

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Породиков  
Артём Александрович**

**Оптимизация диагностики гемодинамически значимого  
функционирующего артериального протока у глубоко  
недоношенных новорожденных**

14.01.08 – педиатрия

диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН Фурман Е.Г.

Пермь – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ФУНКЦИОНИРУЮЩЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	
1.1. Особенности недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела.....	13
1.2. Характеристика гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных .....	16
1.3. Патофизиологические аспекты функционирования артериального протока у глубоко недоношенного новорождённого.....	24
1.4. Дополнительные маркеры значимости артериального протока.....	28
1.5. Тактика ведения глубоко недоношенных новорожденных с ГЗФАП ..	30
1.6. Значение натрийуретических пептидов в диагностике гемодинамически значимого функционирующего артериального протока и определении тактики лечения .....	35
Глава 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика исследуемых групп и дизайн исследования....	41
2.2. Методы исследования.....	43
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ФУНКЦИОНИРУЮЩИМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ПРОТОКОМ И БЕЗ ПРИЗНАКОВ ЗНАЧИМОСТИ	
3.1. Частота ГЗФАП у недоношенных новорождённых ЭНМТ и ОНМТ Пермского края.....	52
3.2. Клинико-лабораторная характеристика глубоко недоношенных новорожденных с признаками ГЗФАП (основной группы).....	56
3.3. Клинико-лабораторная характеристика глубоко недоношенных новорожденных без признаков гемодинамически значимого ФАП (группа сравнения).....	61
3.4. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп.....	65
3.5. Резюме 3 главы .....	76

Глава 4. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ РОЛИ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В-ТИПА В ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТАКТИКЕ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	78
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Недоношенность представляет собой актуальную медицинскую и социальную проблему. Число детей, родившихся раньше срока, составляет 9,6 % от количества всех новорожденных в мире, это означает, что 12,9 млн. младенцев каждый год появляются на свет преждевременно. Около 1 миллиона недоношенных новорожденных умирает в неонатальном периоде из-за осложнений, связанных как с глубокой морфофункциональной незрелостью, так и с другими причинами [86]. В России ежегодно недоношенными рождаются более 110 тыс. детей. Около половины летальных исходов у новорожденных в мире связаны с преждевременными родами и в настоящее время они являются второй по значимости, после пневмонии, причиной смерти детей в возрасте до пяти лет [42, 28].

Основные анатомо-физиологические особенности преждевременно рожденных детей связаны с неподготовленностью органов и систем к внеутробным условиям жизни [21,36,27]. Функционирующий артериальный проток (ФАП) – одно из важнейших проявлений незрелости сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов. Интенсивность сброса крови через проток является важнейшей характеристикой гемодинамической значимости в кровообращении глубоко недоношенного новорожденного. Понятие гемодинамически значимый артериальный проток (ГЗФАП) подразумевает наличие большого объема сброса крови через сосуд, влияющего на гемодинамику новорожденного в целом. Установлена зависимость заболеваемости ГЗФАП от гестационного возраста и массы тела при рождении. По данным исследователей было показано, что артериальный проток продолжает функционировать на четвертые сутки у 7% пациентов с массой тела 1500-

2000 г. В отличие от недоношенных массой тела меньше 1200 г, у которых ФАП встречается у 85 % пациентов [238].

Длительное существование ГЗФАП приводит к развитию осложнений, связанных с нарушением гемодинамики и поражением органов - мишеней. Среди наиболее значимых следует отметить отек легких, легочные кровотечения, перивентрикулярную лейкомаляцию, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит, дисфункцию миокарда, системную гипотензию, нарушение функции почек, ретинопатию [7,87]. В исследовании смертности недоношенных новорожденных с ГЗФАП на третий день жизни выявлена связь с трехкратным повышением шансов смерти или тяжелой заболеваемостью по сравнению с недоношенными без ФАП [49,140]. При ГЗФАП возможна реализация некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) [141]. Клинические проявления ГЗФАП 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 ГЗФАП [138]. С увеличением возраста недоношенных детей ткань артериального протока становится более зрелой и хуже отвечает на лечение простагландинами. Поэтому отсроченное применение ингибиторов циклооксигенезы является менее эффективным и увеличивает частоту хирургического лигирования артериального протока. До 85% ГЗФАП закрылись бы, если бы первая доза индометацина была введена в течение 24 часов после рождения, и частота снижается до 48%, если она была начата через 72 часа или более после рождения [60,22]. Таким образом, ранняя диагностика предотвращает появление осложнений и увеличивает эффективность медикаментозного лечения.

Основной инструмент в диагностике ГЗФАП у младенцев, рожденных раньше срока, - эхокардиография. Однако своевременной диагностике может препятствовать недостаточный опыт врача ультразвуковой диагностики, ограниченные технические возможности аппаратов ультразвуковой диагностики [152,124]. Также затруднения при проведении эхокардиографии глубоко недоношенным новорожденным связаны с низкой массой тела пациента, возбуждением ребенка, высокой частотой сердечных сокращений, проведением высокочастотной искусственной вентиляции легких и рядом других факторов. Ведь для получения стандартного протокола недостаточно оценить только лишь ФАП. К его оценке переходят только после изучения внутрисердечной анатомии и отсутствия данных за ВПС. Эхокардиография является достаточно продолжительным исследованием, и её проведение влияет на температуру и влажность в кювезе, вызывает дискомфорт у пациента [110,61,96].

Оценка диаметра артериального протока может быть неправильной из-за отличающихся размеров в разных точках измерений, также ошибки в измерении протока могут быть связаны при оценке диаметра протока только с помощью цветной доплерографии [155].

Поэтому поиск дополнительных маркеров ГЗФАП является актуальным [134]. Перспективным направлением является определение уровня натрийуретического пептида - важного индикатора сердечной недостаточности. При проведении экономического анализа было определено, что стоимость проведения эхокардиографии в 10 раз превышает стоимость теста BNP или NT-proBNP [112]. У практического врача появится дополнительный индикатор, способствующий своевременной диагностике ГЗФАП, а обоснованные решения в лечении пациентов позволят минимизировать нежелательные явления, связанные с

использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и оптимизировать финансовые затраты.

### **Степень разработанности темы исследования.**

Информация о значении НУП в диагностике гемодинамической значимости ФАП у глубоко недоношенных новорожденных весьма ограничена в мировой литературе. Недостаточно четко представлены данные об антенатальных факторах риска развития ГЗФАП. Не изучен оптимальный возраст определения уровня НУП, а также чувствительность и специфичность значения концентрации НУП у глубоко недоношенных новорожденных с ГЗФАП. Не обозначены корреляционные связи между основными ЭХОКГ – критериями и уровнем НУП у данной категории пациентов. Остается малоизученным применение НУП в практической работе для определения тактики ведения глубоко недоношенных новорожденных с ГЗФАП.

Основная гипотеза исследования заключалась в предположении существования клинико-лабораторных параметров, которые возможно применить при прогнозировании гемодинамической значимости протока у глубоко недоношенных. Учитывая патогенетические механизмы, развивающегося при ГЗФАП состояния, мы предположили, что N-терминальный фрагмент расщепления натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) может выполнять роль предиктора ГЗФАП. Корреляция данного показателя (NT-proBNP) со стандартными параметрами определения значимости ФАП (Эхо-КГ) уже была неоднократно показана в научных работах. Также мы предположили, что определенную предиктивную значимость могут иметь и некоторые другие клинико-лабораторные данные, объединение которых в единый алгоритм позволит прогнозировать наличие или отсутствие гемодинамически значимого

протока у недоношенных новорожденных с высокой клинической долей вероятности (>80,0%).

### **Цель исследования**

Обосновать анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные предикторы гемодинамической значимости функционирующего артериального протока и усовершенствовать алгоритм диагностики ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать анамнестические, клинические и лабораторные особенности у глубоко недоношенных новорожденных с ФАП.
2. Определить диагностическую и прогностическую ценность NT – proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни, для оценки гемодинамической значимости ФАП у глубоко недоношенных новорожденных.
3. Разработать математическую модель прогнозирования ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных и оптимизировать диагностический алгоритм.

### **Научная новизна исследования.**

Получены новые данные относительно анамнестических, клинических и лабораторных особенностей у глубоко недоношенных новорожденных с ГЗФАП.

Проведена оценка многофакторности клинико-лабораторных признаков ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных.

Исследовано диагностическое и прогностическое значение NT –proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных.

