

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Ярославская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

КЛИМАЧЕВ Алексей Михайлович

КЛИНИЧЕСКАЯ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА  
У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

14.01.08 — Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

СПИВАК Евгений Маркович

Иваново — 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	10
1.1. Патоморфология, механизмы закрытия и факторы риска длительной персистенции артериального протока в периоде новорожденности .....	10
1.2. Характер гемодинамических нарушений при открытом артериальном протоке и их роль в развитии его осложнений у недоношенных новорожденных .....	17
1.3. Особенности клинических проявлений функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных ....	24
1.4. Принципы коррекции гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных .....	27
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	35
Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛУБОКОНЕДОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ДИНАМИКИ СОСТОЯНИЯ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА .....	49
3.1. Динамика состояния артериального протока в течение первого месяца жизни .....	49
3.2. Клинические особенности глубоконедоношенных новорожденных с различными гемодинамическими вариантами артериального протока .....	53

Глава 4. ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ДИНАМИКИ СОСТОЯНИЯ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА .....	63
4.1. Морфофункциональные показатели сердечно-сосудистой системы .....	63
4.2. Прогнозирование персистенции артериального протока после 72 часов постнатальной жизни у глубоконедоношенных новорожденных .....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ....	81
ВЫВОДЫ .....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	99

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее актуальных проблем современной неонатологии является выхаживание глубоконедоношенных новорожденных. Благодаря достигнутым в последние десятилетия успехам перинатологической службы значительно увеличилась выживаемость этих детей, что ставит перед наукой и практическим здравоохранением новые задачи, одной из которых можно считать диагностику и лечение открытого артериального протока (ОАП). Его значимость определяется, прежде всего, высокой частотой, которая имеет обратную зависимость от гестационного возраста и веса при рождении. Показано, что в группе новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в 49% случаев встречается его гемодинамически значимый вариант (Fanaroff A. A. et al., 2007).

Длительное функционирование артериального протока сопряжено с развитием ряда тяжелых патологических состояний, таких как внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, ретинопатия недоношенных и другие, нередко заканчивающихся летальным исходом или приводящих к инвалидизации больных (Крючко Д. С. и др., 2010). Это в свою очередь определяет высокую потребность в лечении гемодинамически значимого артериального протока, которая может достигать у глубоконедоношенных новорожденных 70% (Hammerman C., Kaplan M., 2001; Ohlsson A., Walia R., Shah S. S., 2010).

С конца 70-х годов прошлого века в перинатологии активно разрабатывается консервативная терапия этого заболевания, связанная с использованием антипростагландиновых медикаментозных средств, являющаяся альтернативой традиционной хирургической коррекции. С 2008 года в Российской Федерации с этой целью применяется ибупрофен для паренте-

рального введения. Однако многие аспекты такого лечения остаются малоисследованными. Учитывая его высокую стоимость, а также возможность развития осложнений, требуются дальнейшие исследования для уточнения показаний к использованию ибупрофена. В частности, одной из сторон этой проблемы можно считать установление критериев неблагоприятной динамики артериального протока, когда не происходит его закрытия в первые трое суток после рождения, так как именно этой клинической группе недоношенных новорожденных целесообразно проведение консервативного лечения.

**Цель научного исследования** – установить клинико-функциональные особенности глубоконедоношенных новорожденных с открытым артериальным протоком с учетом гемодинамической значимости и разработать прогностические критерии его функционирования после 72 часов постнатальной жизни для определения тактики дифференцированного лечения этой категории пациентов.

### **Задачи научного исследования**

1. Определить частоту открытого артериального протока и динамику его гемодинамической значимости у глубоконедоношенных новорожденных в течение неонатального периода.
2. Выявить различия в клиническом статусе глубоконедоношенных новорожденных с открытым артериальным протоком с учетом наличия или отсутствия его гемодинамической значимости в раннем неонатальном периоде и установить прогностические признаки его персистенции.

3. Установить особенности центральной гемодинамики у глубококонедоношенных новорожденных в зависимости от варианта открытого артериального протока.
4. Разработать алгоритм выделения среди глубококонедоношенных новорожденных группы риска персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока для определения показаний к назначению консервативной терапии заболевания.

### **Научная новизна исследования**

Выявлены разнонаправленные изменения гемодинамической значимости открытого артериального протока на пятые сутки без медикаментозной коррекции. Установлено уменьшение частоты гемодинамически значимого варианта у глубококонедоношенных детей от третьих к пятым суткам и в последующем к первому месяцу постнатальной жизни.

Показаны различия в клиническом статусе глубококонедоношенных новорожденных с гемодинамически значимым и незначимым функционирующим артериальным протоком, касающиеся гестационного возраста, нарушений дыхательной, нервной систем и показателей крови, выраженность которых зависит от диаметра функционирующего протока.

Определены особенности центральной гемодинамики при различных вариантах функционирующего артериального протока у глубококонедоношенных новорожденных, существенно дополнена характеристика системного кровообращения при наличии его гемодинамической значимости.

Установлена прямая взаимосвязь между нарастанием диаметра артериального протока к пятому дню постнатальной жизни и степенью выраженности клинических симптомов и кардиоваскулярных нарушений, зарегистрированных у пациентов ранее.

## **Практическая значимость научного исследования**

Выделены наиболее информативные клинико-функциональные признаки, характерные для глубоконедоношенных новорожденных с сохраняющимся гемодинамически значимым открытым артериальным протоком.

Определены референтные значения показателей морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы по данным эхокардиографии у глубоконедоношенных новорожденных на основе центильного распределения.

Обоснована целесообразность при оценке эхокардиометрических параметров у глубоконедоношенных детей анализировать их отношение к массе тела, что позволяет нивелировать влияние различий в физическом развитии.

Разработан алгоритм прогнозирования персистенции гемодинамически значимого варианта открытого артериального протока, который целесообразно использовать для решения вопроса о тактике дифференцированного лечения этой категории пациентов.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у глубоконедоношенных новорожденных в большинстве случаев сопровождается выраженным синдромом угнетения центральной нервной системы, физикальной симптоматикой в легких, изменениями легочного рисунка, увеличением отношения полостей обоих желудочков, левого предсердия, корня аорты, межжелудочковой перегородки к массе тела, что прямо коррелирует с диаметром данной фетальной коммуникации.

2. Указанные симптомы могут рассматриваться в качестве критериев длительной персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока у глубококонедоношенных новорожденных.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр», а также используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на заседании Ярославского научно-практического общества педиатров (Ярославль, 2012), а также на Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науку», посвященной 85-летию профессора Е. Н. Дормидонтова (Ярославль, 2013).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, двух глав собственных исследований, заключения и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 122 источника, в том числе 27 отечественных и 95 иностранных. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 7 рисунками и двумя клиническими примерами.

## **Глава 1. АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

С 2011 года здравоохранение Российской Федерации перешло на стандарты перинатальной смертности, принятые Всемирной организацией здравоохранения, что делает проблему выхаживания глубоконедоношенных детей весьма актуальной. В связи с внедрением международных критериев живорождения в нашей стране наблюдается существенное увеличение числа детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. Все это диктует необходимость совершенствования специализированной перинатальной помощи [15, 10].

Одним из наиболее частых патологических состояний, способствующих развитию гемодинамических нарушений у глубоконедоношенных новорожденных, является ОАП [28]. Его частота растет параллельно выживаемости этих детей. Учитывая то обстоятельство, что при ОАП развиваются многочисленные тяжелые осложнения, вопросы его своевременной диагностики и коррекции приобретают в последнее время особую значимость [7, 26].

### **1.1. Патоморфология, механизмы закрытия и факторы риска длительной персистенции артериального протока в периоде новорожденности**

Артериальный проток (АП) (ductus arteriosus, боталлов проток) представляет собой сосуд, соединяющий аорту и легочную артерию. По определению G. Bankl (1980), он «сохраняет нормальную для плода структуру после истечения срока его закрытия» [1].

Первые упоминания об АП содержатся в трудах древнеримского врача Галена (2 век нашей эры). Тем не менее название ему дано по имени итальянского анатома и врача Леонардо Боталло, который повторно описал данную фетальную коммуникацию намного позже – в конце XVI века (1583 г.). Этот ученый и предложил называть сосуд, соединяющий аорту и легочную артерию, артериальным протоком.

Топография АП следующая: он располагается в верхнем переднем средостении под листком париетальной плевры, отходит от аорты на уровне левой подключичной артерии. В абсолютном большинстве случаев АП впадает в легочный ствол в месте его бифуркации на ветви, реже – в начальную часть левой легочной артерии. Описано также правостороннее расположение АП и двухсторонний проток. [12]

По обобщенным клиническим данным, на долю ОАП в структуре врожденных пороков сердца (ВПС) приходится от 10 до 18% случаев [14] и 3% – по результатам патологоанатомических исследований [14]. Как вариант ВПС ОАП может быть изолированным или сочетаться с другими заболеваниями данной группы. Чаще всего ОАП встречается в комбинации с дефектами межжелудочковой и межпредсердной перегородок, коарктацией аорты «детского типа», врожденной недостаточностью митрального клапана. ОАП может быть одним из компонентов сложных цианотических ВПС, относящихся к группе «дуктусзависимых» (атрезия легочной артерии, аорты, тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов). В этих случаях ОАП рассматривается в качестве компенсирующего сообщения и при закрытии протока происходит резкое ухудшение состояния пациента или наступает смерть.

Размеры АП варьируют в значительных пределах: длина – от 3 до 25 мм, диаметр может достигать до 30 мм (приближается к размеру корня аорты). Ход сосуда может быть практически прямым или извилистым, сам АП может быть узким и длинным, а также коротким и широким. Выделяют различные морфологические типы АП: цилиндрический, воронкообразный, окончатый, аневриз-

матический. Указанные анатомические особенности оказывают влияние на процесс закрытия фетальной коммуникации в постнатальном онтогенезе [1].

Гистологическое строение функционирующего протока отличается от строения стенок магистральных сосудов (аорты и легочной артерии) большим количеством фиброзной соединительной ткани, между которой расположены отдельные продольные и спиральные слои гладкомышечных волокон [9].

Факторы риска персистирования ОАП весьма многочисленны и подразделяются на анте- и постнатальные.

Первые включают в себя недоношенность, пренатальное использование нестероидных противовоспалительных средств, отсутствие антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС), применение в родах энзипроста.

Важнейшими постнатальными факторами являются наличие РДС, терапия сурфактантом, асфиксия, анемия, легочная гипервентиляция, фотолечение, ингаляции оксида азота [26].

Особенно высока частота ОАП среди недоношенных новорожденных. Распространенность патологии в значительной степени определяется сроком гестации к рождению [10, 23]. Так, если у доношенных новорожденных ОАП встречается в 57 случаев на 100 000 родившихся живыми [40], то в группе детей, рожденных при сроке 34–36 недель, клинически значимый ОАП сохраняется уже в 20%, а при сроке меньше 34 недель эта цифра достигает 40–60% [15].

Частота случаев ОАП у глубоконедоношенных детей продолжает расти, что связано с успехами современной перинатологии, которые определяют увеличение выживаемости этой категории пациентов.

Доказана зависимость закрытия протока и от массы тела новорожденных при рождении. У детей с массой тела менее 1700 г только в половине случаев закрытие АП происходит в течение первого месяца жизни, а у 20% из них он сохраняется и в последующие один или даже два года [25]. ОАП выявляется у 10–15% недоношенных новорожденных с массой тела ниже 2000 г и

у 80% – ниже 1000 г [13]. У недоношенных, имеющих срок гестации менее 28 недель и очень низкую массу тела при рождении (от 501 до 1500 г), АП останется открытым в трети случаев [69, 88].

Вместе с тем, по данным N. Evans et al., в 34% случаев у недоношенных новорожденных, имеющих экстремально низкую массу тела при рождении, наблюдается спонтанное закрытие протока в период со вторых по шестые сутки жизни [55].

В исследованиях [95, 29] показано, что выраженные гемодинамические нарушения, обусловленные ОАП и требующие медикаментозной или хирургической коррекции, имеются у 55% недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела.

В нормальных условиях у доношенных новорожденных в первые двое суток постнатальной жизни (до 48 часов) происходит закрытие АП [98].

Механизм этого процесса достаточно хорошо исследован. Согласно современным представлениям, в его течении можно выделить ряд последовательных этапов.

Первоначально в течение первых нескольких часов после рождения происходит резкий подъем парциального давления кислорода, снижается плазменный уровень простагландинов и уменьшается легочное сосудистое сопротивление. Вследствие этого возникает спазм протока, что определяется как его «функциональное закрытие». Влияние высокого парциального давления кислорода на тонус протока до конца не вполне ясно, и отдельные исследователи рассматривают различные механизмы. Одним из них может быть деполяризация мембран гладких миоцитов мышечного слоя сосуда, что приводит к высвобождению катионов внутриклеточного кальция и увеличивает тонус стенки АП [76, 103].

Возникающий спазм вызывает ишемизацию интимы АП. Наличие «гипоксической зоны» приводит к выработке биологически активных веществ, среди которых выделяют сосудистый эндотелиальный фактор роста, транс-

формирующий фактор роста  $\beta$ , целый ряд различных медиаторов воспаления. Воздействие этих метаболитов в последующие 2–10 недель постнатальной жизни способствует окончательной облитерации протока с превращением его в артериальную связку (*ligamentum arteriosus*) [121].

Важную роль в механизме закрытия АП играет плазменная концентрация минералокортикоида кортизола. Косвенным подтверждением этому является тот факт, что частота ОАП значительно ниже у тех новорожденных, матери которых во время беременности по тем или иным причинам получали кортикостероиды [49].

В последнее время выдвинута еще одна теория закрытия протока, согласно которой этот процесс обусловлен адгезией тромбоцитов с последующим формированием «тромбоцитарной пробки», что наряду с другими механизмами способствует ремоделированию АП. Показано, что у детей, рожденных в срок гестации от 27 до 30 недель, тромбоцитопения является независимым предиктором сохранения гемодинамически значимого ОАП [60].

Как замечают в своем обзоре Д. С. Крючко и др. (2010) до сих пор среди врачей существует распространенное заблуждение, что после рождения у недоношенных новорожденных давление в системе легочной артерии сохраняется настолько высоким, что сброс крови по сосуду незначителен. Однако к этой категории относится малая часть таких детей. В абсолютном большинстве случаев системное давление у них значительно превышает общелегочное, что определяет направление шунтирования слева направо [18].

Сброс крови в обратном направлении, то есть справа налево, а именно из легочной артерии в аорту, является составной частью синдрома персистирующих фетальных коммуникаций (*persistent fetal circulation*), который обычно развивается у недоношенных на фоне высокой легочной гипертензии.

Большинство исследователей предлагают считать ОАП наличие данной фетальной коммуникации, регистрируемое спустя 72 часа после рождения [41, 43, 61].

Ряд авторов рассматривает наличие ОАП в качестве компенсаторно-приспособительной реакции незрелого в морфологическом и функциональном отношении организма. Учитывая то, что анатомо-физиологической особенностью недоношенных детей является сохранение утолщенного среднего слоя легочных сосудов, поддерживающее высокое давление в васкулярной системе легких, наличие функционирующего протока в этих условиях целесообразно для осуществления право-левого сброса избыточного объема крови, минуя малый круг кровообращения [19].

Множество научных исследований посвящено анализу факторов, которые способствуют поддержанию функционирующего АП спустя 72 часа постнатальной жизни.

Установлено, что его физиологическому закрытию препятствует ряд эндогенных вазодилататоров (оксид азота, некоторые простагландины, среди которых наибольшее значение отводится ПГ E<sub>2</sub>) [61, 71, 97, 120]. Именно воздействие на их концентрацию в организме с помощью ингибирования фермента циклооксигеназы и определяет возможность применения нестероидных противовоспалительных препаратов для медикаментозного закрытия АП. Доказано, что эффективность ингибиторов простагландинов прогрессивно снижается с каждым днем жизни ребенка. В исследованиях на животных показана патогенетическая роль оксида азота, вырабатываемого эндотелиоцитами и адвентициальными клетками протока, который снижает чувствительность к индометацину [80]. В связи с этим ряд исследователей с целью нехирургической коррекции ОАП предлагает сочетанное использование индометацина и ингибиторов синтеза оксида азота [44]. Кроме того, существенную роль в препятствии закрытию АП отводят и медиаторам воспаления, в частности фактору некроза опухоли- $\alpha$  [73].

Как указывалось выше, у значительной доли недоношенных детей проток остается в функционирующем состоянии. Этому в большой степени спо-

способствуют особенности течения периода новорожденности у пациентов данной группы [15].

Во-первых, для состояния недоношенности характерна функциональная несостоятельность кальциевых каналов, что снижает возможность кислородочувствительного спазмирования стенки АП.

Во-вторых, у этих новорожденных уровень гипоксии мышечной стенки указанной фетальной коммуникации не достигает той степени, при которой происходит ее ремоделирование. Во многом по причине этого у недоношенных детей часто происходит повторное открытие (или реканализация) протока [42].

В-третьих, у них отмечается повышенная чувствительность к факторам, препятствующим спазмированию АП, в частности к простагландину  $E_2$ , оксиду азота и эндотелину 1, а также регистрируется пониженный уровень кортизола [42].

Дополнительно повышает вероятность сохранения функционирующего протока наличие таких состояний, как хроническая перинатальная гипоксия и асфиксия в родах [19], так как при них многократно увеличивается количество активных кислородных радикалов, что в свою очередь стимулирует накопление простагландина  $E_2$  в легочной ткани.

К группе антенатальных факторов риска функционирования АП относят применение энзистала в родах, отсутствие дородовой профилактики респираторного РДС, пренатальное применение беременной нестероидных противовоспалительных средств [66, 81].

Среди постнатальных факторов его длительной персистенции рассматривают применение сурфактанта с профилактической и терапевтической целью, фототерапии, снижение числа эритроцитов и тромбоцитов, а также пневмоторакс.

У недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела установлена зависимость сохранения АП от его первоначальных размеров. Наличие функционирующего протока в тех случаях, когда его диа-

метр на третьи-четвертые сутки постнатальной жизни превышает 2 мм, считается важным прогностическим фактором, который способствует длительному персистированию гемодинамически значимого открытого АП у этой категории пациентов [5].

## **1.2. Характер гемодинамических нарушений при открытом артериальном протоке и их роль в развитии его осложнений у недоношенных новорожденных**

Сохранение АП открытым приводит к ряду гемодинамических изменений. Клиническая картина сердечно-сосудистых нарушений, связанных с персистенцией протока определяется, в первую очередь, направлением по нему тока крови, а также выраженностью шунтирования и состоянием компенсаторно-приспособительных механизмов в организме новорожденного. К важнейшим из них следует отнести способность увеличивать сердечный выброс, феномен централизации кровообращения и перераспределение величины исходно сниженного АП за счет уменьшения диастолического давления и спазма сосудов органов [13].

Направление и величина сброса крови при ОАП определяется разностью сопротивления сосудов большого и малого кругов кровообращения. В связи с тем, что в подавляющем большинстве случаев у недоношенных детей давление в легочной артерии ниже системного артериального давления, в соответствии с законами гидродинамики шунтирование происходит слева направо, то есть из нисходящей аорты в легочную артерию. При функционирующем протоке значительный объем крови (до 40–70% минутного объема кровообращения) из нисходящей аорты через легочную артерию возвращается в малый круг, что создает предпосылки для возникновения и поддержания синдрома

пульмональной гипертензии. В результате указанных гемодинамических нарушений происходит переполнение сосудистой системы легких, при этом нагрузку объемом испытывают левое предсердие и левый желудочек, что вызывает изменения в системном кровообращении [13].

Централизация кровообращения с перераспределением системного кровотока, несмотря на увеличение сердечного выброса, приводит к нарушению артериального кровоснабжения почек и органов желудочно-кишечного тракта. Это создает патогенетические предпосылки для развития таких осложнений функционирующего протока, как почечная недостаточность и некротизирующий энтероколит [42, 51, 93].

У недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела сохранение ОАП к концу первой недели жизни вызывает повышение резистентности артерий сосудистой системы головного мозга и почек, при этом ее степень прямо коррелирует с размерами АП [5].

Лечебные мероприятия, проводимые согласно протоколам ведения недоношенных новорожденных, могут в ряде случаев усугублять гемодинамические последствия ОАП. Так, например, профилактическое или лечебное введение сурфактанта дополнительно снижает легочное сосудистое сопротивление. Это в свою очередь способствует увеличению объема шунтирования крови через функционирующий проток и создает предпосылки для развития недостаточности кровообращения и легочных кровотечений [32, 56, 99]. Кроме того, в условиях морфологической незрелости, всегда сопутствующей недоношенности, увеличение легочного кровотока может привести к потере эластичности легочной ткани. Это является фактором риска развития в последующем хронической неспецифической патологии легких [3].

Существенное влияние на гемодинамические нарушения при ОАП оказывает факт искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В ответ на ИВЛ повышается уровень циркулирующих простагландинов, что способствует поддержанию АП открытым [26].

Существует точка зрения, согласно которой реканализация АП у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела приводит к объемной перегрузке левых камер сердца, но при этом не вызывает у них резких изменений показателей гемодинамики головного мозга [5]. Внутривенное введение относительно больших объемов жидкости у недоношенных детей с меньшей растяжимостью миокарда приводит к дополнительному росту конечного диастолического давления в левых отделах сердца [6].

Функционирование ОАП у глубоконедоношенных новорожденных способствует возникновению у них таких тяжелых состояний, как некротизирующий энтероколит [46], внутрижелудочковые кровоизлияния [4, 37], перивентрикулярная лейкомаляция [4], развитие бактериальных инфекций, в том числе и сепсиса, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных [17]. Они нередко заканчиваются летальным исходом или приводят к инвалидизации [105].

