

V.V. Алекси-Месхишвили¹, Ю.А. Козлов²⁻⁴ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК
У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

¹Немецкий сердечный центр, г. Берлин, Германия; ²Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница, г. Иркутск; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; ⁴Иркутский государственный медицинский университет, РФ



Выбор тактики лечения гемодинамически значимого (ГЗ) открытого артериального потока (ОАП) у недоношенных детей является одной из самых спорных и дискутируемых тем в неонатальной медицине. Существуют несколько подходов в лечении ОАП у недоношенных детей: 1) профилактическое применение ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), 2) лечение на фоне поддерживающей терапии без медикаментозного и хирургического вмешательства, 3) медикаментозная стимуляция закрытия ОАП и 4) хирургическое вмешательство. Хирургическая коррекция ГЗ ОАП показана недоношенным детям, зависимым от искусственной вентиляции легких, при неэффективности или невозможности медикаментозной терапии. Целью операции являются предупреждение хронического поражения легких, развития бронхолегочной дисплазии и устранение застойной сердечной недостаточности. В настоящем научном обзоре обсуждаются абсолютно все технологии лечения ОАП и сделан акцент на подробном описании хирургических методов коррекции – открытая хирургия, торакоскопия и эндоваскулярное лечение, обсуждение которых будет, безусловно, интересно врачам неонатологам и педиатрам. Итоговое заключение научной работы состоит в том, что эффективное лечение ОАП возможно только при участии мультидисциплинарной команды врачей – неонатологов, детских кардиологов, кардиохирургов, общих детских хирургов, анестезиологов и фармакологов.

Ключевые слова: открытый артериальный проток, недоношенные, хирургия.

Цит.: V.V. Алекси-Месхишвили, Ю.А. Козлов. Открытый артериальный проток у недоношенных детей. Педиатрия. 2019; 98 (2): 147–157.

V.V. Alexi-Meskhishvili¹, Y.A. Kozlov²⁻⁴

AN OPEN ARTERIAL DUCT IN PREMATURE INFANTS

¹German Heart Center, Berlin, Germany; ²City Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital, Irkutsk; ³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; ⁴Irkutsk State Medical University, Russia

The choice of tactics for treatment of hemodynamically significant (HS) open arterial duct (OAD) in premature infants is one of the most controversial and debated topics in neonatal medicine. There are several options of OAD treatment in premature infants: 1) prophylactic use of cyclooxygenase (COG) inhibitors; 2) treatment with maintenance therapy without drug and surgical intervention; 3) drug stimulation of OAD closure and 4) surgical intervention. Surgical correction of HS OAD is indicated for premature infants who are dependent on artificial ventilation, with ineffectiveness or inability of drug therapy. The goal of the surgery is to prevent chronic lung damage, development

Контактная информация:

Козлов Юрий Александрович – д.м.н., зав. отделением хирургии новорожденных ОГАУЗ ИМДКБ г. Иркутска, проф. каф. детской хирургии ФГБОУ ВО ИГМУ, проф. каф. детской хирургии ФГБОУ ВО ИГМАПО
Адрес: Россия, 664009, г. Иркутск, ул. Советская, 57
Тел.: (395) 229-15-66, E-mail: yuriherz@hotmail.com
Статья поступила 23.01.18, принята к печати 20.05.18.

Contact Information:

Kozlov Yuri Alexandrovich – MD., Head of Neonatal Surgery Department, City Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital; prof. of Pediatric Surgery Department, Irkutsk State Medical University; prof. Pediatric Surgery Department, of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education
Address: Russia, 664009, Irkutsk, Sovetskaya str., 57
Tel.: (395) 229-15-66, E-mail: yuriherz@hotmail.com
Received on Jan. 23, 2018, submitted for publication on May 20, 2018.

of bronchopulmonary dysplasia and to eliminate congestive heart failure. This scientific review discusses all technologies of OAD treatment and emphasizes on a detailed description of surgical correction methods: open surgery, thoracoscopy and endovascular treatment. This discussion will be interesting to neonatologists and pediatricians. The final conclusion of the scientific work is that effective treatment of OAD is possible only with the participation of a multidisciplinary team of doctors – neonatologists, pediatric cardiologists, cardiac surgeons, general pediatric surgeons, anesthesiologists and pharmacologists.

Keywords: open arterial duct, prematurity, surgery.

Quote: V.V. Alexi-Meskishvili, Y.A. Kozlov. An open arterial duct in premature infants. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 147–157.

Под открытым артериальным протоком (ОАП) подразумевают сохранение проходимости ОАП в постнатальном периоде в течение 48–72 ч после рождения. ОАП у недоношенных новорожденных имеет особое значение и часто определяет их выживаемость. Недоношенность – самая главная причина смертности в течение первого месяца жизни и вторая по частоте у детей младше 5 лет [1]. В 2015 г., согласно данным ВОЗ, недоношенность была причиной смерти в 1 млн случаев [2]. Недоношенность является глобальной медицинской и экономической проблемой: она сопровождается нарушениями моторики и трудностями в учебе, нарушениями слуха и зрения, что составляет около 50% детей с ограниченными возможностями [1]. По мнению экспертов ВОЗ, 39 стран с самым высоким уровнем доходов в мире могут сократить число детей, рожденных преждевременно, на 58 000 случаев только за счет проведения мероприятий по предотвращению преждевременных родов, что поможет сэкономить около 3 млрд долларов США [3]. Наличие ОАП значительно снижает шансы недоношенных детей на выздоровление, так как способствует возникновению и усугублению таких заболеваний, как некротизирующий энтероколит (НЭК), бронхолегочная дисплазия (БЛД), нарушение функции почек, внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), церебральный паралич и, нередко, смерть новорожденного. Отсюда исходит важность диагностики и лечения ОАП у недоношенных новорожденных для улучшения прогноза жизни у этой категории больных.

История. До сих пор распространено мнение, что приоритет первого описания ОАП принадлежит итальянскому анатому и хирургу Леонардо Боталло (Leonardus Botallus, 1530–1571). Вопрос о приоритетах сложен, и часто открытие ошибочно приписывается той или другой личности. Следует помнить, что историческая достоверность в первую очередь основывается на фактах и первоисточниках, а не на мифах, слухах, пересказах, легендах и борьбе за приоритеты. На самом деле Л. Боталло в своем исследовании 1564 г. упомянул только образование, известное сегодня как открытое овальное окно (ООО) [4, 5], хотя до него оно было описано еще в 1513 г. и документировано Леонардо да Винчи в его анатомических рисунках [6].

В действительности приоритет первого описания ОАП и ООО принадлежит Галену, опи-

савшему более 2000 лет назад оба этих анатомических образования, а также их облитерацию вскоре после рождения [7]. Итальянскому анатому Юлиусу Цезаре Аранцио (Julius Caesar Aranzi) принадлежит наиболее подробное описание ОАП, сделанное им в 1564 г. [8, 9]. Хотя Базельский конгресс анатомов в 1895 г. и присвоил ОАП имя Боталло, однако современные исследования не подтверждают его приоритет в описании ОАП [10, 11]. Поэтому применение термина «Боталлов проток» применительно к ОАП сегодня следует считать неправомерным. Функциональное значение ОАП в эмбриональном кровообращении и потеря его роли в постнатальном периоде впервые были отмечены William Harvey [12]. Шотландский врач Джордж Гибсон в 1898 г. первым наблюдал и описал систолодиастолический шум при ОАП [13].

