

Клинико-морфологические характеристики артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных

О.П. Сарыева, Н.В. Харламова, Л.В. Кулида, Ю.А. Фисюк, Е.В. Проценко

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова»
Минздрава России, Иваново, Россия

Clinical and morphological features of arterial duct in premature newborns

O.P. Saryyeva, N.V. Kharlamova, L.V. Kulida, Yu.A. Fisyuk, E.V. Protsenko

Gorodkov Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia

Функционирующий артериальный проток имеет патологическое значение у глубоконедоношенных детей. Закрытие артериального протока — сложный процесс, включающий функциональное и анатомическое закрытие.

Цель исследования. Выявление особенностей артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных

Материал и методы. Проведен ретроспективный клинико-морфологический анализ 35 умерших недоношенных новорожденных. При жизни все дети были обследованы с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов. Во всех случаях проводилось вскрытие умерших детей с комплексным морфологическим исследованием артериального протока.

Результаты. Установлено, что наличие открытого артериального протока у недоношенных детей играет значимую роль в нарастании дыхательной недостаточности и приводит к необходимости инвазивной респираторной терапии. Функционированию артериального протока способствуют низкое парциальное давление и уровень насыщения крови кислородом. Выявлены морфофункциональные особенности артериального протока и положительная корреляция между показателями газового состава крови ребенка и толщиной стенки протока.

Заклучение. Факторами риска функционирования артериального протока у недоношенных новорожденных служат возраст матери старше 35 лет, угроза прерывания беременности, родовое излитие околоплодных вод, гестационный сахарный диабет, фетоплацентарная недостаточность и тяжелая асфиксия при рождении. Морфологические изменения в виде утолщения эндотелиального слоя с образованием интимальных подушек, фрагментации и фокального некроза внутренней эластической мембраны с накоплением мукоидного вещества, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в субэндотелиальное пространство отражают процессы ремоделирования артериального протока.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, артериальный проток, ремоделирование.

Для цитирования: Сарыева О.П., Харламова Н.В., Кулида Л.В., Фисюк Ю.А., Проценко Е.В. Клинико-морфологические характеристики артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 34–40. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–34–40

The open arterial duct has a pathological significance in premature newborns. Closure of the ductus arteriosus is a complex process that includes functional and anatomical closure.

Purpose. To identify the features of arterial duct remodeling in premature newborns.

Material and methods. We conducted a retrospective clinical and morphological analysis of 35 deceased premature newborns. During their lifetime, all children were examined using clinical and laboratory-instrumental methods. In all cases, autopsies of deceased children were performed with a complex of morphological studies of the arterial duct.

Results. It has been established that the open arterial duct in premature newborns plays an important role in increasing respiratory failure. It also necessitates the appointment and conduct of invasive respiratory therapy. The functioning of the arterial duct is facilitated by low partial pressure and blood oxygen saturation levels. Morphofunctional features of arterial duct remodeling were revealed. A positive correlation was established between the indicators of the gas composition of the child's blood and the thickness of the duct wall.

Conclusion. Risk factors for an open arterial duct in premature newborns are the age of the mother over 35 years, threatened miscarriage, prenatal discharge of amniotic fluid, gestational diabetes mellitus, fetoplacental insufficiency, and severe asphyxia at birth. Morphological changes in the form of thickening of the endothelial layer and the formation of intimal pillows, fragmentation and focal necrosis of the internal elastic membrane with the accumulation of mucoid matter, proliferation and migration of smooth muscle cells into the subendothelial space reflect the processes of remodeling of the arterial duct.

Key words: premature newborns, ductus arteriosus, remodeling.

For citation: Saryyeva O.P., Kharlamova N.V., Kulida L.V., Fisyuk Yu.A., Protsenko E.V. Clinical and morphological features of arterial duct in premature newborns. Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(5): 34–40 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–34–40

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Сарыева Ольга Павловна — к.м.н., науч. сотр. лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0001–8255–2877
e-mail: saryevaolga@mail.ru

Харламова Наталья Валерьевна — д.м.н., зав. отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0003–2867–1693

Кулида Людмила Викторовна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории пато-

морфологии и электронной микроскопии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0001–8962–9048

Фисюк Юлия Андреевна — мл. науч. сотр. отдела неонатологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0002–3720–4790

Проценко Елена Васильевна — д.м.н., зав. лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0003–0490–5686

