

УДК 616.131.3-053.32-037

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

© Алексей Михайлович Климачев

Ярославский областной перинатальный центр. 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 31в

Контактная информация:

Алексей Михайлович Климачев — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики.

E-mail: kv-184@mail.ru

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 23.12.2021

Принята к печати: 07.02.2022

Резюме. *Введение.* Своевременная диагностика врожденных пороков сердца у новорожденных предполагает разработку высокоинформативных методов кардиологического скрининга и прогнозирования их течения. *Цель исследования* — разработать метод прогнозирования длительного персистирования артериального протока у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Материал и методы.* У 69 глубоконедоношенных новорожденных оценивали клинический и неврологический статус, данные лабораторного, рентгенологического, инструментального исследования. Состояние открытого артериального протока (ОАП) оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) спустя 72 часа и в первые 2 часа пятых суток жизни. Выделено 2 группы пациентов: с гемодинамически значимым и гемодинамически незначимым артериальным протоком. *Результаты.* С помощью анализа по А. Wald выявили 12 информативных критериев длительной персистенции артериального протока: гестационный возраст на момент рождения ≤ 27 недель; оценка по шкале Апгар в конце первой минуты ≤ 4 баллов; резкое ослабление или отсутствие рефлексов новорожденного; выраженная мышечная гипотония; мраморность кожи; пастозность или отечность мягких тканей; наличие влажных мелкопузырчатых хрипов и/или крепитации при аускультации легких; усиление легочного рисунка на рентгенограмме за счет интерстициального и сосудистого компонентов; увеличение камер сердца, отнесенных к массе тела: конечно-диастолического размера левого желудочка $\geq 13,2$ мм/кг, левого предсердия, $\geq 8,7$ мм/кг, правого желудочка $\geq 6,0$ мм/кг. *Заключение.* На основе указанных признаков разработан способ прогнозирования риска длительного сохранения гемодинамически значимого артериального протока у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела с точностью прогноза 85,7%.

Ключевые слова: открытый артериальный проток; прогнозирование персистенции; недоношенные дети.

PREDICTION OF THE COURSE OF THE OPEN ARTERIAL DUCT IN PREMATURE NEWBORNS

© Aleksey M. Klimachev

Yaroslavl Regional Perinatal Center. Russia, 150042, Yaroslavl, Tutaevskoe highway, 31v

Contact information:

Aleksey M. Klimachev — Candidate of Medical Sciences, Physician of the Department of Functional Diagnostics. E-mail: kv-184@mail.ru

Received: 20.10.2021

Revised: 23.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Summary. *Introduction.* Timely diagnosis of congenital heart defects in newborns involves the development of highly informative methods of cardiological screening and prediction of their course. *The aim* of the study was to develop a method for predicting the long-term preservation of an arterial ductus in premature newborns with very low and extremely low body weight. *Material and methods.* Clinical and neurological status, laboratory, radiological and instrumental examination data were evaluated in 69 premature newborns. The condition of OAP was assessed using echocardiography after 72 hours and in the first 2 hours of 5 days of life. There were 2 groups of patients: with hemodynamically significant and hemodynamically insignificant arterial ductus. *Results.* Using the analysis of A. Wald, 12 informative criteria for the long-term preservation of the arterial duct were identified: gestational age at the time of birth ≤ 27 weeks; Apgar score at the end of the first minute ≤ 4 points; sharp weakening or absence of reflexes of the newborn; muscular hypotension; marbling of the skin;

pasty or puffiness of soft tissues; the presence of moist, fine-bubbled wheezing and/or crepitation during lung auscultation; strengthening of the pulmonary pattern on the X-ray due to the interstitial component and vascular component, an increase in the chambers of the heart due to body weight: the final diastolic size of the left ventricle ≥ 13.2 mm/kg; left atrium ≥ 8.7 mm/kg; right ventricle ≥ 6.0 mm/kg. Conclusion. Based on these signs, a method has been developed for predicting the risk of long-term preservation of a hemodynamically significant arterial duct in newborns with very low and extremely low body weight with a prediction accuracy of 85.7%.