Первая успешная операция перевязки ОАП была осуществлена 2 августа 1938 г. американским детским хирургом Робертом Гроссом (Robert E. Gross) в детской больнице г. Бостона [14]. Пациенткой была 7-летняя девочка Лоррейн Суини (Lorraine Sweeney). В 2012 г. Лоррейн Суини исполнилось 80 лет, и она была прабабушкой. В СССР первая успешная операция была выполнена в 1948 г. А.Н. Бакулевым [15]. V. Powell и H. Descsq в 1963 г. впервые сообщили о хирургическом закрытии ОАП у недоношенных новорожденных. В этих двух сообщениях наименьшая масса тела (МТ) первых 7 оперированных младенцев была 1,25 кг, а максимальная – 2,3 кг [16, 17]. История развития хирургии ОАП подробно описана нами в 2010 г. [18].

Этиология. В процессе внутриутробного развития артериальный проток (АП) образуется из эмбриональных тканей шестой аортальной дуги. В типичных случаях АП отходит дистальнее левой подключичной артерии и впадает в легочный ствол в месте его перехода в левую легочную артерию. Гистологически ткань АП отличается от структуры стенок аорты и легочной артерии: интима АП толще, медиа содержит гладкую мускулатуру спиральной ориентации [19]. Обычно проток исходит от нисходящей грудной аорты, чуть дистальнее и на противоположной стороне отхождения левой подключичной артерии, впадая в проксимальную часть левой легочной артерии, сразу после ответвления ее от легочного ствола. Однако возможны и другие, более редкие варианты отхождения АП, такие как отхождение от восходящей аорты,

от брахиоцефальных сосудов, проксимальной и дистальной части грудной аорты [20]. АП в редких случаях может впадать в правую легочную артерию или легочный ствол [21]. При правосторонней дуге аорты АП может отходить дистальнее правой подключичной артерии и впадает в проксимальную часть правой легочной артерии.

АП у детей может иметь различную форму. А. Krichenko предложил следующую ангиографическую классификацию [22]:

Тип А: коническая форма с более узким просветом в легочном конце,

Тип Б: короткий проток с сужением у аорты,

Тип С: тубулярная форма без сужения,

Тип D: тубулярная форма с множественными сужениями,

Тип E: необычная, удлиненная коническая форма с множественными сужениями.

У доношенных новорожденных функциональное закрытие ОАП в 50% случаев происходит в течение 24 ч после рождения, спустя 48 ч ОАП закрывается у 90%, а через 72 ч – практически у всех доношенных новорожденных. Позже он превращается в артериальную связку [23].

Патогенез. АП – необходимая анатомическая структура в системе кровообращения плода, обеспечивающая эмбриональный тип кровообращения, направляя кровоток из правого желудочка в аорту в обход легких. Легочные сосуды у плода находятся в состоянии спазма, что обуславливает их высокое сосудистое сопротивление. В то же время сосудистое сопротивление плаценты и общее периферическое сосудистое сопротивление тела плода снижены. В результате большая часть крови, поступающая в правый желудочек сердца, поступает через АП в нисходящую аорту и плаценту. У плода правый желудочек обеспечивает около 60% общего сердечного выброса [24]. АП у плода и недоношенного новорожденного является крупным сосудом. Его диаметр приближается к диаметру нисходящей аорты [23]. После рождения с началом спонтанного дыхания происходит расправление легких, повышается насыщение крови кислородом, что сопровождается расширением легочных сосудов, снижением общего легочного сосудистого сопротивления и усилением легочного кровотока. Одновременно с удалением плаценты и перевязки пуповины повышается системное сосудистое сопротивление. Это приводит к перемене направления сброса крови через проток из веноартериального в артерио-венозный. Пройдя фетальный АП поддерживается низким содержанием кислорода в крови плода и циркуляцией простагландина E_2 (PGE_2), частично вырабатываемого плацентой. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофена и индометацина) основано на их антагонизме с PGE_2 . С рождением ребенка повышение насыщения крови кислородом и снижение циркуляции PGE_2 в крови запускают механизм облитерации ОАП.

Анатомическим критерием гемодинамически значимого ОАП (ГЗ ОАП) является диаметр АП более 1,5 мм в самом узком его участке у новорожденного с МТ более 1500 г, определенный методом доплерографии. У новорожденного с МТ менее 1500 г диаметр протока более 1,4 мм считается ГЗ [25, 26].

Эпидемиология. У недоношенных новорожденных физиологическое закрытие АП нарушено и частота ОАП находится в прямой зависимости от гестационного возраста (ГВ). Литературные данные о сроках спонтанного закрытия ОАП у недоношенных детей носят противоречивый характер. У новорожденных с низкой МТ (менее 1500 г) частота ОАП достигает 30% [27], а при МТ менее 1000 г – 50% [28, 29]. Спонтанное закрытие ОАП в период новорожденности наблюдается гораздо реже у недоношенных детей с МТ менее 1000 г при рождении. У таких детей ОАП остается открытым в 66% случаев после 1-й недели жизни. У детей с экстремально низкой МТ (ЭНМТ), родившихся на 24-й неделе гестации, ОАП закрывается спонтанно в течение 1-й недели жизни только у 13% [30]. В научной работе J. Semberova изучено время спонтанного закрытия ОАП на примере 297 недоношенных новорожденных с МТ менее 1500 г в двух европейских неонатальных центрах. Смертельных исходов не регистрировалось. Из 297 недоношенных 280 детей лечили только консервативно. У 237 (85%) детей ОАП закрылся спонтанно к моменту выписки из стационара. В этом исследовании время спонтанного закрытия ОАП имело обратную зависимость от ГВ и МТ новорожденных детей: у детей с МТ менее 750 г ОАП закрывался в среднем через 48 (7–48) дней, при МТ 750–999 г – через 22 (6–38) дня, при МТ 1000–1249 г – через 9 (6–12) дней, а при МТ 1250–1500 г – через 8 (7–9) дней. По мнению авторов, критерии по лечению ОАП у недоношенных детей требуют дальнейшего уточнения [31]. В последние десятилетия ОАП у недоношенных детей, особенно родившихся до 30-й недели гестации, встречается чаще, что связано с улучшением методов диагностики и прогрессом выживаемости недоношенных в результате применения современных способов их выхаживания.

Диагноз. У недоношенных детей с небольшим ОАП (менее 1,4 мм в диаметре) выслушивается типичный систолический шум выброса, заканчивающийся перед II тоном с максимальной интенсивностью в левой подключичной области с иррадиацией по левому краю грудины во II и III межреберье. В наблюдениях L. Edmunds систолидиастолический шум выслушивался только у 60–70% недоношенных детей с ОАП [32].

Золотым стандартом диагностики ГЗ ОАП является трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ). В то же время на сегодняшний день не существует стандартного протокола ЭХОКГ-критериев ГЗ ОАП, основанного на крупных рандомизированных исследованиях, так же как и данных, согласно которым ЭХОКГ-исследование

влияет на исход заболевания у недоношенных новорожденных [33, 34].

Несмотря на то, что существуют четкие ЭХОКГ-признаки для оценки сброса крови через ОАП, отсутствует общее мнение насчет идеальных ЭХОКГ-критериев для начала медикаментозного стимулирования закрытия ОАП у недоношенных детей. Также не существует данных о показаниях к лечению, основанных только на ЭХОКГ-критериях.

Доказано, что появление ЭХОКГ-признаков значимости ОАП опережает типичные клинические проявления в среднем на 2–3 суток. Отсюда – важность проведение ЭХОКГ-исследования именно в первые дни жизни, особенно у недоношенных новорожденных, находящихся в группе риска. К группе риска относятся новорожденные с ГВ менее 30 недель, новорожденные с ГВ 31–34 недели, которым проводится ИВЛ или вводится сурфактант, а также дети, у которых развилось легочное кровотечение в возрасте до 48 ч жизни.

