

ЛЕЧЕНИЕ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра педиатрии № 1

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Обзор литературы посвящен анализу современных подходов к лечению открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных. Дается характеристика методов консервативной терапии, в том числе различных схем лечения нестероидными противовоспалительными препаратами, их преимуществ и недостатков. Освещены показания и противопоказания к хирургической коррекции артериального протока у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Ключевые слова: открытый артериальный проток, глубоко недоношенные дети, лечение.

TREATMENT OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN DEEPLY PREMATURE NEWBORNS (LITERATURE REVIEW)

T.N. Nikolaeva

Yaroslavl State Medical University

The literature review is devoted to the analysis of modern approaches to the treatment of the patent ductus arteriosus in deeply premature newborns. The characteristics of conservative therapy methods, including various treatment regimens with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, their advantages and disadvantages are given. The indications and contraindications to surgical correction of the patent ductus arteriosus in children with very low and extremely low birth weight are highlighted.

Key words: patent ductus arteriosus, deeply premature babies, treatment.

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) – одна из важнейших проблем неонатальной кардиологии. В структуре причин смертности от пороков развития на долю врожденных пороков сердца и магистральных сосудов приходится 47% [1]. В этой связи чрезвычайно актуальным представляется раннее выявление и своевременная терапия данной патологии [2–4].

Среди детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, с высокой частотой диагностируется открытый артериальный проток (ОАП), являющийся одним из наиболее распространенных ВПС. Функционирующий ОАП у глубоко недоношенных новорожденных несет угрозу для их здоровья и жизни, так как патогенетически связан с рядом тяжелых заболеваний (внутрижелудочковые кровоизлияния, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, ретинопатия недоношенных и др.), приводящих к смерти и инвалидизации пациентов [5]. Лечение гемодинамически значимого ОАП у этой категории детей представляет собой одну из наиболее актуальных, но одновременно и дискуссионных проблем неонатологии.

Цель работы – представить обзор современных методов лечения открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных.

В настоящее время существует несколько подходов к ведению этой категории пациентов: поддер-

живающая терапия без применения специальных препаратов, способствующих закрытию ОАП; профилактическое применение ингибиторов циклооксигеназы; медикаментозное закрытие ОАП с использованием нестероидных противовоспалительных средств и хирургическая коррекция [6–8].

В недавно опубликованной работе J. Park et al. (2021) проанализированы данные о частоте хирургического и консервативного лечения ОАП (12 336 пациентов). Распространенность ОАП среди младенцев составляет 81 на 10 000 родившихся живыми, но среди новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела их доля составила 45,2%. Хирургическое вмешательство предпринято у 20,4% всех детей с гемодинамически значимым ОАП, в группе глубоко недоношенных – у 22,2%. В остальных случаях применялась консервативная терапия. Более широкое использование медикаментозного лечения, по мнению авторов, способствовало улучшению неонатальных исходов у младенцев с очень низкой и экстремально низкой массой тела [9].

В ряде случаев при наличии временных противопоказаний для проведения специфической терапии и хирургической операции у глубоко недоношенных новорожденных детей с гемодинамически значимым ОАП применяется консервативное лечение без использования специальных препаратов для закрытия протока. Оно включает коррекцию артериальной гипотензии (инфузия растворов, назначение допа-

мина), кислородотерапию, коррекцию нарушений кислотно-щелочного состояния и метаболизма.

Доказано, что насосная и сократительная функция миокарда у глубоко недоношенных новорожденных с ОАП сохранены, что отражает приспособление ремоделированного сердца к гемодинамической ситуации, связанной со сбросом крови в малый круг кровообращения [10–12]. Поэтому такие большие способны значительно увеличивать сердечный выброс для компенсации системной гемодинамики. В этой связи рутинное назначение инотропных препаратов этим детям не требуется. Использование дигоксина допустимо только при развитии застойной сердечной недостаточности, развивающейся в случае длительного функционирования ОАП.