Разработана математическая модель вероятности гемодинамической значимости ФАП у глубоко недоношенных новорожденных.

Научно обоснован алгоритм прогнозирования гемодинамической значимости ФАП у глубоко недоношенных новорожденных, определены группы риска развития ГЗФАП.

### **Практическая значимость работы.**

Выявлены научно обоснованные факторы, предполагающие наличие ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных, что способствует ранней диагностике.

Установленная диагностическая и прогностическая ценность уровня NT –proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни при ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных позволяет лечащему врачу иметь дополнительный диагностический маркер гемодинамической значимости ФАП.

Определено пороговое значение уровня NT –proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни с высокой чувствительностью и специфичностью, что помогает своевременной диагностике и эффективному лечению ГЗФАП.

С помощью комплексного алгоритма появляется возможность выделить группы риска по развитию ГЗФАП.

Компьютерная программа, созданная на основе математической модели, позволит практическому врачу на основании ряда данных рассчитать гемодинамическую значимость ФАП с вероятностью более 80%. Это позволяет лечащему врачу непосредственно у «постели больного» объективно определить дальнейшую тактику лечения.

### **Методология и методы исследования.**

Методологическая структура основана на работах российских и зарубежных исследователей. Кроме библиографического в исследовательской работе применялись такие научные методы

исследования как диалектический, аналитический и статистический. С учетом целей и задач данные методы использовались на соответствующих этапах исследования.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Определены анамнестические факторы, клиничко – лабораторные показатели и уровень NT-proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных характеризующие ГЗФАП.

2. Определено пороговое значение уровня NT-proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни, позволяющее оптимизировать диагностику ГЗФАП для недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ.

3. Предложена математическая модель диагностического алгоритма, позволяющая с вероятностью 80% выявлять ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных на 3 сутки жизни.

#### **Личный вклад автора.**

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора от разработки идеи диссертации, обоснования актуальности, постановки цели и задач исследования до статистической обработки, анализа полученных данных, формулировки выводов и разработки практических рекомендаций. Автор лично собрал исходные данные, формализовал структуру и разработал алгоритм информационной базы по теме диссертации автором подготовлены публикации и разработана программа прогнозирования ГЗФАП.

#### **Внедрение результатов исследования.**

Получен патент на изобретение: Способ прогнозирования гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных. Патент на изобретение RU 2702990 от 18.07.2019.

## **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность научных результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации, обусловлена актуализацией исследовательского материала, качественной и количественной репрезентативностью выборки исследуемых, математической и статистической обработкой данных, практической проверкой и внедрением результатов исследования.

Результаты проведенного исследования доложены и обсуждены на совместном заседании кафедр педиатрии последипломного образования, госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от «25» января 2021 г.).

Основные положения работы были доложены на Международном конгрессе Global Summit on Advances in Pediatrics and Pediatric Neurology. February 19-20, 2020, Paris, France.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Научные положения диссертации соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – Педиатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 1, 3, 5 паспорта специальности «педиатрия».

### **Публикации результатов исследования.**

По материалам диссертации опубликовано 4 печатных работ, из них 3 – в изданиях из списка, рекомендованного ВАК РФ, 2 - в журналах, входящих в базу Scopus.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 132 листах машинописного текста и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы (глава 1), клинические группы и методы исследования (глава 2), результаты исследований и их обсуждение (глава 3), обоснование диагностического алгоритма (глава 4), заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический список, который включает 42 отечественных и 119 – зарубежных источника. Работа иллюстрирована 14 рисунками, содержит 21 таблицу, 3 клинических примера.

## Глава 1

# СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ФУНКЦИОНИРУЮЩЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

## 1.1 Особенности недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Недоношенность представляет собой актуальную медицинскую и социальную проблему. Число детей, родившихся раньше срока, составляет 9,6 % от количества всех новорожденных в мире, это означает, что 12,9 млн. младенцев каждый год появляются на свет преждевременно. Около 1 миллиона недоношенных новорожденных умирает в неонатальном периоде из-за осложнений, связанных как с глубокой морфофункциональной незрелостью, так и с другими причинами [86]. В России ежегодно недоношенными рождаются более 110 тыс. детей.

Ребенок, родившийся до 37 недель беременности является недоношенным [86]. С учетом срока гестации преждевременные роды делят на следующие группы:

- «extremely preterm» крайне преждевременные (менее 28 недель);
- «very preterm» значительно преждевременные (от 28 до 32 недель);
- «moderate to late preterm» умеренно и незначительно преждевременные (от 32 до 37 недель).

Впервые термин «недоношенные дети» был сформулирован в 1929 году и пороговым весом для выхаживания таких пациентов считался вес около 2 кг. Научно-техническая революция 60–70-х годов XX века позволила осуществлять лечение более незрелых новорожденных с массой

1,5–1,8 кг. В дальнейшем накопленный опыт во второй половине 20 века дал возможность специалистам эффективно выхаживать новорожденных весом 1 кг.

Согласно Международной классификации болезней X пересмотра недоношенных детей можно классифицировать как по массе тела при рождении, так и по сроку гестации. Общепринятым является выделение следующих групп: дети с низкой массой тела при рождении (НМТ) 2500-1500 г, с очень низкой массой тела (ОНМТ) – 1500-1000 г, с экстремально-низкой массой тела (ЭНМТ) – менее 1000 г.

В РФ изменения, связанные с переходом на новые критерии живорождения, произошли в 2012 году. Этот переход был этапным. Отправной точкой является приказ Минздрава РФ № 318/190, регламентировавший регистрировать новорожденных с массой менее 1000 г проживших более 168 часов. Был внедрен единый алгоритм первичной реанимации новорожденных, построены перинатальные центры, модернизировано оборудование. Эти мероприятия способствовали увеличению количества недоношенных новорожденных на 1-2%, и увеличению младенческой смертности (в 2012 г. – 8,7‰, т.е. увеличился на 17,6%) [34,5].

Современные тенденции материнства характеризуются более поздним наступлением первой беременности. Получены данные о том, что у женщин старшей возрастной группы повышен риск осложнений во время первой беременности, в том числе угрозы прерывания беременности [50, 156, 122]

В исследовании Ahkam Göksel Kanmaz и коллег при анализе данных 24 835 беременных было установлено, что беременность у женщин старшей возрастной группы, высокий паритет, предшествующее

бесплодие достоверно чаще ассоциированы с угрозой прерывания беременности [45].

В исследовании Mulik V, в которое было включено 458 беременных с угрозой прерывания и 6445 беременных без угрозы прерывания, было определено, что у женщин с угрозой прерывания беременности, достоверно чаще встречаются преждевременные роды. [121].

Этиология преждевременных родов требует дальнейшего изучения. Основными этиологическими факторами, значение которых доказано, являются: отклонения в соматическом здоровье матери и плода, генетические aberrации, негативное воздействие загрязненной окружающей среды, социальная дезадаптация, увеличение объема репродуктивных технологий, ятрогенные вмешательства, увеличение возраста первородящих женщин с одной стороны и юных первородящих с другой [3, 1,14,32,135].

Срок гестации и масса тела при рождении - важные факторы, определяющие прогноз у детей, рожденных раньше срока. Младенцы с ОНМТ составляют около 1% от всех живорожденных, в этой группе в неонатальном периоде неблагоприятный исход отмечается более чем у половины пациентов. [4,35]. Выживаемость у преждевременно рожденных младенцев с массой тела от 500 до 749 г составляет - 50%, от 750 до 1000 г около 80% пациентов [38]. При анализе выживаемости недоношенных детей с учетом срока гестации отмечено, что у пациентов со сроком гестации 22–27 недель она составляет 64% [30, 6].

Важно отметить, что существует значительная разница в выживаемости недоношенных детей в зависимости от уровня экономического развития той страны, в которой они родились. В странах с низким уровнем дохода более 90% глубоко недоношенных детей умирают

в раннем неонатальном периоде и, напротив, в развитых странах погибает менее 10% таких пациентов [24].

Не смотря на развитие медицинских технологий, проблема инвалидизации у глубоко недоношенных сохраняет свою актуальность. Среди новорожденных с малым сроком гестации здоровых детей менее 25%, а тяжелые отклонения в неврологическом статусе (детский церебральный паралич, слепота, глухота, умственная отсталость) отмечаются в 12 - 32 % случаев. [18,12,40].

Почти у половины детей, родившихся с массой менее 1000 г, отмечаются неблагоприятные исходы, у пациентов с массой 500 -750 г доля осложнений составляет до 90%. Основными инвалидизирующими заболеваниями является неврологические заболевания и патология органов чувств – более 30%, психические отклонения -12%, патология легких -7% [2,25,20].