К развитию этих заболеваний и патологических синдромов непосредственное отношение имеет феномен «диастолического обкрадывания», который ассоциирован с гемодинамически значимым АП. Он способствует снижению интенсивности артериального кровообращения в магистральных церебральных артериях, в первую очередь в передней, средней и задней мозговых [67, 30, 51, 28].

Гемодинамические изменения при сохраняющемся состоянии ОАП определяют развитие ряда серьезных осложнений периода новорожденности. Среди них выделяют ранние и поздние, которые обусловлены сохраняющимся функционированием АП.

В течение первых семи суток жизни (ранние осложнения ОАП) отмечается утяжеление респираторного дистресс-синдрома, развитие некротизирующего энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний, легочных кровотечений, а также снижение диуреза, артериального давления и состояние метаболического ацидоза.

К поздним осложнениям, проявляющимся по окончании раннего неонатального периода, обычно на 2–4 неделе постнатальной жизни, относят появление признаков сердечной недостаточности, утяжеление риска бронхолегочной дисплазии и ретинопатии недоношенных [22].

Существует классификация осложнений ОАП, основанная на выделении ведущего патогенетического механизма [10].

Первая группа представлена осложнениями, которые связаны с повышенным кровенаполнением сосудов легких. К ним относятся такие состояния, как РДС, бронхолегочная дисплазия, потребность в ИВЛ, легочные кровотечения, застойная сердечная недостаточность.

Вторая группа осложнений обусловлена сниженной гемоперфузией органов, и прежде всего головного мозга, кишечника и почек. Уменьшение интенсивности регионарного кровотока является причиной формирования внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), некротизирующего энтероколита, плохой переносимости энтерального питания, а также ретинопатии недоношенных.

Исследований, отражающих взаимосвязь частоты развития этих осложнений в зависимости от состояния протока, недостаточно, в связи с чем окончательные причинно-следственные связи в большинстве случаев не установлены.

В настоящее время в группе глубоко недоношенных новорожденных, особенно с массой тела при рождении менее 1 000 граммов, по-прежнему сохраняется высокий риск развития ВЖК [4]. Их частота у этих больных в среднем составляет 40% [10]. ВЖК являются одной из главных причин смерти этих пациентов, ее цифры при тяжелых формах заболевания (III–IV степени), по данным некоторых исследований, достигает от 27 до 50% [122].

Функционирующий ОАП у недоношенных новорожденных сопровождается значительной флюктуацией церебрального кровотока, прежде всего в артериальной системе головного мозга. При доплерографическом исследова-

нии этот феномен проявляется снижением преимущественно конечной диастолической и средней линейной скорости кровотока. Это связывают с анатомическими особенностями: так как левая общая сонная артерия отходит от дуги аорты выше локализации АП, отмечается уменьшение именно диастолического компонента мозгового кровотока. Указанные гемодинамические нарушения приводят к существенному обеднению кровоснабжения, что получило наименование феномена «диастолического обкрадывания», который в свою очередь рассматривается как важнейший непосредственный механизм развития гипоксически-ишемических поражений структур центральной нервной системы, перивентрикулярной лейкомаляции и ВЖК [78].

В литературе существуют данные об отсутствии связи гемодинамически значимого АП и ВЖК у недоношенных новорожденных. Так, J. V. Aranda et al. (2009) обнаружили достоверную ассоциацию между низким кровотоком и диаметром АП только в течение первых 5 часов постнатальной жизни. В возрасте 12 часов значимой корреляции между ними уже не регистрировалось [101]. M. Laughon et al. при ретроспективном анализе случаев ОАП не выявили различий в частоте возникновения ВЖК тяжелой степени (класс III и IV) в зависимости от медикаментозного закрытия протока с помощью индометацина [35].

Наличие взаимосвязи между гемодинамически значимым АП и РДС в настоящее время не вызывает сомнений.

Известно, что, с одной стороны, РДС задерживает закрытие протока, но с другой – персистенция указанной фетальной коммуникации повышает риск развития и утяжеляет течение этого патологического состояния.

Иллюстрацией данному положению служат результаты исследований R. I. Clyman et al. (1978). Авторы показали, что частота функционирующего АП в группе недоношенных новорожденных с нетяжелым РДС и гестационным возрастом, равном или меньшим 30 недель, на 4-й день постнатальной жизни гемодинамически значимый АП выявляется лишь в 11% случаев.

Одновременно при наличии тяжелого РДС у детей со сроком гестации менее 30 недель его частота увеличивается до 65% [113].

Особенности системной и регионарной пульмональной гемодинамики при функционирующем ОАП состоят в следующем. Лево-правый сброс крови приводит к значительному переполнению и перегрузке сосудистой системы легких. Это в свою очередь способствует возникновению интерстициального отека. Кроме того, в формировании РДС значительная роль отводится таким анатомо-физиологическим особенностям, присущим недоношенным детям, как низкое онкотическое давление плазмы и повышенная проницаемость капилляров. Последствиями указанных состояний являются транссудация жидкости в просвет альвеол, инактивация сурфактанта, усугубляющие РДС.

В первые трое суток постнатальной жизни данные эффекты в какой-то степени могут быть нивелированы активным лимфатическим оттоком от легочной ткани. Однако длительная персистенция АП, приводящая к расстройствам механики легких и прогрессирующему нарушению газообмена, является важнейшим фактором возникновения тяжелого РДС [16]. Следует отметить, что наличие этой патологии у глубоконедоношенных новорожденных является основным показанием для проведения ИВЛ. Легочная ткань содержит большие количества арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов, которые, как уже указывалось, препятствуют своевременному закрытию АП.

Известно, что сурфактант сам по себе не оказывает влияния на размеры АП. Тем не менее введение этого препарата с целью профилактики и лечения РДС, вызывая увеличение оксигенации крови и коррекцию кислотно-щелочного равновесия, способствует снижению сосудистого сопротивления в легких. На этом фоне нередко происходит манифестация клинических проявлений АП. Установлена связь высокого риска развития легочных кровотечений с показателем шунтирования крови из аорты в легочную артерию у недоношенных новорожденных с гемодинамически значимым АП [72].

Еще одним вариантом патологии системы органов дыхания, ассоциированным с АП в этой группе детей, является бронхолегочная дисплазия (БЛД). Д. С. Крючко и др. (2010) указывают на общность основных механизмов развития этих двух состояний. К ним, прежде всего, следует отнести необходимость длительного использования ИВЛ и дотации кислорода, наличие незрелости легочной ткани вследствие малого срока гестации к моменту рождения [23]. Существует точка зрения, согласно которой более значимым фактором риска формирования БЛД является функционирование АП после 7-го дня постнатальной жизни и повторное позднее его открытие. При этом ОАП, зарегистрированный у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде, реже ассоциирован с БЛД [45]. Однако назначение нестероидных противовоспалительных средств с целью нехирургического закрытия ОАП не снижает частоту возникновения БЛД [75]. Следовательно, вопрос о взаимосвязи ОАП и БЛД нельзя считать окончательно решенным.

Одним из тяжелых заболеваний, нередко возникающих у глубоко недоношенных новорожденных, является некротизирующий энтероколит (НЭК), который служит одной из наиболее частых причин непереносимости энтерального питания данной категорией пациентов в раннем неонатальном периоде.

В большинстве работ, посвященных АП, указывается на наличие взаимосвязи гемодинамически значимого варианта протока с НЭК. Основным механизмом развития НЭК у таких больных считают феномен «обкрадывания» мезентериального кровотока на фоне уменьшения сердечного выброса вследствие лево-правого шунтирования. Указанные нарушения гемодинамики приводят к пониженной артериальной перфузии желудочно-кишечного тракта. Доказано, что у недоношенных детей с функционирующим протоком регистрируются достоверно более низкие значения мезентериального кровотока. Следовательно, факт длительной персистенции данной фетальной коммуникации можно рассматривать в качестве независимого фактора риска развития НЭК. Он не связан с низкой массой тела и малым гестационным возрастом

при рождении [33]. Энтеральное питание увеличивает интенсивность артериального кровоснабжения кишечника [70, 94]. С другой стороны, в исследовании T. Del Moral et al. (2001) не отмечено достоверной разницы в показателях частоты НЭК у недоношенных новорожденных с гемодинамически значимым АП и без такового [47].

### **1.3. Особенности клинических проявлений функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных**

Клинические симптомы гемодинамически значимого ОАП у доношенных новорожденных хорошо известны [26]. При больших размерах протока уже в раннем неонатальном периоде появляются признаки сердечной недостаточности: одышка, тахикардия, увеличение печени и селезенки, снижение толерантности к физической нагрузке, что проявляется во время акта сосания. Однако возможно и бессимптомное течение врожденного порока сердца, что определяется малой степенью шунтирования крови из аорты в легочную артерию. Обычно ОАП аускультативно никак не проявляет себя в течение первых двух суток. Систолический шум при аускультации у доношенных новорожденных сразу после рождения отсутствует и появляется только к концу раннего неонатального периода. Это связано с особенностью гемодинамики ОАП. В данный период постнатального развития. Разница в кровяном давлении между кругами кровообращения у пациентов относительно невысокая, и сброс осуществляется только во время систолы. Считающийся типичным для ОАП систоло-диастолический шум («шум мельничного колеса, машинный», «шум туннеля», «шум движущегося поезда»), а также характерные изменения периферического пульса (высокий и быстрый) и свойственное этому заболе-

ванию снижение диастолического артериального давления с параллельным увеличением пульсового проявляются значительно позже, чаще после окончания периода новорожденности [25, 52].

Перечисленные клинические признаки для диагностики ОАП у недоношенных новорожденных детей не вполне информативны, так как характеризуются низкой чувствительностью [10]. По данным Д. С. Крючко и др. (2010), их значимость несколько увеличивается после 4-го дня постнатальной жизни.

Клиническими критериями гемодинамически значимого АП в этой группе пациентов являются следующие: наличие шума над областью сердца, тахикардия, усиление сердечного толчка, увеличение пульсового артериального давления, тахипноэ, потребность во вспомогательной вентиляции легких с высокими параметрами содержания кислорода во вдыхаемом воздухе. Тем не менее ряд авторов отмечает достаточно низкую частоту классических признаков ОАП у глубоконедоношенных новорожденных [25, 58]. Так, например, повышенная систолодиастолическая разница показателей артериального давления на первой неделе жизни у них не выявляется. Это связано с тем, что ОАП в равной степени снижает и систолическое и диастолическое артериальное давление, вследствие чего пульсовое остается нормальным [54].

Согласно наблюдениям N. Evans и P. Iyer (1994), чувствительность такого признака ОАП у недоношенных детей, как систолический шум с максимумом во втором-третьем межреберьях слева от края грудины составляет только 42%. Практически у 2/3 больных с гемодинамически значимым ОАП (по данным эхокардиографического исследования) при аускультации шумы над областью сердца не выслушиваются [53].

Ведущая роль в ранней диагностике ОАП у недоношенных новорожденных принадлежит эхокардиографии, которая позволяет не только измерить диаметр протока, но также оценить его гемодинамическую значимость.

В работе N. Evans и P. Iyer (1994) приводятся данные обследования недоношенных новорожденных, имеющих массу тела при рождении менее

1500 г и минимальное шунтирование через овальное окно. Авторы установили, что именно диаметр артериального протока наиболее тесно коррелирует с величиной соотношения легочного и системного кровотока. В соответствии с результатами этого исследования, при размере менее 1,5 мм проток, как правило, не имел гемодинамической значимости и, наоборот, приобретал ее при диаметре, который превышал 1,5 мм [53].

Вторым кардинальным критерием такого варианта ОАП является лево-правое направление шунтирования крови.

Третьим показателем, отражающим гемодинамическую значимость ОАП, является характер кровотока в диастолическую фазу сердечного цикла в постдуктальном отделе нисходящей аорты. У здоровых новорожденных он однонаправленный. При наличии ОАП осуществляется шунтирование крови через указанную фетальную коммуникацию, что проявляется характерными изменениями при доплерографическом обследовании таких больных. Эти нарушения заключаются в появлении ретроградного потока, степень которого тесно коррелирует с отношением легочного кровотока к системному.

По данным упомянутого выше исследования N. Evans и P. Iyer, о существовании такого варианта заболевания следует говорить тогда, когда величина ретроградного потока выше 60% антеградного [53]. Однако в большинстве исследований за симптомом гемодинамически значимого АП принимается соответствующий показатель  $\geq 50\%$  [7, 20].

Дополнительными эхокардиографическими критериями этой формы заболевания являются следующие: отношение размеров левого предсердия к диаметру корня аорты (ЛП/Ао)  $\geq 1,4$ ; величина линейной диастолической скорости кровотока в легочной артерии  $\geq 0,2$  м/с; отношение систолического выброса левого желудочка к величине кровотока в верхней полой вене (СВ ЛЖ/кровоток ВПВ)  $\geq 4$ ; отношение конечно-диастолического размера левого желудочка к диаметру корня аорты (КДР ЛЖ/Ао)  $\geq 2,1$  [20].

Кроме того, в перечень дополнительных критериев гемодинамически значимого ОАП относят еще 2 доплерографических параметра, характеризующих регионарную гемодинамику: величина индекса резистентности (ИР) в передней мозговой артерии  $\geq 0,80$ ; феномен диастолического обкрадывания и(или) наличие антеградного кровотока в почечной и(или) мезентериальной артериях. Известно, что в норме ИР у доношенных новорожденных составляет  $0,66 \pm 0,06$ , а у недоношенных колеблется в большем диапазоне –  $0,79 \pm 0,06$  [41].

ОАП относится к гемодинамически значимому, если присутствуют все 3 основных и хотя бы 1 из дополнительных критериев [4, 20].

Несмотря на то что к настоящему времени выполнено достаточно большое число работ, посвященных ОАП, до сих пор не выработаны единые критерии его гемодинамической значимости. В отечественной литературе предпринимаются попытки разработать подходы к оценке гемодинамической значимости АП у новорожденных с экстремально и очень низкой массой тела при рождении в зависимости от степени нарушений центральной и органной гемодинамики [5].

#### **1.4. Принципы коррекции гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных**

Разработка лечебной тактики при ОАП у недоношенных новорожденных является важнейшей проблемой современной неонатологии. Показано, что летальность в группе детей, имеющих экстремально низкую массу тела при рождении и функционирующий ОАП, при отсутствии его коррекции может достигать 70% [77, 90, 112].

Впервые диагноз «открытый артериальный проток» в клинике установил Bernuts в 1847 году. Идея оперативного лечения этого заболевания принадлежит американскому врачу Munro, которая была высказана им на заседании Филадельфийского хирургического общества в 1907 году.

Традиционным способом закрытия ОАП является хирургическое наложение лигатуры, которое было впервые выполнено в 1938 году американским общим хирургом R. Gross у пациента 7 лет. В нашей стране первая успешная подобная операция осуществлена академиком А. Н. Бакулевым спустя 10 лет, в 1948 г.

К недостаткам данного метода можно отнести трудность доступа при сочетанных пороках сердца, возможность реканализации и резидуального тока крови через ОАП.

В связи с этим были предложены альтернативный эндоваскулярный способ закрытия протока – транскатетерная окклюзия [8, 24, 36, 57, 84]. В последние десятилетия данный вид операции получил широкое распространение. В клинической практике используются различные способы эмболизации – чаще зонтичная система Рашкинда и спирали Джантурко. Методы эндоваскулярной окклюзии имеют ряд значительных преимуществ перед хирургическими: исключение торакотомии, осложнений, связанных с оперативным вмешательством и анестезиологическим пособием. Однако необходимым условием для их выполнения является точное представление об анатомической структуре АП у конкретного пациента, что создает определенные трудности [27].

Оперативная коррекция гемодинамически значимого АП у новорожденных является методом выбора при неэффективности двух курсов терапии ингибиторами циклооксигеназы или при наличии противопоказаний к их назначению, а также возраст пациента более 7 суток. Противопоказаниями для операции служат нестабильность гемодинамики, шок, выраженные нарушения гемостаза и тяжелые нескорректированные метаболические нарушения.

Хирургическое лигирование ОАП осуществляется посредством левосторонней торакотомии без применения искусственного кровообращения. Операция сопровождается значительным риском развития различных осложнений, наиболее частыми из которых являются кровотечения, пневмоторакс, паралич ларингеального возвратного нерва, хилоторакс (из-за повреждения грудного лимфатического протока), эпизодами дисфункции миокарда левого желудочка и сколиозом в более отдаленном периоде [74, 110, 79, 114, 118].

В исследовании N. S. Kabra et al. (2007) представлены результаты лечения гемодинамически значимого ОАП у 426 новорожденных. В 110 случаях выполнена оперативная коррекция порока, у 316 пациентов проведена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами – ингибиторами фермента циклооксигеназы. Авторами установлен высокий риск развития нарушений нервно-психического развития, детского церебрального паралича, задержки умственного развития, снижения слуха, требующего медицинской коррекции, двухсторонней слепоты, тяжелой ретинопатии [83].

N. Chorne et al. (2007) на основании обследования 446 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель и гемодинамически значимым ОАП пришли к заключению о том, что хирургическое вмешательство по поводу данного порока сердца можно расценивать в качестве независимого фактора риска развития БЛД у этой категории пациентов [89].

Первая успешная операция по закрытию ОАП у недоношенного ребенка проведена в 1963 году. До конца 70-х годов прошлого века этот вид терапии был единственным способом лечения данного заболевания у этой категории пациентов.

С 1976 года в неонатологии стал разрабатываться принципиально новый подход к коррекции ОАП, явившийся альтернативой традиционному хирургическому способу лечения – назначение нестероидных противовоспалительных средств.

Механизм действия этих препаратов заключается в ингибировании циклооксигеназы, что в свою очередь приводит к снижению синтеза простагландинов, препятствующих своевременному закрытию данной фетальной коммуникации [60].

Первым медикаментом, примененным с этой целью, стал индометацин, который на сегодняшний день широко используется в неонатологии. С 1995 года помимо индометацина в мировой практике стал назначаться ибупрофен, который, как оказалось, имеет ряд преимуществ.

Учитывая физиологическое снижение уровня простагландинов к концу первой недели жизни, наиболее целесообразной представляется стратегия раннего введения ингибиторов циклооксигеназы. Эффективность закрытия ОАП при назначении препаратов в ранние сроки после рождения выше, чем спустя несколько дней, когда появляется клиническая симптоматика гемодинамических нарушений, ассоциированных с ОАП. Показано, что успешность лечения заболевания данным способом прямо пропорциональна гестационному возрасту пациентов [91].

В исследовании R. G. Tefft (2010) установлено, что внедрение в широкую практику протокола раннего назначения ибупрофена в группе недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела позволило существенно снизить у них частоту применения хирургического пособия [111].

В литературе существует большое количество публикаций, посвященных различным аспектам использования индометацина. Предложены различные схемы его применения в терапии ОАП [68, 96, 102, 120]. Однако единых подходов к введению ингибиторов циклооксигеназы не существует. Описаны положительные эффекты профилактического введения индометацина на состояние ОАП в течение первых суток после рождения [96]. При этом в основном препарат назначают либо матери во время беременности, либо новорожденному в первые два дня постнатальной жизни. Вместе с тем в исследовании В. Van Overmeire et al. [120] показано, что антенатальное применение индоме-

тацина в качестве токолитического агента связано с неэффективностью лечения ОАП в последующем.

По-видимому, профилактическое применение индометацина в группе менее зрелых детей связано не столько с предотвращением несвоевременного закрытия ОАП, сколько с недопущением возможного развития ВЖК тяжелой степени и снижением риска легочного кровотечения. Показано, что в группе недоношенных детей, у которых хирургическая коррекция протока осуществлялась без предшествующего введения индометацина, наблюдались более высокие показатели смертности [92].

С другой стороны, существуют данные о том, что введение индометацина при лечении ОАП вызывает перфузионные нарушения на уровне почек [68, 120], желудочно-кишечного тракта [102] и головного мозга [50].

Следующим этапом разработки принципов консервативной терапии гемодинамически значимого ОАП в неонатологии явилось применение другого представителя группы нестероидных противовоспалительных средств – ибупрофена. В настоящее время он рассматривается в качестве альтернативы индометацину.

Фармакологические эффекты ибупрофена обусловлены его способностью стимулировать калий и кислородзависимые механизмы констрикции протока, что подтверждено результатами экспериментальных исследований [31] и клиническими наблюдениями [91].

Впервые применение ибупрофена перорально описано на немногочисленной группе пациентов (13 человек) Р. Nariprasad et al. в 2000 году [86], с тех пор эффективность данного способа его введения была доказана в ряде других исследований [88, 38, 100, 87, 109].

Единственным зарегистрированным в Российской Федерации препаратом ибупрофена для лечения гемодинамически значимого ОАП у недоношенных новорожденных является Педейя®. Наиболее апробированной в неонатологии схемой его применения является внутривенное трехразовое введение

с интервалом в 24 часа в дозе 10, 5 и 5 мг/кг. В случае неэффективности первого курса, выражающейся в сохранении ОАП, через 48 часов возможен повторный курс. Показано, что максимальная эффективность консервативной терапии препаратом Педея наблюдается при его назначении в первые 3–4 дня постнатальной жизни. Противопоказаниями для указанного лечения являются наличие тяжелой инфекции, лечение которой не начато, активное кровотечение в течение последних суток, подозрение на некротизирующий энтероколит или его наличие, гипербилирубинемия, требующая заменного переливания крови, выраженные расстройства гемостаза, тромбоцитопения, дуктус-зависимые врожденные пороки сердца.

