

# РАЗБОР ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ

© Короткий Н.Г., Гамаюнов Б.Н., 2016

Н.Г. Короткий<sup>1,2</sup>, Б.Н. Гамаюнов<sup>2</sup>

## ОПЫТ УСПЕШНОГО ТАРГЕТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ ЭРИТРОДЕРМИИ У РЕБЕНКА 5 ЛЕТ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>2</sup>ФГБУ Российская детская клиническая больница МЗ РФ, г. Москва, РФ

В статье описывается клинический случай тяжелого псориаза у ребенка 5 лет, резистентного к проводимой терапии, включая системную иммуносупрессивную. Ребенку проведена терапия инфликсимабом с быстрым стойким эффектом. Данный клинический случай иллюстрирует опасность развития медикаментозного синдрома Кушинга вследствие резорбции с поверхности кожи топических глюкокортикостероидов. Вместе с тем наше наблюдение демонстрирует безопасность и эффективность инфликсимаба в лечении тяжелого резистентного псориаза у ребенка. Обсуждается вопрос применения биологической терапии при псориазе у детей.

**Ключевые слова:** псориаз у детей, псориатическая эритродермия, синдром Кушинга, биологическая терапия.

**Цит.:** Н.Г. Короткий, Б.Н. Гамаюнов. Опыт успешного таргетного лечения псориатической эритродермии у ребенка 5 лет. Педиатрия. 2017; 96 (2): 214–218.

N.G. Korotkiy<sup>1,2</sup>, B.N. Gamayunov<sup>2</sup>

## THE EXPERIENCE OF SUCCESSFUL TARGETED TREATMENT OF ERYTHRODERMIC PSORIASIS IN A 5 YEARS OLD CHILD

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>2</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

The article describes a clinical case of severe, resistant to therapy, including systemic immunosuppression, psoriasis in a 5 years old child. The child received therapy with infliximab with rapid and persistent effect. This clinical case illustrates the risk of Cushing's syndrome development due to topical corticosteroids resorption from the skin surface. It also demonstrates the safety and efficacy of infliximab in treatment of severe resistant psoriasis in children. Authors also discuss biological therapy application for psoriasis in children.

**Keywords:** psoriasis in children, psoriatic erythroderma, Cushing's syndrome, biological therapy.

**Quote:** N.G. Korotkiy, B.N. Gamayunov. The experience of successful targeted treatment of erythrodermic psoriasis in a 5 years old child. Pediatrics. 2017; 96 (2): 214–218.

Псориаз – это хроническое аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением кожи, которое встречается у 1–3% популяции земного шара, причем до 40% больных имеют поражение суставов, высокий риск поражения сердечно-сосудистой систе-

мы [1–5]. Общепринятое лечение тяжелых форм псориаза (системные иммуносупрессанты – метотрексат, циклоспорин А; адитретин и эфиры фумаровой кислоты) обладает широким спектром нежелательных явлений, органной токсичностью и не редко перестает

### Контактная информация:

**Короткий Николай Гаврилович** – д.м.н, проф., зав. каф. дерматовенерологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, зав. отделением дерматовенерологии ФГБУ РДКБ МЗ РФ

Адрес: Россия, 117513, г. Москва, Ленинский пр-кт, 117, к. 6

Тел.: (495) 936-93-88, E-mail: kng40@mail.ru

Статья поступила 25.10.16, принята к печати 10.01.17.

### Contact Information:

**Korotkiy Nikolay Gavrilovich** – MD., prof., Head of Dermatology and Venerology Department, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Dermatology Department, Russian Children's Clinical Hospital

Address: Russia, 117513, Moscow, Leninskiy prospekt, 117/6

Tel.: (495) 936-93-88, E-mail: kng40@mail.ru

Received on Oct. 25, 2016, submitted for publication on Jan. 10, 2017.