Кроме того, зачастую жизнедеятельность недоношенных детей ассоциирована с комплексом социальных и этических проблем, связанных с межличностными коммуникациями в семье, затруднениями в школьной деятельности и выборе профессиональной деятельности. Все это дает основание считать, что проблемы преждевременно рожденных детей не ограничены только медицинскими аспектами [17,37].

## **1.2 Характеристика гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных.**

Структурное и функциональное несовершенство организма недоношенного ребенка лежит в основе развития патологических состояний, среди которых большое значение имеет функционирующий артериальный проток (ФАП). Значимый поток крови через артериальный проток приводит к значительным перегрузкам левого сердца, такой

артериальный проток является гемодинамически значимым (ГЗФАП) [28,11,26]. Показатель 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 суткам 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 [23,15,31].

Появление респираторного дистресс-синдрома, легочного кровотечения, бронхолегочной дисплазии, застойной сердечной недостаточности, внутрижелудочкового кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции, некротизирующего энтероколита, плохой переносимости энтерального питания, а также ретинопатии недоношенных может быть ассоциировано с наличием ГЗФАП [7,87].

Переход от внутриутробной жизни к внеутробной - сложное физиологическое событие, характеризующееся важными изменениями, затрагивающими все органы и системы, прежде всего дыхательную и сердечно-сосудистую [133].

Жизнь плода характеризуется отсутствием участия легких в газообмене, полной зависимостью от плацентарного кровообращения для осуществления газообмена.

У плода в правое предсердие по нижней полой вене поступает поток смешанной оксигенированной крови – венозная от нижней половины тела и артериальная от плаценты, а также по верхней полой вене венозная кровь от верхней половины тела. Благодаря более высокому давлению в правом предсердии и большему объёму крови по сравнению с левым 40% смешанной крови поступает в левое предсердие через овальное окно, которое широко открыто.

Остальная кровь из правого предсердия через трикуспидальный клапан устремляется в правый желудочек, откуда выбрасывается в легочную артерию. Из-за высокого легочного сосудистого сопротивления, только 10–20% общего бивентрикулярного сердечного выброса попадает в легкие плода.

Легочное кровоснабжение увеличивается до 30% к позднему сроку беременности, что связано с увеличением реактивности легочной сосудистой системы плода в третьем триместре беременности. Доминирующая часть выброса правого желудочка поступает в нисходящую аорту через артериальный проток; следовательно, артериальный проток модулирует поток в нижней части тела.

Левое предсердие как собирательная камера принимает объёмы крови, поступающие из легочных вен и из овального окна, затем через митральный клапан пропускает их в левый желудочек. Из левого желудочка кровь поступает в аорту и брахиоцефальные сосуды. Аналогично артериальному протоку открытое овальное отверстие - это путь, который модулирует доставку насыщенной кислородом крови в голову и верхние конечности.

Поддержание кровообращения плода, а также его быстрая адаптация после рождения к параллельному кровообращению, где почти весь сердечный выброс должен проходить через легкие для оксигенации, является результатом каскада одновременных, взаимосвязанных механических, биохимических и гормональных реакций. [80]

Адаптация кровообращения при рождении начинается с дыхания. Внезапное и ритмичное растяжение легких с помощью воздуха, чему способствует высокое отрицательное давление первых нескольких вдохов, предпринимаемых новорожденным, вызывает перемещение легочной

жидкости из альвеолярного пространства в интерстициальное пространство. Это приводит к значительному снижению легочного сосудистого сопротивления [67].

Одновременно с быстрым падением легочного сосудистого сопротивления сразу после рождения и начала вентиляции легких начинается увеличение системного сосудистого сопротивления. Как результат быстрого сдвига в соотношении легочного сосудистого сопротивления к системному сосудистому сопротивлению направление кровотока через артериальный проток изменяется от только правостороннего шунта (т.е. потока от легочного к системному) к двунаправленному потоку или исключительно левостороннему. Считается, что это внезапное начало системного-легочного шунтирования через проток, которому способствует изменение градиента трансдуктального сопротивления, вызывает повышение легочного кровотока вскоре после рождения.

Увеличение легочного кровотока вызывает значительное увеличение преднагрузки на левые отделы сердца и повышение давления в левом предсердии, которое наряду с уменьшением объема и силы венозного возврата из нижней полой вены и снижением давления в правом предсердии приводит к сокращению сброса через овальное окно. Повышение концентрации кислорода в артериальной крови, выработка брадикинина и снижение уровня простагландинов в крови вызывают сужение артериального протока, а затем его функциональное закрытие в течение нескольких дней [137].

У доношенных детей закрытие ОАП происходит в течение первых двух суток жизни. Закрытие ОАП происходит в два этапа. Первая фаза, «функциональное закрытие», включает сужение просвета в течение первых часов после рождения путем сужения гладких мышц, а вторая

фаза, «анатомическое закрытие», состоит из окклюзии остаточного просвета путем обширного неоинтимального утолщения и замены мышечного слоя в течение следующих нескольких дней.

Строение артериального протока подробно было изучено коллективом гистологов во главе с Adriana C. Gittenberger-de Groot из института анатомии и эмбриологии Нидерландов. Выделено четыре стадии развития артериального протока. На 16 неделе внутриутробного развития (первая стадия) артериальный проток представляет собой мышечную артерию, которая имеет внутреннюю эластичную пластинку и тонкий субэндотелиальный слой [44]. Во вторую стадию происходит утолщение интимы, с последующим появлением выбухания интимы в третью стадию. При рождении происходит функциональное сокращение артериального протока с последующей анатомической герметизацией просвета (четвертая стадия).

Скорость «функционального» закрытия артериального протока определяется балансом между факторами, которые способствуют закрытию (кислород, эндотелин, кальциевые каналы, катехоламины) и теми факторами, которые препятствуют этому (простогландины, оксид азота, окись углерода, циклический аденозинмонофосфат и циклический гуанозинмонофосфат).

Ключевую роль в регуляции тонуса протока играет простагландин E<sub>2</sub>. Известно, что из-за незрелости легких распад простагландина E<sub>2</sub> у недоношенных снижен, вследствие чего концентрация простагландина E<sub>2</sub> повышена [84,138]. Он синтезируется из арахидоновой кислоты с помощью циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы 2 (ЦОГ) путем сложных биохимических реакций. Таким образом, циклооксигеназа играет важную роль в поддержании проходимости протока во время внутриутробного развития плода [117].

В клинической практике используется этот механизм с использованием неселективных ингибиторов ЦОГ, таких как индометацин и ибупрофен, для постнатального закрытия ФАП.

Сразу после рождения у доношенного ребенка отмечается фрагментация внутренней эластической пластинки артериального протока и прогрессирующее утолщение интимы. Под влиянием простагландинов и трансформирующего фактора роста  $\beta$  в эндотелиальных клетках артериального протока накапливаются гиалуроновые кислоты (ГК) [55,157]. Накопление ГК, разрушение ламинина, коллагена IV типа в базальной мембране эндотелиальных клеток ведет к последующему отделению эндотелиальных клеток от внутренней эластической пластинки. ГК способствуют накоплению воды и расширению субэндотелиального пространства, благодаря чему происходит миграция клеток. Факторами, способствующими миграции гладкомышечных клеток, являются фибронектин и хондроитина сульфат [54].

Расширение неоинтимы образует выпячивания или интимальные валики, которые перекрывают и без того суженный просвет. Этот процесс приводит к прерыванию кровоснабжения самого внутреннего клеточного слоя с последующей гипоксией и гибелью клеток.

Дополнительным фактором, способствующим образованию валиков в артериальном протоке, являются изменения эластичного каркаса. В аорте хорошо развитые эластические волокна в мышечном слое предотвращают разрушение сосудистой стенки. В отличие от аорты гладкомышечные клетки в мышечном слое артериального протока окружены тонкими и фрагментированными эластичными волокнами, которые не препятствуют разрушению стенки и смыканию при сужении сосудов. Нарушение синтеза эластичных волокон в стенке артериального

протоке не связано с увеличением активности эластазы или уменьшением синтеза эластина [132].

Простагландин E2 увеличивает растворимость эластина и ингибирует образование толстого эластинового волокна в артериальном протоке. Кроме того, при стимуляции рецептора EP4 простагландинами E2 происходит разрушение лизилоксидазы, которая катализирует поперечное связывание эластина [158].

