

ПРОБЛЕМА КОРРЕКЦИИ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА: «НОВЫЕ» ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Мария Вячеславовна Пересторонина^{1✉}, Ольга Валентиновна Корпачева²,
Сергей Владимирович Пальянов³

^{1, 2, 3}Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия

³Городской клинический перинатальный центр, Омск, Россия

¹mary323@mail.ru ✉, <https://orcid.org/0000-0002-1247-7864>

²olgkor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6110-3933>

³svpomsk@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7755-4157>

Аннотация. Цель – изучить возможности коррекции длительно функционирующего гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных младенцев с учетом патогенетических факторов его формирования. **Материалы и методы.** Проанализированы основные метаанализы по проблеме гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных новорожденных за последние 10 лет. За фундаментальную основу взята литература по патофизиологии недоношенных новорожденных и патофизиологии Баталова протока. **Результаты.** Раскрывается патогенетическая основа данного поиска и механизмы формирования тех или иных патогенетических факторов, позволяющих индивидуализировать тактику ведения недоношенных младенцев с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком.

Ключевые слова: недоношенность, открытый артериальный проток, методы закрытия артериального протока, предикторы гемодинамически значимого открытого артериального протока

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Пересторонина М. В., Корпачева О. В., Пальянов С. В. Проблема коррекции открытого артериального протока: «новые» патогенетические факторы // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 60–67. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-60-67.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема преждевременных родов до настоящего времени остается актуальной, а процесс выхаживания недоношенных новорожденных постепенно превращается в отдельную дисциплину [1]. Преждевременные роды, нефизиологичные по своей сути, заставляют жить внеутробно крайне неприспособленных к этому новорожденных, к числу которых относятся и новорожденные с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Одной из многих нерешенных проблем выхаживания таких недоношенных новорожденных [2] является открытый артериальный проток (ОАП), что соответствует норме в данном сроке гестации [3]. В ряде метаанализов последних лет на тему коррекции ОАП у недоношенных новорожденных нет единого мнения об оптимальной тактике в данной клинической ситуации. Более того, в некоторых исследованиях ставится вопрос о том, есть ли вообще смысл лечить ОАП, поскольку его закрытие прогноз существенно не меняет. В то же время понимание патогенеза и данные клинических наблюдений за новорожденными с гемодинамически значимым ОАП (ГЗОАП) указывают на наличие связи между ГЗОАП и рядом грозных осложнений этого состояния, а также повышенным риском летального исхода. Возможно ли найти новые подходы к решению вопроса патофизиологически обоснованного выбора тактики ведения этой категории новорожденных с целью улучшить прогноз? Анализ публикаций по оценке подходов к коррекции ГЗОАП с клинико-патофизиологических позиций посвящена эта обзорная статья.

Цель – изучить возможности коррекции длительно функционирующего гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных младенцев с учетом патогенетических факторов его формирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы основные метаанализы по проблеме гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных новорожденных за последние 10 лет. За фундаментальную основу взята литература по патофизиологии недоношенных новорожденных и патофизиологии Баталова протока, а также публикации о современных направлениях в области оценки и прогноза гемодинамически значимого открытого артериального протока.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы тактики: закрывать или не закрывать ОАП? С логических позиций, если артериальный проток не закрылся, да к тому же повышает риск развития осложнений, то его непременно нужно закрыть. Действительно, с точки зрения патогенеза, ГЗОАП должен значительно ухудшать состояние недоношенного новорожденного. Как известно, в силу смены градиента давления возникает преимущественный сброс крови по ОАП в систему легочной артерии, а гиперволеия малого круга кровообращения (МКК) способствует развитию интерстициального отека и ухуд-

шает диффузионную способность легких, повышает зависимость пациента от ИВЛ, требует ужесточения параметров вентиляции, что увеличивает повреждение легких. С другой стороны, вследствие объемной перегрузки возникает дисфункция миокарда левых отделов сердца, что уменьшает сердечный выброс и в сочетании с феноменом «протокового обкрадывания» дополнительно ухудшает системную гемодинамику, перфузию тканей, повышая риск развития таких осложнений, как внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) и некротизирующий энтероколит (НЭК) [1, 3].

Вопросы консервативного лечения ОАП: чем лечить, когда и как? В исследовании десятилетней давности отмечается, что желательно как можно раньше закрыть ГЗОАП консервативным путем, тогда как хирургическое лигирование повышает вероятность ряда заболеваний, которые превышают пользу от самого закрытия [4]. Фармакологический метод имеет ряд преимуществ: может быть использован в ранние сроки, относительно малоинвазивен. Использование препаратов, ингибирующих циклооксигеназу, предполагает блокировку образования вазодилатирующих простагландинов, что должно привести к спазмированию протока с его последующей облитерацией. В имеющейся отечественной методической литературе рекомендовано назначать фармакологическое лечение ГЗОАП, опираясь на данные эхокардиографии (эхоКГ), с учетом срока гестации [5]. Чем меньше срок гестации и больше размер протока – тем меньше вероятность спонтанного закрытия ГЗОАП.

За последние пять лет проведено несколько метаанализов с целью выявления препарата выбора для фармакологического закрытия ГЗОАП и улучшения исходов в соотношении эффективность/безопасность.

