

Получена: 17 Декабря 2023 / Принята: 29 Марта 2024 / Опубликовано online: 30 Апреля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.2.020

УДК 612.13:616-053.32

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЙ ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ботагоз С. Омаргазина¹, <https://orcid.org/0000-0001-7157-5782>

Тамара К. Чувакова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>

Бектурган Т. Карин¹, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>

Куляш К. Джаксалыкова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>

Зайтуна Г. Хамидуллина¹, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

¹ НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Гемодинамически значимый открытый артериальный (ГДЗОАП) проток является самым распространённым заболеванием со стороны сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных, и остается часто обсуждаемой проблематикой в неонатологии. По сей день отсутствует четкость в определении гемодинамической значимости открытого артериального протока и нет единого мнения по этому поводу. Это объясняет отсутствие четких алгоритмов и определенности в тактике ведения ГДЗОАП у недоношенных новорожденных по всему миру. Также отсутствуют четкие алгоритмы относительно лечения, подбора препаратов, доз, путей и кратности введения лекарств. Это приводит часто к субъективности в терапии ГДЗОАП, задержки начала лечения, неудачным попыткам в лечении по закрытию протока.

Цель исследования. Обзор данных о современных и актуальных исследованиях по ведению и лечению открытого артериального протока у недоношенных новорожденных путем проведения обзора литературы.

Стратегия поиска. Был проведен поиск публикаций из открытого доступа, с использованием баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Scopus, Web of Science. Проанализирован ряд оригинальных статей и обзоров по теме исследования за последние 5 лет, это период 2018-2023 года, но также были включены работы, опубликованные ранее 2018 года, так как они имеют информацию по исследуемой теме и основы патогенеза, патофизиологии исследуемой патологии, классические рутинные подходы в лечении и диагностике у недоношенных новорожденных. Были использованы ключевые слова: гемодинамически значимый открытый артериальный проток, эхокардиография, недоношенные новорожденные. В результате поиска нами было изучено 116 публикаций, в данный обзор вошли 82 публикации.

Результаты. В мире нет единого мнения по его определению ГДЗОАП и тактике ведения. С одной стороны качественное и количественное определение гемодинамической значимости ОАП на основании клинических признаков, эхокардиографических параметров, с другой стороны определение четких показаний для начала лечения на основании переменных параметров определения ГДЗОАП, с третьей стороны определение прогноза, когда ОАП скорее всего окажет неблагоприятный гемодинамический эффект, с целью определения категории пациентов, подверженных высокому риску серьезных осложнений.

Эхокардиография (ЭхоКГ) является «золотым стандартом» в определении наличия ОАП и его гемодинамической значимости. Существует эхокардиографические показатели, позволяющие определить гемодинамическую значимость открытого артериального протока.

Разработаны различные системы оценки, объединяющих факторы риска, клинические данные и эхокардиографические измерения, они были разработаны, чтобы помочь клиницисту определить ГЗОАП и спрогнозировать исходы. Несмотря на то, что эхокардиографические и клинические параметры немало исследованы, взаимосвязь ОАП с различными осложнениями и исходами требует дальнейших исследований.

Выводы. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы помочь определить наилучшую клиническую стратегию в лечении гемодинамически значимого протока с максимальной безопасностью и эффективностью для новорожденных пациентов.

Имеет важное значение помимо клинической оценки, грамотное эхокардиографическое исследование сердца для правильной диагностики ОАП и определения его гемодинамической значимости, особенно важна и доплерографическая оценка показателей органного кровотока для оценки нарушений перфузии.

Любые виды лечения, как медикаментозная терапия, так и хирургическое вмешательство, несовершенны, и имеет свои недостатки и риски, о которых важно помнить и принимать взвешанные решения при выборе клинической тактики относительно новорожденного ребенка.

Ключевые слова: гемодинамически значимый открытый артериальный проток, эхокардиография, недоношенные новорожденные.

Abstract

**HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT PATENT DUCT ARTERIOSUS
IN PREMATURE NEWBORN CHILDREN.
LITERATURE REVIEW****Botagoz S. Omargazina**¹, <https://orcid.org/0000-0001-7157-5782>**Tamara K. Chuvakova**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>**Bekturgan T. Karin**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>**Kulyash K. Jaxalykova**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>**Zaituna G. Khamidullina**¹, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>¹ NJSC "Astana Medical University", Astana, the Republic of Kazakhstan.

Introduction. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA) is the most common cardiovascular disease in premature newborns, and remains a frequently discussed issue in neonatology. To this day, there is no clarity in determining the hemodynamic significance of the patent ductus arteriosus, and to this day there is no consensus on this matter. This explains the lack of clear algorithms and certainty in the management of PDA in premature newborns around the world. There are also no clear algorithms regarding treatment, selection of drugs, doses, routes and frequency of drug administration. This often leads to subjectivity in therapy, delays in the start of treatment, and unsuccessful attempts at treatment to close the duct.

Purpose of the study. To review current and relevant research on the management and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants through a literature review.

Search strategy. A search for open access publications was conducted using databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Scopus, Web of Science. A number of original articles and reviews on the research topic over the past 5 years were analyzed, this is the period 2018-2023, but works published earlier than 2018 were also included, since they have information on the topic under study and the basics of the pathogenesis and pathophysiology of the nasology under study, classical routine approaches to treatment and diagnosis in premature newborns. Key words used: hemodynamically significant patent ductus arteriosus, echocardiography, preterm neonates. As a result of the search, we examined 116 publications, and this review included 82 publications.

Results. In the world on its definition of PDA and management tactics. On the one hand, the qualitative and quantitative determination of the hemodynamic significance of a PDA based on clinical signs, echocardiographic parameters, on the other hand, the determination of clear indications for starting treatment based on the variable parameters for determining the PDA, on the third hand, the determination of the prognosis when a PDA is most likely to have an adverse hemodynamic effect, with the purpose of identifying the category of patients at high risk of serious complications.

Echocardiography (EchoCG) is the "gold standard" in determining the presence of a PDA and its hemodynamic significance. There are echocardiographic indicators that allow one to determine the hemodynamic significance of a patent ductus arteriosus.

Various scoring systems have been developed that integrate risk factors, clinical data, and echocardiographic measurements and have been developed to help the clinician identify PDA and predict outcomes. Although echocardiographic and clinical parameters have been extensively studied, the relationship of PDA with various complications and outcomes requires further research.

Conclusions. Further research is needed to help determine the best clinical strategy to treat hemodynamically significant ductus with maximum safety and effectiveness in neonatal patients. Research is still ongoing to determine the criteria for the hemodynamic significance of patent ductus arteriosus, and treatment issues are also being actively studied.

In addition to clinical assessment, a competent echocardiographic examination of the heart is important for the correct diagnosis of PDA and determination of its hemodynamic significance; Doppler assessment of organ blood flow parameters is especially important for assessing perfusion disorders.

Any type of treatment, both drug therapy and surgical intervention, is imperfect and has its own disadvantages and risks, which are important to remember and make informed decisions when choosing clinical tactics for a newborn patient.

Key words: *hemodynamically significant patent ductus arteriosus, echocardiography, premature newborns.*

Түйіндеме

**ШАЛА ТУЫЛҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДЕГІ ГЕМОДИНАМИКАЛЫҚ
МАҢЫЗДЫ ПАТЕНТТЕЛГЕН АРТЕРИЯЛЫҚ ТҮТІК.
ӘДЕБИ ШОЛУ****Ботагөз С. Омарғазина**¹, <https://orcid.org/0000-0001-7157-5782>**Тамара Қ. Чувакова**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>

Бектурган Т. Қарин ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>

Күләш Қ. Джаксалыкова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>

Зайтуна Ғ. Хамидуллина¹, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

¹ «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

Кіріспе. Гемодинамикалық маңызды патенттелген артериялық түтік шала туылған нәрестелердегі ең жиі кездесетін жүрек-қан тамырлары ауруы болып табылады және неонатологияда жиі талқыланатын мәселе болып қала береді. Осы уақытқа дейін ашық түтіктің гемодинамикалық маңыздылығын анықтауда нақтылық жоқ және осы күнге дейін бұл мәселе бойынша консенсус жоқ. Бұл бүкіл әлем бойынша шала туылған нәрестелерде артериялық ашық түтіктің басқаруында нақты алгоритмдер мен сенімділіктің жоқтығын түсіндіреді. Сондай-ақ емдеуге, препараттарды таңдауға, дозаларға, препараттарды енгізу жолдары мен жиілігіне қатысты нақты алгоритмдер жоқ. Бұл көбінесе терапиясының субъективтілігіне, емдеуді бастаудың кешігуіне және түтіктерді жабу үшін емдеудің сәтсіз әрекеттеріне әкеледі.