ЭХОКГ-критериями ГЗ ОАП являются: расширение левого предсердия (ЛП) (соотношение ЛП/корень аорты равно или больше, чем 1,4), диастолический турбулентный кровоток в левой легочной артерии, внутренний диаметр протока более 1,5 мм и обратный диастолический кровоток в нисходящей аорте и верхней мезентеральной артерии, увеличение левого желудочка (ЛЖ), увеличение среднего и диастолического кровотока в легочной артерии и обратное соотношение пиковой скорости кровотока в систолу и диастолу на митральном клапане (E/Aratio), что свидетельствуют о гиперперфузии легких [26, 35]. Эти показатели не являются высокоспецифичными и могут наблюдаться также и при наличии межжелудочкового дефекта, нарушении функции миокарда ЛЖ и врожденных аномалиях митрального клапана [36].

Доплеровское исследование позволяет выявить такие признаки ГЗ ОАП, как ретроградный кровоток в нисходящей аорте, низкий или ретроградный кровоток в верхней брыжеечной артерии, чревной артерии, сниженный конечный диастолический кровоток в передней мозговой артерии с индексом сопротивления, равным или превышающим 0,85 [37], что свидетельствует о недостаточности кровотока в системных артериях и синдроме дуктального обкрадывания.

В таблице приведены некоторые ЭХОКГ-показатели, характерные для ОАП у недоношенных детей [38]. Однако необходимо помнить, что диагностика ГЗ ОАП всегда должна основываться на комбинации вышеописанных клинических симптомов и ЭХОКГ-признаков.

Для улучшения точности оценки ГЗ ОАП наряду с ЭХОКГ в последнее время начали использовать и другие неинвазивные методы диагностики, такие как индекс перфузии, соотношение E и A волн на митральном клапане, трехмерная ЭХОКГ, магнитно-резонансная томография, инфракрасная спектроскопия с измерением насыщения крови кислородом в артериях почек и мозга, определение уровня предсердных натрийуретических пептидов. Эти методы в настоящее время пока еще не получили широкого клинического применения и их ценность должна быть подтверждена дальнейшими исследованиями [39].

Индекс перфузии – косвенный неинвазивный метод оценки кровообращения у недоношенных новорожденных. Силу пульсовой волны измеряют на верхних (преддуктальный индекс) и нижних конечностях (постдуктальный индекс) с помощью инфракрасной пульсоксиметрии и определяют индекс перфузии по соотношению пульсового и неппульсового компонентов. При ГЗ ОАП постдуктальный индекс перфузии повы-

Таблица

ЭХОКГ-признаки ОАП у недоношенных новорожденных (R. Agarwal, 2014)

| ЭХОКГ-показатели | ОАП отсутствует | Незначительный ОАП | Умеренный ОАП | Большой ОАП |
|--|-----------------|--------------------|---------------|-------------|
| Признаки ОАП | | | | |
| Минимальный диаметр ОАП, мм | 0 | <1,5 | 1,5–3 | >3 |
| Скорость потока в ОАП V _{max} , см/с | 0 | >2 | 1,5–2 | <1,5 |
| Антеградный диастолический кровоток в ЛА, см/с | 0 | >30 | 30–50 | >50 |
| Легочная гиперциркуляция | | | | |
| Соотношение диаметров ЛП/КА | 1,1 | 1,1–1,4 | 1,4–1,6 | >1,6 |
| Соотношение диаметров ЛЖ/КА | 1,9±0,3 | – | 2,2±0,4 | 2,27±0,27 |
| Соотношение E волна/A волна | <1 | <1 | 1–1,5 | >1,5 |
| Время изоволюметрической релаксации, мс | <55 | 46–54 | 36–45 | <35 |
| Индекс ударного объема ЛЖ | 0,34±0,09 | – | 0,26±0,03 | 0,24±0,07 |
| Системная гиперперфузия | | | | |
| Ретроградный диастолический кровоток в АО, % от антеградного кровотока | 10 | <30 | 30–50 | >50 |
| Аортальный ударный выброс, мл/кг | ≤2,25 | | | ≥2,34 |
| Сердечный выброс ЛЖ, мл/кг/мин | 190–310 | | | >310 |
| Соотношение выброса ЛЖ к кровотоку в ВПВ | 2,4±0,3 | | | 4,5±0,6 |

АО – аорта, ВПВ – верхняя полая вена, ЛА – легочная артерия, ЛП – левое предсердие, КА – корень аорты, ЛЖ – левый желудочек.

шен. Авторы объясняют увеличение индекса гипердинамическим типом кровообращения и большим пульсовым давлением [40].

Инфракрасная спектроскопия – еще один неинвазивный метод для определения ГЗ ОАП. Измерение насыщения крови кислородом в артериях мозга и почек с помощью этого метода у недоношенных детей с ГЗ ОАП (24 ребенка) и без него (14 детей) показало, что уменьшение насыщения артериальной крови кислородом в почечных артериях (ниже 66%) чаще наблюдалось у новорожденных с ГЗ ОАП, в то время как насыщение крови кислородом в артериях мозга не отличалось от больных без ГЗ ОАП. Этот феномен авторы связывают с сохранением автономной регуляции мозгового кровотока [41].

К. Broadhouse применил магнитно-резонансную фазово-контрастную томографию для определения объема сброса крови через ОАП у 14 недоношенных детей. При малых размерах ГЗ ОАП (диаметр протока 0,6–1,2 мм) объем сброса через проток колебался между 18 и 221 мл/мин/кг, а при ГЗ ОАП (диаметр протока 1,8–2,4 мм) – между 189 и 435 мл/мин/кг [42].

С. Czernik из клиники неонатологии больницы Шарите в Берлине определял уровень предсердных натрийуретических пептидов Б-типа (ПНПБ) в плазме у новорожденных с ГЗ ОАП (44 ребенка) и у 43 новорожденных, которым не требовалось медикаментозное вмешательство для закрытия ОАП. Концентрация ПНПБ в плазме была достоверно выше в первой группе (в среднем 1069 пг/мл) по сравнению с контрольной группой (в среднем 247 пг/мл). Уровень ПНПБ положительно коррелировал с размером ОАП и ЭХОКГ-соотношением диаметра ЛП и корня аорты. Авторы полагают, что уровень ПНПБ выше 550 пг/мл является достоверным предиктором необходимости медикаментозного вмешательства для закрытия ОАП у недоношенных менее 28 недель гестации, находящихся на ИВЛ на 2-й день жизни [43].

Лечение. Наличие ОАП у недоношенного новорожденного является серьезной клинической проблемой уже в первые дни жизни. Все недоношенные дети с ОАП должны находиться в специальном кувезе с оптимальной температурной средой и с адекватной подачей кислорода для предупреждения гипотермии и уменьшения потребности в кислороде ЛЖ. У детей с дыхательной недостаточностью необходимо применение системы положительного давления на выдохе, а при необходимости ИВЛ. Поддержание гематокрита на уровне 30–40%, возможно, способствует повышению легочного сосудистого сопротивления и уменьшению артериовенозного сброса крови. Не рекомендуется применение фуросемида или аналогичных мочегонных, так как они стимулируют почечную продукцию PGE₂, таким образом способствуя сохранению проходимости ОАП [44]. Если показана диуретическая терапия, целесообразно применение тиазидных диуретиков, например,

хлортиазида [45]. Рекомендуется ограничение жидкости (110–130 мл/кг/сут), что способствует уменьшению отечности легких у новорожденных с ГЗ ОАП, особенно при тяжелой дыхательной недостаточности. Резкое ограничение жидкости не приводит к стимуляции закрытия ОАП, однако излишнее введение жидкости (более 170 мл/кг/день) сочетается с повышенной частотой проходимости ОАП [46].

Выбор тактики лечения ОАП у недоношенных детей является одной из самых спорных и дискутируемых тем в неонатальной медицине. До сегодняшнего дня не существует общепринятой стратегии лечения ОАП у недоношенных. В результате в разных неонатальных центрах, даже в пределах одной страны, придерживаются различной тактики при лечении ОАП у недоношенных детей. Существуют несколько подходов в лечении ОАП у недоношенных детей: 1) профилактическое применение ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), 2) лечение на фоне поддерживающей терапии без медикаментозного и хирургического вмешательства, 3) медикаментозная стимуляция закрытия ОАП и 4) хирургическое вмешательство [47].