Метаанализ 2021 г. подтверждает, что индометацин действительно эффективен для закрытия ГЗОАП по сравнению с плацебо или отсутствием лечения у недоношенных. Однако недостаточно доказательств для других клинически значимых исходов [6]. В метаанализе [7], опубликованном в 2018 г., достаточно достоверно показано, что ибупрофен при закрытии ОАП так же эффективен, как и индометацин, при этом ибупрофен снижает риск развития НЭК и транзиторной почечной недостаточности. Разницы в эффективности перорального или внутривенного введения также не найдено, хотя с точки зрения фармакокинетики есть вероятность меньшей эффективности перорального введения. При этом подчеркивается преимущество перорального метода как менее инвазивного. И снова авторы указывают на отсутствие данных по долгосрочному прогнозу [7]. В качестве альтернативы рассматривается и парацетамол, который может обеспечить сравнимую с ибупрофеном эффективность лечения для закрытия ОАП, к тому же применение парацетамола связано с более низким риском развития побочных эффектов [8]. Однако Кохрановская группа систематического анализа в соответствии с подходом GRADE более сдержанно оценивает препараты для фармакологического закрытия ГЗОАП: доказательства среднего качества предполагают, что парацетамол так же эффективен, как ибупрофен; доказательства низкого качества предполагают, что парацетамол более эффективен, чем плацебо или отсутствие вмешательства; доказательства низкого качества предполагают, что парацетамол так же эффективен, как индометацин, для закрытия ОАП [9]. То есть, доказательства есть, но они низкого качества. Иными словами, не могут исследователи однозначно указать идеальный препарат

Review article

THE PROBLEM OF CORRECTION OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS: “NEW” PATHOGENETIC FACTORS

Maria V. Perestoronina^{1✉}, Olga V. Korpacheva², Sergey V. Palyanov³

^{1, 2, 3}Omsk State Medical University, Omsk, Russia

³City Perinatal Clinical Center, Omsk, Russia

¹mary323@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1247-7864>

²olgkor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6110-3933>

³svpomsk@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7755-4157>

Abstract. The study aims to investigate the possibilities of correction of long-term functioning hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants according to pathogenetic factors of its formation. **Materials and methods.** Meta-analyses on hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm newborns for the last 10 years were analyzed. Literature on pathophysiology of preterm newborns and pathophysiology of patent ductus arteriosus presented a basis of the study. **Results.** The study reveals the pathogenetic basis of the search and the mechanisms of the formation of certain pathogenetic factors, which personalize the tactics of managing preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus.

Keywords: prematurity, patent ductus arteriosus, closure methods for ductus arteriosus, predictors of hemodynamically significant patent ductus arteriosus

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Perestoronina M. V., Korpacheva O. V., Palyanov S. V. The Problem of Correction of Patent Ductus Arteriosus: “New” Pathogenetic Factors // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 60–67. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-60-67.

для закрытия ГЗОАП. Исследований недостаточно или эффективность препарата сомнительная? Только в одном исследовании не установлено различий в исходах развития нервной системы у детей, подвергшихся воздействию парацетамола по сравнению с ибупрофеном, однако качество доказательств низкое [9]. Таким образом, долгосрочный прогноз по-прежнему неясен.

Обсуждается вариант увеличения дозы ибупрофена для повышения эффективности закрытия ОАП. В метаанализе [10] подтверждено повышение вероятности закрытия Боталова протока при увеличении дозы, однако плацебо или отсутствие лечения существенно не изменили вероятность смерти, НЭК или ВЖК. То есть высокая доза ибупрофена не делает ребенка хуже, и это хорошо, но и не улучшает краткосрочный прогноз, вероятно, с надеждой на улучшение долгосрочного прогноза. Итак, остается неопровержимым, что ингибиторы циклооксигеназы – нестероидные противовоспалительные средства, повышают вероятность закрытия ГЗОАП. Что еще можно сделать, чтобы улучшить прогноз для недоношенного? Начать лечить ГЗОАП до его клинических проявлений, чтобы он не успел существенно повредить организму ребенка. Есть метаанализы, в которых делается вывод – целенаправленное медикаментозное лечение предсимптоматического ОАП снижает частоту развития симптоматического ОАП, но не неонатальную смертность [11]. Иными словами, проток закрывается, но исход не улучшается. Объединенные данные в исследовании 2018 г. [12] показали, что профилактический прием индометацина не был связан с более высокими или более низкими скорректированными на риск шансами смерти или развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) и БЛД среди выживших. Однако выявлена слабая связь между индометациновой профилактикой и снижением риска смертности, и это, пожалуй, первое упоминание о том, что профилактическое закрытие ГЗОАП приводит к каким-то положительным прогнозам. Тем не менее, авторы не до конца уверены в том, что это реальный вывод, а не случайность, и настаивают на необходимости продолжения исследований.

Заслуживает безусловного внимания еще одно исследование по оценке эффективности и безопасности стратегий раннего лечения ГЗОАП в сравнении с выжидательной тактикой для снижения смертности и заболеваемости у недоношенных детей [13]. Результаты по-прежнему неутешительные: очень раннее лечение, вероятно, не уменьшает частоту хирургического лигирования ОАП, тяжелых ВЖК или НЭК (доказательства со средней степенью достоверности) и не может уменьшить БЛД или нарушения развития нервной системы (доказательства с низкой степенью достоверности). Раннее или очень раннее фармакологическое лечение ГЗОАП, вероятно, не снижает смертность недоношенных детей (доказательства умеренной достоверности). И снова авторы настаивают на необходимости более крупных исследований с возможностью однозначно определить эффективность раннего фармакологического закрытия ГЗОАП [13].

