



І.О. Анікін<sup>1</sup>, В.І. Снісарь<sup>2</sup>

### ВІДКРИТА АРТЕРІАЛЬНА ПРОТОКА У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З КРИТИЧНОЮ ВАГОЮ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,

<sup>2</sup>Дніпропетровська державна медична академія

**Ключові слова:** відкрита артеріальна протока, недоношений з критичною вагою, серцева недостатність, доплерографія.

**Ключевые слова:** открытый артериальный проток, недоношенный с критическим весом, сердечная недостаточность, доплерография.

**Key words:** patent ductus arteriosus, premature newborn with critical weight, cardiac failure, doppler.

Розглянуто сучасні погляди на актуальну проблему неонатології – відкриту артеріальну протоку у недоношених новонароджених. На підставі вітчизняного та світового досвіду останніх років висвітлено питання етіології, патогенезу, діагностики та лікування цього критичного стану.

Рассмотрены современные взгляды на актуальную проблему неонатологии – открытого артериального протока у недоношенных новорожденных. На основании отечественного и мирового опыта последних лет освещены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения этого критического состояния.

The review considers current views on the pressing problem of Neonatology - patent ductus arteriosus in preterm infants. On the basis of domestic and international experience in recent years the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of this critical state are reported.

Збільшення кількості недоношених новонароджених з критичною вагою – тенденція останнього часу, пов'язана з прийняттям нових критеріїв реєстрації живонародження. Респіраторний дистрес-синдром, гіпотермія, апное, інфекції, внутрішньочерепні крововиливи, відкрита артеріальна протока (ВАП) – специфічні стани цієї групи пацієнтів. Удосконалення технологій лікування недоношених з дуже низькою вагою потребувало перегляду тактики діагностики та лікування ВАП. На жаль, можливість діагностики, медикаментозного та хірургічного лікування цієї вади у недоношених дітей існує лише в невеликій кількості неонатальних реанімаційних відділень. У вітчизняній науковій літературі трапляються лише поодинокі згадки щодо ВАП у недоношених дітей. У наведеному матеріалі узагальнено міжнародний і вітчизняний досвід проблеми ВАП у недоношених з критичною вагою, особливо стосовно сучасних підходів діагностики та лікування цього критичного стану. Відкриту артеріальну протоку у новонароджених та дітей старшого віку віднесено до вроджених вад серця та великих судин. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду, для визначення цього захворювання використовується код Q-25.0.

#### Історія питання

По-перше, фетальний кровообіг описано ще Галеном (130–200 рр.). У 1538 році італієць Леонардо Боталіо описав судину, що з'єднує легеневу артерію та аорту, назвавши її артеріальною протокою. Першу у світі операцію з закриття ВАП у пацієнта 7 років успішно зробив хірург Р. Кросс (1938р.). Цей факт вважають початком розвитку кардіохірургії. У Радянському Союзі першу операцію з приводу ВАП у 1948 році виконав академік АМН СРСР А.М. Бакулев. У недоношеного новонародженого вагою

1413 г закриття ВАП виконано в 1963 році, а з 1976 року використовують медикаментозне закриття ВАП за допомогою індометацину, з 1995 року для цього ще застосовують ібупрофен [1].

*Частота функціонуючої артеріальної протоки у новонароджених*

За даними С.Б. Векслер і співавт. (2001), відкрита артеріальна протока не особливо поширена серед доношених новонароджених і рідко спричиняє недостатність кровообігу, але частота, з якою у недоношеного новонародженого розвиватиметься гемодинамічно значущий шунт через ВАП, у обернено протилежну вазі й гестаційному віку [2].

За даними Dudell & Gersony, у новонароджених з терміном гестації 40 тижнів у першу добу ВАП спостерігається в 55% випадків, на другу добу ліво-праве шунтування через ВАП припиняється. У дітей, народжених у термін 38–40 тижнів, наприкінці першої доби ВАП відзначено в 85% випадків, на другу добу – у 50%, після третьої доби – 0–5% [3]. У недоношених новонароджених з критичною вагою гемодинамічно суттєвий шунт через ВАП спостерігався у 42% з вагою при народженні до 1000 г, у 21% з вагою при народженні 1000–1500 г, і лише у 7% недоношених новонароджених у групі 1500–1750 г [4].

