

© Коллектив авторов, 2010

Д.С. Крючко, А.Г. Антонов, А.А. Ленюшкина, О.В. Ионов, Е.Н. Балашова

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОТКРЫТОМ АРТЕРИАЛЬНОМ ПРОТОКЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ

ФГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»  
Минздравсоцразвития России, Москва

В статье представлены современные сведения о патогенезе и подходах к диагностике и терапии открытого артериального протока (ОАП) у недоношенных детей. Приведена сравнительная характеристика маркеров гемодинамической значимости ОАП, показана роль функционирования протока в формировании ряда заболеваний, характерных для недоношенных новорожденных. Представлены исследования, посвященные различным стратегиям консервативного и оперативного лечения ОАП.

**Ключевые слова:** открытый артериальный проток, новорожденные, недоношенные.

Authors present current view on pathogenesis of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm neonates and current approaches to its diagnosis and management. They characterize and compare markers of PDA hemodynamic importance, show role of DA patency in forming of some diseases typical for premature neonates and present some conservative or surgical strategies of PDA treatment.

**Key words:** patent ductus arteriosus, neonates, preterm neonates.

Совершенствование методик выхаживания новорожденных в нашей стране, широкое использование препаратов сурфактанта не только значительно увеличило выживаемость недоношенных новорожденных, но и поставило перед неонатологами новые проблемы. Одна из них – открытый артериальный проток (ОАП). В течение длительного времени в нашей стране не было официально зарегистрированных препаратов для медикаментозной коррекции этого состояния, возможность хирургического лечения недоношенных детей также была представлена в небольшой части неонатальных реанимационных отделений. Диагностические подходы и показания к терапии нередко были заимствованы из протоколов ведения доношенных новорожденных с врожденными пороками сердца (ВПС). До конца 90-х годов XX века в отечественной литературе встречались единичные упоминания о проблеме ОАП у недоношенных детей [1–3]. В результате в России до последнего времени отсутствовали единые диагностические и терапевтические подходы в отношении ОАП у недоношенных новорожденных. В представленном материале мы бы хотели обобщить международный и отечественный

опыт в отношении совершенствования знаний о физиологии персистирования артериального протока (АП) у недоношенных новорожденных, современных подходах к диагностике и терапии этого состояния.

**Историческая справка.** Впервые фетальное кровообращение было описано еще Галеном (130–200 гг.). В 1583 г. итальянский врач и анатом Леонардо Боталио повторно обнаружил и описал сосуд, соединяющий аорту и легочную артерию, и назвал его АП. Базельская спецификация 1895 г. присвоила этому сосуду его имя. Об установлении клинического диагноза ОАП сообщил впервые Bernutz в 1847 г. В 1907 г. Munro выступил на заседании Филадельфийского хирургического общества с идеей оперативного лечения ОАП. Первую в мире успешную операцию по закрытию ОАП в 1938 г. выполнил общий хирург R. Gross у пациента 7 лет. Первая подобная успешная операция в нашей стране была выполнена в 1948 г. А.Н. Бакулевым.

У недоношенного ребенка весом 1413 г закрытие ОАП впервые было осуществлено в 1963 г. Таким образом, в течение 13 лет, до 1976 г, когда впервые для закрытия ОАП был применен индометацин, хирургичес-

### Контактная информация:

Крючко Дарья Сергеевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения интенсивной терапии и реанимации отдела неонатологии и педиатрии ФГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997 г. Москва, ул. акад. Опарина, 4

Тел.: (495) 438-22-77, E-mail: kr-darya@mail.ru

Статья поступила 14.10.10, принята к печати 30.11.10.

кое лечение оставалось единственным способом терапии ОАП у недоношенных детей. С 1995 г. в мире помимо индометацина с целью закрытия ОАП используется также ибупрофен, имеющий ряд преимуществ. В октябре 2008 г. в России был зарегистрирован первый препарат для закрытия ОАП у недоношенных детей – Педея®.

**Распространенность.** ОАП – одно из патологических состояний, характерных для глубоко недоношенных новорожденных, в особенности страдающих респираторным дистресс-синдромом (РДС). Частота встречаемости ОАП обратно пропорциональна гестационному возрасту (ГВ) и массе тела (МТ) при рождении. Так, у новорожденных с ГВ менее 28 недель и с МТ менее 1000 г потребность в лечении ОАП составляет 55–70% [4]. По данным Fanaroff А.А. и соавт. [5], частота гемодинамически значимого функционирующего АП (ГЗФАП) у новорожденных с очень низкой МТ при рождении (ОНМТ) составляет от 13% у детей МТ 1251–1500 г до 49% у новорожденных с МТ 501–750 г [5].

