

УДК 616.135-002+611.01+616-092+612.119+616-053.32

DOI: 10.56871/RBR.2025.34.19.005

ПЕРСИСТИРУЮЩЕЕ ФЕТАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ: РОЛЬ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА (ОБЗОР)

© Линард Юрьевич Артюх¹, Иван Васильевич Гайворонский^{1, 2, 3},
Геннадий Иванович Ничипорук^{1, 2}

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Линард Юрьевич Артюх — преподаватель кафедры нормальной анатомии им. В.Н. Тонкова ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: l-artyukh@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6306-2661> SPIN: 9489-1060

Для цитирования: Артюх Л.Ю., Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И. Персистирующее фетальное кровообращение: роль открытого артериального протока (обзор). Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):41–49. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.34.19.005>

Поступила: 13.03.2025

Одобрена: 29.04.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. В статье рассматриваются патофизиологические аспекты открытого артериального протока у новорожденных, с акцентом на его роль в развитии персистирующего фетального кровообращения. Открытый артериальный проток (ОАП), представляющий собой шунт между левой легочной артерией и нисходящей аортой, является нормальной составляющей фетального кровообращения, однако его персистенция после рождения может приводить к серьезным гемодинамическим нарушениям и задержке постнатального развития. Первый вдох и повышение уровня кислорода в крови инициируют закрытие протока, однако у недоношенных детей данный процесс может нарушаться, что ведет к развитию право-левого шунта и перегрузке легочного кровообращения. Статья подчеркивает важность ранней диагностики и мониторинга данного состояния у недоношенных, за счет чего можно обеспечить более эффективное лечение, позволяющее улучшить исходы и качество жизни пациентов. Анализ патогенетических механизмов, связанных с ОАП, и индивидуальная коррекция терапии являются ключевыми аспектами в снижении риска осложнений и улучшении выживаемости новорожденных с данной патологией.

Ключевые слова: открытый артериальный проток, анатомия, патологическая физиология, фетальные коммуникации

DOI: 10.56871/RBR.2025.34.19.005

PERSISTENT FETAL CIRCULATION: ROLE OF THE PATENTUS DUCTUS ARTERIOSUS (REVIEW)

© Linard Yu. Artyukh¹, Ivan V. Gayvoronsky^{1, 2, 3},
Gennady I. Nichiporuk^{1, 2}

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy. 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

² Saint Petersburg State University. 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg 199034 Russian Federation

³ Almazov National Medical Research Center. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

Contact information: Linard Yu. Artyukh — lecturer at the Department of Normal Anatomy named after V.N. Tonkov at the S.M. Kirov Military Medical Academy. E-mail: l-artyukh@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6306-2661> SPIN: 9489-1060

For citation: Artyukh LYu, Gayvoronsky IV, Nichiporuk GI. Persistent fetal circulation: role of the patentus ductus arteriosus (review). Russian Biomedical Research. 2025;10(2):41–49. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.34.19.005>

Received: 13.03.2025

Revised: 29.04.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. The article examines the pathophysiological aspects of the patent ductus arteriosus in newborns, with an emphasis on its role in the development of persistent fetal circulation. The patentus ductus arteriosus (PDA), which is a shunt between the left pulmonary artery and the descending aorta, is a normal component of fetal circulation, but its persistence after birth can lead to serious hemodynamic disorders and delayed postnatal development. The first breath and an increase in oxygen levels in the blood initiate the closure of the duct, however, in premature infants this process may be disrupted, which leads to the development of a right-angle shunt and overload of pulmonary circulation. The article emphasizes the importance of early diagnosis and monitoring of this condition in premature infants, due to which more effective treatment can be provided to improve the outcomes and quality of life of patients. Analysis of the pathogenetic mechanisms associated with PDA and individual correction of therapy are key aspects in reducing the risk of complications and improving the survival of newborns with this pathology.

Keywords: patent ductus arteriosus, anatomy, pathological physiology, fetal communications



ВВЕДЕНИЕ

Под открытым артериальным протоком (ОАП) понимают сообщение между левой легочной артерией и нисходящей аортой, дистальнее левой подключичной артерии в постнатальном периоде [1, 2, 5, 13–15, 22, 26, 29].

В норме у доношенных новорожденных открытый артериальный проток закрывается в 90% случаев к 48 часам и в 100% — к 96 часам жизни [2]. Структурная и физиологическая

незрелость протока у недоношенных новорожденных приводит к его персистированию.

Функционирование артериального протока в постнатальном периоде обратно пропорционально гестационному возрасту недоношенного новорожденного.

В процессе формирования сердечно-сосудистой системы шесть эмбриональных дуг претерпевают изменения в течение первых восьми недель внутриутробного развития (рис. 1), в результате чего образуются соединения между легочной артерией и нисходящей аортой (рис. 2) [3]. Проксимальные участки этих дуг формируют легочные артерии, тогда как дистальная левая дуга становится артериальным протоком.

Открытый артериальный проток может иметь разные формы, размеры и положение относительно соседних структур, что является важной анатомической характеристикой (рис. 3). В настоящее время существует масса классификаций ОАП — от первой Дж.П. Хаббарта до наиболее часто используемой — ангиографической, авторства А. Криченко, и современной, описанной в клинических рекомендациях Минздрава России [5]. Разнообразие анатомии протока способствует пониманию патофизиологических особенностей его клинических проявлений.

