

Статья поступила в редакцию 18.11.2018 г.

Звягина Ж.А., Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Тронина Д.А.

Кемеровский государственный медицинский университет,
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
г. Кемерово, Россия

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ФУНКЦИОНИРУЮЩИЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Цель исследования – изучение влияния функционирующего артериального протока на развитие недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Материалы и методы исследования. Проведена оценка информационных баз системы Cochrane, PubMed, Litres. Key words (слова для поиска): «open ductus arteriosus in premature infants with very low and extremely low», «outcomes of premature infants». Глубина поиска составила 22 года (1996-2018 годы).

Результаты исследования. Обнаружено более 1500 публикаций. Соответствовали критериям отбора 42 публикации. В представленном литературном обзоре анализируются современные сведения о влиянии артериального протока (АП) у недоношенных детей с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), о подходах к диагностике гемодинамической значимости АП, тактике выбора терапии АП у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП) у глубоко недоношенных детей способствует развитию тяжелых осложнений и может приводить к летальному исходу. Приоритет в выборе лечения ГЗФАП в периоде новорожденности отдается его медикаментозному закрытию при помощи ингибиторов циклооксигеназы. Однако, несмотря на высокую эффективность (до 70-80 %), консервативная терапия ГЗФАП также может сопровождаться развитием ряда осложнений. По данным литературы последних лет, у 73 % новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ наблюдается спонтанное закрытие артериального протока.

Заключение. Функционирующий АП может способствовать высокому проценту заболеваемости у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ. Разработаны показания к медикаментозному и оперативному его закрытию, оба метода имеют свои преимущества и недостатки, однако единого подхода в выборе того или иного способа лечения на сегодняшний день нет. Учитывая спонтанное закрытие ОАП у 73 % недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, возможно применять выжидательную тактику в отношении терапии ГЗФАП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недоношенные дети; экстремально низкая масса тела; очень низкая масса тела; открытый артериальный проток.

Zvyagina J.A., Tsoy E.G., Igisheva L.N., Tronina D.A.

Kemerovo State Medical University,
Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia

THE MODERN VIEW ON PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN PRETERM INFANTS

Objective – to study the influence of the functioning arterial duct on the development of premature babies with extremely low and very low body weight.

Materials and methods of the research. The evaluation of the information databases of the Cochrane system, PubMed, Liters, Key words (search words): «patent ductus arteriosus in premature infants», and «outcomes of premature infants». The search depth was 22 years (1996-2018).

Results. More than 1,500 publications found. Complied with the selection criteria of 42 publications. The present literature review analyzes the current information on the influence of the patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants with extremely low (ELBW) and very low body weight (VLBW), approaches to the diagnosis of hemodynamic significance of the patent ductus arteriosus, tactics of choice of therapy of the patent ductus arteriosus in premature infants with extremely low and very low body weight. Hemodynamically significant PDA (hsPDA) in deeply premature children contributes to the development of severe complications and can lead to death. Priority in the choice of treatment hs PDA in neonatal period is given to his medical closure using cyclooxygenase inhibitors. However, despite the high efficiency (up to 70-80 %), conservative therapy of hs PDA may also be accompanied by the development of a number of complications. According to the literature, 73 % of newborns with VLBW and ELBW observed spontaneous closure of the ductus arteriosus.

Conclusion. A functioning PDA may contribute to a high incidence of morbidity in preterm with ELBW and VLBW. Indications to medical and surgical its closure, both methods have their advantages and disadvantages, but a common approach in the choice of a particular method of treatment to date, no. Given the spontaneous closure of PDA in 73 % of premature infants with VLBW and ELBW, it is advisable to use a wait-and-see tactic with regard to the treatment of hs PDA.

KEY WORDS: preterm infants; patent ductus arteriosus; very low body weight; extremely low body weight.

Успешность государственных программ, направленных на совершенствование методов выживания недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела в последние десятилетия, внесла существенный вклад в снижение младенческой смертности, но, в то же время, выявила новые проблемы в выхаживании этой группы новорожденных. Одна из них – артериальный проток (АП). Открытый АП является одним из наиболее час-

тых патологических состояний неонатального периода, усугубляющих тяжесть состояния новорожденного [11]. АП встречается у недоношенных детей в 15-80 % случаев, причем тем чаще, чем меньше гестационный возраст новорожденного [2, 5, 7]. Так, среди детей, родившихся на 28-32-й неделях гестации, – около 10-20 % с АП, а среди детей, родившихся ранее 28-й недели, незаращение АП наблюдается уже в 25-70 % случаев. Частота АП у новорожден-

ных с очень низкой массой тела (ОНМТ) варьирует от 50 до 70 % [2, 7]. Изменение центральной гемодинамики влияет на церебральный кровоток и является в перинатальном периоде одной из главных причин смертности новорожденных, а также тяжелых исходов со стороны центральной нервной системы. Риск развития детского церебрального паралича у ребенка, родившегося недоношенным с массой тела менее 1500 г, в 20-30 раз превышает таковой в общей популяции новорожденных детей. По данным современной мировой литературы, 10-20 % детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении становятся в последующем инвалидами [22-24].