Существует точка зрения, согласно которой эффективность индометацина и ибупрофена сопоставима при использовании указанных медикаментозных средств у новорожденных, имеющих различный гестационный возраст к моменту рождения, а также при разных способах введения [63, 82, 88, 100, 120].

Клинические исследования показали, что применение ибупрофена в сравнении с индометацином у недоношенных новорожденных с ОАП способствует уменьшению времени ИВЛ [48]. Установлено, что при использовании у этой категории пациентов ибупрофена, в отличие от индометацина, на фоне применения ИВЛ под высоким давлением отсутствует ее негативное влияние на состояние мозгового и почечного кровотока [65]. Не исключено, что более сохранное функциональное состояние почек при лечении ибупрофеном связано с большим влиянием индометацина на активность циклооксигеназы-1 – фермента, участвующего в поддержании почечного баланса [107].

Имеются работы, в которых отражен характер влияния ибупрофена на функциональное состояние почек, зависящее от срока гестации и массы тела к моменту рождения [85].

Применение ибупрофена у недоношенных детей с гестационным возрастом, меньшим или равным 26 недель и массой ниже 1000 г, существенно

ухудшает функцию почек, в то время как при большей массе и позднем гестационном возрасте подобной зависимости не отмечается [116]. Вероятно, морфофункциональная незрелость организма недоношенных детей приводит к их восприимчивости к фармакологическим воздействиям.

В работе F. Tiker et al. показано, что пероральное введение ибупрофена может привести к развитию острой почечной недостаточности у детей с экстремально низкой массой тела [115]. Повышение уровня креатинина и развитие олигурии у данной группы недоношенных новорожденных отмечают и другие исследователи [88].

При сравнении частоты указанных побочных эффектов при пероральном использовании ибупрофена и парентеральном введении индометацина установлено, что она была выше в группе пациентов, получавших индометацин [39, 109]. Так же, как и для индометацина, при использовании ибупрофена очень важны сроки начала терапии.

В исследовании J. Mezu-Ndubuisi Olachi показано, что позднее введение первой дозы препарата существенно повышает необходимость его повторного введения [91]. Udo Meibner et al. [64] и C. Dani et al. [62] установили положительную тенденцию в эффективности медикаментозного закрытия протока при применении более высоких доз ибупрофена (20, 10 и 10 мг/кг) по сравнению со стандартными (10, 5 и 5 мг/кг) без нарастания частоты нежелательных явлений.

В работе A. Varvarigou et al. продемонстрированы положительные результаты профилактического введения ибупрофена в первые три часа после рождения для предупреждения сохранения функционирующего АП. При этом не было зарегистрировано каких-либо побочных эффектов, и период адаптации протекал у таких больных лучше [48].

Вместе с тем показано, что при использовании ибупрофена у глубоко-недоношенных новорожденных повышается риск развития хронического поражения легочной ткани.

В то же время имеются исследования, в которых методы коррекции ОАП (как консервативные, так и кардиохирургические) расцениваются не только как неудовлетворительные, но и как опасные в связи с возможным причинением вреда пациенту. Это мотивируется тем, что введение нестероидных противовоспалительных средств, а тем более применение хирургической коррекции протока значительно повышает риск развития таких серьезных осложнений, как перфорация кишечника и паралич голосовых связок [60, 108, 118].

Таким образом, ОАП у недоношенных новорожденных является одной из актуальных проблем неонатологии. Несмотря на большое число исследований, многие клинические аспекты гемодинамически значимого ОАП остаются нерешенными. Внедрение в практику работы перинатальных центров и отделений для недоношенных детей консервативной (нехирургической) коррекции АП с учетом высокой стоимости такого лечения диктует необходимость разработки методики прогнозирования длительной персистенции ОАП у этих пациентов, что необходимо для обоснованного отбора больных, которым показано медикаментозная терапия.

## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили данные наблюдения за 69 глубоко недоношенными новорожденными (27 мальчиков и 42 девочки) с очень низкой (37 детей) и экстремально низкой (32 ребенка) массой тела.

Все пациенты имели функционирующий АП и находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр».

Перед началом обследования родители всех детей были предварительно ознакомлены с особенностями, целью и задачами работы и дали свое информированное согласие. Методология диссертационного исследования была утверждена этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследование не включались новорожденные с неонатальным сепсисом, внутрижелудочковыми кровоизлияниями третьей-четвертой степени, тяжелыми пневмониями, некротизирующим энтероколитом и пороками развития.

С целью исключения органического поражения сердца всем обследуемым глубоко недоношенным новорожденным в первые сутки постнатальной жизни проведена эхокардиография. В 100% случаев выявлен функционирующий АП.

Для оценки динамики состояния АП пациентам трижды проводилось эхокардиографическое исследование в следующие сроки:

- первое – в конце третьих суток постнатальной жизни;
- второе – в первые 2 часа пятых суток;
- третье – в конце 1 месяца (28–30-е сутки).

Программа стандартного обследования включала в себя:

- оценку анамнестических данных;
- стандартный клинический осмотр с определением неврологического статуса;

- лабораторные исследования: общеклинические анализы крови, мочи, определение уровня глюкозы, газов крови и кислотно-щелочного состояния;
- пульсоксиметрию;
- рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции;
- осмотр офтальмолога;
- нейросонографию;
- доплерографию магистральных артерий головного мозга.

### **Клинико-anamнестическое исследование**

Для оценки анамнестических данных проводилась беседа с матерями по специально разработанной схеме, осуществлялась выкопировка данных из медицинской документации – карт наблюдения за беременными, историй родов и болезни.

Клиническое наблюдение за глубоконедоношенными новорожденными и описание их соматического статуса осуществлялось по общепринятой в неонатологии схеме. Обследование проводилось в спокойном состоянии ребенка через один час после начала кормления. Физическое развитие определяли в соответствии с центильными таблицами. Морфофункциональную зрелость оценивали по шкале Боллард.

Гестационный возраст и антропометрические данные глубоконедоношенных новорожденных приведены в таблице 1. Незрелыми к сроку гестации были 2 ребенка (2,9%).

Возраст матерей колебался от 17 до 44 лет (в среднем –  $29,1 \pm 0,8$  года). Большинство женщин – 41 (59,4%) были первородящими, повторные роды отмечены в 28 случаях (40,6%).

Гестационный возраст и антропометрические показатели  
глубоконедоношенных новорожденных детей,  $M \pm m$

Группы детей	ГВ, нед.	Масса, г	Длина, см	ОГ, см	ОГК, см
Новорожденные с ОНМТ (n = 37)	29,6 ± 0,3	1271 ± 23	38,1 ± 0,5	27,1 ± 0,2	23,6 ± 0,3
Новорожденные с ЭНМТ (n = 32)	26,8 ± 0,4	829 ± 27	32,5 ± 0,5	23,6 ± 0,4	20,5 ± 0,2

Примечание. Здесь и далее ОНМТ – очень низкая масса тела, ЭНМТ – экстремально низкая масса тела, ГВ – гестационный возраст, ОГ – окружность головы, ОГК – окружность грудной клетки.

Таблица 2

Структура экстрагенитальной патологии у матерей  
глубоконедоношенных новорожденных

Перечень заболеваний	Число пациентов
Артериальная гипертензия	10
Вирусный гепатит	2
Пиелонефрит	10
Ревматоидный артрит	1
Сахарный диабет	2
Туберкулез	2
Узловой зоб	2

Примечание. У части женщин экстрагенитальная патология носила сочетанный характер.

Наличие хронических экстрагенитальных заболеваний зарегистрировано у 33 матерей (47,8 %), в том числе у 9 женщин (13,0%) наблюдались одновременно 2 и более нозологических форм. Самыми частыми вариантами патологии были артериальная гипертензия и гестационный пиелонефрит (по 10 случаев) (см. табл. 2).

Прием медикаментов во время беременности отмечалось у каждой третьей матери (31,9%), в том числе 10 женщин с гестационным пиелонефритом получали антибактериальную терапию и 12 – препараты железа.

Во всех случаях имело место осложненное течение анте- и интранатального периодов онтогенеза. Частота и структура основных неблагоприятных факторов представлены в таблице 3.

Установлено, что почти в половине случаев (43,5%) настоящей беременности предшествовали повторные медицинские аборты, токсикоз имел место у 62,3% женщин, более чем в четверти наблюдений (27,5%) во время гестации регистрировались острые респираторные инфекции.

У трети беременных (37,5%) отмечалось нарушение предлежания плода, у 10,1% – поперечное положение. Родоразрешение кесаревым сечением производилось у 42% женщин, в том числе у 12% по экстренным показаниям.

Средняя оценка по шкале Апгар в конце первой минуты после рождения у детей с ОНМТ составила  $4,8 \pm 0,3$ , у новорожденных с ЭНМТ –  $3,5 \pm 0,3$  баллов. В конце 5-й минуты указанные показатели увеличились до  $6,5 \pm 0,2$  и  $5,8 \pm 0,2$  баллов соответственно (табл. 4).

У 14 из 69 пациентов (20,2 %) зарегистрирован синдром задержки внутриутробного развития (ЗВУР). Основным критерием диагностики явились значения массы и длины тела при рождении ниже 10 центильной отметки для срока гестации на момент родоразрешения. Частота симметричного и асимметричного вариантов ЗВУР составила соответственно 8 и 6 случаев.

Частота неблагоприятных факторов анте- и интранатального периодов онтогенеза у глубоконедоношенных новорожденных

Перечень неблагоприятных факторов	Частота, %
Аборты, предшествующие настоящей беременности (2 и более)	43,5
Пренатальная стероидная профилактика РДС	73,9
Хориоамнионит	7,2
Миома матки	7,2
Хронический кольпит	2,9
Токсикоз первой половины беременности	40,6
Гестоз	21,7
ОРИ во время беременности	27,5
Прием антибиотиков во время беременности	14,5
Анемия во время беременности	18,8
Тазовое предлежание плода	1,4
Ягодичное предлежание плода	18,8
Ножное предлежание плода	2,9
Смешанное предлежание плода	4,3
Поперечное положение плода	10,1
Многоводие	1,4
Маловодие	4,3
Мекониальные околоплодные воды	1,4
Преждевременное излитие околоплодных вод	14,5
Отслойка плаценты	10,1
Длительный безводный промежуток	31,9
Применение окситоцина в родах	10,2
Применение простагландинов в родах	1,4
Родоразрешение кесаревым сечением	42,0

Распределение глубококондоношенных новорожденных  
в зависимости от оценки по шкале Апгар

Группы детей	Число детей, % в зависимости от оценки							
	на 1-й минуте				на 5-й минуте			
	0–2	3–4	5–6	≥7	0–2	3–4	5–6	≥7
Новорожденные с ОНМТ (n = 37)	10,8	27,0	40,5	21,6	0,0	8,1	29,7	62,2
Новорожденные с ЭНМТ (n = 32)	28,1	43,8	25	3,1	3,1	9,4	53,1	34,4

Большинство глубококондоношенных новорожденных находилось на ИВЛ или получали неинвазивную респираторную терапию с использованием устройства nCPAP, обеспечивающего дыхание с постоянным положительным давлением через носовые канюли (табл. 5).

Таблица 5

Респираторная терапия  
у глубококондоношенных новорожденных

Показатель		В родильном зале	В начале 4-х суток жизни
Число пациентов, %, получавших	ИВЛ	62,3	29,0
	nCPAP	36,3	40,6
Средние цифры FiO <sub>2</sub> , %		37,7 ± 2,2	29,4 ± 1,4

Традиционная ИВЛ во всех случаях выполнялась на аппарате «Newport e360» с ограничением давления (PC) в режимах A/CMV и SIMV,

nCPAP – Infant Flow Advance, система Babble CPAP. Также применялся аппарат ИВЛ с генератором переменного потока Infant Flow. Респираторная терапия осуществлялась под контролем кислотно-щелочного равновесия крови.

В абсолютном большинстве случаев (63 из 69 детей – 91,3 %) был диагностирован РДС. Введение сурфактанта (куросурфа) в дозе 200 мг/кг в условиях родильного зала осуществлено 38 больным (55,1%), всего данный препарат за время наблюдения назначался 71% пациентов.

Желтуха зарегистрирована в 44 случаях (63,8%).

Данные общего клинического обследования к концу третьих суток постнатальной жизни представлены в таблице 6.

Таблица 6

#### Патологические симптомы у глубоконедоношенных новорожденных

Показатели	Частота, %
Общее состояние:	
средней тяжести	4,3
тяжелое	82,6
крайне тяжелое	13,1
Реакция на осмотр <sup>1</sup> – общее угнетение	42,0
Резкое ослабление или отсутствие крика <sup>1</sup>	52,0
Отсутствие сосания	88,4
Мышечный тонус	
снижен	72,5
резко снижен	7,2
Субиктеричность кожи	37,7
Иктеричность кожи	27,5

Показатели	Частота, %
Пастозность тканей	
конечностей	10,1
туловища	7,2
всего тела	8,7
Отеки	21,7
Одышка	49,3
Ослабление дыхания	5,8
Влажные хрипы, крепитация	14,5
Систолический шум	40,6
Вздутие живота	14,5
Гепатомегалия	2,9
Перистальтические шумы	
усилены	1,4
ослаблены	58,0
отсутствуют	4,3

<sup>1</sup> Примечание: эти признаки оценивались только у пациентов, находящихся к моменту осмотра на самостоятельном дыхании.

В большинстве случаев определялись трофические расстройства и синдром угнетения центральной нервной системы (ЦНС), связанный с ее перинатальным поражением. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы выявлялись не во всех случаях, в частности, систолический шум выслушивался только у 40,6% больных. Среднее число дыханий (ЧД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) составили соответственно  $50 \pm 1$  в мин и  $151 \pm 2$  в мин (определялись в группе детей, у которых не применялась ИВЛ).

Средний общий суточный объем жидкости, полученный пациентами на момент второго обследования, составил  $118,5 \pm 4,8$  мл (в пересчете на 1 кг массы тела), объем суточного диуреза при этом был равен  $92,9 \pm 3,6$  мл/кг, объем почасового диуреза в пересчете на 1 кг массы тела –  $2,8 \pm 0,3$  мл.

### **Лабораторное и инструментальное обследование**

Пульсоксиметрия, проведенная у пациентов в момент второго обследования, дала следующие результаты: индивидуальные значения сатурации кислорода у глубоконедоношенных новорожденных колебались от 88 до 99% (в среднем –  $94,5 \pm 0,4\%$ ).

Показатели анализа крови обследованных к концу третьих суток жизни представлены в таблице 7.

По данным рентгенографии органов грудной клетки обнаруживались изменения в виде усиления легочного рисунка за счет интерстициального (39,1%) или сосудистого (47,8%) компонентов.

У одного пациента с ЭНМТ диагностирован гидроторакс, у двух – интерстициальная эмфизема легких, у четырех – внутриутробная очаговая пневмония.

Нейросонографическое исследование позволило диагностировать ВЖК первой-второй степени к концу третьих суток постнатальной жизни у 14 больных (20,3%).

При доплерографии средней мозговой артерии у каждого пятого ребенка отмечалось увеличение индекса резистентности, когда его значения превышали 0,80.

Гематологические показатели  
глубоконедоношенных новорожденных,  $M \pm m$

Показатели	Средние значения
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,22 \pm 0,21$
Гемоглобин, г/л	$168,5 \pm 5,7$
Гематокрит, %	$48,6 \pm 1,7$
Лейкоциты, $10^9/л$	$22,5 \pm 0,8$
Миелоциты, %	$0,9 \pm 0,3$
Юные формы, %	$0,19 \pm 0,06$
Палочкоядерные, %	$4,4 \pm 1,0$
Сегментоядерные, %	$48,3 \pm 1,9$
Лимфоциты, %	$33,0 \pm 1,2$
Моноциты, %	$10,3 \pm 1,7$
Эозинофилы, %	$2,1 \pm 0,8$
Тромбоциты, $10^9/л$	$179,6 \pm 7,1$
pH	$7,36 \pm 0,01$
$HCO_3$	$20,9 \pm 0,7$
BE	$4,58 \pm 0,37$

Офтальмологическое обследование было проведено у 55 глубоконедоношенных новорожденных (табл. 8), ретинопатия различной степени выраженности диагностирована практически у каждого второго (49,1%).

**Частота ретинопатий  
у глубоконедоношенных новорожденных**

Степень ретинопатии	Частота, %
I степень	16,4
II степень	14,5
III степень	18,2

**Исследование внутрисердечной и центральной гемодинамики**

Для решения поставленных в работе цели и задач проводилось исследование морфофункциональных параметров центральной гемодинамики с помощью метода эхокардиографии в М-, В-, Д-режимах с цветовым доплеровским картированием.

Использован ультразвуковой диагностический комплекс «Sonosite Mi-stomax» (США), оснащенный широкополосным фазированным датчиком с частотой 4–8 МГц.

Для оценки состояния АП и характера изменений системного кровообращения обследование недоношенных новорожденных осуществлялось трижды: к концу третьих суток постнатальной жизни, к началу пятого дня и в первый месяц.

Определялись следующие показатели:

- 1) конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), мм;
- 2) конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, мм;
- 3) конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, мл;
- 4) конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, мл. Объемы ЛЖ в систолу

и диастолу рассчитывали по формуле, предложенной L. Teichholz et. al. (1976):

$$V = \frac{7,0}{(2,4 + D)} \times D^3$$

где V – объем полости ЛЖ, см<sup>3</sup>, D – диаметр полости ЛЖ, мм;

- 5) размер правого желудочка (ПЖ), мм;
- 6) размер левого предсердия (ЛП), мм;
- 7) диаметр корня аорты (Ао), мм;
- 8) толщина межжелудочковой перегородки в систолу (МЖП), мм;
- 9) ударный объем кровообращения (УОК), мл;
- 10) фракция выброса (ФВ), %, по формуле:

$$ФВ = \frac{УОК}{КДО} \times 100\%;$$

- 11) минутный объем кровообращения (МОК), л/мин, по формуле:

$$МОК = УОК \times ЧСС,$$

где ЧСС – частота сердечных сокращений;

- 12) ударный индекс (УИ), мл/м<sup>2</sup>, по формуле:

$$УИ = \frac{УОК}{ПШТ} ,$$

где ПШТ – площадь поверхности тела;

- 13) сердечный индекс (СИ), л/мин × м<sup>2</sup> по формуле:

$$СИ = \frac{МОК}{ПШТ} ,$$

где ПШТ – площадь поверхности тела;

- 14) линейная скорость кровотока в восходящем и нисходящем отделах аорты ( $V_{Ao_{восх.}}$  и  $V_{Ao_{нисх.}}$ ), а также в легочном стволе ( $V_{ЛА}$ ), мм/с;
- 15) диаметр открытого артериального протока (ОАП), мм;
- 16) размер открытого овального окна (ООО), мм.

Измерялось систолическое (САД), диастолическое (ДАД), среднее (СрАД) и пульсовое (ПАД) артериальное давление (в мм рт. ст.). Рассчитывалось удельное периферическое сопротивление (УПС) в условных единицах по формуле:

$$\text{УПС} = \frac{\text{СрАД}}{\text{СИ}},$$

Критериями гемодинамически значимого ОАП были следующие:

1. размер АП  $\geq 1,5$  мм;
2. наличие лево-правого шунтирования крови по протоку;
3. ретроградный кровоток в постдуктальной аорте, превышающий 50% величины антеградного.

Кроме указанных основных критериев ГЗОАП учитывали и общепринятые дополнительные:

- Отношение размера левого предсердия к корню аорты ( $ЛП/Ао$ )  $> 1,4$ .
- Диастолическая скорость кровотока в легочной артерии  $> 0,2$  м/с.
- Отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене ( $СВ ЛЖ/$  кровоток ВПВ)  $> 4$ .
- Отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты ( $КДР ЛЖ/Ао$ )  $> 2,1$ .
- Индекс сосудистой резистентности (IR) в передней мозговой артерии  $> 0,8$ .
- Наличие диастолического обкрадывания или антеградного кровотока в почечной и/или мезентериальной артериях (IR) = 1,0.

Включение пациента в группу ГЗОАП осуществляли при наличии у него всех основных и одного или нескольких дополнительных критериев.

## Статистические методы

Математическая обработка цифрового материала осуществлялась с применением пакета прикладных программ StatPlus 2009. Все вариационные ряды анализировались в отношении характера распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении для сравнения применяли критерий Стьюдента, в остальных случаях – критерии Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова. Для оценки взаимосвязи между отдельными признаками использовали коэффициенты Спирмена и Кендалла. Для построения прогностической модели применяли последовательный статистический анализ А. Вальда.

### Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ДИНАМИКИ СОСТОЯНИЯ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА

#### 3.1. Динамика состояния артериального протока в течение первого месяца жизни

Эхокардиографическое обследование пациентов, проведенное спустя 72 часа после рождения, позволило установить, что у абсолютного большинства из них – 55 детей (79,7%) к этому времени сохранялся функционирующий ОП, который во всех случаях был гемодинамически значимым (рис. 1).

