^9 / \text{л}$. В первой группе исследователи наблюдали **повышенную частоту**

смертности или крупных кровотечений через 28 дней после введения препарата, а также более высокий уровень БЛД, смертности или неблагоприятных последствий для нервной системы в скорректированном **возрасте 2 года**¹⁵.

Ежегодно в мире 15 млн детей рождаются преждевременно¹⁶. Более чем у 6% новорождённых с очень низкой массой тела при рождении развивается **церебральный паралич**, а у 25–44% наблюдают когнитивные или поведенческие нарушения¹⁷. Крайняя недоношенность связана с повреждениями головного мозга, ВЖК, НЭК и БЛД. Все эти осложнения — важная **причина смертности** в первые месяцы жизни¹⁸ и предиктор нарушений нервного развития в дальнейшем¹⁹.

Обеспокоенность клиницистов по поводу **возможных гемморрагий** побуждает врачей назначать переливание тромбоцитов младенцам с уровнем этих форменных элементов в крови ниже $50 \times 10^9 / \text{л}$. Дети с НЭК и сепсисом часто имеют такие цифры и получают препараты крови чаще других категорий новорождённых. При этом **нет доказательств** того, что трансфузии предотвращают кровотечение, но существуют **опасения** по поводу их потенциального вреда, подтверждённые результатами наблюдательных исследований²⁰.

Механизмы негативных последствий трансфузий неизвестны, однако высока вероятность, что они **воздействуют на гемодинамику**, иммунитет, гемостаз или ангиогенез^{21,22}.

Переливание тромбоцитов может иметь провоспалительные эффекты, потенциально **ухудшая долгосрочные результаты**²³ и усугубляя осложнения недоношенности, включая РН, ВЖК, НЭК и БЛД²⁴.

Текущая работа стала **продолжением исследования PlaNeT-2/MATISSE** (тромбоциты для неонатальной трансфузии-2/управление тромбоцитопенией в специальной подгруппе). Оно проходило с 2017 по 2020 год в 43 отделениях интенсивной терапии новорождённых 2–4-го уровней в Великобритании, Нидерландах и Ирландии. В испытании участвовали **660 детей**, родившихся на сроке беременности менее 34 нед с количеством тромбоцитов менее $50 \times 10^9 / \text{л}$.

Тогда исследователи обнаружили, что у тех, кому тромбоциты переливали начиная с уровня в крови $50 \times 10^9 / \text{л}$, был значительно более высокий уровень смертности или крупных кровотечений в течение 28 дней по сравнению с получавшими трансфузию при пороговом значении $25 \times 10^9 / \text{л}$ ²⁵. Причём этот риск присутствовал независимо от исходной вероятности кровотечения или смерти²⁶.

Информации исключительно о **краткосрочных результатах** недостаточно для оценки общих преимуществ и рисков неонатальных вмешательств, потенциально влияющих на дальнейшее развитие, таких как переливание тромбоцитов. По этой причине было запланировано продолжение исследования — наблюдение за участниками PlaNeT-2/MATISSE с оценкой частоты исходов **в скорректированном возрасте 2 лет**. В качестве первичных событий были приняты **смерть или нарушение нервно-психического развития** — задержка, церебральный паралич, судорожное расстройство, глубокая потеря слуха или зрения.

Последующее наблюдение было доступно для 601 из 653 (92%) участников, отвечающих критериям участия. Из 296 младенцев, отнесённых к группе с более высоким порогом для транс-

[У тех, кому тромбоциты переливали начиная с уровня в крови $50-10^9 / \text{л}$, был значительно более высокий уровень смертности или крупных кровотечений в течение 28 дней, чем при пороге $25-10^9 / \text{л}$.]

фузии, **147 (50%)** умерли или выжили с нарушениями нервно-психического развития. Из числа тех, кому тромбоциты переливали при снижении их числа до $25 \times 10^9 / \text{л}$ ($n=305$), первичные события наступили у **120 (39%)** (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,09–2,17; $p=0,017$)¹⁵.

Защита под вопросом

Тяжёлое внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) встречается у 7,7% недоношенных с гестационным возрастом (ГВ) менее 32 нед и у 16,2% крайне недоношенных детей (ГВ менее 27 нед)^{27,28}. Авторы систематического обзора и метаанализа, оценившие 221 исследование по профилактике повреждений головного мозга у новорождённых²⁸, сделали вывод, что лишь **небольшое количество** используемых сегодня мер способны уменьшить вероятность этих осложнений. При этом некоторые вмешательства могут даже **увеличить риск**.