Консервативная терапия. Медикаментозная стимуляция закрытия ГЗ ОАП основана на подавлении синтеза простагландинов, одного из основных факторов, поддерживающих проток открытым. Используются нестероидные противовоспалительные препараты – ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ). Успех этой терапии достигается примерно у 60% детей и может сопровождаться такими осложнениями, как почечная недостаточность и кровотечение.

Новорожденным детям с гемодинамически незначимым ОАП не рекомендуется профилактическая терапия ингибиторами ЦОГ, чтобы не подвергать их риску потенциальных осложнений после применения этих препаратов [45]. Большинство неонатальных центров рекомендует более консервативный подход и лечение только подтвержденных клинически и эхокардиографически форм ГЗ ОАП [34, 45, 48, 49]. В то же время некоторые авторы придерживаются тактики невмешательства, утверждая, что ОАП у недоношенных закрывается спонтанно в 90% случаев [30, 31, 42, 50]. Несколько факторов приводятся в качестве аргументов в пользу консервативной терапии ОАП у недоношенных: высокая частота спонтанного закрытия ОАП в период новорожденности, низкая частота осложнений при наличии гемодинамически незначимого ОАП и возможные осложнения, связанные с медикаментозным и хирургическим лечением ГЗ ОАП [30, 37, 50].

Индометацин, являющийся блокатором синтеза простагландинов, традиционно применяется для стимуляции закрытия ГЗ ОАП. О применении индометацина для лечения ОАП у недоношенных детей в клинической практике впервые было сообщено в 1976 г. [51, 52]. С накоплением клинического опыта использования индоме-

тацина у недоношенных новорожденных было продемонстрировано, что сосудосуживающее действие индометацина может сопровождаться такими осложнениями, как повреждение белого вещества мозга, НЭЖ, перфорация кишечника и дисфункция тромбоцитов [53–55]. В то же время, согласно другим исследованиям, профилактическое применение индометацина сопровождалось снижением как частоты поражения белого вещества мозга, так и частоты развития бронхолегочной дисплазии [56, 57]. Эти наблюдения еще раз подтверждают разноречивость литературных данных при оценке клинических эффектов применения ингибиторов ЦОГ.

Ибупрофен – другой нестероидный противовоспалительный препарат с меньшим сосудосуживающим влиянием на микроциркуляцию жизненно важных органов – был предложен как замена индометацину [58]. Однако его применение также может сопровождаться такими осложнениями, как нарушение функции почек, легочная гипертензия и гипербилирубинемия [59–61].

Оба этих препарата являются потенциально токсичными и, для своевременного выявления их побочных эффектов они должны применяться под контролем функции таких органов, как мозг, печень, почки и желудочно-кишечный тракт [62]. Пероральное применение ибупрофена также, как внутривенное и ректальное введение индометацина, пока не лицензированы ни в одной стране, и эти способы введения препаратов находятся в стадии клинической оценки [34].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован и разрешен к применению у новорожденных только один препарат ингибитор ЦОГ – раствор ибупрофена для внутривенного введения Педея. Препарат Педея для лечения ГЗ ОАП, согласно протоколу Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [25], используется у недоношенных новорожденных с ГВ менее 34 недель при выявлении признаков ГЗ ОАП в возрасте до 7 суток и отсутствии противопоказаний с интервалом 24 ч разовыми дозами 10 мг/кг – 5 мг/кг – 5 мг/кг. Если ОАП не закрывается в течение 48 ч после последней инъекции или происходит повторное его открытие, то может быть проведен второй курс терапии, также состоящий из трех введений препарата, как описано выше. Если второй курс терапии неэффективен, необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении ГЗ ОАП.

Профилактическое применение в первые 3 дня жизни (начиная с 6 ч после рождения) у недоношенных новорожденных с ГВ менее 28 недель сопровождается повышением частоты возникновения побочных эффектов со стороны легких и почек. Поэтому препарат Педея не рекомендован для профилактического использования и не применяется с профилактической целью ранее 6 ч после рождения [25, 62].

Противопоказаниями для терапии ОАП препаратом Педея являются: жизнеугрожающее инфекционное заболевание, лечение которого еще не начато; активное кровотечение в течение

последних 24 ч (легочное, желудочно-кишечное, внутрижелудочковое); значительное нарушение функции почек (диурез менее 1 мл/кг/ч за последние 8 ч, уровень креатинина более 140 мкмоль/л, уровень мочевины более 14 ммоль/л); количество тромбоцитов менее $60 \cdot 10^9$ /л; НЭЖ или подозрение на НЭЖ; гипербилирубинемия, требующая заменного переливания крови; геморрагический синдром; ВПС, при котором функционирование ОАП является жизненно необходимым для обеспечения легочного и системного кровотока (атрезия легочной артерии, тетрада Фалло, синдром гипоплазии левого сердца, преедуктальная коарктация аорты).

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов, таких как ибупрофен и индометацин, не всегда возможно у недоношенных с ГЗ ОАП, особенно при наличии таких осложнений, как почечная недостаточность, ВЖК, тромбоцитопения и осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. Поэтому продолжается поиск альтернативных препаратов для стимуляции закрытия ГЗ ОАП, не обладающих такими отрицательными побочными эффектами. В частности, в последнее время появились сообщения о применении парацетамола (Acetaminophen) для стимуляции закрытия ГЗ ОАП у недоношенных детей. Впервые сведения о пероральном приеме парацетамола для медикаментозного закрытия ГЗ ОАП у недоношенных новорожденных были опубликованы в 2011 г. [63]. Парацетамол применялся в дозе 15 мг/кг каждые 6 ч в течение 2 суток. В отличие от индометацина и ибупрофена препарат не обладает периферическим сосудосуживающим свойством, в терапевтических дозах не оказывает отрицательного влияния на функцию печени, почек и не нарушает кровообращение в кишечнике, хотя окончательно механизм действия парацетамола на ОАП не установлен [34, 64].

А. El-Mashad в 2016 г. сообщил о сравнении эффективности применения индометацина, ибупрофена и парацетамола для медикаментозного закрытия ГЗ ОАП у 300 недоношенных новорожденных [65]. В первой группе детям вводили парацетамол в виде внутривенной инфузии в дозе 15 мг/кг в течение 30 мин и затем в течение каждых 6 ч в дозе 15 мг/кг в последующие 3 дня. Во второй группе детям применяли ибупрофен внутривенно в дозе 10 мг/кг в день, а затем в дозе 5 мг/кг в день в течение 2 дней. В третьей группе детям вводили индометацин внутривенно в дозе 0,2 мг/кг/ч в течение 30 мин, а затем повторяли введение той же дозы с интервалом между инфузиями в 12 ч. Не было установлено статистической разницы между группами в частоте закрытия ОАП (80, 77 и 81% соответственно). Значительное повышение уровня креатинина, мочевины, снижение уровня тромбоцитов и диуреза наблюдали лишь у детей, получавших ибупрофен и индометацин. Повышение уровня билирубина отметили у детей, получавших ибупрофен, в то время как показатели уровня гемоглобина и печеночных энзимов во всех

трех группах достоверно не отличались. Авторы заключили, что парацетамол также эффективен в терапии ГЗ ОАП, как и ибупрофен и индометацин, но применение парацетамола сопровождается меньшими осложнениями, такими как снижение почечной функции, уровня тромбоцитов и желудочно-кишечное кровотечение.