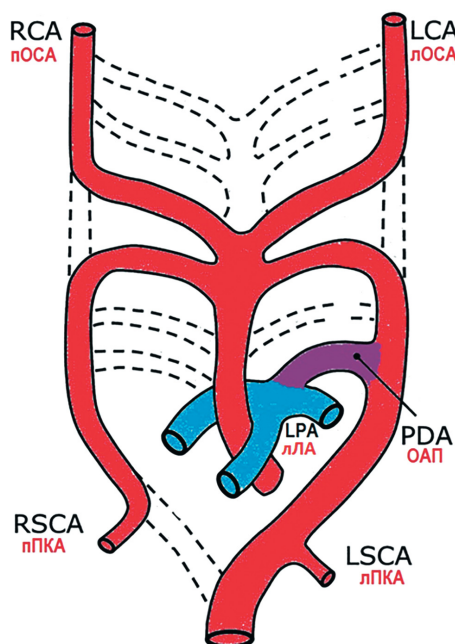


Рис. 1. Дистальная левая шестая эмбриональная дуга в норме сохраняется и становится ОАП, соединяя левую легочную артерию с нисходящей аортой. лЛА — левая легочная артерия; лОСА — левая общая сонная артерия; лПКА — левая подключичная артерия; ОАП — открытый артериальный проток; лОСА — левая общая сонная артерия; лПКА — левая подключичная артерия [2]

Fig. 1. The distal left sixth embryonic arch normally persists and becomes the PDA, bridging the left pulmonary artery to the descending aorta. LPA — left pulmonary artery; LCA — left carotid artery; LSCA — left subclavian artery; PDA — patent ductus arteriosus; RCA — right carotid artery; RSCA — right subclavian artery [2]

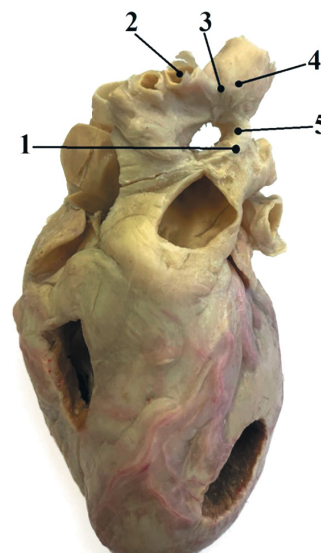
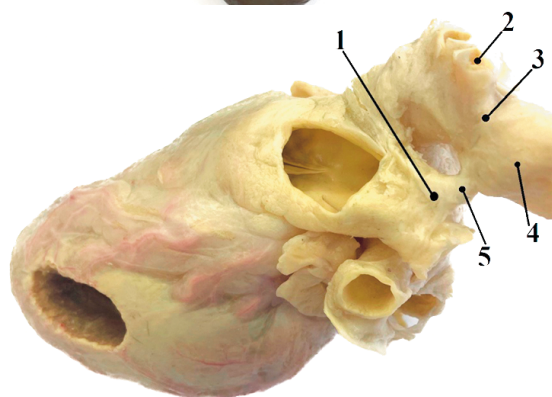


Рис. 2. Натуральный препарат сердца, изготовленный методом полимерного бальзамирования с сохраненным открытым артериальным протоком: 1 — левая легочная артерия; 2 — левая подключичная артерия; 3 — перешеек аорты; 4 — нисходящая аорта; 5 — открытый артериальный проток. Препарат сердца изготовлен профессором И.В. Гайворонским

Fig. 2. Natural heart preparation made by polymer embalming with preserved open ductus arteriosus: 1 — left pulmonary artery; 2 — left subclavian artery; 3 — isthmus of the aorta; 4 — descending aorta; 5 — patentus ductus arteriosus. The heart preparation was made by Professor I.V. Gaivoronsky



МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАКРЫТИЯ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА

В конце первых суток жизни у здорового новорожденного функционируют оба круга кровообращения: малый (легочный) и большой. Работа малого круга кровообращения определяется низким сопротивлением легочных сосудов на фоне увеличенного синтеза эндогенных вазодилататоров (оксид азота, простаглин), обусловленного повышением содержания кислорода в крови, ритмичным расправлением легких при дыхании и тактильной стимуляцией [6]. Достижение легкими нормального объема, установление адекватной альвеолярной вентиляции и перфузии, своевременное рассасывание фетальной легочной жидкости способствуют нормальному снижению сопротивления легочных сосудов, что стимулирует работу малого круга кровообращения. Нарушение физиологического хода этих событий может привести к персистирующей циркуляции и в дальнейшем перейти в персистирующее фетальное кровообращение.

Персистирующее фетальное кровообращение — это обратимая патология, приводящая к право-левому шунтированию крови через открытый артериальный проток и/или овальное отверстие, т.е. в наиболее общих чертах у новорожденного сохраняются признаки кровообращения плода, что проявляется в задержке нормального постнатального развития. Если с самого рождения только вступивший в работу малый круг кровообращения будет перегружен (избыток жидкости, недоношенность, инфекции и т.д.), то есть риск развития персистирующего лево-правого шунта — функционирующего открытого артериального протока (ФОАП).