Зерттеу мақсаты. Әдебиеттерді шолу арқылы шала туылған нәрестелердегі патенттік артериозды басқару және емдеу бойынша ағымдағы және тиісті зерттеулерді шолу.

Іздеу стратегиясы. Ашық қолжетімді жарияланымдарды іздеу ғылыми басылымдардың деректер қорын және мамандандырылған іздеу жүйелерін пайдалана отырып жүргізілді: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Scopus, Web of Science. Соңғы 5 жылдағы зерттеу тақырыбы бойынша бірқатар түпнұсқа мақалалар мен шолулар талданды, бұл 2018-2023 жылдар аралығы, бірақ 2018 жылдан бұрын жарияланған жұмыстар да қамтылды, өйткені оларда зерттелетін тақырып және зерттеу негіздері туралы ақпарат бар, зерттелетін назологияның патогенезі мен патофизиологиясы, шала туылған нәрестелерді емдеу мен диагностикалаудың классикалық жоспарлы тәсілдері. Қолданылатын негізгі сөздер: гемодинамикалық маңызды патенттелген артериялық түтік, эхокардиография, шала туылған нәрестелер. Іздестіру нәтижесінде біз 116 басылымға сараптама жасадық, бұл шолуға 82 басылым кірді.

Нәтижелер. Гемодинамикалық маңызды патенттелген артериялық түтіктің диагностикасы мен емдеуінің маңыздылығы мен маңызы туралы жалпы түсінікке қарамастан, оны анықтау және басқару тактикасы туралы бүкіл әлемде әлі күнге дейін консенсус жоқ. Бір жағынан, клиникалық белгілерге, эхокардиографиялық көрсеткіштерге негізделген ашық түтіктің гемодинамикалық маңыздылығын сапалық және сандық анықтау, екінші жағынан, гемодинамикалық маңызды патенттелген артериялық түтік анықтауға арналған ауыспалы параметрлерге негізделген емдеуді бастауға нақты көрсеткіштерді анықтау, үшінші жағынан, ауыр асқынулардың жоғары қаупі бар науқастар санатын анықтау мақсатында ашық түтіктің қолайсыз гемодинамикалық әсер ету ықтималдығы жоғары болған кезде болжамды анықтау.

Эхокардиография (ЭхоКГ) ашық түтіктің болуын және оның гемодинамикалық маңыздылығын анықтауда «алтын стандарт» болып табылады. Ашық түтіктің гемодинамикалық маңыздылығын анықтауға мүмкіндік беретін эхокардиографиялық көрсеткіштер бар.

Тәуекел факторларын, клиникалық деректерді және эхокардиографиялық өлшемдерді біріктіретін әртүрлі баллдық жүйелер әзірленді және дәрігерге ашық түтігің анықтауға және нәтижелерді болжауға көмектесу үшін әзірленді. Эхокардиографиялық және клиникалық параметрлер жан-жақты зерттелгенімен, ашық түтіктің әртүрлі асқынулармен және нәтижелермен байланысы қосымша зерттеулерді қажет етеді.

Қорытындылар. Жаңа туған нәрестелердегі ең жоғары қауіпсіздік пен тиімділікпен гемодинамикалық маңызды түтіктерді емдеудің ең жақсы клиникалық стратегиясын анықтауға көмектесу үшін қосымша зерттеулер қажет. Ашық түтіктің гемодинамикалық маңыздылығының критерийлерін анықтау бойынша зерттеулер әлі де жалғасуда, емдеу мәселелері де белсенді түрде зерттелуде.

Клиникалық бағалаудан басқа, жүректің сауатты эхокардиографиялық зерттеуі ашық түтіктің дұрыс диагностикасы және оның гемодинамикалық маңыздылығын анықтау үшін маңызды; органның қан ағымының параметрлерін доплерографиялық бағалау перфузиялық бұзылыстарды бағалау үшін әсіресе маңызды.

Емдеудің кез келген түрі, дәрілік терапия да, хирургиялық араласу да жетілмеген және жаңа туылған науқасқа клиникалық тактиканы таңдаған кезде есте сақтау және негізделген шешім қабылдау маңызды болатын өзінің кемшіліктері мен тәуекелдері бар.

Түйінді сөздер: гемодинамикалық маңызды ашық артерия түтігі, эхокардиография, шала туылған нәрестелер.

Для цитирования:

Омаргазина Б.С., Чувакова Т.К., Карин Б.Т., Джаксалыкова К.К., Хамидуллина З.Г. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных детей. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (2). С. 171-183. doi 10.34689/SH.2024.26.2.020

Omargazina B.S., Chuvakova T.K., Karin B.T., Jaxalykova K.K., Khamidullina Z.G. Hemodynamically significant patent duct arterius in premature newborn children. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (2), pp. 171-183. doi 10.34689/SH.2024.26.2.020

Омаргазина Б.С., Чувакова Т.Қ., Қарин Б.Т., Джаксалыкова К.К., Хамидуллина З.Ғ. Шала туылған нәрестелердегі гемодинамикалық маңызды патенттелген артериялық түтік. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (2). Б. 171-183. doi 10.34689/SH.2024.26.2.020

Введение

Гемодинамически значимый открытый артериальный (ГДЗОАП) проток является самым распространённым заболеванием со стороны сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных. Открытый артериальный проток остается часто обсуждаемой проблематикой в неонатологии. Отсутствует и четкость в определении гемодинамической значимости открытого артериального протока и по сей день нет единого мнения по этому поводу. Это объясняет отсутствие четких алгоритмов и тактики ведения ГДЗОАП у недоношенных новорожденных по всему миру. Также отсутствуют четкие алгоритмы относительно лечения, сроков начала терапии, подбора препаратов, доз, путей введения лекарств. Это приводит часто к субъективности в терапии ГДЗОАП и неудачным попыткам в лечении по закрытию протока.

Цель исследования. Обзор данных о современных и актуальных исследованиях по определению, тактике ведения и лечению открытого артериального протока у недоношенных новорожденных путем проведения обзора литературы.

Стратегия поиска. Был проведен поиск публикаций из открытого доступа, с использованием баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Scopus, Web of Science. Проанализирован ряд оригинальных статей и обзоров по теме исследования за последние 5 лет, это период 2018-2023 года, но также были включены работы, опубликованные ранее 2018 года, так как они имеют информацию по исследуемой теме и основы патогенеза и патофизиологии исследуемой нозологии, классические рутинные подходы в лечении и диагностике у недоношенных новорожденных. Были использованы ключевые слова: гемодинамически значимый открытый артериальный проток, гемодинамика, недоношенные новорожденные.

Критерии включения: Публикации за период 5 лет (2018-2023 гг), на английском и русском языках, категория пациентов – недоношенные новорожденные со сроком гестации менее 37 недель, вид статей - рандомизированные клинические исследования, метаанализ, систематический обзор, обзорные статьи. **Критерии исключения:** мнения экспертов в виде коротких сообщений, повторно встречающиеся публикации, публикации с неясными выводами. В результате поиска нами было изучено 116 публикаций, в данный обзор вошли 82 публикации.

Результаты.

Спонтанное закрытие открытого артериального протока (ОАП) после рождения.

Артериальный проток – крупный кровеносный сосуд, соединяющий две крупные артерии, отходящие от сердца (аорта и легочная артерия), и играет важнейшую роль в кровообращении плода. Сразу после рождения с первым вдохом и отделением от плаценты матери наступает функциональное закрытие протока, что, как правило, длится примерно 24-72 часа. У недоношенных новорожденных часто закрытие протока задерживается и приводит к тому, что он остается персистирующим

первые несколько дней или недель. Спонтанное закрытие обратно пропорционально сроку гестации, соответственно, чем меньше срок гестации, тем более высок риск длительного функционирования и задержки закрытия открытого артериального протока. Так у детей со сроком гестации 30 недель и более закрытие ОАП в первые 3-4 дня происходит в 90% случаев, а в первую неделю жизни в 98% случаев. Наоборот у младенцев со сроком гестации 24 недели и менее спонтанное закрытие может произойти 8-13% случаев в первую неделю жизни [1,8,61].