Хирургическое лечение. Хирургическая коррекция ГЗ ОАП показана недоношенным детям, зависимым от ИВЛ, при неэффективности двух курсов медикаментозной терапии ингибиторами ЦОГ и наличии противопоказаний к медикаментозной терапии ингибиторами ЦОГ в возрасте новорожденного более 7 суток. Нестабильная центральная гемодинамика, шок, сепсис, ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции, свежее ВЖК и тяжелые метаболические нарушения являются противопоказаниями для хирургического закрытия ОАП [25].

Показания к хирургическому закрытию ОАП возникают у новорожденных с ГВ 24–25 недель (в 80%), в то время как при ГВ 26–27 недель – только у 56%, а при ГВ 28–29 недель – лишь у 14% [66]. В последнее время высказано опасение, что хирургическое закрытие ОАП у недоношенных может быть независимой причиной отставания в психическом развитии, развития бронхолегочной дисплазии и ретинопатии. Остается неясным, являются ли эти осложнения результатом только глубокой и экстремальной недоношенности, или же действительно имеется причинная связь с хирургическим вмешательством [34, 67].

Открытое лечение ГЗ ОАП с использованием торакотомии. Операцию предпочтительно выполнять в перинатальных центрах, в т.ч. и удаленных, без транспортировки новорожденных в кардиохирургическую клинику [68]. Транспортировка этих больных в операционную представляет определенный риск в связи с несовершенной терморегуляцией у недоношенных детей и критической респираторной и гемодинамической ситуацией [25, 69]. В 1962 г. для предупреждения травмы легкого и сохранения интактной плевральной полости был предложен внеплевральный доступ для закрытия ОАП [70]. У новорожденных детей этот доступ впервые был применен в 1969 г. [71]. Использованию экстраплеврального доступа у недоношенных детей в последнее десятилетие посвящено несколько публикаций [72–74]. Другим альтернативным внеплевральным доступом является доступ через надгрудный разрез [75]. В последние годы применяются и другие способы закрытия ОАП у недоношенных, такие как торакоскопический и катетеризационный.

Торакоскопическое закрытие ОАП. Эндохирургическое закрытие ОАП принципиально может быть успешно выполнено у пациентов любого веса, в т.ч. у недоношенных детей даже при нестабильной гемодинамике. У недоношенных новорожденных общая длина эндоскопических разрезов не должна превышать длину стандартной заднебоковой торакотомии. При эндоскопи-

ческом закрытии ОАП не повреждаются грудные мышцы. Это позволяет избежать деформации грудной клетки вследствие развития сколиоза с ростом ребенка [76, 77]. Противопоказанием для эндоскопического закрытия ГЗ ОАП являются: необходимость в высокочастотной искусственной вентиляции легких, диаметр ОАП более 1 см и наличие спаек в плевральной полости в результате перенесенного воспалительного процесса или хирургического вмешательства [76, 78]. В 2017 г. Т. Stankowski сообщил об эндохирургическом клипировании ОАП у 35 недоношенных новорожденных с МТ $1249,3 \pm 511,8$ г. Продолжительность вмешательства равнялась $38,9 \pm 20,2$ мин. В 6 случаях (17%, т.е. у каждого 6-го ребенка) из-за возникшего кровотечения и неполного клипирования протока пришлось выполнить конверсию и закрыть ОАП через стандартную торакотомию. Послеоперационная выживаемость не отличалась между новорожденными с эндохирургическим или открытым методом закрытия ОАП [79, 80]. В настоящее время торакоскопическое закрытие ГЗ ОАП у недоношенных новорожденных применяется сравнительно редко [81–83].

Эндоваскулярное (транскатетерное) закрытие ОАП у новорожденных. До сих пор не существует клинических стандартов и рекомендаций для применения этого метода у недоношенных с ГЗ ОАП. Сведения об эндоваскулярном закрытии ОАП у недоношенных ограничены и часто публикуются как описания отдельных случаев [84, 85]. Е. Francis [86] впервые сообщил о транскатетерной окклюзии ОАП спиралью Gianturco у 8 детей со средней МТ 1100 г (930–1800 г), выполненной через бедренную вену. Имеется сообщение об использовании доступа через пупочную артерию у новорожденного с МТ 1400 г [85]. Для того, чтобы избежать лучевой нагрузки при применении флюороскопии и ангиографии, было успешно осуществлено транскатетерное закрытие ОАП у 3 недоношенных детей с МТ 1400, 1726 и 2185 г с использованием ЭХОКГ-контроля [87]. Е. Zahn в 2016 г. сообщил об опыте транскатетерного закрытия ГЗ ОАП у 24 новорожденных. Средняя МТ детей при рождении была 920 г, а при закрытии ГЗ ОАП – 1249 г. В одном случае развился стеноз левой легочной артерии, вызванный окклюдером, который потребовал стентирования суженного участка легочной артерии в возрасте 3 месяцев [88]. Другие авторы сообщают о таких осложнениях, как сужение бедренной артерии, стеноз и эмболизация левой легочной артерии окклюдером, окклюзия нисходящей аорты, что можно связать с недостаточным опытом и несовершенством современных приспособлений для закрытия ОАП у новорожденных [89, 90].

Изменения гемодинамики после закрытия ОАП. Серьезным осложнением хирургического вмешательства следует считать развитие так называемого постперевязочного синдрома (от англ. – Post Ligation Syndrome) [91]. Синдром характеризуется гипотензией, требующей ино-

тропной поддержки, сердечно-легочной декомпенсацией и возникает обычно спустя 6–12 ч после операции. Причиной этого является снижение фракции изгнания и сокращения ЛЖ сердца на фоне одновременного повышения периферического сосудистого сопротивления. Эхокардиографически измеренный сердечный выброс менее 200 мл/кг/мин спустя 1 ч после перевязки протока является прогностическим фактором развития этого синдрома в ближайшие часы после хирургического закрытия ОАП [92].

Осложнения хирургического лечения ОАП. Непосредственная хирургическая смертность минимальна и обусловлена хирургическими ошибками (повреждение ОАП и крупных сосудов с массивной кровопотерей, продолжение операции на фоне острого нарушения кровообращения, перевязки левой легочной артерии). При использовании щадящей хирургической технике осложнения, связанные непосредственно с оперативным вмешательством, минимальны. К ним относятся: ранение или разрыв крупного сосуда с массивным кровотечением, ошибочное наложение клипсы на другие крупные сосуды (нисходящая аорта, левая легочная артерия или подключичная артерия), ранение легкого с последующим длительно персистирующим пневмотораксом; переломы ребер из-за неадекватного использования неонатального ретрактора, ранение левого диафрагмального нерва с последующим парезом левого купола диафрагмы, повреждение возвратного нерва с нарушением функции левых голосовых связок.

Парез диафрагмы после закрытия ОАП у недоношенных обычно является результатом хирургической травмы нерва, хотя и встречается редко, однако сопровождается выраженными нарушениями моторики дыхания и функции легкого. Операция френопликации показана новорожденным с парезом диафрагмы, которых не удается экстубировать, несмотря на закрытие ГЗ ОАП. Впервые о пликации диафрагмы у недоношенного новорожденного после перевязки ОАП сообщили в 1977 г. [93]. Торакоскопическая пликация менее травматична и с успехом выполняется у детей в возрасте менее 3 месяцев [94].

Частичный паралич голосовых связок в результате повреждения возвратного нерва является известным осложнением хирургического закрытия ОАП, особенно у недоношенных новорожденных [95, 96]. W. Clement наблюдал частичный паралич голосовых связок у 67% недоношенных детей после хирургического закрытия ОАП [97]. Мнение, согласно которому паралич возвратного нерва у большинства новорожденных может восстановиться в течение года после операции, не подтверждается исследованиями, основанными на большом клиническом материале [98, 99]. Всем новорожденным после перевязки ГЗ ОАП рекомендуется назофарингоскопия для оценки функции голосовых связок до появления клинических симптомов их

повреждения. Это исследование должно выполняться опытным детским отоларингологом [98, 100, 101].