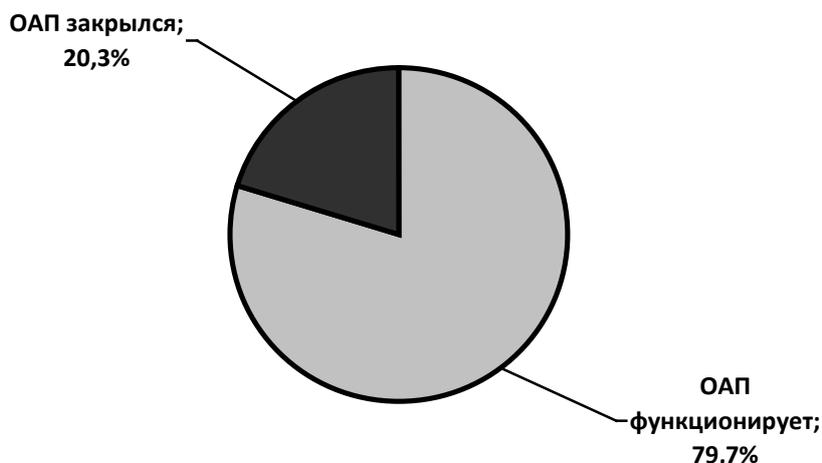


Рис. 1. Варианты динамики артериального протока к концу третьих суток жизни у глубоконедоношенных новорожденных

Наблюдение за 55 детьми, имеющими гемодинамически значимый открытый артериальный проток (ГЗОАП) к концу третьих суток, показало, что к пятому дню жизни в 13 случаях (23,6%) он не визуализировался при эхокардиографическом исследовании, а в 14 (25,5%) – значительно уменьшился и стал гемодинамически незначимым.

Подгруппа больных с ГЗОАП к пятым суткам жизни (оставшиеся 28 человек) оказалась неоднородной в отношении эволюции протока (рис. 2).

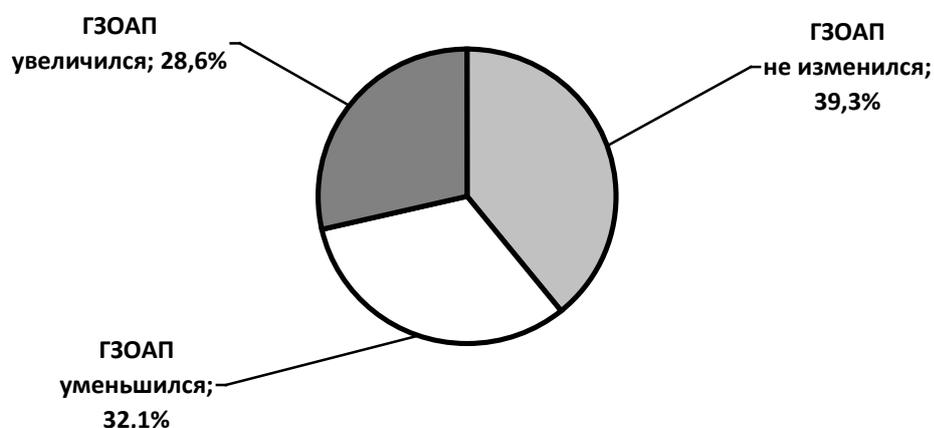


Рис. 2. Варианты динамики гемодинамически значимого открытого артериального протока к концу пятых суток жизни у глубоконедоношенных новорожденных

Таким образом, динамическое наблюдение за глубоконедоношенными новорожденными показало, что у значительной их доли (40,6 %) к пятым суткам постнатальной жизни сохранялась персистенция АП, при этом практически у каждого четвертого ребенка его размер увеличивается.

В дальнейшем пациенты были обследованы катamnестически к концу первого месяца жизни (на 28–30-е сутки). Практически во всех случаях, когда закрытие протока произошло в первые 72 часа жизни или к пятым суткам, в последующем он также не выявлялся при эхокардиографическом исследовании. Лишь в одном наблюдении отмечалось появление гемодинамически незначимого ОАП (ГНЗОАП) диаметром 1,0 мм на 28-е сутки постнатального развития.

В группе детей, имевших ГНЗОАП к концу третьих суток, более чем в половине случаев (57%) наблюдалось полное закрытие этой фетальной коммуникации. У каждого третьего ребенка в ходе постнатального развития заре-

гистрировано дальнейшее уменьшение диаметра протока. В одном случае зафиксировано некоторое его увеличение с 1,0 до 1,4 мм, при этом проток оставался гемодинамически незначимым.

Особый интерес представляла группа больных (28 человек), у которых к пятым суткам жизни сохранялся ГЗОАП (рис. 3).

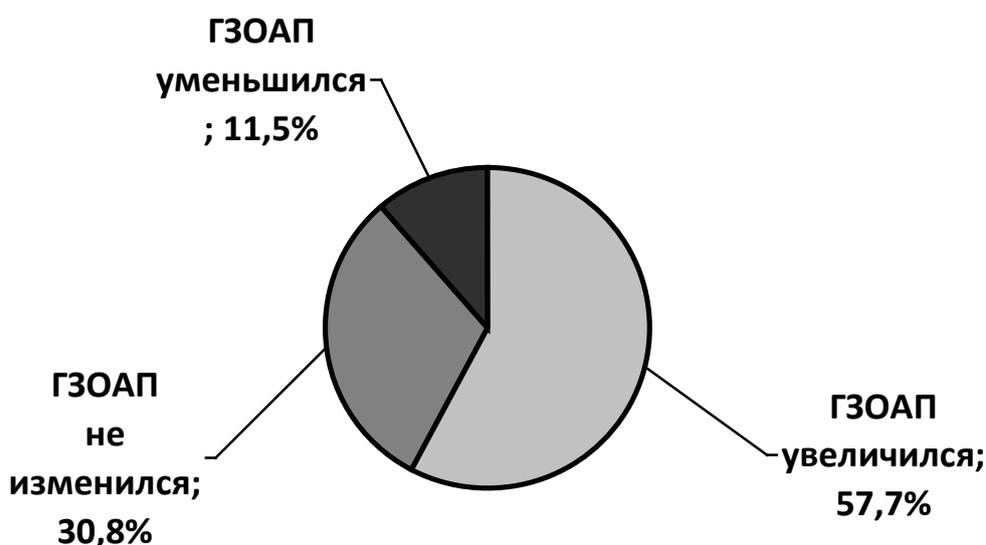


Рис. 3. Варианты динамики гемодинамически значимого открытого артериального протока к концу первого месяца постнатального развития у глубококонедоношенных новорожденных

Таким образом, глубококонедоношенные новорожденные демонстрируют различную динамику ОАП в течение первого месяца постнатальной жизни. За этот период происходит увеличение доли случаев полного закрытия протока (с 0,0 до 73,9%) при одновременном уменьшении числа пациентов с ГЗОАП (с 95,7 до 15,9%,  $p < 0,005$ ). Следовательно, даже к 28–30-м суткам данная фетальная коммуникация функционирует практически у каждого шестого ребенка (рис. 4).

Определение частоты различных вариантов ОАП к пятым суткам жизни у глубококонедоношенных новорожденных (табл. 9) показало, что ГЗОАП регистрируется в 2 раза чаще в подгруппе пациентов с ЭНМТ.

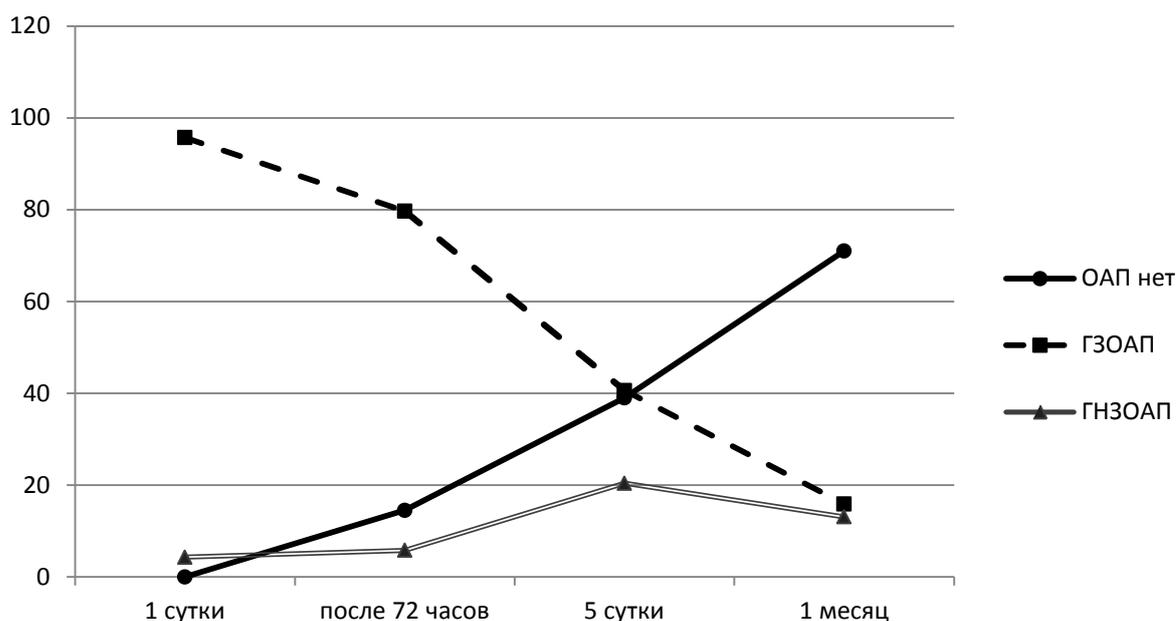


Рис. 4. Динамика состояния открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных в течение первого месяца постнатальной жизни

Таблица 9

Частота отдельных гемодинамических вариантов открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении на 5-е сутки жизни, %

Группы детей	ГЗОАП	ГНЗОАП
Новорожденные с ОНМТ (n = 37)	27	83
Новорожденные с ЭНМТ (n = 32)	56*	44*

Примечание. Статистическая значимость различий между группами новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ: \* –  $p < 0,05$ .

### 3.2. Клинические особенности глубоконедоношенных новорожденных с различными гемодинамическими вариантами артериального протока

Учитывая цель и задачи работы, мы разделили глубоконедоношенных новорожденных на 2 группы. Первую (основную) составили 28 пациентов, имевших ГЗОАП к пятым суткам жизни. Во вторую (группа сравнения) вошел 41 ребенок с ГНЗОАП.

Частота абсолютного большинства неблагоприятных факторов анте- и интранатального периодов онтогенеза не имела достоверных межгрупповых различий (табл. 10).

Таблица 10

Частота неблагоприятных факторов анте- и интранатального периодов онтогенеза у глубоконедоношенных новорожденных, %

Перечень факторов	Группы	
	Сравнения	Основная
Аборты, предшествующие настоящей беременности (2 и более)	43,9	42,9
Пренатальная стероидная профилактика РДС	70,7	78,6
Токсикоз первой половины беременности	41,5	39,3
Гестоз	22,0	21,4
ОРИ во время беременности	31,7	21,4
Прием антибиотиков во время беременности	9,8	21,4
Анемия во время беременности	19,5	17,9
Нарушение предлежания плода	34,2	17,9
Поперечное положение плода	12,2	7,1

Перечень факторов	Группы	
	Сравнения	Основная
Многоводие	4,9	3,6
Мекониальные околоплодные воды	0	3,6
Преждевременное излитие околоплодных вод	12,3	17,9
Отслойка плаценты	12,2	7,1
Длительный безводный промежуток	29,3	32,1
Применение окситоцина в родах	12,9	7,1
Родоразрешение кесаревым сечением	34,1	50,0

Учитывая влияние параметров водного баланса на функционирование сердечно-сосудистой системы, мы сопоставили сравниваемые группы глубококонедоношенных новорожденных в отношении суточных объемов вводимой жидкости, а также цифры почасового диуреза. Установлено, что на момент второго обследования статистически значимых различий указанных показателей зарегистрировано не было (табл. 11).

Таблица 11

Объем вводимой жидкости, суточный и почасовой диурез  
у глубококонедоношенных новорожденных

Перечень медикаментов	Группы	
	Сравнения	Основная
Общий суточный объем вводимой жидкости, мл (в пересчете на 1 кг массы тела)	117,7 ± 5,4	119,4 ± 6,9
Величина почасового диуреза, мл (в пересчете на 1 кг массы тела)	2,8 ± 0,3	2,9 ± 0,7

Установлено, что ГЗОАП ассоциируется с более низкими значениями гестационного возраста (рис. 5).

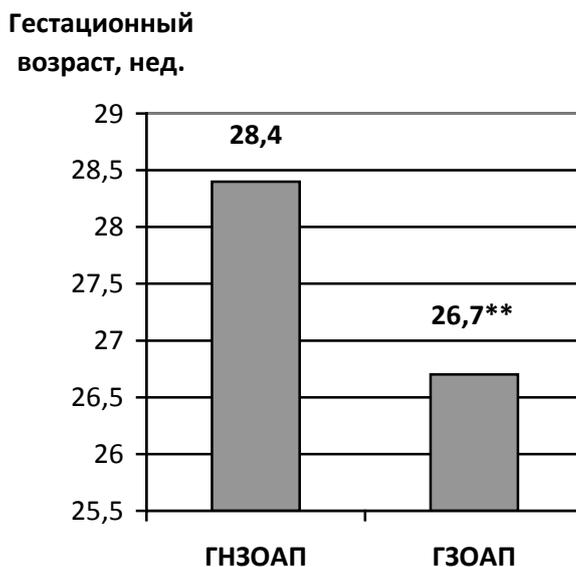


Рис. 5. Гестационный возраст к моменту рождения у детей с различными вариантами динамики открытого артериального протока к пятым суткам.

Примечание. Статистическая значимость различий: \*\* –  $p < 0,01$

Синдром ЗВУР отмечался в 19,5% случаев в группе сравнения и в 21,4% – в основной, то есть зависимости его появления от ГЗОАП не зарегистрировано. В 8 случаях имел место симметричный вариант ЗВУР, в 6 – асимметричный.

Средние оценки по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни в группах глубоконедоношенных новорожденных достоверно не различались. Тем не менее при индивидуальном анализе установлено, что основной группе преобладали пациенты, у которых оценка по шкале Апгар на первой минуте была равна 4 и более балла, тогда как в группе сравнения было больше детей с оценкой 5 и более баллов (табл. 12).

Следовательно, глубоконедоношенные новорожденные с ГЗОАП по сравнению с пациентами с ГНЗОАП рождались в более тяжелом состоянии. Этой категории больных требовалось проведение первичных реанимационных мероприятий в родильном зале, применения ИВЛ с более высокой концентрацией кислорода в воздушной смеси (рис. 6).

## Оценка по шкале Апгар у глубококонедошенных новорожденных

Показатели		Группа сравнения	Основная группа
Оценка по шкале Апгар, баллы	на 1 минуте	4,4 ± 0,3	4,0 ± 0,3
	на 5 минуте	6,3 ± 0,2	5,9 ± 0,3
Число детей, %, имеющих оценку	0–4 балла	43,9	67,8*
	5 баллов и более	56,1	32,2*

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ .

К концу третьих суток жизни общее состояние абсолютного большинства глубококонедошенных новорожденных вне зависимости от наличия или отсутствия у них ГЗОАП было тяжелым (82,6%), в 13,1% случаев – очень или крайне тяжелым и только у трех пациентов с (4,3%) – средней тяжести.

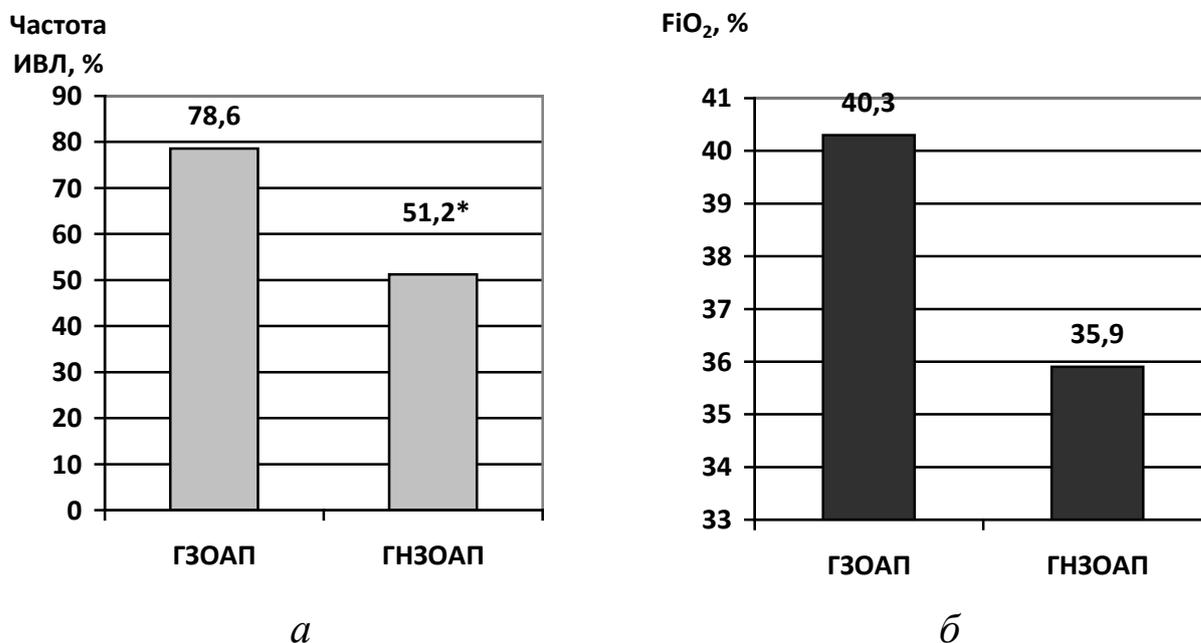


Рис. 6. Частота использования искусственной вентиляции легких в родильном зале (а) и средняя концентрация кислорода в воздушной смеси (б) у глубококонедошенных детей.

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$

При оценке неврологического статуса (табл. 13) установлено, что у больных преобладал синдром угнетения центральной нервной системы. Это проявлялось отсутствием адекватной реакции на осмотр, ослаблением или отсутствием крика, гипо- и арефлексией, выраженной мышечной гипотонией, угнетением акта сосания у детей с ОНМТ. Степень неврологических нарушений была выше в основной группе.

Таблица 13

Частота изменений в неврологическом статусе  
у глубококонедоношенных новорожденных, %

Показатели	Группа сравнения	Основная группа
Резкое ослабление или отсутствие крика <sup>1</sup>	27,3	70,6***
Общее угнетение при осмотре <sup>1</sup>	24,2	52,9*
Рефлексы новорожденных резко ослаблены или отсутствуют	24,4	60,7***
Резкое снижение мышечного тонуса	2,4	17,9*
Отсутствие сосания	87,8	96,4

<sup>1</sup> Примечание: по этим критериям оценивались дети, не находящиеся на ИВЛ на момент осмотра. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,005$ .

При объективном обследовании пациентов в большинстве случаев (табл. 14) регистрировались трофические нарушения, наиболее частыми из которых были снижение тургора, появление пастозности и отечности мягких тканей.

Систолический шум при аускультации зарегистрирован только у 19,5% новорожденных с ГНЗОАП. Значительно чаще он выслушивался у пациентов с ГЗОАП – в 73,7% случаев ( $p > 0,005$ ). У части больных определялась физикальные изменения в легких в виде мелкопузырчатых влажных хрипов и крепитации (чаще при ГЗОАП), а также умеренная тахикардия.

Таблица 14

Патологические симптомы, выявленные при объективном обследовании  
глубоко недоношенных новорожденных, %

Показатели	Группа сравнения	Основная группа
Мраморность кожи	12,2	32,2*
Пастозность или отечность тканей	42,3	68,8*
Влажные хрипы или крепитация в легких	14,6	42,9**
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	73,2	82,1
Систолический шум	19,5	71,4***
Тахикардия (ЧСС > 160 ударов в минуту)	22,0	14,3
Вздутие живота	12,2	17,9
Гепатомегалия	2,4	3,6

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ ;  
\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,005$ .

РДС диагностирован у абсолютного большинства глубоконедоношенных новорожденных: в 90,2% случаев в группе сравнения и в 92,9% – в основ-

ной. Введение сурфактанта (курсурфа) в дозе 200 мг/кг в условиях родильного зала осуществлено соответственно у 51,2 и 60,7% пациентов.

Среднее ЧД и ЧСС достоверно не различались и составили в группе сравнения и основной  $50 \pm 1$ ;  $51 \pm 1$  и  $150 \pm 2$ ;  $153 \pm 3$  в одну минуту соответственно ( $p > 0,05$ ). Соотношение ЧСС/ЧД в обеих группах было равным –  $3,01 \pm 0,07$  (указанные параметры оценивались только у тех пациентов, которые находились на самостоятельном дыхании).

К концу третьих суток жизни значительная часть больных получала респираторную терапию, которая чаще требовалась детям с ГЗОАП (табл. 15).

Таблица 15

## Респираторная терапия у глубоконедоношенных новорожденных

Показатель		Группа сравнения	Основная группа
Число детей, %, получающих респираторную терапию	ИВЛ	22,0	39,3
	nCPAP	36,6	46,4
	всего	58,6	85,7*
Средние цифры FiO <sub>2</sub> , %		$28,8 \pm 2,0$	$30,2 \pm 1,6$

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ .

Общеклинический анализ крови также не выявил статистически значимых межгрупповых различий, однако имела место тенденция к некоторому снижению показателей красной крови и относительная тромбоцитопения у глубоконедоношенных новорожденных с ГЗОАП. Общее количество белых кровяных клеток и лейкоцитарная формула не имели отличительных особенностей в сравниваемых группах (табл. 16).

Исследование кислотно-щелочного состояния на момент обследования позволило выявить ацидоз у большинства больных, чаще при ГЗОАП (71,5% случаев против 53,6% в группе сравнения,  $p > 0,05$ ).

Некоторые гематологические показатели  
глубоконедоношенных новорожденных

Показатель	Группа сравнения	Основная группа
Количество эритроцитов, млн/мл	4,3 ± 0,1	4,1 ± 0,1
Гемоглобин, г/л	173,0 ± 4,5	165,6 ± 5,6
Гематокритное число, %	49,6 ± 1,3	47,2 ± 2,1
Количество тромбоцитов, тыс/мл	198,0 ± 15,5	152,6 ± 16,1*

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ .

По данным рентгенографии при ГЗОАП достоверно чаще регистрировались изменения легочного рисунка (табл. 17).