Физиология артериального протока

АП является неотъемлемой частью фетального кровообращения. Он осуществляет связь между легочной артерией (ЛА) и аортой в условиях, когда легкие ребенка не функционируют, а органом газообмена оказывается плацента. Закрытие протока у плода приводит к неминуемой гибели последнего. Направление тока крови по протоку определяется высоким сопротивлением сосудов легких и низким сопротивлением сосудов плаценты. Кровь направляется справа налево — из ЛА в аорту. Переход от фетального к неонатальному кровообращению предполагает закрытие протока после рождения. После рождения, переизбыток пуловинной и первого вдоха происходит падение давления в легочных сосудах и увеличение системного сосудистого сопротивления, в результате чего меняется направление тока крови по протоку на обратное — из аорты в ЛА (слева направо) [2, 4]. При этом артериальный проток под действием кислорода спазмируется, но его немедленного закрытия не происходит. Присутствующий в мембране клеток мышечной сосудистой оболочки цитохром P450 играет роль рецептора в вазоконстрикторном влиянии кислорода на стенку протока. Кислород блокирует K⁺-каналы, что приводит к деполяризации мембран и повышению содержания внутриклеточного кальция в мышечной стенке сосуда и увеличению ее тонуса [41].

У большинства новорожденных артериальный проток функционирует в течение 12-72 ч с преимущественно лево-правым сбросом, но гемодинамического значения это не имеет. Ряд механизмов, к которым в том числе относятся утолщение интимы и спазмирование сосуда, приводят к его функциональному закрытию. В дальнейшем, в связи с прекращением тока крови по протоку, закрываются сосуды, кровоснабжающие мышечную стенку, ишемия приводит к апоптозу клеток гладкомышечной оболочки сосуда. Процесс анатомического закрытия и превращения протока в артериальную связку занимает несколько месяцев.

Корреспонденцию адресовать:

ЦОИ Елена Глебовна,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.
Тел.: 8 (3842) 39-69-69; +7-906-879-63-90.
E-mail: egtsoy@kemsma.ru

Длительно функционирующий АП у недоношенного ребенка, как правило, считается признаком морфофункциональной незрелости сердечно-сосудистой системы [2]. Хотя закрытие АП происходит в течение первых 24-48 ч жизни вне зависимости от гестационного возраста, у новорожденных с очень низкой и, особенно, с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) часто наблюдается нарушение механизмов закрытия АП (табл. 1). Это связано, в первую очередь, с низкой чувствительностью рецепторов к вазоконстрикторным факторам, слабостью мышечной стенки протока, нарушением процесса перестройки плодового кровотока и «раскрытия» легких. В результате редко достигается этап глубокой ишемии мышечной стенки протока, что создает предпосылки для его повторных открытий, и длительного поддержания каскада механизмов, связанных с нарушением легочной, системной гемодинамики и повреждением легких [2, 10].

При гипоксии или гипероксии в крови увеличивается количество активных кислородных радикалов, стимулирующих накопление в легких простагландина E, который расслабляет мышцы артериального протока, и он остается открытым. Из-за разницы давления в аорте и легочной артерии развивается сброс крови из большого круга кровообращения в малый, т.е. лево-правый шунт. Из-за меньшей растяжимости миокарда у незрелых детей, особенно на фоне относительно больших объемов внутритривенно вводимой жидкости, резко повышается конечное диастолическое давление в левых предсердии и желудочке. Вторично возрастает легочное венозное давление, что вызывает застой в легких или застойную легочную гипертензию. Отсюда, чем меньше гестационный возраст ребенка, тем быстрее возникает у него сердечная недостаточность, но тем ниже у него и градиент давления между легочной артерией и аортой и меньше величина лево-правого шунта [28].

К возрасту 7 дней жизни уровень простагландинов в крови снижается, что объясняется уменьшением эффективности ингибиторов циклооксигеназы, используемых в терапии АП. Повторное открытие артериального протока (после 7 дней жизни) почти всегда обусловлено воспалительным процессом вследствие выделения провоспалительных цитокинов. Наибольшую роль в этом играет фактор некроза опухоли. Этот медиатор воспаления, уровень которого достоверно повышен у новорожденных с поздним открытием артериального протока, запускает метаболический каскад, в конце которого находятся, в частности, эндогенный оксид азота и простагландины [42].

Клинические проявления функционирующего артериального протока

Клинические проявления АП у детей с ЭНМТ включают 2 основных аспекта: снижение системного кровотока вследствие «обкрадывания» большого круга кровообращения и повышение кровенаполнения системы ЛА, вызванное шунтированием большого количества крови из аорты, что имеет клиническое проявление в виде усугубления тяжести респиратор-

Таблица 1
Факторы способствующие персистенции
открытого артериального протока
у недоношенных новорожденных [2]
Table 1
Factors contributing to the persistence
of the patent ductus arteriosus
in premature infants [2]

Аntenатальные факторы
Применение НПВП в III триместре беременности*
Применение в родах простагландина F1α
Хориоамнионит
Отсутствие антенатальной профилактики РДС
Недоношенность
Постнатальные факторы
Асфиксия при рождении
РДС
Применение сурфактанта
Гипервентиляция легких
Пневмоторакс
Анемия
Избыточная инфузионная терапия
Фототерапия**
Применение оксида азота

Примечание: * - индуцируют повышенную эндогенную продукцию NO, гибель гладкомышечных клеток и утрату сократительной способности протока. В дальнейшем новорожденные могут быть нечувствительны к ингибиторам циклооксигеназы;

** - транзиторный вазодилатирующий эффект, ослабляющий первичную констрикцию открытого артериального протока; РДС - респираторный дистресс-синдром.

Note: * - induce increased endogenous production of NO, the death of smooth muscle cells and the loss of contractile duct ability. In the future, newborns may not be sensitive to cyclooxygenase inhibitors; ** - transient vasodilating effect, weakening the primary constriction of the open arterial duct; RDS - Respiratory Distress Syndrome.