Дослідження R.I. Clyman (2000–2006) свідчать про коректність діагнозу ВАП, якщо протока функціонує пізніше 72 годин постнатального життя [5].

Анатомія та фізіологія, етіологія і патогенез ВАП у новонароджених

Артеріальна протока – один із найголовніших компонентів фетального кровообігу, що з'єднує спадну аорту з легеневою артерією. Артеріальна протока розвивається



з шостої аортальної дуги та є гладком'язовою судиною. Діаметр артеріальної протоки прирівнюється до розміру аорти [6]. Значні структурні зміни у протоці виникають на пізніх термінах вагітності. У другому триместрі вагітності артеріальна протока – це м'язова судина з дуже тонкою інтимою, що на момент народження стає дуже товстою. З шостого тижня життя ембріона через артеріальну протоку проходить більш 55% викиду правого шлуночка. Так, тільки 8–10% крові надходить у не функціонуючі легені, решта крові, частіше через ліву гілку легеневої артерії, потрапляє в артеріальну протоку та спадну аорту, нижче судин, що йдуть до голови [7,8].

У плода високий легеневий судинний опір, а також низький опір судин плаценти, що підтримує скид крові справа наліво через артеріальну протоку [9].

Аntenатальне функціонування артеріальної протоки можливе при рівновазі між факторами, що сприяють закриттю протоки та підтримують його функціонуючим.

Чинники, що сприяють антенатальному підвищенню тонуусу артеріальної протоки, вивчено недостатньо. Чутливість м'язу артеріальної протоки до зовнішньоклітинного кальцію вище, ніж у аорти та легеневої артерії. Останній є значним фактором, що підвищує тонуус артеріальної протоки плоду. Важливий вплив має рівень ендотеліну-1 на тонуус артеріальної протоки [10].

Чинники, що сприяють антенатальному функціонуванню артеріальної протоки, вивчено краще. Головним з них вважають градієнт тиску, зумовлений високим опором легеневих судин [11]. Важливий вплив демонструють ендогенні вазодилататори, що виробляє сама протока. Найважливішими з них є простагландини. У стінці протоки синтезуються 2 ізоферменти, з яких синтезуються простагландини циклооксигеназ-1 та циклооксигеназ-2 (ЦОГ-1 та ЦОГ-2). Найбільш вагомий з них – простагландин  $E_2$ , чутливість до нього у артеріальної протоки найвища серед інших судин [10,12].

Плацента також виробляє значну кількість простагландинів, а їх катаболізм має здійснюватись у легенях, що у плода не функціонують. Отже, у плода концентрація простагландинів найбільш висока на фоні значно зниженого легеневого кровотоку [13].

Закриття артеріальної протоки після народження – це порушення балансу між вазоділятуючими та вазоконстрикторними чинниками.

Після народження виникає функціональне закриття артеріальної протоки під впливом зростаючої концентрації кисню з подальшим анатомічним закриттям, що морфологічно призводить до утворення артеріальної зв'язки на 3–4 тижні постнатального життя.

Закриття артеріальної протоки у доношених новонароджених та у недоношених має свої особливості.

Пусковим чинником зміни кровообігу новонародженої дитини є перший подих і перев'язка пуповини, що призводить до різкого зниження рівня циркулюючих простагландинів. Накопичення двоокису вуглецю ( $CO_2$ ) приводить до значного зниження легеневого судинного

опору, шунтування через артеріальну протоку стає ліво-правим, а далі зовсім припиняється [14].

Найголовнішим чинником, що призводить до констрикції артеріальної протоки, більшість учених вважають рівень парціального тиску кисню у крові ( $PO_2$ ). Цитохром  $P_{450}$ , що знаходиться в плазматичній мембрані гладком'язових клітин судин, підвищує чутливість до кисню в стінці протоки. [15]. У доношених новонароджених артеріальна протока після народження повністю не закривається, але це не має гемодинамічного значення. Артеріальна протока у відносно здорових недоношених новонароджених (без ознак інфекції та респіраторних розладів) закривається у той самий термін, що й у доношених новонароджених [11,16].