Диагноз ОАП ставится обычно в том случае, если он не закрывается самостоятельно к 72 ч жизни [6, 7].

АП является одним из основных компонентов кровообращения плода – это сосуд, соединяющий левую легочную артерию и нисходящую аорту. Высокое легочное сосудистое сопротивление (вследствие констрикции легочных артериол) и низкое сопротивление сосудов плаценты поддерживают направление тока крови справа налево через АП и обратно к плаценте [8, 9].

**Направление шунтирования крови. Вопросы терминологии.** Вопрос о направлении тока крови по АП является основополагающим для определения клинической значимости шунта. Существует распространенное заблуждение о том, что, несмотря на нарушение закрытия АП у недоношенных детей после рождения, давление в системе легочной артерии настолько высоко, что в первые дни жизни сброс крови по сосуду незначителен. На самом деле, только у небольшой части недоношенных новорожденных давление в легочной артерии настолько высоко. У большинства недоношенных системное артериальное давление значительно превышает давление в легочной артерии, что определяет направление шунтирования крови преимущественно слева направо [10].

В иностранной литературе термин ОАП («patent ductus arteriosus») определяет шунтирование крови слева направо – из нисходящей аорты в легочную артерию. Шунтирование крови в обратном направлении – из легочной артерии в аорту – является составной частью синдрома персистирующего фетального кровообращения («persistent fetal circulation») в условиях персистирующей легочной гипертензии. В сущности, этот термин и определяет направление тока крови, так как в норме у плода никогда не происходит лево-правого шунтирования.

В то же время согласно МКБ 10 для обозначения «задержки закрытия артериального протока у новорожденного» используется термин «стойкое фетальное кро-

вообращение у новорожденного» (код Р29.3). Следует обратить внимание на тот факт, что две различные патологии, требующие различного лечения, имеют одинаковый код. В 2009 г. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины рекомендовала расширение перечня диагнозов до трехзначного уровня – использование кода Р29.3.1 для задержки закрытия АП у новорожденного и кода Р29.3.2 – для стойкого фетального кровообращения (персистирующей легочной гипертензии) у новорожденного. Для обозначения персистирующего АП или врожденной аномалии развития сердца используется код «открытый артериальный проток» Q25.0 в разделе «Врожденные аномалии (пороки развития) крупных артерий» [11].

**Регуляция тонуса стенки АП.** Антенатальное функционирование АП достигается в результате равновесия между двумя группами факторов, способствующих закрытию протока и поддерживающих его открытым. Факторы, обеспечивающие антенатальное повышение тонуса ОАП, изучены мало. К ним относится уровень содержания внеклеточного кальция. Доказано, что чувствительность гладкомышечной стенки ОАП к контрактильному влиянию кальция значительно выше, чем у стенок аорты и легочной артерии. Эндотелиин 1 также играет важную роль в формировании тонуса стенки АП [12, 13].

Факторы, способствующие поддержанию АП открытым, изучены значительно лучше. В первую очередь, это высокое давление крови в просвете сосуда, обусловленное высоким сосудистым сопротивлением легочных артериол [13]. Стенка АП чувствительна не только к действию простагландинов (PG), вырабатываемых в самой стенке, но и к уровню циркулирующего PGE<sub>2</sub>. Основным источником PG является плацента, а их катаболизм происходит в ткани легких. Таким образом, у плода в условиях резко сниженного легочного кровотока создаются предпосылки для высокой концентрации PG в крови [14]. Значительная роль эндогенного оксида азота (NO), который также вырабатывается в стенке АП и поддерживает его открытым, доказана и клинически, и в эксперименте [15, 16]. Оксид углерода (CO) также является вазодилататором и обнаруживается в эндотелии и мышечной стенке АП. Количество CO, вырабатываемое стенкой АП в обычных условиях, не может значительно повлиять на его тонус, в то же время при увеличении синтеза CO, например, при эндотоксинемии возможно проявление его вазодилатирующего эффекта [14]. Как и у большинства гладкомышечных сосудов под действием гипоксии в АП происходит снижение тонуса мышечной стенки. Относительно невысокое содержание кислорода в крови плода приводит к тому, что АП остается открытым [17]. Сочетание утолщения интимы с констрикцией сосуда вследствие повышения уровня кислорода в крови приводит к функциональному закрытию АП после рождения (обычно в течение первых часов жизни). Анатомическое закрытие с дифференциацией и апоптозом клеток гладкомышечной оболочки в дальнейшем приводит к образованию артериальной связки (к 3–4-й неделе жизни) [18].