ного дистресс-синдрома (РДС), метаболическом или смешанном ацидозе, плохом усвоении энтерального питания, развитии легочного кровотечения в первые 48 ч, снижении диуреза, ранних ВЖК. В зависимости от сроков проявления, различают ранние (в первые 7 суток после рождения) и поздние (2-4-я неделя жизни) клинические признаки функционирования протока. К поздним проявлениям функционирования АП относится появление застойной сердечной недостаточности [2]. Выраженность клинических проявлений напрямую зависит от объема шунтируемой через АП крови и от индивидуальных компенсаторных возможностей организма новорожденного [13, 15].

Сведения об авторах:

ЗВЯГИНА Жанна Анатольевна, аспирант, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: zvyagina.za@mail.ru

ЦОЙ Елена Глебовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: egtsoy@kemsma.ru

ИГИШЕВА Людмила Николаевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ст. науч. сотрудник, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: igisheval@yandex.ru

ТРОНИНА Дарья Андреевна, клинический ординатор неонатолог, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: integra974@hotmail.com

У недоношенных детей артериальный проток может быть ассоциирован с критическим клиническим состоянием, приводящим к серьезным осложнениям, наиболее частыми из которых являются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия (БЛД), некротизирующий энтероколит (НЭК), ретинопатия, что требует особых условий выхаживания и коррекции данной фетальной коммуникации. Наличие АП после седьмого дня жизни ассоциировалось с повышенной потребностью в респираторной поддержке, как постоянное положительное давление в дыхательных путях (continuous positive airway pressure – CPAP), так и искусственной вентиляции легких, повышенной тяжестью респираторного дистресс-синдрома, требующей более длительной респираторной поддержки, и увеличением продолжительности госпитализации [12, 14]. Следует помнить, что такие клинические признаки открытого АП (ОАП), как систолический шум, разлитой верхушечный толчок, изменения артериального давления (включая артериальную гипотонию и систоло-диастолическую разницу), эпизоды апноэ, неустойчивая сатурация у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, имеют крайне низкую чувствительность и специфичность. Их наличие не позволяет ставить диагноз ОАП и назначать специфическое лечение, ориентируясь только на клинические признаки [2].

Выявление функционирующего АП у новорожденных детей требует определения направления сброса крови, в первую очередь, для оценки зависимости кровообращения от наличия дуктуса. У недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ при лево-правом шунтировании крови через дуктус (из аорты в ЛА) возможно использование терминов: ОАП и гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП). При право-левом шунтировании крови (из ЛА в аорту) у новорожденных, независимо от их гестационного возраста, может быть диагностирована персистирующая легочная гипертензия или синдром персистирующих фетальных коммуникаций, фетальное кровообращение [2, 4].

Клинические проявления при данном состоянии зависят от объема шунтируемой через АП крови и компенсаторных возможностей организма новорожденного, которые не всегда обусловлены гестационным возрастом. К компенсаторным механизмам относятся способность увеличивать сердечный выброс за счет силы и/или частоты сердечных сокращений, лимфодренажная функция легких, способность перераспределять сниженный кровоток в большом круге кровообращения за счет периферических сосудов [2].

Связь между РДС и АП считается хорошо изученным и доказанным фактом. В основе негативного воздействия артериального протока на легочную ткань лежит 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 тяжести РДС. Однако, если проток остается открытым дольше этого периода, происходит гипертрофия гладкомышечной оболочки и фиброза соединительнотканной оболочки сосудов малого круга кровообращения, что снижает комплайнс легких [2, 6]. В ряде случаев, при наличии у новорожденного сопутствующей патологии или тяжелого ВПС, АП может выполнять компенсаторную функцию, а его закрытие вызывает летальный исход. Такие состояния возникают при наличии у новорожденного тяжелых форм бронхо-легочной дисплазии и таких ВПС, как атрезия легочной артерии или аорты, некоторые виды коарктации аорты, тяжелые формы тетрады Фалло и др. В таких случаях перечисленные пороки называют дуктус-зависимыми, а для предотвращения самопроизвольного закрытия ОАП проводят медикаментозную терапию вазопростаном [5]. Высокий процент заболеваемости у недоношенных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), обусловленный функционирующим открытым артериальным протоком, объясняет разработку показаний к медикаментозному и оперативному его закрытию. Оба метода имеют свои преимущества и недостатки, в связи с чем исследования сосредоточены не только на выявлении групп риска, но и определении сроков начала лечения [4].

Диагностика функционирующего артериального протока

Своевременная эхокардиографическая диагностика ОАП позволяет поставить диагноз и, при наличии показаний, начать лечение. Эхокардиография проводится в возрасте до 48 ч жизни всем новорожденным из группы риска, к которым относятся: все новорожденные гестационного возраста ≤ 30 недель, новорожденные гестационного возраста 31-34 нед в случае, если им проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ), им вводился сурфактант, или у них развилось легочное кровотечение в возрасте до 48 ч жизни. В дальнейшем динамическая эхокардиография проводится не позднее чем через 48 ч после первичной, а также в случае, если потребовалось жесточе-

ние параметров ИВЛ, появился смешанный или метаболический ацидоз, появились признаки инфекционного токсикоза, появился систолический шум [2].