Уменьшение количества эластичных волокон способствует миграции гладкомышечных клеток, поскольку нивелируется естественный механический барьер. Кроме того, перемещению гладкомышечных клеток может способствовать тропоэластин, который выступает в качестве хемоаттрактанта [115]. При некоторых генетических мутациях эластические волокна в стенке артериального протока оказываются избыточно развитыми и имеют сходство с эластичными волокнами аорты, что препятствует развитию [70].

Функцию обеспечения кислородом и питательными веществами внешней стенки артериального протока выполняют сосуды, находящиеся в стенке мышечного слоя - *vasa vasorum*. Сужение протока способствует облитерации *vasa vasorum*, мышечный слой становится аваскуляризированным [98]. Вследствие ишемической гипоксии происходит снижение местной продукции PGE2 и NO, повышается синтез индуцибельного фактора гипоксии (HIF)1 $\alpha$  и васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), что приводит к апоптозу гладкомышечных клеток мышцы в стенке артериального протока. Также выявлено, что VEGF играет важнейшую роль в миграции гладкомышечных клеток протока в неоинтиму и в облитерации *vasa vasorum* [64].

У недоношенных детей до 26 недель гестации vasa vasorum в стенке протока не развиты. Следовательно, механизм закрытия артериального протока, связанный с ишемической гипоксией его стенки при облитерации vasa vasorum не запускается, сохраняется возможность протока реагировать на вазодилататоры. Также в гладкомышечных клетках артериального протока содержится много незрелых изоформ миозина с более слабой сократительной способностью, также нарушен транспорт ионов калия и кальция через клеточную мембрану, что также препятствует закрытию артериального протока [139].

Echtler и коллегами было выявлено, что тромбоциты способствуют тромботической герметизации суженного артериального протока и ремоделированию просвета, а тромбоцитопения в первый день жизни является значительным фактором риска функционирования гемодинамически значимого артериального протока [71]. Статистически значимая корреляция между гемодинамически значимым ФАП и тромбоцитопенией выявлена Dizdar и соавт. при анализе группы недоношенных детей с гемодинамически значимым ФАП (n = 154) и контрольной группой без ГЗФАП (n = 207) [47].

В исследовании Dilek Kahvecioglu с коллегами при наблюдении за 60 младенцами, рожденными раньше срока, со сроком гестации менее 30 недель и массой тела менее 1500г было определено, что при нормальной функции тромбоцитов и эндотелия на формирование тромботической пробки большее влияние может оказать масса тромбоцитов и их качество, чем количество [97].

В исследовании Ying-Yao Chen с соавторами (77 недоношенных новорожденных) было отмечено, что снижение гемоглобина – это дополнительный фактор риска чрезмерного патологического шунтирования крови через артериальный проток и предиктор

неэффективности фармакотерапии. Функция гемоглобина состоит в том, чтобы связывать молекулы кислорода для дальнейшей его транспортировки в ткани. Авторы делают предположение, что парциальное давление кислорода в артериальной крови играет важную роль, а увеличение уровня гемоглобина в крови, возможно, повышает вероятность закрытия протока. [62].

### **1.3 Патологические аспекты функционирования артериального протока у глубоко недоношенного новорождённого**

После рождения выраженность право-левого шунтирования через артериальный проток уменьшается, шунт становится двунаправленным в течение 5 минут после рождения с последующим преобладанием лево-правого на 10-20 минуте и затем полностью становится лево-правым к 24 часам жизни. При функционировании артериального протока дополнительные объемы крови поступают в малый круг непрерывно, как в систолу, так и в диастолу, что приводит к перегрузке объемом сосудов малого круга кровообращения и левых отделов сердца [150].

Избыточная легочная циркуляция может привести к альвеолярному отеку, уменьшению комплаенса легких и, как следствие, к увеличению потребности в респираторной поддержке. Увеличение притока крови к левым отделам сердца приводит к дилатации и повышению конечно-диастолического давления в левом желудочке и левом предсердии. В условиях незрелой диастолической функции, присутствующей у недоношенных детей, повышение конечного диастолического давления способствует развитию легочной венозной гипертензии. Увеличение легочного кровотока происходит за счет обкрадывания системного кровотока, что приводит к системной гипоперфузии и дисфункции органов. Отдельно следует отметить дефицит коронарного кровотока и

повышенную потребность миокарда в кислороде, что может привести к субэндокардиальной ишемии [142].

Значительное перераспределение системного кровотока в органах происходит даже при небольших шунтах: нарушается гемодинамика головного мозга, органов желудочно-кишечного тракта и почек вследствие сочетания пониженного перфузионного давления и локализованной вазоконстрикции, имеющей компенсаторный характер. Так, например, при ГЗФАП на фоне незрелой регуляции церебрального кровотока достоверно чаще возникают перивентрикулярная лейкомаляция и внутрижелудочковые кровоизлияния [126,106]. А дефицит мезентериального кровотока при ГЗФАП может стать причиной развития некротизирующего энтероколита [83]. Важно отметить, что существенное уменьшение перфузии этих органов может произойти до того, как появятся признаки поражения левого желудочка [142].

Клиническая картина ГЗФАП у недоношенных детей неспецифична и зависит от гестационного возраста, выраженности сердечной и дыхательной недостаточности. В первые дни жизни отмечается низкая чувствительность таких общеизвестных симптомов как систолический шум, усиленный верхушечный толчок, динамика периферического пульса (высокий и быстрый). Исследователями было показано, что до 4 суток жизни большинство детей с ГЗФАП не имели клинических симптомов. В наблюдении N.Evans и коллег была выявлена низкая чувствительность аускультативных симптомов, таких как систолический шум во втором межреберье слева от грудины. У 2/3 недоношенных новорожденных с ГЗФАП, подтвержденного данными ЭХОКГ, аускультация не информативна [78]. Кроме того, собственно респираторная поддержка может менять выраженность клинических симптомов и аускультативную

картину [66]. Таким образом, гемодинамические нарушения опережают развитие клинической картины на двое суток (от 1 до 4 дней) [46].

Отмечается значение клинических проявлений в совокупности с данными инструментальных исследований. Рассматривается комбинация критериев в виде необъяснимого ухудшения параметров ИВЛ, наличия систолического шума, расширения амплитуды давления или низкое АД, увеличения сердца или признаков отека легких на рентгенограмме [144].

С другой стороны, объективные данные имеют большое значение, как для оценки эффективности терапии, так и для выбора метода лечения. [105]. Авторами было выявлено, что принятие решения, основанного только на данных ЭХОКГ, независимо от клинического статуса, способствует увеличению частоты медикаментозного закрытия и в целом влияет на клиническую эффективность терапии [56].

Для дифференциальной диагностики респираторных заболеваний проводится рентгенологическое исследование. Рентгенологическая картина при ГЗФАП характеризуется наличием неспецифических признаков гиперволеии малого круга кровообращения и кардиомегалии [16]. При длительном функционировании гемодинамически значимого артериального протока происходит дилатация левого предсердия, что приводит к смещению левого главного бронха и изменению угла бифуркации трахеи. Tzipora Strauss et al показали, что расширение угла главных бронхов более 90° на рентгенограмме в прямой проекции с чувствительностью 85% и специфичностью 85% указывает на наличие ГЗФАП. [149].

В практической работе врача основным инструментом в диагностике ГЗФАП у младенцев, рожденных раньше срока, является эхокардиография. При шунтировании крови слева направо происходит

сброс дополнительных объемов крови в легочную артерию, что увеличивает легочный кровоток и повышает объемную нагрузку на левые отделы сердца. В результате отмечается дилатация левого предсердия и, следовательно, увеличение соотношения левого предсердия относительно корня аорты (LA/Ao) [123].

При изменении диаметра артериального протока в большую сторону антеградный диастолический поток в постдуктальной части аорты уменьшается, а затем становится ретроградным, а поток крови в легочную артерию увеличивается, обедняя мозговую, почечную и мезентериальную перфузию [9].

Наиболее часто используемыми доплеровскими показателями кровотока в органах являются систолическая, диастолическая и средняя скорости кровотока, интеграл скорости по времени, индекс пульсации (PI) и индекс резистентности (RI). Поскольку PI и RI обратно пропорционально связаны с кровотоком и напрямую связаны с сосудистым сопротивлением, увеличение PI или RI указывает на уменьшение кровотока в органе и/или увеличение сосудистого сопротивления органа.

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 лево-правого шунтирования крови по протоку;
- наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего > 50% антеградного кровотока [9, 8].