Частота изменений в легких по данным рентгенографии  
у глубоконедоношенных новорожденных, %

Показатель	Группа сравнения	Основная группа
Усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента	22,0	64,3***
Усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента	34,1	67,9***

Примечание. Статистическая значимость различий: \*\*\* –  $p < 0,005$ .

В результате проведения корреляционного анализа были установлены взаимосвязи состояния АП с клинической симптоматикой, а также лабораторными и рентгенологическими изменениями (табл. 18).

Корреляция гемодинамически значимого открытого артериального протока с клинической и параклинической симптоматикой

Связанные признаки	Значения R
ГЗОАП – гестационный возраст	-0,25*
ГЗОАП – масса тела при рождении	-0,26**
ГЗОАП – длина тела при рождении	-0,22*
ГЗОАП – окружность головы при рождении	-0,32***
ГЗОАП – низкая оценка по Апгар на 1 минуте ( $\leq 4$ )	+0,24*
ГЗОАП – значительное снижение мышечного тонуса	+0,28*
ГЗОАП – потребность в инвазивной респираторной терапии (ИВЛ)	+0,27*
ГЗОАП – наличие физикальных изменений в легких (влажные хрипы или крепитация)	+0,22*
ГЗОАП – количество тромбоцитов в анализе крови	-0,23*
ГЗОАП – уровень глюкозы в сыворотке крови	-0,17*
ГЗОАП – усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента	+0,43***
ГЗОАП – усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента	+0,33**

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,005$ .

### Выводы к главе 3

В течение периода ранней неонатальной адаптации у значительной части глубококонедошенных новорожденных выявляется ГЗОАП, персистенция

которого сохраняется до конца первого месяца жизни практически у каждого шестого ребенка. Эта группа больных по сравнению с пациентами, у которых АП к концу третьих суток постнатальной жизни не функционирует или гемодинамически незначим, характеризуется рядом клинических особенностей. К ним относятся меньший гестационный возраст, низкая оценка по шкале Апгар, более выраженные симптомы синдрома угнетения центральной нервной системы, трофических нарушений, появление влажных мелкопузырчатых хрипов или крепитации в легких, тенденция к снижению параметров красной крови, относительная тромбоцитопения, изменения легочного рисунка на рентгенограмме. Данные корреляционного анализа подтверждают наличие прямых взаимосвязей между гемодинамической значимостью АП и степенью выраженности патологических изменений в клиническом статусе этой группы пациентов.

## Глава 4. ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ГЛУБОКОНЕДОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ДИНАМИКИ СОСТОЯНИЯ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА

### 4.1. Морфофункциональные показатели сердечно-сосудистой системы

Учитывая то обстоятельство, что наблюдаемые нами глубоконедоношенные новорожденные имели существенные различия антропометрических параметров, с целью нивелирования их влияния на кардиоморфометрические показатели сопоставлялись не абсолютные значения последних, а их отношение к массе тела. Это дало возможность сравнивать данные, полученные у детей с различным уровнем физического развития, и прежде всего массы тела.

На первом этапе этой части работы проведено сопоставление двух групп больных: основной и сравнения. Данные кардиоморфометрии представлены в таблице 19.

Таблица 19

Кардиоморфометрические показатели глубоконедоношенных новорожденных  
к концу третьих суток жизни при различном состоянии  
открытого артериального протока

Показатели	Группа сравнения – пациенты с ГНЗОАП (n = 41)	Основная группа – пациенты с ГЗОАП (n = 28)
КДР ЛЖ / кг массы	10,4 ± 0,3	11,9 ± 0,6*
КСР ЛЖ / кг массы	5,6 ± 0,2	6,5 ± 0,4*
КДО ЛЖ / кг массы	2,7 ± 0,1	2,8 ± 0,2
КСО ЛЖ / кг массы	0,51 ± 0,03	0,5 ± 0,04

Показатели	Группа сравнения – пациенты с ГНЗОАП (n = 41)	Основная группа – пациенты с ГЗОАП (n = 28)
ЛП / кг массы	6,5 ± 0,2	8,0 ± 0,5**
ПЖ / кг массы	3,7 ± 0,2	4,8 ± 0,4*
МЖП / кг массы	3,3 ± 0,1	4,1 ± 0,3**
ЗСЛЖ / кг массы	3,2 ± 0,1	3,4 ± 0,1
Ао / кг массы	5,9 ± 0,2	7,0 ± 0,6*

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер левого желудочка (ЛЖ), КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, Ао – корень аорты. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таким образом, ГЗОАП сопровождается увеличением полостей ЛЖ, ЛП и ПЖ, а также толщины межжелудочковой перегородки и диаметра корня аорты по отношению к массе тела.

Параметры насосной и сократительной способности миокарда представлены в таблице 20.

Установлено, что как абсолютные (УОК, МОК), так и относительные (УИ, СИ) показатели, характеризующие насосную функцию сердца при ГЗОАП сопоставимы с таковыми в группе пациентов с ГНЗОАП. Основной показатель сократительной способности сердечной мышцы – ФВ также не претерпевал значимых изменений. Следовательно, можно констатировать отсутствие видимого влияния АП на основные функциональные параметры миокарда у этой категории пациентов.

Таблица 20

Параметры насосной и сократительной способности миокарда у глубококонедоношенных новорожденных к концу третьих суток жизни при различном состоянии открытого артериального протока

Показатели	Группа сравнения – пациенты с ГНЗОАП (n = 41)	Основная группа – пациенты с ГЗОАП (n = 28)
УОК, мл	2,46 ± 0,14	2,14 ± 0,18
МОК, л	0,373 ± 0,022	0,326 ± 0,027
УИ, мл/м <sup>2</sup>	23,0 ± 1,2	21,8 ± 1,4
СИ, л/мин × /м <sup>2</sup>	3,50 ± 0,20	3,32 ± 0,20
ФВ, %	80,8 ± 0,6	79,9 ± 0,6

Примечание. УОК – ударный объем кровообращения, МОК – минутный объем кровообращения, УИ – ударный индекс, СИ – сердечный индекс, ФВ – фракция выброса.

При доплерографическом исследовании отмечалась тенденция к увеличению линейной скорости кровотока в аорте, и особенно в легочной артерии при ГЗОАП, но статистически значимых межгрупповых различий также не зарегистрировано (табл. 21).

Таблица 21

Линейные скорости кровотока в магистральных артериях у глубококонедоношенных новорожденных к концу третьих суток жизни при различном состоянии открытого артериального протока

Показатели	Группа сравнения – пациенты с ГНОАП (n = 41)	Основная группа – пациенты с ГЗОАП (n = 28)
ЛСК в аорте, мм/с	86 ± 2	89 ± 3
ЛСК в легочной артерии, мм/с	104 ± 3	110 ± 3
ЛСК в нисходящей аорте, мм/с	97 ± 3	100 ± 3

Примечание. ЛСК – линейная скорость кровотока.

Показатели САД, ДАД, СрАД и ПАД, а также удельного периферического сопротивления (УПС) были сопоставимы в обеих группах (табл. 22).

Таблица 22

Артериальное давление и удельное периферическое сопротивление у глубоконедоношенных новорожденных к концу третьих суток жизни при различном состоянии открытого артериального протока

Показатели	Группа сравнения – пациенты с ГНЗОАП (n = 41)	Основная группа – пациенты с ГЗОАП (n = 28)
Систолическое АД, мм рт. ст.	63,4 ± 1,4	62,9 ± 2,2
Диастолическое АД, мм рт. ст.	40,3 ± 1,4	40,4 ± 1,7
Среднее АД, мм рт. ст.	47,0 ± 1,3	47,2 ± 1,8
Пульсовое АД, мм рт. ст.	23,1 ± 1,1	22,5 ± 1,8
УПС	15,7 ± 1,3	15,6 ± 1,2

Основная группа пациентов, как указывалось выше, оказалась неоднородной в отношении динамики АП, в связи с этим мы сопоставили кардиоморфометрические параметры и показатели системного кровообращения в трех подгруппах больных:

1. Пациенты, у которых произошло увеличение диаметра ГЗОАП к пятым суткам жизни (n = 8).
2. Глубоконедоношенные новорожденные с неизменным размером протока (n = 11).
3. Больные с уменьшением ГЗОАП к данному постнатальному возрасту (n = 9).

Установлено, что благоприятная динамика ГЗОАП у глубоконедоношенных новорожденных ассоциируется с большими значениями гестационного возраста и антропометрических показателей при рождении (табл. 23).

Гестационный возраст, масса и длина тела при рождении  
глубоконедоношенных новорожденных с гемодинамически значимым  
открытым артериальным протоком при различной его динамике  
к пятым суткам постнатальной жизни

Подгруппы пациентов	ГВ, нед.	Масса тела, г	Длина тела, см
1. (ГЗОАП ↑)	27,4 ± 0,6*	923 ± 93*	33,4 ± 0,8*
2. (ГЗОАП const)	26,2 ± 0,8*	892 ± 108	32,8 ± 1,6
3. (ГЗОАП ↓)	29,1 ± 0,6	1317 ± 85	37,1 ± 1,3

Примечание. Здесь и далее знаками ↑, const и ↓ обозначена различная динамика ОАП к 5 суткам жизни: увеличение, отсутствие изменений диаметра и уменьшение соответственно. Примечание. Статистическая значимость различий с подгруппой 3: \* –  $p < 0,05$ .

Результаты кардиоморфометрического исследования представлены в таблице 24.

Установлено, что ГЗОАП, диаметр которого уменьшается к пятым суткам постнатальной жизни, характеризуется достоверно меньшими размерами полостей ЛЖ и ПЖ, левого предсердия, корня аорты и толщины межжелудочковой перегородки. Одновременно все указанные кардиоморфометрические параметры глубоконедоношенных новорожденных, у которых в динамике имеет место увеличение (подгруппа 1) или сохранение (подгруппа 2) величины ОАП сопоставимы и значительно превышают таковые у пациентов подгруппы 3. Исключение составляет лишь толщина задней стенки ЛЖ, размер которой не меняется в зависимости от характера эволюции ОАП к пятому дню жизни.

Кардиоморфометрические показатели глубоконедоношенных новорожденных к концу третьих суток жизни при различной динамике гемодинамически значимого открытого артериального протока

Показатели	Подгруппы детей с ГЗОАП		
	1. ОАП ↑	2. ОАП const	3. ОАП ↓
КДР ЛЖ / кг	12,8 ± 1,0*	13,1 ± 0,9**	9,6 ± 0,5
КСР ЛЖ / кг	7,1 ± 0,5**	7,5 ± 0,6**	5,2 ± 0,3
КДО ЛЖ / кг	3,2 ± 0,3***	3,0 ± 0,3*	2,1 ± 0,1
КСО ЛЖ / кг	0,63 ± 0,04***	0,69 ± 0,07*	0,39 ± 0,03
ЛП / кг	8,9 ± 1,1*	8,7 ± 0,8*	6,3 ± 0,5
ПЖ / кг	5,5 ± 1,1	5,3 ± 0,6*	3,7 ± 0,2
МЖП / кг	4,4 ± 0,6*	4,3 ± 0,5*	3,7 ± 0,3
ЗСЛЖ / кг	3,3 ± 0,1	3,4 ± 0,1	3,3 ± 0,1
Ао / кг	6,7 ± 1,5*	8,2 ± 0,8	5,8 ± 0,3

Примечание. Статистическая значимость различий с подгруппой 3:  
\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,005$ .

Результаты анализа показателей, характеризующих насосную и сократительную функции миокарда, представлены в таблице 25.

Установлено, что максимальные значения показателей, отражающих насосную функцию миокарда (УОК, МОК, УИ и СИ), регистрируются в подгруппе детей с увеличением диаметра ОАП к пятым суткам жизни. Минимальные цифры указанных параметров зафиксированы у глубоконедоношенных новорожденных с ОАП ↓ (клиническая подгруппа 3). Контракtilьная способность сердечной мышцы была высокой у всех без исключения больных, и величина ФВ сопоставима во всех выделенных подгруппах.

Показатели насосной и сократительной способности миокарда  
у глубоконедоношенных новорожденных  
к концу третьих суток жизни при различной динамике  
гемодинамически значимого открытого артериального протока

Показатели	Подгруппы детей с ГЗОАП		
	1. ОАП ↑	2. ОАП const	3. ОАП ↓
УОК, мл	2,4 ± 2,2	2,2 ± 0,4	2,0 ± 0,2
МОК, л	0,360 ± 0,03	0,334 ± 0,07	0,312 ± 0,03
УИ, мл/м <sup>2</sup>	24,8 ± 2,1*	23,1 ± 2,6	17,6 ± 1,4
СИ, мл/мин × м <sup>2</sup>	3,7 ± 0,2**	3,5 ± 0,4	2,7 ± 0,2
ФВ, %	80,3 ± 0,8	78,8 ± 0,3	81,1 ± 0,3

Примечание. Статистическая значимость различий с подгруппой 3:  
\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Статистически значимых межгрупповых различий линейных скоростей кровотока в аорте и легочном стволе не отмечено (табл. 26).

Линейные скорости кровотока в магистральных артериях  
у глубоконедоношенных новорожденных к концу третьих суток жизни  
при различной динамике гемодинамически значимого  
открытого артериального протока

Показатели	Подгруппы детей с ГЗОАП		
	1.ОАП ↑	2.ОАП const	3.ОАП ↓
ЛСК в аорте, мм/с	92 ± 7	92 ± 6	82 ± 6
ЛСК в легочной артерии, мм/с	91 ± 4	112 ± 5	104 ± 6
ЛСК в нисходящей аорте, мм/с	85 ± 5	110 ± 5	97 ± 6

Примечание. Статистически значимые различия отсутствуют.

Цифры артериального давления были также сопоставимы (табл. 27). При сравнении УПС установлено, что она была наименьшей в подгруппе пациентов с ОАП ↑ (рис. 7).

Таблица 27

Артериальное давление у глубоконедоношенных новорожденных детей к концу третьих суток жизни при различной динамике гемодинамически значимого открытого артериального протока

Показатели	Подгруппы детей с ГЗОАП		
	1. ОАП ↑	2. ОАП const	3. ОАП ↓
САД, мм рт. ст.	62,8 ± 4,1	63,5 ± 4,0	62,1 ± 3,3
ДАД, мм рт. ст.	40,3 ± 3,1	38,6 ± 3,1	42,7 ± 3,0
СрАД, мм рт. ст.	48,3 ± 3,5	44,1 ± 2,9	50,3 ± 3,1
ПАД, мм рт. ст.	22,5 ± 1,9	24,9 ± 4,2	19,2 ± 2,1

Примечание. Статистически значимые различия отсутствуют.

УПС, усл. ед.

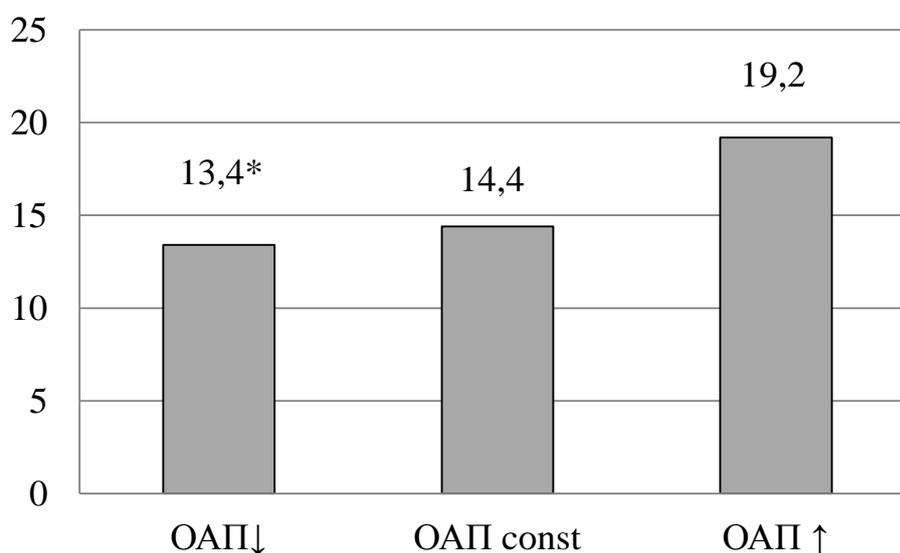


Рис. 7. Удельное периферическое сопротивление у глубоконедоношенных новорожденных к концу третьих суток жизни при различной динамике гемодинамически значимого открытого артериального протока.

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$

В качестве дополнительного параметра, количественно отражающего динамику ОАП, вычисляли разницу между диаметром протока на пятые и на конец третьих суток жизни ( $\Delta$ ОАП).

Установлено, что выраженность нарушений внутрисердечной гемодинамики в данный период постнатального развития характеризуется прямой корреляцией со степенью увеличения размера ОАП к пятому дню жизни детей. Это проявляется наличием корреляционных связей между  $\Delta$ ОАП и кардиоморфометрическими индексами, зарегистрированными на конец третьих суток жизни (табл. 28).

Таблица 28

Корреляция с  $\Delta$ ОАП с эхокардиографическими показателями у глубоконедоношенных новорожденных на конец третьих суток постнатальной жизни

Связанные признаки	Значения R
$\Delta$ ОАП – гестационный возраст	-0,30*
$\Delta$ ОАП – масса тела при рождении	-0,33*
$\Delta$ ОАП – площадь поверхности тела при рождении	-0,31*
$\Delta$ ОАП – КДР/кг массы тела	+0,28*
$\Delta$ ОАП – КСР/кг массы тела	+0,37**
$\Delta$ ОАП – УОК	-0,29*
$\Delta$ ОАП – ЛП/кг массы тела	+0,31*
$\Delta$ ОАП – МЖП/кг массы тела	+0,35**
$\Delta$ ОАП – ПЖ/кг массы тела	+0,34*

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,005$ .

На основании результатов эхокардиографии мы установили центильное распределение кардиометрических и функциональных параметров сердечно-сосудистой системы у глубококондоношенных новорожденных, которые не имели органических заболеваний сердца, а ОАП у них становился гемодинамически незначимым к пятым суткам постнатальной жизни (табл. 29).

Таблица 29

Центильное распределение морфофункциональных показателей сердечно-сосудистой системы у глубококондоношенных новорожденных без пороков развития сердца и с гемодинамически незначимым артериальным протоком на конец третьих суток постнатальной жизни

Показатели	Центили						
	5	10	25	50	75	90	95
КДР / кг	9,1	9,1	10,2	11,2	12,3	13,2	13,3
КСР / кг	5,1	5,1	5,3	6,2	6,8	7,2	7,6
КДО / кг	1,6	1,6	2,2	2,8	3,6	4,3	4,4
КСО / кг	0,32	0,32	0,36	0,55	0,71	0,84	0,97
ЛП / кг	6,0	6,1	6,5	6,9	7,8	7,9	8,7
МЖП / кг	2,4	3,0	3,0	4,0	4,0	4,0	4,0
ЗСЛЖ / кг	2,5	3,0	3,0	4,0	4,0	4,0	4,0
ПЖ / кг	3,0	3,0	4,0	4,0	4,0	5,0	6,0
Ао / кг	5,0	5,5	6,0	6,0	7,0	8,0	8,0
ФВ, %	73	76	78	81	83	86	87
УОК, мл	1,23	1,31	1,81	2,43	2,93	3,56	3,62
МОК, л	0,165	0,210	0,263	0,363	0,445	0,537	0,586
УИ, мл/м <sup>2</sup>	12,6	15,3	17,0	22,0	27,3	32,6	34,8
СИ, мл/мин × м <sup>2</sup>	1,7	2,2	2,5	3,2	4,2	5,0	5,5
УПС, усл. ед.	6,7	7,1	11,0	14,7	17,3	23,5	25,1

Приведенные в ней данные, используя принцип центильного распределения, можно применять для оценки результатов эхокардиографического исследования у этой категории пациентов в качестве референтных.

#### **4.2. Прогнозирование персистенции артериального протока после 72 часов постнатальной жизни у глубоконедоношенных новорожденных**

Для решения этой задачи использовали процедуру последовательного статистического анализа по методике А. Вальда. С этой целью определяли информативную значимость отдельных показателей клинического и инструментального (эхокардиографического) обследования, частота которых достоверно различалась в группах сравнения и основной. Информационный вес признаков выражали с помощью диагностического коэффициента, вычисляемого по следующей формуле:

$$\text{ДК} = 10 \times \log P^1/P^2,$$

где ДК – диагностический коэффициент, усл. ед.,

$P^1$  и  $P^2$  – частота встречаемости симптомов в сравниваемых группах, %.

Перечень признаков и значения их ДК приведены в таблице 30.

При выбранных уровнях вероятности ложноотрицательного заключения (ошибка типа  $\alpha$ ) – 5% и ложноположительного (ошибка типа  $\beta$ ) – 10%. Пороговое значение суммарного диагностического коэффициента составляет 10 баллов.

Апробация предлагаемой таблицы показала, что частота прогнозирования персистенции ГЗОАП у глубоконедоношенных новорожденных при ее использовании составляет 85,7%.

Диагностические коэффициенты прогностических признаков персистенции открытого артериального протока после 72 часов жизни у глубококонедоношенных новорожденных

Перечень признаков	ДК
1. Гестационный возраст на момент рождения < 27 недель	6,8
2. Оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты $\leq 4$ балла	1,8
3. Резкое ослабление или отсутствие рефлексов новорожденного	4,0
4. Выраженная мышечная гипотония	8,8
5. Мраморность кожи	4,0
6. Пастозность или отечность мягких тканей	2,0
7. Влажные мелкопузырчатые хрипы и (или) крепитация в легких	5,0
8. Усиление легочного рисунка на рентгенограмме за счет интерстициального компонента	4,8
9. Усиление легочного рисунка на рентгенограмме за счет сосудистого компонента	3,0
10. Увеличение показателя КДР ЛЖ/кг > 13,2 (95 перцентиль)	4,7
11. Увеличение показателя ЛП/кг > 8,7 (95 перцентиль)	11,8
12. Увеличение показателя ПЖ/кг > 6,0 (95 перцентиль)	6,8

Примечание: при сумме баллов более 10 делается заключение об отношении пациента к группе высокого риска в отношении сохранения ГЗ ОАП к пятым суткам постнатальной жизни.