В заключение обсуждения проблемы фармакологического закрытия ГЗОАП можно сослаться на обзорную статью, в которой указывается, что преимущества закрытия артериального протока у очень недоношенных детей не были убедительно продемонстрированы в многочисленных клинических испытаниях [14]. Автор связывает данную ситуацию с формированием

у крайне недоношенных новорожденных БЛД с обеднением сосудистого русла МКК, что приводит к повышению сопротивления легочных сосудов, ограничению легочного кровотока и, как следствие, снижает необходимость в срочном закрытии артериального протока [14]. Эти данные вновь возвращают к вопросу – а стоит ли лечить ГЗОАП?

Вопросы хирургической коррекции ГЗОАП.

В имеющейся отечественной методической литературе указывается, что хирургическая коррекция ОАП у недоношенного ребенка показана при одновременном наличии трех признаков: гемодинамическая значимость ОАП, подтвержденная эхоКГ, зависимость от искусственной вентиляции легких (ИВЛ), неэффективность двух курсов медикаментозной терапии ОАП или наличие противопоказаний к медикаментозной терапии ОАП, причем вопрос решается консилиумом [5]. Однако четких количественных критериев (например, в оценке гемодинамической значимости ОАП, зависимости новорожденного от ИВЛ) в качестве показаний к хирургической коррекции ГЗОАП нет. Тем не менее, если ОАП длительно функционирует и существенно ухудшает состояние пациента, мешает своевременному отлучению новорожденного от аппарата ИВЛ, вопрос о необходимости хирургической коррекции все равно встает.

Авторы ретроспективного статистически убедительного исследования [15] делают вывод, что перевязка ОАП у недоношенных новорожденных в возрасте до 28 недель гестации не была связана со смертельным исходом или нарушением развития нервной системы, и не было различий между группами в частоте развития БЛД, ретинопатии недоношенных или нарушений неврологического развития в анамнезе. Частота летального исхода была ниже среди младенцев, перенесших лигирование, хотя авторы не исключают статистическую погрешность при оценке выживаемости. Ранее сообщалось о связи лигирования с большей частотой и тяжестью заболеваний, возможно, из-за предвзятости, так как на лигирование направляли более тяжелых пациентов [15]. Таким образом, польза от хирургического лигирования ОАП вполне вероятно существует или по крайней мере, лигирование не повышает риск неблагоприятного исхода.

В метаанализе [16] 2021 г. по оценке эффективности и безопасности чрескожного закрытия ОАП у детей с массой тела 1 500 г и менее указывается, что показатель успешности процедуры достаточно высок, несмотря на выполнение вмешательства у более маловесных пациентов. Из 373 пациентов у 5 наступила смерть, связанная с процедурой, причем 4 умерших младенца имели вес менее 800 г. Прослежена закономерность: вес пациентов, подвергшихся вмешательству, на протяжении ряда лет уменьшался, а успешность процедуры увеличивалась [16]. Таким образом, данные прежних исследований вполне могут указывать на связь хирургической коррекции ОАП с неблагоприятными исходами, но по мере накопления опыта работы с более маловесными пациентами успешность процедуры растет, а значит можно надеяться на более благоприятный долгосрочный прогноз.

Однако не все так оптимистично: метаанализ [17] 2019 г. указывает, что паралич голосовых связок остается частым осложнением хирургического закрытия ОАП, особенно у недоношенных новорожденных. Подчеркивается, что сохраняющаяся высокая вероят-

ность осложнений как ближайших, так и отдаленных не позволяет однозначно судить о целесообразности хирургического вмешательства. Тем не менее, хочется отметить наличие в литературе ряда описаний клинических случаев, когда успешное хирургическое лечение ГЗОАП привело к значительному улучшению состояния и прогноза у конкретного пациента [18].

Что же в конечном счете влияет на успешность лечения ГЗОАП? Можно ли выделить категорию пациентов, в отношении которых все усилия по коррекции будут полезны и даже необходимы, и категорию, в которой существенно повлиять на исход не получится вне зависимости от избранной тактики? Возможно в гипотетическом существовании таких групп и кроется разгадка неоднозначности выбора тактики ведения пациентов с ЭНМТ и ГЗОАП.

Патофизиологические аспекты эффективности терапии ГЗОАП у новорожденных с ЭНМТ. В настоящее время все больший интерес вызывают предикторы длительно персистирующего ГЗОАП и эффективность его лечения. Например, появился ряд статей, которые указывают на патогенетическую связь между уровнем гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и эффективностью медикаментозного закрытия ГЗОАП [19, 20], между низким уровнем гемоглобина, тромбоцитов и длительно персистирующим ГЗОАП [21]. Также обнаружена связь ГЗОАП со сниженным уровнем калия в сыворотке крови в первую неделю жизни недоношенных новорожденных с ЭНМТ, что предположительно нарушает у них механизм закрытия артериального протока. В дальнейшем формируются патогенетические цепочки и порочные круги, которые поддерживают ГЗОАП открытым [21]. Эти данные дают основание полагать, что оценка успешности медикаментозного закрытия ГЗОАП в общей популяции может дать неоднозначные результаты, тогда как преобразование пациентов в группы по указанным выше или каким-то иным параметрам позволит получить более достоверные и точные результаты. Более того, имея конкретные данные о связи ряда показателей анализа крови и ГЗОАП, можно найти патогенетически обоснованные подходы и более эффективные методы медикаментозного лечения ОАП для повышения вероятности его закрытия.