Многие авторы утверждают, что в норме закрытие протока происходит сразу после рождения и связывают это с первым вдохом новорожденного. Считается, что триггером для закрытия, скорее всего, является приток к ткани протока кислорода (O_2). Однако как происходит облитерация ОАП до настоящего времени неясно. Ряд японских авторов сообщают в своих работах [7] о наличии аденозинтрифосфат (АТФ)-чувствительных

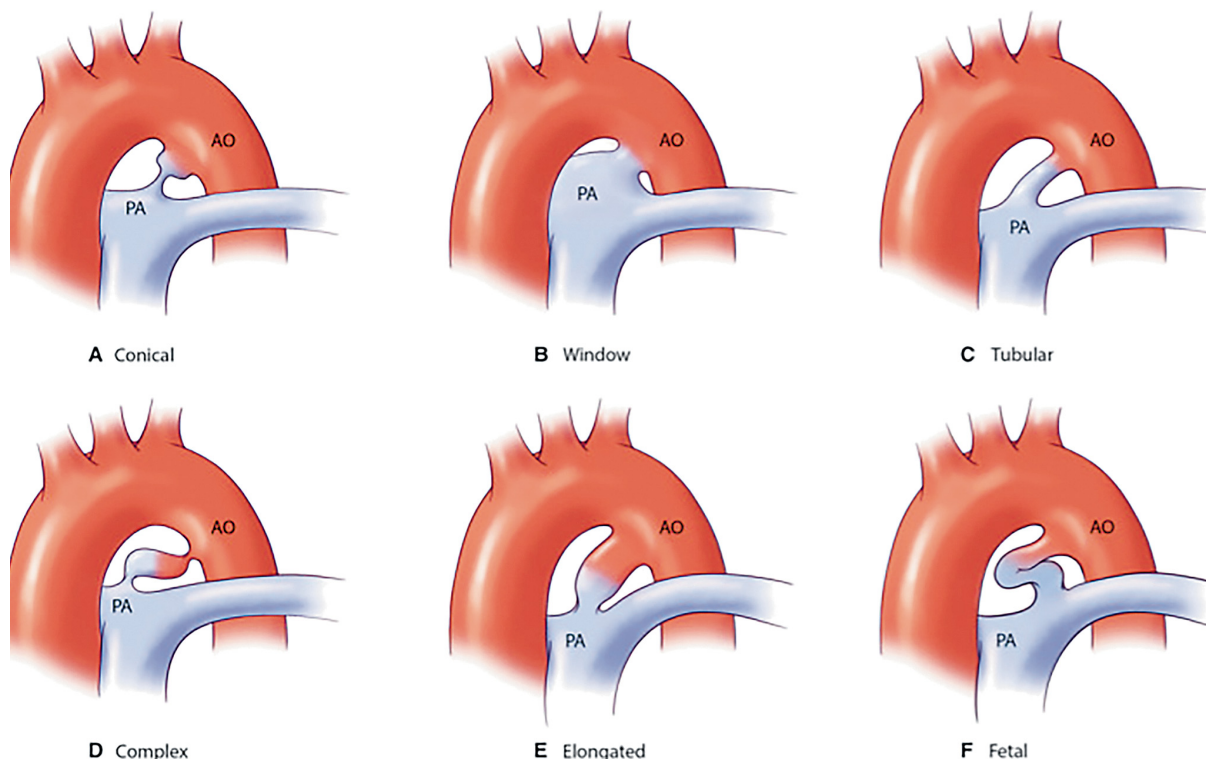


Рис. 3. Форма открытого артериального протока: проток типа А («конусообразный») с четко выраженной ампулой аорты и сужением вблизи конца легочной артерии (ПА); проток типа В («окно») с короткой длиной и сужением на конце аорты (широкий ПА); проток типа С («трубчатый»), без сужений на аортальном или легочном концах; проток типа D («мешковидный») с суженными аортальным и легочным концами и широким центром; проток типа E («удлиненный»), который является узким с суженным легочным концом; и проток типа F («фетальный»), который встречается в основном у недоношенных детей и является длинным, широким и извилистым. AO — аорта [4]

Fig. 3. Configuration of patentus ductus arteriosus: type A ("conical") ductus, with defined aortic ampulla and constriction near the pulmonary artery (PA) end; type B ("window") ductus, with short length and constriction at the aortic end (wide PA end); type C ("tubular") ductus, without constrictions at the aortic or pulmonary ends; type D ("saccular") ductus, with constricted aortic and pulmonary ends and a wide center; type E ("elongated") ductus, which is narrow with a constricted pulmonary end; and type F ("fetal") ductus, which is found largely in premature infants and is long, wide, and tortuous. AO — aorta [4]

и потенциалозависимых калиевых каналов, которые служат датчиками содержания кислорода в ткани протока (основываясь на экспериментах *in vitro* [8] и *in vivo* [9]), закрытие которых влечет за собой спазм и заращение ОАП [9, 10].

Мутации в генах АТФ-чувствительных калиевых (АТФК) каналов, каналов выпрямления калия (KCNJ8), АТФ-связывающей кассеты (ABCC9), которые кодируют сосудисто-специфический подтип АТФК — $K_{ir}6.1$ (интегральный мембранный белок и калиевый канал внутреннего выпрямления)/SUR₂B (рецептор 2 сульфонилмочевины), встречаются у пациентов с синдромом Канту, который, в свою очередь, ассоциирован с гемодинамически значимым ОАП [11].

Известно, что при данном сочетании патологии гемодинамически значимого ОАП не поддается лечению нестероидными противовоспалительными препаратами, в частности индометацином, и требует хирургической коррекции патологии.

Немаловажную роль в поддержании функционирования ОАП во внутриутробном периоде и закрытии протока в раннем постнатальном онтогенезе, наряду с кислородом, играет простагландин Е, снижаясь в крови после рождения [11]. У. Уокера и соавт. в своих исследованиях показали, что простагландин Е и его рецептор EP₄ в пренатальный (внутриутробный) период способствуют формированию в области АП неоинтимы и замедляют образование эластических волокон (эластогенез), подготавливая процесс закрытия протока после рождения [12].