**Закрытие АП после рождения.** Пусковым моментом перестройки кровообращения новорожденного ребенка является перевязка пуповины и первый вдох. Прекращение пупочного кровотока (связи с плацентой) приводит к резкому снижению уровня циркулирующих РГ и повышению системного артериального давления. Наполнение легких воздухом и начало газообмена приводит к снижению механического сдавления сосудов легких легочной тканью, повышению напряжения кислорода крови ( $PaO_2$ ), что приводит к резкому увеличению легочного кровотока и снижению сопротивления легочных сосудов. Таким образом, направление тока по АП меняется на лево-правое, а затем в условиях низкого легочного сопротивления прекращается поток крови по АП. Значительную роль также играет постнатальное повышение уровня парциального давления кислорода крови ( $PaO_2$ ). Цитохром P450, находящийся в мембране клеток мышечной сосудистой оболочки, играет роль рецептора в вазоконстрикторном влиянии кислорода на стенку АП. Кислород блокирует  $K^+$ -каналы. Это приводит к деполяризации мембран и повышению содержания внутриклеточного кальция в мышечной стенке сосуда, что приводит к увеличению ее тонуса [13].

Сразу после рождения АП спазмируется, но не происходит его немедленного закрытия. Большинство регистрируемых в первую неделю жизни ОАП у доношенных новорожденных закрываются спонтанно [19].

В то же время у недоношенных новорожденных, особенно детей с экстремально низкой МТ при рождении (ЭНМТ) часто наблюдается нарушение механизмов закрытия АП. Даже в случае, если после рождения происходит функциональное закрытие сосуда, редко достигается этап глубокой ишемии мышечной стенки, что создает предпосылки для повторных открытий АП. Кроме того, отчетливо прослеживается связь между незрелостью новорожденного, РДС, инфекционными заболеваниями и риском персистенции ОАП [13, 19, 20].

Целый ряд механизмов незрелого ребенка, описанных выше, направлен на поддержание АП открытым и после рождения. К внутренним факторам относятся незрелая мышечная оболочка, вырабатываемые стенкой АП вазодилатирующие вещества (РГ, эндогенный NO). К внешним факторам можно отнести низкий уровень кортизола у недоношенных новорожденных (кортизол способствует снижению синтеза РГ и снижает чувствительность стенки АП к их действию), высокий уровень циркулирующих РГ [21]. Одним из факторов, способствующих выбросу РГ в кровь, является, например, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), так как легочная ткань богата арахидоновой кислотой – предшественником РГ [22]. К возрасту 7 дней жизни уровень РГ в крови имеет тенденцию к снижению, что объясняет снижение эффективности ингибиторов циклооксигеназы в терапии ОАП. Позднее (старше 7 суток) повторное открытие АП почти всегда обусловлено инфекционным процессом вследствие выделения провоспалительных цитокинов. Наибольшую роль в этом играет фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Это

медиатор воспаления, уровень которого достоверно повышен у новорожденных с поздним открытием АП, запускает метаболический каскад, в конце которого находятся в частности эндогенный NO и РГ [23]. Время закрытия АП у недоношенных новорожденных значительно варьирует. Ряд авторов отмечает, что чем быстрее происходит констрикция сосуда в первые часы после рождения, тем вероятнее спонтанное закрытие ОАП. Исключение составляют глубоконедоношенные новорожденные (ГВ < 27 нед) [13].

**Гемодинамические последствия функционирования ОАП.** Клинические последствия функционирования ОАП зависят от выраженности лево-правого шунтирования крови и способности организма новорожденного компенсировать гемодинамические проблемы. К компенсаторным механизмам относятся способность увеличивать сердечный выброс за счет силы или частоты сокращений и способность перераспределять сниженный кровоток путем снижения диастолического давления и спазма сосудов органов. Спектр осложнений можно разделить на 2 группы: 1) осложнения, связанные с повышенным кровенаполнением легких; 2) осложнения, связанные с гипоперфузией органов (почки, кишечник, мозг). Обычно, в течение первых часов жизни новорожденного, особенно при наличии респираторной патологии, относительно высокое легочное сосудистое сопротивление нивелирует гемодинамическую значимость шунтирования крови по АП. Однако по мере снижения давления в легочной артерии повышается кровенаполнение легких и ухудшается их функция [24]. Показано также, что избыточное введение жидкости в первые часы жизни может привести к клинической манифестации ОАП [25].