У здорового доношенного новорожденного ребенка закрытие протока происходит за счет увеличения концентрации кислорода в крови сразу после появления на свет, влияния вазодилатирующих медиаторов, таких как аденозин, оксид азота, простагландины, также под действием вазоконстрикторных факторов (эндотелин-1, катехоламины, контрактильные простагоиды), ионных каналов, потока кальция, тромбоцитов, также имеет роль морфологическая зрелость и благоприятная генетическая предрасположенность. У недоношенных новорожденных детей часто происходит задержка закрытия ОАП в результате как структурной незрелости, так и несовершенства констрикторных механизмов. В свою очередь, персистирующий открытый артериальный проток у недоношенных детей может привести к различным клиническим осложнениям. Снижение сопротивления легочных сосудов после рождения, особенно у крайне незрелых новорожденных, увеличивает сброс крови слева направо через проток, в результате чего легочный кровоток усиливается, что способствует развитию интерстициального отека легких и объемной нагрузке на левые отделы сердца, помимо этого наблюдается системная гипоперфузия, вызывая нарушения кровоснабжения в жизненно важных органах. Потенциальные последствия от влияния гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГДЗОАП) включают длительную вентиляцию легких, реализацию бронхолегочной дисплазии, некротизирующего энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции, церебрального паралича, поражение почечной функции, в целом ГДЗОАП оказывает неблагоприятное влияние на органное кровообращение и повышает риск летального исхода у ребенка. Известно, что частота встречаемости персистирующего ОАП в раннем неонатальном периоде составляет более чем у 50% недоношенных младенцев со сроком гестации 28 недель и менее [18,32,63].

Механизмы, лежащие в основе постнатального закрытия ОАП.

Артериальный проток плода имеет собственный тонус и для поддержания его функционирования необходимо действие расширяющих факторов (оксид азота, простагландин E2, аденозин, предсердный натрийуретический пептид, монооксид углерода и калиевые каналы). При рождении закрытие протока происходит за счет функционального закрытия и анатомического ремоделирования, в результате чего образуется артериальная связка. Закрытие артериального протока происходит, когда начинает снижаться легочное сосудистое сопротивление (ПСС), а системное

сосудистое сопротивление увеличивается, содержание циркулирующего простагландина E (PGE) снижается, а дыхание способствует резкому повышению кислорода артериального давления в крови. Полное закрытие достигается за счет сочетания физиологических, молекулярных и структурных факторов [19,20].

Механизмы и факторы, лежащие в основе функционирования персистирующего артериального протока у недоношенных детей.

Очень часто спонтанное закрытие ОАП происходит реже у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 28 недель беременности. Период времени, необходимый для достижения закрытия протока обратно пропорционален гестационному возрасту. Функционирование артериального протока у недоношенных детей является результатом генерализованной незрелости гладких мышц сосудов и биохимических механизмов восприятия кислорода сосудистой стенкой. В действительности, структура сосудов недоношенных детей кардинально отличается от таковой у зрелых доношенных детей. Также отсутствие или зачаточное формирование интимальной подушки сосудистой стенки артериального протока у недоношенных связывают с невозможностью закрытия. Аналогично, незрелые сосуды имеют меньше клеточных слоев сократительной гладкой мускулатуры и лишены интимы. Это может иметь решающее значение для закрытия протока. Также действие ряда внешних факторов создают более сложные условия для закрытия артериального протока у недоношенного ребенка [32].

Эхокардиографические исследования показывают, что у недоношенных новорожденных, имевших проток с двунаправленным шунтом, либо шунтированием крови справа налево и кровоток через проток с низкой скоростью, проток оставался персистирующим и более того резистентным к фармакологической терапии. Кроме того, имеются исследования роли тромбоцитов в закрытии протока, которые дали противоречивые и неоднозначные результаты. В некоторых случаях низкое количество тромбоцитов ассоциируют с затруднением спонтанного или фармакологического закрытия ОАП, что было выявлено у глубоко недоношенных младенцев. Однако переливание тромбоцитов не позволило ускорить процесс закрытия протока. В других исследованиях утверждалось, что не количество, а функция тромбоцитов является ключевым регулятором закрытия ОАП [22,31,36,42,62,64].

Клинические осложнения в результате влияния гемодинамически значимого персистирующего открытого артериального протока.

Протоковый шунт слева направо становится причиной увеличения легочного кровотока, вызывая тем самым «синдром обкрадывания», путем снижения системного кровотока и, таким образом, оказывает неблагоприятные воздействие на организм недоношенного ребенка, вызывая нарушения кровоснабжения всех органов и систем.

Легочные осложнения и хронические заболевания легких.

Патологические эффекты избыточного лево-правого протокового шунтирования приводят к увеличению

легочной жидкости, снижению легочной растяжимости и нарушению оксигенации, способствуя тем самым повышенной потребности в дыхательной поддержке и механической вентиляции, способствуя повреждению легких. В результате ОАП представляет риск развития отека легких, вследствие избыточной легочной циркуляции, перераспределения гидравлического давления на выходе, с развитием левосторонней сердечной дисфункции и легочной гипертензии. Более поздние серьезные сердечно-легочные осложнения от ГДЗОАП включают объемную перегрузку левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ), приводящие к дилатации левого предсердия и левого желудочка. Изначальная гипердинамическая систолическая функция далее переходит в снижение функции левого желудочка. У 10% недоношенных новорожденных с массой тела менее 1000 грамм в тяжелых случаях реализуется тяжелое легочное кровотечение [77]. Некоторые исследования демонстрируют снижение риска тяжелых лёгочных кровотечений при профилактических приемах индометацина.

Также длительный ГДЗОАП вызывает риск реализации бронхолегочной дисплазии (БЛД), хотя данные о взаимосвязи ОАП и БЛД неоднозначны, что требует дальнейших исследований. Так в многоцентровом рандомизированном контрольном исследовании «Оставить в покое или реагировать и начать лечить как можно раньше» (PDA - TOLERATE), где сравнивалось раннее и позднее терапевтическое вмешательство по поводу ГДЗОАП, не обнаружили различий в реализации БЛД в зависимости от времени начала лечения. Также некоторые исследования демонстрируют значимость длительности функционирования ГДЗОАП, так более длительное воздействие ОАП более 7 дней повышает риск формирования БЛД и летального исхода [14,41,55,56,57,58,59,76,78].

Неврологические осложнения.

Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), перивентрикулярная лейкомаляция являются частыми неблагоприятными исходами, связанными с недоношенностью и влияющие на качество жизни ребенка. И ГДЗОАП также имеет свою роль в развитии этих осложнений. ОАП снижает региональную церебральную оксигенацию у недоношенных детей. Доказано, что мозговой кровоток меняется под влиянием ГДЗОАП, при этом отмечается нарушение церебрального кровообращения [16]. Также известно, что помимо снижения кровотока в передней и средней мозговых артериях, отмечается уменьшение регионарного кровотока в почечных, селезеночной, в верхней брыжеечной артериях. При наличии значительного ГДЗОАП отмечается снижение кровотока в органах как в систолу, так и в диастолу, а порой в диастолическую фазу кровотока может отсутствовать и вовсе [15,41].

Некротизирующий энтероколит.

Шунтирование крови через проток также вызывает нарушение кровообращения в мезентериальных сосудах, тем самым повышая риск неусвоения питания, реализации некротизирующего энтероколита и перфорации кишечника. Многие исследования не

выявили снижение процента реализации некротизирующего энтероколита в результате профилактической фармакотерапии, хирургического лигирования протока. Известно, что и само применение нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин, ибупрофен) оказывает повреждающее действие на кишечную стенку [41].

Очень часто ОАП ассоциируется с осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта, такими как непереносимость кормления, перфорация желудочно-кишечного тракта и некротизирующий энтероколит, которые представляют собой серьезную проблему для недоношенных младенцев. Также есть потребность в разработке основных принципов, определяющих особенности энтерального питания до, во время и после фармакологического или хирургического лечения ОАП [41].

У детей с ОАП ограничение жидкости может привести к недостаточному потреблению питательных веществ, и соответственно может негативно сказаться на постнатальном росте и развитии в долгосрочной перспективе. В тоже время и наличие ГДЗОАП во многом является фактором риска неблагоприятных исходов со стороны желудочно-кишечного тракта, преимущества отказа от кормления во время фармакологического лечения ОАП являются спорными. Отсутствие убедительных доказательств в пользу или против своевременного введения или прекращения кормления во время фармакологического лечения ГДЗОАП у недоношенных детей не дает возможности сделать какие-либо соответствующие рекомендации и создать определенные алгоритмы. Также есть обоснованность и индивидуализированной тактики кормления популяции на основе гемодинамических и клинических характеристик младенцев [6,40,45,47].