Key words: open ductus arteriosus; prognosis of persistence; premature babies.

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика врожденных пороков сердца (ВПС) у новорожденных играет решающую роль в своевременном лечении пациентов, что диктует необходимость разработки и внедрения высокоинформативных методов кардиологического скрининга и прогнозирования течения ВПС [1–4]. В группе новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела самым распространенным ВПС является открытый артериальный проток (ОАП). Для этой категории детей характерно длительное сохранение данной фетальной коммуникации, процесс закрытия которой в силу действия целого ряда факторов нарушается. Длительная персистенция ОАП способствует формированию ряда тяжелых заболеваний: бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, ретинопатии и других, что является причиной смерти или инвалидизации пациентов. В настоящее время кроме хирургической коррекции широко применяется медикаментозное лечение ОАП, время которого ограничено ранним неонатальным периодом. В этой связи большое значение имеет установление факторов сохранения гемодинамически значимого ОАП у глубококондоношенных новорожденных, что определяет тактику ведения таких больных.

О.А. Савченко и Л.А. Кривцовой (2013) разработан способ прогнозирования длительного персистирования ОАП, предполагающий использовать с этой целью показатели массы тела при рождении, систолического и диастолического АД на вторые сутки жизни [7]. В более позднем исследовании О.А. Савченко, Л.А. Кривцова и Е.Б. Павлинова (2016) для выявления этой категории глубококондоношенных новорожденных предлагают прогностический алгоритм, учитывающий диастолическое АД и два эхокардиографических показателя: отношение размера левого предсердия к диаметру корня аорты и скорость тока крови по ОАП, измеренную в доплеровском режиме [8]. Однако указанные способы могут быть использованы для прогнозирования закрытия гемодинамически значимого ОАП только на фоне медикаментозной терапии, что существенно ограничивает их практическое применение. Н.В. Харламовой и соавт. (2019) разработан «Способ прогнозирования функционирования ар-

териального протока у глубококондоношенных новорожденных» [12]. Он предполагает определение гестационного возраста, веса и роста при рождении и концентрации сероводорода в пуповинной крови, что требует достаточно сложного биохимического исследования. Методики прогнозирования сохранения ОАП, основанные на определении концентрации эндотелина-1 в пуповинной крови и простагличина в моче, обладают невысокой информативностью [13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать метод прогнозирования длительного персистирования артериального протока у кондоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для работы послужили данные наблюдения за 69 кондоношенными новорожденными с очень низкой ($n=37$) и экстремально низкой ($n=32$) массой тела. Критериями исключения были наличие тяжелой соматической патологии (внутрижелудочковые кровоизлияния 3–4 степени, бронхолегочная дисплазия, тяжелая пневмония, некротизирующий энтероколит, неонатальный сепсис, врожденные пороки развития). Программа обследования включала оценку клинического и неврологического статуса, данных лабораторного, рентгенологического, инструментального исследования (пульсоксиметрия, нейросонография, доплерография церебральных артерий). Все пациенты консультированы окулистом и неврологом.

Перед началом обследования родители всех детей были предварительно ознакомлены с особенностями, целью и задачами работы и дали свое информированное согласие. Методология исследования была утверждена этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии Минздрава России (протокол № 7 от 19.01.2011 г.).

Состояние ОАП оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) на ультразвуковом диагностическом комплексе SonoSite MicroMaxx (США) до окончания первых суток и в первые 2 часа пятых суток жизни. Критерии гемодинамически значимого ОАП были следующие: диаметр более 1,5 мм, лево-правое шунтирование крови, наличие ретроградного

кровотока в аорте более 50% величины антеградного.