М'язова оболонка артеріальної протоки має більшу чутливість до кисню, простагландину  $E_2$  та NO у доношених, ніж у недоношених новонароджених [17].

Багато досліджень присвячено порушенню механізмів закриття артеріальної протоки, особливо у дітей з критично низькою вагою при народженні [16,18]. Так, дослідження D.V. Knight (2001) вказують на інфекційні чинники, що підтримують протоку відкритою, особливо після 7 діб життя. Це пов'язано з розвитком метаболічного запального каскаду, наприкінці якого знаходяться простагландин  $E_2$  та NO [18]. Також новонароджені з дуже низькою вагою мають недостатній рівень кортизолу та великий рівень циркулюючих простагландинів. Кортизол знижує чутливість м'язів протоки до простагландинів. Суттєвим фактором, що сприяє підтримці протоки у відкритому стані, є механічна вентиляція легень. Пролонгована вентиляція легень механічно травмує їх паренхіму, підвищуючи рівень арахідонової кислоти, з якої синтезуються простагландини [19].

*Зв'язок відкритої артеріальної протоки з іншими критичними станами у недоношених з дуже низькою вагою*

Ускладненнями відкритої артеріальної протоки є набряк легень, застійна серцева недостатність, гіперперфузія системного кола кровообігу, бронхолегенева дисплазія, некротизуючий ентероколіт, підвищена потреба в респіраторній підтримці й, врешті, зменшення виживання недоношених новонароджених. Отже, серед ускладнень, пов'язаних з ВАП, умовно можна виділити 2 групи: ускладнення пов'язані з гіперводемією малого кола кровообігу та ускладнення, пов'язані з гіперперфузією великого кола кровообігу. Перевага першого чи другого типу ускладнень залежатиме від компенсаторних механізмів новонародженої дитини. До останніх належать підвищення серцевого викиду та зниження діастолічного тиску на фоні периферичної артеріальної вазоконстрикції.

Набряк легень пов'язаний з порочним колом, що розвивається у новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом і не закритою артеріальною протокою. В умовах значного волемічного перевантаження малого кола кровообігу, внаслідок ліво-правого шунта через ВАП, розвивається пропотівання рідини в альвеоли, що в свій час інактивує сурфактант. Респіраторний статус пацієнта погіршується, вторинна гіпоксія сприяє подовженому функціонуванню артеріальної протоки.



Багато дослідників встановили зв'язок між ВАП, застосуванням екзогенного сурфактанту та легеневою кровотечею. Сурфактант не впливає на стінку протоки, але його застосування зменшує легеневий судинний опір і збільшує шунтування крові через ВАП.

Дуже багато спостережень присвячено проблемі вигодовування та ВАП. Це зумовлено синдромом діастолічного обкрадання мезентеріального кровотоку внаслідок ВАП. J.M. Brooks довів, що ВАП може спричинити некротизуючий ентероколіт незалежно від ваги та терміну гестації [20].

Наприкінці 90-х років R.I. Clyman встановив: ретроградний потік крові, що виникає у діастолу з системи сонних артерій і навіть з грудного й черевного відділів аорти може збільшувати церебральну ішемію, постійне перевантаження об'ємом легених судин у діастолу призводить до формування хронічних легених захворювань, бронхо-легеневої дисплазії [21]. Рецидивуючий ВАП, що функціонує після 7 діб життя, частіше призводить до хронічних захворювань легень, ніж той, що функціонував у ранньому неонатальному періоді [22].

Багато досліджень присвячено впливу відкритої артеріальної протоки на мозковий кровообіг. У недоношених новонароджених відзначено флуктуацію мозкового кровотоку зі зниженням діастолічної та середньої швидкостей, що може спричинити гіпоксично-ішемічну енцефалопатію та внутрішньошлуночкові крововиливи [23]. Ступінь порушення мозкового кровообігу залежить від розміру ВАП лише перші 5 годин життя, а після 12 годин діаметр протоки не має значення [24].