В исследовании [22] определены гемодинамические признаки эффективности медикаментозного лечения ГЗОАП: отношение размеров левого предсердия к корню аорты и максимальная скорость кровотока по Баталову протоку. Это означает, что чем больше гемодинамически значим ОАП, тем менее вероятно его успешное консервативное лечение.

Одним из самых серьезных осложнений ГЗОАП называют БЛД. Помимо развития дыхательной недостаточности той или иной степени, БЛД чревата развитием легочной гипертензии (ЛГ) – состояния, которое затрагивает также системную гемодинамику и нередко требует хирургического лечения [23]. ЛГ выявляется у детей при среднетяжелой БЛД в 20 % случаев, а при тяжелой – в 32 %. При этом патогенез БЛД весьма сложен, и невозможно найти связь ее развития с каким-то одним этиологическим фактором [24]. К независимым предикторам БЛД относят такие факторы, как неонатальный сепсис, поражение легких уреоплазменной инфекцией, недоношенность, низкая масса тела. ИВЛ как фактор, повреждающий легкие, повышает не только вероятность, но и степень тяжести БЛД. ОАП уси-

ливает отек легких и их повреждение, а также требует ужесточения ИВЛ, однако закрытие ОАП не обязательно снижает частоту БЛД. На основании этих факторов авторы исследования склоняются к тому, что связь между ОАП и БЛД является скорее ассоциацией, нежели причинно-следственной связью [24]. Таким образом, в данном исследовании нет указаний на наличие прямой связи между БЛД и ГЗОАП. БЛД формируется от каких-то других причин и не зависит от ГЗОАП? БЛД формируется от других причин, и они в совокупности способствуют длительной пресистенции ОАП? Тогда ГЗОАП – это уже следствие формирующейся БЛД? Или, напротив, даже непродолжительное функционирование ГЗОАП приводит к необратимым изменениям в МКК, вследствие чего даже после закрытия ОАП формирование БЛД не прерывается?

Закрытие протока в постнатальном периоде регулируется уровнем кислорода и эффектами сосудорасширяющих веществ. Сосудистые реакции, опосредованные калиевыми и кальциевыми каналами, такие факторы, как митохондриальные активные формы кислорода и эндотелин 1 (мощный вазоконстриктор) формируются к определенному гестационному возрасту [25]. Проходимость артериального протока плода регулируется низким содержанием кислорода в крови и простааноидами, преимущественно простагландином E₂ (PGE₂) и простаглицлином (PGI₂). Уровни PGE₂ и PGI₂ высоки у плода в результате продукции их плацентой и сниженного клиренса легких плода. Успешное локальное сокращение приводит к возникновению «гипоксической зоны», запускает гибель клеточных стенок протока и производство индуцируемых гипоксией факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста (TGF-β) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводит к ремоделированию сосудов и анатомическому закрытию артериального протока. В случае с глубоко недоношенными эти факторы, обеспечивающие в физиологических условиях закрытие ОАП, не работают. В исследованиях на недоношенных кроликах показано, что незрелость как калиевых, так и кальциевых каналов приводит к неэффективности кислородозависимого сокращения артериального протока [25].

По данным некоторых исследований [25, 26], эхокардиографическое определение значимости ОАП недостаточно для прогноза осложнений у недоношенных, тогда как показатели NT-pro-BNP в плазме и уровень кардиального тропонина Т (сTnT) выше у недоношенных детей (ОНМТ или 32 недели беременности) с ОАП, у которых впоследствии развивается ВЖК III/IV степени или летальный исход, по сравнению с теми, у кого есть ОАП и без осложнений. Таким образом, к числу показателей, которые в настоящее время активно исследуются с позиций поиска новых маркеров ГЗОАП и его прогноза, следует отнести простагландин-1, эндотелин 1, NT-pro-BNP и сTnT.

Выявлено, что у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ с ГЗОАП уровень простаглицлина в моче достоверно выше на 4–5-й день и к концу неонатального периода [27]. PGI₂ вырабатывается эндотелием сосудов и способствует их расширению; возможно влияние PGI₂ на калиевые каналы; его уровень повышается при повреждении эндотелия, гипоксии, гемодинамических нарушениях, что патогенетически связано с длительно функционирующим ГЗОАП [25]. В несколько ином ключе обсуждаются простааноиды при таком тяжелом ос-

ложении БЛД, как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). В Евразийских клинических рекомендациях так описывается патогенез ЛАГ: дисфункция эндотелия легочных сосудов рассматривается в качестве интегрального патогенетического фактора: возникают вазоконстрикция, ремоделирование и нарушение эластичности стенки легочных сосудов, а также тромбоз *in situ*. Процессы сужения сосудов связаны с дисбалансом вазоактивных медиаторов и дисфункцией калиевых каналов в гладкомышечных клетках. Выявлено повышение продукции тромбоксанов и эндотелина-1, дефицит вазодилататоров – PGI2 и оксида азота (NO). Ремоделирование сосудов МКК является результатом пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, фибробластов, в адвентиции избыточно вырабатывается внеклеточный матрикс [28].