Существует точка зрения, согласно которой в ряде случаев у недоношенных новорожденных гемодинамически значимый ОАП может закрыться самопроизвольно. Так, S.I. Sung et al. (2016) наблюдали 178 младенцев с гестационным возрастом 23–26 недель с этим вариантом протока диаметром ≥ 2 мм, нуждающихся в искусственной вентиляции легких. Цель работы состояла в определении влияния консервативной терапии на показатели заболеваемости и смертности по сравнению с обязательным закрытием ОАП у этой категории глубоко недоношенных новорожденных. Было выделено 2 группы: пациенты, у которых проведена консервативная терапия индометацином ($n = 81$), и больные, которым осуществлялось базисное лечение без использования нестероидных противовоспалительных средств и хирургического вмешательства ($n = 97$). Установлено, что у абсолютного большинства больных, получивших индометацин (82%), в дальнейшем была проведена хирургическая коррекция ОАП. Значимых межгрупповых различий в показателях смертности, частоте некротизирующего энтероколита и внутрижелудочковых кровоизлияний не выявлено, а бронхолегочная дисплазия встречалась значительно реже во второй группе. Это позволило сделать вывод о том, что, несмотря на длительное функционирование ОАП, невмешательство ассоциируется со значительно меньшим количеством случаев бронхолегочной дисплазии. Авторы полагают, что требуются дополнительные исследования для определения преимуществ и рисков невмешательства у глубоко недоношенных детей с гемодинамически значимым ОАП [13].

Медикаментозное лечение ОАП основано на назначении лекарственных средств, подавляющих синтез простагландинов – одного из ведущих факторов, поддерживающих функционирование протока.

В российских согласительных документах, посвященных проблеме АП у глубоко недоношенных новорожденных детей, сформулированы общие рекомендации по назначению медикаментозной терапии в зависимости от гестационного возраста пациентов. При сроке гестации менее 28 недель проводят пресимптоматическую медикаментозную терапию (до появления клинической симптоматики) на ос-

новании эхокардиографических данных о гемодинамической значимости ОАП. У детей, рожденных в 28–32 недели, рекомендуется начать лечение при наличии клинических проявлений функционирования ОАП (легочное кровотечение; зависимость от респираторной поддержки, сохраняющаяся более 48 часов, или прогрессирующая дыхательная недостаточность; значительная артериальная гипотензия). При сроке гестации 32–34 недели назначение медикаментозной терапии ОАП может быть рассмотрено в индивидуальном порядке при наличии зависимости от респираторной терапии и прогрессировании гемодинамических нарушений [14].

К средствам, применяемым для консервативной терапии ОАП у глубоко недоношенных новорожденных, относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибирующие циклооксигеназу [14–15]. Наиболее известными из них являются ибупрофен и индометацин. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован только один препарат для медикаментозного закрытия гемодинамически значимого открытого АП – ибупрофен для внутривенного введения – «Педея». Преимуществом использования ибупрофена является то, что он не приводит к снижению мозгового кровообращения, не оказывает негативного влияния на кровоснабжение желудочно-кишечного тракта и почек [16].

Противопоказаниями для назначения НПВП являются: жизнеугрожающее инфекционное заболевание (сепсис), лечение которого не начато; активное кровотечение; нарушение коагуляции; внутрижелудочковые кровоизлияния II–IV степени; снижение диуреза менее 0,6 мл/кг/мин за последние 8 часов; уровень креатинина более 1,5 мг/дл (132 ммоль/л); тромбоцитопения менее $60 \times 10^9/\text{л}$; подозрение на некротизирующий энтероколит и другую хирургическую абдоминальную патологию; выраженная гипербилирубинемия, требующая заменного переливания крови. Абсолютное противопоказание – наличие ВПС, при которых функционирование АП является жизненно необходимым (атрезия легочной артерии, тетрада Фалло, коарктация аорты и др., а также персистирующая легочная гипертензия) [5,14]. НПВП могут быть назначены не ранее, чем через 24 часа после применения кортикостероидов.

При медикаментозном лечении гемодинамически значимого ОАП отечественные неонатологи руководствуются специальными протоколами. Курс терапии препаратом «Педея» состоит из 3-х внутривенных введений с интервалами в 24 часа. Доза рассчитывается с учетом массы тела новорожденно-го: 1-е введение – 10 мг/кг; 2-е и 3-е – 5 мг/кг.

При раннем применении (в первые 3–4 дня жизни) эффективность консервативной терапии у глубоко недоношенных детей доходит до 75–80%. Исключения составляют младенцы, родившиеся на сроке гестации менее 25 недель и имеющие массу тела до 750 г.

Через 48 часов после последнего введения препарата проводится повторное эхокардиографичес-

кое исследование и оценивается наличие и гемодинамическая значимость протока. При сохранении последней назначается второй курс внутривенного введения ибупрофена. В том случае, если через 48 ч после его окончания ОАП сохраняется, следует рассмотреть вопрос о хирургическом вмешательстве.