Определены критерии гемодинамической значимости АП, причем клиническая значимость протока обусловлена основными критериями и, как минимум, одним из дополнительных критериев [2, 4, 5]. К основным критериям гемодинамической значимости открытого АП относят диаметр ОАП $> 1,5$ мм (при массе тела < 1500 г), диаметр ОАП $> 1,4$ мм/кг (при массе тела > 1500 г), шунтирование крови слева направо. К дополнительным критериям относят признаки переполнения малого круга кровообращения: отношение размеров левого предсердия к корню аорты $(LA/Ao) \geq 1,5$, диастолическая скорость кровотока в легочной артерии (ЛА) $\geq 0,42$ м/с, отношение сердечного выброса ЛЖ (СВЛЖ) к кровотоку в верхней полой вене $(LVO/SVC) > 4,0$, СВЛЖ ≥ 300 мл/кг/мин, отношение конечного диастолического размера ЛЖ к размеру корня аорты $(LVD/Ao) > 2,1$ и критерии обеднения большого круга кровообращения (индекс сосудистой резистентности (Ri) передней мозговой артерии $> 0,8$, ретроградный кровоток в почечной и/или мезентериальной артериях (маятникообразный кровоток), ретроградный кровоток в постдуктальной аорте $> 50\%$ антеградного кровотока [2].

К рентгенологическим признакам функционирования АП относятся признаки переполнения сосудов малого круга кровообращения (диффузное усиление бронхо-сосудистого рисунка, подчеркнутость междолевой плевры) и увеличение левых отделов сердца. Проведение рентгенографии органов грудной клетки для диагностики ОАП не обязательно. Исследование обычно проводится в рамках дифференциальной диагностики респираторных нарушений [2].

Измерение функции миокарда с помощью тканевой доплерографии у недоношенных детей является дополнительным методом диагностики у детей с артериальным протоком [16]. Недоношенные дети с гемодинамически значимым артериальным протоком имеют снижение сократительной функции миокарда и высокую производительность миокарда, что свидетельствует об относительной систолической и диастолической дисфункции миокарда [16].

Ранняя диагностика артериального протока снижает риск клинического ухудшения у детей с ОНМТ при рождении. Легочный венозный поток, выраженный как интеграл по времени скорости вены, коррелирует с закрытием артериального протока [39, 40].

Гемодинамическая значимость АП может быть подтверждена также измерением сывороточных биомар-

Information about authors:

ZVYAGINA Janna Anatolievna, postgraduate student, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: zvyagina.za@mail.ru

TCOI Elena Glebovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: egtsoy@kemsma.ru

IGISHEVA Ludmila Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University; senior researcher, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia. E-mail: igisheval@yandex.ru

TRONINA Darja Andreevna, clinical neonatologist intern, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: integra974@hotmail.com

керов. Сывороточная концентрация натрийуретического пептида (BNP или N-стержень прогормон BNP) повышена у недоношенных детей с АП и коррелирует с эхокардиографической картиной измерения объема шунта, уменьшаясь после закрытия протока. Концентрация тропонина до 48-часового возраста выше у младенцев с АП [37, 38].

Современный взгляд в выборе лечения артериального протока

Лечение АП у глубоко недоношенных новорожденных по-прежнему представляет дилемму для неонатологов, которые должны учитывать его важность и делать выбор среди различных методов лечения [1]. Предложены различные методы закрытия артериального протока: как консервативные (медикаментозное лечение с использованием нестероидных противовоспалительных средств), так и хирургические (эндоваскулярная окклюзия, торакотомия, клипирование или перевязка, торакоскопическое клипирование). У каждого из них есть свои положительные и отрицательные стороны. Однако единого подхода в выборе того или иного способа лечения на сегодняшний день нет. Выбор метода лечения определяется тяжестью состояния пациента, возрастом и массой тела [4, 7, 9].

Медикаментозное лечение ГЗФАП основано на подавлении синтеза простагландинов — одного из основных факторов, поддерживающих проток открытым. Для фармакологического закрытия ОАП предложены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — ингибиторы циклооксигеназы, среди которых основная роль принадлежит внутривенным формам индометацина и ибупрофена [2, 4, 9].

В зависимости от времени начала лечения ГЗФАП, выделяют профилактический вариант терапии, пресимптоматический, ранний симптоматический и поздний симптоматический. Профилактический вариант терапии предполагает введение ингибитора циклооксигеназы в течение первых 24 часов жизни на основании массы тела при рождении и срока гестации. Согласно метаанализу 19 исследований, в которых суммарно обследовались 2872 недоношенных новорожденных, профилактическое введение индометацина снижало частоту перивентрикулярной лейкомаляции и больших внутрижелудочковых кровоизлияний, однако не оказывало влияния на смертность и долгосрочные исходы [31]. Профилактическое хирургическое закрытие ГЗФАП снижало частоту некротизирующего энтероколита [32], одновременно повышая вероятность развития бронхолегочной дисплазии [33]. Учитывая имеющиеся в настоящий момент данные, профилактическое лечение ОАП с использованием индометацина не может быть рекомендовано повсеместно [34].

Пресимптоматическое лечение предполагает проведение лечебных мероприятий на основании эхокардиографических критериев ГЗОАП до появления клинической симптоматики. Ряд авторов предлагает дополнительную оценку биохимического маркера, в частности В-типа предсердного натрийуретического

пептида, в первые 24 часа жизни в целях предотвращения нерационального применения ингибиторов циклооксигеназы. При сравнении эффективности раннего (на 3-и сутки) и позднего (на 7-е сутки) внутривенного введения индометацина в проспективном многоцентровом исследовании получено увеличение частоты закрытия ОАП. Однако раннее назначение индометацина ассоциировалось с более тяжелыми осложнениями и снижением функции почек [35].

Симптоматический вариант лечения ГЗФАП предполагает фармакологическое или хирургическое закрытие после появления клинической симптоматики заболевания [4]. Учитывая, что персистирующий АП является уделом недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, в последние годы все большую популярность завоевывают медикаментозные методы терапии. Это связано с тем, что смертность после хирургических вмешательств, выполненных у недоношенных новорожденных с целью коррекции ОАП, составляет от 20 до 41 % [22].