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 ( $RI = 1,0$ ) [9,29].

При проведении ЭхоКГ практические умения исследователя и технические характеристики оборудования имеют большое значение при оценке полученных данных [152,124,110,61,96,155]. Поэтому поиск и изучение диагностической значимости дополнительных маркеров является важной практической задачей [134, 112].

#### **1.4 Дополнительные маркеры значимости артериального протока.**

C - реактивный белок (СРБ) является одним из воспалительных маркеров, синтезируемых в печени в ответ на стимуляцию различных цитокинов. Исследователями была показана его важная роль в системе воспаления и поддержании функционирования открытого артериального протока за счет увеличения активности ЦОГ-1 и простагландина E2. В ретроспективном исследовании Hillman et al. с участием 132 новорожденных гестационного возраста менее 31 недели, была изучена

взаимосвязь между уровнем СРБ в качестве маркера воспаления и ГЗФАП на 3-й день жизни. Медиана значений СРБ составила 0,47 мг/дл у пациентов с ГЗФАП по сравнению с 0,18 мг/дл у новорожденных без ГЗФАП ( $p < 0,001$ ). Авторы выдвинули гипотезу о том, что у детей с ГЗФАП был воспалительный ответ, который увеличивал производство простагландинов, поддерживающих функционирование артериального протока. В дальнейшем авторы подтвердили эту связь в другом ретроспективном исследовании с участием 88 недоношенных новорожденных, так же отметив корреляцию с более высоким уровнем СРБ и более низким количеством тромбоцитов у детей с ГЗФАП. Полученные результаты указывают на возможное влияние воспалительных реакций, на функционирование артериального протока и, следовательно, на возможное использование СРБ в качестве потенциально полезного биомаркера [88,116].

Гиперволемиа малого круга кровообращения при ГЗФАП способствуют повышенному синтезу эндотелиальными клетками эндотелина-1 (ЕТ-1). Концентрация ЕТ-1 может быть определена путем измерения стабильного концевоего фрагмента предшественника ЕТ-1 - С-proЕТ-1. Julia Letzner и коллегами проведено определение концевоего фрагмента С-proЕТ-1 у 66 недоношенных пациентов с ГЗФАП. Авторами были выявлены значительное повышение уровня С-proЕТ-1 у пациентов с ГЗФАП, отмечена корреляция с ЭхоКГ- критерием ГЗФАП - отношение размера левого предсердия к аорте. [108].

Дмитриевым Д.В. и колл. выявлена связь между увеличением концентрации эндотелина-1 и острой дыхательной недостаточностью у недоношенных новорожденных в первые двое суток жизни. Авторы не описывают какую-либо взаимосвязь с функционированием артериального протока [13].

В исследовании Karl Wilhelm Olsson и коллеги (2018 г) описали изменения уровня провоспалительных медиаторов (интерлейкины 6, 8, 10 и 12) при ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных на вторые сутки жизни. У младенцев с ГЗФАП повышены уровни интерлейкинов 6, 8, 10. По их мнению, определение уровня интерлейкинов 6, 8, 10 и 12 на 2 сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных может использоваться в качестве скринингового исследования у бессимптомных пациентов с низкой вероятностью закрытия ФАП. Это позволило бы проводить более раннее выявление пациентов, которым показано фармакологическое лечение и могло бы исключить проведение повторных эхокардиографических исследований новорожденным, у которых артериальный проток с большей вероятностью спонтанно закроется [127].

### **1.5 Тактика ведения пациентов с ГЗФАП, основные подходы в лечении.**

В настоящее время нет единого мнения в отношении оптимальной тактики ведения таких пациентов. В течение последних 40 лет взгляды на лечение ГЗФАП менялись от консервативной терапии до агрессивного медикаментозного лечения или хирургической коррекции и вернулись снова к консервативному подходу.

В настоящее время в общемировой практике выделяется четыре различных тактических подхода по ведению недоношенных новорожденных с ФАП:

1.«Prophylactic treatment» - профилактический. Состоит из введения ингибиторов ЦОГ, в первые сутки жизни.

2.«Pre-symptomatic treatment» - предсимптоматический (раннее лечение). Обычно назначается в течение первых 3-5 дней жизни.

3.«In symptomatic treatment» - симптоматический (позднее лечение). Заключается в наблюдении за пациентом. Мероприятия, направленные на закрытие ФАП, начинают только при появлении клинических признаков и симптомов, предположительно связанных с ФАП.

4.«Expectative management» - выжидательный подход. Связан с наблюдением за пациентом, коррекцией возникающих нарушений без намерения закрывать проток. [93].

Несмотря на большие различия, в протоколах лечения в разных учреждениях, основные методы лечения обычно представляют собой комбинацию следующих элементов: ограничение жидкости, изменения параметров вентиляционной поддержки, фармакотерапии или хирургической перевязки протока.

Ограничение жидкости.

По данным ряда рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в конце XX столетия, было выявлено, что чрезмерная инфузионная терапия, проводимая недоношенным новорожденным способствует развитию ГЗФАП. В 2008 году в исследовании Bell и Ascarregui в метаанализе было показано, что риск развития ГЗФАП значительно ниже при ограниченном потреблении жидкости [52]. Stephens и коллеги в ретроспективном исследовании, включавшем 204 новорожденных с ЭНМТ, выявили, что у пациентов, которым проводилась инфузионная терапия с большими объемами жидкости, достоверно чаще выявлялся ГЗФАП. На регрессионных моделях, скорректированных с учетом гестационного возраста и степени тяжести заболеваемости ребенка, было также показано, что потребление жидкости более 170 мл / кг на 3-й день было единственным независимым

фактором риска ГЗФАП [145]. С другой стороны, по данным российских исследователей было показано, что ограничение жидкости (от  $145 \pm 15$  до  $108 \pm 10$  мл / кг / день) не оказывает влияния на проявления, связанные с ГЗФАП [69].

### Фармакотерапия

Индометацин был препаратом выбора на протяжении многих лет для фармакотерапевтического закрытия ГЗФАП. В проведенном метаанализе 19 исследований с участием 2872 недоношенных новорожденных были подтверждены краткосрочные преимущества профилактического лечения индометацином с точки зрения снижения частоты ГЗФАП (объединенный  $RR = 0,44$  [95% ДИ от 0,38 до 0,50]), снижение необходимости хирургического лигирования ФАП ( $OR = 0,51$  [95% ДИ 0,37–0,71]), снижение частоты тяжелых (3 и 4 степени) ВЖК (объединенный  $OR = 0,66$  [95% ДИ 0,53–0,82]) [81].

Не смотря на снижение частоты ГЗФАП при профилактическом приеме индометацина ( $OR: 0,3; P = 0,001$ ), а также уменьшения ВЖК ( $OR: 0,6; P = 0,02$ ), было выявлено, что у таких пациентов отмечается олигурия и увеличивается потребность в дополнительном кислороде с 3 до 7 дней [136]. Не получено снижения частоты неврологических осложнений и легочных кровотечений после первой недели жизни, отмечено увеличение частоты БЛД.

В связи с наличием побочных эффектов индометацина была необходима необходимость использования более безопасного препарата. При изучении фармакокинетических и фармакодинамических свойств ибупрофена было выявлено, что ибупрофен менее нефротоксичен, чем индометацин [146], в меньшей степени влияет на уровень креатинина и на состояние периферических сосудов [148]. Но поскольку ибупрофен на 99% связан с

белками, он может конкурентно вытеснять билирубин из его связывания с альбумином и подвергнуть ребенка повышенному риску возникновения ядерной желтухи. Фактически было показано, что терапия ибупрофеном связана с более высокими пиковыми уровнями общего билирубина в сыворотке и большей продолжительностью фототерапии [160].

Исследования, сравнивающие терапию ибупрофеном с индометацином, показали одинаковую эффективность обоих препаратов для закрытия ГЗФАП, меньшие нефротоксические эффекты ибупрофена, меньшие побочные периферические сосудосуживающие эффекты для ибупрофена без влияния на смертность, ВЖК и БЛД. Два метаанализа показали, что и индометацин, и ибупрофен одинаково эффективны при закрытии ГЗФАП [1,104].