Контроль безопасности введения препарата должен предусматривать следующее. Ежедневно необходим контроль выделяемой мочи. При анурии или олигурии (менее 0,6 мл/кг/ч) очередную дозу не вводят до нормализации диуреза. Оценивают жидкостный баланс, массу тела, характер содержимого желудка. С помощью лабораторных методов определяют натрий, глюкозу, билирубин крови. После введения 1-й и 2-й доз проводится биохимическое исследование крови на содержание креатинина, прямого и непрямого билирубина, натрия и калия. Необходимы также клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов и общий анализ мочи.

В зарубежных источниках приводятся результаты использования с целью медикаментозного закрытия гемодинамически значимого ОАП индометацина, ибупрофена и парацетамола (ацетаминофена).

A.E. El-Mashad et al. (2017) проведено проспективное исследование по сравнению эффективности и побочных явлений этих трех препаратов. В работу были включены 300 пациентов с гемодинамически значимым ОАП, поступивших в отделение интенсивной терапии новорожденных, которые рандомизированы на три группы. Пациенты группы I (введение парацетамола) получали его из расчета 15 мг/кг/6 часов в виде внутривенной инфузии в течение 3 дней. Больным группы II (введение ибупрофена) препарат вводили в первые сутки в дозе 10 мг/кг внутривенно, на вторые и третьи – 5 мг/кг/сут. В группу III (назначение индометацина) вошли новорожденные, которым он назначался инфузионно трижды из расчета 0,2 мг/кг/12 часов. Программа обследования, кроме эхокардиографии, включала лабораторные тесты с анализом крови, оценкой функции почек, печени и газового состава крови. Все исследования проводились перед и через 3 дня после лечения. Существенной разницы между всеми группами в отношении эффективности закрытия ОАП не отмечено. Наблюдалось значительное повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови у детей, получивших ибупрофен и индометацин. У этих же пациентов зарегистрировано снижение количества тромбоцитов и объема выделенной мочи. Повышение уровня билирубина зафиксировано только в группе на фоне назначения ибупрофена. Значимых межгрупповых различий в уровне гемоглобина или ферментов печени не выявлено. Был сделан вывод о том, что парацетамол так же эффективен при консервативном закрытии протока, как индометацин и ибупрофен, но оказывает меньшее побочное действие в отношении функции почек, количества тромбоцитов и риска желудочно-кишечного кровотечения [17].

S. Mitra et al. (2018) проанализировали 68 рандомизированных клинических исследований,

включающих результаты наблюдения за 4802 младенцами с ОАП. Для лечения использовались индометацин, ибупрофен и парацетамол. Доля медикаментозного закрытия протока в среднем составила 67,4%. Показано, что пероральное применение высокой дозой ибупрофена характеризуется значительно большим числом случаев успешного лечения ОАП по сравнению со стандартной дозой, а также индометацином, вводимым внутривенно. Основываясь на статистике ранжирования, высокая доза перорального ибупрофена была признана лучшим фармакотерапевтическим вариантом для закрытия ОАП. Не было никакой существенной межгрупповой разницы в показателях смертности глубоко недоношенных новорожденных, частоте возникновения у них некротизирующего энтероколита или внутрижелудочковых кровоизлияний [18].

В работе J.M. Ferguson (2019) также сообщается о перспективности применения парацетамола у этой категории детей. Ибупрофен, вводимый внутривенно, обладает меньшей токсичностью, чем индометацин с сопоставимыми показателями закрытия. По мнению автора, хотя лечение ацетаминофеном является многообещающим, требуются дальнейшие исследования относительно долгосрочной безопасности, а также идеальной дозы и способа введения [7].

Группа американских авторов (O. Hochwald et al., 2018) провели одноцентровое, двойное слепое, рандомизированное контролируемое пилотное исследование по сравнению частоты закрытия гемодинамически значимого ОАП внутривенным введением ибупрофена с добавлением парацетамола (ацетаминофена) у недоношенных детей (основная группа, n = 12). В группе сравнения (n = 12) назначали ибупрофен + плацебо. Группы были сопоставимы по клинической характеристике и параметрам эхокардиографии. В результате успешное лечение зарегистрировано у 10 пациентов основной группы и только у 5 в группе сравнения. Никаких побочных эффектов, клинических или лабораторных, связанных с добавлением парацетамола, не зафиксировано [19].