Открытый артериальный проток — структура, лежащая в основе системы кровообращения плода, функционирование которой часто выявляется у глубоко недоношенных новорожденных и сопровождается значительными нарушениями центральной и регионарной гемодинамики [13–15]. ОАП у недоношенных новорожденных имеет особое значение и часто определяет их выживаемость. В свою очередь, недоношенность — самостоятельные глобальные медицинская и экономическая проблемы. Только по данным отечественных исследователей, среди глубоко недоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1000 г, всего 24% детей развивались в дальнейшем нормально [16, 17]. На здоровье этих детей отражаются не только само состояние недоношенности, но и проводимая интенсивная терапия [18–20].

У новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела часто наблюдается нарушение механизмов закрытия артериального протока, обусловленное рядом факторов [21–24]. Предполагается, что основными из них являются незрелая ткань протока и повышенная концентрация циркулирующих простагландинов [25, 26].

При установлении диагноза функционирующего артериального протока (ФАП) у доношенного новорожденного отмечены факторы, способствующие его возникновению: хроническая гипоксия плода, структурные нарушения в стенке протока, нарушение спастической реакции на кислород, сбой в системе простагландинов (PG), внутриутробная задержка развития, прием матерью [26] нестероидных противовоспа-

лительных препаратов (ибупрофена и индометацина), являющихся антагонистами PGE₂.

Основой развития всех патофизиологических механизмов при ФАП является лево-правый сброс крови из аорты в легочную артерию, что в первую очередь обусловливается низким легочно-артериальным сопротивлением [26, 27].

До недавнего времени фетальная коммуникация, которая для плода являлась жизненно необходимой, становится для новорожденного, в условии отсутствия иной патологии, серьезной проблемой. Наличие лево-правого шунта (скорость по которому может достигать 40–70% минутного объема крови левого желудочка) [28] в первые часы и дни жизни приводит к увеличению объема циркулирующей крови в малом круге кровообращения и объемной перегрузке левого желудочка [26]. Естественно, что характер и степень изменений будут зависеть от размеров протока и общего легочного сопротивления, а также от длительности порочного кровотока, вследствие которого происходит развитие гипертензии малого круга кровообращения. Период бездействия в такой ситуации приводит к противоположной ситуации, а именно к право-левому сбросу.

Проблема функционирования ОАП у недоношенных детей остро выделяется множеством зарубежных и отечественных исследователей и составляет отдельную нозологическую единицу. Это в первую очередь связано с тем, что патофизиологические особенности течения данного порока — резкое уменьшение легочного сосудистого сопротивления в течение нескольких дней (особенно при применении сурфактанта) отличается от доношенных новорожденных, у которых общее легочное сопротивление (ОЛС) уменьшается более медленно [29].

Вышеперечисленные особенности приводят к тому, что функционирующий ОАП у недоношенных детей приводит к развитию клинических проявлений в первые дни жизни ребенка. Высокое артериальное давление, увеличенный легочный кровоток, повышенная проницаемость капиллярной стенки, патологические изменения метаболизма у недоношенных детей в большей степени приводят к пропитыванию сосудов, и как следствие этого — к накоплению жидкости в легких [30].

Изменения со стороны структуры легких и их сосудистого русла обуславливают в значительной степени появление легочной гипертензии в малом круге кровообращения (МКК). В большей степени они связаны с артериальным сбросом крови в венозное русло и переполнением сосудов системы легочной артерии, что приводит к функциональным и морфологическим перестройкам. Первая фаза, которая начинает свое существование еще до стадии органических нарушений, — это стадия функциональных нарушений, которая проявляется в спазме артериол. Возникновение этого процесса, как уже говорилось выше, связано с переполнением кровью легочной артерии, а также увеличенным давлением на стенку сосудов, раздражением нервно-рецепторного аппарата последних и генерализованным спазмом артериол.

По мнению Ф.Я. Китаева (1931) [32, 33], N.B. Slonim и соавт. (1954) [34, 35, W. Whitaker и соавт. (1956) [36, 37], спазм