153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

Ежегодно в мире около 15 млн детей рождаются раньше срока. Частота рождения глубоконедоношенных новорожденных в разных странах колеблется от 0,7 до 5%, а в России достигает 7–10% от общего числа родов. Выживаемость глубоконедоношенных новорожденных за последние годы увеличилась и составляет по данным разных авторов от 40 до 90% [1, 2]. Важная особенность недоношенных новорожденных состоит в морфофункциональной незрелости регуляторных систем, наиболее уязвимые среди которых — сердечно-сосудистая и дыхательная. Ведущее место в структуре критических состояний у глубоконедоношенных новорожденных занимают респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония и наличие функционирующего артериального протока, которые приводят к гемодинамическим нарушениям и усугубляют течение неонатального периода [3, 4]. У детей с открытым артериальным протоком имеется высокий риск развития ранних внутрижелудочковых кровоизлияний, приводящих к инвалидизации и летальному исходу [5, 6]. Функционирующий артериальный проток чаще всего приобретает патологическое значение у недоношенных детей первых недель жизни. Вероятность его продолжительного функционирования тем больше, чем меньше гестационный возраст ребенка, масса тела и тяжелее состояние новорожденного [7, 8].

Основными факторами, поддерживающими артериальный проток открытым на антенатальном этапе развития, служат высокое давление в легочной артерии, низкое содержание кислорода и высокий уровень простагландинов PGE_2 и PGI_2 в крови [5, 9]. При низкой концентрации кислорода мембранный потенциал гладкой мускулатуры протока находится в гиперполяризованном состоянии, что препятствует поступлению кальция в клетки. Высокие уровни простагландинов PGE_2 и PGI_2 способствуют повышению внутриклеточного уровня цАМФ, что снижает чувствительность миоцитов стенки сосуда к воздействию ионов кальция [9, 10].

Закрытие артериального протока — сложный процесс, включающий функциональное и анатомическое закрытия, что приводит к образованию артериальной связки. Функциональное закрытие достигается путем сокращения гладкой мускулатуры за счет регуляторных факторов вазореактивности, к которым относятся глутамат, гипоосмолярность, простагландин E_2 , оксид азота и окись углерода [9]. Важная роль в закрытии артериального протока принадлежит взаимодействию гладкомышечных и эндотелиальных клеток со структурами внеклеточного матрикса, состоящего из таких макромолекул, как эластин, коллагены, протеогликаны, гиалуроновая кислота [11]. Анатомическое закрытие артериального протока происходит путем ремоделирования, которое включает структурную перестройку эндоте-

лия, внеклеточного матрикса, гладкомышечных клеток и клеток крови [10, 11].

Несмотря на успехи в изучении процессов закрытия артериального протока, молекулярные механизмы регуляции этого процесса до конца не изучены ввиду их сложности. Настоящее исследование проведено с целью сопоставления клинических и морфофункциональных особенностей функционирующего артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

Работа выполнена на базе Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проведен ретроспективный клинико-морфологический анализ 35 умерших глубоконедоношенных новорожденных за период 2013–2018 гг. Масса тела у всех детей при рождении составила менее 1500 г, в том числе с массой тела менее 1000 г — 26 (74,3%) детей и от 1000 до 1500 г — 9 (25,7%). В зависимости от состояния артериального протока, выявленного при эхокардиографическом исследовании на 2–3-и сутки жизни, дети были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 14 недоношенных новорожденных, имевших открытый артериальный проток, 2-ю группу — 21 ребенок с нефункционирующим артериальным протоком. Во всех случаях функционирующий артериальный проток не имел гемодинамической значимости и не требовал назначения препаратов для его медикаментозного закрытия. Смерть всех новорожденных исследуемых групп наступила в неонатальном периоде: 21 (60%) ребенок умер в раннем неонатальном периоде, 14 (40%) — в позднем. Причинами летального исхода детей в группе с функционирующим артериальным протоком служили в 11 (78,6%) случаях — сочетание нетравматического внутрижелудочкового кровоизлияния III степени с тяжелой врожденной пневмонией, в остальных случаях — либо нетравматическое внутрижелудочковое кровоизлияние III степени с прорывом крови в заднюю черепную ямку (у 2 детей), либо двусторонняя врожденная пневмония (у 1 ребенка). Во 2-й группе причиной смерти новорожденных в 14 (66,7%) случаях была сочетанная патология (нетравматическое внутрижелудочковое кровоизлияние и врожденная пневмония). У 4 (19%) детей причиной смерти были двусторонние внутрижелудочковые кровоизлияния III степени, у 3 (14,3%) — тяжелая врожденная пневмония.