Определение гемодинамической значимости открытого артериального протока.

Несмотря на всеобщее понимание важности и значимости диагностики и лечения ГЗОАП, до сих пор по всему миру нет единого мнения по его определению и тактике ведения. С одной стороны качественное и количественное определение гемодинамической значимости ОАП на основании клинических признаков, эхокардиографических параметров, с другой стороны определение четких показаний для начала лечения на основании переменных параметров определения ГЗОАП, с третьей стороны определение прогноза, когда ОАП скорее всего окажет неблагоприятный гемодинамический эффект, с целью определения категории пациентов, подверженных высокому риску серьезных осложнений. Также следует принимать во внимание такие факторы риска, как перинатальные факторы, гестационный возраст, постконцептуальный возраст. Клинические признаки ГЗОАП, как правило, не являются специфичными, но могут насторожить клинициста в плане наличия ГЗОАП. Прежде всего это ухудшение состояния со стороны дыхательной системы в виде внезапной потребности в механической вентиляции, повторный курс сурфактанта, увеличение параметров вентиляции, как правило возникают такие ситуации на 2-5 сутки жизни. Также клинические признаки в виде шумов в сердце: в 75% случаев мягкий

систолический шум и только у 25% пациентов может обнаружиться дополнительный диастолический компонент, так называемого машинный шум. Но и отсутствие шума также не может исключать наличие ОАП. Все клинические признаки, в том числе тахикардия, широкое пульсовое давление с низким диастолическим артериальным давлением, апикальный мезодиастолический шум (как признак большой гемодинамической нагрузки на левое предсердие), ритм галопа (признак сердечной недостаточности), гепатомегалия - не являются специфичными и надежными маркерами ОАП, особенно у недоношенных детей [69].

Эхокардиографические параметры определения ГЗОАП. Эхокардиография (ЭхоКГ) является «золотым стандартом» в определении наличия ОАП и его гемодинамической значимости. ЭхоКГ позволяет определить не только наличие открытого артериального протока и его размеры, но оценить направление шунта через проток, систоло-диастолический паттерн, скорость потока.

Существуют эхокардиографические показатели, позволяющие определить гемодинамическую значимость открытого артериального протока. Эти параметры включают в себя: размер шунта (диаметр протока и направление шунта), степень объемной перегрузки легких, степень и величину системной гипоперфузии [44].

На ЭхоКГ ОАП можно визуализировать в супрастернальной или высокой парастернальной позиции. Если имеется возможность, то необходимо просматривать проток полностью, перемещаясь между легочной артерией и нисходящей аортой. Диаметр должен измеряться в самой узкой части протока. Традиционно диаметр измеряется с помощью режима цветного доплера. Диаметр протока имеет важное значение для оценки величины шунта, поскольку сила потока взаимосвязана с диаметром. Выделяют четыре типа потока: двунаправленный, нарастающий, пульсирующий и закрывающийся. Двунаправленный или бидиректоральный шунт крови через проток предполагает повышение давления в легочной артерии с право-левым направлением во время систолы и лево-правым - во время диастолы. Нарастающий шунт, с преимущественно лево-правым направлением с минимально право-левым потоком указывает на уменьшение давления в легочной артерии. Пульсирующий шунт с полностью лево-правым направлением потока крови через проток со значительными различиями в систолической и диастолической скоростях. Закрывающийся поток означает полный лево-правый шунт крови с минимальным или полным отсутствием различий в систолической и диастолической скоростях, такой поток подразумевает закрытие протока. Нарастающий и пульсирующий поток является индикатором лево-правого шунта через открытый артериальный проток и может быть индикатором его гемодинамической значимости. Также полный право-левый шунт означает супрасистемную легочную гипертензию, подобный шунт в чистом виде встречается редко [44,69].

Степень объемной перегрузки можно определить

эхокардиографически путем расчета соотношения ЛА:Ао (размер левого предсердия и аорты) и измерения выброса с левого желудочка (ВЛЖ). Соотношение ЛА:Ао это один из первых эхокардиографических индексов, который использовался для определения ГЗОАП и до сих пор является одним из наиболее распространенных расчётных параметров в ЭхоКГ. Очень часто используется в качестве маркера ГЗОАП, хотя индекс является показателем объемной нагрузки на сердце и не является специфичным для ОАП. Верхней границей нормы индекса считается 1,4, увеличение показателя говорит об объемной перегрузке сердца, также бывает превышение при митральной недостаточности и/или левожелудочковой недостаточности. Но следует помнить, что при большом шунтировании крови через открытое овальное окно, соотношение ЛА:Ао может быть небольшим, вследствие выведения чрезмерного объема крови от ОАП через открытое овальное окно. Выброс с левого желудочка (ВЛЖ) является также важным параметром при оценке ОАП и в норме составляет 150-300 мл/кг/мин. Дополнительный объем крови, поступивший от ОАП, поступает в легочную сосудистую систему, далее возвращается в левую половину сердца, а затем дает нагрузку на левый желудочек. Несмотря на то, что параметры имеют свои ограничения, они должны быть учтены при определении критериев ГЗОАП и оценке показаний к лечению.

Степень легочного переполнения можно определить аналогично по соотношению ЛА:Ао и также путем измерения ВЛЖ, а также конечно-диастолической скорости в левой легочной артерии. Конечная диастолическая скорость более 20 см/с часто используется как маркер повышенного легочного кровотока, в результате влияния ГЗОАП.

Величина системной гипоперфузии производится путем оценки кровотока в нисходящей аорте и оценки органного кровотока. Реверс диастолического кровотока в нисходящей аорте отражает феномен обкрадывания в результате лево-правого сброса крови через ОАП, что в свою очередь приводит к нарушению системного кровообращения. Ретроградный кровоток в нисходящей аорте в сочетании с диаметром ОАП более 1,5 миллиметра являются также хорошим эхокардиографическим индикатором наличия ГЗОАП. Однако наличие ретроградного кровотока в аорте окончательно не доказывает системную гипоперфузию, и следовательно, необходимо также и непосредственное измерение кровотока в конечных органах [69,70,82].

Доказано, что мозговой кровоток изменяется под влиянием ГЗОАП. Также кровоток снижается в мезентериальных и почечных артериях. В норме антероградный органнй кровоток выявляют как в систолу, так и в диастолу. Под влиянием ГЗОАП происходит снижение кровотока как в систолического, так и в диастолического, в некоторых случаях диастолический кровоток может отсутствовать и вовсе.

Разработаны различные системы оценки, объединяющие факторы риска, клинические данные и эхокардиографические измерения, они были разработаны, чтобы клиницисту помочь определить

ГЗОАП и спрогнозировать исходы. Например, описано использование тропонина, натрийуретического пептида В-типа и эхокардиографические показатели на 48 часу жизни у недоношенных младенцев с ОАП для прогнозирования смерти до выписки или нарушений неврологического развития в возрасте до 2 лет. Также разработана балльная система эхокардиографических показателей ОАП, где высокие совокупные баллы ассоциированы с повышенным риском реализации хронических заболеваний легких. Несмотря на то, что эхокардиографические и клинические параметры немало исследованы, взаимосвязь ОАП с различными осложнениями и исходами требует дальнейших исследований [69,70,82].

Эхокардиографические критерии диагностики ГЗОАП. Параметры протока: диаметр ОАП 1,5 мм и более для недоношенных новорожденных со сроком гестации 26 недель и менее, 2 мм и более для новорожденных со сроком гестации 30 недель и менее, а также нарастающий или пульсирующий характер потока. Степень легочного переполнения: соотношение ЛА:Ао (левого предсердия и корня аорты) 1,4 и более, выброс с левого желудочка более 300 мл/кг/мин, конечно-диастолическая скорость в левой ветви легочной артерии более 20 см/с. Степень системной гипоперфузии: ретроградный кровоток в нисходящей части аорты, органнй кровоток (передняя мозговая артерия, почечные артерии, верхняя мезентериальная артерия) при ГЗОАП отмечается снижение антероградного кровотока, также может отмечаться нулевой/реверсивный диастолический поток. Помимо эхокардиографических параметров, оценка клинических факторов может помочь в решении вопроса о начале терапии ГЗОАП, необходимо оценить такие особенности, как: необходимость в использовании у ребенка вазопрессоров/инотропов, потребность в вентиляции легких, наличие отека легких, нарушение толерантности к питанию, повышение уровня креатинина. Также следует помнить при оценке факторов риска, что чем меньше срок гестации, тем выше риск развития осложнений, так например недоношенные дети со сроком гестации 25 недель и менее имеют очень высокий риск тяжелых осложнений, дети 26-28 недель имеют средний риск, и дети старше 28 недель гестации имеют более меньший риск, однако определение достаточно субъективное, но имеет важное значение при совокупной оценке факторов [44,69,70,82].