В 2015 году Ohlsson с соавторами провел обзор проведенных исследований эффективности фармакологического закрытия ОАП с использованием индометацина и ибупрофена. Проанализированы 33 исследования, касающиеся применения ингибиторов циклооксигеназы (индометацина и ибупрофена) у 2190 недоношенных новорожденных с гемодинамически значимым ОАП. Согласно 21 исследованию, статистически достоверная разница в эффективности медикаментозного закрытия ОАП путем назначения индометацина или ибупрофена отсутствовала. Однако в 16 исследованиях риск развития некротизирующего энтероколита был достоверно ниже при применении ибупрофена. Снижение продолжительности дыхательной поддержки коррелировало с использованием ибупрофена (внутривенного или перорального) в 6 работах. Транзиторное снижение функции почек значимо реже встречалось при назначении ибупрофена. Авторы делают вывод о том, что оба препарата одинаково эффективны для медикаментозного закрытия открытого артериального протока. Тем не менее, препаратом выбора в настоящее время, согласно мнению исследователей, следует считать ибупрофен [4]. В РФ единственным зарегистрированным препаратом для медикаментозного закрытия ОАП является раствор ибупрофена для внутривенного введения — Педиа [2, 4].

Назначение медикаментозной терапии ОАП может быть рассмотрено в индивидуальном порядке при наличии зависимости от респираторной терапии, прогрессировании гемодинамической значимости ОАП (табл. 2).

Одним из наиболее безопасных препаратов из группы НПВС, разрешенных для использования в педиатрической практике, является ацетаминофен, более известный как парацетамол, который напрямую ингибирует активность простагландин-синтетазы [11]. Имеются публикации об использовании ацетаминофена для закрытия ГЗОАП у детей с ЭНМТ [3, 4, 11].

В обзоре экспертов Cochrane Collaboration 2015 г., посвященного эффективности и безопасности приме-

Таблица 2

Рекомендации по назначению медикаментозной терапии открытого артериального протока в зависимости от гестационного возраста [2]

Table 2

Recommendations for prescribing drug therapy of the patent ductus arteriosus depending on the gestational age [2]

<28 недель	Рекомендуется проведение пресимптоматической (до появления клинической симптоматики) медикаментозной терапии ОАП на основании данных эхокардиографии о гемодинамической значимости ОАП
28-32 недель	Рекомендуется начать лечение при наличии клинических проявлений функционирования ОАП (легочная кровотечение, зависимость от респираторной поддержки сохраняющийся более 48 ч, ли прогрессирующая дыхательная недостаточность, значительная артериальная гипотензия)
32-34 недели	Назначение медикаментозной терапии ОАП может быть рассмотрено в индивидуальном порядке при наличии зависимости от респираторной терапии, прогрессировании гемодинамической значимости ОАП

нения ацетаминофена для медикаментозного закрытия ОАП у недоношенных новорожденных с ОНМТ при рождении, также было высказано мнение, что применение ацетаминофена более эффективно по сравнению с ибупрофеном. В то же время, в связи с наличием только двух рандомизированных контролируемых исследований, авторы обзора полагают, что необходимо проведение дальнейших исследований для внедрения данной методики в рутинную клиническую практику. Ожидаемый эффект (закрытие АП) на фоне проводимой медикаментозной терапии был достигнут у 14 (87,5 %) детей. У двух детей массой тела 1000 и 1200 г артериальный проток не закрылся, но признаки объемной перегрузки левых отделов сердца значительно уменьшились. Для достижения клинического результата в среднем потребовалось 11 введений препарата. Ни одного осложнения со стороны мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта и системы гемостаза не зарегистрировано [11].

Использование в мировой практике терапии АП у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела парацетамола, ибупрофена и индометацина имеет клинический эффект. Нет никакой разницы в результатах развития нервной системы у детей, подвергшихся лечению парацетамолом или ибупрофеном, однако качество доказательств в настоящее время требует доработки. Степень самостоятельного закрытия АП наблюдается до 94 % после консервативного лечения с регулировкой вентиляции (снижение времени вдоха и повышение положительного конечного давления выдоха) и ограничением жидкости [19-21].

Методики консервативного закрытия неприменимы в случае наличия у новорожденного противопоказаний к использованию НПВП. В этом случае следует решать вопрос о хирургическом закрытии

ГЗФАП. Однако ряд авторов предлагает выжидательную тактику ведения недоношенных с гемодинамически значимым АП [4].

Согласно клиническим рекомендациям, хирургическая коррекция ОАП у недоношенного ребенка показана при одновременном наличии следующих признаков [2]: гемодинамическая значимость ОАП, подтвержденная эхокардиографией; зависимость от ИВЛ; неэффективность двух курсов медикаментозной терапии ОАП или наличие противопоказаний к медикаментозной терапии ОАП.

Противопоказаниями к хирургической коррекции открытого артериального протока у недоношенных детей являются: нестабильная центральная гемодинамика (некоррегированная артериальная гипотензия, шок), наличие нарушений гемостаза (ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции), тяжелые метаболические нарушения, тяжелый инфекционный процесс, сопровождающийся полиорганной недостаточностью, напряженный пневмоторакс [2].

Существуют различные методы хирургического закрытия ОАП. Однако у недоношенных детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела должен применяться максимально щадящий вид оперативного вмешательства. Согласно клиническим рекомендациям, операцией выбора является клипирование ОАП с использованием мышечносохраняющего мини-доступа [2, 7]. Хирургический метод лечения обуславливает более высокий уровень закрытия АП по сравнению с медикаментозным лечением. Минимально инвазивный хирургический подход может привести к снижению долгосрочной заболеваемости от торакотомии и может оказаться щадящим методом лечения для этих хрупких младенцев, включая меньшую боль, более короткое время на искусственной вентиляции легких и более короткое пребывание в больнице [17, 18]. У недоношенных детей наиболее рационально выполнение клипирования АП непосредственно в реанимационном зале, без транспортировки в операционную, с использованием внеплеврального мини-торакотомного доступа [2, 7].