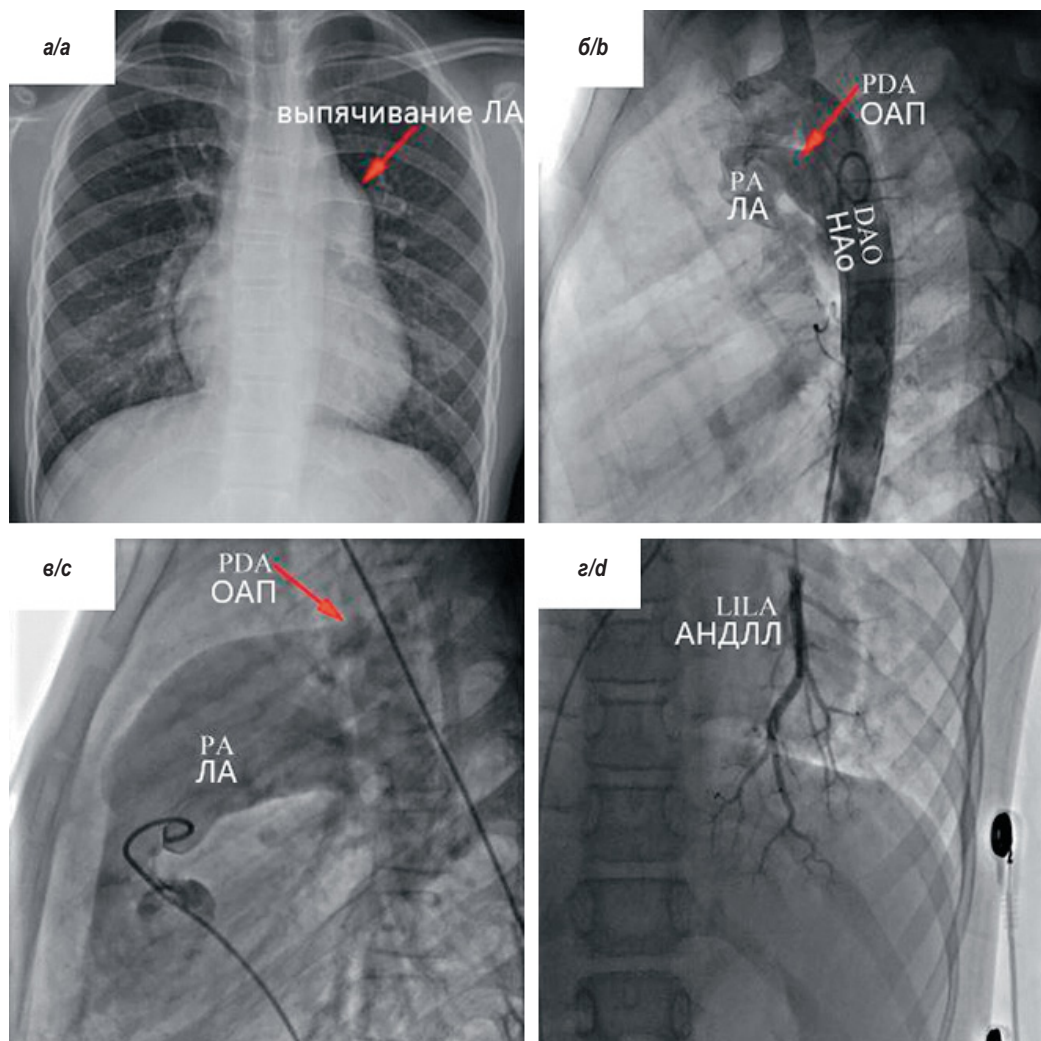


Рис. 4. Клинический случай легочной гипертензии в сочетании с открытым артериальным протоком: а — на рентгенографии органов грудной клетки стрелкой указано выпячивание легочной артерии у верхней левой границы сердца (сердечной тени); б — на аортографии выявлен больших размеров ОАП; в и г — на легочной ангиографии виден больших размеров ОАП в сочетании со сниженным наполнением легочных капилляров. АНДЛЛ — артерия нижней доли левого легкого; ЛА — легочная артерия; НАО — нисходящая аорта; ОАП — открытый артериальный проток [31]

Fig. 4. A clinical case of pulmonary hypertension in combination with an open ductus arteriosus: a — on chest X-ray, an arrow indicates a bulge of the pulmonary artery at the upper left border of the heart (cardiac shadow); b — Descending aortography revealed a large PDA; c and d — pulmonary arteriography showed a large PDA and decreased pulmonary capillary filling. LILA — left inferior lobe artery; PA — pulmonary artery; DAO — descending aorta; PDA — patent ductus arteriosus [31]

артериол является защитным барьером, предохраняющим капилляры легкого от перенаполнения кровью. На современном этапе развития медицины данные патологические процессы легко купируются ганглиоблокаторами и симпатолитиками, но в запущенном, неконтролируемом состоянии вскоре наступает стадия структурных изменений в ткани и сосудистом русле легких — синдром Эйзенменгера (рис. 4) [38–41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функционирующий открытый артериальный проток у недоношенного и доношенного новорожденного способст-

вует развитию указанных осложнений и значительно, при определенных условиях, усугубляет качество жизни новорожденного, вплоть до развития летального исхода. Диагностика и установление значимости структурных и гемодинамических нарушений у ребенка определяет отношение врача к выбору максимально жизнеспасающих методов лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подго-