Лечение гемодинамически значимого открытого артериального протока.

В связи с высоким риском реализации различных осложнений, представляющие опасность для здоровья и жизни ребенка, необходима своевременная диагностика и лечение. В настоящее время повсеместно используются в терапии для закрытия ГЗОАП нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как индометацин и ибупрофен. Они являются наиболее изученными препаратами для лечения и профилактики ОАП. НПВП действуют путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что в свою очередь приводит к снижению выработки простагландина E2 (ПГЕ2),

являющийся мощным релаксантом, способствующий функционированию протока. Ацетаминофен, известный как парацетамол также является фармакотерапевтическим вариантом лечения ОАП. Известно, что парацетамол оказывает свое действие за счет ингибирования фермента пероксидазы, тем самым приводит также к снижению производства простагландина E₂, то есть имеет несколько другой механизм действия, способствуя закрытию ОАП [2,3,4,46,75].

Доказано, что НПВП эффективны при лечении ОАП. Ибупрофен по своей эффективности в терапии ОАП сопоставим с индометацином, при этом имеет меньший риск таких осложнений, как НЭК и транзиторная почечная недостаточность. Имеются исследования, позволяющие считать, что ацетаминофен также эффективен, как ибупрофен. Также некоторые исследования позволяют предположить, что ацетаминофен столь же эффективен, как и индометацин при закрытии ОАП, но они имеют мало доказанности. В настоящее время растет обеспокоенность тем, что возникают случаи, когда новорожденные, которым проводится фармакотерапия по поводу ГЗОАП могут не реагировать на стандартные дозы лечения НПВП, все это связано с изменениями фармакокинетики препаратов в зависимости от постнатального возраста. Есть исследования по поводу достижения оптимальных концентраций ибупрофена с целью удачного закрытия ОАП, независимо от гестационного возраста, где рекомендуют следующее: три дозы 10 мг/кг, 5 мг/кг и 5 мг/кг, которые вводить требуется внутривенно каждые 24 часа для новорожденных младше 70 часов жизни, дозы 14 мг/кг, 7 мг/кг и 7 мг/кг для новорожденных в возрасте от 70-108 часов, и 18 мг/кг, 9 мг/кг и 9 мг/кг для новорожденных от 108 до 180 часов жизни. Также имеются ограниченные данные о сравнительном анализе эффективности препарата в зависимости от пути введения, которые продемонстрировали более эффективное пероральное применение ибупрофена по сравнению внутривенным введением [9,10,23,25,29,37,48,52,54,80].

При применении индометацина, скорость закрытия гемодинамически значимого протока зависит от массы тела ребенка, многие исследования демонстрируют эффективность закрытия протока в 80% случаев, из них в 86% успешных случаев в категории пациентов с массой тела 1000-1750 грамм, в 54% у новорожденных у детей с экстремально низкой массой тела, то есть менее 1000 грамм. Однако известно, что использование индометацина у недоношенных детей известно рядом побочных эффектов. Так применение препарата было связано с повышением риска перивентрикулярной лейкомаляции, с преходящим и стойким нарушением функции почек, с реализацией НЭК, гипонатриемии, желудочно-кишечных кровотечений, перфорации кишечника, нарушение функции тромбоцитов, а также с нарушением мозгового кровотока. Помимо этого, важно помнить, что одновременное применение индометацина и стероидов значительно увеличивает вероятность возникновения НЭК. При чем лечебное применение индометацина имеет больше вероятности

формирования осложнений в отличие от профилактического приема. Ряд исследований доказывают, что ибупрофен в свою очередь имеет более низкий риск развития НЭК и транзиторной почечной недостаточности по сравнению с индометацином, и в связи с этим применение его в качестве лечения стало более предпочтительным в неонатальной практике. Доказано, что внутривенное применение ибупрофена столь же эффективно, как и использование индометацина, но без снижения мозгового, кишечного кровотока, также с меньшим влиянием на почечное кровоснабжение. Нет доказательств в пользу эффективности высоких доз препарата по сравнению со стандартными дозами. Также есть информация о том, что профилактическое применение ибупрофена снижает частоту реализации ГДЗОАП, но не снижает частоту ВЖК. В некоторых исследованиях сообщается, что применение ибупрофена повышает уровень общего билирубина и длительность применения фототерапии, однако необходимы дополнительные исследования, для разрешения данного вопроса [52,54].

В мировой неонатологической практике применение парацетамола также нашло свое применение и имеется немалое количество исследований в мире по анализу эффективности и безопасности применения препарата. Прежде всего, это связано с меньшим количеством побочных эффектов, таких как реализация желудочно-кишечных кровотечений, НЭК, нарушении почечной функции, и в связи с этим препарат представляет собой перспективную альтернативу индометацину и ибупрофену. Однако известны данные о высоком риске повышения печеночных ферментов при внутривенном введении парацетамола. Также имеются некоторые данные о сравнительном анализе эффективности применения препарата в зависимости от пути введения, в результате выявлен более лучший эффект от перорального применения парацетамола по сравнению в внутривенной инфузией. Также имеются ограниченные данные о долгосрочном влиянии ацетаминофена на неврологическое развитие у недоношенных детей, в связи с чем исследования требуют дальнейшего продолжения [8,12,29,38,51,53,60,67,73].

Помимо этого до сих существует много разногласий и противоречий относительно сроков лечения ГЗОАП, а также того, стоит ли вообще активно проводить фармакотерапию недоношенных детей особенно в раннем неонатальном возрасте. Некоторые клиницисты придерживаются раннего начала лечения, и гемодинамически значимый ОАП начинают лечить в начале первых нескольких дней жизни, с целью уменьшения неблагоприятных последствий лево-правого шунтирования через проток. В то время как другие неонатологи предпочитают откладывать терапию в ожидании спонтанного закрытия ОАП [17]. Также следует помнить о нефармакологических методах профилактики таких как, контроль внутривенных инфузий, болюсов и управление параметрами искусственной вентиляции легких [11,21,33,34,71,72].

Согласно некоторым исследованиям, спонтанное

закрытие ОАП происходит у 34% новорожденных с массой тела при рождении меньше 1000 г и у 67% новорожденных с массой тела при рождении от 1000 г до 1500 г в первые семь дней жизни. Поэтому многие клиницисты придерживаются выжидательной тактики ОАП в первые семь дней после рождения, что также имеет свое рациональное обоснование. Более того, существует не так много доказательств в поддержку взаимосвязи успешного закрытия ОАП с изменением клинических исходов у недоношенных детей. Например, метаанализ, изучающий фармакотерапевтические варианты лечения гемодинамически значимого ОАП, обнаружили, что плацебо или отсутствие лечения существенно не изменили клинические исходы, такие как смертность, НЭК или ВЖК, что предполагает, что выжидательное ведение ОАП также может быть столь же обоснованной тактикой. Все же требуются еще доказательства и дальнейшие исследования, чтобы разрешить столь огромные противоречия и неоднозначную информацию относительно тактики ведения ГЗОАП [11,13,30,33,49,50,65,66,71,72].

Известны данные исследований о профилактическом лечении ОАП, так, есть предположения о взаимосвязи между профилактическим применением индометацина и снижением частоты лигирования ОАП, реализации таких осложнений, как тяжелые ВЖК, легочные кровотечения, также есть доказательства о снижении смертности у недоношенных младенцев без задержки внутриутробного развития. Помимо этого, раннее профилактическое применение индометацина до 8 дней после рождения может снизить частоту БЛД, более того, применение индометацина не оказало неблагоприятного воздействия на дальнейшее неврологическое развитие детей. Однако следует помнить и о побочных эффектах от терапии индометацином, и не стоит забывать о взвешивании пользы и рисков перед принятием решения о применении препарата. Применение в виде профилактики ОАП ибупрофена продемонстрировало аналогичные эффекты и не показало никаких преимуществ перед индометацином, также обнаружено снижение частоты лигирования ОАП, возникновения ВЖК, легочных кровотечений, снижение случаев необходимости повторных лечений индометацином [48].

