

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

УДК 616.131.3-007.22-053.32-07
DOI 10.17021/2019.14.4.6.17

© Н.А. Герасимов, А.Н. Шибаев, Т.Ю. Лебедева,
С.Ф. Гнусаев, О.Б. Федерякина, 2019

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДАВНЕЙ ПРОБЛЕМЕ

Герасимов Николай Александрович, аспирант кафедры педиатрии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4, тел.: +7-904-015-96-57, e-mail: arztGerasimov@yandex.ru.

Шибаев Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4, тел.: +7-905-606-65-08, e-mail: drshibaev@gmail.com.

Лебедева Татьяна Юрьевна, врач-неонатолог, ГБУЗ Тверской области «Детская городская клиническая больница № 1», Россия, 170100, г. Тверь, ул. Рыбачья, д. 7, тел.: (4822) 35-56-21, e-mail: tanyaL-2005@yandex.ru.

Гнусаев Сергей Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4, тел.: +7-905-125-76-77, e-mail: sfgch@mail.ru.

Федерякина Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4, тел.: +7-915-727-00-45, e-mail: olgafederiakina60@gmail.com.

Представлены данные отечественной и зарубежной литературы о проблеме открытого артериального протока у недоношенных новорожденных. Описаны механизмы внутриутробного и постнатального функционирования артериального протока у доношенных и недоношенных новорожденных. Рассмотрены клинические проявления функционирования артериального протока и механизмы его влияния на системную гемодинамику у недоношенных новорожденных. Проведен сравнительный анализ современных российских и зарубежных клинических рекомендаций по ведению больных с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком. Особое внимание уделено современным подходам к инструментальной диагностике. Освещены дискуссионные вопросы эхокардиографических критериев гемодинамической значимости функционирующего артериального протока. Приведена информация об истории и актуальности данной проблемы в неонатологии и педиатрии.

Ключевые слова: открытый артериальный проток, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, недоношенные новорожденные, эхокардиография.

OPEN DUCTUS ARTERIOSUS IN PRETERM NEWBORNS: A MODERN VIEW OF A LAST-STANDING PROBLEM

Gerasimov Nikolay A., post-graduate student, Tver State Medical University, 4 Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia, tel.: +7-904-015-96-57, e-mail: arztGerasimov@yandex.ru.

Shibaev Aleksandr N., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Tver State Medical University, 4 Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia, tel.: +7-905-606-65-08, e-mail: drshibaev@gmail.com.

Lebedeva Tat'yana Yu., neonatologist, Children's City Clinical Hospital № 1, 7 Rybatskaya St., Tver, 170100, Russia, tel.: (4822) 35-56-21, e-mail: tanyaL-2005@yandex.ru.

Gnusaev Sergey F., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Tver State Medical University, 4 Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia, tel.: +7-905-125-76-77, e-mail: sfgch@mail.ru.

Federyakina Olga B., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Tver State Medical University, 4 Sovetskaya St, Tver, 170100, Russia, tel.: +7-915-727-00-45, e-mail: olgafederyakina60@gmail.com.

The article presents data from Russian and foreign literature on the problem of the open ductus arteriosus in preterm newborns. The mechanisms of intrauterine and postnatal functioning of the ductus arteriosus in term and preterm newborns are described. The clinical manifestations of the functioning of the ductus arteriosus and the mechanisms of its effect on systemic hemodynamics in preterm newborns are considered. A comparative analysis of current Russian and foreign clinical practice guidelines for the management of patients with the hemodynamically significant open ductus arteriosus is carried out. The article focuses on modern approaches to instrumental diagnostics. Debatable issues of echocardiographic criteria of hemodynamic significance of the functioning ductus arteriosus are highlighted. Information is provided on the history and relevance of this problem in neonatology and pediatrics.

Key words: *open ductus arteriosus, hemodynamic significant functioning ductus arteriosus, preterm newborns, echocardiography.*

Актуальность. Выхаживание недоношенных новорожденных является сложной задачей, поставленной перед врачами-реаниматологами и неонатологами. Благодаря современным технологиям и достижениям в области перинатологии и интенсивной терапии значительно увеличилась выживаемость недоношенных детей, однако одновременно увеличилась и их заболеваемость. В связи с утверждением в 2011 г. Минздравом России критериев живорождения, предложенных Всемирной организацией здравоохранения [13], перед отделениями реанимации и интенсивной терапии встала задача выхаживания новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела [8]. Выхаживание этой группы новорожденных затруднено, прежде всего, респираторными нарушениями, обусловленными дефицитом сурфактанта и незрелостью легких, а также гемодинамическими изменениями, возникающими на фоне длительного функционирования открытого артериального протока (ОАП) [18].

Выхаживание недоношенных с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком (ГЗФАП) является актуальной проблемой. У новорожденных с очень низкой массой тела ОАП встречается в 50–70 % случаев [2]. Частота ОАП обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении и составляет у недоношенных с массой тела при рождении менее 1 500 г 30 %, с массой 750–1 000 г – 40 % и у новорожденных с массой 500–750 г – более 50 % [49].

Историческая справка. Впервые артериальный проток описан еще во II веке н.э. древнеримским врачом Клавдием Галеном, однако его функциональное значение не было изучено полностью [37, 42]. В 1564 г. артериальный проток более подробно был описан известным анатомом Джулио Чезаре Аранцио, несмотря на это в 1895 г. Базельской спецификацией сосуд был назван в честь другого итальянского ученого Леонардо Боталло [6, 51]. Наиболее интенсивно знания об артериальном протоке стали накапливаться в XIX–XX вв. Впервые клинический диагноз «Открытый артериальный проток» был поставлен в 1847 г. Bernuts [10]. В 1900 г. G.A. Gibson описал результаты аускультации ОАП и его патофизиологию [38]. В 1907 г. на заседании Филадельфийского хирургического общества J.C. Munro был предложен метод лечения путем наложения лигатуры [50]. Первая в мире операция по закрытию ОАП была проведена в 1938 г. в детском госпитале Бостона (США) общим хирургом R.E. Gross у ребенка 7 лет [6, 40]. В России первая операция по закрытию протока была успешно выполнена А.Н. Бакулевым в 1948 г. В 1963 г. впервые была проведена операция по закрытию протока у недоношенного ребенка с массой тела 1 413 г. Только хирургическое закрытие ОАП у недоношенных новорожденных применялось до 1976 г. В дальнейшем было предложено медикаментозное закрытие ОАП у недоношенных препаратом индометацина для внутривенного введения [24, 36, 45], а с 1995 г. для этих целей был предложен ибупрофен [54]. Индометацин для внутривенного введения в России никогда не производился и практически не использовался. С 2008 г. в нашей стране зарегистрирован первый препарат ибупрофена для медикаментозного закрытия ОАП у недоношенных новорожденных (Педея, «Merckle, GmbH», Германия) [10]. С целью минимизации хирургической агрессии в настоящее время применяется клипирование ОАП путем мышцосохраняющего миниторакотомного доступа [6, 12].