В заключение приводим клинические примеры, иллюстрирующие особенности течения различных вариантов ГЗОАП.

## Клинический пример 1

Пациент Семен Я., возраст к моменту обследования 72 часа, родился от второй беременности, вторых родов. Мать 33 лет страдает артериальной гипотензией, отец 34 лет наблюдается по поводу Нр-ассоциированного хронического гастрита. Профессиональных вредностей у родителей нет, отец курит.

Беременность протекала с токсикозом I половины, во II половине отмечалась артериальная гипотензия. Проведена пренатальная стероидная профилактика РДС. Родоразрешение произошло при сроке гестации 30 недель путем большого кесарева сечения. Отмечалось преждевременное излитие околоплодных вод с длительным безводным промежутком.

Антропометрические показатели ребенка при рождении: масса тела – 1200 г, длина – 36 см, окружность головы – 27 см, окружность грудной клетки – 23 см, площадь поверхности тела – 0,11 м<sup>2</sup>. Оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты – 6 баллов, в конце 5-й минуты – 7 баллов.

Результаты объективного обследования. Общее состояние тяжелое, отмечается синдром выраженного угнетения центральной нервной системы. Кожные покровы чистые, субиктеричные. Выраженна мышечная гипотония. Дыхание пуэрильное с участием вспомогательной мускулатуры, ЧД – 50 в минуту. Область сердца не изменена, границы относительной сердечной тупости – в пределах нормы. ЧСС – 150 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, при аускультации шум над областью сердца и крупных сосудов не выслушивается. Пульс на периферических артериях удовлетворительного качества. САД – 60 мм рт. ст., ДАД – 39 мм рт. ст., ПАД – 21 мм рт. ст., срАД – 46 мм рт. ст. Живот вздут, перистальтика несколько ослаблена, увеличения печени и селезенки не отмечается. Диурез общий – 75 мл, почасовой – 2,6 мл.

На момент обследования суточный объем вводимой жидкости составил 108 мл. Ребенок получал антибактериальную терапию (комбинацию ампицил-

лина с гентамицином), викасол, кальция глюконат, кофеин-бензоат натрия, аминовен, липофундин. Применялась неинвазивная респираторная терапия (nCPAP).

Общий анализ крови: эритроциты –  $4,38 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 159 г/л, гематокритное число – 53 %, лейкоциты –  $17,1 \times 10^9/\text{л}$ , сегментоядерные нейтрофилы – 59%, лимфоциты – 27%, моноциты – 11%, эозинофилы – 3%, тромбоциты –  $242 \times 10^9/\text{л}$ . Уровень глюкозы в крови – 6,1 ммоль/л.

Кислотно-щелочное равновесие и газовый состав крови: pH – 7,42,  $\text{HCO}_3^-$  – 22,9 ммоль/л, BE – 2,3,  $\text{pCO}_2$  – 35, 1 мм рт. ст.,  $\text{pO}_2$  – 53 мм рт. ст. Сатурация  $\text{O}_2$  – 98%.

Рентгенография легких в прямой проекции без особенностей.

Индекс резистентности при доплерографии средней мозговой артерии – 0,70.

Результаты эхокардиографии: правостороннее, леворасположенное сердце без клапанных и септальных дефектов. Регистрируется функционирующий АП диаметром 1,7 мм, гемодинамически значимый. Ретроградный диастолический кровоток в нисходящей аорте – более 50% величины антеградного, направление сброса крови – слева направо.

Кардиоморфометрические и функциональные показатели: КДР/кг – 11,1, КСР/кг – 6,0, КДО/кг – 3,68, КСО/кг – 0,7, ЛП/кг – 5,83, ПЖ/кг – 3,33, Ао/кг – 5,83, МЖП/кг – 3,33, ЗСЛЖ/кг – 3,0, ФВ – 81%, УОК – 3,58 мл, УИ –  $32,6 \text{ мл}/\text{м}^2$ , МОК – 0,132 л, СИ –  $4,89 \text{ л}/\text{мин} \times \text{кв}^2$ , УПС – 9,2 усл. ед., ЛСК в аорте – 90 мм/с, ЛСК в нисходящей аорте – 98 мм/с, ЛСК в легочной артерии – 123 мм/с, открытое овальное окно – 2,3 мм, сброс перекрестный.

При наблюдении в динамике на пятые сутки жизни АП не визуализировался.

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует благоприятный вариант течения ГЗОАП, который подвергается функциональному закрытию к пятым суткам постнатальной жизни.

При оценке риска длительной персистенции протока с использованием разработанной нами прогностической таблицы суммарный диагностический коэффициент у данного пациента равен 0 при пороговом значении 10 баллов.

## Клинический пример 2

Пациент С., возраст к моменту обследования 72 часа. Ребенок родился от третьей беременности, вторых родов. Первая беременность закончилась медицинским абортom. Мать 21 года страдает хроническим пиелонефритом, отец 23 лет практически здоров. Профессиональных вредностей у родителей нет, отец курит. Беременность протекала с гестозом, на 21-й неделе женщина перенесла ОРВИ. Родоразрешение при сроке гестации 27 недель, без особенностей.

Антропометрические показатели при рождении: масса тела – 940 г, длина – 33 см, окружность головы – 24 см, окружность грудной клетки – 22 см, площадь поверхности тела –  $0,09 \text{ м}^2$ . Оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты – 4 баллов, в конце 5 минуты – 6 баллов.

Результаты объективного обследования. Общее состояние тяжелое, отмечается синдром выраженного угнетения центральной нервной системы. Кожные покровы чистые, иктеричные. Выражена мышечная гипотония, пастозность мягких тканей конечностей и туловища. Дыхание пуэрильное с участием вспомогательной мускулатуры, ЧД – 48 в минуту. Область сердца не изменена, границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. ЧСС – 140 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, при аускультации шум над областью сердца и крупных сосудов не выслушивается. Пульс на периферических артериях удовлетворительного качества. САД – 86 мм рт. ст., ДАД – 57 мм рт. ст., ПАД – 29 мм рт. ст., сРАД – 67 мм рт. ст. Живот вздут, пери-

стальтика несколько ослаблена, увеличения печени и селезенки не отмечается. Диурез общий – 96 мл, почасовой – 4,1 мл.

На момент обследования суточный объем вводимой жидкости составил 102,5 мл.

Ребенок получал антибактериальную терапию (комбинацию ампициллина с гентамицином), кальция глюконат, аминовен, липофундин. Применялась неинвазивная респираторная терапия (nCPAP).

Общий анализ крови: эритроциты –  $3,73 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 146 г/л, гематокритное число – 42,8%, лейкоциты –  $20,0 \times 10^9/л$ , палочкоядерные нейтрофилы – 6%, сегментоядерные нейтрофилы – 52%, лимфоциты – 18%, моноциты – 17%, эозинофилы – 7%, тромбоциты –  $186 \times 10^9/л$ . Уровень глюкозы в крови – 4,2 ммоль/л.

Кислотно-щелочное равновесие и газовый состав крови: pH – 7,37,  $\text{HCO}_3^-$  – 21,3 ммоль/л, BE – 2,5,  $\text{pCO}_2$  – 36, 1 мм рт. ст.,  $\text{pO}_2$  – 55 мм рт. ст. Сатурация  $\text{O}_2$  – 95%.

Рентгенография легких в прямой проекции – легочный рисунок усилен за счет сосудистого и интерстициального компонентов.

Индекс резистентности при доплерографии средней мозговой артерии – 0,77.

Результаты эхокардиографии: правосформированное, леворасположенное сердце без клапанных и септальных дефектов, регистрируется функционирующий АП диаметром 2,2 мм, гемодинамически значимый. Ретроградный диастолический кровоток в нисходящей аорте – более 50% величины антеградного, направление сброса крови – слева направо.

Кардиоморфометрические и функциональные показатели: КДР/кг – 13,5, КСР/кг – 7,4, КДО/кг – 4,15, КСО/кг – 0,81, ЛП/кг – 9,4, ПЖ/кг – 5,3, Ao/кг – 5,3, МЖП/кг – 4,2, ЗСЛЖ/кг – 3,0, ФВ – 80%, УОК – 3,14 мл, УИ –  $33,7 \text{ мл/м}^2$ , МОК – 0,11 л, СИ –  $4,7 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$ , УПС – 14,1 усл. ед., ЛСК в аорте – 93 мм/с, ЛСК в нисходящей аорте – 102 мм/с, ЛСК в легочной артерии – 134 мм/с, открытое овальное окно – 2,3 мм, сброс перекрестный.

При наблюдении в динамике на пятые сутки жизни АП сохраняется гемодинамически значимым, наблюдается увеличение диаметра до 2,3 мм.

Итак, данный клинический пример иллюстрирует неблагоприятный вариант течения ГЗОАП, при котором диаметр протока к пятым суткам постнатальной жизни увеличивается.

При оценке риска длительной персистенции протока с использованием разработанной нами прогностической таблицы суммарный диагностический коэффициент у данного пациента равен 30,1 при пороговом значении 10 баллов.

#### **Выводы к главе 4**

В результате эхокардиографического исследования установлено, что у глубоконедоношенных новорожденных, имеющих ГЗОАП по сравнению с пациентами с гемодинамически незначимым его вариантом, отмечается дилатация полостей обоих желудочков и ЛП, расширение диаметра корня аорты и увеличение размера межжелудочковой перегородки. Достоверных межгрупповых различий в параметрах насосной и сократительной функций миокарда не выявлено. У пациентов основной группы отмечается тенденция к ускорению кровотока, преимущественно в легочной артерии. Показатели артериального давления и удельного периферического сопротивления не зависели от варианта ОАП.

Повторное обследование детей основной группы на пятые сутки жизни показало, что ГЗОАП характеризуется разнонаправленной динамикой. У части пациентов наблюдается некоторое уменьшение его диаметра, в ряде случаев он остается неизменным и примерно у трети происходит его увеличение. Сравнительный анализ трех подгрупп больных позволил установить, что благоприятная динамика протока характеризуется наименьшими размерами по-

лостей сердца, корня аорты, межжелудочковой перегородки и нормальными значениями периферического сосудистого сопротивления.

Для количественного выражения характера эволюции ОАП вычисляли разницу между диаметром протока на момент первого и второго обследования. При корреляционном анализе установлена взаимосвязь между нарастанием его диаметра в динамике к пятому дню постнатальной жизни и степенью кардиоваскулярных нарушений, зарегистрированных ранее – к концу третьих суток.

На основании результатов клинико-функционального исследования выделены наиболее информативные признаки, использование которых дает возможность предсказать длительную персистенцию ГЗОАП у конкретного ребенка. Применение процедуры последовательного статистического анализа А. Вальда с определением диагностической значимости отдельных клинико-anamнестических, рентгенологических и эхокардиографических признаков с последующим расчетом величины коэффициента позволило разработать прогностическую таблицу, включающую 12 наиболее информативных симптомов. Эффективность ее использования для формирования заключения об отнесении пациента к группе высокого риска в отношении длительной персистенции ГЗОАП составила 85,7%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ОАП у новорожденных является актуальной проблемой неонатологии [11, 13, 23, 25]. Особую значимость приобретает функционирование ОАП у глубоконедоношенных детей. Это связано с важной ролью данной фетальной коммуникации в развитии ряда патологических состояний и заболеваний, которые нередко заканчиваются смертью или приводят к инвалидизации пациентов. Наиболее частыми среди них являются внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, БЛД, некротизирующий энтероколит, ретинопатия. Функционирующий ОАП существенно увеличивает потребность в проведении ИВЛ у глубоконедоношенных детей [18]. Все это определяет необходимость коррекции ГЗОАП, которая требуется абсолютно большинству таких больных [7, 26].

До середины 70-х годов прошлого века единственным способом лечения ОАП была хирургическая операция, которая сопряжена с риском развития различных осложнений, а также отдаленных последствий в виде задержки умственного развития, детского церебрального паралича, снижения слуха, двусторонней слепоты, тяжелой ретинопатии, БЛД [2, 83].

Новым подходом в терапии ГЗОАП у новорожденных стало применение нестероидных противовоспалительных средств. Механизм их действия основывается на ингибировании фермента циклооксигеназы, приводящем к снижению синтеза простагландинов, что в свою очередь способствует своевременному закрытию сосуда. С конца 70-х годов прошлого века с этой целью использовался индометацин, а с 1995 года препаратом выбора из этой группы считается ибупрофен, инъекционная форма которого зарегистрирована в октябре 2008 года в Российской Федерации.

В мировой литературе имеется большое число публикаций, посвященных различным аспектам использования ибупрофена для нехирургической

коррекции ОАП. Доказан терапевтический эффект препарата, который максимально выражен на 3–4-й день постнатальной жизни [20]. Одновременно существуют указания на возможность осложнений при его применении, наиболее значимыми из которых являются ВЖК, ухудшение перфузии в ренальных артериях с формированием острой почечной недостаточности, а также нарушение кровоснабжения кишечника с развитием некротизирующего энтероколита [39, 88, 109, 115, 116].

Перечисленные выше обстоятельства, а также высокая стоимость медикаментозного лечения обуславливают значимость дальнейших исследований, посвященных клиническим аспектам ОАП у глубоконедоношенных новорожденных. В частности, практически важным представляется выделение среди них больных с высоким риском длительной персистенции протока.

Цель исследования – установить клиничко-функциональные особенности глубоконедоношенных новорожденных с открытым артериальным протоком с учетом гемодинамической значимости и разработать прогностические критерии его функционирования после 72 часов постнатальной жизни для определения тактики дифференцированного лечения этой категории пациентов.

Материалом для исследования послужили данные наблюдения за 69 глубоконедоношенными новорожденными с ОАП, среди которых 37 человек имели ОНМТ и 32 – ЭНМТ.

Динамика состояния протока оценивалась с помощью эхокардиографии, которая проводилась в конце третьих и начале пятых суток, а также в конце первого месяца постнатальной жизни.

Программа стандартного обследования включала в себя оценку анамнестических, клинических и лабораторных данных. Всем детям осуществляли рентгенографию грудной клетки в прямой проекции, пульсоксиметрию, нейросонографию, доплерографию магистральных церебральных артерий, консультативные осмотры невролога и офтальмолога.

При специальном исследовании определяли кардиоморфометрические

параметры и показатели центральной гемодинамики с помощью эхокардиографии, осуществляемой в М-, В- и Д-режимах с цветовым доплеровским картированием.

Критериями ГЗОАП были размер протока  $\geq 1,5$  мм, лево-правое шунтирование, наличие ретроградного кровотока в аорте более 50% от величины антеградного.

Цифровой материал обработан математически с использованием пакета прикладных программ StatPlus 2009 с применением параметрической и непараметрической статистики.

Артериальный проток считался функционирующим, если он сохранялся спустя 3 суток после рождения [41, 43].

В результате наших исследований установлено, что по истечении этого времени (к концу третьих суток) у абсолютного большинства глубоконедоношенных новорожденных (79,7%) определялся ГЗОАП. В дальнейшем, к пятому дню жизни, практически у каждого четвертого из этих пациентов (23,6%) он закрылся и у такого же числа больных (25,5%) уменьшился и стал гемодинамически незначимым, но у каждого второго ребенка (50,9 %) в этом возрасте сохранялся ГЗОАП.

К концу периода новорожденности, по нашим наблюдениям, ГЗОАП диагностируется в 15,9% случаев.

Факт длительной персистенции ОАП у глубоконедоношенных новорожденных подтверждают и другие исследователи. Так, закрытие протока в течение первого месяца жизни происходит только у половины детей, имеющих массу тела при рождении менее 1700 г [13, 25]. У пациентов с ЭНМТ этот процесс наблюдается в срок от вторых до шестых суток жизни только в трети случаев [95].

Зависимость функционирования АП от массы тела недоношенных детей к моменту рождения в настоящее время не вызывает сомнения. Иллюстрацией этого положения могут служить данные, что ОАП выявляется только

у 10–15% новорожденных с массой менее 2000 г [13]. Одновременно у больных с ЭНМТ (менее 1000 г) его частота многократно увеличивается, достигая 80% случаев.

Среди наблюдаемых нами пациентов к пятым суткам постнатальной жизни в группе недоношенных новорожденных с ОНМТ ГЗОАП диагностировался у 27%, тогда как в группе детей с ЭНМТ вдвое чаще – у 56% ( $p < 0,05$ ).

Для решения поставленных в работе цели и задач с учетом динамики ОАП к пятым сутками постнатальной жизни мы разделили пациентов на две группы: основную и сравнения. В первую вошли 28 больных с ГЗОАП, во вторую – 41 ребенок с ГНЗОАП. Группы не имели статистически значимых различий в частоте неблагоприятных факторов анте- и интранатального анамнеза, а также суточных объемов получаемой жидкости. Это позволило осуществить сравнение клинико-функциональных показателей у глубококонедоношенных новорожденных с различными вариантами ОАП.

Установлено, что частота ОАП находится в обратной зависимости от гестационного возраста, величина которого является одним из важнейших факторов персистирования данной фетальной коммуникации у недоношенных детей [20].

По результатам нашей работы, средние значения этого показателя были достоверно меньше в основной группе ( $26,7 \pm 0,3$  против  $28,4 \pm 0,2$  недель в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). При этом не отмечено ассоциации ГЗОАП с синдромом ЗВУР, частота которого в них была практически одинаковой (21,4 и 19,5% соответственно,  $p > 0,05$ ).

Асфиксия в родах входит в перечень важнейших факторов, препятствующих своевременному закрытию АП. Это состояние сопровождается увеличением количества активных кислородных радикалов, что приводит к накоплению в легочной ткани простагландина  $E_2$ , что в свою очередь поддерживает ОАП [19].

Среди глубококонедоношенных новорожденных с ГЗОАП более трети имели низкую оценку ( $\leq 4$  балла) по шкале Апгар в конце первой минуты по-

сле рождения (67,8%), что существенно превышало аналогичный показатель в группе детей с ГНЗОАП (43,9%,  $p < 0,05$ ). Более тяжелое общее состояние пациентов основной группы требовало проведения им ИВЛ (78,6%) в родильном зале с большей концентрацией кислорода в воздушной смеси ( $40,3 \pm 2,4\%$ ); в группе сравнения эти цифры составили 51,2 и  $35,9 \pm 2,8\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

Ведущими в клинической картине у абсолютного большинства пациентов были неврологические нарушения, отражающие синдром угнетения центральной нервной системы в виде отсутствия адекватной реакции на осмотр, ослабления или отсутствия крика, гипо- или арефлексии, выраженной мышечной гипотонии, исчезновения сосательного рефлекса у детей с ОНМТ. Сравнительный анализ степени неврологических нарушений показал, что она была выше в группе глубоконедоношенных новорожденных с ГЗОАП. Так, у них значительно чаще регистрировались такие симптомы, как резкое ослабление или отсутствие крика (70,6 против 27,3% у детей с ГНЗОАП,  $p < 0,005$ ), общее угнетение при осмотре (52,9 против 24,2%,  $p < 0,05$ ), а- или гипорефлексия (60,7 против 24,4 %,  $p < 0,005$ ), выраженная мышечная гипотония (17,9 против 2,4%,  $p < 0,05$ ).

Классические клинические диагностические признаки ОАП у глубоконедоношенных новорожденных, по мнению большинства исследователей, имеют невысокую информативность. Это объясняется особенностями гемодинамики: относительно небольшая разница давления между сосудистой системой легких и большого круга кровообращения, шунтирование крови преимущественно в систолическую фазу сердечного цикла [10, 18]. С другой стороны, существуют указания на то, что типичные симптомы ОАП у этих пациентов могут проявиться после четырех дней постнатальной жизни [106].

Результаты объективного обследования наблюдаемых нами пациентов с ГНЗОАП показали, что систолический шум при аускультации обнаруживался только у 19,5% из них. Значительно чаще этот признак выявлялся при

ГЗОАП – у 73,7% ( $p < 0,005$ ). При этом характерных для ОАП изменений периферического пульса (*pulsus celer et altus*) и артериального давления (снижение ДАД с одновременным повышением пульсовой разницы), а также признаков недостаточности кровообращения не зарегистрировано ни в одном случае, включая и группу пациентов с ГЗОАП. Следовательно, указанные признаки ОАП у глубоконедоношенных новорожденных отличаются малой диагностической значимостью.

Для ГЗОАП по сравнению с ГНЗОАП было характерно появление физикальных изменений в легких в виде мелкопузырчатых влажных хрипов и крепитации (42,9 против 14,6% случаев,  $p < 0,05$ ). При рентгенографии органов грудной клетки у 2/3 этих пациентов выявлялось усиление рисунка легких за счет интерстициального (64,3%) или сосудистого (67,9%) компонентов (в группе сравнения эти цифры составили соответственно 22,0 и 34,1%,  $p < 0,005$ ). По нашему мнению, указанные признаки можно рассматривать, с одной стороны, как симптоматику РДС, который имел место практически у всех больных (63 из 69 – 91,3%). С другой – ассоциация нарушений со стороны системы органов дыхания с ГЗ ОАП доказывает их взаимосвязь с гиперволемией малого круга из-за шунтирования крови из аорты в легочный ствол.

