Динамика концентрации простациклина в моче у глубоконедоношенных новорожденных с функционирующим артериальным протоком

Фисюк Ю.А.,
Харламова Н.В.,
Чаша Т.В.,
Попова И.Г.,
Ситникова О.Г.,
Назаров С.Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153045, г. Иваново, Российская Федерация

Цель исследования – определить динамику концентрации простациклина в моче у глубоконедоношенных новорожденных для выявления дополнительного критерия диагностики функционирования артериального протока (ФАП).

Материал и методы. Обследованы 82 глубоконедоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, родившихся до 32 нед гестации. В зависимости от наличия функционирующего артериального протока (ФАП) новорожденные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 22 новорожденных с ФАП, 2-ю группу – 60 новорожденных без ФАП. Всем новорожденным выполнена эхокардиография на 2–3-и сутки жизни, исследован уровень простациклина в моче на 4–5-е сутки жизни и к концу неонатального периода. Простациклин в моче определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Концентрация простациклина в моче у детей с ФАП на 4–5-е сутки жизни была достоверно выше, чем у детей без ФАП, и составила 1335,1 [1173,0; 1440,5] и 1201,35 [929,72; 1274,3] пг/мл соответственно ($p=0,02$). При концентрации простациклина в моче на 4–5-е сутки жизни $>1278,4$ пг/мл диагностируется ФАП с точностью 73,5%, чувствительностью 69,2%, специфичностью 77,8%. Выявлены различия в концентрации простациклина в моче к концу неонатального периода: у детей с нефункционирующим артериальным протоком выявлено достоверное снижение концентрации простациклина в моче, в то время как у детей с ФАП снижения простациклина к 1 мес жизни не отмечено: 484,9 [327,9; 678,3] и 1201,35 [929,72; 1274,35] пг/мл соответственно ($p=0,003$).

Заключение. Выявленные особенности уровня простациклина в раннем неонатальном периоде и в динамике 1 мес жизни имеют значение в ФАП у глубоконедоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении и могут быть использованы для прогнозирования его функционирования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: 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. doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-1-16-21

Статья поступила в редакцию 03.06.2019. Принята в печать 12.02.2020.

Ключевые слова:

недоношенные дети, простациклин, функционирующий артериальный проток

Dynamics of prostacycline concentration in urine of patent ductus arteriosus in preterm infants

Fisuk Yu.A., Kharlamova N.V., Chasha T.V.,
Popova I.G., Sitnikova O.G., Nazarov S.B.

Ivanovo Scientific-Research Institute named after
V.N. Gorodkov, 153045, Ivanovo, Russian Federation

The aim of our research is an analysis of the concentration of prostacyclin in the urine of preterm infants. Our goal was the identification of additional criteria for diagnosing the patent ductus arteriosus (PDA).

Material and methods. Eighty-two preterm infants with extremely low and very low birth weight delivered before 32 weeks of gestation were examined. Newborns were divided into two groups depending on the presence of PDA. The research group consisted of 22 newborns with PDA. Sixty newborns without PDA were included in the control group. Newborns in both groups underwent a cardiac ultrasound on 2–3 days of life. The level of prostacyclin in the urine on 4–5 days and 28 days was examined. Prostacyclin in the urine was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results and discussion. The concentration of prostacyclin in the urine of children in the research group for 4–5 days was significantly higher than in newborns in the control group (1335.1 vs 1201.35 pg/ml; $p=0.02$). The PDA has diagnosed with a rate of 73.5% with the prostacyclin's concentration in the urine of more than 1278.4 pg/ml at the same age. On 28 days of life, babies from the control group revealed a significant decrease in the concentration of prostacyclin in the urine compared with newborns in the research group (484.9 vs 1201.35 pg/ml, respectively; $p=0.003$).

Conclusion. The level of prostacyclin and dynamics of it in the first month of life are good predictors of the PDA in preterm newborns delivered before 32 weeks of gestation.

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Fisuk 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. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2020; 8 (1): 16–21. doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-1-16-21 (in Russian)

Received 03.06.2019. **Accepted** 12.02.2020.