Современные представления о физиологии и гемодинамическом значении артериального протока. Во время внутриутробного развития артериальный проток осуществляет циркуляцию крови в обход нефункционирующих легких [30]. Открытым проток остается под влиянием высокого уровня циркулирующих простагландинов, основным источником которых является плацента, и низкого

парциального давления кислорода в крови плода [60]. В течение последнего триместра беременности происходят морфофункциональные изменения в стенке сосуда, подготавливающие его к закрытию после рождения: утолщение мышечного слоя и интимы, снижение чувствительности сосудистой стенки протока к вазодилатирующему действию простагландинов и повышение чувствительности к сосудосуживающему действию кислорода [4].

После рождения артериальный проток спазмируется, но полного его закрытия не происходит. У доношенных новорожденных артериальный проток сохраняется открытым в первые 12–24 часа жизни с лево-правым шунтированием крови, однако гемодинамического значения этот шунт не имеет. У большинства доношенных младенцев артериальный проток функционально закрывается на третьи сутки жизни [9, 29].

У новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела отмечается нарушение механизмов закрытия артериального протока вследствие их незрелости. Это способствует поддержанию протока в функциональном состоянии длительное время, что может привести к нарушениям гемодинамики [26].

Гемодинамическое воздействие ОАП зависит от величины шунтирования слева направо, которое определяется размером протока и соотношением системного и легочного сосудистого сопротивления, а также от работоспособности левого желудочка [39]. После рождения повышение системного сосудистого сопротивления и падение легочного сопротивления приводит к лево-правому шунтированию, увеличивающемуся в первую неделю жизни. Лево-правое шунтирование через проток способствует чрезмерной легочной циркуляции и перегрузке левого желудочка. Увеличение легочного кровотока приводит к интерстициальному отеку легких: вследствие низкого онкотического давления и высокой проницаемости капилляров жидкость пропотевает в полость альвеол, инактивирует сурфактант и усугубляет респираторный дистресс-синдром. Поэтому у детей с ОАП процесс выхода из этого состояния может быть значительно осложнен и отсрочен [4].

При наличии у недоношенного ГЗФАП основное влияние на гемодинамику оказывают гиповолемия малого круга кровообращения и, как следствие, легочная гипертензия, и, с другой стороны, гиповолемия большого круга кровообращения [14]. Легочная гипертензия усугубляет тяжесть респираторного дистресс-синдрома недоношенных новорожденных, увеличивает риск развития легочного кровотечения [1]. Системная гиповолемия, в свою очередь, приводит к снижению кровообращения органов желудочно-кишечного тракта и повышает риск развития некротизирующего энтероколита. Флюктуация церебрального кровотока и снижение конечно-диастолической скорости в церебральных артериях способствуют развитию внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции [17, 58]. ГЗФАП увеличивает риск развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных, родившихся до 32 недели беременности [8]. Длительное функционирование артериального протока приводит к увеличению потребности в кислороде и необходимости использования искусственной вентиляции легких. Дети с ГЗФАП требуют более продолжительного парентерального питания. У них увеличивается риск развития ретинопатии, чаще развивается гипербилирубинемия, остеопения, задержка физического развития. Увеличивается количество дней пребывания в стационаре новорожденного [5, 30, 57]. Риск смерти у недоношенных новорожденных с ОАП в 8 раз выше, чем у недоношенных с закрытым протоком [45].

Однако вследствие многофакторности этих заболеваний и состояний нельзя утверждать, что ГЗФАП является единственной причиной их развития, возможно, он определяет степень тяжести их течения [21, 48, 60].

Клинические проявления функционирования артериального протока у новорожденных.

Клинические проявления ОАП зависят от выраженности лево-правого шунтирования крови и способности организма новорожденного компенсировать гемодинамические нарушения путем увеличения сердечного выброса за счет силы сокращения миокарда или тахикардии и/или централизации кровообращения [2]. Такие клинические признаки как систоло-диастолический шум во втором межреберье слева от грудины, разлитой верхушечный толчок, высокий периферический пульс, артериальная гипотония и большая разница между систолическим и диастолическим артериальным давлением, гепатомегалия, эпизоды апноэ неспецифичны и не коррелируют с результатами эхокардиографии [23, 46, 53]. В частности, апноэ у недоношенных может быть обусловлено морфо-функциональной незрелостью центральной нервной системы, являться симптомом бронхолегочной и неврологической патологии, ряда метаболических расстройств, а также быть связано с нарушением вегетативной регуляции сердечного ритма под влиянием тяжелой перинатальной гипоксии [11, 41, 55]. Частыми причинами гепатомегалии у новорожденных помимо

сердечно-сосудистой патологии являются внутриутробные инфекции, наследственные нарушения обмена веществ, атрезия желчевыводящих путей, гемолитические анемии и др. [12, 63].

Низкой специфичностью, но высокой чувствительностью характеризуются такие клинические проявления, как тахикардия, тахипноэ, кислородная зависимость [9, 42]. ГЗФАП ассоциируется с низким весом при рождении, малым сроком гестации, асфиксией в родах, тяжелым состоянием при рождении, что требует проведения искусственной вентиляции легких в родильном зале с высокой концентрацией кислорода [16, 17]. Для ГЗФАП характерно появление в легких мелкопузырчатых хрипов и крепитации. На рентгенографии органов грудной клетки у 2/3 пациентов выявляется усиление легочного сосудистого рисунка [15]. Данные изменения, вероятно, связаны как с наличием значимого шунтирования крови через артериальный проток, так и с респираторным дистресс-синдромом [19]. В неврологическом статусе недоношенных с ГЗФАП более выражены симптомы церебральной депрессии по сравнению с доношенными, у которых ОАП гемодинамически незначимы [7]. В клиническом анализе крови у младенцев с ГЗФАП отмечается снижение количества эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов [20, 22, 27, 59].

На электрокардиограмме иногда можно выявить признаки перегрузки и гипертрофии левых отделов сердца, синусовую тахикардию, однако эти признаки являются неспецифичными [53, 56].

Критерии гемодинамической значимости артериального протока. Основным методом диагностики ОАП является эхокардиография (ЭхоКГ). Благодаря этому методу возможна визуализация протока в доплеровском режиме и измерение его диаметра, что важно для определения его гемодинамической значимости [2].

Сегодня в России, согласно предложенным клиническим рекомендациям, оценка гемодинамической значимости ОАП основана на выявлении основных критериев: «шунтирование крови слева направо и диаметра ОАП $> 1,5$ мм (при массе тела $< 1\ 500$ г). Для детей с массой тела $> 1\ 500$ г используется другой критерий: диаметр ОАП $> 1,4$ мм/кг» [2].