К концу третьих суток постнатальной жизни более половины пациентов получали респираторную поддержку, которая чаще требовалась глубоконедоношенными новорожденными основной группы (85,7 против 58,6% в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). Концентрация кислорода в воздушной смеси также была в среднем несколько выше у больных с ГЗОАП ( $30,2 \pm 1,6$  против  $28,8 \pm 2,0\%$ ,  $p > 0,05$ ).

В общеклиническом анализе крови у детей с ГЗОАП отмечалась тенденция к некоторому снижению количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокритного числа. Межгрупповые различия в отношении общего числа белых кровяных клеток и показателей лейкоцитарной формулы отсутствовали. Еще одной особенностью пациентов основной группы было

достоверное снижение у них среднего содержания тромбоцитов ( $152,6 \pm 16,1$  против  $198,0 \pm 15,5 \times 10^9/\text{л}$  в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). Это может быть связано с усиленным потреблением красных кровяных пластинок для формирования тромбоцитарной пробки, которая наряду с другими механизмами способствует облитерации ОАП. Тромбоцитопения рассматривается в качестве одного из факторов персистенции ОАП у глубоконедоношенных детей [60].

Установлены корреляции между вариантом ОАП и клиническими показателями. Наличие ГЗОАП характеризовалось статистически значимыми обратными связями с гестационным возрастом ( $R = -0,25$ ), антропометрическими параметрами к моменту рождения: массой, длиной тела и окружностью головы ( $R = -0,26$ ;  $-0,22$  и  $-0,32$  соответственно). Эта форма ОАП по данным корреляционного анализа ассоциируется с низкой оценкой по шкале Апгар в конце первой минуты жизни ( $R = +0,24$ ,  $p < 0,05$ ), а также с выраженной мышечной гипотонией ( $R = +0,28$ ,  $p < 0,05$ ), физикальными изменениями в легких ( $R = +0,22$ ,  $p < 0,05$ ), усилением легочного рисунка за счет интерстициального ( $R = +0,43$ ,  $p < 0,005$ ) и сосудистого ( $R = +0,33$ ,  $p < 0,01$ ) компонентов. Из лабораторных показателей с наличием ГЗОАП достоверно коррелировали число тромбоцитов ( $R = -0,23$ ) и уровень глюкозы в плазме крови ( $R = -0,17$ ). Длительная персистенция ГЗОАП увеличивает потребность в ИВЛ ( $R = +0,27$ ,  $p < 0,05$ ).

Следовательно, данные корреляционного анализа подтверждают прямую взаимосвязь между гемодинамической значимостью ОАП и выраженностью нарушений клинического статуса глубоконедоношенных новорожденных.

В ранней диагностике ОАП ведущую роль играет эхокардиографическое обследование, которое позволяет не только установить факт функционирования данной фетальной коммуникации, но и оценить ее гемодинамическую значимость. В абсолютном большинстве исследований за основные критерии ГЗОАП принимаются диаметр протока  $\geq 1,5$  мм или  $\geq 1,4/\text{кг}$  массы тела; лево-правое направление шунтирования крови и наличие ретроградно-

го потока в нисходящей аорте, величина которого превышает 50% антеградного [7, 20].

В нашей работе при определении варианта ОАП также учитывались указанные признаки. К группе пациентов с ГЗОАП относили глубоконедоношенных новорожденных, у которых одновременно регистрировались все три.

Известно, что размеры структур сердца (диаметры полостей и магистральных сосудов, толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка и др.) в значительной мере зависят от антропометрических показателей конкретного пациента.

В когорте наблюдаемых нами глубоконедоношенных новорожденных отмечались весьма значительные колебания всех соматометрических параметров, но особенно рельефные различия получены в отношении массы тела: от 480 до 1500 г (то есть 3,125 раза). Учитывая это, для нивелирования влияния индивидуальных особенностей физического развития отдельных пациентов мы сопоставляли не абсолютные значения показателей эхокардиографии, а их отношение к массе тела. При математической обработке цифрового материала мы установили центильное распределение кардиометрических и функциональных показателей у глубоконедоношенных новорожденных, не имеющих органических заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и ГЗОАП. Эти данные можно использовать для оценки результатов эхокардиографического обследования этой категории пациентов в качестве референтных.

На первом этапе работы мы сопоставили данные, полученные в ходе исследования центральной гемодинамики у больных с ГЗОАП (основная группа) и пациентов с ГНЗОАП (группа сравнения). Установлено, что при ГЗОАП по сравнению с ГНЗОАП отмечаются достоверно более высокие средние значения диастолического и систолического диаметров полости левого желудочка, приведенные к массе тела. Так, в основной группе показатель КДР ЛЖ/кг составил  $11,9 \pm 0,6$  мм/кг, а КСР ЛЖ/кг –  $6,5 \pm 0,4$  против  $10,4 \pm 0,3$  и  $5,6 \pm 0,2$  мм/кг

соответственно ( $p < 0,05$ ). Одновременно наблюдалось расширение полости ЛП (индекс ЛП/кг =  $8,0 \pm 0,5$  против  $6,5 \pm 0,2$  мм/кг,  $p < 0,01$ ).

Указанные изменения, по нашему мнению, отражают нарушения внутрисердечной гемодинамики, связанные с наличием значительного по величине лево-правого сброса крови, сопутствующего ГЗОАП.

Кроме дилатации левых полостей сердца, у детей с ГЗОАП зарегистрированы достоверно больший индекс ПЖ/кг –  $4,8 \pm 0,4$  против  $3,7 \pm 0,2$  мм/кг ( $p < 0,05$ ). Расширение ПЖ, по-видимому, связано с гемодинамическим влиянием шунтирования, осуществляемого через функционирующий АП, так и с наличием РДС, более выраженного у пациентов с ГЗОАП.

При морфометрическом анализе в этой группе больных зафиксировано относительное увеличение межжелудочковой перегородки: показатель МЖП/кг в среднем составил  $4,1 \pm 0,3$  против  $3,3 \pm 0,1$  мм/кг у глубоко недоношенных новорожденных с ГНЗОАП ( $p < 0,01$ ). Причины утолщения МЖП не вполне ясны, возможно, это является отражением преходящей кардиомиопатии на фоне выраженной объемной перегрузки сердечной мышцы, обусловленной ГЗОАП. Нельзя также исключить влияние лекарственных препаратов, обладающих инотропным эффектом (дофамин, дигоксин), назначаемых некоторым детям (15,9%).

Относительное расширение выходного отдела аорты при ГЗОАП (индекс Ао/кг в основной группе в среднем составил  $7,0 \pm 0,6$  против  $5,9 \pm 0,2$  мм/кг у пациентов с ГНЗОАП,  $p < 0,05$ ) способствует поддержанию адекватного системного кровообращения. Это становится особенно важным в условиях шунтирования значительного объема крови в малый круг, величина которого, по некоторым данным, может достигать 70% [14].

Отсутствие у абсолютного большинства больных с ГЗОАП явных клинических симптомов недостаточности кровообращения ассоциировалось с сохраненными параметрами насосной и сократительной функции миокарда. Это касалось как абсолютных (УО и МОС), так и относительных (ударный и ми-

нутный индексы) показателей, а также фракции выброса, значения которых не имели статистически значимых межгрупповых различий.

Также сопоставимыми в группах детей с ГЗОАП и ГНЗОАП были значения САД, ДАД, срАД и ПАД, УПС, а также линейных скоростей кровотока в магистральных сосудах.

На следующем этапе обработки и анализа результатов исследования мы обратили особое внимание на основную группу, включавшую глубоко недоношенных новорожденных, имевших к моменту второго обследования (конец третьих суток) ГЗОАП. Как уже указывалось выше, она оказалась неоднородной в отношении эволюции протока, что позволило выделить три клинических подгруппы: первая – с увеличением, вторая – с сохранением и третья – с уменьшением размеров ГЗОАП к пятому дню жизни.

Установлено, что больные, у которых имело место уменьшение ГЗОАП (третья подгруппа), характеризуются достоверно большими значениями гестационного возраста, а также массы и длины тела при рождении, что еще раз подтверждает факт хорошо известной взаимосвязи этих параметров с длительной постнатальной персистенцией ОАП [20, 26].

Оценка эхокардиографических данных показала, что подгруппы детей с ГЗОАП с сохранением прежних размеров протока и с его увеличением практически не различаются. Одновременно для пациентов с благоприятной эволюцией ГЗОАП, когда его просвет значительно уменьшается, характерны наименьшие значения указанных параметров. Так, величина КДО ЛЖ/кг в первой, второй и третьей клинических подгруппах составила соответственно  $12,8 \pm 1,0$ ;  $13,1 \pm 0,9$  и  $9,6 \pm 0,5$  мм/кг ( $p < 0,01$ ). Индекс КСР ЛЖ/кг был равен  $7,1 \pm 0,5$ ;  $7,5 \pm 0,6$  и  $5,2 \pm 0,3$  мм/кг ( $p < 0,01$ ). Аналогичную динамику демонстрировали и объемные показатели полости ЛЖ как в диастолу (КДО), так и в систолу (КСО). Средние значения КДО ЛЖ/кг были равны соответственно  $3,2 \pm 0,3$ ;  $3,0 \pm 0,3$  против  $2,1 \pm 0,1$  мл/кг, КСО ЛЖ/кг –  $0,63 \pm 0,04$ ;  $0,69 \pm 0,07$  против  $0,39 \pm 0,03$  мл/кг ( $p < 0,005$ ). В третьей клинической подгруппе зарегистри-

стрированы минимальные цифры других кардиоморфометрических индексов. Среднее значение ЛП/кг составило  $6,3 \pm 0,5$  против  $8,9 \pm 1,1$  мм/кг в первой и  $8,7 \pm 0,8$  мм/кг – во второй. Величина ПЖ/кг –  $3,7 \pm 0,2$  против  $5,5 \pm 1,1$  и  $5,3 \pm 0,6$  мм/кг, МЖП/кг –  $3,7 \pm 0,3$  против  $4,4 \pm 0,6$  и  $4,3 \pm 0,5$ , Ао/кг –  $5,8 \pm 0,3$  против  $6,7 \pm 1,5$  и  $8,2 \pm 0,8$  мм/кг соответственно ( $p < 0,05$ ). Все это, по нашему мнению, отражает меньшую степень выраженности нарушений внутрисердечной и системной гемодинамики при уменьшении просвета ГЗОАП у глубоконедоношенных новорожденных.

Одним из механизмов компенсации сниженной перфузии в артериальной системе большого круга кровообращения, возникающей из-за сброса части крови в легкие, является поддержание высокой контрактильной способности миокарда. Это, в свою очередь, обеспечивает адекватный сердечный выброс [26].

Как уже указывалось выше, сравнение пациентов с ГЗОАП и ГНЗОАП не позволило выявить статистически значимых различий в отношении параметров сократительной и насосной функций миокарда, хотя средние значения УОК, МОК, УИ и СИ были несколько ниже при ГЗОАП (на 5,1–13,0%,  $p > 0,05$ ). Одновременно сопоставление данных трех клинических подгрупп среди детей с ГЗОАП позволило установить следующее. Больные, у которых наблюдалось уменьшение диаметра ОАП к пятому дню постнатальной жизни, демонстрировали достоверно меньшие значения УИ и СИ – соответственно  $17,6 \pm 1,4$  против  $24,8 \pm 2,1$  мл/м<sup>2</sup> в первой подгруппе ( $p < 0,05$ ) и  $2,7 \pm 0,2$  против  $3,7 \pm 0,2$  л/мин×м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). Величина фракции выброса была высокой во всех подгруппах:  $80,3 \pm 0,8$ ;  $78,8 \pm 0,3$  и  $81,1 \pm 0,3\%$ .

Статистически значимых различий в величине САД, ДАД, срАД и ПАД, а также линейных скоростей кровотока в аорте и легочном стволе не обнаружено. Одновременно зарегистрировано уменьшение УПС в подгруппе глубоконедоношенных новорожденных, имеющих увеличение размера ГЗОАП к пятым суткам жизни (до  $13,4 \pm 2,2$  против  $19,2 \pm 1,9$  усл. ед. в первой под-

группе,  $p < 0,05$ ). Такая динамика УПС является компенсаторно-приспособительной реакцией. Она отражает снижение васкулярной резистентности, прежде всего в артериальной системе большого круга кровообращения, что в условиях феномена «обкрадывания» способствует адекватной перфузии органов и тканей.

Для дополнительной количественной оценки динамики ГЗОАП вычисляли разницу между диаметром протока на пятые и к концу третьих суток постнатальной жизни ( $\Delta$ ОАП). Как и ожидалось, данный показатель имеет достоверные обратные корреляционные связи с гестационным возрастом ( $R = -0,30$ ), массой ( $R = -0,33$ ) и площадью поверхности тела ( $R = -0,31$ ) при рождении ( $p < 0,05$ ), что подтверждает зависимость состояния ОАП от степени недоношенности.

Установлено, что индекс  $\Delta$ ОАП у глубоконедоношенных новорожденных положительно связан с рядом морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы на четвертый день жизни ( $p < 0,05$ ). К ним относятся КДР ЛЖ/кг ( $R = +0,28$ ), КСР ЛЖ/кг ( $R = +0,37$ ), ЛП/кг ( $R = +0,31$ ), ПЖ/кг ( $R = +0,34$ ), МЖП/кг ( $R = +0,35$ ). Одновременно  $\Delta$ ОАП обнаруживал обратную корреляцию с УОК ( $R = -0,29$ ). Следовательно, чем выше степень нарушений внутрисердечной и центральной гемодинамики при ГЗОАП после 72 часов постнатальной жизни, тем больше размер протока на пятые сутки.

Главной задачей настоящего исследования явилась разработка методики выделения среди глубоконедоношенных новорожденных группы пациентов, имеющих показания к консервативной терапии заболевания, для чего необходимо было определить факторы, способствующие длительному сохранению ГЗОАП.

Учитывая наличие значимых различий в клинической картине и гемодинамической характеристике ГЗОАП и ГНЗОАП, на основании последовательного статистического анализа А. Вальда мы разработали методику, позволяющую прогнозировать персистенцию ГЗ ОАП на пятый день жизни у глу-

боконе доношенных новорожденных. Для решений этой задачи определяли информативную значимость отдельных симптомов, выявленных при объективном и инструментальном обследовании, частота которых имела достоверные межгрупповые различия. В их перечень вошли, прежде всего, особенности анамнеза – малый гестационный возраст к моменту рождения (менее 27 недель) и низкая оценка по шкале Апгар в конце первой минуты жизни ( $\leq 4$  балла). Достаточно высоким прогностическим весом обладали такие клинические симптомы, как резкое ослабление (отсутствие) рефлексов новорожденного, выраженная мышечная гипотония и мраморность кожных покровов, пастозность или отечность мягких тканей, влажные мелкопузырчатые хрипы и(или) крепитация при аускультации легких. Кроме того, учитывались результаты рентгенографии органов грудной клетки, в ходе которой обнаруживалось усиление легочного рисунка за счет интерстициального и(или) сосудистого компонентов. Наиболее информативными эхокардиографическими признаками явилось увеличение относительных размеров ЛЖ и ПЖ и ЛП, когда значения соответствующих индексов КДР ЛЖ/кг, ПЖ/кг и ЛП/кг превышали 95-й процентиль (соответственно  $>13,2$ ;  $>6,0$  и  $>8,7$  мм/кг).

На заключительном этапе обработки цифрового материала была составлена прогностическая таблица, в окончательном варианте включающая в себя 12 признаков. Как показало наше исследование, использование данной методики позволяет осуществить верный прогноз длительного сохранения ГЗОАП в 85,7% случаев.

## ВЫВОДЫ

1. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток регистрируется после 72 часов постнатальной жизни у 4/5 глубоконедоношенных новорожденных. На пятые сутки у трети этих больных происходит увеличение его диаметра, в половине случаев он становится гемодинамически незначимым без медикаментозной коррекции. К концу неонатального периода данная фетальная коммуникация сохраняется у каждого шестого пациента.

2. Глубоконедоношенные новорожденные с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком по сравнению с пациентами, у которых он является гемодинамически незначимым, характеризуются меньшим гестационным возрастом, более низкой оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни и большей выраженностью синдрома угнетения центральной нервной системы, появлением влажных мелкопузырчатых хрипов и крепитации в легких, усилением легочного рисунка на рентгенограмме, более низкими показателями красной крови, тромбоцитопенией. Степень выраженности этих нарушений имеет прямую связь с диаметром артериального протока, что определяет их прогностическую значимость в отношении персистенции протока.

3. Для гемодинамически значимого открытого артериального протока уже к концу третьих суток постнатальной жизни характерны не только увеличение размеров левых отделов сердца, но и дилатация полости правого желудочка, расширение корня аорты и увеличение размера межжелудочковой перегородки по отношению к массе тела при сохранной насосной и сократительной функции миокарда. Увеличение диаметра гемодинамически значимого открытого артериального протока в течение раннего неонатального периода имеет прямую связь с выраженностью нарушений центральной гемодинамики.

4. Алгоритм выделения группы риска персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока среди глубоко недоношенных новорожденных включает не только определение изменений размеров сердца, которые необходимо оценивать к массе тела, но и анализ гестационного возраста, состояния при рождении с выделением степени выраженности нарушений сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем, что позволяет дифференцировать подходы к консервативной терапии этой группы пациентов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке морфометрических показателей, полученных в результате эхокардиографического обследования глубококондоношенных новорожденных, рекомендуется вычислять отношения абсолютных значений размеров отдельных кардиоструктур к массе тела пациента, что позволяет нивелировать влияние антропометрических параметров.

2. С целью определения морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы у глубококондоношенных новорожденных предлагается использовать разработанные центильные таблицы.

3. При решении вопроса о тактике лечения гемодинамически значимого артериального протока у этой категории больных целесообразно выделять группу пациентов, имеющих высокий риск его длительной персистенции, для чего рекомендуется применять прогностическую таблицу.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BE	bases excess, показатель избытка или недостатка буферных оснований
nCPAP	постоянное положительное давление потока воздуха через носовые канюли
pH	показатель концентрации свободных ионов $H^+$
V Ao восх.	линейная скорость кровотока в восходящем отделе аорты
V Ao нисх.	линейная скорость кровотока в нисходящем отделе аорты
V ЛА	линейная скорость кровотока в легочном стволе
ΔОАП	разница между диаметром артериального протока на 5-е и на конец третьих суток жизни
АО	корень аорты
АП	артериальный проток
БЛД	бронхолегочная дисплазия
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПВ	верхняя полая вена
ВПС	врожденный порок сердца
ГВ	гестационный возраст
ГЗОАП	гемодинамически значимый открытый артериальный проток
ГНЗОАП	гемодинамически незначимый открытый артериальный проток
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДК	диагностический коэффициент
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИР	индекс резистентности
КДО ЛЖ	конечно-диастолический объем левого желудочка
КДР ЛЖ	конечный диастолический размер левого желудочка

КСО ЛЖ	конечно-систолический объем левого желудочка
КСР ЛЖ	конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛСК	линейная скорость кровотока
МЖП	межжелудочковая перегородка
МОК	минутный объем кровообращения
НЭК	некротизирующий энтероколит
ОАП	открытый артериальный проток
ОНМТ	очень низкая масса тела
ООО	открытое овальное окно
ПАД	пульсовое артериальное давление
ПГЕ <sub>2</sub>	простагландин Е <sub>2</sub>
ПЖ	правый желудочек
ППТ	площадь поверхности тела
РДС	респираторный дистресс-синдром
САД	систолическое артериальное давление
СВ ЛЖ	систолический выброс левого желудочка
СИ	сердечный индекс
СрАД	среднее артериальное давление
УО	ударный индекс
УОК	ударный объем кровообращения
УПС	удельное периферическое сопротивление
ФВ	фракция выброса
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭНМТ	экстремально низкая масса тела

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Банкл, Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов : пер. с англ. Г. Банкл. — М. : Медицина, 1980. — С. 312.
2. Бокерия, Л. А. Хирургия открытого артериального протока: как это начиналось? / Л. А. Бокерия, С. П. Глянцев, Е. В. Орлова // Детские болезни сердца и сосудов. — 2004. — № 2. — С. 11—22.
3. Виноградова, И. В. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении / И. В. Виноградова, М. В. Краснов, Л. Г. Ногтева // Педиатрия. — 2008. — № 7. — С. 67—69.
4. Виноградова, И. В. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела / И. В. Виноградова, М. В. Краснов, Н. Н. Иванова // Медицинский альманах. — 2009. — № 4. — С. 103—106.
5. Вокуева, Т. И. Ультразвуковая диагностика нарушений центральной гемодинамики и органного кровотока у недоношенных новорожденных с функционирующим артериальным протоком : автореф. дис. ... канд. мед. наук / 14.00.19 / Вокуева Татьяна Игоревна. — М., 2008.
6. Волянюк, Е. В. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных / Е. В. Волянюк // Практик. медицина. — 2010. — № 44 (5). — С. 73—75.
7. Дегтярев, Д. Н. Особенности постнатальной адаптации недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией, осложненной наличием гемодинамически значимого функционирующего артериального протока / Е. В. Малышева, Т. И. Вакуева // Вопр. практ. педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 1. — С. 16—20.
8. Есипович, И. Д. Транскатетерная окклюзия открытого артериального протока спиралью джантурко у детей / И. Д. Есипович, Д. А. Шапошников, Т. Н. Макушкина // Вестн. аритмологии. — 2001. — № 21.

