

DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1987

Е.Г. Фурман<sup>1</sup>, А.Н. Биянов<sup>1,2</sup>, А.А. Породииков<sup>2</sup>, О.Б. Бахметьева<sup>3</sup>, В.Г. Друженников<sup>3</sup><sup>1</sup> Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация<sup>2</sup> Федеральное государственное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова», Пермь, Российская Федерация<sup>3</sup> Пермская краевая клиническая больница, Пермь, Российская Федерация

# Роль натрийуретических пептидов в определении тактики ведения недоношенных новорожденных с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком

## Контактная информация:

Биянов Алексей Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера

Адрес: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, тел.: +7 (342) 212-04-04, e-mail: a.bianov@yandex.ru

Статья поступила: 24.12.2018 г., принята к печати: 25.02.2019 г.

Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у недоношенных может быть причиной жизнеугрожающих осложнений, в связи с чем актуальным является определение высокого риска развития таких осложнений и смерти в раннем неонатальном периоде. Выполнен обзор результатов исследований, в которых изучалось прогностическое значение уровня натрийуретических пептидов при гемодинамически значимом функционирующем артериальном протоке у недоношенных. Представлены данные о возможности планирования тактики лечения таких пациентов в зависимости от уровня натрийуретических пептидов А- и В-типа.

**Ключевые слова:** гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, недоношенные дети, натрийуретические пептиды, прогноз, риск, осложнения, смерть.

**(Для цитирования):** Фурман Е.Г., Биянов А.Н., Породииков А.А., Бахметьева О.Б., Друженников В.Г. Роль натрийуретических пептидов в определении тактики ведения недоношенных новорожденных с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (1): 8–12. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1987

## ВВЕДЕНИЕ

В мире ежегодно рождается около 15 млн недоношенных детей [1]. Стремительное развитие современных медицинских технологий значительно увеличи-

вает шансы на выживание детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ) [2]. Известно, что летальность среди детей, родившихся живыми с массой до 1000 г, достигает

Evgenij G. Furman<sup>1</sup>, Aleksey N. Biyanov<sup>1,2</sup>, Artem A. Porodikov<sup>2</sup>, Oksana B. Bahmet'eva<sup>3</sup>, Vladimir G. Druzhnikov<sup>3</sup><sup>1</sup> Wagner Perm State Medical University, Perm', Russian Federation<sup>2</sup> Sukhanov Federal Center of Cardiovascular Surgery, Perm', Russian Federation<sup>3</sup> Perm Regional Clinical Hospital, Perm', Russian Federation

## The Role of Natriuretic Peptides in Management of Premature Infants with Hemodynamically Significant Patent Arterial Duct

Hemodynamically significant patent arterial duct in premature infants can be the reason of life-threatening complications. Thus it is topical to define the high risk of such complications and mortality in early neonatal period. We have reviewed researches results covering prognostic value of natriuretic peptides level in premature infants with hemodynamically significant patent arterial duct. The data on management planning of such patients according to the A-type and B-type natriuretic peptides levels is presented.

**Key words:** hemodynamically significant patent arterial duct, premature infants, natriuretic peptides, prognosis, risk, complications, mortality.

**(For citation):** Furman Evgenij G., Biyanov Aleksey N., Porodikov Artem A., Bahmet'eva Oksana B., Druzhnikov Vladimir G. The Role of Natriuretic Peptides in Management of Premature Infants with Hemodynamically Significant Patent Arterial Duct. *Voprosy sovremennoy peditrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (1): 8–12. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1987

40–50%, среди детей с массой 500–750 г — 70–90% [3]. Совершенствование методов выхаживания таких детей будет способствовать дальнейшему снижению перинатальной и младенческой смертности [4, 5].

Большое значение для прогноза жизни и здоровья недоношенных детей имеет ряд осложнений, связанных с морфофункциональной незрелостью таких пациентов. Одним из признаков незрелости у данной категории детей является функционирующий артериальный проток (ФАП). При выраженных изменениях гемодинамики, сопряженных с массивным сбросом крови через артериальный проток, он становится гемодинамически значимым (ГЗФАП) [5]. Уровень заболеваемости ГЗФАП находится в обратной зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении. Так, при массе тела при рождении 1500–2000 г к 4-м сут жизни ГЗФАП функционирует у 7% детей, в то время как у недоношенных детей с массой тела менее 1200 г проток остается открытым в 85% случаев [6]. Функционирование ГЗФАП приводит к развитию респираторного дистресс-синдрома, легочных кровотечений, бронхолегочной дисплазии, застойной сердечной недостаточности, внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции, некротизирующего энтероколита, плохой переносимости энтерального питания, а также ретинопатии недоношенных [7].

### ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

«Золотым стандартом» для определения гемодинамической значимости протока, его анатомии, оценки функционального состояния сердца является эхокардиография (ЭхоКГ). 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  $\geq$  1500 г;
- наличие лево-правого шунтирования крови по протоку;
- наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего  $\geq$  50% антеградного кровотока [8, 9]. Дополнительными критериями гемодинамической значимости артериального протока являются:
- отношение размера левого предсердия к корню аорты (LA/Ao)  $\geq$  1,4;
- диастолическая скорость кровотока в легочной артерии  $\geq$  0,2 м/с;
- отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене (LVO/SVC)  $\geq$  4;
- отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты (LV/Ao)  $\geq$  2,1;
- индекс сосудистой резистентности (Ri) в передней мозговой артерии  $\geq$  0,8;
- наличие диастолического «обкрадывания» или ретроградного кровотока в почечной и/или мезентериальной артериях (Ri = 1,0) [8, 9].

Среди исследователей продолжает обсуждаться прогностическая ценность ЭхоКГ для определения группы пациентов высокого риска осложнений и смерти в раннем неонатальном периоде. Так, например, в работе А. El-Khuffash и соавт. были выделены две группы пациентов с ГЗФАП с/без внутрижелудочковых кровоизлияний. Авторами не было выявлено отличий между группами по данным ЭхоКГ (диаметр протока, отношение диаметра левого предсердия к диаметру аорты) [10]. Очевидно, что в непосредственном проведении ЭхоКГ и интерпретации полученных данных немаловажную роль играют опыт

исследователя и технические возможности оборудования [11–13]. В настоящее время ведутся поиски дополнительных маркеров, которые помогли бы практическому врачу сориентироваться в определении тактики ведения пациентов с ГЗФАП [14].

### ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ

Еще в 80-е гг. XX в. усиленно изучались гормоны сердца, которым приписывалась серьезная роль в реализации иммунного ответа. Открытие натрийуретических пептидов (natriuretic peptide) в конце XX в. привело к пересмотру функций сердца как многофункционального органа, который прежде рассматривался только в качестве насосной системы. Среди натрийуретических пептидов были выделены пептиды А- (ANP), В- (BNP), С-типа (CNP) и уродилатин. Основное место синтеза ANP — предсердия, а BNP — желудочки сердца. Головной мозг, эндотелий сосудов, почки, кости являются основным местом синтеза CNP и уродилатина. Последние не секретируются в кровь и играют роль местных регулирующих факторов [15].

Предшественником BNP является полипептид, состоящий из 108 аминокислотных остатков (proBNP). В процессе секреции молекула proBNP расщепляется на активный BNP (32 аминокислоты) и неактивный N-терминальный фрагмент proBNP (NT-proBNP) (76 аминокислот). Отмечено, что NT-proBNP является относительно стабильной молекулой и имеет длительный период полувыведения (1–2 ч). Для сравнения, период полувыведения BNP составляет 20 мин [16–18]. Установлено также, что натрийуретические пептиды не проникают через плаценту, следовательно, повышение концентрации этих пептидов в плазме крови внутриутробного ребенка связано с перегрузкой сердца плода без участия материнского пула пептидов [19, 20].

Увеличение секреции натрийуретических пептидов клетками предсердий и желудочков является ответом на перегрузку сердца объемом или давлением [21]. Основные эффекты натрийуретических пептидов связаны с подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы и проявляются расширением сосудов, снижением уровня вазопрессина и стимулированием натрийуреза и диуреза [22]. Благодаря прямым и косвенным влияниям ANP и BNP уменьшают пролиферативную или гипертрофическую реакцию миокарда на повреждение или ишемию. Так, в экспериментах было отмечено, что BNP ингибирует экспрессию генов, отвечающих за провоспалительные, профибротические и протрансформационные процессы. Кроме того, было установлено, что BNP имеет свойства функционального антагониста трансформирующего фактора роста — основного профибротического и провоспалительного фактора в сердце [23, 24].