быть эффективным [6–9]. В последнее десятилетие после уточнения ключевых моментов патофизиологии развития псориаза (роль фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкина (IL) 23) появилась возможность таргетного воздействия биологическими препаратами на среднетяжелые/тяжелые формы заболевания [10–12]. В настоящее время существуют две группы биологических агентов, способных связываться с ФНО $\alpha$  и блокировать ФНО $\alpha$ -опосредованный механизм развития псориаза: моноклональные антитела анти-ФНО $\alpha$  (адализумаб и инфликсимаб) и растворимый рецептор ФНО $\alpha$  (этанерсепт) [13]. IL12 активно участвует в активации CD4+ лимфоцитов и NK (естественных киллеров) клеток по индукции провоспалительных цитокинов 1-го типа (ФНО $\alpha$  и интерферона  $\gamma$ ), а IL23 стимулирует выживание и пролиферацию Т-лимфоцитов, продуцирующих IL17 – ключевой цитокин в развитии псориаза [10].

Биологические препараты нашли свое место в терапии взрослых больных псориазом и прочно вошли в клиническую практику, в т.ч. и в России [7, 12, 14]. Однако место биологической терапии в лечении тяжелых форм псориаза у детей остается неопределенным. С одной стороны, это таргетная терапия, действие которой четко направлено и теоретически обладает меньшей токсичностью по сравнению с традиционными препаратами, имеет более привлекательный режим дозирования и более редкую частоту лабораторного контроля. С другой стороны, долгосрочная безопасность биологической терапии у детей недостаточно исследована [1]. Многие биологические препараты имеют ограничение к применению в детском возрасте. На сегодняшний день выбор биологической терапии в качестве терапии первой линии у детей даже в тяжелых случаях псориаза не является таким же легким, как у взрослых пациентов. Однако у некоторых педиатрических больных преимущества от применения биологической терапии все же перевешивают риски ее применения. В качестве иллюстрации этого мы приводим наше клиническое наблюдение.

#### Описание клинического случая

Мальчик, 5 лет, имеет отягощенный семейный анамнез – мама и бабушка по материнской линии страдают распространенным псориазом. В возрасте 1 года у него впервые появились эритематозные высыпания на коже, склонные к распространению и слиянию с поражением 95% поверхности тела. Однако у ребенка вначале предположили диагноз атопического дерматита, позднее ему был установлен диагноз экссудативного псориаза. С 2-летнего возраста в связи с тяжелым состоянием ребенок неоднократно получал стационарное лечение с применением системных глюкокортикостероидов (ГКС) и различных наружных лекарственных средств с минимальным и кратковременным эффектом. С 4-летнего возраста ребенок на протяжении почти года в домашних условиях получал 2% салициловую мазь в сочетании с топическими ГКС (0,05% мазь бетаметазона дипропионата) под окклюзионные повязки. Хотя бетаметазона дипропионат разрешен к наружному применению у детей старше 1 года, он должен применяться только под

строгим контролем врача и на ограниченных участках кожи, а при применении под окклюзионной повязкой способен вызывать подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы существенно быстрее и более выражено, чем при обычном длительном наружном применении. На фоне длительного бесконтрольного применения топических ГКС у ребенка развились эксфолиативная эритродермия и медикаментозный синдром Кушинга (рис. 1) с высоким риском надпочечниковой недостаточности, кортизолом в сыворотке крови 35,3 нмоль/л (при норме 101,2–535,7 нмоль/л), АКТГ в сыворотке крови 8,9 пг/мл (при норме 8,3–57,8 пг/мл).