Во всех случаях проводилось вскрытие умерших детей с комплексным морфологическим исследованием артериального протока, включающим макроскопию, обзорную гистологию, морфометрию и иммуногистохимическое исследование с антителами к рецепторам простагландина E_2 (PTGER-2).

Гистостереометрический анализ структур артериального протока с измерением толщины стенки сосуда, периметра, площади просвета и среднего диаметра выполнялись с использованием компьютерной программы «ВидеоТест-Морфология-4.0». Иммуногистохимическое исследование осуществляли на парафиновых срезах по стандартному протоколу. В качестве первичных антител использовались кроличьи поликлональные антитела к рецепторам простагландина E₂ класса IgG (ThermoFisher Scientific, США, рабочее разведение 1:200). Визуализацию комплексов антиген—антитело осуществляли с помощью системы детекции UltraVision Quanto Detection System HRP (ThermoFisher Scientific, США). Результаты иммуногистохимической реакции оценивали по методике HistoScore.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США). Проверку рядов данных на нормальность распределения осуществляли с помощью критериев Колмогорова и Шапиро—Уилка. При нормальном распределении количественное описание величин проводили с помощью среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, значения величин представляли в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ($Me [C25; C75]$), достоверность оценивали с использованием критерия Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Ранее проведенное исследование, заключающееся в изучении клинических показателей глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от наличия открытого артериального протока, показало, что факторами риска функционирования артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных служат возраст матери старше 35 лет (отношение шансов — ОШ 2,95), угроза прерывания беременности (ОШ 2,67), родовое излитие околоплодных вод (ОШ 2,65) и тяжелая асфиксия при рождении (оценка по шкале Апгар 3 балла и менее на 1-й минуте

жизни, ОШ 4,63) [12]. Кроме перечисленных факторов функционированию артериального протока способствовало применение искусственной вентиляции легких через интубационную трубку (ОШ 7,64), использование дополнительного кислорода при проведении реанимационной помощи в родильном зале (ОШ 7,02) и потребность в сурфактантной терапии (ОШ 3,98).

В ходе нашего исследования проанализированы данные материнского анамнеза (социально-биологического, соматического и акушерско-гинекологического), особенности течения беременности и родов, а также клиническая характеристика новорожденных в неонатальном периоде. Матери детей обеих групп имели отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, при этом статистически значимо чаще у матерей детей 1-й группы регистрировались гестационный сахарный диабет (14,3% и 0; $p=0,01$), фетоплацентарная недостаточность (42,8 и 23,8% соответственно; $p=0,04$) и длительный безводный промежуток (14,3% и 0 соответственно; $p=0,01$). У 1 (7,1%) женщины 1-й группы и 3 (14,3%) женщин 2-й группы настоящая беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий ($p>0,05$). В родах у каждой четвертой женщины 1-й группы и у каждой пятой 2-й группы диагностирована преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Антенатальная стероидная профилактика респираторного дистресс-синдрома проводилась в половине случаев в обеих группах (57,1 и 52,4% соответственно; $p>0,05$).

Дети в сравниваемых группах были сопоставимы по гестационному возрасту, полу и антропометрическим параметрам (табл. 1). Дети обеих групп чаще рождались путем операции кесарева сечения (85,7 и 80,9% соответственно; $p>0,05$).

Все обследованные новорожденные родились в тяжелом состоянии, которое было обусловлено дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой, степенью тяжести перенесенной гипоксии и выраженной гестационной незрелостью. В состоянии тяжелой асфиксии родилось 83,3% новорожденных 1-й и 47,6% 3-й группы ($p=0,04$). При оказании первичной реанимационной помощи в родовом зале у 50% ново-

Таблица 1. Клиническая характеристика недоношенных новорожденных
Table 1. Clinical characteristics of premature newborns

Показатель	Дети с ФАП 1-я группа (n=14)	Дети без ФАП 2-я группа (n=21)	p
Пол (девочки/мальчики), %	50/50	47,6/52,4	>0,05
Масса тела при рождении, г	764,3 [450; 1200]	808,1 [468,0; 1320]	>0,05
Рост при рождении, см	32 [28; 34]	34 [29; 39]	>0,05
Срок гестации, нед	27 [25; 29]	28 [26; 30]	>0,05

Примечание. ФАП — функционирующий артериальный проток.