После рождения уровень BNP у ребенка повышается с пиковыми значениями в первые 24–48 ч жизни, достигая уровня, по данным разных авторов, от 176 до 232 пг/мл с последующим (к 5–6-м сут жизни) снижением до 5–9 пг/мл [25, 26]. Миокард недоношенного ребенка содержит больше воды и коллагена, что обуславливает наличие относительно диастолической дисфункции, быстрое снижение сократимости миокарда при увеличении постнагрузки [27]. По этой причине миокард недоношенного ребенка не может обеспечить адекватную реакцию на стресс, вызванный гипоксией, анемией, механической вентиляцией и другими факторами. При интерпретации полученных данных важно учитывать, что

у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными детьми определяется более высокий уровень NT-proBNP [19]. В исследованиях, посвященных определению уровня BNP у здоровых доношенных новорожденных, не выявлено корреляции между концентрацией BNP, массой тела и полом ребенка при рождении [28].

#### **Значение натрийуретических пептидов в диагностике гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных**

Главным вектором в определении практической значимости определения BNP у недоношенных детей с ГЗФАП является изучение корреляции ЭхоКГ-критериев гемодинамической значимости протока с уровнем BNP [17, 29]. Основные выявленные закономерности — это высокий уровень BNP при наличии ЭхоКГ-признаков ГЗФАП у недоношенных пациентов [22, 30, 31].

J. Letshwiti и соавт. в проспективном когортном исследовании выявили увеличение уровня NT-proBNP у детей с ОНМТ, имеющих ГЗФАП более 2 мм, в сравнении с группой пациентов, у которых диаметр протока был  $\leq 2$  мм [32]. Положительная корреляция между уровнями BNP и диаметром артериального протока ( $r = 0,368$ ), уровнями BNP и отношением LA/Ao ( $r = 0,412$ ) была выявлена в исследовании H. Jeong и соавт., в которое было включено 42 ребенка со средним гестационным возрастом 30 нед и средним весом при рождении 1503 г [26]. Похожие данные (корреляция значений ЭхоКГ-критериев ГЗФАП и уровня BNP) получены и в исследовании C. Chen и соавт. (88 недоношенных новорожденных, срок гестации 24–32 нед) [22]. В исследовании A. El-Khuffash и соавт. [19] у пациентов с ГЗФАП были выявлены более высокие уровни NT-proBNP по сравнению с контрольной группой (пациенты без ГЗФАП) (6059 против 740 пмоль/л). Отмечена корреляция между NT-proBNP и отношением LA/Ao ( $r = 0,49$ ), NT-proBNP и диаметром ГЗФАП ( $r = 0,54$ ). Кроме того, установлена отрицательная корреляция между уровнем NT-proBNP и скоростью диастолического потока в нисходящей аорте ( $r = -0,58$ ), что свидетельствует о гипоперфузии органов брюшной полости [19].

Важным вопросом для обсуждения является уточнение возраста ребенка, когда определение уровня BNP имеет наибольшее прогностическое значение. Так, с целью оптимального планирования тактики ведения пациентов предлагается определять уровень BNP в первые сут жизни [33]. Однако в других работах не выявлено корреляции между ЭхоКГ-критериями ГЗФАП и уровнем BNP в первые сутки жизни. В частности, по данным A. El-Khuffash и соавт., в первые 12 ч жизни отсутствует корреляция между NT-proBNP и LA/Ao ( $r = -0,14$ ,  $p = 0,24$ ), при этом выявлена отрицательная корреляция между уровнем NT-proBNP и ЭхоКГ-показателями функции левого желудочка, такими как средняя скорость укорочения волокна ( $r = -0,32$ ) и фракция выброса ( $r = 0,26$ ) [34].

В проспективном исследовании с участием 28 недоношенных детей обнаружена корреляция между значениями ЭхоКГ-критериев ГЗФАП и BNP на четвертые сутки жизни [13]. В другой работе выявлено значительное повышение уровня NT-proBNP на третий день жизни в группе недоношенных детей с ГЗФАП по сравнению с контрольной группой (пациенты без ГЗФАП) [15]. Похожие результаты получены и в проспективном исследовании, где определялся уровень NT-proBNP у 100 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 34 нед: на второй и третий день жизни регистрировались наибо-

лее высокие значения NT-proBNP у пациентов с ГЗФАП, которые в дальнейшем нуждались в лечении [14].