Кроме того, существует методика торакоскопического клипирования ОАП, обладающая всеми преимуществами эндоскопических вмешательств: минимальная травматичность хирургического доступа; хорошая визуализация органов и тканей грудной полости на всех этапах операции; гладкое течение раннего послеоперационного периода за счет уменьшения болевого синдрома; отсутствие необходимости продленной искусственной вентиляции легких; максимально ранняя активизация больных; уменьшение скелетно-мышечных нарушений грудной клетки в позднем послеоперационном периоде; превосходный косметический результат. Применение данной операции возможно у недоношенных детей со стабильной гемодинамикой, при наличии соответствующего оборудования (эндоскопический 2-3 мм инструментарий) для проведения торакоскопического клипирования ОАП [2, 7].

В 1971 году W. Portsmann с соавт. был предложен метод транскатетерной окклюзии ОАП. С тех пор создано множество эндоваскулярных способов

закрытия ОАП, главное различие между которыми заключается в окклюдирующем материале и в путях его доставки. Положительные аспекты эндоваскулярных методов лечения, заключающиеся в минимальной инвазивности процедуры, очевидны. Однако известно, что имплантация любого окклюдера сопровождается риском системной и легочной эмболии, гемолиза, формирования аневризмы. Использование эндоваскулярных методов закрытия АП ограничивают существующие противопоказания, связанные с возрастом и массой тела пациентов [1, 7].

Если АП не закрывается спонтанно или медикаментозно в первые 3 дня жизни, он может длительно функционировать, поддерживая тем самым каскад механизмов, связанных с нарушением легочной, системной гемодинамики и повреждением легких [25]. При этом вопрос об эффективности хирургического закрытия ГЗФАП остается нерешенным, поскольку значительного улучшения долгосрочного прогноза после операции клипирования АП не получено [26]. В то же время, длительное функционирование ГЗФАП может привести к развитию серьезных осложнений [27, 28].

Преимущества медикаментозного или хирургического закрытия ОАП до сих пор не были продемонстрированы.

Спонтанное закрытие ОАП у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ

Проспективное исследование 65 недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г проводилось для определения вероятности спонтанного закрытия ОАП [29]. Эхокардиографическое исследование осуществлялось на 3-й и 7-й день жизни, еженедельно в течение 1-го месяца жизни, дважды в месяц до выписки. Авторы продемонстрировали, что спонтанное закрытие открытого артериального протока наблюдается к концу 1-й недели жизни у 49 % пациентов. Вероятность закрытия зависела от массы тела при рождении (у 67 % детей с массой тела более 1000 г и у 31 % с массой тела менее 1000 г). Показано, что 97 % детей с массой тела более 1000 г не потребовали хирургического вмешательства, у 94 % ОАП закрылся до выписки из стационара. Исследователи отметили, что возраст ребенка на момент спонтанного закрытия ОАП был статистически выше у детей с массой тела менее 1000 г (56 дней) в отличие от детей с массой тела более 1000 г (7 дней). Авторы делают вывод о том, что недоношенные новорожденные с массой тела более 1000 г редко требуют хирургического вмешательства для закрытия ОАП, в то время как пациентам с меньшей массой тела при рождении необходимо более тщательное наблюдение для принятия правильного решения относительно времени и способа воздействия на ОАП [4].

В другом исследовании проводилось наблюдение за 391 недоношенным новорожденным с массой тела при рождении менее 1500 г. У 95 был выявлен открытый артериальный проток. К моменту выписки из стационара у 21 ребенка сохранялся функционирующий ОАП. Десять из этих детей получили курс ин-

дометацина, одиннадцать пациентов никогда не получали медикаментозной терапии по поводу ОАП. У 18 из 21 ребенка спонтанное закрытие ОАП произошло на 48-й неделе жизни, у 2-х детей в 11 месяцев жизни и у 1-го пациента на 14-м месяце жизни. Авторы делают вывод о том, что среди детей с очень низкой массой тела при рождении велика вероятность спонтанного закрытия ОАП [4, 30].

У новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ естественная история закрытия ОАП была изучена недостаточно из-за раннего вмешательства, которое является основным при данной патологии. В исследовании, посвященном изучению спонтанно закрывающегося ОАП у 106 новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель, пришли к выводу, что без какого-либо специфического лечения частота закрытия ОАП у детей с гестационным возрастом менее 28 недель составляет 73 % [36]. Это позволило сделать вывод, что при отсутствии доказательств улучшения в исходах, воздействие рисков терапевтического вмешательства, направленного на закрытие АП, не может быть оправдано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы современной диагностики и выбор тактики лечения артериального протока у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела является неотъемлемой частью совершенствования выхаживания и терапии глубоко недоношенных новорожденных детей, что, в свою очередь, определяет отдаленные исходы в нервно-психическом и физическом развитии этих новорожденных.

В выхаживании детей с ОНМТ и ЭНМТ исключительно важным является соблюдение принципов своевременности диагностики, безопасности применяемой терапии и возможности предупреждения инвалидизирующих осложнений. Грамотная диагностика и эффективная терапия такого частого для этой группы пациентов состояния, как ОАП, наряду с применением препаратов сурфактанта, внедрением новых методик респираторной терапии, оптимизацией энтерального и парентерального питания, внедрением принципов развивающего ухода, является одним из важных и обязательных факторов, улучшающих исходы у глубоко недоношенных детей.