Перед нами возникли сразу две неотложные задачи. Во-первых, угроза развития острой надпочечниковой недостаточности потребовала при тщательном мониторинге артериального давления и других жизненных функций и некоторых лабораторных показателей достаточно быстро уходить от топических ГКС. Во-вторых, на фоне отмены топических ГКС состояние ребенка неминуемо будет ухудшаться за счет усиления интенсивности эритродермии с обильной эксфолиацией эпидермиса, потерей белка, жидкости и электролитов. Поэтому в качестве общей терапии псориаза мы применили циклоспорин в дозе 5 мг/кг/сут ежедневно, а наружно применяли только эмоленты и обертывания. За неполный месяц применения циклоспорина, несмотря на максимальную для лечения псориаза дозировку, соблюдение режима приема препарата, концентрация циклоспорина в сыворотке крови была невысока, и эффекта от терапии мы не увидели. В связи с этим ребенку был назначен метотрексат в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в неделю. Лечение метотрексатом пациент переносил удовлетворительно, показатели общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови были без клинически значимых отклонений. Кожный процесс несколько стабилизировался в виде прекращения эксфолиации, но эритродермия сохранялась. За это время концентрация кортизола в сыворотке крови выросла до 60 нмоль/л, гемодинамические показатели у ребенка оставались стабильными, электролитных нарушений не было. Ребенок был выписан с рекомендациями продолжить лечение метотрексатом амбулаторно по месту жительства.



Рис. 1. Ребенок с псориатической эритродермией, осложненной медикаментозным синдромом Кушинга.

Через 3 месяца пациент повторно госпитализирован к нам в отделение для дальнейшей коррекции терапии. Со слов мамы, дома ребенок перенес ОРЗ, после чего состояние кожи вновь ухудшилось. Кожный процесс при поступлении по-прежнему тяжелый, хронического воспалительного характера, диффузный. Кожа резко гиперемирована, особенно в области туловища и нижних конечностей, значительно утолщена, покрыта толстыми чешуйко-корками практически по всей поверхности с участками просветления на лице, области сгибов верхних конечностей. У ребенка отмечались ониходистрофия всех ногтей, симптоматическая алопеция. Поражение кожи сопровождалось общими симптомами в виде слабости, снижения аппетита, эпизодами субфебрильной лихорадки, увеличением регионарных лимфатических узлов, артралгиями, скованностью движений и болезненностью кожи. При этом на фоне полной отмены топических ГКС у ребенка полностью разрешился синдром Кушинга (рис. 2а), концентрация кортизола в сыворотке крови повысилась почти в 3 раза и составила 95 нмоль/л. На фоне лечения метотрексатом в биохимическом анализе крови начала нарастать активность щелочной фосфатазы, что потребовало назначения урсодезоксихолиевой кислоты в связи с риском развития холестаза, от эскалации дозы метотрексата пришлось отказаться.

Таким образом, оба курса терапии (циклоsporин в дозе 5 мг/кг/сут и метотрексат в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>/нед) оказались у нашего пациента неэффективными. Учитывая опыт нашего отделения по лечению подростков с тяжелым торпидным резистентным к традиционной терапии псориазом с применением инфликсимаба и устекинумаба, а также опыт других отделений больницы по применению инфликсимаба у детей младшего возраста с ревматоидным артритом, болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом, нами было принято решение использовать инфликсимаб у нашего 5-летнего ребенка с тяжелым торпидным эритродермическим псориазом. Наше решение было поддержано консилиумом специалистов больницы и локальным этическим комитетом (ЛЭК). После проведения необходимого обследования, получения разрешения фтизиатра, подписания матерью ребенка информированного согласия ребенку было начато лечение инфликсимабом в разовой дозе 100 мг внутривенно по схеме 0–2–6 недели. На фоне строгого соблюдения скорости инфузии переносимость препарата была хорошая. Общие симптомы в виде эпизодов повышения температуры тела, слабости, артралгий и болезненности кожи разрешились уже после первого введения препарата, эритродермия – после второго введения, а после третьего – на коже сохраняются только единичные папулы и мелкие бляшки (рис. 2б). В дальнейшем лечение инфликсимабом у этого ребенка будет продолжаться каждые 8 недель. Каких-либо нежелательных явлений, описанных в инструкции по применению препарата, в нашем случае не было отмечено.