Keywords:

preterm infants,
prostacyclin, patent
ductus arteriosus

В связи с переходом в 2012 г. в Российской Федерации на новые критерии живорожденности, рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения, проблема выхаживания недоношенных новорожденных в настоящее время является ведущей в неонатологии и педиатрии. К патологии, которая усугубляет прогноз для жизни и здоровья глубоконедоношенного новорожденного, относится функционирование артериального протока (ФАП) с лево-правым сбросом крови [1, 2]. Частота встречаемости гемодинамически значимого ФАП находится в обратной зависимости от гестационного возраста: у детей, родившихся до 28 нед гестации, данная патология наблюдается в 25–70% случаев [3]. ФАП достигается дисбалансом между факторами, способствующими его закрытию, и факторами, поддерживающими его открытым. Факторы, способствующие закрытию артериального протока, изучены недостаточно. Согласно данным литературы, к ним относятся уровень содержания внеклеточного кальция и содержание эндотелина-1 в сыворотке крови [2]. К факторам, поддерживающим проток открытым, относятся незрелая мышечная оболочка протока, вырабатываемые стенкой протока вазодилатирующие вещества (простагландины, эндогенный оксид азота) [4]. Клинические проявления ФАП у недоношенных новорожденных с лево-правым сбросом крови связаны со снижением системного кровотока вследствие обкрадывания большого круга кровообращения и повышением кровена-

полнения системы малого круга кровообращения, что усугубляет тяжесть респираторного дистресс-синдрома, приводит к развитию легочного кровотечения в первые 2 сут после рождения, метаболическому и смешанному ацидозу, нарушению толерантности к энтеральной нагрузке, снижению диуреза, риску развития ранних внутрижелудочковых кровоизлияний. Вследствие этого происходит увеличение потребности в проведении искусственной вентиляции легких, удлинение сроков пребывания новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии, развитие серьезных осложнений, причем наиболее частыми являются перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, ретинопатия недоношенных, сепсис, что требует особых условий для выхаживания таких детей [5, 6].

Простациклин является вазоактивным метаболитом арахидоновой кислоты, образуется преимущественно в эндотелии сосудов и оказывает вазодилатирующее действие за счет стимуляции специфических рецепторов гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к повышению активности в них аденилатциклазы и увеличению образования циклической АМФ, которая снижает уровень Ca^{2+} в клетке. Удаление ионов кальция из гладких мышц препятствует спазму сосудов, агрегации тромбоцитов и свертыванию крови. Не исключено влияние простациклина на калиевые каналы и гиперполяризацию клеток [7]. Основная локализация

рецепторов простаглицина – гладкомышечные клетки артериальных сосудов. Установлено увеличение продукции простаглицина у новорожденных при повреждении эндотелия, гипоксии [8].

Исследование концентрации простаглицина в динамике неонатального периода позволит уточнить механизмы персистенции артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных и выявить дополнительный критерий прогнозирования его функционирования.

Цель исследования – изучить динамику концентрации простаглицина в моче у глубоконедоношенных новорожденных для выявления дополнительного биохимического фактора риска ФАП.

Материал и методы

На базе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «ИвНИИ МиД имени В.Н. Городкова» Минздрава России было проведено клинко-лабораторное обследование 82 глубоконедоношенных новорожденных. В исследование включали новорожденных, родившихся до 32-й недели гестации с массой тела до 1500 г.

В зависимости от наличия ФАП все новорожденные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 22 новорожденных с ФАП, 2-ю группу – 60 новорожденных без ФАП. Всем новорожденным проводили ежедневное клиническое обследование и лечение в соответствии с состоянием ребенка и основным заболеванием. Согласно имеющимся клиническим рекомендациям «Открытый артериальный проток у недоношенных детей», всем детям на 2–3-и сутки жизни выполняли эхокардиограмму (ЭхоКГ) [1]. Материалом для лабораторного исследования служила моча ребенка, собранная на 4–5-е сутки жизни и в возрасте 1 мес жизни. Простаглицин в моче определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа. Математический анализ проводили по общепринятым методам вариационной статистики в пакете прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2007, Statistica for Windows 6.0, MedCalc 7.4.4.1. Ряды данных на нормальность распределения проверяли с помощью критериев Колмогорова и Шапиро–Уилка. Анализ и описание количественных данных проводили с учетом отсутствия нормального распределения. Определяли медиану (*Me*), интерквартильные размахи – $UQ-LQ$ (25–75-й перцентили). Достоверность различий между показателями выборок оценивали по непараметрическому критерию *U* (Манна–Уитни). Уровень значимости $p < 0,05$ расценивали как статистически достоверный.

Результаты и обсуждение

Обследованные недоношенные новорожденные в группах не различались по полу (в 1-й группе было 54% девочек, во 2-й группе – 50%) и по антропометрическим показателям при рождении: масса тела детей 1-й группы составила 1200,0 [974; 1430] г, 2-й группы – 1258,5 [990; 1419,5] г ($p > 0,05$), число детей с экстремально низкой массой тела

в 1-й группе составило 36%, а во 2-й группе – 30%. При этом срок гестации детей достоверно различался и составил в 1-й группе 29 [28; 31] нед, во 2-й группе – 31 [29; 32] нед ($p = 0,011$), у 22,8% новорожденных 2-й группы диагностирована задержка внутриутробного развития, в то время как в 1-й группе – у 16,7% детей ($p > 0,05$).