рожденных 1-й группы и у 25% детей 2-й группы отмечена низкая оценка по шкале Апгар (3 балла и менее) на 5-й минуте жизни. На основании полученных данных можно сделать вывод, что тяжелая асфиксия при рождении, а также оценка по шкале Апгар 3 балла и менее на 5-й минуте жизни увеличивают риск функционирования артериального протока у новорожденных. Это можно объяснить тем, что у недоношенных новорожденных при гипоксии в крови увеличивается количество активных свободных радикалов, стимулирующих выработку простагландина E, оказывающего вазодилатирующий эффект [12, 13].

Респираторная поддержка требовалась всем детям, при этом искусственная вентиляция легких через интубационную трубку назначена в 83,3% случаев в 1-й группе и 47,6% — во 2-й группе ($p=0,04$). Дополнительное назначение кислорода в дыхательной смеси было необходимо в 85,7% случаев в 1-й группе и 52,4% — во 2-й группе. Кроме того, всем детям обеих групп эндотрахеально вводился препарат сурфактанта. Вероятно, наличие функционирующего артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных играет существенную роль в нарастании дыхательной недостаточности и приводит к необходимости назначения и проведения инвазивной респираторной терапии. В исследовании В.С. Брыксина (2016) [14] доказана взаимосвязь наличия функционирующего артериального протока с «жесткими» параметрами искусственной вентиляции легких, а также сильная корреляция между этими параметрами и сочетанием открытого артериального протока с пневмонией.

Все обследованные новорожденные находились после рождения в отделении реанимации и интенсивной терапии. У большинства детей была диагностирована сочетанная перинатальная патология — врожденная пневмония (92,8 и 57,1% соответственно; $p=0,04$) и нетравматические внутрижелудочковые кровоизлияния (71,4 и 61,9%; $p>0,05$). У небольшого числа детей обеих групп выявлены осложнения в виде легочного кровотечения (28,6 и 19% соответственно; $p>0,05$) и в единичных случаях — пневмоторакса (13,3 и 10%; $p>0,05$). Вероятней всего, дыхательные нарушения, связанные

с врожденной пневмонией, повышали риск функционирования артериального протока.

При анализе показателей газового состава крови установлено, что в группе детей с функционирующим артериальным протоком статистически значимо чаще выявлялись повышенные параметры $p\text{CO}_2$ и сниженные показатели парциального давления и насыщения (сатурации) крови кислородом ($p\text{O}_2$ и SaO_2), даже на фоне применения дополнительного кислорода (табл. 2). Важными факторами закрытия артериального протока служат парциальное напряжение кислорода в артериальной крови и уровень ее насыщения кислородом, поэтому снижение этих параметров играет большую роль в поддержании протока открытым [9, 15, 16].

У детей 1-й группы внутренний диаметр протока был равен 1,5 [1,5; 2,0] мм и имелось лево-правое шунтирование крови. Давление в легочной артерии и в аорте у детей с открытым артериальным протоком было выше, чем у детей 2-й группы (табл. 3). Такие гемодинамические показатели характерны для новорожденных с функционирующим артериальным протоком. Они согласуются с результатами ранее проведенных исследований и, вероятно, отражают нарушения центральной гемодинамики, обусловленные наличием лево-правого сброса крови [8, 17]. По остальным параметрам эхокардиографическая картина у обследованных новорожденных соответствовала референтным, характерным для значений у глубоконедоношенных новорожденных.

Патоморфологическое исследование показало, что макроскопически артериальный проток в обеих группах был представлен тонкостенным сосудом белесовато-серого цвета преимущественно цилиндрической, редко — конусовидной формы. Длина артериального протока в группе детей с функционирующим артериальным протоком составила 4,03 [3,8; 4,3] мм, что достоверно больше аналогичного параметра детей группы с нефункционирующим протоком — 2,45 [2,2; 2,9] мм ($p=0,01$). По данным Т.В. Polat и соавт. (2016) [18], для функционирующего артериального протока характерны меньшая длина и короткая область зоны сужения. Эти параметры авторы предла-

Таблица 2. Показатели кислотно-основного состояния и газового состава крови при рождении у недоношенных новорожденных

Table 2. Indicators of the acid-base state and gas composition of blood at birth in premature newborns