#### Парацетамол

Hammerman и коллеги сообщили, что пероральный прием парацетамола (15 мг / кг в течение 3 дней) был эффективен в закрытии ГЗФАП у 5 недоношенных с массой тела очень низкой (2 ребенка не ответили на ибупрофен и 3 ребенка с противопоказаниями к ибупрофену) [59]. В другом исследовании сообщалось, что аналогичная доза перорального парацетамола была эффективна для закрытия ГЗФАП у пяти (71,4%) из семи недоношенных детей, у которых лечение ибупрофеном было безуспешным [129]. Yurttutan и коллеги сообщил об успешном закрытии ГЗФАП у пяти (83,3%) из шести недоношенных детей, получавших пероральный парацетамол в качестве препарата первой линии при лечении ОАП [159].

При оценке эффективности внутривенного введения парацетамола по данным двух небольших обсервационных исследований внутривенное введение парацетамола (60 мг / кг / день в четыре приема) привело к 100%

закрытию протока у небольшой группы недоношенных новорожденных с высокой степенью значимости ФАП без каких-либо побочных эффектов [128].

#### Хирургическое лигирование ГЗФАП.

Впервые лигирование артериального протока недоношенному новорожденному проведено в 1963 г. Большинство исследователей отмечена безопасность и эффективность хирургического лигирования протока у недоношенных новорожденных [109].

Вместе с тем, рядом исследователей отмечены осложнения, возникающие в раннем послеоперационном периоде: односторонний паралич голосовых связок [143], парез диафрагмы [92] или эвентрация [114], интраоперационное кровотечение, хилоторакс [111], пневмоторакс, сердечно-легочная недостаточность [131], относительная недостаточность функции надпочечников [72] и сколиоз. Кроме того, выявлена корреляция хирургической перевязки ФАП с развитием НЭК [113].

В настоящее время выделяют два основных подхода в хирургической тактике. Ранняя хирургическая перевязка подразумевает лигирование всех ГЗФАП, которые не закрылись после терапии индометацином, независимо от режима вентиляции или степени шунтирования слева направо. Поздний подход связан с проведением хирургической коррекции только при развитии сердечно-легочной недостаточности. При анализе результатов исследования, в которое было включено 2 группы новорожденных, которым проведено раннее лигирование (216 человек) и позднее лигирование (180 человек) было выявлено, что частота возникновения БЛД, РН, сепсиса и неврологических повреждений не отличается в обеих группах. Напротив, общая частота НЭК была значительно ниже у пациентов, получавших позднее

лигирование, по сравнению с пациентами, получавшими раннее лигирование (OR 0,26; 95% ДИ 0,07–0,95) [95].

## **1.6 Значение натрийуретических пептидов в диагностике ГЗФАП и определении тактики ведения глубоко недоношенных новорожденных.**

Изучение натрийуретических пептидов (НУП) началось с конца XX века, когда de Bold в экстракте предсердных миоцитов крыс выделил вещество, которое повышало натрийурез и диурез [68].

Натрийуретические пептиды представляют собой группу биологически активных веществ, первым среди которых был выделен предсердный натрийуретический пептид (ANP). В 1985 году было выявлено его влияние на водно-электролитный гомеостаз. [76,100].

Через три года в ходе экспериментальных работ из мозга свиней был выделен схожий по структуре фактор – мозговой натрийуретический пептид (BNP). Так же как и ANP, он выделялся в клетках сердца, а на своей поверхности он нес однотипные рецепторы. Затем ученые идентифицировали ещё два пептида, которые по своей структуре были сходны с предыдущими – это CNP и уродилатин. Синтез CNP и уродилатина происходит преимущественно в головном мозге, почках, костях и эндотелии сосудов. CNP и уродилатин выполняют функцию локальных модулирующих агентов. [77,99].

Натрийуретические пептиды оказывают действие противоположное эффектам ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы. Результатом их воздействия на организм является уменьшение пред- и постнагрузки на сердце вследствие расширения сосудов, уменьшения концентрации вазопрессина и повышению выделения натрия,

диуреза, увеличению проницаемости вен, уменьшению объема экстрацеллюлярной жидкости,. Триггером, запускающим повышенную секрецию ANP и BNP, является объемная перегрузка камер сердца [53,82].

Были созданы методы количественного определения натрийуретических пептидов, уточнено влияние (НУП) на систолическую и диастолическую функцию желудочков. Ученые выяснили, что существует прямая связь между уровнем BNP и тяжестью СН. [120,58].

S.Andersson в 1987 году определил уровень ANP у доношенных новорожденных с открытым артериальным протоком. Автор выявил корреляцию ЭХО-КГ показателей – соотношения левой предсердной камеры и размера корня аорты (ЛЛ/Ао) с концентрацией ANP в плазме. После оперативного закрытия протока отмечалось снижение уровня пептидов. Также ученые пришли к выводу: при растяжении левого предсердия концентрация ANP в крови повышается [48,90]. Однако определение концентрации ANP ограничено в практической работе, так как он является нестабильным в плазме, в связи с этим дальнейший вектор исследований был направлен на определение практического значения BNP.

Предшественник BNP – proBNP включает в свой состав 108 аминокислотных остатков. Известно, что proBNP состоит из активного BNP (32 аминокислоты) и неактивного N-терминального фрагмента proBNP (NT-proBNP) (76 аминокислот). Период полувыведения концевоего фрагмента NT-proBNP составляет 1-2 часа, BNP - 20 минут [154,79,147]. НУП не переходит через плацентарный барьер. Следовательно, уровень НУП в плазме плода не зависит от уровня НУП в плазме матери [75,153].

В ответ на чрезмерную нагрузку на сердце объемом или давлением в кардиомиоцитах увеличиваются синтез НУП [19]. При повреждении или

ишемии миокарда, благодаря прямому или косвенному воздействию пептидов, НУП препятствует развитию пролиферативной или гипертрофической реакции. BNP уменьшают экспрессию генов, ответственных за провоспалительные, профибротические и протрансформационные реакции [65,151]. В первые сутки жизни концентрация BNP у ребенка является максимальной и составляет 176-232 пг/мл, со снижением в динамике до 5-9 пг/мл [51,94].

Сердечная мышечная ткань у недоношенного, в сравнении с доношенным, характеризуется более высоким содержанием коллагена и воды. Эта особенность может быть причиной относительной диастолической дисфункции, при повышении постнагрузки на сердце – быстрое снижение сократительной способности миокарда [125]. Эти факторы не позволяют обеспечить адекватное реагирование при неблагоприятных условиях. Уровень неактивного N-терминального фрагмента proBNP у недоношенных новорожденных выше, чем у доношенных [75]. Также важно отметить, что концентрация BNP не зависит от массы тела и пола [102].

Основным направлением в определении практической значимости BNP у недоношенных новорожденных с ГЗФАП остается изучение корреляции эхокардиографических признаков гемодинамики протока с уровнем BNP в плазме [89]. При подтверждении Эхо-КГ признаков ГЗФАП у недоношенных детей определяется высокая концентрация пептидов BNP в плазме [85,57].

В проспективном когортном исследовании J. Letshwiti обнаружил высокий уровень NT-proBNP у глубоко недоношенных с ГЗФАП диаметром  $\geq 2$  мм, по сравнению с группой новорожденных, где диаметр ФАП менее 2 мм [107]. Выявлена положительная корреляция между диаметром ФАП и уровнем BNP ( $r = 0,368$ ), соотношением ЛП/Ао и

значениями BNP ( $r = 0,412$ ) в исследовании Н. Jeong., где проанализированы данные о 42 недоношенных новорожденных, со средним ГВ 30 недель и массой при рождении в среднем 1503 г [94]. Схожие результаты (корреляция ЭхоКГ показателей значимости ФАП и значения BNP) отразились в работе С. Chen и коллег (88 глубоко недоношенных младенцев, ГВ от 24 до 32 недель) [65].

У недоношенных новорожденных с ГЗФАП были выявлены высокие цифры NTproBNP в работе А. El-Khuffash и соавт., при сравнении с группой новорожденных без значимого протока (6059 в отличие от 740 пмоль/л). Выявлена связь соотношения ЛП/Ао и уровня NT-proBNP ( $r = 0,49$ ), а также диаметра протока и цифр NT-proBNP ( $r = 0,54$ ) [75].

Возраст ребенка, когда оценка концентрации BNP имеет максимальное прогностическое значение, является особенно важным. Некоторые авторы для планирования правильного ведения таких пациентов предлагают исследовать BNP на ранних сроках [94]. По данным А. El-Khuffash и колл., в первые часы жизни не было получено корреляции между NT-proBNP и ЛП/Ао ( $r = -0,14$ ,  $p = 0,24$ ) [74].