#### **Значение натрийуретических пептидов в определении тактики ведения недоношенных с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком**

Вопрос оптимальных сроков хирургической коррекции ГЗФАП остается до конца нерешенным. В этой связи в исследованиях, изучающих BNP у недоношенных пациентов с ГЗФАП, по-прежнему большое внимание уделяется интерпретации полученных данных в контексте принятия решения о тактике лечения [17, 30, 31].

Фармакологическое закрытие протока путем назначения нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) имеет свои преимущества, поскольку является альтернативным хирургическому и не имеет осложнений, сопряженных с оперативным лечением [35]. Вместе с тем в ряде исследований показано развитие осложнений, связанных с побочным действием ингибиторов циклооксигеназы при фармакологическом закрытии протока. Среди этих осложнений отмечены такие, как перфорация кишечника, тромбоцитопения, ретинопатия, острая почечная недостаточность, легочное кровотечение, отек легких [11, 36]. Результаты хирургического лечения наиболее благоприятны в первые 10 сут жизни: у таких пациентов отмечаются более раннее начало энтерального питания, уменьшение риска респираторных осложнений и потребности в искусственной вентиляции легких [37, 38]. Более высокая эффективность раннего оперативного лечения связана еще и с тем, что у таких пациентов используется меньшее количество курсов НПВП, следовательно, реже проявляются возможные нежелательные эффекты при их использовании и отмечается менее продолжительное патогенетическое влияние самого ГЗФАП [39–41].

Положительные составляющие раннего хирургического закрытия ГЗФАП у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ заключаются в более быстрой смене парентерального питания на энтеральное и, как следствие, дополнительной прибавке массы тела; улучшении дыхательной функции легких со снижением концентрации кислорода во вдыхаемой смеси и дальнейшим более ранним переводом пациентов на самостоятельное дыхание; уменьшении длительности пребывания в отделении реанимации, что впоследствии снижает риски осложнений и летальности [40, 42].

J.-H. Hsu и соавт. показали (31 недоношенный, средний гестационный возраст 30 нед), что при превышении уровня BNP  $> 1805$  пг/мл медикаментозное лечение ГЗФАП является неэффективным и требуется последующее хирургическое лечение [43]. Рефрактерность к медикаментозному закрытию ГЗФАП установлена и при увеличении BNP  $> 2000$  пг/мл (46 недоношенных, гестационный возраст  $< 33$  нед, масса тела  $< 1500$  г) [44]. Кроме того, отмечено, что лигирование ГЗФАП при высоких значениях BNP позволяет уменьшить количество курсов НПВП у таких пациентов и способствует снижению числа осложнений, связанных с терапией НПВП [44]. Более высокие значения уровня BNP ( $> 9322$  пг/мл), при превышении которых потребуются хирургическое закрытие ГЗФАП, определены в исследовании A. Ramon и соавт. (60 пациентов, средний срок гестации 28 нед, средний вес при рождении 954 г) [45].

Большой интерес представляет метаанализ M. Kulkarni и соавт., в котором были объединены результаты 21 исследования. Была подтверждена не только диагностическая значимость определения уровня BNP и NT-proBNP при