Відкрита артеріальна протока може спричинити застійну серцеву недостатність. М.П. Шабалов зазначає, що застійна серцева недостатність у недоношених новонароджених розвивається тим швидше, чим менше їх гестаційний вік. Ці гемодинамічні проблеми розвиваються незважаючи на те, що розмір ліво-правого шунта через ВАП у недоношених з критичною вагою менший, ніж у більш зрілих новонароджених. Це зумовлено меншою еластичністю міокарда незрілих дітей. Також ускладнюють клінічні прояви недостатності кровообігу відносно великі об'єми рідини, які вводять внутрішньовенно. Швидкий розвиток серцевої недостатності на фоні гіперперфузії виникає особливо в перші години життя. У таких дітей значно підвищується кінцевий діастолічний розмір лівих камер серця. Це, в свою чергу, призводить до вторинної легеневої гіпертензії [25].

#### *Діагностика та клінічні особливості ВАП*

Клінічні прояви відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених дуже різноманітні, зумовлені постнатальним віком дитини та її вагою, а також складаються з проявів серцевої недостатності. Чим дитина менша тим ці прояви різноманітніші.

Згідно досліджень практично всіх авторів, типова презентація ВАП починається з грубого шуму систолодіастолічного викиду. При аускультатії його знаходять над всією проекцією серця, але найголосніше – за лівою верхньою межею груднини і під лівою ключицею. Після 4

добі життя, коли легеневий судинний опір знижується, інтенсивність шуму зростає, і він стає безперервним. Інші клінічні прояви, що знаходять при об'єктивному обстеженні, теж описані в багатьох виданнях. Перш за все, це зміна характеристик периферичних пульсів. Вони зростають за амплітудою («пульс стрибає»). У пацієнтів з ВАП має місце розширення пульсового тиску більш ніж 25 мм рт. ст., тобто зростає різниця між систолічним і діастолічним артеріальним тиском. Також клінічна симптоматика доповнюється гіпердинамічним серцевим поштовхом, тахікардією, кардіомегалією [26].

Розлади периферійної гемодинаміки супроводжуються появою таких симптомів, як апное, затримка двоокису вуглецю, коливання насичення крові киснем, погіршення засвоєння їжі. Джон Клоерті застерігає, що зазначені клінічні прояви не є специфічними тільки для ВАП. Інші ураження також можуть давати такі прояви (наприклад, артеріовенозна фістула, аортикопульмонарне вікно), тому цього недостатньо для прийняття рішення щодо корекції ВАП. Серійні рентгенограми грудної клітини застосовують обов'язково, але як допоміжні. При їх аналізі виявляють збільшення розмірів серця, легені можуть виглядати менш прозорими, виникають ателектази [26].

Найбільш достовірним і вирішальним засобом діагностики ВАП, згідно досліджень багатьох авторів, є ехокардіографія з кольоровим доплерівським аналізом. Найбільш важливим і не вирішеним є питання відносно гемодинамічної значущості ВАП [27,28]. Загальноприйнятим та обов'язковим при проведенні доплерографії з метою виявлення ВАП у недоношених новонароджених є визначення діаметру протоки та його довжини, напрямку шунтування (тільки ліво-правий шунт), розміру лівих відділів серця, градієнту тиску.

Часто при проведенні діагностики гемодинамічно значущої вади вимірюють співвідношення діаметру лівого передсердя та кореня аорти (La/Ao), а також співвідношення кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночку та кореня аорти (КДР Лж/Ao). Показник більше 1,4 свідчить про перевантаження лівого передсердя та значущість ВАП [29]. Однак співвідношення (КДР Лж/Ao) є не дуже достовірним, оскільки залежить від об'єму циркулюючої крові та шунтування крові через ВАП.

Іншою вірогідною ознакою вагомості ВАП є визначення діастолічного току крові в постдуктальному відділі нижньої аорти.