#### Обсуждение

Псориаз эритродермический – одна из самых тяжелых форм псориаза, особенно в детском возрасте в связи с крайне высоким риском развития



Рис. 2. Результат биологической терапии: а – до лечения; б – после третьего введения препарата.

жизнеугрожающих нарушений. Поэтому при лечении данной формы используется весь возможный терапевтический арсенал. Опубликовано несколько сообщений о быстром достижении ремиссии при этой форме у взрослых больных при использовании биологических препаратов, особенно антагонистов ФНО $\alpha$  [14–20]. Однако в педиатрической практике данных об использовании современных биологических препаратов для лечения псориаза очень мало. В литературе представлены результаты всего двух контролируемых рандомизированных двойных слепых международных многоцентровых клинических исследований биологических препаратов – этанерцепта и устекинумаба [21–23] и единичные описания клинических случаев «off-label» применения [24]. В нашей стране на сегодняшний день все препараты биологической терапии, которые разрешены к применению при псориазе у взрослых, имеют определенные ограничения в детском возрасте (см. таблицу).

Законодательство Российской Федерации и многих других стран позволяет при соблюдении определенных процедур в трудных клинических ситуациях применять «off-label» лекарственные препараты. Биологические препараты, представленные в таблице, разрешены для клинического применения при тяжелом/среднетяжелом псориазе в нашей стране у взрослых и детей старшей возрастной группы, а также при других аутоиммунных заболеваниях у детей, в т.ч. младшего возраста. В нашем случае решение об использовании биологического препарата было трудным, но весьма обоснованным. С одной стороны, ребенок с жизнеугрожаемым течением псориаза, не ответивший на системную иммуносупрессивную терапию циклоsporином и метотрексатом, перенесший тяжелое осложнение топической ГКС-терапии, и поэтому стандартное лечение 3-й линии, комбинация системных ГКС с иммуносупрессантами (например, преднизолон в сочетании с азатиоприном), в нашем случае было весьма рискованным и малоэффективным. С другой стороны, имеются достоверные данные о безопасном применении этих биологических таргетных препаратов у детей 2 лет и более, но с другими аутоиммунными заболеваниями, также опосредованными ФНО $\alpha$  и IL17, а также результаты полномасштабного исследования при псориазе у взрослых и рекомендации Британской ассоциации дерматологов по использованию биоло-



Биологические препараты и возможность их применения у детей

Название	Показания у взрослых	Показания у детей
Инфликсимаб	Псориаз Среднетяжелый и тяжелый псориаз Ревматоидный артрит Болезнь Крона Неспецифический язвенный колит	Болезнь Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет Неспецифический язвенный колит у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет
Этанерцепт	Псориаз Ревматоидный артрит Анкилозирующий спондилит	Лечение детей в возрасте 6 лет и старше с хроническим псориазом тяжелой степени, у которых наблюдалась непереносимость или недостаточный ответ на другую системную или фототерапию. Лечение активного ювенильного идиопатического полиартрита у детей и подростков в возрасте 2–17 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата Псориаз у детей старше 12 лет
Адалимумаб	Бляшечный псориаз среднетяжелой и тяжелой степени Активный псориаз Ревматоидный артрит Анкилозирующий спондилит Болезнь Крона	Ювенильный идиопатический артрит у пациентов 2 лет и старше в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом Среднетяжелая и тяжелая болезнь Крона у пациентов 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционное лечение
Устекинумаб	Лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориазом в качестве монотерапии или в сочетании с метотрексатом	Лечение детей от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения, или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии

гической терапии при псориазической эритродермии [12]. При этом таргетные препараты отличает высокая эффективность даже в очень тяжелых случаях [14–20]. Все вышперечисленное при поддержке ЛЭК позволило нам принять это сложное решение. В результате ребенок после 4 лет безуспешного лечения смог наконец достичь клинической ремиссии при тяжелой форме псориаза, каковой является псориазическая эритродермия.