товку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gentile R., Stevenson G., Dooley T., Franklin D., Kawabori I., Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr.* 1981;98:443–448. DOI: 10.1016/s0022-3476(81)80719-6.
2. Schneider D.J., Moore J.W. Congenital heart disease for the adult cardiologist: patent ductus arteriosus. *Circulation.* 2006;114:1873–1882. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592063.
3. Backes C.H., Hill K.D., Shelton E.L., Slaughter J.L., Lewis T.R., Weisz D.E., Mah M.L., Bhombal S., Smith C.V., McNamara P.J., Benitz W.E., Garg V. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(17):e025784. DOI: 10.1161/JAHA.122.025784.
4. Backes C.H., Hill K.D., Shelton E.L., Slaughter J.L., Lewis T.R., Weisz D.E., Mah M.L., Bhombal S., Smith C.V., McNamara P.J., Benitz W.E., Garg V. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(17):e025784. DOI: 10.1161/JAHA.122.025784.
5. Артюх Л.Ю., Карелина Н.Р., Оппедизано М.Д.Л., Гафиатулин М.Р., Красногорская О.Л., Сидорова Н.А., Яценко Е.В., Кулемин Е.С. Современный взгляд на классификацию и диагностику открытого артериального протока (обзор). *Российские биомедицинские исследования.* 2023;8(2):78–91. DOI 10.56871/RBR.2023.95.14.010. EDN: ZVSPXN.
6. Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Цейтлин М.А. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.* 2011;5:94–112. EDN: OWGHPP.
7. Nakanishi T., Gu H., Hagiwara N., Momma K. Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbit. *Circ Res.* 1993;72(6):1218–1228.
8. Momma K., Takao A. Right ventricular concentric hypertrophy and left ventricular dilatation by ductal constriction in fetal rats. *Circ Res.* 1989;64:1137–46.
9. Tristani-Firouzi M., Reeve H.L., Tolarova S., Weir E.K., Archer S.L. Oxygen-induced constriction of rabbit ductus arteriosus occurs via inhibition of a 4-aminopyridine-, voltage-sensitive potassium channel. *J Clin Invest.* 1996;98:1959–65.
10. Kajimoto H., Hashimoto K., Bonnet S.N., Haromy A., Harry G., Moudgil R., Nakanishi T., Rebeyka I., Thébaud B., Michelakis E.D., Archer S.L. Oxygen activates the Rho/Rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen species: a newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction. *Circulation.* 2007;115(13):1777–1788.
11. Артюх Л.Ю., Карелина Н.Р. Проблема функционирования боталлова протока. Проблемы современной морфологии человека: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 95-летию кафедры анатомии ГЦОЛИФК и 90-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ, члена корреспондента РАМН, профессора Б.А. Никитюка, Москва, 28–29 сентября 2023 года. М.: Российский университет спорта «ГЦОЛИФК»; 2024:11–13. EDN: XIRTBV.
12. Yokoyama U., Minamisawa S., Shioda A., Ishiwata R., Jin M.H., Masuda M., Asou T., Sugimoto Y., Aoki H., Nakamura T., Ishikawa Y. Prostaglandin E2 inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation.* 2014;129(4):487–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004726.
13. Арнаутова И.В., Волков С.С., Горбачевский С.В. и др. Открытый артериальный проток (ОАП). Клинические рекомендации. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2016. EDN: LVDFTZ.
14. Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В. и др. Открытый артериальный проток у недоношенных детей. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016;4(14):120–128. EDN: XIPNUF.
15. Бокерия Л.А., Свободов А.А., Арнаутова И.В. и др. Открытый артериальный проток (ОАП). Клинические рекомендации. М.: Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России; 2018. EDN: EJZKDI.
16. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Волгина С.Я., Менделевич В.Д. Недоношенные дети в детстве и отрочестве: медико-психологическое исследование. М.: Информпресс-94; 2001. EDN: SZRILF.
17. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. 4-е изд. М.: Медпрактика-М; 2014. EDN: VAJHTD.
18. Гордеев В.И., Александрович Ю.С. Качество жизни (QOL) — новый инструмент оценки развития детей. СПб.: Речь; 2001. EDN: WBTNLF.
19. Hack M. & Fanaroff A.A. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Early Human Development.* 1999;53:193–218.
20. Mohay H. Premature babies. In: Ayers S, Baum A, McManus C et al., eds. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine.* Cambridge University Press; 2007:827–830.

21. Григорьян А.М., Амбарцумян Г.А. Лечение открытого артериального протока у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Эндоваскулярная хирургия. 2019;6(2):107–15. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2-107-115.
22. Schneider D.J., Moore J.W. Patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114(17):1873–82. DOI: 10.1161/Circulationaha.105.592063.
23. Clyman R.I. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol. Neonate*. 2006;89(4):330–5. DOI: 10.1159/000092870.
24. Yokoyama U., Minamisawa S., Ishikawa Y. Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *J. Smooth Muscle Res.* 2012;46(2):77–87. DOI: 10.1540/jsmr.46.77.
25. Hammerman C., Aramburo, M.J. & Bui Kc. Endogenous dilator prostaglandins in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 1987;8:155–159. DOI: 10.1007/BF02263445.
26. Бокерия Л.А., Беришвили И.И. Хирургическая анатомия сердца. Т. 2. Врожденные пороки сердца и патофизиология кровообращения. 2-е изд., испр. и доп. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2009.
27. Балыкова Л.А., Гарина С.В., Назарова И.С., Буренина Л.В. Оценка эффективности применения Элькара (L-карнитина) у недоношенных новорожденных. Вестник Мордовского университета. 2016;26(2):168–179. DOI: 10.15507/0236-2910.026.201602.168-179. EDN: VYUHQB.
28. Яковлев Г.М., Куренкова И.Г., Силин В.А., Сухов В.К., Шишмарев Ю.Н. Пороки сердца. Клинико-инструментальная диагностика. Ленинград: Военно-медицинская ордена Ленина краснознаменная академия имени С.М. Кирова; 1990.
29. Ефремов С.О. Открытый артериальный проток у недоношенных детей: тактика ведения и показания к хирургическому лечению. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
30. Ламли Д., Дж., Г.Э. Райс, Г. Дженкин и др. Недоношенность. Под ред. Ю. Виктора В.Х., Вуда Э.К. Перевод с англ. В.А. Косаренкова. М.: Медицина; 1991.
31. Bu H., Gong X., Zhao T. Image diagnosis: Eisenmenger's syndrome in patients with simple congenital heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):194. DOI: 10.1186/s12872-020-01489-y.
32. Грицюк А.И. Пособие по кардиологии. Киев: Здоровье; 1984.
33. Евлахов В.И., Поясов И.З., Овсянников В.И. Физиологические механизмы легочной венозной гипертензии. Медицинский академический журнал. 2018;2:7–18. DOI 10.17816/MAJ1827-18. EDN: DFWZQR.
34. Slonim N.B., Ravin A., Balchum J., and Dressler S.H. The effect of mild exercise in the supine position on the pulmonary arterial pressure of five normal human subjects. *J Clin Invest*. 1954;33:1022–1030.
35. Shneerson J.M. Pulmonary artery pressure in thoracic scoliosis during and after exercise while breathing air and pure oxygen. *Thorax*. 1978;33(6):747–754. DOI: 10.1136/thx.33.6.747.
36. Brown J.W., Heath D., Morris T.L., Whitaker W. Tricuspid atresia. *Br Heart J*. 1956;18(4):499–518. DOI: 10.1136/hrt.18.4.499.
37. Heath D., Whitaker W. Hypertensive pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1956;14(3):323–43. DOI: 10.1161/01.cir.14.3.323.
38. Chinawa J.M., Arodiwe I., Onyia J.T., Chinawa A.T. Eisenmenger Syndrome: A Revisit of a Hidden but Catastrophic Disease. *West Afr J Med*. 2023;40(9):973–981.
39. Barradas-Pires A., Constantine A., Dimopoulos K. Preventing disease progression in Eisenmenger syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(6):501–518. DOI: 10.1080/14779072.2021.1917995.
40. Hjortshøj C.S., Jensen A.S., Søndergaard L. Advanced Therapy in Eisenmenger Syndrome: A Systematic Review. *Cardiol Rev*. 2017;25(3):126–132. DOI: 10.1097/CRD.000000000000107.
41. Berman E.B., Barst R.J. Eisenmenger's syndrome: current management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;45(2):129–38. DOI: 10.1053/pcad.2002.127492.