К осложнениям, связанным с функционированием АП, относят РДС и потребность в ИВЛ, легочные кровотечения, бронхолегочную дисплазию (БЛД), застойную сердечную недостаточность, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), некротизирующий энтероколит (НЭК) и плохую переносимость энтерального питания, ретинопатию недоношенных, летальность [24, 26–28].

**ОАП и РДС.** РДС, как известно, задерживает закрытие ОАП, однако связь между этими патологическими состояниями также значительно зависит от ГВ новорожденного. Лишь у 11% новорожденных с ГВ 30 нед и более, страдающих РДС, в возрасте 4 суток жизни регистрируется ГЗФАП. В то же время в группе новорожденных с тяжелым РДС и ГВ менее 30 нед ГЗФАП отмечается в 65% случаев [15].

В основе негативного воздействия на легочную ткань лежит значительная перегрузка малого круга кровообращения вследствие возврата большей части крови к легким, минуя большой круг кровообращения, что приводит к интерстициальному отеку. Низкое онкотическое давление плазмы и высокая проницаемость капилляров (характерные для недоношенных новорожденных) приводят к пропотеванию жидкости в просвет альвеолы, инактивации сурфактанта и усугублению РДС. В первые 24–72 ч жизни этот эффект нивелируется усилением лимфатического оттока от легких.

Однако, если АП остается открытым дольше этого периода, происходят значительные нарушения механики легких, прогрессивное ухудшение газообмена [19].

**ОАП и сурфактант. Легочные кровотечения.** Сурфактант сам по себе не влияет на тонус стенки АП, но отмечающееся после применения сурфактанта резкое увеличение оксигенации и устранение респираторного ацидоза приводят к быстрому снижению легочного сосудистого сопротивления и ранней клинической манифестации ОАП. Кроме того, описанная гемодинамическая ситуация является причиной легочных кровотечений у новорожденных с ОАП, получивших сурфактант [29, 30]. Как показало исследование Kluckow M. и Evans N. [31], дети, имеющие легочное кровотечение, демонстрировали достоверно более значимое шунтирование крови в легочную артерию.

**ОАП и БЛД.** Большинство новорожденных с ОАП требуют проведения длительной ИВЛ и дотации кислорода. Кроме того, частота ОАП увеличивается с уменьшением ГВ. Таким образом, факторы риска формирования БЛД и терапевтические аспекты лечения ОАП совпадают. Кроме того, в ряде исследований было доказано, что функционирование ОАП независимо и особенно в сочетании с инфекционным процессом является фактором риска формирования БЛД [23, 32]. Повторное позднее (в возрасте более 7 суток) открытие АП и длительное его функционирование достоверно чаще приводят к формированию БЛД, чем так называемый «ранний» ОАП, регистрируемый в первую неделю жизни [33]. Ряд авторов обращают внимание на тот факт, что, несмотря на очевидность утверждения о том, что функционирование ОАП является фактором риска формирования БЛД, при профилактическом применении нестероидных противовоспалительных препаратов для закрытия ОАП не происходит снижения частоты развития БЛД [34]. Вероятно, это может быть связано с тем, что на формирование БЛД в большей степени влияет длительность функционирования ОАП, а не сам факт его наличия. Кроме того, высказывается предположение, что функционирование ОАП может быть маркером незрелости, в том числе и легочной ткани.

**ОАП и НЭК.** ОАП является одной из наиболее частых причин непереносимости энтерального питания у детей с ОНМТ (менее 1500 г) в первые дни жизни. Развитие НЭК, обусловленного функционированием ОАП, происходит в первые 5 дней жизни [7]. Левостороннее шунтирование крови через ОАП приводит к недостаточному поступлению, «обкрадыванию» мезентериального кровотока и гипоперфузии желудочно-кишечного тракта. В эксперименте было доказано, что недоношенные с ОАП имеют достоверно более низкий базовый мезентериальный кровоток, который однако увеличивается при энтеральном кормлении [35, 36]. Исследования разных лет доказывают, что ОАП является фактором риска формирования НЭК, независимо от ГВ и МТ [37], но в то же время существует ретроспективное исследование, показывающее, что различий в частоте возникновения НЭК у детей с ОАП и без него нет [38].

**ОАП и мозговой кровоток.** У новорожденных с ОАП регистрируется выраженная флюктуация мозгового кровотока и снижение конечной диастолической и средней скорости кровотока. Результатом этих нарушений могут быть ВЖК и гипоксически-ишемическое поражение головного мозга. Причем именно раннее шунтирование крови по АП приводит к значительному обеднению мозгового кровотока, а в дальнейшем к увеличению частоты ВЖК. Достоверна связь между диаметром АП и низким системным кровотоком в первые 5 ч жизни, в то же время в возрасте 12 ч жизни эта связь недостоверна [39].