ГЗФАП, но и определены принципы выбора наиболее эффективной тактики принятия решения. Важно подчеркнуть, что уточнение уровня BNP позволяет уменьшить кратность проведения ЭхоКГ и снизить финансовые затраты на обследование этой категории пациентов (стоимость определения концентрации BNP дешевле ЭхоКГ-исследования в 10 раз) [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеется большая доказательная база, подтверждающая диагностическое значение определения натрийуретических пептидов у недоношенных детей с ГЗФАП. По нашему мнению, дальнейшее изучение роли BNP позволит оптимизировать тактику ведения недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ с ГЗФАП. Представляется перспективным появление дополнительной возможности для выявления групп пациентов, имеющих высокий риск развития осложнений и прогнозирования эффективности медикаментозного закрытия ГЗФАП. Выбор оптимальной тактики ведения, с нашей точки зрения, позволит уменьшить число осложнений, связанных с использованием НПВП, и снизить экономические затраты в обследовании и лечении таких пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–272. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
2. Иванова И.Е. Физическое развитие недоношенных детей // *Здравоохранение Чувашии*. — 2014. — № 1. — С. 52–60. [Ivanova IE. Physical development of premature infants (Lecture). *Zdravoohranenie Chuvashii*. 2014;(1):52–60. (In Russ).]
3. Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела // *Вестник современной клинической медицины*. — 2013. — Т. 6. — № 1. — С. 34–41. [Valiulina AYa, Ahmadeeva EN, Kryvkina NN. The problems and perspectives of successful resuscitation and rehabilitation children born with low and extremely low birth weight. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013;6(1):34–41. (In Russ).]
4. 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. — С. 188. [Prahov AV, Gaponenko VA, Ignashina EG. *Bolezni serdtsa ploda i novorozhdenogo rebenka*. Seriya «Neonatal'naya kardiologiya». N. Novgorod: Izd-vo Nizhegorodskoy gos. med. Akademii; 2001. 188 p. (In Russ).]
5. Волянюк Е.В. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных // *Практическая медицина*. 2010. — № 5. — С. 73–75. [Volyanyuk EV. Gemodinamicheski znachimyy otkrytiy arterialniy protok u nedonoshennyih novorozhdennyih. *Prakticheskaya meditsina*. 2010;(5):73–75. (In Russ).]
6. Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т. 10. — № 1. — С. 58–65. [Kryuchko DS, Baybarina EN, Rudakova AA. Open arterial duct in premature newborn: tactics of neonatologist. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2011;10(1):58–65. (In Russ).]
7. Sehgal A, McNamara PJ. International perspective on management of a patent ductus arteriosus: Lessons learned. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(4):278–284. doi: 10.1016/j.siny.2018.03.002.
8. *Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком*.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

## ORCID

**Е. Г. Фурман**

<http://orcid.org/0000-0002-1751-5532>

**А. Н. Биянов**

<http://orcid.org/0000-0002-9314-3558>

**А. А. Породилов**

<http://orcid.org/0000-0003-3624-3226>

**О. Б. Бахметьева**

<http://orcid.org/0000-0003-2343-3602>

**В. Г. Друженков**

<http://orcid.org/0000-0002-0724-7028>

Методические рекомендации. / Под ред. проф. Н.Н. Володина, проф. Е.Н. Байбариной. — М.; 2009. — 34 с. [*Protokol vedeniya nedonoshennyih detey s gemodinamicheski znachimym funktsioniruyushim arterialniy protokom*. Metodicheskie rekomendatsii. Ed by Volodin NN, Baybarina EN. Moscow; 2009. 34 p. (In Russ).]

9. Виноградова И.В., Краснов М.В., Иванова Н.Н. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела // *Медицинский альманах*. — 2009. — № 4. — С. 103–106. [Vinogradova IV, Krasnov MV, Ivanova NN. Condition peculiarities of cardio-vascular system of newborns with very low birth weight. *Meditinskiy almanah*. 2009;(4):103–106. (In Russ).]

10. El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, et al. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2008;93(6):F407–412. doi: 10.1136/adc.2007.133140.

11. Lee JH, Ro SK, Lee HJ, et al. surgical ligation on significant patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: comparison between early and late ligations *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;47(5):444–450. doi: 10.5090/kjtcs.2014.47.5.444.

12. Puddy VF, Amirmansour C, Williams AF, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(1):75–77. doi: 10.1042/cs1030075.

13. Kim JS, Shim EJ. 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. doi: 10.4070/kcj.2012.42.3.192.

14. Ramakrishnan S, Heung YM, 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. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01315.x.

15. El-Khuffash A, Amoruso M, Culliton M, Molloy EJ. 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. doi: 10.1136/adc.2007.119701.

16. Wu AH, Smith A, Wiecek S, et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;92(5):628–631. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00741-0.

17. Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD, Guerin H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(4): F257–260. doi: 10.1136/adc.2007.120691.
18. Takeishi Y. Biomarkers in heart failure. *Int Heart J.* 2014; 55(6):474–481. doi: 10.1536/ihj.14-267.
19. El-Khuffash A, Molloy E. The use of n-terminal-pro-bnp in preterm infants. *Int J Pediatr.* 2009;2009:175216. doi: 10.1155/2009/175216.
20. Weisz DE, McNamara PJ, El-Khuffash A. Cardiac biomarkers and haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2017;105:41–47. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.007.
21. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение // *Общая реаниматология.* — 2009. — т. V. — № 1. — С. 89–97. [Kozlova IA, Kharlamova IY. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, clinical implication. *General Reanimatology.* 2009;V(1):89–97. (In Russ).] doi: 10.15360/1813-9779-2009-1-89.
22. Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol.* 2010;30(12):780–785. doi: 10.1038/jp.2010.47.
23. Czernik C, Lemmer J, Metze B, et al. B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants <28 weeks. *Pediatr Res.* 2008;64(3):286–290. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181799594.
24. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6(3):261–268. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004.
25. Bar-Oz B, Lev-Sagie A, Arad I, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns. *Clin Chem.* 2005;51(5):926–927. doi: 10.1373/clinchem.2005.048892.
26. Jeong HA, 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. doi: 10.3345/kjp.2016.59.4.183.
27. Noori S, Seri I. Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev.* 2005;81(5):399–404. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2005.03.007.
28. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart.* 2003;89(8):875–878. doi: 10.1136/heart.89.8.875.
29. Holmstrom H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2001;90(2):184–191. doi: 10.1111/j.1651-2227.2001.tb00282.x.
30. Hammerman C, Shchors I, Schimmel MS, et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in premature patent ductus arteriosus: a physiologic biomarker, but is it a clinical tool? *Pediatr Cardiol.* 2010;31(1):62–65. doi: 10.1007/s00246-009-9568-1.
31. Buddhe S, Dhuper S, Kim R, et al. NT-proBNP levels improve the ability of predicting a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants. *J Clin Neonatol.* 2012;1(2):82–86. doi: 10.4103/2249-4847.96758.
32. Letshwiti JB, 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. doi: 10.1007/s00431-014-2350-2.
33. Nir A, Lindinger A, Rauh M, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(1):3–8. doi: 10.1007/s00246-008-9258-4.
34. El-Khuffash A, Higgins M, Walsh K, Molloy EJ. Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants. *Neonatology.* 2008;93(3):206–212. doi: 10.1159/000110869.
35. Bhat R, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. *Indian J Pediatr.* 2015;82(1):53–60. doi: 10.1007/s12098-014-1646-6.
36. Gournay V. Complications of cyclooxygenase inhibition in preterm infants. In: Obladen M, Koehne P. (eds) *Interventions for persisting ductus arteriosus in the preterm infant.* Springer, Berlin, Heidelberg; 2005. pp. 74–83. doi: 10.1007/3-540-26509-0\_15.
37. Sung SI, Chang YS, Chun JY, et al. Mandatory closure versus nonintervention for patent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Pediatr.* 2016;177:66–71.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.046.
38. Barikbin P, Sallmon H, Wilitzki S, et al. Lung function in very low birth weight infants after pharmacological and surgical treatment of patent ductus arteriosus — a retrospective analysis. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):5. doi: 10.1186/s12887-016-0762-z.
39. Noori S. Pros and cons of patent ductus arteriosus ligation: hemodynamic changes and other morbidities after patent ductus arteriosus ligation. *Semin Perinatol.* 2012;36(2):139–145. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.024.
40. Avsar MK, Demir T, Celiksular C, Zeybek C. Bedside PDA ligation in premature infants less than 28 weeks and 1000 grams. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11(1):146. doi: 10.1186/s13019-016-0539-3.
41. Fonseca E, Georgiev SG, Gorenflo M, Loukanov TS. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Benefits of early surgical closure. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(4):391–396. doi: 10.1177/0218492313480051.
42. 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. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2018. — Т. 97. — № 5. — С. 141–145. [Biyonov AN, Porodikov AA. Hemodynamically significant functioning arterial duct in newborns with extremely low and very low body weight: a modern view on the surgical treatment. *Pediatriya.* 2018;97(5):141–145. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-141-145.
43. Hsu JH, Yang SN, Chen HL, et al. B-type natriuretic peptide predicts responses to indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2010;157(1):79–84. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.045.
44. Mine K, Ohashi A, Tsuji S, et al. B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants. *Acta Paediatr.* 2013;102(8): e347–352. doi: 10.1111/apa.12273.
45. Montaner Ramon A, Galve Pradel Z, Fernandez Espuelas C, et al. Usefulness of brain natriuretic propeptide in the diagnosis and management of patent ductus arteriosus [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc).* 2017;86(6):321–328. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.01.007.
46. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, et al. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135(2):e510–525. doi: 10.1542/peds.2014-1995.