Учитывая тесную связь между антропометрическими показателями и размерами структур сердца, рассчитывали отношение их абсолютных величин к массе тела, что позволяет сравнивать детей с различным уровнем физического развития.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с применением программы StatPlus 2009. Вариационные ряды анализировались по методу Шапиро–Уилка. Статистическая значимость различий в зависимости от характера распределения данных определялась по критериям Стьюдента или Манна–Уитни, в случае относительных величин (%) — с помощью углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Повторное ЭхоКГ-обследование показало, что к началу пятых суток постнатальной жизни 42 ребенка из 69 (60,9%) имели функционирующий ОАП. Среди этих пациентов выделено 2 группы: первую (основную) составили 28 больных с гемодинамически значимым (ГЗОАП), во вторую (сравнения) вошли 14 детей с гемодинамически незначимым вариантом протока (ГНЗОАП). Группы были сопоставимы по числу неблагоприятных факторов перинатального анамнеза и объему проводимой терапии.

Установлено, что глубоконедоношенные новорожденные с ГЗОАП характеризуются значимыми различиями в частоте ряда клинических и эхокардиографических признаков по сравнению с детьми, у которых наблюдается ГНЗОАП. К ним относятся следующие: малый гестационный возраст (≤ 27 недель), низкая оценка по шкале Апгар (≤ 4 баллов), большая частота и выраженность симптомов угнетения центральной нервной системы, а также трофических расстройств, наличие физикальных и рентгенологических изменений в легких [5–7]. При ГЗОАП наблюдается дилатация обоих желудочков, левого предсердия, расширение корня аорты, утолщение межжелудочковой перегородки. Указанные изменения отражают нарушения внутрисердечной и легочной гемодинамики вследствие лево-правого шунтирования крови через проток [8, 9, 15].

Для разработки способа прогнозирования длительной персистенции ГЗОАП использовали процедуру последовательного статистического анализа А. Wald, для чего при помощи формулы Кульбака определяли диагностическую значимость клинических, рентгенологических и эхокардиографических симптомов. В результате было выделено 12 признаков, отвечающих критерию информативности. К ним относятся следующие: гестационный возраст на момент рождения ≤ 27 недель; оценка по шкале Апгар в конце первой минуты ≤ 4 баллов; резкое

ослабление или отсутствие рефлексов новорожденного; выраженная мышечная гипотония; мраморность кожи; пастозность или отечность мягких тканей; наличие влажных мелкопузырчатых хрипов и/или крепитации при аускультации легких; усиление легочного рисунка на рентгенограмме за счет интерстициального и сосудистого компонентов; увеличение камер сердца, отнесенных к массе тела: конечно-диастолического размера левого желудочка $\geq 13,2$ мм/кг; левого предсердия $\geq 8,7$ мм/кг; правого желудочка $\geq 6,0$ мм/кг.

Наличие каждого из признаков оценивается в 1 балл, отсутствие — 0 баллов, затем рассчитывают прогностический коэффициент (ПК) по формуле:

$$\begin{aligned} \text{ПК} = & 6,8 \cdot \text{ГВ} + 1,8 \cdot \text{АП} + 4,0 \cdot \text{Рф} + 8,8 \cdot \text{Мш} + \\ & + 4,0 \cdot \text{Мр} + 2,0 \cdot \text{От} + 5,0 \cdot \text{Хр} + 4,8 \cdot \text{Ринт} + 3,0 \cdot \text{Рсос} + \\ & + 4,7 \cdot \text{КДР} + 11,8 \cdot \text{ЛП} + 6,8 \cdot \text{ПЖ}, \end{aligned}$$

где ГВ — гестационный возраст; АП — шкала Апгар; Рф — рефлексы новорожденного; Мш — мышечная гипотония; Мр — мраморность кожи; От — отечность (пастозность) мягких тканей; Хр — мелкопузырчатые хрипы и/или крепитация при аускультации легких; Ринт — усиление легочного рисунка на рентгенограмме за счет интерстициального компонента; Рсос — усиление легочного рисунка на рентгенограмме за счет сосудистого компонента; КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка; ЛП — размер левого предсердия; ПЖ — размер правого желудочка.

Если значение ПК составляет от 0 до 9 баллов, то прогнозируют низкий риск длительной персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока, а при ПК ≥ 10 баллов — высокую степень вероятности его сохранения. Точность прогноза составляет 85,7%.

Предлагаемый способ можно проиллюстрировать следующими примерами.