Парацетамол входит в группу нестероидных противовоспалительных средств, угнетает активность простагландин-синтетазы. R.A. El-Farrash et al. (2019) было проведено интервенционное рандомизированное исследование, включающее 60 недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 34 недель, имевших гемодинамически значимый ОАП, которым потребовалась медикаментозная коррекция. Пероральный парацетамол был так же эффективен и безопасен для закрытия АП, как и ибупрофен [20].

J. Lu et al. (2019) осуществили ретроспективное исследование с участием 255 недоношенных новорожденных с массой тела до 1500 грамм и установили, что эффективность перорального применения ибупрофена была значимо выше, чем перорального парацетамола [21].

Большое значение имеет выявление факторов, влияющих на успех медикаментозного закрытия ОАП. Эффективность консервативного лечения напрямую зависит от сроков его начала. Медикаментозное закрытие протока целесообразно проводить в раннем неонатальном периоде. Но даже при своевременном начале лечения не всегда удается добиться эффекта. По данным ряда исследований, безуспешности терапии НПВП способствует снижение эритроцитов, гемоглобина и количества тромбоцитов [22]. Причиной этого, по мнению А.В. Дружбы и соавт. (2018), является уменьшение транспорта кислорода к тканям, что необходимо для функционального закрытия протока с последующей его облитерацией [23].

По данным О.А. Савченко и Л.А. Кривцовой (2013), О.А. Савченко и др. (2016), факторами, влияющими на успех медикаментозной терапии, являются: уровень систолического и диастолического артериального давления на вторые сутки жизни; диаметр протока; масса тела при рождении; данные эхокардиографии (показатель отношения левого предсердия к корню аорты, максимальная скорость тока крови по ОАП) [24–25].

Медикаментозная терапия с использованием раствора ибупрофена для внутривенного введения имеет ряд побочных эффектов и осложнений. Наиболее частыми из них являются: нарушения свертывания крови, приводящие к кровотечениям; уменьшение объемов образующейся мочи с задержкой жидкости; тромбоцитопения; нейтропения; внутрижелудочковые кровоизлияния; перивентрикулярная лейкомаляция; бронхолегочная дисплазия; гематурия; некротизирующий энтероколит; легочное и желудочно-кишечное кровотечение [14, 22].

Альтернативной консервативной тактике лечения ОАП у глубоко недоношенных новорожденных служит хирургическая коррекция протока, имеющая свои показания и противопоказания (табл. 1).

Таблица 1

Показания и противопоказания к хирургической коррекции гемодинамически значимого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных

Показания	Противопоказания
Наличие гемодинамической значимости АП, подтвержденной на ЭхоКГ. Зависимость от ИВЛ. Неэффективность двух курсов медикаментозной терапии. Наличие противопоказаний к медикаментозной терапии. Гестационный возраст < 25 недель (относительное показание, вопрос об операции решается коллегиально).	Нестабильная центральная гемодинамика, некорригированная артериальная гипотензия, шок. Наличие нарушений гемостаза. ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции; тяжелые метаболические нарушения. Тяжелый инфекционный процесс с полиорганной недостаточностью. Напряженный пневмоторакс.

Рабочей группой Российского общества неонатологов и Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины опубликован клинический протокол «Открытый артериальный проток у недоношенных детей». В нем изложены основные вопросы медицинского сопровождения этой категории пациентов при осуществлении хирургической коррекции ОАП [26].

При решении вопроса о назначении консервативной терапии важным является определение пациентов, у которых ОАП будет сохранять свою гемодинамическую значимость после 48–72 часов после рождения. Ряд исследований посвящено поиску факторов риска и прогнозированию длительной персистенции ОАП, в том числе и успешности его закрытия с применением НПВП [24–25, 27–30].

Заключение

Таким образом, лечение открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных является актуальной проблемой неонатологии. Существуют различные подходы к консервативной терапии указанной патологии, что требует дальнейших исследований для оптимизации медицинского сопровождения этой категории пациентов.