Показатель	Дети с ФАП ($n=14$)	Дети без ФАП ($n=21$)	p
pH	7,020 [6,82; 7,19]	7,08 [6,99; 7,29]	0,04
$p\text{O}_2$, мм рт.ст.	37,3 [23,8; 60,0]	47,4 [29,2; 56,5]	0,01
$p\text{CO}_2$, мм рт.ст.	47,1 [34,7; 65,8]	43,2 [34,9; 59,8]	0,03
BE, ммоль/л	-17,4 [-24,5; -12,7]	-13,85 [-18,5; -8,5]	0,002
SaO_2	52,0 [34,7; 73,0]	66,5 [37,9; 80,85]	0,03

Примечание. ФАП — функционирующий артериальный проток.

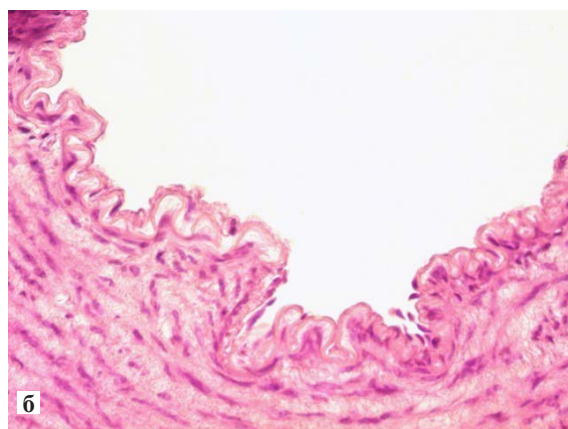
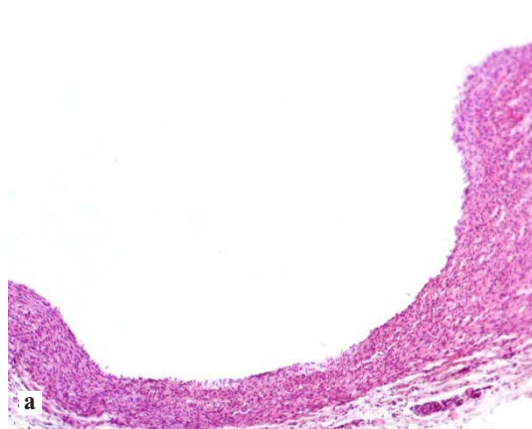


Рис. 1. Гистологические препараты артериального протока недоношенных детей 1-й группы, окраска гематоксилином и эозином. а — широкий просвет и тонкая стенка с одинарной эластической мембраной, $\times 100$; б — субэндотелиальный отек и волнистая нефрагментированная эластическая мембрана, $\times 400$. Составлено авторами.

Fig. 1. Histological preparations of the arterial duct of newborns of the first group, staining with hematoxylin and eosin.

а — wide duct and thin wall with single elastic membrane, $\times 100$; б — subendothelial edema and wavy unfragmented elastic membrane, $\times 400$.

гают использовать для прогнозирования гемодинамически значимого артериального протока.

Результаты проведенного нами морфометрического исследования показали, что в группе детей с функционирующим артериальным протоком площадь просвета артериального протока более чем в 2 раза превышала таковую в группе детей с нефункционирующим протоком (табл. 4). Кроме того, в 1-й группе были статистически значимо больше внутренний периметр и средний диаметр протока, при этом толщина стенки сосуда в 2 раза превышала таковую во 2-й группе (см. табл. 4). Морфометрические параметры протока у детей 2-й группы служат отражением процесса ремоделирования сосудистой стенки.

Микроскопически артериальный проток у детей 1-й группы был представлен сосудом мышечного

типа неправильно овальной или вытянутой формы с тонкими стенками, преимущественно одинарной эластической мембраной и очень тонкой интимой (рис. 1, а). Последняя включала эндотелий с базальной мембраной и тонким подэндотелиальным слоем из эластических и коллагеновых волокон. Эндотелий был представлен одноядерными клетками различной формы и размеров. Субэндотелиально определялась волнистая нефрагментированная эластическая мембрана, связанная с эндотелиоцитами (рис. 1, б). Медиа состояла преимущественно из гладкомышечных клеток, расположенных по спирали, и единичных эластических и коллагеновых волокон. Наружная оболочка протока была представлена рыхлой соединительной тканью с мелкими кровеносными сосудами.