Диаметр протока измеряется при визуализации с помощью ЭхоКГ в самой узкой его части перед входом в легочную артерию [21]. ОАП рекомендуют считать гемодинамически значимым, если имеются все основные критерии и один дополнительный [2]. К дополнительным критериям гемодинамической значимости ОАП, отражающим степень переполнения малого круга кровообращения, относятся: отношение размеров левого предсердия к корню аорты ($LA/Ao \geq 1,5$), диастолическая скорость кровотока в легочной артерии (LA) $\geq 0,42$ м/с, отношение сердечного выброса левого желудочка (ЛЖ) к кровотоку в верхней полой вене (IVO/SVC) $> 4,0$, минутный объем крови левого желудочка (МОК ЛЖ) ≥ 300 мл/кг/мин и отношение конечного диастолического размера ЛЖ к размеру корня аорты (IVd/Ao) $> 2,1$ [2, 62]. Критерии, отражающие степень обеднения большого круга кровообращения: индекс сосудистой резистентности (RI) передней мозговой артерии $> 0,8$, ретроградный кровоток в почечной и/или мезентериальной артериях, ретроградный кровоток в постдуктальной аорте > 50 % антеградного кровотока [2, 34].

Для оценки гемодинамической значимости ОАП используют такие суррогатные маркеры, как отношение волн Е/А трансмитрального потока, время изоволюмического расслабления, индекс систолического объема кровотока левого желудочка (LVSTI) [21]. Также предполагается диагностическая роль соотношения легочного кровотока к системному (Qp/Qs). Так как ГЗФАП приводит к повышению легочной циркуляции, отмечается повышение данного показателя выше 1 [21]. Однако измерение системного кровотока у недоношенных новорожденных при ОАП является сложной задачей. Сброс крови через артериальный проток и открытое овальное окно влияет на выброс левого и правого желудочка, что приводит к несоответствию МОК ЛЖ системному кровотоку и его переоценке на 100 % [33, 35]. Но М. Kluckow и N. Evans в 2000 г. показали, что оценка системного кровотока возможна при измерении кровотока через верхнюю полую вену ($SVC\ flow = (velocity\ time\ integral \times (\pi \times (mean\ SVC\ diameter^2/4) \times heart\ rate)/body\ weight)$) [43]. В результате исследования было выявлено, что у недоношенных новорожденных без ОАП и не требующих вентиляции легких отмечается увеличение кровотока в верхней полой вене в течение 48 часов жизни и составляет в среднем 37 % от МОК ЛЖ. Авторы связывают увеличение потока с адаптацией сердечно-сосудистой системы младенца к внеутробной жизни. М. El Hajjar и соавторы (2005 г.) в проспективном исследовании показали диагностическую роль в оценке гемодинамической значимости ОАП отношения МОК ЛЖ к части МОК, измеренному путем оценки величины венозного возврата из верхней полой вены. По результатам исследования, гемодинамическая значимость ОАП определялась отношением $LVO/SVC > 4$, $LA/Ao > 1,4$, диаметром протока $> 1,4$ мм/кг, средней скоростью потока в левой легочной артерии (ЛЛА) $> 0,42$ м/с и конечно-диастолической скоростью

потока в ЛЛА $> 0,20$ м/с. Однако авторы указывают, что из-за небольшого объема выборки полученные данные могут быть неточными [31].

Дискуссионные вопросы диагностики ГЗФАП. Оценка гемодинамической значимости ОАП в настоящее время остается сложной задачей. Несмотря на имеющиеся рекомендации по диагностике ГЗФАП, четкого клинического определения гемодинамической значимости артериального протока нет [21].

Существует выраженная гетерогенность в определении гемодинамической значимости ОАП с ограничением учета объема шунтирования крови [62]. Эхокардиографические параметры зависят от опыта исследователя, условий проведения исследования. Для определения значимости важен объем сброса крови, а не анатомический размер протока, который не всегда соответствует степени шунтирования. Определение диаметра протока с помощью цветного доплера является не всегда точным из-за большой вероятности преувеличения размеров [21, 28].

В настоящее время существуют различные точки зрения: в каких случаях необходимо вмешательство при ГЗФАП или какой проток считать «гемодинамически значимым». В отдельных рекомендациях диаметр протока остается основным критерием, определяющим гемодинамическую значимость, а в некоторых случаях и показанием для медикаментозного закрытия протока [52, 64]. Однако очевидно, что определение гемодинамической значимости ограничено невозможностью точного определения объема шунта, поэтому принятие решения о терапевтическом вмешательстве, основанное на определении проходимости протока, нельзя признать рациональным. По мнению David van Laere с соавторами, «возможная коллинеарность между наличием ОАП, низким гестационным возрастом и множеством измерений затрудняет принятие подхода “один размер подходит всем” применительно к ОАП». При этом предполагается, что ОАП – это скорее «динамический физиологический шунт», который при определенных условиях и с течением времени становится патологическим [62].

Метода для непосредственного расчета объема шунтирования крови через ОАП не существует. Поэтому оцениваются дополнительные показатели избыточной легочной циркуляции и системной гипоперфузии. Зависимость между диаметром ОАП и индексами объема шунтирования слабая, что может быть связано с влиянием градиента давления [48].

В 2018 г. специалисты Европейской группы по неонатальной эхокардиографии (European Special Interest Group «Neonatologist Performed Echocardiography») для стандартизации оценки ОАП предложили всестороннее эхокардиографическое исследование протока, включающее в себя определение следующих показателей [62]:

- 1) характеристика ОАП (диаметр, направление потока, соотношение систолической и диастолической скоростей потока);
- 2) индексы избыточной легочной циркуляции (МОК + 1 параметр объемной перегрузки левых отделов) или левосторонней перегрузки давлением;
- 3) влияние шунтирования на системный кровоток (доплеровское измерение системных потоков).

Традиционное определение ГЗФАП не учитывает клинических эффектов, возникающих в результате его функционирования, не учитывает физическое развитие пациента.

P.J. McNamara и A. Sehgal предложили критерии гемодинамической значимости ОАП, учитывающие тяжесть сердечно-сосудистых, респираторных и гастроинтестинальных проявлений [48].

Для выявления риска развития ГЗФАП В.Н. Су и соавторы установили четыре типа потоков через проток, которые отражают динамику сосуда в раннем неонатальном периоде [61]. Тип потока определялся при использовании импульсно-волнового доплера путем расположения контрольного объема на «легочном» конце протока.

1) *Тип легочной гипертензии* – двунаправленный шунт, сброс справа налево в ранней систоле и небольшой шунт слева направо в течение всей диастолы. Характерен для раннего неонатального периода и связан с высоким легочным сопротивлением.

2) *Растущий тип* – двунаправленный шунт, но сброс справа налево уменьшен, а слева направо увеличен. Этот тип потока представляет собой увеличенный поток через широкий проток, сопровождаемый снижением легочного сопротивления.

3) *Пульсирующий тип* – односторонний пульсирующий шунт слева направо с большей скоростью – до 1,5 м/с.

4) *Закрывающийся тип* – отличается от пульсирующего отсутствием ритмической пульсации и наличием постоянного шунта со скоростью около 2 м/с. По уравнению Бернулли этот тип подразумевает, что проток сужается, из-за чего скорость шунта увеличивается.

Закрытый проток отражает поток крови в легочной артерии, так как артериальный проток закрыт, приводится для сравнения с типами кровотока в протоке.