Таким образом, дисфункция эндотелия сосудов МКК (в первую очередь артериол) приводит к нарушению синтеза простагландинов (в первую очередь, PGI2), а также к выраженному повышению продукции тромбоксанов и эндотелина-1 на фоне существенного уменьшения образования NO. Следовательно, если до 1-го месяца жизни у новорожденных с ГЗОАП повышен уровень PGI2 [26], то можно предположить, что в этом периоде еще не формируется дисфункция эндотелия. Может ли это указывать на «терапевтическое окно», когда коррекция гиповолемии МКК в связи с лигированием ГЗОАП еще может давать эффект по профилактике формирования тяжелой БЛД и ЛГ? И возможно ли использование исследования уровня PGI2 в качестве маркера успеха хирургического закрытия ОАП в плане улучшения долгосрочного прогноза?

Значимыми патогенетическими факторами формирования ЛАГ признаются гиповентиляция и повреждение эндотелия [26]. Гиповентиляция и альвеолярная гипоксия «включают» рефлекс Эйлера – Лиллебранда, который приводит к сужению легочных артериол и увеличению прекапиллярного сопротивления. На этом фоне вполне может возникнуть повреждение эндотелия как патогенетический фактор, запускающий каскад реакций, приводящих к ремоделированию сосудов МКК и необратимости процессов, поддерживающих ЛАГ. Какой же из двух факторов более значим с патогенетических позиций: гиповентиляция и снижение концентрации кислорода в альвеолярном воздухе или повреждение эндотелия с ремоделированием сосудов? В рекомендациях по лечению сформировавшейся БЛД с самого начала присутствовала кислородотерапия, в последнее время акцент делается на вазоактивные препараты и ангиопротекторы [2, 26].

Проблему БЛД рассматривают также с учетом генетической предрасположенности недоношенных детей к формированию БЛД. Выявлены определенные аллели, которые ассоциированы с вероятностью развития данного осложнения [29]. Кроме того, существует наследственная ЛГ, которая может быть ассоциирована с мутацией гена, кодирующего мембранный белок эндотелиальных клеток и белок калиевых каналов [28]. Таким образом, некоторые дети в силу наследственной предрасположенности в период недоношенности имеют повышенный риск развития у них БЛД, вероятно поэтому наличие у них ГЗОАП будет иметь второстепенное значения.