9. Затикян, Е. П. Кардиология плода и новорожденного / Е. П. Затикян. — М. : Инфо-Медиа, 1996. — 184 с.
10. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении : метод. письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 16 ноября 2011 года № 15-0/10/2-11336.
11. Клинико-патогенетические особенности функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных детей и современные подходы к выбору тактики ведения / М. В. Дегтярева, И. Н. Батищева, Ю. Н. Воронцова, В. А. Гребенников // *Вопр. практ. педиатрии* — 2012. — № 7 (2). — Р. 42—51.
12. Коваленко, В. Н. Некоронарогенные болезни сердца : практ. рук-во / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай / под ред. В. Н. Коваленко. — Киев : Морион, 2001. — 480 с.
13. Мутафьян, О. А. Врожденные пороки сердца у детей / О. А. Мутафьян. — СПб. : Невский диалект, 2002. — 332 с.
14. Мутафьян, О. А. Пороки сердца у детей и подростков / О. А. Мутафьян. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 504 с.
15. Неонатология : нац. рук-во / под ред. Н. Н. Володина. Серия «Национальные руководства». — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 848 с.
16. Особенности течения респираторных расстройств у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста / Е. Б. Павлинова, Т. В. Оксеньчук, О. Ю. Синевич, Л.А. Кривцова // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2010. — № 2. — С. 36—40.
17. Открытый артериальный проток как фактор риска развития ретинопатии недоношенных / Г. В. Николаева, Е. И. Сидоренко, О. А. Бабак, Е. В. Безенина // VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения — 2009» : сб. тез. / под общей ред. Х. П. Тахчиди. — М. : Офтальмология, 2009. — 572 с.

18. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных / Д. С. Крючко, Е. Н. Байбарина, А. Г. Антонов, А. А. Рудакова // *Вопр. практ. педиатрии*. — 2010. — Т. 5, № 2. — С. 57—65.
19. Прахов, А. В. Неонатальная кардиология / А. В. Прахов. — Н. Новгород, 2008. — С. 388.
20. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком : метод. рекомендации / под ред. акад. РАМН Н. Н. Володина. — М., 2009. — 36 с.
21. Пыков, М. И. Влияние гемодинамически значимого открытого артериального протока на показатели центральной гемодинамики и органного кровотока у недоношенных новорожденных / М. И. Пыков, М. С. Ефимов, Т. И. Вокуева // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2008. — № 3. — С. 26—33.
22. Разумовский, А. Ю. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у новорожденных с низкой массой тела: взгляд хирурга / А. Ю. Разумовский, М. Ю. Лужина, Е. В. Феоктистова // *Вопр. практ. педиатрии*. — 2007. — Т. 2, № 1. — С. 27—32.
23. Современные представления об открытом артериальном протоке у новорожденных / Д. С. Крючко, А. Г. Антонов, А. А. Ленюшкина [и др.] // *Педиатрия*. — 2011. — Т. 90, № 1. — С. 130—136.
24. Торакоскопическое клипирование открытого артериального протока / А. Ю. Разумовский, Б. В. Кулешов, О. С. Геодакян [и др.] // *Детская хирургия*. — 2009. — № 3. — С. 4—8.
25. Шабалов, Н. П. Неонатология. — 5-е изд. — В 2-х т. / Н. П. Шабалов. — М. : МЕДпресс-информ, 2009. — 1504 с.
26. Шарыкин, А. С. Перинатальная кардиология : рук-во для педиатров, акушеров, неонатологов / А. С. Шарыкин. — М. : Волшебный фонарь, 2007. — 264 с.

27. Пат. 2153289 RU, А61В6/00 Способ ангиографического определения типа открытого артериального протока / Б. Е. Шахов, Е. Г. Шабарин, Т. Ю. Тюрина; заявл. 07.07.1999; опубл. 27.07.2000, Бюл. № 21. — 1 с.
28. A patent ductus arteriosus is associated with reduced middle cerebral artery blood flow velocity / F. J. Weir, A. Ohlsson, T. L. Myhr [et al.] // *Eur. J. of Pediatric*. — 1999. — Vol. 158. — P. 484—487.
29. A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants / J. Richards, A. Johnson, G. Fox, M. Campbell // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 124. — P. 287—293.
30. Abnormal cerebral flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus / C. G. Martin, A. R. Snider, S. M. Katz [et al.] // *J. of Pediatrics*. — 1982. — Vol. 101. — P. 587—593.
31. Age-dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen / F. Cocceani, E. White, E. Bodach, P. M. Olley // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1979. — Vol. 57. — P. 825—831.
32. Alpan, G. Cardiovascular effects of surfactant replacement with special reference to the patent ductus arteriosus / G. Alpan, R. I. Clyman // *Surfactant Therapy for Lung Disease: Lung Biology in Health and Disease* / ed. by B. Robertson, H. W. Taeusch. — New York, Dekker, 1995. — P. 531—545.
33. Bancalari, E. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants / E. Bancalari, N. Claure, A. Gonzalez // *Biol. Neonate*. — 2005. — Vol. 88. — P. 192—201.
34. Bernard, T. Oxygen-sensitive Kv channel gene transfer confers oxygen responsiveness to preterm rabbit and remodeled human ductus arteriosus: implications for infants with patent ductus arteriosus / T. Bernard, E. D. Michelakis, X. Wu // *Circulation*. — 2004. — № 110. — P. 1372—1379.
35. Bose, C. L. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments / C. L. Bose, M. M. Laughon // *Archives Disease Childhood: Fetal and Neonatal*. — 2007. — № 92 (6). — P. 498—502.

36. Catheter occlusion of the persistently patent ductus arteriosus / J. D. Dyck, L. N. Benson, J. F. Smallhom [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1988. — Vol. 62. — P. 1089—1092.
37. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus / W. T. Jim, N. C. Chiu, M. R. Chen [et al.] // *Ultrasound in Medicine and Biology.* — 2005. — Vol. 31. — P. 197—202.
38. Cherif, A. Oral ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants / A. Cherif, S. Jabnoun, N. Khrouf // *Am. J. Perinatol.* — 2007. — № 24. — P. 339—345
39. Chotigeat, U. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants / U. Chotigeat, K. Jirapapa, T. Layangkool // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2003. — Vol. 86. — P. 563—569.
40. Chuaqui, B. The wall in persistent ductus arteriosus (in German) / B. Chuaqui, G. Piwonka, O. Farru // *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* — 1977. — Vol. 372. — P. 315—324
41. Clyman, R. I. Ibuprofen and patent ductus arteriosus / R. I. Clyman // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 728—730.
42. Clyman, R. I. Mechanisms regulating the ductus arteriosus / R. I. Clyman // *Biology of the Neonate.* — 2006. — № 89. — P. 330—335.
43. Clyman, R. I. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management / R. I. Clyman, E. R. Hermes-DeSantis // *J. of Perinatology.* — 2006. — Vol. 26. — P. 14—18.
44. Combined prostaglandin and nitric oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon / S. R. Seidner, Y. Q. Chen, P. R. Oprysko [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2001. — Vol. 50. — P. 365—373.

45. Crissinger, K. D. Characterization of intestinal collateral blood flow in the developing / K. D. Crissinger, D. N. Granger // *Pediatr. Res.* — 1988. — Vol. 24. — P. 473—476.
46. Dollberg, S. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population based study / S. Dollberg, A. Lusky, B. Reichman // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — Vol. 40. — P. 184—188.
47. Duration of patent ductus arteriosus as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia / T. Del Moral, N. Claure, S. Van Buskirk, E. Bancalari // *Pediatr. Res.* — 2001. — Vol. 49. — P. 282—287.
48. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants / A. Varvarigou, C. L. Bardin, K. Beharry [et al.] // *JAMA.* — 1996. — Vol. 275. — P. 539—544.
49. Effects of antenatal glucocorticoid administration on the ductus arteriosus of preterm lambs / R. I. Clyman, F. Mauray, C. Roman [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1981. — Vol. 241. — P. 415—420.
50. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants / A. D. Edwards, J. S. Wyatt, C. Richardson [et al.] // *Lancet.* — 1990. — Vol. 335. — P. 1491—1495.
51. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and oxygen blood flow in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant / S. Shimada, T. Kasai, M. Konsishi, T. Fujiwara // *J. of Pediatrics.* — 1994. — Vol. 125. — P. 270—277.
52. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus / R. C. Ellison, G. J. Peckham, P. Lang [et al.] // *Pediatrics.* — 1984. — Vol. 71. — P. 364—372.
53. Evans, N. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting / N. Evans, P. Iyer // *J. of Pediatrics.* — 1994. — Vol. 125. — P. 778—785.

54. Evans, N. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants / N. Evans, J. Moorcraft // *Arch. Dis. Child.* — 1992. — Vol. 67. — P. 1169—1173.
55. Evans, N. Postnatal circulatory adaptation in term and healthy preterm neonates / N. Evans, L. N. J. Archer // *Arch. Dis. Child.* — 1990. — Vol. 65. — P. 24—26.
56. Garland, J. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study / J. Garland, R. Buck, M. Weinberg // *Pediatrics.* — 1994. — Vol. 94. — P. 719—723.
57. Gianturco, N. Mechanical device for arterial occlusion / N. Gianturco, J. H. Anderson, S. Wallace // *Am. J. Radiol.* — 1975. — Vol. 124. — P. 428—435.
58. Goldsmith, J. P. Assisted ventilation of the neonate / J. P. Goldsmith, E. H. Karotkin. — Philadelphia : W.B. Saunders company, USA, 1996. — P. 316—325, 372—379.
59. Hammerman, C. Comparative tolerability of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus / C. Hammerman, M. Kaplan // *Drug. Saf.* — 2001. — Vol. 24 (7). — P. 537—551.
60. Hamrick, S. E. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant / S. E. Hamrick, G. Hansmann // *Pediatrics.* — 2010. — Vol. 125, № 5. — P. 1020—1030.
61. Hermes-DeSantis, E. R. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management / E. R. Hermes-DeSantis, R. I. Clyman // *J. Perinatol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 14—18.
62. High-Dose Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: A Randomized Controlled Study / C. Dani, V. Vangi, G. Bertini [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* — 2012. — Vol. 91, Iss. 4. — P. 590—596.
63. Ibuprofen versus indomethacin in the preterm persistent patent ductus arteriosus therapy: review and meta-analysis / A. Gimeno Navarro, V. Modesto Alapont, F. Morcillo Sopena [et al.] // *An. Pediatr (Barc).* — 2007. — Vol. 67. — P. 309—318

64. Improved Closure of Patent Ductus Arteriosus With High Doses of Ibuprofen / Udo Meißner, Raktima Chakrabarty, Hans-Georg Topf, Wolfgang Rascher // *Pediatric Cardiology*. — 2012. — Vol. 33, Issue 4. — P. 586—590.
65. Indomethacin compromises hemodynamics during positive-pressure ventilation, independently of prostanoids / D. D. Malcolm, J. L. Segar, J. E. Robillard, S. Chemtob // *J. Appl. Physiol.* — 1993. — Vol. 74. — P. 1672—1678.
66. Indomethacin tocolysis increases postnatal patent ductus arteriosus severity / C. Hammerman, J. Glaser, M. Kaplan [et al.] // *Pediatrics*. — 1998. — Vol. 102. — P. 56.
67. Indomethacin treatment in patent ductus arteriosus. A double blind study utilizing indomethacin plasma levels / R. M. Nestrud, D. E. Hill, R. W. Arrington [et al.] // *Developmental Pharmacology and Therapeutics*. — 1980. — Vol. 1. — P. 125—136.
68. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging / F. Van Bel, G. L. Guit, J. Schipper [et al.] // *J. Pediatr.* — 1991. — Vol. 118. — P. 621—626.
69. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990 // *Pediatrics*. — 1993. — Vol. 91. — P. 540—545.
70. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management / J. M. Brooks, J. N. Travadi, S. K. Patole [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2005. — Vol. 90. — P. 235—239.
71. Kajino, H. Tissue hypoxia inhibits prostaglandin and nitric oxide production and prevents ductus arteriosus reopening / H. Kajino, Y. Chen, S. Chemtob // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. 278—286.
72. Kluckow, M. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage / M. Kluckow, N. Evans // *J. of Pediatrics*. — 2000. — Vol. 137. — P. 67—68.

73. Knight, D. B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials / D. B. Knight // *Semin. Neonatol.* — 2001. — Vol. 6. — P. 63—73.
74. Malviya, M. N. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants / M. N. Malviya, A. Ohlsson, S. S. Shah // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2013. — Mar 28.
75. McCurnin, D. Effects of a Patent Ductus Arteriosus on Postprandial Mesenteric Perfusion in Premature Baboons / D. McCurnin, I. Clyman // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 122 (6). — P. 1262—1267.
76. Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbit / T. Nakanishi, H. Gu, N. Hagiwara, K. Momma // *Circ. Res.* — 1993. — Vol. 72. — P. 1218—1228.
77. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus / R. B. Cotton, M. T. Stahlman, I. Kovar, W. Z. Catterton // *J. of Pediatrics.* — 1978. — Vol. 92. — P. 467—473.
78. Mellander, M. Effects of left-to-right ductus shunting on left ventricular output and cerebral blood flow velocity in 3-day-old preterm infants with and without severe lung disease / M. Mellander, L. E. Larsson // *J. Pediatr.* — 1988. — Jul, vol. 113 (1 Pt 1). — P. 101—109.
79. Moin, F. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation / F. Moin, K. A. Kennedy, F. R. Moya // *Am. J. Perinatol.* — 2003. — Aug, vol. 20 (6). — P. 313—320.
80. Momma, K. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats / K. Momma, M. Toyono // *Pediatr. Res.* — 1999. — Vol. 46. — P. 311—315.
81. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor / M. E. Norton, J. Merrill, B. A. Cooper [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 1602—1607.
82. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants / L. J. Jones, P. Craven, J. Attia [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed.* — 2011. — Vol. 96. — P. 45—52.

83. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms / N. S. Kabra, B. Schimdt, R. S. Roberts [et al.] // *J. of Pediatrics*. — 2007. — Vol. 150 (3). — P. 229—234.
84. New technic of percutaneous closure of patent ductus arteriosus by detachable balloon / J. Endrys, M. Simo, J. Valliattu, N. A. Khan // *Circulation*. — 1987. — Vol. 76. — P. 45.
85. Ohlsson, A. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants / A. Ohlsson, R. Walia, S. S. Shah // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2013. — Apr, vol. 30, № 4:CD003481.
86. Oral ibuprofen for closure of hemodynamically significant PDA in premature neonates / P. Hariprasad, V. Sundarrajan, G. Srimathy [et al.] // *Indian Pediatr*. — 2002. — Vol. 39. — P. 99—100.
87. Oral ibuprofen prophylaxis for symptomatic patent ductus arteriosus of prematurity / V. Sangtawesin, C. Sangtawesin, C. Raksasinborisut [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai*. — 2006. — Vol. 89. — P. 314—321.
88. Oral Ibuprofen versus Intravenous Indomethacin for Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants / Cheng Han Lee, Hsiao-Neng Chen, Long-Yen Tsao [et al.] // *Pediatrics & Neonatology*. — 2012. — Vol. 53, № 6. — P. 346—353.
89. Patent Ductus Arteriosus and Its Treatment as Risk Factors for Neonatal and Neurodevelopmental Morbidity / N. Chorne, C. Leonard, R. Piecuch, R. I. Clyman // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 119. — P. 1165—1171.
90. Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants / D. W. Thibeault, G. G. Emmanouilides, R. J. Nelson [et al.] // *J. of Pediatrics*. — 1975. — Vol. 86. — P. 120—126.
91. Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates / J. Mezu-Ndubuisi Olachi, Agarwal Ghanshyam, Raghavan Aarti [et al.] // *Drugs*. — 2012. — Vol. 72, № 7. — P. 907—916.

92. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome / J. C. Madan, D. Kendrick, J. I. Hagadorn, I. D. Frantz // *Pediatrics*. — 2009. — Feb, vol. 123 (2). — P. 674—681.
93. Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effect of intestinal blood flow on oxygen consumption / R. Meyers, G. Alpan, E. Lin, R. I. Clyman // *Pediatr. Res.* — 1991. — Vol. 194. — P. 569—574.
94. PDA in a cohort of 1338 preterm infant: a collaborative study / M. Van de Bor, S. P. Verloove-Vanhorick, R. Brand [et al.] // *Pediatr. Perinatal Epidemiol.* — 1988. — Vol. 2 (4). — P. 328—336.
95. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less / J. Koch, G. Hensley, L. Roy [et al.] // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 117. — P. 1113—1121.
96. Prophylactic indomethacin therapy in the first twenty-four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room / R. J. Couser, T. B. Ferrara, G. B. Wright [et al.] // *J. Pediatr.* — 1996. — Vol. 128. — P. 631—637
97. Prostacyclin concentrations and transitional circulation in preterm infants requiring mechanical ventilation / M. Kluckow, N. J. Evans, G. Leslie, J. Rowe // *Arch. Dis. Child.* — 1999. — Vol. 80. — P. 34—37.
98. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants / R. Gentile, G. Stevenson, T. Dooley [et al.] // *J. Pediatr.* — 1981. — Vol. 98. — P. 443—448.
99. Raju, T. N. K. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy — a meta-analysis / T. N. K. Raju, P. Langenberg // *J. Pediatr.* — 1993. — Vol. 123. — P. 603—610.
100. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus / A. Cherif, N. Khrouf, S. Jabnoun [et al.] // *Pediatrics*. — 2008. — № 122. — P. 1256—1261.

101. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial on Intravenous Ibuprofen L-Lysine for the Early Closure of Nonsymptomatic Patent Ductus Arteriosus within 72 Hours of Birth in Extremely Low-Birth-Weight Infants / J. V. Aranda, R. Clyman, B. Cox [et al.] // *Amer. J. Perinatol.* — 2009. — Vol. 26 (3). — P. 235—245.
102. Rennie, J. M., Early administration of indomethacin to preterm infants / J. M. Rennie, J. Doyle, R. W. Cooke // *Arch. Dis. Child.* — 1986. — Vol. 61. — P. 233—238.
103. Role of nitric oxide and cGMP system in regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus / J. J. Fox, J. W. Ziegler, D. I. Dunbar [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 1996. — Vol. 271. — P. 2638—2645.
104. Sekar K.C., Corff K.E. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? // *J Perinatol.* 2008 May; — Vol. 28 Suppl 1: — P. S60—62
105. Should we definitively abandon prophylaxis for patent ductus arteriosus in preterm new-borns? / V. Fanos, M. Pusceddu, A. Dessi, M. A. Marcialis // *Clinics.* — 2011. — Vol. 66 (12). — P. 2141—2149.
106. Skelton, R. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus / R. Skelton, N. Evans, J. Smythe // *J. Paediatr. Child. Health.* — 1994. — Vol. 30. — P. 406—411.
107. Smith, W. L. Biochemistry of prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / W. L. Smith, D. L. DeWitt // *Semin. Nephrol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 179—194.
108. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birthweight infants / M. M. Tatli, A. Kumral, N. Duman [et al.] // *Acta. Paediatr.* — 2004. — Jul, vol. 93 (7). — P. 999—1001.
109. Supapannachart, S. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomised trial at Ramathibodi Hos-

- pital / S. Supapannachart, A. Limrungsikul, P. Khowsathit // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2002. — Vol. 85. — P. 1252—1258.
110. Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants / P. Mandhan, S. Brown, A. Kukkady, U. Samarakkody // *Congenit. Heart Dis.* — 2009. — Jan-Feb, vol. 4 (1). — P. 34—37.
111. Tefft, R. G. The impact of an early Ibuprofen treatment protocol on the incidence of surgical ligation of the ductus arteriosus / R. G. Tefft // *Amer. J. Perinatol.* — 2010. — Vol. 27 (1). — P. 83—90.
112. The contribution of the patent ductus arteriosus in the neonate with severe respiratory distress syndrome / J. Jacob, L. Gluck, T. DiSessa [et al.] // *J. of Pediatrics.* — 1980. — Vol. 96. — P. 79—87.
113. The developmental response of the ductus arteriosus to oxygen / R. I. Clyman, F. Mauray, L. Wong [et al.] // *Biol. Neonate.* — 1978. — Vol. 34. — P. 177—181.
114. Thoracic sequelae after surgical closure of the patent ductus arteriosus in premature infants / M. C. Seghaye, R. Grabitz, G. Alzen, [et al.] // *Acta Paediatr.* — 1997. — Feb, vol. 86(2). — P. 213—216.
115. Tiker, F. Acute renal impairment after oral ibuprofen for medical Closure of patent ductus arteriosus / S. V. Yildirim // *Indian Pediatr.* — 2007. — Vol. 44. — P. 54—55.
116. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns / F. Bagnoli, A. Rossetti, G. Messina [et al.] // *J. of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* Mar. — 2013. — Vol. 26, № 4. — P. 423—429.
117. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants / A. A. Fanaroff, B. J. Stoll, L. L. Wright, W. A. Carlo // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — Feb; vol. 196 (2). — P. 147.
118. Unilateral vocal fold paralysis in premature infants after ligation of patent ductus arteriosus: vascular clip versus suture ligation / W. C. Spanos,

- J. T. Brookes, M. C. Smith [et al.] // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 2009. — Oct., vol. 118 (10). — P. 750—753.
119. Van Overmeire and Others A Comparison of Ibuprofen and Indomethacin for Closure of Patent Ductus Arteriosus // *New England J. of Medicine.* — 2000. — Sep, vol. 343, № 10. — P. 674—681.
120. VanOvermeire, B. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus / B. VanOvermeire, S. Chemtob // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* — 2005. — Vol. 10. — P. 177—184.
121. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus / R. I. Clyman, S. R. Seidner, H. Kajino [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. 199—206.
122. Volpe, J. J. *Neurology of the Newborn* / J. J. Volpe. — 5<sup>th</sup> ed. — *Intracranial Hemorrhage : Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant*, 2008.