Между ЭхоКГ-показателями значимости ФАП и цифрами BNP, измеренными после 96 часов жизни, выявлена корреляция в исследовании 28 недоношенных новорожденных [101]. Повышение уровня NT-proBNP у недоношенных новорожденных с признаками значимого ФАП на третьи сутки жизни было описано El-Khuffash с соавт. в сравнении с новорожденными без ГЗФАП [73]. В проспективном исследовании 100 недоношенных, ГВ менее 34 недель, определяли уровень NT-proBNP посуточно. Высокие уровни NT-proBNP наблюдались у новорожденных с значимым ФАП на 2 и 3 сутки жизни [130].

В сообщении J.-H. Hsu и соавт. был включен 31 недоношенный новорожденный (ГВ в среднем 30 недель), авторами было показано, что при уровне BNP более 1805 пг/мл ИЦОГ как терапия ГЗФАП явилась неэффективной, и в итоге, таким пациентам выполнялось лигирование протока [91]. Устойчивость к медикаментозной терапии значимого ФАП определена при значении BNP более 2000 пг/мл (ГВ менее 33 недель и вес менее 1500 г). Установлено, что при повышении концентрации BNP хирургическое лечение ГЗФАП уменьшает необходимость использования медикаментозного лечения, и, соответственно, сокращает частоту нежелательных реакций при применении НПВС [118].

Данные A. Ramon и соавт. (60 глубоко недоношенных с ГЗФАП) показали, что значительное повышение уровня BNP ( $> 9322$  пг/мл) требует оперативного лечения ГЗФАП [119]. В метаанализе M. Kulkarni и соавт., объединившем результаты 21 исследования, определены основные факторы, определяющие оптимальную тактику ведения пациентов, уточнена диагностическая значимость определения уровня BNP и NT-proBNP при значимом ФАП. Отмечено, что определение BNP способствует уменьшению частоты проведения эхокардиографии, что минимизирует финансовые потери при диагностике значимого ФАП (затраты на определение уровня BNP ниже ЭхоКГ-исследования в 10 раз) [103].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

На основании приведенного обзора литературы следует, что поиск маркеров, позволяющих выбрать правильную тактику лечения глубоко недоношенных новорожденных с гемодинамически значимым ФАП, является актуальным вопросом. Оценка уровня NP-proBNP, как важного показателя сердечной недостаточности является перспективным направлением. Выбор оптимальной методики лечения обеспечит

снижение числа нежелательных реакций, связанных с НПВС. У клинициста появляется дополнительный ресурс для верификации групп пациентов с высоким риском осложнений, сопровождающих ГЗФАП, и возможность прогнозирования выбранной тактики лечения ГЗФАП.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

### **2.1 Общая характеристика исследуемых групп и дизайн исследования.**

Сплошное поперечное сравнительное исследование в Пермском краевом перинатальном центре (*структурное подразделение ГБУЗ ПК "Пермская краевая клиническая больница"*) и на кафедре факультетской и госпитальной педиатрии *ФГБОУ ВО «ПГМУ им.ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России* с октября 2018 по апрель 2020г. В исследование включали всех новорожденных, сроком гестации менее 32 недель и массой тела от 500 до 1500 г.

Все родители, включенные в исследование детей, были посвящены в цели и задачи настоящей работы и дали своё согласие на проведение исследование (подписано информированное согласие). Этический комитет *ФГБОУ ВО Пермского ГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России* утвердил дизайн научной работы (протокол № 5 от 23.05.2018г.).

Критериями включения в **основную группу** исследования ( $n=46$ ) служили следующие признаки: гемодинамическая значимость ФАП, определенная по стандартным Эхо-КГ-критериям, вес при рождении от 500 до 1500 г, срок гестации менее 32 недель, возраст 3 дня, информированное согласие родителей. **Группу сравнения** ( $n=54$ ) составили дети, соответствовавшие следующим критериям включения: гемодинамическая НЕ значимость ФАП, определенная по стандартным Эхо-КГ-критериям, вес при рождении от 500 до 1500 г, срок гестации менее 32 недель, возраст 3 дня, информированное согласие родителей. Из обеих групп исключали новорожденных с комбинированными врожденными пороками сердца и другими пороками развития, новорожденных с инфекционными заболеваниями, кровотечениями,

нарушением функции почек, тяжелыми гематологическими синдромами, некротизирующим энтероколитом.

Настоящее научное исследование включало следующие этапы:

1. Эпидемиология глубоко недоношенных новорожденных ОНМТ и ЭНМТ в г. Перми и оценка распространенности явления.
2. Обследование выборки пациентов в аспекте выявления предикторов гемодинамической значимости ФАП у недоношенных новорожденных.
3. Построение математической модели и практического алгоритма прогнозирования гемодинамической значимости ФАП у недоношенных детей ОНМТ и ЭНМТ.

В Пермском крае основными ЛПУ, в которых проводится выхаживание недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, являются Пермский перинатальный центр ПККБ (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница) и ДКБ №13 (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Детская клиническая больница № 13»). Для решения первой задачи исследования проведен анализ медицинской отчетности этих лечебных учреждений. Извлекались данные о числе случаев рождения недоношенных пациентов с ОНМТ и ЭНМТ с 2014г по 2019г.



Рис.1 Описание групп пациентов и дизайна исследования

## 2.2 Методы исследования

### Расчёт объёма выборки (мощность исследования)

При средне ежегодных (за 2016-2018 гг.) числах рождённых детей 36 654, из них недоношенных массой тела до 2 000 г – 450, расчёт объёма выборки проведён по формуле:

$$n = \frac{N \cdot t^2 \cdot P \cdot Q}{N \cdot \Delta^2 + t^2 \cdot P \cdot Q} \quad (1)$$

где  $N$  – объём генеральной совокупности,  $n$  – минимальный расчётный объём выборки,  $t$  – коэффициент достоверности 1,96 (при уровне достоверности исследования 95 %) ,  $P$  – доля в % (число недоношенных / число родившихся  $\cdot$  100),  $Q = 100 - P$ ,  $\Delta$  – предельная ошибка выборки 5 % (при уровне достоверности исследования 95 %). [181].

$$n = \frac{36654 \cdot 1,96^2 \cdot 1,9 \cdot 98,8}{36654 \cdot 5^2 + 1,96^2 \cdot 1,9 \cdot 98,8} = 19$$

Среднее ежегодное (за 2016-2018 гг.) число недоношенных детей, поступивших в краевой перинатальный центр и ДГБ № 13, составило 60,

$$n = \frac{60 \cdot 1,96^2 \cdot 1,9 \cdot 8,3 \cdot 91,7}{60 \cdot 5^2 + 1,96^2 \cdot 8,3 \cdot 91,7} = 40$$

из них умерших – 5 (доля умерших 5 / 60 · 100). Расчёт объёма выборки проведён по формуле 1:

Также произведён расчёт мощности в программе MedCalc® 15.8 Portable [181].

При стандартном уровне ошибки I типа  $\alpha = 0,05$  (альфа, значимость) и уровне ошибки II типа  $\beta = 0,20$  (бета, 1–мощность); при средней доле недоношенных детей из числа родившихся живыми до 2 % при нулевой гипотезе (доля мальчиков и девочек одинакова) 50 %, минимальный объём выборки должен составить 6 единиц наблюдения.

При стандартном уровне ошибки I типа  $\alpha = 0,05$  (альфа, значимость) и уровне ошибки II типа  $\beta = 0,20$  (бета, 1–мощность); при средней массе тела недоношенных детей 1709 г и стандартном отклонении 465 г, при нулевой гипотезе (средняя масса тела не превысит 2 000 г) минимальный объём выборки должен составить 22 единицы наблюдения.

Таким образом, взятый нами объём выборки недоношенных детей с массой тела не более 2 000 г численностью 100 человек обеспечивает необходимый уровень достоверности 95 %.

### **2.3. Клиническое обследование.**

Состояние ребёнка после рождения оценивалось по шкале Апгар, физическое развитие новорожденного проводили перцентильным методом по шкале Фентона (для исключения новорождённых с задержкой внутриутробного развития), морфо-функциональная зрелость оценивалась по шкале Балларда, степень дыхательной недостаточности по Сильверману.

Особое внимание обращалось на материнский анамнез, возраст матери, приём матерями во время беременности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), антибактериальную терапию, наличие профилактики респираторного дистресс синдрома (РДС) глюкокортикоидами.

Учитывалось время перевода на ИВЛ, параметры вентиляции (инвазивная/неинвазивная NCPAP/duoPAP; фракция кислорода во вдыхаемой кислородо-воздушной смеси – FiO<sub>2</sub>), длительность и осложнения.