Артериальный проток у новорожденных 2-й группы был резко сужен вплоть до полной облите-

Таблица 3. Эхокардиографические показатели у обследованных новорожденных на 2–3-и сутки жизни

Table 3. Echocardiographic parameters in the examined newborns on the second–third day of life

Показатель	Дети с ФАП (n=14)	Дети без ФАП (n=21)	p
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	5,7 [4,2; 6,0]*	4,4 [4,0; 6,0]*	0,03
Давление в аорте, мм рт.ст.	6,2 [4,6; 8,0]*	4,7 [4,3; 6,0]*	0,01
Диаметр легочной артерии, мм	7,0 [5,5; 7,4]	6,6 [6,2; 6,85]	0,22
Диаметр аорты, мм	7,1 [7,0; 8,2]	7,0 [6,4; 7,5]	0,54

Примечание. ФАП — функционирующий артериальный проток; * — различия статистически значимы.

Таблица 4. Морфометрические параметры артериального протока

Table 4. Morphometric parameters of the arterial duct

Показатель	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=73)	p
Площадь просвета, мкм ²	615957 [196688; 318748]	292517 [168184; 381574]	0,002
Внутренний периметр, мкм	3568 [1788; 6030]	1920 [1428; 2309]	0,002
Средний диаметр, мкм	311 [269; 387]	94 [83,1; 109,4]	0,002
Толщина стенки, мкм	167,8 [106,35; 199,89]	337,62 [302,1; 412,96]	0,000

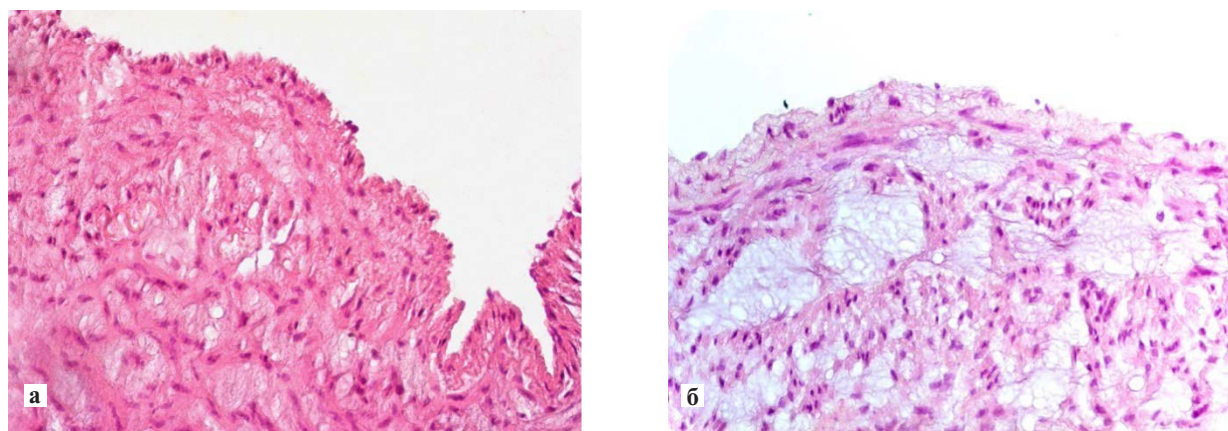


Рис. 2. Гистологические препараты артериального протока новорожденных 2-й группы, окраска гематоксилином и эозином. а — формирующаяся интимальная подушка, $\times 400$; б — скопление мукоидного вещества в виде небольших озер, $\times 400$. Составлено авторами.

Fig. 2. Histological preparations of the arterial duct of newborns of the second group, staining with hematoxylin and eosin. а — formation of an intimal cushion, $\times 400$; б — accumulation of mucoid substance in the form of small lakes, $\times 400$.

рации в ряде случаев. Стенка протока представлялась неравномерно утолщенной за счет многорядного расположения эндотелиоцитов и формирования интимальных подушек, выступающих в просвет сосуда (рис. 2, а). Отмечено очаговое отслоение эндотелиоцитов от внутренней эластической мембраны и ее частичное расщепление и фрагментация. Медиа была представлена малым количеством эластических волокон, в ней отмечалось скопление мукоидного вещества в виде небольших озер (рис. 2, б). Субэндотелиальный слой был утолщен за счет миграции гладкомышечных клеток. В единичных случаях отмечен фокальный некроз гладкомышечных волокон, очаговая пролиферация интимы и спазм гладкомышечных волокон с утолщением мышечного слоя.

При иммуногистохимическом исследовании у новорожденных с функционирующим артериальным протоком выявлена умеренная экспрессия PTGER2. DAB-позитивные включения определялись преимущественно в интиме и меди протока. Индекс экспрессии составил 1,95 [1,8; 2,2] усл. ед. В группе детей без функционирующего артериального протока отмечено значительное снижение экспрессии PTGER2 до 1,08 [0,8; 1,2] усл. ед. вплоть до ее полного отсутствия в участках некроза гладкомышечных клеток. Согласно данным литературы простагландин E_2 через повышение секреции гиалуроновой кислоты и белка CCN3 ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, тем самым способствуя поддержанию артериального протока открытым [19].

При проведении корреляционного анализа в группе детей с функционирующим артериальным протоком выявлена положительная связь между показателями газового состава крови ребенка и толщиной стенки артериального протока: pO_2 /толщина стенки: $r=0,46$ ($p=0,011$) и сатурация кислорода/

толщина стенки: $r=0,48$ ($p=0,015$), что подтверждает значение кислорода в функционировании артериального протока. Таким образом, имеется связь между клиническими параметрами состояния недоношенного новорожденного ребенка и морфологическими особенностями функционирующего артериального протока, что целесообразно учитывать при оценке параметров кислотно-основного состояния и газового состава крови при назначении и проведении респираторной терапии.

Заключение

Прогноз для жизни и здоровья глубоконедоношенных детей во многом зависит от гемодинамических нарушений, обусловленных функционирующим артериальным протоком. Факторами риска функционирования артериального протока у недоношенных новорожденных служат возраст матери старше 35 лет, угроза прерывания беременности, дородовое излитие околоплодных вод, гестационный сахарный диабет, фетоплацентарная недостаточность и тяжелая асфиксия при рождении. Функционированию артериального протока способствуют низкие показатели парциального давления и уровня насыщения крови кислородом, что подтверждается положительной корреляцией между показателями газового состава крови ребенка и толщиной стенки артериального протока. Определены морфологические характеристики ремоделирования артериального протока в виде утолщения эндотелиального слоя с образованием интимальных подушек, фрагментации и фокального некроза внутренней эластической мембраны с накоплением мукоидного вещества, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в субэндотелиальное пространство, а также достоверного снижения экспрессии гена PTGER2.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Виноградова И.В., Краснов М.В., Иванова Н.Н. Опыт ведения глубоко недоношенных детей с персистирующим фетальным кровообращением. Практическая медицина 2011; 54(6): 69–71. [Vinogradova I.V., Krasnov M.V., Ivanova N.N. Experience in the management of deeply premature infants with persistent fetal the circulation. Prakticheskaja medicina 2011; 54(6): 69–71. (in Russ.)]
2. 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; 14(4): 120–128. [Burov A.A., Degtyarev D.N., Ionov O.V., Krjuchko D.S., Mitupov D.S., Movsesjan R.R. et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants. Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie 2016; 14(4): 120–128. (in Russ.)]
3. 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; 90(1): 130–136 [Krjuchko D.S., Antonov A.G., Lenjushkina A.A., Ionov O.V., Balashova E.N. Modern ideas about the open arterial duct in newborns. Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2011; 90(1): 130–136. (in Russ.)]
4. Hamrick S.E.G., Sallmon H., Rose A.T., Porras D., Shelton E.L., Reese J. et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics 2020; 146(5): e20201209. DOI: 10.1542/peds.2020–1209
5. Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А. Открытый артериальный проток — «добро и зло в одном сосуде». Вестник РУДН. серия: медицина. 2017; 21(2): 163–170. [Bokerija E.L., Degtyareva E.A. Patent ductus arteriosus — «good and evil in one vessel». Vestnik RUDN. serija: medicina 2017; 21(2): 163–170. (in Russ.)] DOI: 10.22363/2313–0245–2017–21–2–163–170
6. Звягина Ж.А., Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Тронина Д.А. Современный взгляд на функционирующий артериальный проток у недоношенных детей. Мать и Дитя в Кузбассе 2018; 4(75): 4–12. [Zvjagina Zh.A., Coj E.G., Igisheva L.N., Tronina D.A. The modern view on patent ductus arteriosus in preterm infants. Mat' i Ditya v Kuzbasse 2018; 4(75): 4–12. (in Russ.)]
7. Lee J.A., Sohn J.A., Oh S., Choi B.M. Perinatal risk factors of symptomatic preterm patent ductus arteriosus and secondary ligation. Pediatr Neonatol 2020; 61(4): 439–446. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.03.016
8. Спивак Е.М., Николаева Т.Н., Климачев А.М. Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(1): 51–55. [Spivak E.M., Nikolaeva T.N., Klimachev A.M. Specific features of the clinical manifestations of patent ductus arteriosus in extremely premature newborns. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2016; 61(1): 51–55. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–1–51–55
9. Hung Y.C., Yeh J.L., Hsu J.H. Molecular Mechanisms for Regulating Postnatal Ductus Arteriosus Closure. Int J Mol Sci 2018; 19(7): 1861. DOI: 10.3390/ijms19071861
10. Yokoyama U. Prostaglandin E-mediated molecular mechanisms driving remodeling of the ductus arteriosus. Pediatr Int 2015; 57(5): 820–827. DOI: 10.1111/ped.12769
11. Lin T.Y., Yeh J.L., Hsu J.H. Role of extracellular matrix in pathophysiology of patent ductus arteriosus: emphasis on vascular remodeling. Int J Mol Sci 2020; 21(13): 4761. DOI: 10.3390/ijms21134761
12. Фисюк Ю.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В., Горозжанина Т.З., Будаева А.В. Клинические факторы риска развития функционирующего гемодинамически значимого артериального протока у недоношенных новорожденных. Вестник Ивановской медицинской академии 2020; 25(1): 20–25. [Fisyuk Yu.A., Kharlamova N.V., Chasha T.V., Gorozhanina T.Z., Budalova A.V. Clinical risk factors for the development of functioning hemodynamically significant arterial duct in premature newborns. Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii 2020; 25(1): 20–25. (in Russ.)]
13. Yokoyama U., Minamisawa S., Ishikawa Y. The multiple roles of prostaglandin E₂ in the regulation of the ductus arteriosus. In: etiology and morphogenesis of congenital heart disease: from gene function and cellular interaction to morphology. Editors: T. Nakanishi, R.R. Markwald, H.S. Baldwin, B.B. Keller, D. Srivastava, H. Yamagishi Springer: Tokyo, 2016; 253–258
14. Брыксин В.С. Особенности сочетанного влияния пневмонии и открытого артериального протока на параметры респираторной терапии. Символ науки 2016; 12(3): 144–147. [Bryksin V.S. Features of the combined influence of pneumonia and patent ductus arteriosus on parameters of respiratory therapy. Simvol nauki 2016; 12(3): 144–147. (in Russ.)]
15. Егорская Л.Е., Прахов А.В. Становление кровообращения у новорожденных детей различного гестационного возраста с перинатальной гипоксией и респираторным дистресс-синдромом. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2013; 92(2): 150–155. [Egorskaja L.E., Prahov A.V. Circulation formation in neonates with different gestational age, perinatal hypoxia and respiratory distress-syndrome. Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2013; 92(2): 150–155. (in Russ.)]
16. Алекси-Месхишвили В.В., Козлов Ю.А. Открытый артериальный проток у недоношенных детей. Педиатрия 2019; 98(2): 147–157. [Aleksi-Meshishvili V.V., Kozlov Yu.A. An open arterial duct in premature infants. Pediatrija 2019; 98(2): 147–157. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2019–98–2–147–157
17. Биянов А.Н., Породииков А.А. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела: современный взгляд на хирургическое лечение. Педиатрия 2018; 97(5): 141–145. [Biyanov A.N., Porodikov A.A. Hemodynamically significant functioning arterial duct in newborns with extremely low and very low body weight: a modern view on the surgical treatment. Pediatrija 2018; 97(5): 141–145. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2018–97–5–141–145
18. Polat T.B., Celik I.H., Erdevi O. Early predictive echocardiographic features of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm VLBW infants. Pediatr Int 2016; 58(7): 589–594. DOI: 10.1111/ped.12915
19. Iwai K., Nagasawa K., Akaike T., Oshima T., Kato T., Minamisawa S. CCN3 secreted by prostaglandin E₂ inhibits intimal cushion formation in the rat ductus arteriosus. Biochem Biophys Res Commun 2018; 503(4): 3242–3247. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.138

Поступила: 09.11.2021

Received on: 2021.11.09

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.