М.Е. Найджат та співавтори для отримання ознак значущості ВАП вимірювали кровообіг у мозкових судинах [29]. При ВАП значно знижується діастолічна й середня швидкість, але ці показники залежать від кута нахилу датчика відносно кровотоку в судині. Враховуючи це, достовірнішим вважають розрахунок інших параметрів оцінки кровотоку, таких як індекс резистентності ( $R_v$ ) та індекс пульсації ( $P_v$ ). При великому ВАП можна зареєструвати ретроградний потік крові в церебральних судинах.

Дослідження Н. Holmstrom та співавт. (2001) продемонстрували високу достовірність (до 90%) такого показника значущості ВАП, як співвідношення викиду лівого



шлуночка та кровотоку у верхній порожнинній вені (LVO\ SVC) [30].

Серед новітніх методик об'єктивної оцінки значущості ВАП розглядають: дослідження натрійуретичного гормону типу В (BNUP) та кардіотропоніну типу Т (сTnT).

#### Лікування гемодинамічно значущої ВАП

Дослідження стосовно лікування новонароджених з ВАП дуже різноманітні й значно відрізняються залежно від критеріїв гемодинамічної значущості ліво-правого шунта, якими користуються в конкретних шпиталях. Однак, незалежно від зазначеного, існує 3 основні напрямки терапії ВАП: консервативна корекція (комплекс інтенсивної терапії), специфічна медикаментозна терапія із застосуванням нестероїдних протизапальних лікарських засобів, хірургічна корекція – перев'язка або кліпювання протоки. Методика консервативного лікування ВАП останнім часом викликає багато дискусій серед спеціалістів, які працюють з новонародженими. Помічено, що деяка частина відносно зрілих недоношених новонароджених з критичною вагою, у яких функціонує ВАП, не демонструють прояви застійної серцевої недостатності та інші характерні ускладнення. Початкове консервативне ведення дітей з ВАП, прийняте в Бостонській дитячій лікарні, включає штучну вентиляцію легень, обмеження рідини та призначення діуретиків. Також, згідно рекомендацій D. Cloertj, доцільне початкове лікування для всіх недоношених на штучній вентиляції легень вагою до 1000 г, коли ВАП діагностовано вперше, незалежно від ознак гемодинамічної значущості шунта. В цій групі у 80% випадків протягом короткого терміну розвиватиметься гемодинамічно значуще скидання крові через протоку.

Стосовно призначення сечогінних засобів і дофаміна також існують різні спостереження. Однак загальні рекомендації наголошують на необхідності призначення цих препаратів при ВАП, якщо спостерігається затримка рідини в організмі та зменшення темпу діурезу менше 1 мл/кг/г [31].

Специфічна медикаментозна терапія ВАП проводиться за допомогою лікарських засобів, що пригнічують синтез простагландинів (тобто це група інгібіторів циклооксигенази): застосовується індометацин та ібупрофен. Багато досліджень присвячено медикаментозній корекції ВАП, але яким засобом користуватись та коли призначати лікування до кінця не з'ясовано. Обидва препарати ефективні для закриття ВАП, але вони мають достатньо небезпечні побічні ефекти. До цих ефектів належать тимчасова олігоанурія, шлунково-кишкова кровотеча, гіпонатріємія, порушення кровообігу в мозку, нирках, мезентеріальних судинах, гіпербілірубінемія, зниження функції тромбоцитів, гіпоглікемія. Порівняння ефективності інгібіторів циклооксигенази здійснив В. Van Overmeire на 142 новонароджених з ВАП. Усіх дітей розподілено на 2 групи, які отримували індометацин або ібупрофен. Виявлено відсутність необхідності повторного введення ліків або хірургічній корекції в обох групах. Також цей великий метааналіз виявив відсутність різниці досліджуваних ліків у погіршенні результатів: бронхо-легеневої дисплазії, внутрішньочерепних крововиливів, перивентрикулярної

лейкомаляції, некротичного ентероколіту, перфорації кишечника, ретинопатії новонароджених [32].