Результаты исследования показали, что для недоношенных новорожденных с ГЗФАП наиболее характерным стал пульсирующий тип кровотока через сосуд. В более поздних исследованиях была подтверждена связь диаметра артериального протока с типом кровотока в нем [28].

ОАП оказывает значительное влияние на функцию миокарда. В результате уменьшения коронарного кровотока вследствие феномена «обкрадывания» системного кровообращения развивается ишемия миокарда, сопровождаемая повышением уровня кардиоспецифического тропонина Т в крови [9, 32]. С другой стороны, тропонин Т обнаруживается у новорожденных также и при состояниях, обусловленных перенесенной перинатальной гипоксией [3].

Перспективным методом определения сократимости миокарда является оценка деформации и скорости деформации с помощью технологии двухмерного отслеживания пятен серой шкалы (two dimensional speckle tracking echocardiography) [25]. Двухмерная деформация изображений на основе отслеживания пятен показала многообещающие результаты в различных клинических исследованиях, а ее надежность и повторяемость были продемонстрированы во взрослых и детских популяциях [47]. Данному методу было найдено применение в оценке сократимости миокарда у недоношенных новорожденных с ОАП. По данным авторов, у недоношенных младенцев с ГЗФАП отмечалось повышение глобального продольного стрейна на 5–7 сутки жизни по сравнению с недоношенными без ГЗФАП. Поэтому выявление нарушений сократимости миокарда при данной патологии может быть использовано в диагностических целях [44].

Заключение. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных – потенциально опасное для жизни младенца заболевание. Понимание причин длительного его функционирования, знание основных клинических признаков и возможных осложнений, точная диагностика с помощью эхокардиографии необходимы для правильного ведения больных с данной патологией.

Несмотря на четкие клинические рекомендации по диагностике ГЗФАП, проблема определения его значимости у недоношенных новорожденных остается нерешенной. Существует острая необходимость создания протокола для оценки влияния ГЗФАП на перфузию внутренних органов. Это важно для правильного выделения тех пациентов, у которых медикаментозное или хирургическое закрытие ОАП превалирует над возможными осложнениями данной терапии.

Список литературы

1. Бокерия, Е. Л. Открытый артериальный проток – «добро и зло в одном русле» / Е. Л. Бокерия, Е. А. Дегтярева // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 163–170.
2. Буров, А. А. Открытый артериальный проток у недоношенных детей / А. А. Буров, Д. Н. Дегтярев, О. В. Ионов, Д. С. Крючко, З. П. Митупов, Р. Р. Мовсесян, А. В. Мостовой, Ю. В. Нагорная, М. Е. Пруткин, А. Ю. Разумовский, О. И. Сапун // Неонатология : новости, мнения, обучение. – 2016. – № 4. – С. 120–128.
3. Гнусаев, С. Ф. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С. Ф. Гнусаев, А. Н. Шибяев, О. Б. Федерякина // Педиатрия. – 2006. – Т. 85, № 1. – С. 9–13.
4. Дегтярев, Д. Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком / Д. Н. Дегтярев, Д. С. Крючко, А. Г. Антонов, В. А. Гребенников, А. В. Мостовой; под ред. Н. Н. Володина, Е. Н. Байбариной. – М., 2010. – 28 с.
5. Дегтярева, М. В. 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 // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 42–51.
6. Ефремов, С. О. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных : патофизиологические особенности и современные подходы к диагностике и лечению / С. О. Ефремов, М. Р. Туманян, А. Г. Андерсон // Детские болезни сердца и сосудов. – 2005. – № 1. – С. 8–17.
7. Климачев, А. М. Клиническая и гемодинамическая характеристика открытого артериального протока у глубоко недоношенных детей : дис. ... канд. мед. наук / А. М. Климачев. – Иваново, 2014. – 112 с.
8. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22–27 недель. Проект / Д. О. Иванов, О. Г. Капустина, Т. К. Мавропуло, А. И. Оболонский, Д. Н. Сурков. – 2016. – 17 с. – Режим доступа : <http://stomfaq.ru/klinicheskie-rekomendacii-po-okazaniyu-meditsinskoj-pomoshi-det-v3/index17.html#pages>, свободный – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.08.2019.
9. Клинические рекомендации. Неонатология / под ред. Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярева, Д. С. Крючко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 320 с.

10. Крючко, Д. С. Современные представления об открытом артериальном протоке у новорожденных / Д. С. Крючко, А. Г. Антонов, А. А. Ленюшкина, О. В. Ионов, Е. Н. Балашова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 130–136.
11. Лебедева, Т. Ю. Дисфункция синусового узла по данным холтеровского мониторирования у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Т. Ю. Лебедева, А. Н. Шибаев, С. Ф. Гнусаев, О. Б. Федерякина // Вестник аритмологии. – 2013. – № 73. – С. 43–48.
12. Неонатология : национальное руководство : краткое издание / под ред. Н. Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 896 с.
13. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи приказ Минздрава России от 27.12.2011 (ред. от 16.01.2013 № 7н, от 02.09.2013 № 609н). Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_127424/, свободный – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.08.2019.
14. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы / под ред. Л. Лилли; пер. с англ. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 598 с.
15. Перепелица, С. А. Пренатальный морфогенез легких и предпосылки для развития РДС у недоношенных новорожденных / С. А. Перепелица, А. М. Голубев, В. В. Мороз, М. А. Шмаков // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 6. – С. 53–58.
16. Пересторонина, М. В. Значение показателей газового состава капиллярной крови для оценки гемодинамической значимости открытого артериального протока у новорожденных с экстремально низкой массой тела / М. В. Пересторонина, О. В. Корпачева, В. Т. Долгих, В. В. Гольяпин // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 454.
17. Разумовский, А. Ю. Минимально-инвазивные способы хирургического лечения открытого артериального протока у детей / А. Ю. Разумовский, Ю. В. Нагорная // Детская хирургия. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 149–155.
18. Савченко, О. А. Оценка факторов закрытия гемодинамически значимого артериального протока у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на фоне медикаментозного лечения препаратом Педея / О. А. Савченко, Л. А. Кривцова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, № 4. – С. 59–63.
19. Спивак, Е. М. Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных детей / Е. М. Спивак, Т. Н. Николаева, А. М. Климачев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 1. – С. 51–55.
20. Alyamac, Dizdar E. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns / Dizdar E. Alyamac, R. Ozdemir, F. N. Sari, S. Yurttutan, T. Gokmen, O. Erdev, Canpolat F. Emre, N. Uras, S. Suna Oguz, U. Dilmen // Early Hum. Dev. – 2012. – Vol. 88, № 10. – P. 813-816. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.05.007.
21. Arlettaz, R. Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants / R. Arlettaz // Front Pediatr. – 2017. – Vol. 5. – P. 147. doi: 10.3389/fped.2017.00147.
22. Bas-Suárez, M. P. Platelet counts in the first seven days of life and patent ductus arteriosus in preterm very low-birth-weight infants / M. P. Bas-Suárez, G. E. González-Luis, P. Saavedra, E. Villamor // Neonatology. – 2014. – Vol. 106, № 3. – P. 188–194. doi: 10.1159/000362432.
23. Benitz, W. E. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants / W. E. Benitz, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics // Pediatrics. – 2016. – Vol. 137, № 1. doi: 10.1542/peds.2015-3730.
24. Burnard, E. D. Early indomethacin in patent ductus of the very small premature / E. D. Burnard, D. B. Thomas, P. Grattan-Smith // Aust. Paediatr. J. – 1982. – Vol. 18, № 1. – P. 28–31.
25. Cameli, M. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function / M. Cameli, M. Lisi, F. M. Righini, S. Mondillo // Cardiovasc Ultrasound. – 2012. – Vol. 10. – P. 4. doi: 10.1186/1476-7120-10-4.
26. Chock, V. Y. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus / V. Y. Chock, R. Pun, A. Oza, W. E. Benitz, K. P. Van Meurs, A. S. Whittemore, F. Behzadian, N. H. Silverman // Pediatr. Res. – 2014. – Vol. 75, № 4. – P. 570–575. doi: 10.1038/pr.2013.253.
27. Clyman, R. Vessel remodeling in the newborn : platelets fill the gap / R. Clyman, S. Chemtob // Nat Med. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 33–35. doi: 10.1038/nm0110-33.
28. Condo, M. Echocardiographic assessment of ductal significance : retrospective comparison of two methods / M. Condo, N. Evans, R. Bellu, M. Klukow // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 35–38. doi: 10.1136/adc.2010.207233.
29. Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus des Frühgeborenen. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. // AWMF Online. – 2011. – AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/015. – Режим доступа : https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0151_S2k_Ductus_arteriosus_Fruehgeborene_2011-abgelaufen.pdf, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 15.08.2019.
30. Echtler, K. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus / K. Echtler, K. Stark, M. Lorenz, S. Kerstan, A. Walch, L. Jennen, M. Rudelius, S. Seidl, E. Kremmer, N. R. Emambokus, M. L. von Bruehl, J. Frampton, B. Isermann, O. Genzel-Boroviczeny, C. Schreiber, J. Mehilli, A. Kastrati, M. Schwaiger, R. A. Shivdasani, S. Massberg // Nat. Med. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 75–82. doi: 10.1038/nm.2060.