Проведен анализ соматической патологии и акушерско-гинекологического анамнеза матерей обследованных новорожденных: большинство женщин имели различную экстрагенитальную патологию, значимо чаще у матерей детей 1-й группы отмечалась анемия ($p = 0,04$). Перинатальные потери в анамнезе имели 40,9% женщин 1-й группы и 28,3% женщин из 2-й группы, 40% матерей обеих групп имели медицинские аборт в анамнезе, в 65% случаев – инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивной системы. Неблагоприятное течение настоящей беременности отмечено у большинства женщин: преэклампсия диагностирована в 36 и 25% случаев, фетоплацентарная недостаточность в 45 и 60% по группам соответственно. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома глюкокортикоидами была проведена в большинстве случаев: 86,4% детей 1-й группы и 90% детей 2-й группы ($p > 0,05$).

95,5% новорожденных 1-й группы и 86,7% новорожденных 2-й группы родились путем кесарева сечения. Все обследованные новорожденные родились в тяжелом состоянии, которое было обусловлено дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой, степенью перенесенной гипоксии и выраженной незрелостью. В состоянии тяжелой асфиксии родилось 36% новорожденных из 1-й группы и 20% новорожденных из 2-й группы.

При оказании первичной реанимационной помощи детям 1-й группы достоверно чаще требовались интубация трахеи и более высокий процент кислорода ($p = 0,008$). Так, интубация трахеи в родовом зале потребовалась 36,4% новорожденным 1-й группы по сравнению с 11,6% во 2-й ($p = 0,01$). Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси $> 30\%$ при оказании первичной реанимационной помощи потребовалась 40,1% детей 1-й группы, тогда как у новорожденных 2-й группы данная концентрация кислорода потребовалась в 13,3% случаев ($p = 0,01$). Также детям 1-й группы достоверно чаще требовалась терапия экзогенным сурфактантом – в 68,2% случаев, а детям 2-й группы – в 40% ($p = 0,018$). Последующее наблюдение за детьми в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных показало, что респираторная терапия через эндотрахеальную трубку проводилась достоверно чаще у новорожденных 1-й группы (50%), тогда как у новорожденных 2-й группы лишь в 18,3% ($p = 0,0047$); кардиотоническая терапия также значимо чаще назначалась детям 1-й группы (в 22,7%), в то время как пациентам 2-й группы лишь в 6,7% случаев ($p = 0,029$).

Результаты ЭхоКГ на 2–3-и сутки жизни представлены в таблице. Диаметр протока у детей 1-й группы составлял 1,8 [1,5; 2,0] мм, его гемодинамическая значимость отсутствовала, показаний к назначению медикаментозной терапии для закрытия артериального протока не было. У детей 2-й группы проток не визуализировался. Следует отметить, что давление

Эхокардиографические показатели у обследованных новорожденных в возрасте 2–3 сут жизни

Показатель	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=60)
Конечно-диастолический размер правого желудочка, мм	6,5 [6,0; 7,2]	6,0 [5,85; 7,0]
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	11,5 [10,9; 12,1]	11,0 [10,35; 12,0]
Открытое овальное окно, мм	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]
Ударный объем левого желудочка, мл	1,3 [0,8; 1,8]*	1,7 [1,2; 2,05]*
Ударный индекс, мл/кг	1,14 [0,91; 1,78]	1,34 [1,08; 1,66]
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл	1,5 [0,95; 2,15]	1,8 [1,55; 2,4]
Конечно-систолический объем левого желудочка, мл	0,46 [0,25; 0,84]	0,5 [0,4; 0,65]
Фракция изгнания левого желудочка, %	75,0 [70,0; 77,6]	76,0 [70,9; 78,0]
Градиент в легочной артерии, мм рт.ст.	6,0 [4,6; 7,0]*	4,5 [4,0; 6,0]*
Градиент в аорте, мм рт.ст.	6,3 [5,0; 8,0]*	4,9 [4,3; 6,5]*
Диаметр легочной артерии, мм	6,4 [5,4; 7,1]	6,5 [6,2; 7,0]
Диаметр артериального протока, мм	1,8 [1,5; 2,0]	–
Диаметр аорты, мм	7,0 [6,2; 7,3]	7,1 [6,6; 7,7]
Раскрытие аортального клапана, мм	5,0 [4,4; 6,2]	4,9 [4,2; 5,6]
Толщина миокарда правого желудочка, мм	2,1 [2,0; 2,5]	2,2 [2,0; 2,2]
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	2,6 [2,1; 3,1]	2,7 [2,5; 3,1]
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	2,4 [2,0; 2,5]	2,5 [2,3; 2,7]

Примечание. * – $p < 0,05$.