#### Заключение

В случае резистентного к стандартной терапии тяжелого псориаза у ребенка может быть принято коллегиальное решение об использовании биологической терапии (при поддержке Локального этического комитета).

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.*

#### Литература

- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. Arch. Dermatol. 2005; 141 (12): 1537–1541.
- Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003–2004. J. Am. Acad. Dermatol. 2009; 60 (2): 218–224.
- Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. Acta Derm. Venereol. 2010; 90 (2): 147–151.
- Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. J. Am. Acad. Dermatol. 2008; 58 (6): 1031–1042.
- Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol. 2006; 55 (5): 829–835.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009; 23 (Suppl. 2): 1–70.
- Короткий Н.Г., Полякова А.А. Современная терапия тяжелых форм псориаза. Consilium Medicum. 2005; 5: 25–26.
- Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. Lancet. 2007; 370: 272–284.
- Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. Health Technol. Assess. 2000; 4: 1–125.
- Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. Nat. Immunol. 2007; 8: 950–957.
- Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL23 and psoriasis. J. Invest. Dermatol. 2008; 128: 1064–1067.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CEM, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. Br. J. Dermatol. 2009; 161: 987–1019.
- Tracey D, Lareskog L, Sasso E, et al. Tumour necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol. Ther. 2008; 117: 244–279.
- Короткий Н.Г. Первый опыт применения анти-ФНОα (Ремикейд) при лечении тяжело протекающего псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2003; 4: 35–38.
- Fiehn C, Andrassy K. Case number 29: hitting three with one strike: rapid improvement of psoriatic arthritis, psoriatic erythroderma, and secondary renal amyloidosis by treatment with infliximab (Remicade). Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 232.
- Lewis TG, Tuchinda C, Lim HW, Wong HK. Life-threatening pustular and erythrodermic psoriasis responding to infliximab. J. Drugs Dermatol. 2006; 5: 546–548.
- Lisby S, Gniadecki R. Infliximab (Remicade) for acute, severe pustular and erythrodermic psoriasis. Acta Derm. Venereol. (Stockh). 2004; 84: 247–248.
- Rongioletti F, Borenstein M, Kirsner R, et al. Erythrodermic, recalcitrant psoriasis: clinical resolution with infliximab. J. Dermatolog. Treat. 2003; 14: 222–225.
- Takahashi MD, Castro LG, Romiti R. Infliximab, as sole

or combined therapy, induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157: 828–831.

20. O'Quinn RP, Miller JL. The effectiveness of tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) in treating recalcitrant psoriasis: a report of 2 cases. *Arch. Dermatol.* 2002; 138: 644–648.

21. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74: 280–287.

22. Landells I, Colleen Marano, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patient age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: result of the randomized phase 3 CADMUS study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 73: 594–603.

23. Menter MA, Cush JM. Successful treatment of pediatric psoriasis with infliximab. *Pediatr. Dermatol.* 2004; 21: 87–88.

24. Napolitano M, Megna M, Balato A, et al. Systemic treatment of pediatric psoriasis: a review. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 2016; 6 (2): 125–142.

## РЕФЕРАТЫ

### ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА У НЕСКРИНИРУЕМОГО НАСЕЛЕНИЯ

Несмотря на то, что большинство случаев муковисцидоза сейчас диагностируется при скрининге новорожденных, существует необходимость стандартизации критериев для диагностики вне неонатального периода. Это связано с тем, что скрининг новорожденных проводится сравнительно недавно и не повсеместно, и даже для пациентов, прошедших скрининг, существует вероятность ложноотрицательного диагноза. Своевременная диагностика МВ и проведение соответствующей терапии может значительно ограничить необратимую патологию органов. На конференцию Фонда Муковисцидоза 2015 г. приехали специалисты по диагностике МВ. Участники рассмотрели и обсудили опубликованные работы и показательные случаи МВ у лиц, имеющих признаки, симптомы или семейный анамнез, связанный с МВ. С помощью модифицированных методов Дельфи было согласовано несколько консенсусных заявлений. Диагностика МВ вне неонатального периода основана на клинических доказательствах и на доказательствах дисфункции трансмембранного регулятора проводимости МВ (МВТР). Клинические доказательства могут вклю-