Внутриутробное воспаление не является независимым фактором риска БЛД, но именно связанные с ним последствия хориоамнионита, такие как неонатальный сепсис, увеличивают вероятность развития БЛД. На экспериментальных моделях внутриутробной инфекции показано, что хронический хориоамнионит, опосредованный уреоплазмой, приводит к патологии легких, которая моделирует БЛД у детей грудного возраста [24]. В другом исследовании выявлена взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов в пуповинной крови и тяжестью ЛГ, развившейся у пациента в дальнейшем [30]. Поскольку ЛГ связана с течением БЛД, развитие выраженного воспаления у плода приводит к более тяжелому течению БЛД. Однако с учетом наличия наследственной предрасположенности к БЛД и патогенеза сепсиса, который в известной степени является проявлением нерегулируемого избыточного воспалительного ответа, можно предположить именно генетическую подоплеку выраженного воспалительного процесса у той группы недоношенных, у которых БЛД будет протекать тяжелее и с осложнениями. Тогда роль ГЗОАП вновь отходит на второй план, и его закрытие в данной ситуации долгосрочный прогноз существенно улучшить не сможет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной литературе нет однозначной позиции в отношении тактики ведения пациентов с ГЗОАП с целью его закрытия. Тем не менее, понимание патогенетической роли ГЗОАП в состоянии недоношенных, особенно с ЭНМТ, привело к широкому практическому применению методов фармакологического и хирургического закрытия ОАП. При этом, с точки зрения доказательной медицины, нет значимого улучшения долгосрочного прогноза от вышеуказанных манипуляций. Может ли оказаться, что ГЗОАП – лишь часть патогенетической цепи какого-то другого заболевания, в котором ГЗОАП не является главным патогенетическим фактором? Возможно, формирование БЛД и ЛАГ имеет другую основную причину, такую как незрелость ряда систем в сочетании с генетической предрасположенностью, где ГЗОАП является лишь фактором, который сопутствует глубокой недоношенности. Существуют ли предикторы эффективности закрытия ГЗОАП (например, PGI2, NT-pro-BNP, сTnT), которые в совокупности позволят выделить разнородные с точки зрения тактики категории пациентов? Если да, то построенные с учетом этих или иных факторов прогностические модели позволят определять пациентов, которым фармакологическое или хирургическое лечение показано, пациентов, которым лечение не требуется или не принесет желаемого эффекта, а может лишь увеличить осложнения. Оценка патогенетических факторов формирования сложной патологии недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОАП с позиций доказательной медицины обеспечит индивидуальный подход при выборе тактики ведения каждого из этих пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Овсянников Д. Ю., Кравчук Д. А., Николаева Д. Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6, № 3. С. 74–98.
2. Межинский С. С., Карпова А. Л., Мостовой А. В., Андреев А. В., Шилова Н. А., Харламова Н. В. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом – 2019 // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 46–58.
3. Vettukattil J. J. Pathophysiology of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant // *Curr Pediatr Rev.* 2016. Vol. 12, Is. 2. P. 120–122. DOI 10.2174/157339631202160506002215.
4. Clyman R. I., Couto J., Murphy G. M. Patent Ductus Arteriosus: Are Current Neonatal Treatment Options Better or Worse Than No Treatment at All? // *Semin Perinatol.* 2012. Vol. 36, Is. 2. P. 123–129.
5. Буров А. А., Дегтярев Д. Н., Ионов О. В., Крючко Д. С., Митупов З. П., Мовсесян Р. Р., Мостовой А. В., Нагорная Ю. В., Пруткин М. Е., Разумовский А. Ю., Сапун О. И. Открытый артериальный проток у недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4. С. 120–128.
6. 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. Vol. 1, Is. 1. P. CD013133. DOI 10.1002/14651858.CD013133.pub2.
7. 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.* 2018. Vol. 9, Is. 9. P. CD003481. DOI 10.1002/14651858.CD003481.pub7.
8. Huang X., Wang F., Wang K. Paracetamol versus Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 31, Is. 16. P. 2216–2222. DOI 10.1080/14767058.2017.1338263.
9. Ohlsson A., Shah P. S. Paracetamol (Acetaminophen) for Patent Ductus Arteriosus in Preterm or Low Birth Weight Infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 4, Is. 4. P. CD010061. DOI 10.1002/14651858.CD010061.pub3.
10. Mitra S., Florez I. D., Tamayo M. E. et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen with Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis // *JAMA.* 2018. Vol. 319, Is. 12. P. 1221–1238. DOI 10.1001/jama.2018.1896.
11. Farooqui M. A., Elsayed Y. N., Jeyaraman M. M. et al. Pre-symptomatic Targeted Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Newborns: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Neonatal Perinatal Med.* 2019. Vol. 12, Is. 1. P. 1–7. DOI 10.3233/NPM-17130.
12. Jensen E. A., Foglia E. E., Schmidt B. Association between Prophylactic Indomethacin and Death or Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies // *Semin Perinatol.* 2018. Vol. 42, Is. 4. P. 228–234. DOI 10.1053/j.semperi.2018.05.005.
13. Mitra S., Scrivens A., von Kursell A. M., Disher T. Early Treatment versus Expectant Management of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus for Preterm Infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. Vol. 12, Is. 12. P. CD013278. DOI 10.1002/14651858.CD013278.pub2.
14. Hoffman J. I. E. Interaction between Pulmonary Vasculature and the Patent Ductus Arteriosus in Very Premature Infants // *J Neonatal Perinatal Med.* 2021. Vol. 14, Is. 2. P. 159–161. DOI 10.3233/NPM-190278.
15. Weisz D. E., Mirea L., Rosenberg E. et al. Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation with Death or Neurodevelopmental Impairment among Extremely Preterm Infants // *JAMA Pediatr.* 2017. Vol. 171, Is. 5. P. 443–449. DOI 10.1001/jamapediatrics.2016.5143.
16. Bischoff A. R., Jasani B., Sathanandam S. K. et al. Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants 1.5 kg or Less: A Meta-Analysis // *J Pediatr.* 2021. Vol. 230. P. 84–92.e14. DOI 10.1016/j.jpeds.2020.10.035.
17. Henry B. M., Hsieh W. C., Sanna B. et al. Incidence, Risk Factors, and Comorbidities of Vocal Cord Paralysis after Surgical Closure of a