в легочной артерии было в пределах нормы, однако его значения были несколько выше у детей 1-й группы по сравнению со 2-й группой и составили соответственно 6,0 [4,6; 7,0] и 4,5 [4,0; 6,0] мм рт.ст. ($p=0,007$), что характерно для новорожденных с ФАП. У детей 1-й группы ударный объем был значимо ниже, чем во 2-й группе, и составил 1,3 [0,8; 1,8] мл против 1,7 [1,2; 2,0] мл ($p=0,04$). При этом результаты расчета ударного индекса (соотношение УО к массе тела) не показали достоверных различий: ударный индекс у детей 1-й группы составил 1,14 [0,91; 1,78], у детей 2-й группы 1,34 [1,08; 1,66] ($p>0,05$).

Результаты лабораторного исследования показали, что концентрация простациклина в моче у глубоконедоношенных новорожденных 1-й группы была достоверно выше и составила 1335,1 [1173,0; 1440,5] пг/мл, во 2-й группе 1201,35 [929,72; 1274,3] пг/мл; $p=0,02$ (рис. 1). При этом параметры динамического ЭхоКГ (на 4–5-е сутки) значимо не отличались от предыдущего. В ходе ROC-анализа выявлена взаимосвязь концентрации простациклина в моче с наличием ФАП. Установлено, что при концентрации простациклина в моче на 4–5-е сутки жизни $>1278,4$ пг/мл диагностируется ФАП с точностью 73,5%, чувствительностью 69,2%, специфичностью 77,8%. Кроме того, были получены значимые различия в уровне простациклина в зависимости от гестационного возраста: концентрация простациклина в моче у новорожденных <28 нед гестации достоверно выше, чем у родившихся после 28-й недели гестации ($p=0,04$).

Клиническое обследование детей к концу 1 мес жизни в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей нашей клиники показало, что ФАП с переменным сбросом крови сохранялся в 18% случаев у детей 1-й группы, при этом диаметр протока варьировал от 1,0 до 1,5 мм и не был гемодинамически значимым. Большинство детей были выписаны домой в удовлетворительном состоянии. 1 ребенок переведен для дальнейшего лечения по поводу ретинопатии недоношенных (III стадия). Установлено, что у детей

с ФАП чаще встречались выраженная анемия (60% случаев), ретинопатия недоношенных (18%), бронхолегочная дисплазия (18%), значимо чаще была зарегистрирована перивентрикулярная лейкомаляция (13,6%) ($p=0,005$).

При анализе динамики концентрации простациклина в моче у детей 1-й группы не выявлено его значимого снижения к концу неонатального периода ($p=0,2$). В то время как у детей 2-й группы было установлено достоверное снижение концентрации простациклина к концу неонатального периода ($p=0,003$) (рис. 2).

Следовательно, можно предположить, что выявленные особенности уровня простациклина в моче у детей в раннем неонатальном периоде и в динамике 1 мес жизни сопутствуют функционированию открытого артериального протока у пациентов, родившихся до 32-й недели гестации с массой тела до 1500 г.

Рис. 1. Концентрация простациклина в моче на 5-е сутки жизни у новорожденных в зависимости от функционирования артериального протока (ФАП)

Рис. 2. Концентрация простациклина в моче в динамике неонатального периода в зависимости от функционирования артериального протока (ФАП; А, Б)

Заключение

Частота ФАП у глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, по нашим данным, составляет 26,8%, что соответствует данным литературы. Факторами риска ФАП являются низкий гестационный возраст, тяжелое состояние при рождении, которое характеризуется низкой оценкой по шкале Апгар, дыхательной недостаточностью при рождении, требующей использования инвазивной искусственной вентиляции легких.

Функционирование открытого артериального протока ассоциировано с увеличением концентрации простациклина

в моче >1278,4 пг/мл (точность 73,5%, чувствительность 69,2%, специфичность 77,8%).

Функционированию открытого артериального протока к концу 1-го месяца жизни сопутствует стабильно высокая концентрация простациклина в моче.