Пример 1. Пациент Я., возраст к моменту обследования 72 часа, родился от второй беременности, вторых родов. Беременность протекала с гестозом. Родоразрешение произошло в 30 недель путем большого кесарева сечения. Отмечалось преждевременное излитие околоплодных вод с длительным безводным промежутком. Антропометрические показатели при рождении: масса тела — 1200 г, длина — 36 см, окружность головы — 27 см, окружность грудной клетки — 23 см, площадь поверхности тела — 0,11 м². Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты — 6 баллов, в конце пятой минуты — 7 баллов. *Результаты объективного обследования.* Общее состояние тяжелое, отмечается синдром выраженного угнетения центральной нервной системы. Кожные покровы чистые, субиктеричные. Выраженная мышечная

гипотония. Дыхание пуэрильное с участием вспомогательной мускулатуры, частота дыханий — 50 в минуту. Область сердца не изменена, границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Частота сердечных сокращений — 150 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, при аускультации шум над областью сердца и крупных сосудов не выслушивается. Пульс на периферических артериях удовлетворительного качества. Систолическое артериальное давление — 60 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление — 39 мм рт.ст., пульсовое артериальное давление — 21 мм рт.ст., среднее артериальное давление — 46 мм рт.ст. Живот вздут, перистальтика несколько ослаблена, увеличения печени и селезенки не отмечается. Диурез общий — 75 мл, почасовой — 2,6 мл.

Рентгенография легких в прямой проекции: без особенностей.

Результаты эхокардиографии: правосформированное, леворасположенное сердце без клапанных и септальных дефектов. Регистрируется функционирующий артериальный проток диаметром 1,7 мм, гемодинамически значимый. Ретроградный диастолический кровоток в нисходящей аорте более 50% величины антеградного, направление сброса крови — слева направо. Кардиоморфометрические и функциональные показатели: КДР/кг — 11,1 мм, ЛП/кг — 5,83 мм, ПЖ/кг — 3,33 мм, открытое овальное окно — 2,3 мм, сброс перекрестный.

При оценке риска длительной персистенции протока с использованием предлагаемой прогностической формулы суммарный ПК у данного пациента равен 8,8 баллов при пороговом значении 10 баллов.

При наблюдении в динамике на пятые сутки жизни артериальный проток не визуализировался.

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует благоприятный вариант течения гемодинамически значимого АП, который подвергается функциональному закрытию к пятым суткам постнатальной жизни.

Пример 2. Пациент С., возраст к моменту обследования — 72 часа. Ребенок родился от третьей беременности, вторых родов. Первая беременность закончилась медицинским абортom. Настоящая беременность протекала с гестозом, на 21-й неделе женщина перенесла ОРВИ. Родоразрешение при сроке гестации 27 недель, без особенностей. Антропометрические показатели при рождении: масса тела — 940 г, длина — 33 см, окружность головы — 24 см, окружность грудной клетки — 22 см, площадь поверхности тела — 0,09 м². Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты — 4 балла, в конце пятой минуты — 6 баллов. *Результаты объективного обследования.* Общее состояние тяжелое, отмечается синдром выраженного угнетения центральной нервной системы. Кожные покровы

чистые, иктеричные. Выражена мышечная гипотония, пастозность мягких тканей конечностей и туловища. Дыхание пуэрильное с участием вспомогательной мускулатуры, частота дыхания — 48 в минуту. Область сердца не изменена, границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Частота сердечных сокращений — 140 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, при аускультации шум над областью сердца и крупных сосудов не выслушивается. Пульс на периферических артериях удовлетворительного качества. Систолическое АД — 86 мм рт.ст., диастолическое АД — 57 мм рт.ст., пульсовое АД — 29 мм рт.ст., среднее АД — 67 мм рт.ст. Живот вздут, перистальтика несколько ослаблена, увеличения печени и селезенки не отмечается. Диурез общий — 96 мл, почасовой — 4,1 мл.

Рентгенография легких в прямой проекции: легочный рисунок усилен за счет сосудистого и интерстициального компонентов.