Литература/References

1. Бокерия, Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца / Е.Л. Бокерия. – Текст: непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – № 3. – С. 5–10.
2. Бокерия, Е.Л. Perinatal'naja kardiologija: nastojashhee i budushhee. Chast' I: vrozhdennye poroki serdca / E.L. Bokerija. – Tekst: neposredstvennyj // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2019. – № 3. – S. 5–10.
3. Скрининг сатурации крови кислородом как метод выявления врожденных пороков сердца у новорожденных: современные подходы, проблемы, мнения / А.Л. Карпова, Е.Л. Бокерия, Т.Н. Николаева [и др.]. – Текст: непосредственный // Детские болезни сердца и сосудов. – 2015. – № 4. – С. 29–37.
4. Скрининг сатурации крови кислородом как метод выявления врожденных пороков сердца у новорожденных: современные подходы, проблемы, мнения / А.Л. Карпова, Е.Л. Бокерия, Т.Н. Николаева [и др.]. – Текст: непосредственный // Детские болезни сердца и сосудов. – 2015. – № 4. – С. 29–37.
5. Скрининговые технологии выявления врожденных пороков сердца у новорожденных / А.Л. Карпова, Е.Л. Бокерия, Т.Н. Николаева [и др.]. – Текст: непосредственный // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2. – С. 40–49.
6. Скрининговые технологии выявления врожденных пороков сердца у новорожденных / А.Л. Карпова, Е.Л. Бокерия, Т.Н. Николаева [и др.]. – Текст: непосредственный // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2. – С. 40–49.
7. Пульсоксиметрия как метод раннего неонатального скрининга на наличие критических пороков сердца у детей / А.Л. Карпова, Е.М. Спивак, А.Н. Пыханцева [и др.]. – Текст: непосредственный // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 4. – С. 68–72.
8. Пульсоксиметрия как метод раннего неонатального скрининга на наличие критических пороков сердца у детей /