31. El Hajjar, M. Severity of the ductal shunt : a comparison of different markers / M. El Hajjar, G. Vaksman, T. Rakza, G. Kongolo, L. Storme // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2005. – Vol. 90, № 5. – P. 419–422. doi: 10.1136/adc.2003.027698.
32. El-Khuffash, A. F. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants / A. F. El-Khuffash, M. Slevin, P. J. McNamara, E. J. Molloy // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 133–137. doi: 10.1136/adc.2010.185967.
33. Evans, N. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effects of interatrial shunting / N. Evans, P. Iyer // J. Pediatr. – 1994. – Vol. 125, № 5. – P. 778–785. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70078-8.
34. Evans, N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus : clinical sings, biomarkers, or ultrasound? / N. Evans // Semin. Perinatol. – 2012. – Vol. 36, № 2. – P. 114–122. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.021.
35. Evans, N. Incompetence of the foramen ovale in preterm infants supported by mechanical ventilation / N. Evans, P. Iyer // J. Pediatr. – 1994. – Vol. 125, № 5. – P. 786–792. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70079-6.
36. Fowlie, P. W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants / P. W. Fowlie, P. G. Davis, W. McGuire // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 7. doi: 10.1002/14651858.CD000174.pub2.
37. Galen and the Usefulness of the Parts of the Body, translated from the Greek with an Introduction and Commentary by Margaret Tallmadge May. – Ithaca, New York : Cornell University Press, 1968, 2 vols., 802 p.
38. Gibson, G. A. Persistence of the arterial duct and its diagnosis / G. A. Gibson // Edinburgh Med. J. – 1900. – Vol. 8. – P. 1–3.
39. Gournay, V. The ductus arteriosus: physiologi, regulation, and functional and congenital anomalies / V. Gournay // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2011. – Vol. 104, № 11. – P. 578–585. doi: 10.1016/j.acvd.2010.06.006.
40. Gross, R. E. A surgical approach for ligation of a patent ductus arteriosus / R. E. Gross // N. Engl. J. Med. – 1939. – Vol. 220. – P. 510–514.
41. Horne, R. S. C. The Longitudinal Effects of Persistent Apnea on Cerebral Oxygenation in Infants Born Preterm / R. S. C. Horne, A. C. H. Fung, S. McNeil, K. L. Fyfe, A. Odoi, F. Y. Wong // J. Pediatr. – 2017. – № 182. – P. 79–84. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.081.
42. Inken Prühs. Vergleich der Erfolgsrate der Ductustherapie bei Frühgeborenen < 1500g an zwei Perinatalzentren der Charité – Universitätsmedizin Berlin : dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae / Inken Prühs. – Berlin, 2014. – 93 p.
43. Kluckow, M. Superior vena cava flow in newborn infants : a novel marker of systemic blood flow / M. Kluckow, N. Evans // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2000. – Vol. 82, № 3. – P. 182–187. doi: 10.1136/fn.82.3.F182.
44. Levy, P. T. Maturation Patterns of Systolic Ventricular Deformation Mechanics by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Preterm Infants over the First Year of Age / P. T. Levy, A. El-Khuffash, M. D. Patel, C. R. Breatnach, A. T. James, A. A. Sanchez, C. Abuchabe, S. R. Rogal, M. R. Holland, P. J. McNamara, A. Jain, O. Franklin, L. Mertens, A. Hamvas, G. K. Singh // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2017. – Vol. 30, № 7. – P. 685–698. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.003.
45. Mahony, L. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants / L. Mahony, V. Carnero, C. Brett, M. A. Heymann, R. I. Clyman // N. Engl. J. Med. – 1982. – Vol. 306, № 9. – P. 506–510. doi: 10.1056/NEJM198203043060903.
46. Manual of neonatal care / Ed. John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Anne R. Hansen, Ann R. Stark. 7th edition. – 2012. – Philadelphia; Baltimore; New York; London; Buenos Aires; Hong Kong; Sydney; Tokyo : Wolters Kluwer; Lippincott Williams and Wilkins. – 1029 p.
47. Marcus, K. A. Reference Values for Myocardial Two-Dimensional Strain Echocardiography in a Healthy Pediatric and Young Adult Cohort / K. A. Marcus, A. M. Mavinkurve-Groothuis, M. Barends, A. van Dijk, T. Feuth, C. de Korte, L. Kapusta // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24, № 6. – P. 625–636. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.021.
48. McNamara, P. J. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging / P. J. McNamara, A. Sehgal // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2007. – Vol. 92, № 6. – P. 424–427. doi: 10.1136/adc.2007.118117.
49. Mezu-Ndubuisi, O. J. Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates / O. J. Mezu-Ndubuisi, G. Agarwal, A. Raghavan, J. T. Pham, K. H. Ohler, A. Maheshwari // Drugs. – 2012. – Vol. 72, № 7. – P. 907–916. doi: 10.2165/11632870-000000000-00000.
50. Munro, J. C. Ligation of the ductus arteriosus / J. C. Munro // Ann. Surg. – 1907. – Vol. 46, № 3. – P. 335–338. doi: 10.1097/00000658-190709000-00003.
51. Obladen, M. History of the Ductus Arteriosus : 1. Anatomy and Spontaneous Closure / M. Obladen // Neonatology. – 2011. – Vol. 99, № 2. – P. 83–89. doi: 10.1159/000308367.
52. Ohlsson, A. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants / A. Ohlsson, R. Walia, S. S. Shah // Cochrane Database Syst. – 2015. – № 2. – CD003481. doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub6.
53. Park, Myung K. Park's Pediatric Cardiology for Practitioners. 5th edition / Myung K. Park. – Elsevier, 2014. – 704 p.