чать типичные патологии органов, наблюдаемые при МВ, такие как бронхоэктазы или недостаточность поджелудочной железы, и представляют широкий диапазон тяжести симптомов, включая легкие случаи. Дисфункция МВТР может быть выявлена с помощью теста хлорида пота, молекулярно-генетического анализа МВТР или физиологических тестов МВТР. На основании большого числа пациентов, которые в настоящее время попадают в группу риска с уровнем хлорида пота от 30 до 40 ммоль/л, пороговое значение, считающееся «промежуточным», было снижено с 40 ммоль/л в предыдущих рекомендациях по диагностике до 30 ммоль/л. Диагноз МВ также обсуждался в контексте нарушений, связанных с МВТР, когда нарушения присутствуют, но пациент не соответствует диагностическим критериям МВ. Диагностика МВ остается важным условием при наличии характерных клинических признаков у пациента с выраженной дисфункцией МВТР.

Patrick R. Sosnay, Terry B. White, Philip M. Farrell, Clement L. Ren, Nico Derichs, Michelle S. Howenstine, Jerry A. Nick, Kris De Boeck. *The Journal of Pediatrics.* 2017; 181, Приложение, S52–S57.

### ВЛИЯНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ИНДОМЕТАЦИНА НА ВАЗОПРЕССОР-ЗАВИСИМУЮ ГИПОТЕНЗИЮ У КРАЙНЕ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Задача исследования – определить является ли умеренный или большой открытый артериальный проток (ОАП) причиной вазопрессор-зависимой гипертензии, возникающей в конце первой постнатальной недели. Проведено ретроспективное двойное контролируемое когортное исследование младенцев, родившихся в гестационном возрасте  $\leq 27 \pm 6$  недель ( $n=313$ ). С января 2004 г. по апрель 2011 г. все новорожденные получали профилактический индометацин (первый период). С мая 2011 г. по декабрь 2015 г. младенцы не получали индометацин как минимум до 8 постнатальных дней (второй период). Эхокардиограмму проводили на 6-й или 7-й день после рождения. Гипотония управлялась определенным протоколом. Частота дофаминзависимой гипотонии, определяется при дозировке дофамина по меньшей мере 6 мкг/кг/мин в течение по меньшей мере 24 ч на 4–7-й день после рождения. Как и ожидалось, частота случаев ОАП к концу первой недели существенно отличалась между периодами (первый – 8%,

второй – 64%). Многофакторный анализ выявил значительно более низкую частоту вазопрессор-зависимой гипотензии в первый период (11%), по сравнению со вторым (21% ОШ 0,4, 95% ДИ 0,2–0,82). На 4–7-й день после рождения новорожденные в первый период требовали меньшего среднего давления в дыхательных путях, имели более низкий показатель тяжести дыхания и более низкий показатель вентиляции, чем младенцы во втором периоде. Эффект индометацина как на частоту вазопрессор-зависимой гипотензии, так и на необходимость поддержки дыхания уже не был значимым после коррекции анализа с учетом наличия или отсутствия ОАП. Исследование показало, что индометацин снижает вазопрессор-зависимую гипотензию и потребность в респираторной поддержке в конце первой недели после рождения. Эти эффекты опосредуются закрытием ОАП.

Melissa Liebowitz, Jane Koo, Andrea Wickremasinghe, Isabel Elaine Allen, Ronald I. Clyman. *The Journal of Pediatrics.* 2017; 182: 21–27.