Хилоторакс после хирургического закрытия ОАП, в отличие от врожденного хилоторакса новорожденных, является результатом травматического повреждения грудного лимфатического протока во время операции [102]. Лечение послеоперационного хилоторакса необходимо проводить вначале в виде консервативной терапии, включающей дренирование левой плевральной полости, замену энтерального питания полным парентеральным питанием, назначение безжировой диеты, внутривенное введение соматостатина (октреотида) в дозе 6 мг/кг/ч [103]. При отсутствии эффекта от консервативных мероприятий в течение 7–10 дней (лимфорей более 15–20 мл/кг/сут) показано хирургическое вмешательство [104–106]. Имеется сообщение об успешном торакоскопическом клипировании лимфатического протока у 14 новорожденных с МТ более 1900 г при врожденном хилотораксе [107]. Описан случай успешного применения перорального введения силденафила для лечения врожденного хилоторакса [108].



Сколиоз и деформация грудной клетки – известное осложнение, возникающее после перевязки ОАП или других операций у детей с врожденными пороками сердца с использованием стандартной заднебоковой торакотомии [109]. Это осложнение не наблюдается после торакоскопического лечения. Развитие сколиоза связывают с повреждением во время операции мышц, обеспечивающих стабильность позвоночника (передняя зубчатая мышца и длинная мышца спины). Профилактика сколиоза заключается в использовании щадящей хирургической техники (мышечно-сберегающий доступ) без пересечения передней зубчатой мышцы и прямой мышцы спины, обеспечивающих стабильность позвоночного столба.

Заключение

Таким образом, лечение ОАП у недоношенных детей сложная и до конца еще нерешенная проблема, требующая участия многих специалистов: неонатологов, детских кардиологов и кардиохирургов, общих детских хирургов, анестезиологов, фармакологов и специалистов смежных областей.

Дальнейшие исследования проблемы во многих ведущих клиниках мира будут способствовать разработке более оптимальных способов медикаментозного и хирургического лечения недоношенных с ГЗ ОАП и улучшению прогноза заболевания.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Alexi-Meskishvili V.V.  0000-0002-3945-1242
Kozlov Y.A.  0000-0003-2313-897X

1. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth. Analg.* 2015; 120: 1337–1351.
2. World Health Organization. Preterm birth fact sheet № 363. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>. Accessed March 17, 2015.
3. *Born Too Soon*. The global action report on preterm birth. World Health Organization, 2012. http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf
4. Botallo L. De catarrho commentarius. Apud Bernardum Turrisanum via Iacobra, in Aldina Bibliotheca. Paris, 1564.
5. Péterffy A, Péterffy M. What is the «Ductus Botallo»? It is an error. *Magy Seb.* 2008; 61 (Supl.): 13–16.
6. O'Malley CD, Saunders JB de CM. Leonardo on the human body. Dower Publications, Inc., New York, 1983: 100–101.
7. Dunn PM. Galen (AD 129 –200) of Pergamun: anatomist and experimental physiologist. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* Ed. 2003; 88: F441–F443.
8. Dunn PM. Andreas Vesalius (1514–1564), Padua, and the fetal «shunts». *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* Ed. 2003; 88: 157–159.
9. Weichert J, Hartge DR, Axt-Fliegener R. The fetal ductus arteriosus and its Abnormalities. A review. *Congenit. Heart Dis.* 2010; 5: 398–408.
10. Boyer NY. Patent ductus arteriosus. Some historical highlights. *Ann. Thorac. Surgery.* 1967; 4: 572–573.
11. Fransson SG. The Botallo mystery. *Clin. Cardiol.* 1999; 22: 434–436.
12. Dunn PM. Dr William Harvey (1578–1657): physician, obstetrician, and fetal physiologist. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65: 1098–1100.
13. Malik PK, Ahmad M, Rani A, Dwivedi S. The men who packed the truant notes in heart sounds. *Astrocyte.* 2015; 1: 305–308.
14. Gross RE, Hubbard JP. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus: report of first successful case. *JAMA.* 1939; 112: 729–731.
15. Бакулев А.Н., Мешалкин Е.Н. Лечение незаросшего боталлова протока. *Хирургия.* 1950; 1: 15–22.
16. Powell MI. Patent ductus arteriosus in premature infants. *Med. J. Aust.* 1963; 2: 58–60.
17. Decancq HG. Repair of patent ductus arteriosus on a 1,417 Gm Infant. *Am. J. Dis. Child.* 1963; 106: 402–410.
18. Alexi-Meskishvili V, Böttcher W. The First Closure of the Persistent Ductus Arteriosus. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90: 349–356. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.036
19. Gersony W. Patent ductus arteriosus in the neonate. *Pediatric Clinics of North America.* 1986; 33: 545–556.
20. Pontius RG, Danielson GR, Noonan JA, Judson JP. Illusion leading to surgical closure of the distal pulmonary artery instead of the ductus arteriosus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1981; 82: 107–113.
21. Backer CL, Mavroudis C. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Patent Ductus Arteriosus, Coarctation of the Aorta, Interrupted Aortic. *Arch. Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: S298–307.
22. Krichenko A, Benson LN, Burrows, Mões CAF, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 877–880.
23. Heymann MA, Rudolph AM. Control of the ductus arteriosus. *Physiol. Rev.* 1975; 55: 62–78.
24. Rudolph AM. The changes in the circulation after birth. The importance in congenital heart disease. *Circulation.* 1970; 41: 343–359.
25. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. М., 2010.
26. Evans N, Malcolm G, Osborn D, Kluckow M. Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Neo Reviews.* 2004; 5: 86–97.
27. Reller MD, Rice MJ, McDonald RW. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J. Pediatr.* 1993; 122: 59–62.
28. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwasei C, Vincer M. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms (TIPP). *J. Pediatr.* 2006; 148: 730–734.
29. Benitz WE and COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016; 137 (1): e20153730.
30. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin. Perinatol.* 2012; 36: 123–129.
31. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kuce J, Berka I, Sebkova S, O'Sullivan S, Franklin O, Stranak Z. Spontaneous closure of ductus arteriosus in infants <1500 g. *Pediatrics.* 2017; 140: e20164258.
32. Edmunds LH Jr, Gregory GA, Heymann MA, KIiterman JA, Rudolph AM, Tooley WH. Surgical Closure of the Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Circulation.* 1973; 48: 856–863.
33. Obladen M, Koehne P, eds. Interventions for Persisting Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005: 103.
34. Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Clin. Perinatol.* 2016; 43: 113–129.
35. McNamara PJ, Sehgal A. Toward rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* Ed. 2007; 92: 424–427.
36. Korbacher B, Lemburg S, Zimmermann N, Stannigel H, Godehardt E, Heusch A, Schipke JD, Gams E. Management of the persistent ductus arteriosus in infants of very low birth weight- early and long-term results. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2004; 3: 460–464.
37. Weber SC, Weiss K, Bühner C, Hansmann G, Koehne P, Sallmon H. Natural History of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants after discharge. *J. Pediatr.* 2015; 167: 1149–1151.
38. Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. WHO/AIIMS protocols in Neonatology, 2014. http://www.newbornwhocc.org/clinical_proto.html
39. Yap N, Bharucha T. Patent Ductus Arteriosus in Extreme Prematurity: Role of Echocardiography and Other Imaging Techniques. *Curr. Pediatr. Rev.* 2016; 12: 126–135.
40. Alderliesten T, Lemmers PM, Baerts W, Groenendaal F, van Bel F. Perfusion Index in Preterm Infants during the First 3 Days of Life: Reference Values and Relation with Clinical Variables. *Neonatology.* 2015; 107: 258–265.
41. Chock VY, Rose LA, Mante JV, Punn R. Near-infrared Spectroscopy for Detection of a Significant Patent Ductus Arteriosus. *Pediatr. Res.* 2016; 80: 675–680.
42. Broadhouse KM, Price AN, Duriguel G, Cox DJ, Finnemore AE, Edwards AD, Hajnal JV, Groves AM. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR Biomed.* 2013; 26: 1135–1141.
43. Czernik C, Lemmer J, Metzke P, Koehne PS, Mueller C, Obladen MB. B-Type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants <28 weeks. *Pediatr. Res.* 2008; 64: 286–290.
44. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 743–748.
45. Philips JB. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* Ed. 2011; 96: F45.
46. Stephens BE, Gargus RA, Walden RV, Mance M, Nye J, McKinney, Tucker R, Vohr. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J. Perinatol.* 2008; 28: 123–128.
47. Reese JR, Sheton EL, Slaughter JC, McNamara PJ. Prophylactic Indomethacin Revisited. *J. Pediatr.* 2017; 186: 11–14.
48. Mitra S, Rønnestad A, Holmström H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants – where do we stand? *Congenit. Heart Dis.* 2013; 8: 500–512.
49. Chock VY, Goel VV, Palma JP, Luh TM, Wang NA, Gaskari S, Punn R, Silverman NH, Benitz WE. Changing Management of the Patent Ductus Arteriosus: Effect on Neonatal Outcomes and Resource Utilization. *Am. J. Perinatol.* 2017; 34 (10): 990–995.
50. Ngo S, Profit J, Gould JB, Lee HC. Trends in Patent Ductus Arteriosus Diagnosis and Management for Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2017; 139 (4): pii: e20162390.
51. Friedmann WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 1976; 32: 72–74.

52. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N. Engl. J. Med.* 1976; 2 (295): 530–533.
53. Meyers RL, Lin GAE, Clyman RI. Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr. Res.* 1991; 29: 564–574.
54. van Bel F, Guit GL, Schipper J, van de Bor M, Baan J. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J. Pediatr.* 1991; 118: 621–626.
55. O'Donovan DJ, Baetiong A, Adams K, Chen A, Smith EO, James M, Adams M, Weisman LE. Necrotizing enterocolitis and gastrointestinal complications after indomethacin therapy and surgical ligation in premature infants with patent ductus arteriosus. *Journal of Perinatology.* 2003; 23: 286–290.
56. Miller SP, Mayer EE, Clyman RI, Glidden DV, Hamrik SEG, Barkovich AJ. Prolonged indomethacin exposure is associated with decreased white matter injury detected with magnetic resonance imaging in premature newborns at 24 to 28 weeks' gestation at birth. *Pediatrics.* 2006; 117: 1626–1631.
57. Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants- Effects on Neonatal Outcomes. *J. Pediatr.* 2017; 187: 119–126.
58. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 4: CD003481.
59. Bellini C, Campane F, Serra G. Pulmonary hypertension following L-lysine ibuprofen therapy in a preterm infant with patent ductus arteriosus. *CMAJ.* 2006; 174: 1843–1844.
60. Zecca E, Romagnoli C, De Carolis MP, Costa S, Marra R, De Luca. Does ibuprofen increase neonatal hyperbilirubinaemia? *Pediatrics.* 2009; 124: 480–484.
61. Amendolia B, Lynn M, Bhat V, Ritz SB, Aghai ZH. Severe pulmonary hypertension with therapeutic l-lysine ibuprofen in 2 preterm neonates. *Pediatrics.* 2012; 129: e1360–e1363.
62. Ионов О.В., Крючко Д.С. Мостовой А.В., Пруткин М.Е., Сапун О.И. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению открытого артериального протока у недоношенных детей. Межрегиональная общественная организация содействия развитию неонатологии «Ассоциация неонатологов». М., 2014.
63. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics.* 2011; 128: 618–621.
64. Valera IT, Caballero MPJ, Gonzalez MDR, Benitez VR, Quiles MJ. The role of paracetamol for closing patent ductus arteriosus. A challenging alternative for ductal closure? *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed).* 2016; 69: 1103–1104.
65. El-Mashad AE, El-Mahdy HE, El-Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm. *Eur. J. Pediatr.* 2017; 176: 233–240.
66. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J. Pediatr.* 2010; 157: 381–387.
67. Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, Jang M, Ly L, Church PT, Kelly E, Kim SJ, Jain A, McNamara PJ, Shah PS. Association of patent ductus arteriosus ligation with death or neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants. *JAMA. Pediatr.* 2017; 171 (5): 443–449. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.5143
68. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Buhner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birth-weight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J. Perinat. Medicine.* 2001; 29: 329–334.
69. Coster DD, Gorton ME, Grooters RK, Thiemen KC, Schneider RF, Soltanzadeh H. Surgical closure of the patent ductus arteriosus in the neonatal intensive care unit. *Ann. Thorac. Surg.* 1989; 48: 386–389.
70. King H, Mandelbaum I. Extrapleural approach for patent ductus arteriosus. *Surgery.* 1962; 51: 277–279.
71. Yao JKY, Mustard WT. The extrapleural approach ligation of patent ductus arteriosus in the seriously ill infant. *Angiology.* 1969; 20: 585–586.
72. Locali RF, Matsuoka PK, Gabriel EA, Júnior AB, La Rotta CA, Catani R, Carvalho AC, Buffolo. Patent Ductus Arteriosus Treatment in the Premature Newborn: Clinical and Surgical Analysis. *Arq. Bras. Cardiol.* 2008; 90: 316–319.
73. Demirturk O, Guyener M, Coskun I, Tunel HA. Results from extrapleural clipping of a patent ductus arteriosus in seriously ill preterm infants. *Pediatr. Cardiol.* 2011; 32: 1164–1167.
74. Avila-Alvarez A, Serantes Lourido M, Barriga Bujan R, Blanco Rodriguez C, Portela-Torron F, Bautista-Hernandez V. Cierre quirúrgico del ductus arterioso persistente del prematuro: ¿influye la técnica quirúrgica en los resultados? *Ann. Pediatr. (Barc).* 2017; 86: 277–283.
75. Mazzera E, Brancaccio G, Feltri C, Michielon G, Donato R. Minimally Invasive Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants: A Novel Approach. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 17: 292–294.
76. Burke RP. Thoracoscopic Approach to Patent Ductus Arteriosus. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery: A Comparative Atlas.* 2007; 12: 250–256.
77. Chen H, Weng G, Chen Z, Wang H, Xie Q, Bao J, Xiao R. Comparison of Posterolateral Thoracotomy and Video-Assisted Thoracoscopic Clipping for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Neonates. *Pediatr. Cardiol.* 2011; 32: 386–390.
78. Bacha EA, del Nido PJ. Robotic Approach to Patent Ductus Arteriosus or Vascular Rings. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery: A Comparative Atlas.* 2007; 12: 257–265.
79. Stankowski T, Aboul-Hassan SS, Jakub Marczak J, Cichon R. Is thoracoscopic patent ductus arteriosus closure superior to conventional surgery? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2015; 21: 532–538.
80. Stankowski T, Aboul-Hassan SS, Jakub Marczak J, Szymanska A, Augustyn C, Cichon R. Minimally invasive thoracoscopic closure versus thoracotomy in children with patent ductus arteriosus Minimally invasive thoracoscopic closure versus thoracotomy in children with patent ductus arteriosus. *Journal of Surgical Research.* 2017; 208: 1–9.
81. Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Ежова И.В., Медведев В.Н., Медведев А.В., Ярошевич А.В., Михеева Н.И., Сыркин Н.В., Кононенко М.И., Кузнецова Н.Н. Торакотомия и торакоскопия в лечении открытого артериального протока у детей с массой тела менее 2500 г. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014; 1: 64–72
82. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Митупов З.Б., Феоктистова Е.В., Ситникова М.И., Коллеров М.Ю., Нагорная Ю.В. Хирургическая коррекция открытого артериального протока у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2017; 7: 24–32.
83. Yarrabolu TR, Rao PS. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus. *Pediatr. Therapeut.* 2012; 5: 1–8.
84. Haneda N, Masue M, Tasaka M, Fukui C, Saito K, Yamaguchi S. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in an infant weighing 1180 g. *Pediatrics International.* 2001; 43: 176–178.
85. Thukaram R, Suarez WA, Sundararaghavan S. Transcatheter Closure of the Patent Arterial Duct Using the Flipper Coil in a Premature Infant Weighing 1,400 g: A Case Report. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2005; 66: 18–20.
86. Francis E, Singhi AK, Lakshminenkateshaiah S, Kumar RK. Transcatheter Occlusion of Patent Ductus Arteriosus in Pre-Term Infants. *JACC Cardiovascular Interventions.* 2010; 3: 550–556.
87. Bentham J, Meur S, Hudsmith L, Archer N, Wilson N. Echocardiographically guided catheter closure of arterial ducts in small preterm infants on the neonatal intensive care unit. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2011; 77: 409–415.
88. Zahn EM, Peck D, Phillips A, Nevin P, Basaker K, Simmons C, McRae ME, Early T, Garg R. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Premature Newborns Early Results and Midterm Follow-Up. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2016; 9: 2429–2437.
89. Roberts R, Adwani S, Archer N, Wilson N. Catheter closure of the arterial duct in preterm infants. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal.* 2007; 92: 248–250.
90. Backers CH, Cheatham SL, Deyo GM, Leopold S, Ball MK, Smith CV, Garg V, Holzer RJ, Cheatham JP, Berman DP. Percutaneous patent ductus arteriosus (PDA) closure in very preterm infants: feasibility and complications. *JAM. Heart Assoc.* 2016; 5: 1–10.
91. EL-Khuffash AF, Jain A, Weisz D, Mertens L, McNamara PJ. Assessment and Treatment of Post Patent Ductus Arteriosus Ligation Syndrome. *J. Pediatr.* 2014; 165: 46–52.
92. Jain A, Sahni M, El-Khuffash A, Khadawardi E, Sehgal A, McNamara PJ. Use of Targeted Neonatal Echocardiography to Prevent Postoperative Cardiorespiratory Instability after Patent Ductus Arteriosus Ligation. *J. Pediatr.* 2012; 160: 584–589.
93. Yeh TF, Amka P, Pildes RS, Tatoes CJ. Diaphragmatic