Повреждения головного мозга недоношенных чреваты серьёзными последствиями — у трети новорождённых с ВЖК развивается постгеморрагическая **гидроцефалия**, возможен церебральный паралич, 10–20% пациентов требуют установки церебрального шунта. В тяжёлых случаях **до 40%** таких пациентов умирают по неврологическим причинам, и, несомненно, ВЖК — **значимый фактор** нарушений дальнейшего развития нервной системы²⁹.

Патогенез ВЖК недоношенных плохо изучен, а самым главным фак-

тором риска считают **низкий ГВ**. При этом известно, что осложнение чаще встречается при антенатальном применении глюкокортикоидов, наличии искусственной вентиляции лёгких, дыхательной недостаточности, лёгочного кровотечения, пневмоторакса, **хориоамнионита**, открытого артериального протока, асфиксии и сепсиса³⁰.

Примерно у половины пациентов ВЖК протекает **бессимптомно**, и их обнаруживают во время рутинных обследований. По этой причине скрининг с помощью краниальной ультрасонографии рекомендуют **всем недоношенным**, родившимся до 32-й недели гестации. Однако этого исследования недостаточно для выявления мелких повреждений мозжечка. **Золотым стандартом** считают магнитно-резонансную томографию.

Несмотря на понимание факторов риска³¹, меры профилактики и нейропротекции неоднородны, а иногда **противоречивы**. Не существует консенсуса относительно современных методов оптимального управления этими событиями, что косвенно подтверждают результаты проведённого метаанализа. В 221 исследовании, использованном для оценки, авторы выявили **44 метода**, которые до настоящего времени применяют с целью нейропротекции: шесть анте-, шесть интра- и **32 неонатальных** вмешательства.

Особым результатом метаанализа стало даже не огромное количество применяемых методов, а то, что лишь **очень небольшое** их число оказывает какое-либо ощутимое влияние на улучшение ситуации с ВЖК.

С умеренной достоверностью доказательств только антенатальное **применение глюкокортикоидов** было связано с небольшим уменьшением риска ВЖК (ОР 0,54; 95% ДИ 0,35–0,82). Ос- тальные методы требуют дальнейшего изучения. **SP**

[Примерно 25–50% ВЖК бессимптомны, их выявляют при рутинных обследованиях. Всем недоношенным, родившимся до 32-й недели гестации, рекомендуют скрининг с помощью краниальной ультрасонографии.]