- A.L. Karpova, E.M. Spivak, A.N. Pyhanceva [i dr.]. – *Tekst: neposredstvennyj // Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie.* – 2015. – № 4. – S. 68–72.
5. Володин, Н.Н. Неонатология: клинические рекомендации / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярева, Д.С. Крючко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 342 с. – Текст: непосредственный.
- Volodin, N.N. Neonatologija: klinicheskie rekomendacii / N.N. Volodin, D.N. Degtjareva, D.S. Krjuchko. – M.: GJeOTAR-Media, 2019. – 342 s. – *Tekst: neposredstvennyj.*
6. Алекси-Месхишвили, В.В. Хирургическое лечение открытого артериального протока у недоношенных детей / В.В. Алекси-Месхишвили, Ю.А. Козлов. – Текст: непосредственный // *Детская хирургия.* – 2018. – № 3. – С. 148–154.
- Aleksi-Meshishvili, V.V. Hirurgicheskoe lechenie otkrytogo arterial'nogo protoka u nedonoshennyh detej / V.V. Aleksi-Meshishvili, Ju.A. Kozlov. – *Tekst: neposredstvennyj // Detskaja hirurgija.* – 2018. – № 3. – S. 148–154.
7. Ferguson, J.M. Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure / J.M. Ferguson. – *Text: visual // Congenit Heart Dis.* – 2019. – Vol. 14. – P. 52–56.
8. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants / B.N. Su, H.Y. Lin, H.Y. Chinua [et al.]. – *Text: visual // Pediatrics and Neonatology.* – 2020. – Vol. 61. – № 2. – P. 133–141.
9. Patent ductus arteriosus treatment trends and associated morbidities in neonates / J. Park, S.J. Yoon, J. Han [et al.]. – *Text: electronic // Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11. – P. 10689. – doi: 10.1038/s41598-021-89868-z.
10. Спивак, Е.М. Центральная гемодинамика при открытом артериальном протоке у недоношенных новорожденных / Е.М. Спивак, А.М. Klimachev, I.V. Majden. – Текст: непосредственный // *Ярославский педагогический вестник.* – 2013. – № 1. – С. 127–130.
- Spivak, E.M. Central'naja gemodinamika pri otkrytom arterial'nom protoke u nedonoshennyh novorozhdennyh / E.M. Spivak, A.M. Klimachev, I.V. Majden. – *Tekst: neposredstvennyj // Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik.* – 2013. – № 1. – S. 127–130.
11. Спивак, Е.М. Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных детей / Е.М. Спивак, Т.Н. Николаева, А.М. Klimachev. – Текст: непосредственный // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2016. – № 1. – С. 51–55.
- Spivak, E.M. Osobennosti klinicheskikh projavlenij otkrytogo arterial'nogo protoka u glubokonedonoshennyh novorozhdennyh detej / E.M. Spivak, T.N. Nikolaeva, A.M. Klimachev. – *Tekst: neposredstvennyj // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* – 2016. – № 1. – S. 51–55.
12. Effect of patent ductus arteriosus on the heart in preterm infants / R. Philip, J.A. Towbin, S. Sathanandam [et al.]. – *Text: visual // Congenit Heart Dis.* – 2019. – Vol. 14. – P. 33–36.
13. Mandatory closure versus nonintervention for patent ductus arteriosus in very preterm infants // S.I. Sung, Y.S. Chang, J.Y. Chun [et al.] // *J. Pediatr.* – 2016. – Vol. 177. – P. 66–71.
14. Открытый артериальный проток у недоношенных детей / Д.Н. Дегтярев, О.В. Ионов, Д.С. Крючко [и др.]. – Текст: непосредственный // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2015. – № 1. – С. 70–76.
- Otkrytyj arterial'nyj protok u nedonoshennyh detej / D.N. Degtjarev, O.V. Ionov, D.S. Krjuchko [i dr.]. – *Tekst: neposredstvennyj // Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie.* – 2015. – № 1. – S. 70–76.
15. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных: современное представление о давней проблеме / Н.А. Герасимов, А.Н. Шibaев, Т.Ю. Лебедева [и др.]. – Текст: непосредственный // *Астраханский медицинский журнал.* – 2019. – № 4. – С. 6–17.
- Otkrytyj arterial'nyj protok u nedonoshennyh novorozhdennyh: sovremennoe predstavlenie o davnej probleme / N.A. Gerasimov, A.N. Shibaev, T.Ju. Lebedeva [i dr.]. – *Tekst: neposredstvennyj // Astrahanskij medicinskij zhurnal.* – 2019. – № 4. – S. 6–17.
16. Бокерия, Е.Л. Открытый артериальный проток – «добро и зло в одном сосуде» (обзор литературы) / Е.Л. Бокерия, Е.А. Дегтярева. – Текст: непосредственный // *Вестник РУДН.* – 2017. – № 2. – С. 163–170.
- Bokerija, E.L. Otkrytyj arterial'nyj protok – «dobro i zlo v odnom sosude» (obzor literatury) / E.L. Bokerija, E.A. Degtjareva. – *Tekst: neposredstvennyj // Vestnik RUDN.* – 2017. – № 2. – S. 163–170.
17. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates / A.E. El-Mashad, H. El-Mahdy, D. El-Amrousy, M. Elgendy M. – *Text: visual // Eur. J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 176. – P. 233–240.
18. Mitra, S. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. A systematic review and meta-analysis / S. Mitra, I.D. Florez, M.E. Tamayo. – *Text: visual // JAMA.* – 2018. – Vol. 319. – P. 1221–1238.
19. Adding paracetamol to Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study / O. Hochwald, G. Mainzer, L. Borenstein-Levin [et al.]. – *Text: visual // Am. J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 35. – P. 1319–1325.
20. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial / R.A. El-Farrash, M.S. El-Shimy, A.S. El-Sakka [et al.]. – *Text: visual // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – Vol. 21. – № 32. – P. 3647–3654.
21. Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants / J. Lu, Q. Li, Z. Lin Z. [et al.]. – *Text: electronic // Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 31 (98). – P. e16689. – doi: 10.1097/MD.00000000000016689.
22. Mature and immature platelets during the first week after birth and incidence of patent ductus arteriosus / H. Salmon, B. Metzger, P. Koehne [et al.]. – *Text: visual // Cardiol Young.* – 2020. – Vol. 30. – P. 769–773.
23. Влияние уровня гемоглобина и гематокрита на успех медикаментозного закрытия артериального протока у недоношенных новорожденных / А.В. Дружба, А.В. Мостовой, А.Л. Карпова, С.А. Иевков. – Текст: непосредственный // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2018. – Т. 4. – № 6. – С. 9–13.
- Vlijanie urovnja gemoglobina i gematokrita na uspeh medikamentoznogo zakrytija arterial'nogo protoka u nedonoshennyh novorozhdennyh / A.V. Druzhiba, A.V. Mostovoj, A.L. Karpova, S.A. Ievkov. – *Tekst: neposredstvennyj // Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie.* – 2018. – T. 4. – № 6. – S. 9–13.
24. Савченко, О.А. Оценка факторов закрытия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на фоне медикаментозного лечения препаратом педиа / О.А. Савченко, Л.А. Кривцова. – Текст: непосредственный // *Сибирский медицинский журнал.* – 2013. – Т. 28. – № 4. – С. 59–63.
- Savchenko, O.A. Ocenka faktorov zakrytija gemodinamicheski znachimogo funkcionirujushhego arterial'nogo protoka u novorozhdennyh s ochen' nizkoj i jekstremal'no nizkoj massoj tela na fone medikamentoznogo lechenija preparatom pedea / O.A. Savchenko, L.A. Krivcova. –