**Диагностика ОАП.** Клинические признаки (систолический шум, усиленный сердечный толчок, скачущий пульс) у недоношенных новорожденных имеют низкую чувствительность в диагностике ОАП. Их значимость возрастает после 4 дней жизни. При этом гемодинамическая значимость опережает появление клинической симптоматики в среднем на 2 дня (от 1 до 4 дней) [40]. Другим классическим признаком ОАП принято считать большую систолодиастолическую разницу. Однако разницы в показателях артериального давления у недоношенных новорожденных с ОАП и без ОАП в течение первой недели жизни выявлено не было. Доказано негативное влияние ОАП как на систолическое, так и на диастолическое артериальное давление. В результате у детей с ОАП отмечалось достоверно более низкое среднее артериальное давление, но не отмечено было разницы в показателях пульсового давления [41].

Точная диагностика наличия и гемодинамической значимости АП возможна только при проведении эхокардиографии. Диагностическая ценность определения диаметра АП и направления шунтирования по нему не вызывает сомнений в отличие от других признаков гемодинамической значимости АП, достоверность которых широко обсуждается в медицинской литературе. В исследовании Evanse и соавт. [42] были включены новорожденные с МТ при рождении менее 1500 г с минимальным шунтом через овальное окно. Критерием, имеющим наибольшую корреляцию с показателем  $Q_p:Q_s$  (соотношение легочного кровотока к системному), был диаметр ОАП. При исследовании в течение первой недели жизни диаметр АП менее 1,5 мм обычно не имел гемодинамической значимости, при увеличении диаметра более 1,5 мм шунт становился гемодинамически значимым. При диаметре АП более 2 мм показатель  $Q_p:Q_s$  составлял более 2:1. Другим достоверным показателем является диастолический ток в постдуктальном отделе нисходящей аорты. В нормальных условиях поток крови в этом отделе аорты однонаправленный, но при наличии функционирующего шунта поток крови в диастолу направляется в АП и при доплерографии регистрируется сначала стремящийся к изолинии, а затем ретроградный ток крови. Ретроградный поток ассоциирован с показателем  $Q_p:Q_s$  равным 1,6. Таким образом, легочный кровоток на 60% больше системного [19, 42]. То же происходит и на обратной стороне шунта, где возрастает диастолический поток в левой ветви легочной артерии, что тоже может являться показателем гемодинамической значимости шунта [43].

Помимо перечисленных выше критериев гемодинамической значимости шунтирования крови по ОАП используются также отношение диаметра левого предсердия к диаметру корня аорты (LA/Ao), отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты, а также повышение индексов сосудистой резистентности в церебральных сосудах [44]. Одним из новых эхокардиографических критериев, продемонстрировавших высокую (90%) чувствительность и специфичность, является отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене (LVO/SVC) [45].

Среди новых методик объективной оценки гемодинамической значимости шунта через АП обсуждаются исследование натрийуретического гормона типа В (BNUP) [46–48], кардиотропонина Т (сTnT) [49, 50].

**Ведение новорожденных с гемодинамически значимым ОАП.** Существует три способа ведения недоношенных новорожденных с ОАП: консервативное ведение, хирургическое лечение, медикаментозное закрытие с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В последнее время консервативное ведение новорожденных с ОАП активно обсуждается медицинской общественностью. Высказывается предположение, что существует некоторая категория относительно зрелых новорожденных, для которых функционирование ОАП не является опасным в отношении развития описанных выше патологических состояний. По данным литературы [51, 53], описывается спонтанное закрытие АП у 86% новорожденных (средние ГВ=28 нед, МТ=998 г), выписанных из стационара с ОАП, в течение 11 мес.

**Хирургическое лечение.** Доказательств каких-либо преимуществ хирургического метода лечения ОАП перед медикаментозным до настоящего времени нет. В 1983 г. было проведено многоцентровое рандомизированное исследование, сравнивающее исходы у новорожденных, изначально в первые дни жизни оперированных по поводу функционирования ОАП и получивших лечение индометацином. Была выявлена высокая частота пневмотораксов и ретинопатии недоношенных у оперированных детей. При этом в других исходах различий выявлено не было [54]. Работа Cassady и соавт. [55] в 1989 г. показала меньшую частоту энтероколитов в группе новорожденных, которым было проведено раннее профилактическое лигирование ОАП, в других исходах также различий отмечено не было.

Хирургический способ коррекции признается как сопряженный с большим числом осложнений. В рандомизированном исследовании Kabra и соавт. [56] было выявлено, что хирургическая коррекция повышает риск плохих неврологических исходов, значительно повышает риск тяжелой ретинопатии недоношенных.