REFERENCES

1. Ovsiannikov D. Yu., Kravchuk D. A., Nikolaeva D. Yu. Clinical Pathophysiology of the Respiratory System in Preterm Infants // *Neonatology: News, Views, Education.* 2018. Vol. 6, No. 3. P. 74–98. (In Russian).
2. Mezinsky S. S., Karpova A. L., Mostovoy A. V., Andreev A. V., Shilova N. A., Kharlamova N. V. Overview of the European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 // *Neonatology: News, Views, Education.* 2019. Vol. 7, No. 3. P. 46–58. (In Russian).
3. Vettukattil J. J. Pathophysiology of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant // *Curr Pediatr Rev.* 2016. Vol. 12, Is. 2. P. 120–122. DOI 10.2174/157339631202160506002215.
4. Clyman R. I., Couto J., Murphy G. M. Patent Ductus Arteriosus: Are Current Neonatal Treatment Options Better or Worse Than No Treatment at All? // *Semin Perinatol.* 2012. Vol. 36, Is. 2. P. 123–129.
5. Burov A. A., Degtyarev D. N., Ionov O. V., Kryuchko D. S., Mitupov Z. P., Movsesyan R. R., Mostovoi A. V., Nagornaya Yu. V., Prutkin M. E., Razumovsky A. Yu., Sapun O. I. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Consensus Report // *Neonatology: News, Views, Education.* 2016. No. 4. P. 120–128. (In Russian).
6. 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. Vol. 1, Is. 1. P. CD013133. DOI 10.1002/14651858.CD013133.pub2.
7. 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.* 2018. Vol. 9, Is. 9. P. CD003481. DOI 10.1002/14651858.CD003481.pub7.
8. Huang X., Wang F., Wang K. Paracetamol versus Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 31, Is. 16. P. 2216–2222. DOI 10.1080/14767058.2017.1338263.
9. Ohlsson A., Shah P. S. Paracetamol (Acetaminophen) for Patent Ductus Arteriosus in Preterm or Low Birth Weight Infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 4, Is. 4. P. CD010061. DOI 10.1002/14651858.CD010061.pub3.
10. Mitra S., Florez I. D., Tamayo M. E. et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen with Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis // *JAMA.* 2018. Vol. 319, Is. 12. P. 1221–1238. DOI 10.1001/jama.2018.1896.
11. Farooqui M. A., Elsayed Y. N., Jeyaraman M. M. et al. Pre-symptomatic Targeted Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Newborns: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Neonatal Perinatal Med.* 2019. Vol. 12, Is. 1. P. 1–7. DOI 10.3233/NPM-17130.
12. Jensen E. A., Foglia E. E., Schmidt B. Association between Prophylactic Indomethacin and Death or Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies // *Semin Perinatol.* 2018. Vol. 42, Is. 4. P. 228–234. DOI 10.1053/j.semperi.2018.05.005.
13. Mitra S., Scrivens A., von Kursell A. M., Disher T. Early Treatment versus Expectant Management of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus for Preterm Infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. Vol. 12, Is. 12. P. CD013278. DOI 10.1002/14651858.CD013278.pub2.
14. Hoffman J. I. E. Interaction between Pulmonary Vasculature and the Patent Ductus Arteriosus in Very Premature Infants // *J Neonatal Perinatal Med.* 2021. Vol. 14, Is. 2. P. 159–161. DOI 10.3233/NPM-190278.
15. Weisz D. E., Mirea L., Rosenberg E. et al. Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation with Death or Neurodevelopmental Impairment among Extremely Preterm Infants // *JAMA Pediatr.* 2017. Vol. 171, Is. 5. P. 443–449. DOI 10.1001/jamapediatrics.2016.5143.
16. Bischoff A. R., Jasani B., Sathanandam S. K. et al. Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants 1.5 kg or Less: A Meta-Analysis // *J Pediatr.* 2021. Vol. 230. P. 84–92.e14. DOI 10.1016/j.jpeds.2020.10.035.
17. Henry B. M., Hsieh W. C., Sanna B. et al. Incidence, Risk Factors, and Comorbidities of Vocal Cord Paralysis after Surgical Closure of a