Хірургічний засіб корекції ВАП визнають пов'язаним з достатньо великою кількістю ускладнень. Нині показання для хірургічної корекції ВАП у більшості клінік є однако-вими. Якщо симптоми ВАП відновлюються після другого курсу медикаментозної терапії, малоімовірно, що подальші дози препаратів закриють протоку. У випадку, якщо медикаментозними введеннями протоку не вдається закрити, розглядають можливість хірургічного лікування ВАП. Також до хірургічного лікування вдаються при пізньому повторному відкритті ВАП. Звичайним технічним засобом хірургічного закриття ВАП є ліва латеральна торакотомія з наступним перев'язуванням або кліпюванням протоки. Новонароджені звичай задовільно переносять оперативне втручання; за даними різних клінік, післяопераційна летальність коливається від 7,8% до 13,6%.

Отже, проблема сучасної діагностики та лікування ВАП у недоношених новонароджених з критичною вагою залишається недостатньо вивченою. Удосконалення фіналів новонароджених з ВАП має стосуватись визначення додаткових критеріїв гемодинамічної значущості ліво-правого шунта, з метою оптимізації засобів і термінів терапії, розробки єдиного алгоритму. Міжнародний досвід з цього питання, накопичений протягом 20 років, вітчизняний досвід у майбутньому мають значно поліпшити якість життя у новонароджених з критичною вагою.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Крючко Д.С. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных / Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Рудакова А.А. // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, №2. – С. 57–65.
2. Клоерти Дж. Посібник з неонатології / Клоерти Дж., Старк Е.; пер. з англ. – К., 2005. – С. 431–434.
3. Reller M.D. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant / Reller M.D., Rice M.J., McDonald R.W. // J. Pediatr – 1993. – №122. – P. 59–62.
4. Ellison R.C. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus / Ellison R.C. et al. // Pediatrics – 1983. – Vol. 71. – P. 364.
5. Clyman R.I. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management / Clyman R.I., Hermes-DeSantis E.R. // Journal of Perinatology. – 2006. – Vol. 26. – P. 14–22.
6. Атлас анатомии новорожденного / И.И. Бобрик, В.И. Минаков. – К.: Здоровье. – С. 122–124.
7. Гистология, цитология и эмбриология / С.И. Юшканцева, В.Л. Быков [Краткий атлас]. – Санкт-Петербург, 2006 – 47 с.
8. Мостовой А.В. Открытый артериальный проток у новорожденных: сборник лекций по неонатологии [Электронный ресурс]. – Санкт-Петербург: семинар «Белые ночи», – 2006. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM): кольор. ; 12 см. – (Семинар «Белые ночи», 2005). – Систем. вимоги: Pentium–266 ; 32 Mb RAM ; CD–ROM Windows 98/2000/NT/XP. – Назва з титул. екрану.
9. Затицян Е.П. Кардиология плода и новорожденного / Затицян Е.П. – М.: Инфо-Медиа, 1996. – 184 с.
10. Hammerman C. Patent ductus arteriosus in the premature neonate: current concepts in pharmacological management / Hammerman C., Kaplan M. // Paediatr Drugs. – 1999. – Vol. 1 (2). – P. 81–92.
11. Clyman R.I. Mechanisms Regulating the Ductus Arteriosus / Clyman R.I. // Biology of the Neonate. – 2006. – Vol. 89, №2. – 330 p.