В другом исследовании Chorne N. и соавт. [57] не было выявлено влияния проведения хирургической коррекции на увеличение риска развития неврологических осложнений, однако было отмечено, что хирургическая коррекция – независимый фактор риска развития БЛД. В большинстве работ, оценивающих отри-

цательное влияние хирургического лечения ОАП, имеется более длительное функционирование ОАП в группе детей, подвергшихся хирургической коррекции.

В настоящий момент в большинстве клиник хирургическая коррекция ОАП проводится при неэффективности двух курсов медикаментозной коррекции или позднем повторном открытии АП. Вопрос о том, насколько проведение операции защищает ребенка от дальнейших, характерных для функционирования ОАП осложнений остается спорным [38]. В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины хирургическая коррекция ГЗФАП проводится только новорожденным, зависимым от ИВЛ при неэффективности двух курсов медикаментозной терапии ингибиторами ЦОГ, наличии противопоказаний для их применения, при возрасте новорожденного более 7 суток [11].

**Медикаментозная терапия ГЗФАП.** Сравнению различных стратегий медикаментозной терапии ГЗФАП посвящено большое число исследований. Наиболее полно сравнительная характеристика этих исследований представлена в работе David B. Knight [24].

В качестве ингибиторов ЦОГ используются индометацин и ибупрофен. Оба препарата одинаково эффективны в отношении закрытия АП. Использование ибупрофена для закрытия АП было разработано как альтернатива применению индометацина. Ибупрофен значительно меньше влияет на почечный, мезентериальный и мозговой кровотоки [58, 59]. В сравнительном исследовании Van Overmeire и соавт. [60] оба препарата были одинаково эффективны в закрытии ОАП, отсутствовала разница в частоте необходимости проведения повторного курса терапии, хирургической коррекции. Отмечена меньшая частота олигурии у новорожденных, получавших ибупрофен. Мета-анализ 16 исследований (876 детей с ОНМТ, получавших ибупрофен или индометацин для лечения ОАП) показал отсутствие достоверной разницы в частоте неэффективности лечения, потребности в хирургической коррекции и смертности. Также не было выявлено достоверной разницы в ухудшении исходов – БЛД, ВЖК тяжелой степени, перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ), НЭК, перфорации кишечника, ретинопатии недоношенных. В 6 исследованиях (336 детей) был отмечен достоверно более низкий уровень креатинина крови, а в 3 исследованиях (358 детей) – достоверно меньшая частота олигурии у новорожденных, получавших ибупрофен [61].

Высокая стоимость внутривенной формы ибупрофена в сравнении с индометацином, недоступность этого препарата в ряде стран привели к тому, что стали проводиться исследования эффективности и безопасности применения ибупрофена внутрь. На настоящий момент имеется 7 небольших рандомизированных исследований, посвященных этой проблеме (общее число включенных в исследования – 208 детей) и подтверждающих эффективность препарата в закрытии ОАП [62, 63]. Однако имеется несколько сообщений о серьезных осложнениях, связанных с назначением ибупрофена

через рот – развитии острой почечной недостаточности [64] и перфорации кишечника [65], что не позволяет рекомендовать этот способ терапии ОАП.

Одним из наиболее дискуссионных вопросов в ведении детей с ОАП остается время начала лечения НПВП. Сразу следует отметить, что препарат, зарегистрированный в России – раствор ибупрофена для внутривенного введения Педеа® – не рекомендован для профилактического применения.

В исследовании van Overmeire et al. [66] сравнивалось лечебное введение индометацина на 3-й и 7-й день. В группе 3-го дня отмечалось достоверно большее число побочных эффектов, связанных с введением индометацина, при отсутствии преимуществ в отношении респираторных исходов и летальности. При проведении мета-анализа было отмечено, что при раннем введении индометацина реже требуется последующее закрытие ОАП, но отсутствует разница в исходах, включая развитие БЛД и летальность [26]. Исходя из вышеизложенного, если протокол предусматривает позднее (7-й день) введение препарата, можно ожидать, что ОАП закроется самостоятельно, но, с другой стороны, учитывая ранние гемодинамические осложнения (до 3–5 суток) ОАП – легочные кровотечения, НЭК, ранние ВЖК, возможно позднее введение может значительно ухудшить исходы у детей с ОНМТ. Рекомендации по ведению ОАП у недоношенных детей в различных странах и

клиниках значительно отличаются. Перспективно интересным является вариант ведения детей с ОАП, рекомендованный в работе австралийского исследователя N. Evans [19]. В протоколе Department of Neonatal Medicine Royal Prince Alfred Hospital предусмотрено назначение НПВП на основании динамического наблюдения за диаметром ОАП. Всем детям из группы риска проводится эхокардиографическое исследование в возрасте 3–6 ч жизни. Если диаметр АП более медианы 2,0 мм в возрасте 3 ч, ребенок получает первое введение препарата [19]. К сожалению, в современных российских условиях отсутствия возможности оперативного проведения эхокардиографии у новорожденных в первые часы жизни в большинстве клиник такая тактика пока неприемлема.