- Patent Ductus Arteriosus: A Meta-Analysis // *Pediatr Cardiol*. 2019. Vol. 40, Is. 1. P. 116–125. DOI 10.1007/s00246-018-1967-8.
18. Беџ О. Г., Пронская О. А. Опыт хирургического лечения открытого артериального протока у недоношенного ребенка из двойни // *Региональный вестник*. 2020. Т. 41, № 2. С. 17–18.
 19. Дружба А. В., Мостовой А. В., Карпова А. Л., Иевков С. А. Влияние уровня гемоглобина и гематокрита на успех медикаментозного закрытия артериального протока у недоношенных новорожденных // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 6, № 4. С. 9–15.
 20. Sallmon H., Weber S. C., Dirks J. et al. Association between Platelet Counts before and during Pharmacological Therapy for Patent Ductus Arteriosus and Treatment Failure in Preterm Infants // *Front Pediatr*. 2018. Vol. 6. P. 41.
 21. Пересторонина М. В., Корпачева О. В., Пальянов С. В. Показатели газового состава капиллярной крови как маркеры гемодинамической значимости открытого артериального протока // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021. Т. 48, № 2. С. 85–90. DOI 10.34822/2304-9448-2021-2-85-90.
 22. Савченко О. А., Кривцова Л. А., Павлинова Е. Б. Гемодинамические предикторы успешного медикаментозного закрытия функционирующего артериального протока у новорожденных с гестационным возрастом менее 28 нед // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016. № 3. С. 39–45.
 23. Вайалтрикковил С., Ворхис Э., Стрицке А., Башир Р. А., Мухаммед Х., Камалуддин М., Томас С., Аль Авад Э., Мурти П., Сорайшам А. Легочная гипертензия у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией: проспективное исследование // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7, № 3. С. 78–86.
 24. Thekkeveedu R. K., Guaman M. C., Shivanna B. Bronchopulmonary Dysplasia: A Review of Pathogenesis and Pathophysiology // *Respir Med*. 2017. Vol. 132. P. 170–177. DOI 10.1016/j.rmed.2017.10.014.
 25. Hamrick S. E. G., Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant // *Pediatrics*. 2010. Vol. 125, Is. 5. P. 1020–1030. DOI 10.1542/peds.2009-3506.
 26. Овсянников Д. Ю., Кантемирова М. Г., Павлова Е. С., Петрова Н. А., Володин Н. Н., Макаренко Е. В. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией // *Педиатрия*. 2020. Т. 99, № 1. С. 175–185.
 27. Фисюк Ю. А., Харламова Н. В., Чаша Т. В., Попова И. Г., Ситникова О. Г., Назаров С. Б. Динамика концентрации простациклина в моче у глубоконедоношенных новорожденных с функционирующим артериальным протоком // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020. Т. 8, № 1. С. 16–21.
 28. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Валиева З. С., Азизов В. А., Барбараш О. Л., Веселова Т. Н., Гальявич А. С., Горбачевский С. В., Зелвеян П. А., Лазарева И. В., Мукаров М. А., Наконечников С. Н., Саидова М. А., Сарыбаев А. Ш., Стукалова О. В., Шалаев С. В., Шмальц А. А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // *Евразийский кардиологический журнал*. 2020. № 1. С. 78–122. DOI 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
 29. Пожарищенская В. К., Давыдова И. В., Савостьянов К. В., Пушков А. А. Клинико-anamnestические и молекулярно-генетические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2019. Т. 98, № 6. С. 78–85.
 30. Панкратьева Л. Л., Мухин В. Е., Володин Н. Н., Румянцев А. Г. Продукция ростовых факторов и цитокинов плодом как прогностический фактор развития легочной гипертензии у глубоконедоношенных детей с бронхолегочной дисплазией // *Педиатрия*. 2020. Т. 99, № 1. С. 64–69.
 - Patent Ductus Arteriosus: A Meta-Analysis // *Pediatr Cardiol*. 2019. Vol. 40, Is. 1. P. 116–125. DOI 10.1007/s00246-018-1967-8.
 18. Bets O. G., Pronskaya O. A. Opyt khirurgicheskogo lecheniia otkrytogo arterialnogo protoka u nedonoshennogo rebenka iz dvoini // *Regionalnyi vestnik*. 2020. Vol. 41, No. 2. P. 17–18. (In Russian).
 19. Druzhba A. V., Mostovoy A. V., Karpova A. L., Ievkov S. A. Influence of Hemoglobin and Hematocrit Levels on the Successful Medical Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants // *Neonatology: News, Views, Education*. 2018. Vol. 6, No. 4. P. 9–15. (In Russian).
 20. Sallmon H., Weber S. C., Dirks J. et al. Association between Platelet Counts before and during Pharmacological Therapy for Patent Ductus Arteriosus and Treatment Failure in Preterm Infants // *Front Pediatr*. 2018. Vol. 6. P. 41.
 21. Perestoronina M. V., Korpacheva O. V., Palyanov S. V. Capillary Blood Gas Composition Indicators as Markers of the Hemodynamic Significance of the Patent Ductus Arteriosus // *Vestnik SurGU. Medicina*. 2021. Vol. 48, No. 2. P. 85–90. DOI 10.34822/2304-9448-2021-2-85-90. (In Russian).
 22. Savchenko O. A., Krivtsova L. A., Pavlinova E. B. Hemodynamic Predictors of Successful Medical Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Infants with Gestational Age Less Than 28 Weeks // *Neonatology: News, Views, Education*. 2016. No. 3. P. 39–45. (In Russian).
 23. Vayalthrikkovil S., Vorhies E., Stritzke A., Bashir R. A., Mohammad K., Kamaluddeen M., Thomas S., Al Awad E., Murthy P., Soraisham A. Prospective Study of Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia // *Neonatology: News, Views, Education*. 2019. Vol. 7, No. 3. P. 78–86. (In Russian).
 24. Thekkeveedu R. K., Guaman M. C., Shivanna B. Bronchopulmonary Dysplasia: A Review of Pathogenesis and Pathophysiology // *Respir Med*. 2017. Vol. 132. P. 170–177. DOI 10.1016/j.rmed.2017.10.014.
 25. Hamrick S. E. G., Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant // *Pediatrics*. 2010. Vol. 125, Is. 5. P. 1020–1030. DOI 10.1542/peds.2009-3506.
 26. Ovsyannikov D. Yu., Kantemirova M. G., Pavlova E. S., Petrova N. A., Volodin N. N., Makarenko E. V. Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia // *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*. 2020. Vol. 99, No. 1. P. 175–185. (In Russian).
 27. Fisyuk Yu. A., Kharlamova N. V., Chasha T. V., Popova I. G., Sitnikova O. G., Nazarov S. B. Dynamics of Prostacycline Concentration in Urine of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants // *Neonatology: News, Views, Education*. 2020. Vol. 8, No. 1. P. 16–21. (In Russian).
 28. Chazova I. E., Martynyuk T. V., Valieva Z. S., Azizov V. A., Barbarash O. L., Veselova T. N., Galyavich A. S., Gorbachevsky S. V., Zelveyan P. A., Lazareva I. V., Mukarov M. A., Nakonechnikov S. N., Saidova M. A., Sarybaev A. Sh., Stukalova O. V., Shalaev S. V., Shmalts A. A. Eurasian Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension // *Eurasian Heart Journal*. 2020. No. 1. P. 78–122. DOI 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122. (In Russian).
 29. Pozharishchenskaya V. K., Davydova I. V., Savostyanov K. V., Pushkov A. A. Clinical Anamnestic and Molecular Genetic Risk Factors for the Formation of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants // *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*. 2019. Vol. 98, No. 6. P. 78–85. (In Russian).
 30. Pankratyeva L. L., Mukhin V. E., Volodin N. N., Rummyantsev A. G. The Production of Growth Factors and Cytokines by the Fetus as a Prognostic Factor in the Development of Pulmonary Hypertension in Very Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia // *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*. 2020. Vol. 99, No. 1. P. 64–69. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

М. В. Пересторонина – кандидат медицинских наук, ассистент.

О. В. Корпачева – доктор медицинских наук, доцент.

С. В. Пальянов – кандидат медицинских наук, доцент.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

M. V. Perestoronina – Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor.

O. V. Korpacheva – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor.

S. V. Palyanov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.