По нашему мнению, исследование простациклина в моче у глубоко недоношенных новорожденных в будущем может стать дополнительным неинвазивным малозатратным способом оценки значимости функционирования открытого артериального протока после рождения и рассматриваться как биохимический маркер функционирования артериального протока до окончания периода новорожденности (1 мес жизни). Необходимы дальнейшие научные исследования в этом направлении.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (Иваново, Российская Федерация):

Фисюк Юлия Андреевна (Yulia A. Fisuk) – младший научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста

E-mail: juliaf.26@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3720-4790>

Харламова Наталья Валерьевна (Natalia V. Kharlamova) – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста

E-mail: nataliakhar13@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2867-1693>

Чаша Татьяна Валентиновна (Tatiana V. Chasha) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста

E-mail: tchascha@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3074-2094>

Попова Ирина Геннадьевна (Irina G. Popova) – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики

E-mail: i_g_popova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1836-3523>

Ситникова Ольга Григорьевна (Olga G. Sitnikova) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики

E-mail: og_sitnicova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2604-0724>

Назаров Сергей Борисович (Sergey B. Nazarov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической биохимии и генетики

E-mail: sergey@nazarov.ws

<https://orcid.org/0000-0003-1545-7655>

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Открытый артериальный проток у недоношенных детей» / Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В. и др. ; Российское общество неонатологов, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Москва. URL: <http://neonatology.pro/resursnyiy-tsentr/protokolyi/>
2. Крючко Д.С., Антонов А.Г., Ленюшкина А.А., Ионов О.В., Балашова Е.Н. Современные представления об открытом артериальном протоке у новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2011. Т. 90, № 1. С. 130–136.
3. Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Крючко Д.С., Митупов Д.С., Мовсесян Р.Р. и др. Открытый артериальный проток у недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. Т. 4, № 4. С. 120–128.
4. Харламова Н.В., Чаша Т.В., Шилова Н.А., Кузьменко Г.Н., Климова О.И. Содержание нитритов и молекул средней массы в крови новорожденных

детей с постгипоксической кардиопатией // Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 7. С. 18–21.

5. Звягина Ж.А., Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Тронина Д.А. Современный взгляд на функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных // Мать и дитя в Кузбассе. 2018. № 4 (75). С. 4–12.

6. 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. 9–14.

7. Иванов С.Н., Ставровойтова Е.А., Огородова Л.М., Волкова Т.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии // Сибирский медицинский журнал. 2007. № 1. С. 99–104.

8. Башакин Н.Ф. Клинико-диагностическое значение простациклин-тромбоксановой системы в нарушениях адаптации новорожденных детей с перинатальной гипоксией : дис. ... канд. мед. наук. М., 1995.

REFERENCES

1. Clinical recommendations «Open arterial duct in premature infants». In: Burov A.A., Degtyarev D.N., Ionov O.V. et al. Russian Society of Neonatologists, Russian Association of Perinatal Medicine Specialists. Moscow. URL: <http://neonatology.pro/resursnyiy-tsentr/protokolyi/> (in Russian)
2. Kryuchko D.S., Antonov A.G., Lenyushkina A.A., Ionov O.V., Balashova E.N. Modern ideas about the open arterial duct in newborns. *Pediatrics Journal named after G.N. Speranskogo*. 2011; 90 (1): 130–6. (in Russian)
3. Burov A.A., Degtyarev D.N., Ionov O.V., Kryuchko D.S., Mitupov D.S., Movsesian R.R., et al. Open arterial duct in premature babies. *Neonatology: news, opinions, training*. 2016; 4 (4): 120–8. (in Russian)
4. Kharlamova N.V., Chasha T.V., Shilova N.A., Kuzmenko G.N., Klimova O.I. Content of nitrites and medium-weight molecules in the blood of newborns with posthypoxic cardiopathy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics]. 2007; (7): 18–21. (in Russian)

5. Zvyagina Zh.A., Tsoi E.G., Igisheva L.N., Tronina D.A. Modern view on functioning arterial duct in premature newborns. *Mat' i ditya v Kuzbasse* [Mother and Child in Kuzbass]. 2018; 4 (75): 4–12. (in Russian)

6. Druzhba A.V., Mostovoy A.V., Karpova A.L., Ievkov S.A. The Influence of hemoglobin level and hematocrit on the success of pharmacological closure of the ductus arteriosus in preterm infants. *Neonatology: news, opinions, training*. 2018; 6 (4): 9–14. (in Russian)

7. Ivanov S.N., Stavroittova E.A., Ogorodova L.M., Volkova T.G. The role of endothelial dysfunction in the genesis of cardiovascular pathology. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* [Siberian Medical Journal]. 2007; (1): 99–104. (in Russian)

8. Bashakin N.F. Clinical and diagnostic value of prostacyclin-thromboxane system in disorders of adaptation of newborns with perinatal hypoxia: Diss. Moscow, 1995. (in Russian)