Литература и источники

- Hundscheid T., Onland W., Kooi E.M.W. et al. Expectant management or early ibuprofen for patent ductus arteriosus // *N. Engl. J. Med.* 2023. Vol. 388. №11. P. 980–990. [PMID: 36477458]
- Mitra S., De Boode W.P., Weisz D.E., Shah P.S. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: An overview of Cochrane Systematic Reviews // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023. Vol. 4. Art. №CD013588. [PMID: 37039501]
- Ohlsson A., Shah P.S. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 1. Art. №CD010061. [PMID: 31985831]
- Gillam-Krakauer M., Hagadorn J.J., Reese J. Pharmacological closure of the patent ductus arteriosus: when treatment still makes sense // *J. Perinatol.* 2019. Vol. 39. №11. P. 1439–1441. [PMID: 31591487]
- Jansen E.J.S., Hundscheid T., Onland W. et al. Factors associated with benefit of treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: A systematic review and meta-analysis // *Front. Pediatr.* 2021. Vol. 9. P. 626262. [PMID: 33634058]
- Mitra S., Florez I.D., Tamayo M.E. 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. Vol. 319. №12. P. 1221–1238. [PMID: 29584842]
- El-Khuffash A., Bussmann N., Breatnach C.R. et al. A pilot randomized controlled trial of early targeted patent ductus arteriosus treatment using a risk based severity score (The PDA RCT) // *J. Pediatr.* 2021. Vol. 229. P. 127–133. [PMID: 33069668]
- Chen X., Qiu X., Sun P. et al. Neonatal ibuprofen exposure and bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants // *J. Perinatol.* 2020. Vol. 40. №1. P. 124–129. [PMID: 31391526]
- Hundscheid T., Onland W., Van Overmeire B. et al. Early treatment versus expectant management of patent ductus arteriosus in preterm infants: A multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial) // *BMC Pediatr.* 2018. Vol. 18. №1. P. 262. [PMID: 30077184]
- Akrami H., Aminzadeh S., Fallahi H. Inhibitory effect of ibuprofen on tumor survival and angiogenesis in gastric cancer cell // *Tumour Biol.* 2015. Vol. 36. №5. P. 3237–3243. [PMID: 25542229]
- Huang X., Han D., Wei Y. et al. Decreased plasma levels of PDGF-BB, VEGF-A, and HIF-2 α in preterm infants after ibuprofen treatment // *Front. Pediatr.* 2022. Vol. 10. P. 919879. [PMID: 35958170]
- Ngo S., Profit J., Gould J.B., Lee H.C. Trends in patent ductus arteriosus diagnosis and management for very low birth weight infants // *Pediatrics.* 2017. Vol. 139. №4. P. e20162390. [PMID: 28562302]
- Sung S.I., Lee M.H., Ahn S.Y. et al. Effect of nonintervention vs oral ibuprofen in patent ductus arteriosus in preterm infants: A randomized clinical trial // *JAMA Pediatr.* 2020. Vol. 174. №8. P. 755–763. [PMID: 32539121]
- Hundscheid T., Jansen E.J.S., Onland W. et al. Conservative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: A systematic review and meta-analyses assessing differences in outcome measures between randomized controlled trials and cohort studies // *Front. Pediatr.* 2021. Vol. 9. P. 626261. [PMID: 33718300]
- Moore C.M., D'Amore A., Fustolo-Gunnink S. et al. Two-year outcomes following a randomised platelet transfusion trial in preterm infants // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2023. Vol. 108. №5. P. 452–457. [PMID: 36810309]
- Purisch S.E., Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth // *Semin. Perinatol.* 2017. Vol. 41. №7. P. 387–391. [PMID: 28865982]
- Pascal A., Govaert P., Oostra A. et al. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birth-weight infants born over the past decade: A meta-analytic review // *Dev. Med. Child Neurol.* 2018. Vol. 60. №4. P. 342–355. [PMID: 29350401]
- DeMauro S.B., Jensen E.A., Bann C.M. et al. Home oxygen and 2-year outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia // *Pediatrics.* 2019. Vol. 143. №5. P. e20182956. [PMID: 30975699]
- Han Y.S., Kim S.H., Sung T.J. Impact of the definition of bronchopulmonary dysplasia on neurodevelopmental outcomes // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11. №1. P. 22589. [PMID: 34799575]
- Sparger K.A., Assmann S.F., Granger S. et al. Platelet transfusion practices among very-low-birth-weight infants // *JAMA Pediatr.* 2016. Vol. 170. №7. P. 687–694. [PMID: 27213618]
- Sola-Visner M.C. Platelet transfusions in neonates — less is more // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380. №3. P. 287–288. [PMID: 30650325]
- Cui T.X., Brady A.E., Fulton C.T. et al. CCR2 mediates chronic LPS-induced pulmonary inflammation and hypoalveolarization in a murine model of bronchopulmonary dysplasia // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 579628. [PMID: 33117383]
- Mondal A., Misra D., Al-Jabir A. et al. Necrotizing enterocolitis in neonates: has the brain taken a hit 10 years later? // *J. Pediatr. Neurosci.* 2021. Vol. 16. №1. P. 30–34. [PMID: 34316305]
- Kumar J., Dutta S., Sundaram V. et al. Platelet transfusion for PDA closure in preterm infants: A randomized controlled trial // *Pediatrics.* 2019. Vol. 143. №5. P. e20182565. [PMID: 30940676]
- Curley A., Stanworth S.J., Willoughby K. et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380. №3. P. 242–251. [PMID: 30387697]
- Fustolo-Gunnink S.F., Fijnvandraat K., Van Klaveren D. et al. Preterm neonates benefit from low prophylactic platelet transfusion threshold despite varying risk of bleeding or death // *Blood.* 2019. Vol. 134. №26. P. 2354–2360. [PMID: 31697817]
- Handley S.C., Passarella M., Lee H.C., Lorch S.A. Incidence trends and risk factor variation in severe intraventricular hemorrhage across a population based cohort // *J. Pediatr.* 2018. Vol. 200. P. 24–29. [PMID: 29754865]
- Razak A., Patel W., Durrani N.U.R., Pullattayil A.K. Interventions to reduce severe brain injury risk in preterm neonates: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Netw. Open.* 2023. Vol. 6. №4. P. e237473. [PMID: 37052920]
- Gilard V., Tebani A., Bekri S., Marret S. Intraventricular hemorrhage in very preterm infants: A comprehensive review // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. №8. P. 2447. [PMID: 32751801]
- Özek E., Kersin S.G. Intraventricular hemorrhage in preterm babies // *Turk Pediatr. Ars.* 2020. Vol. 55. №3. P. 215–221. [PMID: 33061747]
- Egesa W.I., Odoch S., Odong R.J. et al. Germinal matrix-intraventricular hemorrhage: A tale of preterm infants // *Int. J. Pediatr.* 2021. Vol. 2021. P. 6622598. [PMID: 33815512]