REFERENCES

1. Gentile R., Stevenson G., Dooley T., Franklin D., Kawabori I., Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr*. 1981;98:443–448. DOI: 10.1016/s0022-3476(81)80719-6.
2. Schneider D.J., Moore J.W. Congenital heart disease for the adult cardiologist: patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114:1873–1882. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592063.
3. Backes C.H., Hill K.D., Shelton E.L., Slaughter J.L., Lewis T.R., Weisz D.E., Mah M.L., Bhombal S., Smith C.V., McNamara P.J., Benitz W.E., Garg V. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(17):e025784. DOI: 10.1161/JAHA.122.025784.
4. Backes C.H., Hill K.D., Shelton E.L., Slaughter J.L., Lewis T.R., Weisz D.E., Mah M.L., Bhombal S., Smith C.V., McNamara P.J., Benitz W.E., Garg V. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(17):e025784. DOI: 10.1161/JAHA.122.025784.
5. Artyukh L.Yu., Karelina N.R., Oppedisano M.G.L., Gafiatulin M.R., Krasnogorskaya O.L., Sidorova N.A., Yatsenko E.V., Kulemin E.S. A modern view on the classification and diagnosis of the open arterial duct (review). *Russian Biomedical Research*. 2023;8(2):78–91. (In Russian). DOI: 10.56871/RBR.2023.95.14.010.
6. Ivanov D.O., Surkov D.N., Tseitlin M.A. Persistent pulmonary hypertension in newborns. *Bulletin of the Almazov Federal Center for Heart, Blood and Endocrinology*. 2011;5:94–112. (In Russian). EDN: OWGHPP.
7. Nakanishi T., Gu H., Hagiwara N., Momma K. Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbit. *Circ Res*. 1993;72(6):1218–1228.
8. Momma K., Takao A. Right ventricular concentric hypertrophy and left ventricular dilatation by ductal constriction in fetal rats. *Circ Res*. 1989;64:1137–46.
9. Tristani-Firouzi M., Reeve H.L., Tolarova S., Weir E.K., Archer S.L. Oxygen-induced constriction of rabbit ductus arteriosus occurs via inhibition of a 4-aminopyridine-, voltage-sensitive potassium channel. *J Clin Invest*. 1996;98:1959–65.
10. Kajimoto H., Hashimoto K., Bonnet S.N., Haromy A., Harry G., Moudgil R., Nakanishi T., Rebeyka I., Thébaud B., Michelakis E.D., Archer S.L. Oxygen activates the Rho/Rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen spe-