Учитывая спонтанное закрытие ОАП у 73 % недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, а также отсутствие значительного улучшения долгосрочного прогноза после операции клипирования артериального протока, наличия осложнений и противопоказаний для применения НПВП, возможно применять выжидательную тактику в отношении ФАП у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Morville P, Akhavi A. Transcatheter closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in 32 preterm infants using AMPLATZER occluder system size AD011AS. *Cardiovasc Interv.* 2017; May 4. PMID: 28471089 doi: 10.1002/ccd.27091.
- Burov AA, Degtyarev DN, Ionov OV, Kryuchko DS, Mitupov ZP, Movsesyan RR et al. Open arterial duct in premature infants. *Neonatology: news, opinions, training.* 2016; 4(14): 120-128. Russian (Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Крючко Д.С., Митупов З.П., Мовсесян Р.Р. и др. Открытый артериальный проток у недоношенных детей //Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4(14): 120-128.)
- Ohlsson A, Shah PS. The use of paracetamol (acetaminophen) for the treatment of open ductus arteriosus in premature or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 3: CD010061. doi: 10.1002/14651858. doi: 10061.pub2. PMID: 25758061
- Bokeria EL, Degtyareva EA. Open arterial duct – «good and evil in one vessel». *Bulletin of the Russian University of friendship of peoples. Series: Medicine.* 2017; 21(2): 163-170. Russian (Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А. Открытый артериальный проток – «Добро и Зло в одном соуде» //Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2017. № 21(2). С. 163-170.)
- Priyma NF, Popov VV, Ivanov DO. Echocardiography in the differential diagnosis of patent ductus arteriosus in children. *Pediatrics. Journal of G.N. Speransky.* 2016; 7(4): 119-127. Russian (Прийма Н.Ф., Попов В.В., Иванов Д.О. Эхокардиография в дифференциальной диагностике артериального протока у детей //Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2016. № 7(4). С. 119-127.)
- Bryksin VS. Features of the combined influence of pneumonia and patient ductus arteriosus on parameters of respiratory therapy. *International scientific journal «Symbol of science».* 2016; 12(3): 144-147. Russian (Брыксин В.С. Особенности сочетанного влияния пневмонии и открытого артериального протока на параметры респираторной терапии //Международный научный журнал «Символ науки». 2016. № 12(3): 144-147.)
- Razumovsky AYU, Alkhasov AB, Mitupov ZB, Feoktistova EV, Sitnikova MI, Kollerov MYu, Nagornaya YuV. Surgical correction of open arterial duct in children. *Russian journal of pediatric surgery, anesthesiology and resuscitation.* 2017; 7(3): 24-32. Russian (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(3). С. 24-32.)
- Kaganov IU, Shorokhov SE, Avramenko AA, Khokhlunov MS. Patent ductus arteriosus – recanalization depending on the closure methods. *Medical sciences, international journal of applied and fundamental research.* 2016; 12: 262-264. Russian (Каганов И.Ю., Шорохов С.Е., Авраменко А.А., Хохлунов М.С. Открытый артериальный проток – реканализация в зависимости от метода закрытия //Medical sciences, international journal of applied and fundamental research. 2016. № 12. С. 262-264.)
- Savchenko OA, Krivtsova LA, Pavlina EB. Functioning arterial duct in preterm infants: hemodynamic predictors of successful medicated closure. *Children's diseases of the heart and blood vessels.* 2016. 13(3): 133-139 Russian (Савченко О.А., Кривцова Л.А., Павлинова Е.Б. Функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных: гемодинамические предикторы успеха медикаментозного закрытия //Детские болезни сердца и сосудов. 2016. № 13(3): 133-139.)
- Perestoronina MV, Korpacheva OV, Dolgikh VT. Change in the leading pathogenetic factor of hypoxia in longstanding hemodynamically significant patent ductus arteriosus in extremely low birthweight neonates. *Siberian medical journal.* 2015; 7: 76-78. Russian (Пересторонина М.В., Корапачева О.В., Долгих В.Т. Смена ведущего патогенетического фактора гипоксии у новорожденных с экстремально низкой массой тела и длительно функционирующим гемодинамически значимым открытым артериальным протоком //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. № 7. С. 76-78.)
- Aleksandrovich YuS, Khubulava GG, Chupaeva OYu, Naumov AB, Marchenko SP, Melashenko TV. et al. Acetaminophen administering in order to obliterate neonates with extremely low birth weight. *Anesthesiology and reanimatology.* 2016; 61(6): 438-442. Russian (Александрович Ю.С., Хубулава Г.Г., Чупаева О.Ю., Наумов А.Б., Марченко С.П., Мелашенко Т.В. и др. Применение ацетаминофена для облитерации гемодинамически значимого открытого артериального протока у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении //Анестезиология и реаниматология. 2016. № 61(6): 438-442)
- Spivak EM, Nikolaeva TN, Klimachev AM. Specific features of the clinical manifestations of patent ductus arteriosus in extremely premature newborns. *Russian journal of pediatric surgery, anesthesiology and resuscitation.* 2016; 61(1): 51-55. Russian (Спивак Е.М., Николаева Т.Н., Климачев А.М. Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных детей //Российский вестник перинатальной педиатрии. 2016. №61(1). С. 51-55.)
- Gonzalez A, Sosenko RS, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighting 1000 grams or less. *J. Pediatrics.* 1996; 128: 470-478.
- Ognean ML, Boanta O, Covacs S. Persistent Ductus Arteriosus in Critically Ill Preterm Infants. *The Journal of Critical Care Medicine.* 2016; 2(4): 175-184. doi: 10.1515/jccm-2016-0026.
- Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.* 2001; Feb. 6(1): 63-73. doi: 10.1053/siny.2000.0036.
- Parikh R, Negrine RJS, Chikermane A, Rasiah SV, Ewer AK. Assessment of myocardial function in preterm infants with patent ductus arteriosus using tissue Doppler imaging. *Cardiol Young.* 2015; Jan. 25(1): 70-75. doi.org: 10.1017/S104795113001595.
- Albayrak AK, Karacelik M, Soyler R, Karaarslan K, Abud B, Guzeloglu Mehmet, Hazan E. Bedside surgery to treat patent ductus arteriosus in low-birth-weight premature infants. *Open journal of cardiovascular surgery.* 2014; Aug 17(7): 1-4. doi:10.4137/OJCS.S16156.
- Garcia AV, Lukish J, Lanning D. Minimally Invasive Patent Ductus Arteriosus Ligation. *Clin Perinatol.* 2017; 44(4): 763-771.
- Ohlsson A. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; Apr 6: 4. dx.doi.org: 10.1089/lap.2018.0187.
- Nemri. Patent ductus arteriosus in preterm infant: Basic pathology and when to treat. *Sudan J Paediatr.* 2014; 14(1): 25-30.
- Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Hoestenbergh M-R, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; Jul 92(4): F244-7. PMID: 17213270.
- Volodin NN. Perinatal neurology - problems and solutions. *Neurology Psikiatr Im SS Korsakova.* 2009; 10: 4-8. Russian (Володин Н.Н. Перинатальная неврология – проблемы и пути решения //Неврология и психиатрия. 2009. № 10. С. 4-8.)
- Belousova ED, Nikanorova MYu, Keshishyan ES, Malinovskaya VV. The role of periventricular leukomalacia in the development of cerebral palsy. *Russian journal of pediatric surgery, anesthesiology and resuscitation.* 2001; 5: 26-32. Russian (Белосова Е.Д., Никанорова М.Ю., Кешишян Е.С., Малиновская О.Н. Роль перивентрикулярной лейкомаляции в развитии детского церебрального паралича //Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2001. № 5. С. 26-32.)
- Cooke RWI, Abemethy LS. Cranial magnetic resonance imaging and performance in very low weight infants in adolescence. *Archive of Disease In Childhood.* 1999; 81: 116-121.
- Clyman RI, Couto J, Murphy GV. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin. Perinatol.* 2012; 36(2): 123-129. PMID: 22414883
- Hesham AH. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Do we have the right answers? *Biomed. Res. Int.* 2013; 4: 676192. dx.doi.org/10.1155/2013/676192.
- Pykov MI, Efimov MS, Vokueva TI. Influence of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on central hemodynamic and organ blood flow parameters in premature newborns. *Ultrasonic and functional diagnostics.* 2008; 3: 26-34. Russian (Пыков М.И., Уфимов М.С., Вокуева Т.И. Влияние гемодинамически значимого открытого артериального протока на показатели центральной гемодинамики и органного кровотока у недоношенных новорожденных //Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2008. № 3. С. 26-34.)
- Kryuchko DS, Vaybarina YN, Rudakova AA. Open arterial duct in premature newborn: tactics of neonatologist. *Current pediatrics.* 2011; 10(1): 58-65. Russian (Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога //Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10, № 1. С. 58-65.)
- Nemerofsky SL et al. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants >1000 grams. *Am J Perinatol.* 2008; 25: 661-666. PMID: 18850514