Результаты эхокардиографии: правосформированное, леворасположенное сердце без клапанных и септальных дефектов, регистрируется функционирующий артериальный проток диаметром 2,2 мм, гемодинамически значимый. Ретроградный диастолический кровоток в нисходящей аорте более 50% величины антеградного, направление сброса крови — слева направо. Кардиоморфометрические и функциональные показатели: КДР/кг — 13,5 мм, ЛП/кг — 9,4 мм, ПЖ/кг — 5,3 мм, открытое овальное окно — 2,3 мм, сброс перекрестный.

При оценке риска длительной персистенции протока с использованием предлагаемой прогностической формулы суммарный ПК у данного пациента равен 43,7 баллов при пороговом значении 9. При наблюдении в динамике на пятые сутки жизни артериальный проток сохраняется гемодинамически значимым, наблюдается увеличение его диаметра до 2,3 мм.

Данный клинический пример иллюстрирует неблагоприятный вариант течения ГЗОАП, при котором диаметр протока к пятым суткам постнатальной жизни увеличивается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый способ может быть использован для прогнозирования риска длительного сохранения персистенции ГЗОАП у недоношенных и отбора детей, имеющих абсолютные показания к его медикаментозной коррекции. Его апробация показала, что точность прогноза составляет 85,7%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64(3): 5–10.

2. Карпова А.Л., Спивак Е.М., Пыханцева А.Н., Бокерия Е.Л., Карпов Н.Ю., Кондакова Н.Н., Третьякова Л.Н. Пульсоксиметрия как метод раннего неонатального скрининга на наличие критических пороков сердца у детей. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015; 10(4): 68–72.
3. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н. Скрининг сатурации крови кислородом как метод выявления врожденных пороков сердца у новорожденных: современные подходы, проблемы, мнения. Детские болезни сердца и сосудов. 2015; 4: С. 29–37.
4. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н., Спивак Е.М., Мостовой А.В., Марасина А.В. Скрининговые технологии выявления врожденных пороков сердца у новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016; 12(2): 40–49.
5. Климачев А.М., Спивак Е.М., Богачева А.Н., Климачева О.В., Галаганова Н.Н. Клинические особенности различных вариантов открытого артериального протока у глубоконедоношенных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(3):150.
6. Климачев А.М., Спивак Е.М. Клинические особенности глубоконедоношенных новорожденных при различных вариантах открытого артериального протока. Смоленский медицинский альманах. 2020; 2:85–88.
7. Савченко О.А., Кривцова Л.А. Оценка факторов закрытия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на фоне медикаментозного лечения препаратом педеа. Сибирский медицинский журнал. 2013; 28(4): 59–63.
8. Савченко О.А., Кривцова Л.А., Павлинова Е.Б. Функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных: гемодинамические предикторы успеха медикаментозного закрытия. Детские болезни сердца и сосудов. 2016; 13(3):133–139.
9. Спивак Е.М., Николаева Т.Н., Климачев А.М. Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(1):51–55.
10. Спивак Е.М., Карпова А.Л., Климачев А.М., Кондакова Н.Н. Клиническая и гемодинамическая характеристика открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных детей. Вопросы практической педиатрии. 2013; 8(6): 16–19.
11. Спивак Е.М., Климачев А.М., Майден И.В. Центральная гемодинамика при открытом артериальном протоке у недоношенных новорожденных детей. Ярославский педагогический вестник. 2013; 3(3): 127–130.
12. Харламова Н.В., Фисюк Ю.А., Чаша Т.В., Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Филиппов С.Э. Способ прогнозирования функционирования артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных. Патент на изобретение RU 2707061 С1, 21.11.2019. Заявка № 2019118018 от 10.06.2019.
13. Фисюк Ю.А., Харламова Н.В., Ситникова О.Г., Попова И.Г. Значение сероводорода и эндотелина-1 в функционировании артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных. Материалы VI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека». Иваново, 2020: 39–41.
14. Фисюк Ю.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В., Попова И.Г., Ситникова О.Г., Назаров С.Б. Динамика концентрации простаглицина в моче у глубоконедоношенных новорожденных с функционирующим артериальным протоком. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(1): 16–21.