- cies: a newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction. *Circulation*. 2007;115(13):1777–1788.
11. Artyukh L.Yu., Karelina N.R. The problem of Botall's duct functioning. *Problemy sovremennoy morfologii cheloveka: Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennoy 95-letiyu kafedry anatomii GTSOLIFK i 90-letiyu so dnya rozhdeniya zaslužennogo deyatelya nauki RF, chlen korrespondent RAMN, professora B.A. Nikityuka, Moskva, 28–29 sentyabrya 2023 goda*. Moscow: Rossiyskiy universitet sporta "GTSOLIFK"; 2024:11–13. (In Russian). EDN: XIRTTY.
 12. Yokoyama U., Minamisawa S., Shioda A., Ishiwata R., Jin M.H., Masuda M., Asou T., Sugimoto Y., Aoki H., Nakamura T., Ishikawa Y. Prostaglandin E2 inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation*. 2014;129(4):487–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004726.
 13. Arnautova I.V., Volkov S.S., Gorbachevskiy S.V. Patentus ductus arteriosus (PDA). *Klinicheskie rekomendatsii. Assotsiatsiya serdetsno-sosudistyykh khirurgov Rossii*. Moscow: Ministerstvo zdравookhraneniya RF; 2016. (In Russian). EDN: LVDFZT.
 14. Burov A.A., Degtyarev D.N., Ionov O.V. Patentus ductus arteriosus in premature infants. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2016;4(14):120–128. (In Russian). EDN: XIPNUF.
 15. Bokeriya L.A., Svobodov A.A., Arnautova I.V. et al. Patentus ductus arteriosus (PDA). *Klinicheskiye rekomendatsii*. Moscow: Assotsiatsiya sertsedtsno-sosudistyykh khirurgov Rossii; 2018. (In Russian). EDN: EJZKDI.
 16. Baranov A.A., Albitskiy V.Yu., Volgina S.Ya., Mendelevich V.D. Premature babies in childhood and adolescence : medical and psychological research. Moscow: Informpress-94; 2001. (In Russian). EDN: SZRILF.
 17. Pal'chik A.B., Fedorova L.A., Ponyatishin A.E. Neurology of premature babies. 4-e izdaniye. Moscow: Medpraktika-M; 2014. (In Russian). EDN: VAJHTD.
 18. Gordejev V.I., Aleksandrovich Yu.S. Quality of Life (QOL) is a new tool for assessing children's development. Saint Petersburg: Rech'; 2001. (In Russian). EDN: WBTLNF.
 19. Hack M. & Fanaroff A.A. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Early Human Development*. 1999;53:193–218.
 20. Mohay H. Premature babies. In: Ayers S, Baum A, McManus C. et al., eds. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine*. Cambridge University Press; 2007:827–830.
 21. Grigoryan A.M., Ambarcumyan G.A. Treatment of an patentus ductus arteriosus in newborns with extremely low body weight. *Endovaskul'naya khirurgiya*. 2019;6(2):107–115. (In Russian). DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2-107-115.
 22. Schneider D.J., Moore J.W. Patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114(17):1873–82. DOI: 10.1161/Circulationaha.105.592063.
 23. Clyman R.I. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate*. 2006;89(4):330–5. DOI: 10.1159/000092870.
 24. Yokoyama U., Minamisawa S., Ishikawa Y. Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *J Smooth Muscle Res*. 2012;46(2):77–87. DOI: 10.1540/jsmr.46.77.
 25. Hammerman C., Aramburo M.J. & Bui Kc. Endogenous dilator prostaglandins in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 1987;8:155–159. DOI: 10.1007/BF02263445.
 26. Bokeriya L.A., Berishvili I.I. Surgical anatomy of the heart. Vol. 2. Congenital heart defects and pathophysiology of blood circulation. 2nd ed., corrected and supplemented. Moscow: A.N. Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences; 2009. (In Russian).
 27. Balykova L.A., Garina S.V., Nazarova I.S., Burenina L.V. Evaluation of the effectiveness of Elcar (L-carnitine) in premature infants. *Vestnik Mordovskogo universiteta*. 2016;26(2):168–179. (In Russian). DOI: 10.15507/0236-2910.026.201602.168-179. EDN: VYUHQB.
 28. Yakovlev G.M., Kurienkova I.G., Silin V.A., Sukhov V.K., Shishmarev Yu.N. Heart Diseases. Clinical and instrumental diagnostics. Leningrad: Voenno-medicinskaya ordena Lenina krasnoznamennoe akademiya imeni S.M. Kirova; 1990.
 29. Efremov S.O. Patentus ductus arteriosus in premature infants: management tactics and indications for surgical treatment. PhD thesis. Moscow; 2007. (In Russian).
 30. Lamli D., Prematurity. Dzh. Lamli, G.E. Rays, G. Dzhenkin i dr.; Pod red. Yu. Viktor V.Kh., Vud E.K. Perevod s angl. V.A. Kosarenkova. Moscow: Meditsina; 1991. (In Russian).
 31. Bu H., Gong X., Zhao T. Image diagnosis: Eisenmenger's syndrome in patients with simple congenital heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):194. DOI: 10.1186/s12872-020-01489-y.
 32. Gritsyuk A.I. Posobie po kardiologii. Kiev: Zdorov'e; 1984. (In Russian).
 33. Evlakhov V.I., Poyasov I.Z., Ovsannikov V.I. Physiological mechanisms of pulmonary venous hypertension. 2018;18(2):7–18. (In Russian). DOI: 10.17816/MAJ1827-18. EDN: DFWZQR.
 34. Slonim N.B., Ravin A., Balchum J., and Dressler S.H. The effect of mild exercise in the supine position on the pulmonary arterial pressure of five normal human subjects. *J Clin Invest*. 1954;33:1022–1030.
 35. Shneerson J.M. Pulmonary artery pressure in thoracic scoliosis during and after exercise while breathing air and pure oxygen. *Thorax*. 1978;33(6):747–754. DOI: 10.1136/thx.33.6.747.
 36. Brown J.W., Heath D., Morris T.L., Whitaker W. Tricuspid atresia. *Br Heart J*. 1956;18(4):499–518. DOI: 10.1136/hrt.18.4.499.
 37. Heath D., Whitaker W. Hypertensive pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1956;14(3):323–43. DOI: 10.1161/01.cir.14.3.323.
 38. Chinawa J.M., Arodiwe I., Onyia J.T., Chinawa A.T. Eisenmenger Syndrome: A Revisit of a Hidden but Catastrophic Disease. *West Afr J Med*. 2023;40(9):973–981.
 39. Barradas-Pires A., Constantine A., Dimopoulos K. Preventing disease progression in Eisenmenger syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(6):501–518. DOI: 10.1080/14779072.2021.1917995.
 40. Hjortshøj C.S., Jensen A.S., Søndergaard L. Advanced Therapy in Eisenmenger Syndrome: A Systematic Review. *Cardiol Rev*. 2017;25(3):126–132. DOI: 10.1097/CRD.000000000000107.
 41. Berman E.B., Barst R.J. Eisenmenger's syndrome: current management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;45(2):129–38. DOI: 10.1053/pcad.2002.127492.