Tekst: neposredstvennyj // Sibirskij medicinskij zhurnal. – 2013. – Т. 28. – № 4. – S. 59–63.

25. *Савченко, О.А.* Функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных: гемодинамические предикторы успеха медикаментозного закрытия / О.А. Савченко, Л.А. Кривцова, Е.Б. Павлинова. – Текст: непосредственный // Детские болезни сердца и сосудов. – 2016. – Т. 13. – № 3. – С. 133–139.

Savchenko, O.A. Funkcionirujushhij arterial'nyj protok u nedonoshennyh novorozhdennyh: gemodinamicheskie prediktory uspeha medikamentoznogo zakrytija / O.A. Savchenko, L.A. Krivcova, E.B. Pavlinova. – Tekst: neposredstvennyj // Detskie bolezni serdca i sosudov. – 2016. – Т. 13. – № 3. – С. 133–139.

26. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных / А.А. Буров, Д.Н. Дегтярев, О.В. Ионов [и др.]. – Текст: непосредственный // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 4. – С. 120–128.

Открытыj arterial'nyj protok u nedonoshennyh novorozhdennyh / A.A. Burov, D.N. Degtjarev, O.V. Ionov [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie. – 2016. – № 4. – С. 120–128.

27. Клиническая и гемодинамическая характеристика открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных детей / Е.М. Спивак, А.Л. Карпова, А.М. Климачев, Н.Н. Кондакова. – Текст: непосредственный // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – № 6. – С. 16–19.

Klinicheskaja i gemodinamicheskaja harakteristika otkrytogo arterial'nogo protoka u glubokonedonoshennyh novorozhdennyh detej / E.M. Spivak, A.L. Karpova, A.M. Klimachev, N.N. Kondakova. – Tekst: neposredstvennyj // Voprosy prakticheskoj pediatrii. – 2013. – № 6. – С. 16–19.

28. *Климачева, О.В.* Способ постнатального прогнозирования персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных детей / О.В. Климачева, А.М. Климачев, Е.М. Спивак //

Патент на изобретение RU 2556793 C1, 20.07.2015. Заявка № 2014122123/14 от 30.05.2014.

Klimacheva, O.V. Sposob postnatal'nogo prognozirovanija persistencii gemodinamicheski znachimogo otkrytogo arterial'nogo protoka u nedonoshennyh detej / O.V. Klimacheva, A.M. Klimachev, E.M. Spivak // Patent na izobrenenie RU 2556793 C1, 20.07.2015. Zajavka № 2014122123/14 ot 30.05.2014.

29. Клинические особенности различных вариантов открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных детей / А.М. Климачев, Е.М. Спивак, А.Н. Богачева [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 3. – С. 150.

Klinicheskie osobennosti razlichnyh variantov otkrytogo arterial'nogo protoka u glubokonedonoshennyh novorozhdennyh detej / A.M. Klimachev, E.M. Spivak, A.N. Bogacheva [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2016. – Т. 61. – № 3. – С. 150.

30. *Климачев, А.М.* Клинические особенности глубоко недоношенных новорожденных при различных вариантах открытого артериального протока // А.М. Климачев, Е.М. Спивак. – Текст: непосредственный // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – № 2. – С. 85–88.

Klimachev, A.M. Klinicheskie osobennosti glubokonedonoshennyh novorozhdennyh pri razlichnyh variantah otkrytogo arterial'nogo protoka // A.M. Klimachev, E.M. Spivak. – Tekst: neposredstvennyj // Smolenskij medicinskij al'manah. – 2020. – № 2. – С. 85–88.

Николаева Татьяна Никитична (контактное лицо) – д. м. н., профессор кафедры педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач РФ; 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; Тел. + 7 (4852) 30-56-41; e-mail: tnn40@mail.ru.