Имеются и исследования, изучавшие двойную терапию ГДЗОАП путем одновременного использования ацетоминофена и ибупрофена, однако доказано, что подобная практика не имеет преимуществ перед монотерапией, и не нашла своего применения [39,68,81].

Раннее целевое или таргетное лечение, основанное на данных эхокардиографии, подразумевает отбор недоношенных детей из группы высокого риска по развитию тяжелых осложнений, и раннее начало лечения до того, как проток станет клинически значимым. Предполагают, что раннее лечение в первые 24 часа позволяет снизить частоту тяжелых ВЖК и легочных кровотечений, также использовать более меньшие дозы препаратов для успешного закрытия ОАП. Также стоит принять во внимание, что оценивать нужно не только диаметра протока, но и характера шунта, что улучшает качество диагностики ГЗОАП в

клинической практике [21,24,35,49].

Активная тактика ведения симптоматического ОАП с использованием фармакотерапии позволяет добиться закрытия протока. Позднее лечение в возрасте старше 10-14 дней имеет меньшую эффективность, приводит к более низкому проценту успехов от лечения и увеличивает риски развития осложнений от воздействия гемодинамически значимого ОАП, такие как, легочное кровотечение, ВЖК, хронические заболевания легких, потенциальные нарушения мозгового кровообращения, сердечно-сосудистая недостаточность [24,49,65].

Хирургическое лечение ГДЗОАП является резервным и крайним методом лечения протока в случае неэффективности медикаментозных курсов лечения у пациентов с нарастанием признаков сердечной-сосудистой и легочной недостаточности. Часто клиницисты сталкиваются с послеоперационной кардиореспираторной нестабильностью, возникающей после перевязки ОАП. Раннее хирургическое лигирование связано с более высоким риском реализации БЛД, ретинопатии и нарушения нервно-психического развития. Поэтому хирургическое вмешательство, имея огромное количество рисков и осложнений, должно быть рассмотрено в том случае, если медикаментозные курсы не имели эффекта или противопоказаны, нарастают признаки сердечной-легочной недостаточности и развитие других осложнений. Также в настоящее время рассматривается возможность интервенционного вмешательства для лечения ГДЗОАП как транскатетерное хирургическое закрытие протока, однако данное вмешательство также требует еще доказательств своей безопасности у новорожденных [5,7,27,28,74,79].

Выводы

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы помочь определить наилучшую клиническую стратегию в лечении гемодинамически значимого протока с максимальной безопасностью и эффективностью для новорожденных пациентов. До сих пор продолжаются споры и имеются сомнения по определению гемодинамической значимости открытого артериального протока. Помимо этого, требуются новые доказательства, которые позволят решить весьма сложные и спорные вопросы «лечить или не лечить открытый артериальный проток», «когда и как начинать лечить?». Как известно профилактическое лечение приводит к чрезмерному лечению младенцев и полипрогмазии, чрезмерному вмешательству у новорожденных, данные о профилактическом применении НВПВ не имея высокой доказательности, весьма неоднозначны, поэтому рутинный профилактический подход к новорожденным с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком весьма не обоснован. Симптоматическое же лечение на поздних сроках несет в себе высокую вероятность неуспеха в эффективности и увеличение частоты осложнений от ГДЗОАП.

Принимая во внимание взаимосвязь между эффективностью и сроками медикаментозной терапии, раннее целенаправленное лечение может быть возможным подходом на ранних стадиях выявления

ГДЗОАП в определенных группах пациентов очень высокого риска, это младенцы со сроком гестации менее 26 недель, имеющие высокую вероятность реализации тяжелого ВЖК или легочного кровотечения. Такие тяжелые геморрагические осложнения тесно связаны с ГДЗОАП, обычно возникают в первые 72 часа после рождения и повышают риск летального исхода и влияют на долгосрочные последствия и качество жизни ребенка, в том числе его неврологическое развитие. Очень важно учитывать и оценивать пациента всесторонне, включая гестационный и хронологический возраст, факторы риска, клинику и эхокардиографические данные. Также имеет важное значение помимо клинической оценки, грамотное эхокардиографическое исследование сердца для правильной диагностики ОАП и определения его гемодинамической значимости, особенно важна и доплерографическая оценка показателей органного кровотока для оценки нарушений перфузии.

Любой вид лечения, как медикаментозная терапия, так и хирургическое вмешательство имеет свои недостатки и риски, о которых важно помнить и принимать взвешанные решения при выборе клинической тактики относительно новорожденного пациента.

Продолжают сохраняться большое количество противоречий относительно гемодинамически значимого артериального протока, сохраняется субъективизм при диагностике и тактике ведения пациентов, что требует дальнейших исследований и доказательств для разрешения столь непростых вопросов при поиске наилучшего клинического решения относительно недоношенного новорожденного ребенка.

Вклад авторов: Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

Сведения о публикации: Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Иштван Сери, Чарльз Клайман Гемодинамика и кардиология. Проблемы и противоречия в неонатологии. Москва. Логосфера. 2015. С. 119-120.
2. Aikio O., Härmä A., Härkin P., Leskinen M., Valkama M., Saarela T., Salminen A., Hallman M. Inflammatory biomarkers in very preterm infants during early intravenous paracetamol administration // *Early Hum Dev.* 2021. 161:105464.
3. Al-Matary A., Abu Shaheen A., Abozaid S. Use of Prophylactic Indomethacin in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Pediatr.* 2022.10:760029.
4. Al-Shaibi S., Abushanab D., Alhersh E., Kaddoura R., Pallivalappila A.R., Al-Badriyeh D. Use of ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review of meta-analyses // *J Comp Eff Res.* 2021. 10(7):549-568.

5. Apalodimas L., Waller B.R., Philip R., Crawford J., Cunningham J., Sathanandam S. A comprehensive program for preterm infants with patent ductus arteriosus // *Congenit Heart Dis.* 2019. 14(1):90-94.

6. Asbury M.R., Unger S., Kiss A., Ng D.V., Luk Y., Bando N., Bishara R., Tomlinson C., O'Connor D.L. Optimizing the growth of very-low-birth-weight infants requires targeting both nutritional and nonnutritional modifiable factors specific to stage of hospitalization // *Am J Clin Nutr.* 2019.110(6):1384-1394.

7. Aw T.C., Chan B., Singh Y. Transport and Anaesthesia Consideration for Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure in Premature Infants // *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023. 10(9):377.

8. Backes C.H., Hill K.D., Shelton E.L., Slaughter J.L., Lewis T.R., Weisz D.E., Mah M.L., Bhombal S., et al. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider // *J Am Heart Assoc.* 2022. 11(17):e025784.

9. Balachander B., Mondal N., Bhat V., Adhisivam B., Kumar M., Satheesh S., Thulasingham M. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms - a prospective randomized clinical trial // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020. 33(9):1587-1592.

10. Balasubramanian H., Jain V., Bhalgat P., Parikh S., Kabra N., Mohan D., Sheth K. Low dose paracetamol for management of patent ductus arteriosus in very preterm infants: a randomised non-inferiority trial // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023. 108(2):130-135.

11. Bell J.L., Gupta S., Juszcak E., Hardy P., Linsell L. Baby-OSCAR: Outcome after Selective early treatment for Closure of patent ductus Arteriosus in preterm babies-a statistical analysis plan for short-term outcomes // *Trials.* 2021. 22(1):368.

12. Bitar E., Hyderi A., Campbell S.M., Kumar M. Acetaminophen versus indomethacin for patent ductus arteriosus management in premature infants: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Paediatr Child Health.* 2023. 28(5):291-298.

13. Borges-Lujan M., Gonzalez-Luis G.E., Roosen T., Huizing M.J., Villamor E. Sex Differences in Patent Ductus Arteriosus Incidence and Response to Pharmacological Treatment in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression // *J Pers Med.* 2022. 12(7):1143.

14. Bussmann N., Smith A., Breatnach C.R., McCallion N., Cleary B., Franklin O., McNamara P.J., El-Khuffash A. Patent ductus arteriosus shunt elimination results in a reduction in adverse outcomes: a post hoc analysis of the PDA RCT cohort // *J Perinatol.* 2021.41(5):1134-1141.

15. Chan B., Singh Y. Personalized Evidence-Based Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants // *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023. 11(1):7.

16. Chock V.Y., Bhombal S., Variane G.F., Van Meurs K.P., Benitz W.E. Ductus arteriosus and the preterm brain // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023. 108(2):96-101.

17. Cheema H.A., Majeed Z., Hayat T., Ahmed A., Tariq M.H., Shahid A., Titus A., Minhas A.M., et al. Expectant management of patent ductus arteriosus for preterm infants: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Am Heart J.* 2023. 266:179-183.