REFERENCES

1. Bokerija E.L. [Perinatal cardiology: present and future. Part I: Congenital heart defects]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2019; 64(3): 5–10. (in Russian).
2. Karpova A.L., Spivak E.M., Pyhanceva A.N., Bokerija E.L., Karpov N.Yu., Kondakova N.N., Tretyakova L.N. [Pulse oximetry as a method of early neonatal screening for the presence of critical heart defects in children]. Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2015; 10(4): 68–72. (in Russian).
3. Karpova A.L., Bokerija E.L., Nikolaeva T.N. [Screening of blood oxygen saturation as a method of detecting congenital heart defects in newborns: modern approaches, problems, opinions]. Detskie bolezni serdca i sosudov. 2015; 4: 29–37. (in Russian).
4. Karpova A.L., Bokerija E.L., Nikolaeva T.N., Spivak E.M., Mostovoy A.V., Marasina A.V. [Screening technologies for detecting congenital heart defects in newborns]. Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2016; 12(2): 40–49. (in Russian).
5. Klimachev A.M., Spivak E.M., Bogacheva A.N., Klimacheva O.V., Galaganova N.N. [Clinical features of various variants of the open ductus arteriosus in preterm infants]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 61(3): 150. (in Russian).
6. Klimachev A.M., Spivak E.M. [Clinical features of deep-premature newborns with various variants of the open arterial ductus]. Smolenskij medicinskij al'manah. 2020; 2: 85–88. (in Russian).
7. Savchenko O.A., Krivtsova L.A. [Assessment of hemodynamically significant functioning arterial duct closure factors in newborns with very low and extremely low body weight against the background

- of drug treatment with pedea]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2013; 28(4): 59–63. (in Russian).
8. Savchenko O.A., Krivtsova L.A., Pavlinova E.B. [Functioning arterial duct in premature newborns: hemodynamic predictors of success of drug closure]. *Det-skie bolezni serdca i sosudov*. 2016; 61(1): 51–55 (in Russian).
 9. Spivak E.M., Nikolaeva T.N., Klimachev A.M. [Features of clinical manifestations of the open arterial ductus in preterm infants]. *Rossiyskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61(1):51–55. (in Russian).
 10. Spivak E.M., Karpova A.L., Klimachev A.M., Kondakova N.N. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2013;8(6): 16–19. [Clinical and hemodynamic characteristics of the open arterial ductus in preterm infants]. (in Russian).
 11. Spivak E.M., Klimachev A.M., Majden I.V. [Central hemodynamics with an open arterial ductus in premature newborns]. *Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik*. 2013; 3(3): 127–130. (in Russian).
 12. Kharlamova N.V., Fisyuk Yu.A., Chasha T.V., Sitnikova O.G., Nazarov S.B., Filippov S.E. [A method for predicting the functioning of the arterial duct in deeply premature newborns]. Patent na izobretenie RU 2707061 S1, 21.11.2019. *Zajavka № 2019118018 ot 10.06.2019*. (in Russian).
 13. Fisyuk Yu.A., Kharlamova N.V., Sitnikova O.G., Popova I.G. [The importance of hydrogen sulfide and endothelin-1 in the functioning of the arterial duct in deeply premature newborns]. *Materialy VI Vserossiyskoj nauchnoj konferencii studentov i molodyh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem «Mediko-biologicheskie, klinicheskie i social'nye voprosy zdorov'ja i patologii cheloveka»*. Ivanovo, 2020: 39–41. (in Russian).
 14. Fisyuk Yu.A., Kharlamova N.V., Chadha T.V., Popova I.G., Sitnikova O.G., Nazarov S.B. [Dynamics of prostacyclin concentration in urine of deeply premature newborns with functioning arterial duct]. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie*. 2020; 8(1): 16–21. (in Russian).
 15. De Waal K., Phad N., Collins N., Boyle A. Cardiac remodeling in preterm infants with prolonged exposure to a patent ductus arteriosus. *Congenital Heart Dis*. 2017; 12: 364–372.