54. Patel, J. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus / J. Patel, K. A. Marks, I. Roberts, D. Azzopardi, A. D. Edwards // *Lancet*. – 1995. – Vol. 346, № 8969. – P. 255. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91304-1.
55. Patrinos, M. E. Apnea in the term infant / M. E. Patrinos, R. J. Martin // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 22, № 4. – P. 240–244. doi: 10.1016/j.siny.2017.04.003.
56. Röhl, M. Der operative Verschluss eines persistierenden Ductus Arteriosus bei Frühgeborenen durch ein mobiles OP-Team auf der neonatologischen Intensivstation: Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin / M. Röhl. – Tübingen, 2016. – 96 p.
57. Saldeño, Y. P. Prolonged persistent patent ductus arteriosus : potential perdurable anomalies in premature infants / Y. P. Saldeño, V. Favareto, J. Mirpuri // *J. Perinatology*. – 2012. – Vol. 32, № 12. – P. 953–958. doi: 10.1038/jp.2012.31.
58. Shortland, D. B. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants / D. B. Shortland, N. A. Gibson, M. I. Levene, L. N. Archer, D. H. Evans, D. E. Shaw // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1990. – Vol. 32, № 5. – P. 386–393. doi: 10.1111/j.1469-8749.1990.tb16957.x.
59. Simon, S. R. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants : A Systematic Review and Meta-Analysis / S. R. Simon, L. van Zogchel, M. P. Bas-Suárez, G. Cavallaro, R. I. Clyman, E. Villamor // *Neonatology*. – 2015. – Vol. 108, № 2. – P. 143–151. doi: 10.1159/000431281.
60. Sinha, B. Controversies in Management of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant / B. Sinha // *J. Pulmon. Resp. Med.* – 2013. – S13. doi: 10.4172/2161-105X.S13-007.
61. Su, B. H. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants / B. H. Su, T. Watanabe, M. Shimizu, M. Yanagisawa // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 1997. – Vol. 77, № 1. – P. 36–40. doi: 10.1136/fn.77.1.f36.
62. Van Laere, D. Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus / D. Van Laere, B. van Overmeire, S. Gupta, A. El Khuffash, M. Savoia, P. J. McNamara, C. E. Schwarz, W. P. de Boode. European Special Interest Group «Neonatologist Performed Echocardiography» (NPE) // *Pediatr. Res.* – 2018. – Vol. 84, № 1. – P. 46–56. doi: 10.1038/s41390-018-0077-x.
63. Wolf, A. D. Hepatomegaly in neonates and children / A. D. Wolf, J. E. Lavine // *Pediatr. Rev.* – 2000. – Vol. 21, № 9. – P. 303–310. doi: 10.1542/pir.21-9-303.
64. Zonnenberg, I. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials : a systematic literature review / I. Zonnenberg, K. de Waal // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101, № 3. – P. 247–251. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02468.x.

References

1. Bokeriya E. L. Otkrytyy arterial'nyy protok – “dobro i zlo v odnom rusle” [Open arterial duct – “good and evil in one channel”]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* [RUDN Journal of Medicine], 2017, vol. 21, no. 2, pp. 163–170.
2. Burov A. A., Degtyarev D. N., Ionov O. V., Kryuchko D. S., Mitupov Z. P., Movsesyan R. R., Mostovoy A. V., Nagornaya Yu. V., Prutkin M. E., Razumovskiy A. Yu., Sapun O. I. Otkrytyy arterial'nyy protok u nedonoshennykh detey [Open ductus arteriosus in premature infants]. *Neonatalogiya: novosti, mneniya, obucheniye* [The practicing neonatology: news, opinion, training], 2016, no. 4, pp. 120–128.
3. Gnusaev S. F., Shibaev A. N., Federyakina O. B. Serdechno-sosudistye narusheniya u novorozhdennykh, perenessikh perinatal'nyu gipoksiyu [Cardiovascular disorders in neonates who have suffered perinatal hypoxia]. *Pediatrics* [Pediatrics], 2006, vol. 85, no. 1, pp. 9–13.
4. Degtyarev D. N., Kryuchko D. S., Antonov A. G., Grebennikov V. A., Mostovoy A. V. Protokol vedeniya nedonoshennykh detey s gemodinamicheski znachimym funktsioniruyushchim arterial'nyim protokom [Protocol for management of premature infants with hemodynamically significant functioning ductus arteriosus]. Ed. N. N. Volodin, E. N. Baybarina. Moscow, 2010, 28 p.
5. Degtyareva M. V., Batishcheva I. N., Vorontsova Yu. N., Grebennikov V. A. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti funktsioniruyushchego arterial'nogo protoka u nedonoshennykh novorozhdennykh detey i sovremennye podkhody k vyboru taktiki vedeniya [Clinical and pathogenetic features of the functioning arterial duct in premature newborns and modern approaches to the choice of management tactics]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* [Questions of practical Pediatrics], 2012, vol. 7, no. 2, pp. 42–51.
6. Efremov S. O., Tumanyan M. R., Anderson A. G. Otkrytyy arterial'nyy protok u nedonoshennykh novorozhdennykh: patofiziologicheskie osobennosti i sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Open arterial duct in premature newborns: pathophysiological features and modern approaches to diagnosis and treatment]. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov* [Children's heart and vascular diseases], 2005, no. 1, pp. 8–17.
7. Klimachev A. M. Klinicheskaya i gemodinamicheskaya kharakteristika otkrytogo arterial'nogo protoka u glubokonedonoshennykh detey. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and hemodynamic characteristics of the open ductus arteriosus in preterm infants. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ivanovo, 2014, 112 p.

8. Klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam, rodivshimsya v srokakh gestatsii 22-27 nedel'. Proekt [Clinical practice guidelines for the care of children born in gestational ages 22-27 weeks. Project]. D. O. Ivanov, O. G. Kapustina, T. K. Mavropulo, A. I. Oblonskiy, D. N. Surkov, 2016. Available at: <http://stomfaq.ru/klinicheskie-rekomendacii-po-okazaniyu-medicinskoj-pomoshi-det-v3/index17.html#pages> (accessed 15 August 2019).
9. Klinicheskie rekomendatsii. Neonatologiya [Clinical recommendations. Neonatology]. Ed. N. N. Volodin, D. N. Degtyarev, D. S. Kryuchko. Moscow, GEOTAR-Media, 2019, 320 p.
10. Kryuchko D. S., Antonov A. G., Lenyushkina A. A., Ionov O. V., Balashova E. N. Sovremennye predstavleniya ob otkrytom arterial'nom protoke u novorozhdennykh [Modern ideas about the open ductus arteriosus in newborns]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2011, vol. 90, no. 1, pp. 130–136.
11. Lebedeva T. Yu., Shibaev A. N., Gnusaev S. F., Federyakina O. B. Disfunktsiya sinusovogo uzla po dannym kholterovskogo monitorirovaniya u nedonoshennykh novorozhdennykh, perenessikh perinatal'nyu gipoksiyu [Sinus node dysfunction according to Holter monitoring in premature newborns undergoing perinatal hypoxia]. *Vestnik aritmologii* [Bulletin of Arrhythmology], 2013, no. 73, pp. 43–48.
12. Neonatologiya : natsional'noe rukovodstvo : kratkoe izdanie [Neonatology: national guide: short edition]. Ed. N. N. Volodin. Moscow, GEOTAR-Media, 2014, 896 p.
13. O meditsinskikh kriteriyakh rozhdeniya, forme dokumenta o rozhdenii i poryadke ego vydachi [About medical criteria of birth, the form of the document on birth and the order of its issue]: prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF № 1687n ot 27.12.2011 (red. ot 16.01.2013 № 7n, ot 02.09.2013 № 609n). Available at : http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_127424/ (accessed 15 August 2019).
14. Patofiziologiya zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy [Pathophysiology of cardiovascular diseases]. Ed. L. Lilli; Translation from English. Moscow, BINOM. Laboratoriya znaniy [BINOM. Knowledge Laboratory], 2003, 598 p.
15. Perepelitsa S. A., Golubev A. M., Moroz V. V., Shmakov M. A. Prenatal'nyy morfogenez legkikh i predposylki dlya razvitiya RDS u nedonoshennykh novorozhdennykh [Prenatal lung morphogenesis and prerequisites for the development of RDS in premature newborns]. *Obshchaya reanimatologiya* [General reanimatology], 2010, vol. 6, no. 6, pp. 53–58.
16. Perestoronina M. V., Korpacheva O. V., Dolgikh V. T., Gol'tyapin V. V. Znachenie pokazateley gazovogo sostava kapillyarnoy krovi dlya otsenki gemodinamicheskoy znachimosti otkrytogo arterial'nogo protoka u novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoy massoy tela [The value of the gas composition of capillary blood to assess the hemodynamic significance of the open arterial duct in infants with extremely low body weight]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2015, no. 4, pp. 454.
17. Razumovskiy A. Yu., Nagornaya Yu. V. Minimal'no-invazivnye sposoby khirurgicheskogo lecheniya otkrytogo arterial'nogo protoka u detey [Minimally invasive methods of surgical treatment of open ductus arteriosus in children]. *Detskaya khirurgiya* [Pediatric surgery], 2016, vol. 20, no. 3, pp. 149–155.
18. Savchenko O. A., Krivtsova L. A. Otsenka faktorov zakrytiya gemodinamicheskoi znachimogo arterial'nogo protoka u novorozhdennykh s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela na fone medikamentoznogo lecheniya preparatom Pedea [Evaluation of hemodynamically significant arterial duct closure factors in infants with very low and extremely low body weight on the background of drug treatment with Pedea]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* [Siberian medical journal], 2013, vol. 28, no. 4, pp. 59–63.
19. Spivak E. M., Nikolaeva T. N., Klimachev A. M. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy otkrytogo arterial'nogo protoka u glubokonedonoshennykh novorozhdennykh detey [Features of clinical manifestations of the open arterial duct in deeply premature newborns]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian journal of Perinatology and Pediatrics], 2016, vol. 61, no. 1, pp. 51–55.
20. Alyamac Dizdar E., Ozdemir R., Sari F. N., Yurtutan S., Gokmen T., Erdevi O., Emre Canpolat F., Uras N., Suna Oguz S., Dilmen U. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Hum. Dev.*, 2012, vol. 88, no. 10, pp. 813–816. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.05.007.
21. Arlettaz R. Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Front. Pediatr.*, 2017, vol. 5, pp. 147. doi: 10.3389/fped.2017.00147.
22. Bas-Suárez M. P., González-Luis G. E., Saavedra P., Villamor E. Platelet counts in the first seven days of life and patent ductus arteriosus in preterm very low-birth-weight infants. *Neonatology*, 2014, vol. 106, no. 3, pp. 188–194. doi: 10.1159/000362432.
23. Benitz W. E. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*, 2016, vol. 137, no. 1. doi: 10.1542/peds.2015-3730.
24. Burnard E. D., Thomas D. B., Grattan-Smith P. Early indomethacin in patent ductus of the very small premature. *Aust. Paediatr. J.*, 1982, vol. 18, no. 1, pp. 28–31.
25. Cameli M., Lisi M., Righini F. M., Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound*, 2012, vol. 10, pp. 4. doi: 10.1186/1476-7120-10-4.
26. Chock V. Y., Pun R., Oza A., Benitz W. E., Van Meurs K. P., Whittemore A. S., Behzadian F., Silverman N. H. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.*, 2014, vol. 75, no. 4, pp. 570–575. doi: 10.1038/pr.2013.253.