18. Dani C., Pratesi S. Patent ductus arteriosus and oxidative stress in preterm infants: a narrative review // *Transl Pediatr.* 2020. 9(6):835-839.
19. Delara M., Chauhan B.F., Le M.L., Abou-Setta A.M., Zarychanski R., 'Jong G.W. Efficacy and safety of pulmonary application of corticosteroids in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019.104(2):F137-F144.
20. de Klerk C.A., Engbers A.G., van Beek F., Flint R.B., Reiss I.K., Völler S., Simons S.H. Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review // *Front Pediatr.* 2020. 8:541.
21. de Waal K., Phad N., Stubbs M., Chen Y., Kluckow M. A Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial of Early Targeted Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Preterm Infants with a Patent Ductus Arteriosus // *J Pediatr.* 2021. 228:82-86.e2.
22. Ding R., Zhang Q., Duan Y., Wang D., Sun Q., Shan R. The relationship between platelet indices and patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Pediatr.* 2021. 180(3):699-708.
23. Edison P.E., Chen S., Yeo C.L., Allen J.C. Jr, Poon W.B., Baral V.R., Chowbay B. Pharmacokinetics of oral versus intravenous ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus: A pilot randomised controlled study // *J Paediatr Child Health.* 2022. 58(3):397-403.
24. El-Khuffash A., Busmann N., Breatnach C.R., Smith A., Tully E., Griffin J., McCallion N., Corcoran J.D., Fernandez E., Looi C., Cleary B., Franklin O., McNamara P.J. A Pilot Randomized Controlled Trial of Early Targeted Patent Ductus Arteriosus Treatment Using a Risk Based Severity Score (The PDA RCT) // *J Pediatr.* 2021.229:127-133.
25. Eursiriwan S., Okascharoen C., Vallibhakara S.A., Pattanaprateep O., Numthavaj P., Attia J., Thakkinstian A. Comparison of Various Pharmacologic Agents in the Management of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm: A Network Meta-Analysis and Risk-Benefit Analysis // *Biomed Hub.* 2022. 7(3):125-145.
26. Evans P., O'Reilly D., Flyer J.N., Soll R., Mitra S. Indomethacin for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021. 1(1):CD013133.
27. Fraisse A., Bautista-Rodriguez C., Burmester M., Lane M., Singh Y. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants With Weight Under 1,500 Grams // *Front Pediatr.* 2020. 8:558256.
28. Francescato G., Doni D., Annoni G., Capolupo I., Ciarmoli E., Corsini I., Gatelli I.F., Salvadori S., Testa A., Butera G. Transcatheter closure in preterm infants with patent ductus arteriosus: feasibility, results, hemodynamic monitoring and future perspectives // *Ital J Pediatr.* 2023.49(1):147.
29. Ghouse F., Idrobo Zapata C., Kasam Shiva P.K., Aguilar A., Siripragada R., Nair N., Vera E., Suresh A. Closing the Gap: Investigation of Various Approaches in the Management of Patent Ductus Arteriosus // *Cureus.* 2023. 15(9):e45009.
30. Gonzalez-Luis G.E., Borges-Lujan M., Villamor E. Association between endotypes of prematurity and pharmacological closure of patent ductus arteriosus: A systematic review and meta-analysis // *Front Pediatr.* 2023. 11:1078506.
31. González-Luis G., Ghiradello S., Bas-Suárez P., Cavallaro G., Mosca F., Clyman R.I., Villamor E. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Pediatr.* 2021. 8:613766.
32. Hamrick S., Sallmon H., Rose AT., Porras D., Shelton E.L., Reese J., Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant // *Pediatrics.* 2020. 146(5):2020-1209.
33. Hundscheid T., Donders R., Onland W., Kooi E.M., Vijlbrief D.C., de Vries WB., Nuytemans D.H., van Overmeire B., Mulder A.L., de Boode W.P. BeNeDuctus trial study group. Multi-centre, randomised non-inferiority trial of early treatment versus expectant management of patent ductus arteriosus in preterm infants (the BeNeDuctus trial): statistical analysis plan // *Trials.* 2021.22(1):627.
34. Hundscheid T., Jansen E.J., Onland W., Kooi E.M., Andriessen P., de Boode W.P. Conservative Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants-A Systematic Review and Meta-Analyses Assessing Differences in Outcome Measures Between Randomized Controlled Trials and Cohort Studies // *Front Pediatr.* 2021. 9:626261.
35. Hundscheid T., Onland W., Kooi E.M., Vijlbrief D.C., de Vries W.B., Dijkman K.P., van Kaam A.H., Villamor E., et al. Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus // *N Engl J Med.* 2023. 388(11):980-990.
36. Hundscheid T., van den Broek M., van der Lee R., de Boode W.P. Understanding the pathobiology in patent ductus arteriosus in prematurity-beyond prostaglandins and oxygen // *Pediatr Res.* 2019. 86(1):28-38.
37. Jansen E.J., Hundscheid T., Onland W., Kooi E.M., Andriessen P., de Boode W.P. Factors Associated With Benefit of Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Pediatr.* 2021. 9:626262.
38. Jasani B., Mitra S., Shah P.S. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2022. 12:CD010061.
39. Jasani B., Weisz D.E., Reese J., Jain A. Combination pharmacotherapy for patent ductus arteriosus: Rationale and evidence // *Semin Perinatol.* 2023. 47(2):151720.
40. Kaur S., Manerkar S., Mondkar J., Kalamdani P., Patra S., Kalathingal T. The dilemma of feeding during the treatment of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen in preterm infants ≤ 30 weeks of gestation-a randomized controlled trial // *J Perinatol.* 2023. 43(2):203-208.
41. Khowaja W., Akhtar S., Jiwani U., Mohsin M., Shaheen F., Ariff S. Outcomes of preterm neonates with patent ductus arteriosus: A retrospective review from a tertiary care hospital // *J Pak Med Assoc.* 2022. 72(10):2065-2068.
42. Kumar J., Dutta S., Sundaram V., Saini S.S., Sharma R.R., Varma N. Platelet Transfusion for PDA Closure in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial // *Pediatrics.* 2019. 143(5):e20182565.
43. Lalitha R., Surak A., Bitar E., Hyderi A., Kumaran K. Fluid and electrolyte management in preterm infants with

patent ductus arteriosus // *J Neonatal Perinatal Med.* 2022.15(4):689-697.

44. Lavie-Nevo K., Dinur G., Almagor Y., Barzilay B., Rotschild A., Gover A. Functional ECHO in preterm infant – past, present, future // *Harefuah.* 2020.159(10):759-763.

45. Lembo C., El-Khuffash A., Fusch C., Iacobelli S., Lapillonne A. ESPR Nutrition council members. Nutrition of the preterm infant with persistent ductus arteriosus: existing evidence and practical implications // *Pediatr Res.* 2023. Epub ahead of print.

46. Marconi E., Bettiol A., Ambrosio G., Perduca V., Vannacci A., Troiani S., Dani C., Mugelli A., Lucenteforte E. Efficacy and safety of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus closure: A systematic review and network meta-analysis of clinical trials and observational studies // *Pharmacol Res.* 2019. 148:104418.

47. Martini S., Aceti A., Galletti S., Beghetti I., Faldella G., Corvaglia L. To Feed or Not to Feed: A Critical Overview of Enteral Feeding Management and Gastrointestinal Complications in Preterm Neonates with a Patent Ductus Arteriosus // *Nutrients.* 2019. 12(1):83.

48. Mitra S., de Boode W.P., Weisz D.E., Shah P.S. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023.4(4):CD013588.

49. Mitra S., Weisz D., Jain A., Jong G'. Management of the patent ductus arteriosus in preterm infants // *Paediatr Child Health.* 2022.27(1):63-64.

50. Mitra S., McNamara P.J. Patent Ductus Arteriosus-Time for a Definitive Trial // *Clin Perinatol.* 2020.47(3):617-639.

51. Olowoyeye A., Nnamdi-Nwosu O., Manalastas M., Okwundu C. A Network Meta-Analysis of Intravenous Versus Oral Acetaminophen for Patent Ductus Arteriosus // *Pediatr Cardiol.* 2023. 44(4):748-756.

52. Ohlsson A., Shah S.S. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. 1(1):CD004213.

53. Ohlsson A., Shah P.S. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. 1(1):CD010061.

54. Ohlsson A., Walia R., Shah S.S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. 2(2):CD003481.

55. Patra A., Thakkar P.S., Makhoul M., Bada H.S. Objective Assessment of Physiologic Alterations Associated With Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Extremely Premature Neonates // *Front Pediatr.* 2021. 9:648584.