12. Смагин А.Ю. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных новорожденных детей (оптимизация диагностики и лечения): Дисс. к. мед.наук: 14.00.09 / Смагин Александр Юрьевич. – Е., 2004. – 130 с.
13. Momma K. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats / Momma K., Toyono M. // *Pediatr Res.* – 1999. – Vol. 46, №5. – P. 111–114.
14. Fox J.J. Role of nitric oxide and cGMP system in regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus / Fox J.J., Ziegler J.W., Dunbar D.I., Halbower A.C.K., Kinsella J.P., et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – P. H2638–H2645.
15. Obladen M. Interventions for persisting ductus arteriosus in the preterm infant / Obladen M., Petra K. – Springer, 2001. – P. 18–19.
16. Watterberg K.L. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus / Watterberg K.L., Scott S.M., Backstrom C., et al. // *Pediatrics* – 2000. – №2 – P. 320–324.
17. Clyman R.I. Effect of gestational age on ductus arteriosus response to circulating prostaglandin E2 / Clyman R.I., Mauray F., Roman C., Heymann M.A., Payn B. // *Journal of Pediatrics.* – 1983. – Vol. 102, №6. – P. 907–1107.
18. Knight D.B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials / Knight D.B. // *Seminars in Neonatology.* – 2001. – №6. – P. 63–73.
19. Clyman R.I. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy / Clyman R.I. // *Journal of Pediatrics.* – 1981. – №4. – P. 23–24.
20. Brooks J.M. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management / Brooks J.M., Travadi J.N., Patole S.K., Doherty D.A., Simmer K. // *Arch Dis Child Fetal & Neonatal Ed.* – 2005. – Vol. 90. – P. 235–244.
21. Clyman R.I. Diseases of the Newborn / Clyman R.I., Taeusch H.W., Ballard R.A., Gleason C.A. – 1998. – P. 699–710.
22. Aranda J.V. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants / Aranda J.V., Clyman R., Cox B., et al. // *Am J Perinatology.* – 2009. – Vol. 26 (3). – P. 235–280.
23. Van Overmeire B. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / Van Overmeire B., K. Allegaert, Casaer A., Debauche C., Decaluwe W., Jespers A., Weyler J., Harrewijn I., Langhendries J.P. // *The Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 1945–2004.
24. Skelton R. Blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus / Skelton R., Evans N., Smythe J.A. // *Child Health.* – 1994. – Vol. 30. – P. 406–417.
25. Knight D.B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials / Knight D.B. // *Semin Neonatol* 2001. – №6. – P. 63–73.
26. Suzumura H. Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants / Suzumura H., Nitta A., Tanaka G., Arisaka O. // *Pediatrics International.* – 2001. – Vol. 43 (2). – P. 146–197.
27. Клименко Т.В. К вопросу ведения недоношенных новорожденных с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком / Клименко Т.В., Каратай О.С., Карпентян О.Ю., Солошенко И.В. // *Таврический медицинский журнал.* – 2011. – Т. 14, №2. – С. 155.
28. Greenberg B. Cardiac Remodeling: Mechanisms and Treatment / Greenberg B. // *Informa Healthcare.* – 2005. – P. 455–456.
29. Hajjar M.El. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. Archives of Disease in Childhood / Hajjar M.El., Vaksmann G., Rakza T., et al. // *Fetal and Neonatal Edition.* – 2005. – Vol. 90. – P. 419–441.
30. Holmstrom H. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants / Holmstrom H., Hall C., Thaulow E. // *Acta Paediatr.* – 2001. – Vol. 90. – P. 184–188.
31. Barrington K. Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants [Электронный ресурс] / Barrington K., Brion L.P. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2002. –3:CD003213. – Режим доступа: [www2.cochrane.org/reviews](http://www2.cochrane.org/reviews)
32. Bellander M. Tolerance to early human milk feeding is not compromised by indomethacin in preterm infants with persistent ductus arteriosus / Bellander M., Ley D., Polberger S., Hellström-Westas L. // *Acta Paediatr.* – 2003. – Vol. 92 (9). – P. 1074–1082.

**Відомості про авторів:**

Анікін І.О., асистент каф. дитячої хірургії та анестезіології ЗДМУ.

Снісарь В.І., д. мед. н., професор каф. анестезіології, інтенсивної терапії і медицини невідкладних станів ФПО ДДМА.

**Адреса для листування:**

Анікін Іван Олександрович. 69063, м. Запоріжжя, пр-т Леніна, 70, ЗОКДЛ, каф. дитячої хірургії та анестезіології ЗДМУ.

Тел.: (061) 764 17 92.

E-mail: [anikin1974@ukr.net](mailto:anikin1974@ukr.net)