paralysis after surgical ligation of patent ductus arteriosus. *Lancet*. 1977; 2 (8035): 461.

94. Kozlov Y, Novozhilov V. Thoracoscopic Plication of the Diaphragm in Infants in the First 3 Months of Life. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2015; 25: 342-347.

95. Марасина А.В., Захарова М.Л., Павлов П.В., Саулина А.В., Мостовой А.В., Карпова А.Л., Алексеева Н.П., Иевков С.А. Левосторонний парез гортани у недоношенных детей после хирургического лечения открытого артериального протока. *Педиатр*. 2014; 5 (1): 26-32.

96. Jabbour J, Martin T, Beste D, Robey T. Pediatric vocal fold immobility: natural history and the need for long-term follow-up. *JAMA. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2014; 140: 428-433.

97. Clement WA, El-Hakim H, Phillios EZ, Cote JJ. Unilateral Vocal Cord Paralysis Following Patent Ductus Arteriosus Ligation in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2008; 134: 28-33.

98. Strychowsky JE, Rukholm, Gupta MK, Reid D. Unilateral Vocal Fold Paralysis After Congenital Cardiothoracic Surgery: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133: 1708-1723.

99. Jabbour J, Robey T. Resolution of vocal fold immobility in preterm infants. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2017; 103: 83-86.

100. Smith ME, King JD, Elsharif A, Muntz HR, Park AH, Kouretas PC. Should All Newborns Who Undergo Patent Ductus Arteriosus Ligation Be Examined for Vocal Fold Mobility? *The Laryngoscope*. 2009; 119: 1606-1609.

101. Spanos WC, Brookes JT, Smith MC, Burkhart HM, Bell EF, Smith RJ. Unilateral vocal cord paralysis in premature

infants after ligation of patent ductus arteriosus: vascular clip versus suture ligation. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2009; 118: 750-753.

102. Matsuo S, Takahashi G, Konishi A, Sai S. Management of Refractory Chylothorax After Pediatric Cardiovascular Surgery. *Pediatr. Cardiol.* 2013; 34: 1094-1099.

103. Çakır U, Kahvecioğlu D, Yıldız D, Alan S, Erdeve Ö, Atasay B, Arsan S. Report of a case of neonatal chylothorax that responded to long-term octreotide treatment and review of the literature. *Turk. J. Pediatr.* 2015; 57: 195-197.

104. Андреев Д.Ф., Вербин Ц.И. Хилоторакс у детей. Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2009; 4: 55-58.

105. Schild HH, Strassburg CP, Welz A, Kalff J. Therapieoptionen beim Chylothorax. *Deutsches Ärzteblatt*. 2013; 48: 819-826.

106. Yeh J, Brown ER, Kellog KA, Donohue JE, Yi S, Gaies MG, Fifer CG, Hirsch J, Aiyagri R. Utility of clinical practice guideline in treatment of chylothorax in postoperative congenital heart patient. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96: 930-937.

107. Clark ME, Woo RK, Johnson SM. Thoracoscopic pleural clipping for the management of congenital chylothorax. *Pediatr. Surg. Int.* 2015; 31 (12): 1133-1137. DOI 10.1007/s00383-015-3760-6.

108. Malleske DT, Yoder BA. Congenital chylothorax treated with oral sildenafil: a case report and review of the literature. *Journal of Perinatology*. 2015; 35: 384-386.

109. Emmel M, Urbach P, Herse B, Dalichau H, Haupt WF, Schumann D, Mennicken U. Neurogenic Lesions After Posterolateral Thoracotomy in Young Children. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon.* 1996; 44: 86-91.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-157-165
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-157-165>

А.А. Масчан, Л.А. Хачатрян, Е.В. Сунцова, Г.А. Новичкова

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО МЕСЯЦА ЖИЗНИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ



Тромбоцитопения – снижение содержания тромбоцитов в крови $<150 \cdot 10^9/\text{л}$, является одной из самых частых гематологических аномалий в неонатальном периоде, и ее этиологический спектр уникален. Экстенсивное гематологическое обследование требуется лишь небольшой части пациентов. У недоношенных самыми частыми причинами ранних (до 72 ч жизни) тромбоцитопений являются фетоплацентарная недостаточность и асфиксия, в то время как причиной поздних (после 72 ч жизни) – сепсис и некротизирующий энтероколит. Вероятность тяжелых кровотечений у недоношенных превышает 20%, поэтому порог трансфузий тромбоцитов у недоношенных существенно выше, чем для здоровых доношенных и составляет $30-50 \cdot 10^9/\text{л}$. У здоровых доношенных новорожденных в структуре тромбоцитопений доминируют неонатальные/фетальные аллоиммунные тромбоцитопении (НФАИТ), вызванные проникновением через плаценту материнских антител к НРА1а и НРА5а антигенам тромбоцитов. Самым эффективным методом повышения числа тромбоцитов при НФАИТ является трансфузия НРА1а- и НРА5а-

Контактная информация:

Масчан Алексей Александрович – д.м.н., проф., зам. генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70, E-mail: amaschan@mail.ru
Статья поступила 14.02.18, принята к печати 6.06.18.

Contact Information:

Maschan Alexey Alexandrovich – MD., prof., deputy director general of National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, Samora Mashel str., 1
Tel.: (495) 287-65-70, E-mail: amaschan@mail.ru
Received on Feb. 14, 2018, submitted for publication on Jun. 6, 2018.