56. Perrone S., Manti S., Buttarelli L., Petrolini C., Boscarino G., Filonzi L., Gitto E., Esposito S.M., Nonnis Marzano F. Vascular Endothelial Growth Factor as Molecular Target for Bronchopulmonary Dysplasia Prevention in Very Low Birth Weight Infants // *Int J Mol Sci.* 2023.24(3):2729.

57. Philip R., Lamba V., Talati A., Sathanandam S. Pulmonary Hypertension with Prolonged Patency of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants// *Children (Basel).* 2020. 7(9):139.

58. Philip R., Towbin J.A., Sathanandam S., Goldberg J., Yohannan T., Swaminathan N., Johnson J.N. Effect of patent ductus arteriosus on the heart in preterm infants // *Congenit Heart Dis.* 2019.14(1):33-36.

59. Potsiurko S., Dobrynsky D., Sekretar L. Patent ductus arteriosus, systemic NT-proBNP concentrations and development of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: retrospective data analysis from a randomized controlled trial // *BMC Pediatr.* 2021. 21(1):286.

60. Pranata R., Yonas E., Vania R., Prakoso R. The efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm neonates - A systematic review and meta-analysis // *Indian Heart J.* 2020. 72(3):151-159.

61. Raju T.N. From Galen to Gross and beyond: a brief history of the enigmatic patent ductus arteriosus // *J Perinatol.* 2019. 39(11):1442-1448.

62. Rocha G. Consequences of early-onset preeclampsia on neonatal morbidity and mortality // *Minerva Pediatr (Torino).* 2023. 75(1):87-97.

63. Saito J., Ishikawa Y., Yokoyama U. Role of Tissue-Type Plasminogen Activator in Remodeling of the Ductus Arteriosus // *Circ Rep.* 2020. 2(4):211-217.

64. Sallmon H., Timme N., Atasay B., Erdeve Ö., Hansmann G., Singh Y., Weber S.C., Shelton E.L. Current Controversy on Platelets and Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants // *Front Pediatr.* 2021.9:612242.

65. Sankar M.N., Benitz W.E. Does crossover treatment of control subjects invalidate results of randomized trials of patent ductus arteriosus treatment? // *J Perinatol.* 2020. 40(12):1863-1870.

66. Sankar M.N., Bhombal S., Benitz W.E. PDA: To treat or not to treat // *Congenit Heart Dis.* 2019. (1):46-51.

67. Schindler T., Smyth J., Bolisetty S., Michalowski J., Mallitt K.A., Singla A., Lui K. Early PARacetamol (EPAR) Trial: A Randomized Controlled Trial of Early Paracetamol to Promote Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants // *Neonatology.* 2021.118(3):274-281.

68. Shah S.D., Makker K., Zhang M., Harnett S., Aziz K.B., Hudak M.L. Dual medication therapy (acetaminophen and ibuprofen) for the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis // *J Perinatol.* 2022. 42(12):1654-1661.

69. Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? // *Congenit Heart Dis.* 2019.14(1):21-26.

70. Smith A., El-Khuffash A.F. Defining "Haemodynamic Significance" of the Patent Ductus Arteriosus: Do We Have All the Answers? // *Neonatology.* 2020.117(2):225-232.

71. Su B.H., Lin H.Y., Chiu H.Y., Tsai M.L., Chen Y.T., Lu I.C. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants // *Pediatr Neonatol.* 2020. (2):133-141.

72. Sung S.I., Chang Y.S., Ahn S.Y., Jo H.S., Yang M., Park W.S. Conservative Non-intervention Approach for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants // *Front Pediatr.* 2020. 8:605134.

73. Surak A., Jain A., Hyderi A. Different approaches for patent ductus arteriosus in premature infants using acetaminophen // *World J Pediatr.* 2022. 18(4):243-250.

74. Vali P., Lakshminrusimha S., Pelech A., Underwood M., Ing F. Patent ductus arteriosus in preterm infants: is

early transcatheter closure a paradigm shift? // *J Perinatol*. 2019. 39(11):1449-1461.

75. Vidavalur R. Efficacy and Costs of Three Pharmacotherapies for Patent Ductus Arteriosus Closure in Premature Infants // *Paediatr Drugs*. 2022. 24(2):93-102.

76. Villamor E., van Westering-Kroon E., Gonzalez-Luis G.E., Bartoš F., Abman S.H., Huizing M.J. Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension: A Bayesian Meta-Analysis // *JAMA Netw Open*. 2023. 6(11): e2345299.

77. Wheeler C.R., Vogel E.R., Cusano M.A., Friedman K.G., Callahan R., Porras D., Ibla J.C., Levy P.T. Definitive Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants and Subsequent Short-Term Respiratory Outcomes // *Respir Care*. 2022. 67(5):594-606.

78. Wu J., Wen Z.H., Liu D.D., Wu C.F., Zhang Y., Zhang L., Xu Y.L., Yang G., Jing C.X. Safety evaluation on different ventilation strategies set for neonatal respiratory distress syndrome: a network Meta-analysis // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020. 41(2):249-260.

79. Yan H., Ma F., Li Y., Zhou K., Hua Y., Wan C. The optimal timing of surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm or very-low-birth-weight infants: A systematic

review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2020. 99(9):e19356.

80. Yeung T., Shahroor M., Jain A., Weisz D., Jasani B. Efficacy and safety of high versus standard dose ibuprofen for patent ductus arteriosus treatment in preterm infants: A systematic review and meta-analysis // *J Neonatal Perinatal Med*. 2022. 15(3):501-510.

81. Yurtutan S., Bozkaya A., Hüdayioğlu F., Oncel M.Y. The effect of combined therapy for treatment of monotherapy-resistant PDA in preterm infants // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019. 32(21):3662-3665.

82. Zhang Z., Lou X., Hua L., Jia X., Xu L., Zhao M. Cardiopulmonary Ultrasound-Guided Treatment of Premature Infants with Respiratory Failure and Patent Ductus Arteriosus: A Randomized, Controlled Trial // *Indian J Pediatr*. 2023. 90(11):1103-1109.

References: [1]

Ishtvan Seri, Charl'z Klaiman *Gemodinamika i kardiologiya. Problemy i protivorechiya v neonatologii* [Hemodynamics and cardiology. Problems and contradictions in neonatology]. Moskva. Logosfera. 2015. pp. 119-120. [in Russian]

Информация об авторах:

Омаргазина Ботагоз Сабыровна - докторант 2 года обучения по специальности 8D10102 «Медицина», кафедра Неонатологии НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0001-7157-5782>, Почтовый адрес: 010002 Республика Казахстан, г. Астана, проспект Улы Дала дом 80/1 кв 115. E-mail: botaaubakir19@gmail.com Телефон: +7 708 633 15 04;

Чувакова Тамара Курмангалиевна – профессор, д.м.н., Кафедра Неонатологии НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>, Почтовый адрес: 010000 Республика Казахстан, г. Астана, ул. Амман 6-16. E-mail: Ch.tamara@mail.ru Телефон: +7 7019996880;

Карин Бектурган Тынымбаевич – MD, ассистент кафедры Неонатологии НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>, Почтовый адрес: 010000 Республика Казахстан, г. Астана, ул. Отырар 4 -192, E-mail: Bekurgan1973@mail.ru, Телефон: +7 7014094485;

Джаксалыкова Куляш Каликановна- профессор, д.м.н., заведующая кафедры Неонатологии НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>, Почтовый адрес: 010000 Республика Казахстан, г. Астана, ул. Акмешит 11, E-mail: dkk06@mail.ru, Телефон: +7 7071252089;

Хамидуллина Зайтуна Гадилловна – PhD, кандидат медицинских наук, заведующая кафедры Акушерства и гинекологии №1 НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>, Почтовый адрес: 010000 Республика Казахстан, г. Астана, ул. Кабанбай батыра 9-4, E-mail: 59@gmail.com, Телефон: +7 7771536584.

Автор-корреспондент:

Омаргазина Ботагоз Сабыровна - докторант 2 года обучения по специальности 8D10102 «Медицина», Кафедра Неонатологии НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 010002 Республика Казахстан, г. Астана, проспект Улы Дала дом 80/1 кв 115.

E-mail: botaaubakir19@gmail.com

Телефон: +7 708 633 15 04