30. Herrman Ket. 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: F48-50. dx.doi.org/10.1136/adc.2007.129270.
31. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 419-471. PMID: 12137607.
32. Mosalli R, Alfaleh K, Paes B. Role of prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: Systematic review and implications for clinical practice. *Ann Pediatr Cardiol.* 2009; 2: 120-126. PMID: 20808624.
33. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB. The role of patent ductus arteriosus ligation in broncho pulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2009; 154: 873-876. PMID: 19324366.
34. Sinha B. Controversies in management of patent ductus arteriosus in the preterm infant. *J Pulmon Resp Med.* 2009; 13: 7. doi:10.4172/2161-105X.S13-007
35. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 2001; 138(2): 205-211. doi: 10.1067/mpd.2001.110528.
36. Roland A, Sankar-Aguilera S, Diamond D et al. The natural evolution of the PDA in extremely premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100: F55-F58. doi.org/10.1136/archdischild-2014-306339.
37. Benitz WE and Committeee on Fetus and newborn. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016; 137(1). doi: 10.1542/peds.2015-3730.
38. Binder-Heschl C, Urlesberger B, Koestenberger M, Schwabegger B, Schmolzer GM, Pichler G. Cerebral tissue oxygen saturation is associated with N-terminal probrain natriuretic peptide in preterm infants on their first day of life. *Acta Paediatr.* 2015; Jan 104(1): 32-37. PMID: 25319883.
39. Lista G, Bianchi S, Mannarino S, Schena F, Castoldi F, Stronati M, Mosca F. Velocity time integral for right upper pulmonary vein in VLBW infants with patent ductus arteriosus. *Clinics.* 2016; 71(10): 580-585. doi.org/10.6061/clinics/2016(10)05.
40. Polat TB, Celik IH, Erdeve O. Early predictive echocardiographic features of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm VLBW infants. *Pediatr Int.* 2016; Jul 58(7): 589-594. doi.org/10.1111/ped.12915.
41. Hammerman C, Kaplan M. Comparative tolerability of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus. *Drug. Saf.* 2001; 24(7): 537-551. PMID: 11444725.
42. Clyman RI, Hermes-DeSantis ER. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J. Perinatol.* 2006; 26: 14-18. PMID: 16625216.