27. Clyman R, Chemtob S. Vessel remodeling in the newborn: platelets fill the gap. *Nat Med.*, 2010, vol. 16, no. 1, pp. 33–35. doi: 10.1038/nm0110-33.
28. Condo M., Evans N., Bellu R., Klukow M. Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 2012, vol. 97, no. 1, pp. 35–38. doi: 10.1136/adc.2010.207233.
29. Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus des Frühgeborenen. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. AWMF Online, 2011, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/015. Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0151_S2k_Ductus_arteriosus_Fruehgeborene_2011-abgelaufen.pdf (accessed 15 August 2019).
30. Echtler K., Stark K., Lorenz M., Kerstan S., Walch A., Jennen L., Rudelius M., Seidl S., Kremmer E., Emambokus N. R., von Bruehl M. L., Frampton J., Isermann B., Genzel-Boroviczény O., Schreiber C., Mehilli J., Kastrati A., Schwaiger M., Shivdasani R.A., Massberg S. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med.*, 2010, vol. 16, no. 1, pp. 75–82. doi: 10.1038/nm.2060.
31. El Hajjar M., Vaksman G., Rakza T., Kongolo G., Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 2005, vol. 90, no. 5, pp. 419–422. doi: 10.1136/adc.2003.027698.
32. El-Khuffash A. F., Slevin M., McNamara P. J., Molloy E. J. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 2011, vol. 96, no. 2, pp. 133–137. doi: 10.1136/adc.2010.185967.
33. Evans N., Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effects of interatrial shunting. *J. Pediatr.*, 1994, vol. 125, no. 5, pp. 778–785. doi:10.1016/s0022-3476(94)70078-8.
34. Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical sings, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol.*, 2012, vol. 36, no. 2, pp. 114–122. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.021.
35. Evans N., Iyer P. Incompetence of the foramen ovale in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J. Pediatr.*, 1994, vol. 125, no. 5, pp. 786–792. doi:10.1016/s0022-3476(94)70079-6.
36. Fowlie P. W., Davis P. G., McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2010, vol. 7. doi: 10.1002/14651858.CD000174.pub2.
37. Galen and the Usefulness of the Parts of the Body, translated from the Greek with an Introduction and Commentary by Margaret Tallmadge May. Ithaca, New York, Cornell University Press, 1968, 2 vols., 802 p.
38. Gibson G. A. Persistence of the arterial duct and its diagnosis. *Edinburgh Med. J.*, 1900, vol. 8, pp. 1–3.
39. Gournay V. The ductus arteriosus: physiologi, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2011, vol. 104, no. 11, pp. 578–585. doi: 10.1016/j.acvd.2010.06.006.
40. Gross R. E. A surgical approach for ligation of a patent ductus arteriosus. *N. Engl. J. Med.*, 1939, vol. 220, pp. 510–514.
41. Horne R. S. C., Fung A. C. H., McNeil S., Fyfe K. L., Odoi A., Wong F. Y. The Longitudinal Effects of Persistent Apnea on Cerebral Oxygenation in Infants Born Preterm. *J. Pediatr.*, 2017, no. 182, pp. 79–84. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.081.
42. Inken Prühs. Vergleich der Erfolgsrate der Ductustherapie bei Frühgeborenen < 1500g an zwei Perinatalzentren der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae. Inken Prühs, Berlin, 2014, 93 p.
43. Kluckow M., Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 2000, vol. 82, no. 3, pp. 182–187. doi:10.1136/fn.82.3.F182.
44. Levy P. T., El-Khuffash A., Patel M. D., Breatnach C. R., James A. T., Sanchez A. A., Abuchabe C., Rogal S. R., Holland M. R., McNamara P. J., Jain A., Franklin O., Mertens L., Hamvas A., Singh G. K. Maturation Patterns of Systolic Ventricular Deformation Mechanics by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Preterm Infants over the First Year of Age. *J Am Soc Echocardiogr.*, 2017, vol. 30, no. 7, pp. 685–698. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.003.
45. Mahony L., Carnero V., Brett C., Heymann M. A., Clyman R. I. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med.*, 1982, vol. 306, no. 9, pp. 506–510. doi:10.1056/NEJM198203043060903.
46. Manual of neonatal care. Ed. John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Anne R. Hansen, Ann R. Stark. 7th edition. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo. Wolters Kluwer; Lippincott Williams and Wilkins 2012, 1029 p.
47. Marcus K. A., Mavinkurve-Groothuis A. M., Barends M., van Dijk A., Feuth T., de Korte C., Kapusta L. Reference Values for Myocardial Two-Dimensional Strain Echocardiography in a Healthy Pediatric and Young Adult Cohort. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2011, vol. 24, no. 6, pp. 625–636. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.021.
48. McNamara P. J., Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 2007, vol. 92, no. 6, pp. 424–427. doi:10.1136/adc.2007.118117.
49. Mezu-Ndubuisi O. J., Agarwal G., Raghavan A., Pham J. T., Ohler K. H., Maheshwari A. Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates. *Drugs*, 2012, vol. 72, no. 7, pp. 907–916. doi: 10.2165/11632870-000000000-00000.

50. Munro J. C. Ligation of the ductus arteriosus. *Ann Surg.*, 1907, vol. 46, no. 3, pp. 335–338. doi:10.1097/00000658-190709000-00003.
51. Obladen M. History of the Ductus Arteriosus: 1. Anatomy and Spontaneous Closure. *Neonatology*, 2011, vol. 99, no. 2, pp. 83–89. doi: 10.1159/000308367.
52. Ohlsson A., Walia R., Shah S. S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst.*, 2015, no. 2, CD003481. doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub6.
53. Park Myung K. *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners*. 5th edition. Elsevier, 2014, 704 p.
54. Patel J., Marks K. A., Roberts I., Azzopardi D., Edwards A. D. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet*. 1995, vol. 346, no. 8969, pp. 255. doi:10.1016/s0140-6736(95)91304-1.
55. Patrinos M. E., Martin R. J. Apnea in the term infant. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2017, vol. 22, no. 4, pp. 240–244. doi: 10.1016/j.siny.2017.04.003.
56. Röhl M. Der operative Verschluss eines persistierenden Ductus Arteriosus bei Frühgeborenen durch ein mobiles OP-Team auf der neonatologischen Intensivstation. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Tübingen, 2016, 96 p.
57. Saldeño Y. P., Favareto V., Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *J. Perinatology*, 2012, vol. 32, no. 12, pp. 953–958. doi:10.1038/jp.2012.31.
58. Shortland D. B., Gibson N. A., Levene M. I., Archer L. N., Evans D. H., Shaw D. E. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev. Med. Child Neurol.*, 1990, vol. 32, no. 5, pp. 386–393. doi:10.1111/j.1469-8749.1990.tb16957.x.
59. Simon S. R., van Zogchel L., Bas-Suárez M. P., Cavallaro G., Clyman R. I., Villamor E. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*, 2015, vol. 108, no. 2, pp. 143–151. doi: 10.1159/000431281.
60. Sinha B. Controversies in Management of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. *J. Pulmon. Resp. Med.*, 2013, S13. doi:10.4172/2161-105X.S13-007.
61. Su B. H., Watanabe T., Shimizu M., Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 1997, vol. 77, no. 1, pp. 36–40. doi:10.1136/fn.77.1.f36.
62. Van Laere D., van Overmeire B., Gupta S., El Khuffash A., Savoia M., McNamara P. J., Schwarz C. E., de Boode W. P. European Special Interest Group “Neonatologist Performed Echocardiography” (NPE). Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.*, 2018, vol. 84, no. 1, pp. 46–56. doi: 10.1038/s41390-018-0077-x.
63. Wolf A. D., Lavine J. E. Hepatomegaly in neonates and children. *Pediatr Rev.*, 2000, vol. 21, no. 9, pp. 303–310. doi:10.1542/pir.21-9-303.
64. Zonnenberg I., de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr.*, 2012, vol. 101, no. 3, pp. 247–251. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02468.x.

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки)
14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки)

УДК 616-092.19; 616-002.5

DOI 10.17021/2019.14.4.17.28

© Е.А. Живечкова, А.В. Лапштаева, 2019

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ИНИЦИАЦИИ И ТЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Живечкова Екатерина Александровна, ординатор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: 8-917-006-25-55, e-mail: e.zhivechkova@yandex.ru.

Лапштаева Анна Васильевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68, тел.: +7 (8342) 35-25-16, e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru.