

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.125.6-007.2-053.32-076

DOI: 10.17816/pmj3815-15

Н-ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА КАК ПРЕДИКТОР ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ФУНКЦИОНИРУЮЩЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВороЖДЕННЫХ

**А.А. Породи́ков^{1*}, А.Н. Биянов², А.В. Пермякова², В.С. Туктамышев³,
А.Г. Кучумов³, Н.С. Поспелова², Е.Г. Фурман², М.Н. Оноприенко⁴**

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, г. Пермь,

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

³Пермский национальный исследовательский политехнический университет,

⁴Пермский краевой перинатальный центр, Россия

© Породи́ков А.А., Биянов А.Н., Пермякова А.В., Туктамышев В.С., Кучумов А.Г., Поспелова Н.С., Фурман Е.Г., Оноприенко М.Н., 2021

тел. +7 (342) 239 87 33

e-mail: porodickov.a@yandex.ru

[Породи́ков А.А. (*контактное лицо) – сердечно-сосудистый хирург; Биянов А.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии; Пермякова А.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней; Туктамышев В.С. – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики; Кучумов А.Г. – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики, научный сотрудник; Поспелова Н.С. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней; Фурман Е.Г. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, проректор по науке, заведующий кафедрой факультетской педиатрии; Оноприенко М.Н. – анестезиолог-реаниматолог ОРИТ новорожденных и недоношенных детей].

© Porodikov A.A., Biyanov A.N., Permyakova A.V., Tukhtamyshv V.S., Kuchumov A.G., Pospelova N.S., Furman E.G., Onoprienko M.N., 2021

tel. +7 (342) 239 87 33

e-mail: porodickov.a@yandex.ru

[Porodikov A.A. (*contact person) – cardiovascular surgeon; Biyanov A.N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics with Course of Polyclinic Pediatrics; Permyakova A.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases; Tukhtamyshv V.S. – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Department of Calculus Mathematics, Mechanics and Biomechanics, researcher of KFU; Kuchumov A.G. – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Department of Calculus Mathematics, Mechanics and Biomechanics, researcher of KFU; Pospelova N.S. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases; Furman E.G. – Corresponding Member of RAS, MD, PhD, Professor, Deputy Rector for Scientific Research, Head of Department of Faculty Pediatrics; Onoprienko M.N. – anesthesiologist-resuscitator, ICU of Newborn and Premature Infants].

N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AS A PREDICTOR OF HEMODYNAMIC SIGNIFICANCE OF FUNCTIONING DUCTUS ARTERIOSUS IN PREMATURE NEWBORNS

A.A. Porodikov^{1*}, A.N. Biyanov², A.V. Permyakova², V.S. Tuktamyshev³,
A.G. Kuchumov³, N.S. Pospelova², E.G. Furman², M.N. Onoprienko⁴

¹Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery, Perm,

²E.A. Vagner Perm State Medical University,

³Perm National Research Polytechnic University,

⁴Perm Regional Perinatal Center, Russian Federation

Цель. Изучить возможность использования N-терминального фрагмента pro-BNP в качестве скринингового критерия гемодинамической значимости функционирующего артериального протока у глубококонедоношенных новорожденных. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток является причиной развития различных осложнений у глубококонедоношенных новорожденных. Ведущий метод его диагностики – ЭхоКГ. Ограниченные технические возможности аппаратов ультразвуковой диагностики могут препятствовать ранней диагностике и своевременному лечению этого состояния. Поиск дополнительных маркеров гемодинамической значимости функционирующего артериального протока является актуальным.

Материалы и методы. В сплошное проспективное обсервационное исследование включали пациентов в возрасте 1–3 дней с функционирующим артериальным протоком, со сроком гестации 25–32 недели, весом при рождении от 500 до 1500 г. Гемодинамическую значимость функционирующего артериального протока определяли по общепринятым ЭхоКГ-критериям. Уровень NT-pro-BNP определяли с помощью иммуоферментного анализа на третьи сутки жизни. С помощью математического моделирования рассчитали «пороговое» значение NT-pro-BNP, соответствующее 6500 пг/мл, при котором вероятность гемодинамической значимости функционирующего артериального протока превышает 80 %.

Результаты. Определение концентрации NT-pro-BNP на третий день жизни позволило установить достоверные различия: в основной группе медиана концентрации для NT-pro-BNP составила 15 000 [IQR 2 587; 26 500] пг/мл, в группе сравнения – 1920 [IQR 1379; 3467] пг/мл, $p = 0,001$. Установлена прямая корреляционная связь средней силы, $r = 0,52$, результатов ЭхоКГ и значений NT-pro-BNP.

Выводы. Полученные результаты позволяют использовать NT-pro-BNP в качестве скринингового критерия гемодинамической значимости функционирующего артериального протока у глубококонедоношенных новорожденных.

Ключевые слова. Натрийуретический пептид, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, недоношенные, ЭхоКГ-критерии.

Objective. To study the possibility of using N-terminal pro-BNP fragment as a screening criterion of hemodynamic significance of the functioning arterial duct in extremely premature newborns. Hemodynamically significant functioning arterial duct (HSFAD) is a reason of the development of various complications in extremely premature newborns. The basic method for HSFAD diagnosis is Echo CG. The limited technical abilities of ultrasound devices can prevent from an early diagnosis and timely treatment of this state. The search of additional markers of hemodynamic significance the functioning arterial duct (FAD) is actual.

Materials and methods. A continuous prospective observational study included patients aged 1 to 3 days with FAD, gestation period of 25–32 weeks and birth weight from 500 to 1500 g. Hemodynamic significance

of FAD was determined according to generally accepted Eco CG criteria. The level of NT-pro-BNP was identified with IFA on the third day of life. Mathematical modelling was used to calculate a “threshold” value of NT-pro-BNP, corresponding to 6500 pg/ml, at which the probability of hemodynamic significance of the functioning arterial duct exceeds 80 %.

Results. The assessment of NT-pro BNP concentration on the third day of life permitted to establish the following reliable differences: in the main group, the median concentration for NT-pro BNP was 15000 [IQR 2 587; 26 500] pg/ml, in the comparison group – 1920 [IQR 1379; 3467] pg/ml, $p = 0.001$. Mean force direct correlation, $r = 0.52$, between Echo CG results and NT-pro-BNP values was stated.

Conclusions. The obtained results make it possible to use NT-pro-BNP as a screening criterion of FAD hemodynamic significance in extremely premature newborns.

Keywords. Natriuretic peptide, hemodynamically significant functioning arterial duct, newborns, Echo CG criterion.

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год в мире преждевременно рождается 12,9 млн детей. Около 1 млн недоношенных новорожденных умирают в неонатальном периоде из-за осложнений, связанных с глубокой морфофункциональной незрелостью [1]. В России ежегодно недоношенными рождаются более 110 тыс. детей. Дети с массой тела 1500 г и менее (ранее 30–31-й недели гестации) составляют только 1 % от всех живорожденных, но в то же время в этой группе регистрируется около 70 % случаев смерти в неонатальном периоде (за исключением детей с врожденными аномалиями) [2]. Основу для развития различных патологических состояний у глубоконедоношенных пациентов составляет морфофункциональная незрелость, важнейшим проявлением которой служит функционирующий артериальный проток (ФАП) [3].

Частота встречаемости гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗ ФАП) зависит от веса новорожденного и его гестационного возраста (ГВ); чем ниже ГВ и меньше масса ребенка, тем чаще будет встречаться ГЗ ФАП. По результатам исследований отмечено, что к четвертым суткам жизни у новорожденных

с массой тела 1500–2000 г проток закрывается в 93 % случаев, в отличие от недоношенных с массой тела меньше 1200 г, у которых ФАП встречается в 85 % случаев [4].

Длительное существование ГЗ ФАП приводит к развитию осложнений, связанных с нарушением гемодинамики и поражением органов-мишеней. Среди наиболее значимых осложнений следует отметить отек легких, легочные кровотечения, перивентрикулярную лейкомаляцию, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротический энтероколит, дисфункцию миокарда, системную гипотензию, нарушение функции почек, ретинопатию недоношенных [5, 6].

Клинические проявления ГЗ ФАП не являются специфическими, ведущие симптомы в виде сердечной и дыхательной недостаточности нарастают при наблюдении в динамике. Особое значение в ведении таких пациентов имеет ранняя диагностика ГЗ ФАП [7, 8].

Золотым стандартом в диагностике является эхокардиография (ЭхоКГ). Недостаточный опыт врача-специалиста, ограниченные технические возможности УЗИ-аппаратов могут препятствовать ранней диагностике и своевременному лечению этого состояния [9–11]. Поэтому поиск дополни-

тельных маркеров, указывающих на гемодинамическую значимость ФАП, является актуальным.

Обнаружение натрийуретических пептидов (НУП) было важным открытием, которое позволило рассматривать сердце как многофункциональный орган, обеспечивающий интеграцию сердечно-сосудистой системы и водно-электролитного гомеостаза. История НУП берет свое начало с исследований J.P. Henry, который выявил связь между растяжением предсердий при дыхании с отрицательным давлением и интенсивностью диуреза. В 80-х гг. прошлого века в ткани предсердий млекопитающих были выявлены гранулы, которые содержат белковые субстанции. В опытах на крысах определены диуретический и натрийуретический эффекты экстракта тканей предсердий.

Семейство НУП неоднородно: выделены пептиды А- (ANP), В- (BNP), С-типа (CNP) и уродилатин. Наиболее часто в практической работе используется определение концентрации BNP. Предшественником BNP является полипептид, состоящий из 108 аминокислотных остатков (pro-BNP). В процессе секреции молекула proBNP расщепляется на активный BNP и неактивный N-терминальный фрагмент pro-BNP (NT-pro-BNP). Установлено, что секреция BNP увеличивается при перегрузке сердца объемом или давлением. Среди основных эффектов BNP выделяют расширение сосудов, повышение диуреза и натрийуреза, что связано с подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы [12, 13].

В мировой литературе данные о значении NT-pro-BNP в диагностике гемодинамической значимости ФАП у глубококондошенных новорожденных ограничены, не изучен оптимальный возраст определения

уровня NT-pro-BNP, не обозначены корреляционные связи между основными ЭхоКГ-критериями и уровнем NT-pro-BNP у данной категории пациентов. Уточнение этих вопросов позволило бы использовать данный маркер в качестве дополнительного критерия гемодинамической значимости ФАП.

Цель исследования – изучить возможность использования N-терминального фрагмента pro-BNP в качестве скринингового критерия гемодинамической значимости функционирующего артериального протока у глубококондошенных новорожденных.

Проведение исследования одобрено локальным независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 5 от 23.05.2018 г.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе Пермского краевого перинатального центра (структурное подразделение ГБУЗ ПК «Пермская крайняя клиническая больница») с мая по декабрь 2018 г. Проведено сплошное проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены глубококондошенные новорожденные с ФАП, массой тела при рождении от 500 до 1500 г, сроком гестации 25–32 недели, возрастом на момент исследования три дня. Критериями исключения послужили наличие у пациента комбинированного врожденного порока сердца и других пороков развития, инфекционного заболевания, кровотечения, нарушения функции почек, некротического энтероколита. Данные о перинатальном анамнезе получены из медицинской карты стационарного больного (форма

№ 003/у). Диагноз ФАП устанавливался лечащим врачом Пермского краевого перинатального центра с учетом клинических данных и результатов ЭхоКГ, которое проводилось всем пациентам на третьей сутки жизни врачом ультразвуковой диагностики в Перинатальном центре. Определение гемодинамической значимости происходило на основании общепринятых ЭхоКГ-критериев [14].

Основными ЭхоКГ-критериями гемодинамической значимости открытого артериального протока являются:

- диаметр артериального протока более 1,5 мм у новорожденных весом < 1500 г или более 1,4 мм/кг у новорожденных весом < 1500 г;
- наличие левоправого шунтирования крови по протоку;
- наличие ретроградного кровотока в постдугальной аорте, составляющего > 50 % антеградного кровотока [25, 93].

Дополнительными критериями гемодинамической значимости артериального протока являются:

- отношение размера левого предсердия к корню аорты (LA/Ao) > 1,4;
- диастолическая скорость кровотока в легочной артерии > 0,2 м/с;
- отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене (LVO/SVC) > 4;
- отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты (LV/Ao) > 2,1;
- индекс сосудистой резистентности (RI) в передней мозговой артерии > 0,8;
- наличие диастолического «обкрадывания» или ретроградного кровотока в почечной и / или мезентериальной артериях ($RI = 1,0$).

Открытый артериальный проток можно считать гемодинамически значимым, если имеются все основные критерии и один из дополнительных.

В соответствии с полученными результатами выделено две группы: основная (27 человек) – с ГЗ ФАП и группа сравнения (33) – с ФАП без гемодинамической значимости.

Для проведения ЭхоКГ использовали портативную диагностическую ультразвуковую систему Vivid q General Electric (США). Методом иммуноферментного анализа в крови на третьей сутки жизни определяли N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) (АО «Вектор-Бест», Россия). Для проведения исследования требовалось 0,2 мл сыворотки крови из общего объема забранной крови для стандартного биохимического анализа – величину оптической плотности растворов определяли на спектрофотометре (HUMAN, Германия) в двухволновом режиме.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического анализа при нормальном распределении и непараметрического анализа, если распределение отличалось от нормального. Данные описывали при помощи среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), а также медианы (Me) и межквартильного размаха [$Q_{25}; Q_{75}$]. Качественные признаки анализировали при помощи кросс-таблиц 2×2 . Связи между номинальными и порядковыми переменными рассчитывали с использованием критериев хи-квадрат (χ^2), между количественными признаками – с использованием критерия Манна – Уитни. Корреляцию рассчитывали, используя коэффициент Спирмена. При всех статистических расчетах

критический уровень ошибки p принимался равным 0,05. Оценку эффективности диагностической значимости NT-pro-BNP для определения ГЗ ФАП проводили, рассчитывая чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Регрессионный анализ был использован при построении математической модели. Логистическая регрессия также была использована ввиду бинарной переменной (наличие / отсутствие ГЗ ФАП). Проверку значимости модели осуществляли критерием χ^2 и коэффициентом R^2 . Построение ROC-кривой и оценку площади под ней AUC (Area under ROC) использовали для анализа математической модели. Результаты работы рассчитывались на персональном компьютере с опциями прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошли 60 глубоко недоношенных пациентов. У 27 пациентов диагностирован ГЗ ФАП, у 33 детей – ФАП без гемодинамической значимости. В основной группе исследования медиана ГВ составила 26 недель ($Q1-Q3$: 24–29), в группе сравнения – 28 недель ($Q1-Q3$: 26–30), $p = 0,04$. Медиана массы тела при рождении у детей основной группы составила 790 ($Q1-Q3$: 700–1085), в группе сравнения – 995 ($Q1-Q3$: 840–1230), $p = 0,07$. По полу распределение было следующим: мальчиков в основной группе – 55,5 % (15/27), в группе сравнения – 48,5 % (16/33), $p = 0,49$, девочек в основной группе – 44,5 % (12/27), в группе сравнения – 51,5 % (17/33), $p = 0,51$.

При изучении материнского анамнеза установлено, что медиана возраста женщин основной группы составила 30 лет [IQR 24;28], в группе сравнения – 32 года [IQR

27,5;35], $p = 0,34$. Первородящими в основной группе были 33,3 % (9/27) женщин, в группе сравнения – 42,4 % (14/33), $p = 0,81$.

Установлено, что как в основной группе, так и в группе сравнения настоящей беременности предшествовали медицинские аборт: 59,5 % (16/27) и 45,4 % (15/33) случаев соответственно, $p = 0,79$. Течение беременности с угрозой невынашивания достоверно чаще отмечалось в основной группе: 74 % (20/27) против 39,3 % (13/33), $p = 0,001$. Течение беременности осложнялось преэклампсией в 22,2 % (6/27) в основной группе и в 27,2 % (9/33) в группе сравнения, $p = 0,88$. Прием медикаментов (антибиотики) во время беременности отмечен у 63 % (17/27) женщин основной группы и у 54,5 % (18/33) в группе сравнения, причем терапию дексаметазоном получали 37 % (10/27) в основной группе, и 33,3 % (11/33) женщин группы сравнения, $p = 0,97$.

Родоразрешение оперативным путем проведено у 70 % (19/27) женщин основной группы и у 69,6 % (23/33) в группе сравнения, $p = 0,88$. Роды были осложнены многоплодной беременностью у 3 рожениц в основной группе и у 4 – в группе сравнения. Наличие хронических экстрагенитальных заболеваний зарегистрировано практически у всех женщин в обеих группах, в том числе более двух нозологических форм одновременно – у 66,6 % (18/27) в основной группе и у 60,0 % (20/33) в группе сравнения, $p = 0,82$. Чаще всего встречались эндокринная патология, железодефицитная анемия различной степени и инфекции мочевыводящих путей.

Состояние всех новорожденных основной группы на момент осмотра расценивалось как тяжелое или очень тяжелое, в основном за счет дыхательных нарушений

(дыхательная недостаточность 2–3-й степени) и неврологической симптоматики (угнетение ЦНС).

В состоянии тяжелой асфиксии (по Апгар 1–3 балла) родилось 40,7 % (11/27) детей, в асфиксии средней степени тяжести (по Апгар 4–6 балла) – 48,2 % (13/27). Такие пациенты требовали искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с помощью саморасправляющегося мешка Амбу в родильном зале, затем на респираторную поддержку триггерной ИВЛ в режиме assist/control переведены 40,7 % (11/27) детей, на неинвазивную вентиляцию легких в режимах методики самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением с помощью назальных канюль NCPAP/ duoPAP – 48,2 % (13/27).

В группе сравнения в состоянии тяжелой асфиксии (по Апгар 1–3 балла) родилось 21,2 % (7/33) новорожденных ($p = 0,17$), в асфиксии средней степени тяжести (по Апгар 4–6 балла) – 54,5 % (18/33), то есть без достоверной разницы с пациентами основной группы ($p = 0,81$). Респираторная поддержка в первые часы жизни в связи с дыхательными нарушениями – у 24,2 % (8/33) детей методом ИВЛ в режиме assist/control, $p = 0,27$, неинвазивная вентиляция легких

в режимах NCPAP/ duoPAP – у 51,5 % (17/33) детей ($p = 0,20$), без достоверных различий в группах.

По данным ЭхоКГ ретроградный ток крови в нисходящей аорте, составляющий более или равный 50 % прямого кровотока, отмечен у всех новорожденных основной группы, и у 12 % (4/33) – в группе сравнения, $p = 0,001$. Среднее значение диаметра открытого артериального протока у новорожденных основной группы определено равным $3,4 \pm 0,7$ (ДИ = 2,6;3,2) мм, в группе сравнения – $1,4 \pm 0,48$ (ДИ = 1,2;1,6) мм, $p = 0,001$. Соотношение «левое предсердие / аорта» (ЛП/Ао) у всех детей основной группы и у одного ребенка в группе сравнения превышало 1,4. Индекс сосудистой резистентности в передней мозговой артерии R_i ПМА $\geq 0,8$ определен у всех детей в основной группе и у 30 % (10/33) в группе сравнения, $p = 0,001$.

Проведенное всем детям на третий день жизни определение концентрации NT-pro-BNP методом иммуноферментного анализа сыворотки крови позволило установить достоверные различия: в основной группе медиана концентрации для NT-pro-BNP составила 15 000 (Q1–Q3: 4019–29879) пг/мл, в группе сравнения – 1920 (Q1–Q3: 1450–3650) пг/мл, $p = 0,001$ (рисунок).

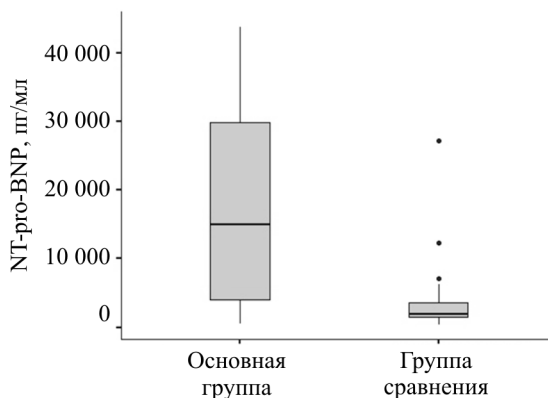


Рис. Концентрации NT-pro-BNP в основной и группе сравнения

В ходе исследования было установлено, что между показателями ЭхоКГ, по которым определяли гемодинамическую значимость ФАП, и значениями NT-pro-BNP имеется прямая корреляционная связь средней силы: для диаметра ОАП $r = 0,52$, $p = 0,05$, (95 % ДИ = 0,31–0,68), для индекса сосудистой резистентности в передней мозговой артерии Ri ПМА $r = 0,42$, $p = 0,05$ (95 % ДИ = 0,18–0,6), для ретроградного кровотока в постдугтальной аорте $r = 0,49$, $p = 0,05$, (95 % ДИ = 0,26–0,66), для соотношения «левое предсердие / аорта» (ЛП/Ао) $r = 0,55$, $p = 0,05$ (95 % ДИ = 0,34–0,70).

С помощью регрессионного анализа и логистической регрессии определено «пороговое» (cut-off value) значение NT-pro-BNP, которое с высокой долей вероятности прогнозирует гемодинамическую значимость ФАП у недоношенных новорожденных, коррелируя с общепринятыми ЭхоКГ-критериями. Оно составило 6500 пг/мл. Чувствительность для порогового значения NT-pro-BNP составила 75 %, специфичность 90 %. Статистическая значимость полученной модели определена как достаточная, $p = 0,001$ [15].

В настоящее время перспективы ранней диагностики ГЗ ФАП связывают с определением концентрации натрийуретических пептидов.

По данным когортного исследования, в которое было включено 69 недоношенных новорожденных, выявлено увеличение уровня NT-pro-BNP у недоношенных с ГЗ ФАП более 2 мм [16]. В нашем исследовании также отмечено значительное повышение уровня NT-pro-BNP у пациентов с ГЗ ФАП, что связано с перегрузкой сердца объемом, в ответ на которую в миокарде желудочков увеличивается синтез BNP.

В опубликованных ранее исследованиях определена корреляция значений ЭхоКГ-

критериев ГЗ ФАП и уровня BNP [17]. В нашей выборке также выявлена корреляционная связь средней силы между эхокардиографическими критериями ГЗ ФАП и значениями NT-pro-BNP.

Большое значение для определения уровня NT-pro-BNP имеет возраст ребенка. В проспективных исследованиях отмечено, что определение уровня NT-pro-BNP в первые сутки жизни не имеет диагностического значения, поскольку отсутствует достоверное повышение уровня NT-pro-BNP. Оптимальным является возраст 3–4 суток, когда повышение NT-pro-BNP является максимальным [18, 19]. В нашем исследовании не проводился сравнительный анализ оптимального возраста для определения уровня NT-pro-BNP у недоношенных. Однако в данной работе при определении концентрации NT-pro-BNP на третьи сутки жизни выявлено многократное его превышение у детей с ГЗ ФАП по сравнению с соответствующими данными пациентов без ГЗ ФАП.

Выводы

Выявленная высокая чувствительность и специфичность порогового значения NT-pro-BNP у глубоко недоношенных новорожденных с ГЗ ФАП, а также прямая корреляционная связь средней силы между NT-pro-BNP и эхокардиографическими критериями ГЗ ФАП позволяет использовать данный маркер в качестве скринингового критерия гемодинамической значимости ФАП.

Библиографический список

1. *Hannah Blencowe, Simon Cousens, Doris Chou, Mikkel Oestergaard, Lale Say, Anmeth Moller, Mary Kinney, Joy Lawn.* Born too soon:

the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013; 10 (1): S2.

2. Прахов А.В., Гапоненко В.А., Игнашина Е.Г. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. Серия: Неонатальная кардиология. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии 2001; 188.

3. Волянюк Е.В. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных. *Практическая медицина* 2010; 5: 73–75.

4. Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога. *Вопросы современной педиатрии* 2011; 10 (1): 58–65.

5. Виноградова И.В., Краснова М.В. Оптимизация выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. *Педиатрия* 2015; 2 (3).

6. Hesbam Abdel-Hady, Nebad Nasef, Abd Elazeez Shabaan, Islam Nour Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? *Biomed Res Int* 2013; 2013: 676192.

7. Sebgal A., McNamara P.J. International perspective on management of a patent ductus arteriosus: Lessons learned. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23 (4): 278–284.

8. Chandra Rath Martin Kluckow Chapter 25 – Pathophysiology Based Management of the Hemodynamically Significant Ductus Arteriosus in the Very Preterm Neonate *Hemodynamics and Cardiology (Third Edition) Neonatology Questions and Controversies* 2019; 447–467.

9. Ramakrishnan S., Heung Y.M., Round J. et al. Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2009; 98 (8): 1254–1259.

10. Ward C.J., Purdie J. Diagnostic accuracy of paediatric echocardiograms

interpreted by individuals other than paediatric cardiologists. *J Paediatr Child Health* 2001; 37 (4): 331–336.

11. Nick Evans, Veronique Gournay, Fernando Cabanas, Martin Kluckow, Tina Leone, Alan Groves, Patrick McNamara, Luc Mertens Point-of-care ultrasound in the neonatal intensive care unit: international perspectives. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16 (1): 61–68.

12. Takeishi Y. Biomarkers in heart failure. *Int Heart J* 2014; 55 (6): 474–481.

13. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология* 2009; V (1): 89–97.

14. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком: методические рекомендации. М. 2010.

15. Фурман Е.Г., Пермякова А.В., Биянов А.Н., Бахметьева О.Б., Битхаева М.В., Породищев А.А. Способ прогнозирования гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных. ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера. Патент № 2 702 990 15.10.2019.

16. Letsbwti J.B., Sirc J., O’Kelly R., Miletin J. Serial N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement as a predictor of significant patent ductus arteriosus in preterm infants beyond the first week of life. *J Pediatr* 2014; 173 (11): 1491–1496.

17. Jeong H.A., Shin J., Kim E. et al. Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Korean J Pediatr* 2016; 59 (4): 183–189.

18. Kim J.S., Shim E.J. B-type natriuretic peptide assay for the diagnosis and prognosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Korean Circ J* 2012; 42 (3): 192–196.

19. El-Khuffash A., Amoruso M., Culliton M., Molloy E.J. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92 (5): F421–422.

REFERENS

1. Hannah Blencowe, Simon Cousens, Doris Chou, Mikkel Oestergaard, Lale Say, Annet Moller, Mary Kinney, Joy Lawn. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013; 10 (1): 2.

2. Prabov A.V., Gaponenko V.A., Ignashina E.G. Diseases of the heart of the fetus and newborn baby. Series: Neonatal Cardiology. N. Novgorod: Izd-vo Nizhegorodskoy gos. med. Akademii 2001; 188 (in Russian).

3. Volynanyuk E.V. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature newborns. *Prakticheskaya meditsina* 2010; 5: 73–75 (in Russian).

4. Kryuchko D.S., Baybarina E.N., Rudakova A.A. Open arterial duct in premature newborn: tactics of neonatologist. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2011; 10 (1): 58–65 (in Russian).

5. Vinogradova I.V., Krasnova M.V. Optimization of nursing of extremely low and very low birth weight infants. *ZH. Pediatriya* 2015; 2 (3) (in Russian).

6. Hesham Abdel-Hady, Nebad Nasef, Abd Elazeez Shabaan, Islam Nour. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? *Biomed Res Int* 2013; 2013: 676192.

7. Sebgal A, McNamara P.J. International perspective on management of a patent ductus arteriosus: Lessons learned. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23 (4): 278–284.

8. Chandra Rath Martin Kluckow. Chapter 25 – Pathophysiology Based Management of the Hemodynamically Significant Ductus Arteriosus in the Very Preterm Neonate. *Hemodynamics and Cardiology (Third Edition) Neonatology Questions and Controversies* 2019; 447–467.

9. Ramakrishnan S., Heung Y.M., Round J. et al. Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2009; 98 (8): 1254–1259.

10. Ward C.J., Purdie J. Diagnostic accuracy of paediatric echocardiograms interpreted by individuals other than paediatric cardiologists. *J Paediatr Child Health* 2001; 37 (4): 331–336.

11. Nick Evans, Veronique Gournay, Fernando Cabanas, Martin Kluckow, Tina Leone, Alan Groves, Patrick McNamara, Luc Mertens. Point-of-care ultrasound in the neonatal intensive care unit: international perspectives. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16 (1): 61–68.

12. Takeishi Y. Biomarkers in heart failure. *Int Heart J* 2014; 55 (6): 474–481.

13. Kozlova I.A., Kharlamova I.Y. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, clinical significance. *General Reanimatology* 2009; V (1): 89–97 (in Russian).

14. Volodin N.N., Baybarina E.N. Protocol for the management of premature infants with a hemodynamically significant functioning ductus arteriosus. *Metodicheskie rekomendatsii*. Ed by. Moscow 2010 (in Russian).

15. Furman E.G., Permyakova A.V., Biyanov A.N., Babmet'eva O.B., Bitshaeva M.V., Porodikov A.A. A method for predicting hemodynamically significant functioning ductus

arteriosus in premature infants. FGBOU VO Permskij gosudarstvennyj medicinskij universitet im. akademika E.A. Vagnera patent pat. № 2 702 990. 10.15.2019 (in Russian).

16. *Letswiti J.B., Sirc J., O'Kelly R., Miletin J.* Serial N-terminal probrain natriuretic peptide measurement as a predictor of significant patent ductus arteriosus in preterm infants beyond the first week of life. *J Pediatr* 2014; 173 (11): 1491–1496.

17. *Jeong H.A., Shin J., Kim E., et al.* Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Korean J Pediatr* 2016; 59 (4): 183–189.

18. *Kim J.S., Shim E.J.* B-type natriuretic peptide assay for the diagnosis and prognosis of

patent ductus arteriosus in preterm infants. *Korean Circ J* 2012; 42 (3): 192–196.

19. *El-Khuffasb A., Amoruso M., Culliton M., Molloy E.J.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007; 92 (5): F421–422.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 01.11.2020