Проблема своевременной диагностики и лечения ГЗФАП у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ является неотъемлемой частью совершенствования терапии глубоководноношенных новорожденных наряду с применением препаратов сурфактанта, внедрением новых методов респираторной терапии, оптимизацией энтерального и парентерального питания и другими компонентами ведения этой группы пациентов. Международный опыт применения препаратов для лечения ОАП, накопленный в течение 30 лет, российский клинический опыт в будущем должны позволить значительно улучшить исходы у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Орел Е.Н. Открытый артериальный проток у новорожденных детей. В сб.: Актуальные вопросы педиатрии. Нальчик, 1997: 80–84.
2. Шарыкин А.С. Простагландины и лечение врожденных пороков сердца. Педиатрия. 1982; 3: 66–68.
3. Беллинская Е.Ф. Роль нарушений церебральной и кардиальной гемодинамики в развитии критических состояний у маловесных новорожденных: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, М., 1994.
4. Hammerman C, Kaplan M. Comparative tolerability of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus. Drug. Saf. 2001; 24 (7): 537–551.
5. Fanaroff AA et al. For the NICHD Neonatal Research Network. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 196 (2): 147–148.
6. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 728–730.
7. Clyman RI, Hermes-DeSantis ER. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. J. of Perinatology. 2006; 26: S14–S18.
8. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. М.: МЕДпрессинформ, 2004: 600.
9. Затицкая Е.П. Кардиология плода и новорожденного. Научное издание. М.: «Инфо-Медиа», 1996: 184.
10. Kajino H, Chen YQ, Seidner SR et al. Factors that increase the contractile tone of the ductus arteriosus also regulate its anatomic remodeling. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2001; 281: R291–R301.
11. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. Под ред. Н.Н. Володина, Е.Н. Байбариной. М.: МЗСР РФ, 2009: 34.
12. Clyman RI. Mechanisms Regulating the Ductus Arteriosus. Biol. Neonate. 2006; 89: 330–335.
13. Fox JJ, Ziegler JW, Dunbar DI et al. Role of nitric oxide and cGMP system in regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 1996; 271: H2638–H2645.
14. Momma K, Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. Pediatr. Res. 1999; 46: 311–315.
15. Clyman RI, Mauray F, Wong L et al. The developmental response of the ductus arteriosus to oxygen. Biol. Neonate. 1978; 34: 177–181.
16. Evans N, Henderson-Smart D. Cardiorespiratory adaptation to extrauterine life. In: Fetal medicine: basic science and clinical practice. Eds. Rodeck CH, Whittle MJ. Churchill Livingstone, 1999: 1045–1052.
17. Lim MK, Hanretty K, Houston AB et al. Intermittent ductal patency in healthy newborn infants: demonstration by colour Doppler flow mapping. Arch. Dis. Child. 1992; 67: 1217–1218.
18. Evans N, Archer LNJ. Postnatal circulatory adaptation in term and healthy preterm neonates. Arch. Dis. Child. 1990; 65: 24–26.
19. Evans N. Patent ductus arteriosus in the neonate. Current Paediatrics. 2005; 15 (Issue 5): 381–389.
20. Watterberg KL, Scott SM, Backstrom C et al. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. Pediatrics. 2000; 105 (2): 320–324.
21. Kluckow M, Evans NJ, Leslie G, Rowe J. Prostacyclin concentrations and transitional circulation in preterm infants requiring mechanical ventilation. Arch. Dis. Child. 1999; 80: F34–37.
22. Clyman RI, Mauray F, Heymann MA, Roman C. Influence of increased pulmonary vascular pressures on the closure of the ductus arteriosus in the newborn lambs. Pediatr. Res. 1989; 25: 136–142.
23. Gonzalez A, Sosenko IRS, Chandar J, et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighting 1000 grams or less. J. Pediatr. 1996; 128: 470–478.
24. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. Semin Neonatol. 2001; 6: 63–73.

25. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 3: CDXXXXX.
26. Clyman RI. *Avery's Diseases of the Newborn* 8<sup>th</sup> edition, 2005, Elsevier Inc.: P816–822.
27. Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: An analysis of four separate treatment strategies. *J. Pediatr.* 1996; 128: 601–607.
28. Clyman RI, Saha S, Jobe A, Oh W. Indomethacin prophylaxis for preterm infants: the impact of 2 multicentered randomized controlled trials on clinical practice. *Pediatrics.* 2007; 150 (1): 46–50.
29. Shimada S, Raju TNK et al. Treatment of patent ductus arteriosus after exogenous surfactant in baboons with hyaline membrane disease. *Pediatr. Res.* 1989; 26: 565–569.
30. Kaapa P, Seppanen M et al. Pulmonary Hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* 1993; 123: 115–119.
31. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J. Pediatr.* 2000; 137: 67–68.
32. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch. Dis. Child.* 2000; 82: F188–194.
33. Crissinger KD, Granger DN. Characterization of intestinal collateral blood flow in the developing piglet. *Pediatr. Res.* 1988; 24: 473–476.
34. McCurnin D, Clyman I. Effects of a Patent Ductus Arteriosus on Postprandial Mesenteric Perfusion in Premature Baboons. *Pediatrics.* 2008; 122 (6): e1262–e1267.
35. Van de Bor M et al. PDA in a cohort of 1338 preterm infants: a collaborative study. *Pediatr. Perinatal Epidemiol.* 1988; 2 (4): 328–336.
36. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, et al. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2005; 90: F235–FF239.
37. Bancalari E, Claure N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol. Neonate.* 2005; 88: 192–201.
38. del Moral T, Claure N, Van Buskirk S, Bancalari E. Duration of patent ductus arteriosus as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res.* 2001; 49: 282–287.
39. Aranda JV, Clyman R, Cox B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. *Am. J. Perinatol.* 2009; 26 (3): 235–245.
40. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J. Paediatr. Child. Health.* 1994; 30: 406–411.
41. Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch. Dis. Child.* 1992; 67: 1169–1173.
42. Evans N, Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting. *J. Pediatr.* 1994; 125: 778–785.
43. Suzumura H, Nitta A, Tanaka G, Arisaka O. Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr. Int.* 2001; 43 (2): 146–151.
44. Obladen M, Koehne P. Interventions for Persisting Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005: 45–49.
45. Hajjar MEL, Vaksmann G, Rakza T et al. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Ed.* 2005; 90: F419–F422.
46. Holmstrom H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Pediatr.* 2001; 90: 184–191.
47. Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: F257–F260.
48. Byung MC, Kee HL, Baik LE et al. Utility of Rapid B-Type Natriuretic Peptide Assay for Diagnosis of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2005; 115 (3): e255–e261.
49. Costa S, et al. Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? *Acta Paediatr.* 2007; 96: 181–184.
50. El-Khuffash AF et al. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death of severe intraventricular haemorrhage. *J. Pediatr.* 2008; 153 (3): 350–353.
51. Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates at a Birth Weight of 1000 Grams or Less. *Pediatrics.* 2006; 117 (4): 1113–1121.
52. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2007; 92 (6): F498–F502.
53. Herrman K et al. Spontaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants Following Discharge from the Neonatal Unit. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2009; 94: F48–F50.
54. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, et al. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: the results of a national collaborative trial. *J. Pediatr.* 1983; 102: 895–906.
55. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, et al. A randomised controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 1511–1516.
56. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J. Pediatr.* 2007; 150 (3): 229–234.
57. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent Ductus Arteriosus and Its Treatment as Risk Factors for Neonatal and Neurodevelopmental Morbidity. *Pediatrics.* 2007; 119: 1165–1171.
58. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, et al. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J. Pediatr.* 1997; 131: 549–554.
59. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, et al. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J. Pediatr.* 1999; 135: 733–738.
60. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N. Engl. J. Med.* 2000; 43: 674–681.
61. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; Issue 1 (1): CD003481.
62. Aly H, Lotfy W, Badrawi N, et al. Oral Ibuprofen and Ductus Arteriosus in Premature Infants: A Randomized Pilot Study. *Am. J. Perinatol.* 2007; 24 (5): 267–270.
63. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in premature infants. *J. Med. Assoc. Thailand.* 2003; 86: S563–569.
64. Erdeve O, Sarici U, Sari E, Gok F. Oral-ibuprofen-induced acute renal failure in a preterm infant. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1565–1567.
65. Tatli MM, Kumral A, Duman N, et al. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very low birth weight infants. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 999–1001.
66. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, et al. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* 2001; 138: 205–211.