#### **2.4 Инструментальные и лабораторные методы.**

Лабораторные и инструментальные методы исследования включали: биохимический анализ (фракции билирубина, общий белок, С-реактивный белок, трансаминазы, мочевины, креатинин, глюкоза), общий анализ крови, ЭхоКГ и доплерографическое исследование, нейросонографию (НСГ), ультразвуковое абдоминальное исследование (УЗИ), электрокардиограмму (ЭКГ), рентгенографию органов грудной клетки (ОГК),

ОАК исследовался на гематологическом анализаторе Sysmex XN 9000, производства Япония. Материалом для исследования служили образцы венозной крови пациентов, стабилизированной ЭДТА и полученной с использованием вакуумных систем для забора крови.

Исследования, проводимые на 3и сутки жизни, включали:  
- Общий клинический анализ крови (Гематологический анализатор Sysmex XN 9000, производства Япония).

- Биохимические маркеры на биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония), с использованием оригинальных реагентов фирмы «Cormey» (Польша), Axis (Великобритания) (фракции билирубина, глюкоза, общий белок, трансаминазы, мочевины, креатинин, С-реактивный белок).

- на третьи сутки жизни остаток сыворотки после биохимического анализа исследовали на уровень NT-proBNP (Методом иммуноферментного анализа определяли N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) («АО ВЕКТОРБЕСТ», Россия), величину оптической плотности растворов определяли на спектрофотометре (HUMAN, Германия) в двухволновом режиме.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполнялось всем детям на 3 сутки жизни с помощью портативной диагностической ультразвуковой системы Vivid q General Electric (США). Критериями значимости протока, в соответствии с нормативными документами [39], являлись следующие ЭХО-КГ признаки: диаметр протока  $D \geq 1,5$  мм/кг; наличие лево-правого шунтирования крови по протоку; наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего  $\geq 50,0\%$  антеградного кровотока; соотношение левое предсердие/аорта ЛП/Ао  $\geq 1,4$ , индекс сосудистой резистентности в передней мозговой артерии  $R_i$  ПМА  $\geq 0,8$ . Результаты ультразвукового исследования сопоставляли с клиническими данными.

Нейросонография (НСГ) - исследование проводилось на третьи (по показаниям – раньше) сутки жизни на ультразвуковом многофункциональном сканере Vivid q General Electric (США) с цветовым доплеровским картированием кровотока.

Запись стандартной ЭКГ была проведена всем детям на электрокардиографе Альтон ЭКЗТ-12-03 (2007) на вторые сутки жизни.

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) проводилась в период с первых по вторые сутки жизни (Мобильная рентген-установка TMS 300 RDR, Производства Италия). При помощи рентгенографии

органов грудной клетки в прямой проекции оценивали состояние легочно-сосудистого рисунка, наличие и выраженность увеличения отделов сердца, наличие и степень инфильтративных изменений.

Круглосуточное мониторирование жизненно важных функций проводилось всем новорождённым и включало контроль частоты сердечных сокращений, сатурации и артериального давления.

Проводилась оценка продолжительности и интенсивности кардиотонической поддержки (количество кардиотоников, их комбинации и дозировки).

Таблица 1.

## Методы и объем проведенных исследований

Наименование метода	Аппаратура, фирма производитель (регистрационный номер)	Количество
1. Анализ медицинской документации: Истории родов Истории развития новорожденных	Microsoft Excel 2010 для Windows, «Statistica 10»,	100 100
2. Исследование уровней: общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, глюкозы крови	Анализатор «Sapphire 400» (Япония), тест-наборы фирмы «Cormey» (Польша), Axis (Великобритания).	100
3. ОАК	Гематологический анализатор Sysmex XN 9000, производства Япония.	100
3. Исследование NT-про BNP	Тест-системы «АО ВЕКТОРБЕСТ», Россия - величину оптической плотности растворов определяли на спектрофотометре (HUMAN, Германия) фирмы ООО	100
4. Нейросонография	Ультразвуковой аппарат Vivid q General Electric (США)	100
5. Эхокардиография	Ультразвуковой аппарат Vivid q General Electric (США)	100
6. Рентген органов грудной полости	Мобильная рентген-установка TMS 300 RDR, (Производства Италия).	100
7. ЭКГ	Альтон ЭКЗТ-12-03, год выпуска 2007	100

## 2.5 Методы статистического анализа данных.

С помощью методов параметрического и непараметрического анализа проведена статистическая обработка. Полученные результаты исследования были упорядочены и определен вид распределения. Распределенные по нормальному закону количественные переменные описывались с использованием критериев: (M)- среднее значение, (m)- ошибка среднего, с обозначением доверительного интервала (ДИ). Представленные в тексте Me – медиана, в виде Me [Q25; Q75], где Q25 – нижний квартиль, Q75 – верхний квартиль, интервалы, 50% всех значений находятся в данных пределах. Так описывались не подчиняющиеся закону нормального распределения значения признаков, используя критерии Манна-Уитни и хи-квадрат ( $\chi^2$ ) проводили количественные сравнения.

Используя критерии хи-квадрат ( $\chi^2$ ), рассчитывали связи между номинальными и порядковыми переменными. Показатель отношения шансов (ОШ) использовали при сравнении относительных показателей в качестве количественной меры эффекта, который определялся как соотношение между вероятностями наступления события в подвергнутой воздействию фактора риска и контрольной группах. Рассчитывали границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) для проецирования полученных результатов (ОШ) на генеральную совокупность. Использовался непараметрический метод для изучения взаимосвязи между явлениями в виде количественных данных, отличающихся от нормального распределения. Рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), значение которого объяснялось с использованием шкалы Чеддока. Критический уровень ошибки при статистических расчетах принимали равным 0,05.

Для построения математической модели совместно с доцентом кафедры детских инфекционных болезней ПГМУ имени ак. Е.А. Вагнера А.В.Пермяковой выполнен факторный, регрессионный и дискриминантный анализы. Так как зависимая переменная (ГЗФАП), бинарна, то использовали логистическую регрессию. Значимость полученной модели проверяли при помощи критерия  $\chi^2$  и коэффициента  $R^2$ . Использованием ROC-кривой и AUC (Area under ROC) - площади под ней проверялось качество математической модели.

Дискриминантный анализ использовался для построения прогностической модели. Исходя из значений измеренных факторных признаков, по принципу возможности предсказания зависимой переменной была спроектирована модель. При помощи коэффициента  $\lambda$  Уилкса, определенного в сравниваемых группах, оценивалась статистическая значимость различий средних значений дискриминантной функции. С помощью специфичности и чувствительности оценивали полученную прогностическую модель. Долю верно предсказанных измерений из всех проанализированных величин определяли как диагностическую эффективность модели.

Для биомаркера NT-pro BNP при определении гемодинамической значимости ФАП вычисляли специфичность (Sp) и чувствительность (Se).

Для возможного сокращения числа исходных переменных, а также для изучения взаимосвязи между множествами исходных данных использовали факторный анализ, который проводился в четыре стадии:

- 1) вычисление корреляционной матрицы для всех переменных, участвующих в анализе;
- 2) извлечение факторов методом главных компонент;

3) вращение факторов по методу Варимакс для создания упрощенной структуры;

4) интерпретация факторов, анализ матрицы факторных нагрузок.

Систематизация информации, её накопление и корректировка, а также визуализация результатов проводилась в программе Microsoft Office Excel 2016. Используя программу IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation) выполнялся статистический анализ.

### **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ ФУНКЦИОНИРУЮЩИМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ПРОТОКОМ И БЕЗ ПРИЗНАКОВ ЗНАЧИМОСТИ.**

3.1. Частота рождения глубоко недоношенных новорождённых ЭНМТ и ОНМТ Пермского края.

Для Пермского края рождение детей с экстремально низкими значениями массы тела является актуальным. Ежегодно в Пермском крае рождается от 200 до 300 детей с ОНМТ и ЭНМТ, что составляет в среднем 0,5-0,9% от всех новорожденных (рис 2.)

Таблица 2.

Рождаемость детей с ОНМТ и ЭНМТ в Пермском крае

Год	Численность родившихся	ЭНМТ			ОНМТ		
		Всего	Структура (%)	На 1000	Всего	Структура (%)	На 1000
2016	36654	92	0,25	2,5	116	0,31	3,16
2017	31371	116	0,37	3,7	219	0,70	6,98
2018	29735	117	0,39	3,9	168	0,56	5,65
2019	26258	108	0,41	4,1	187	0,71	7,12

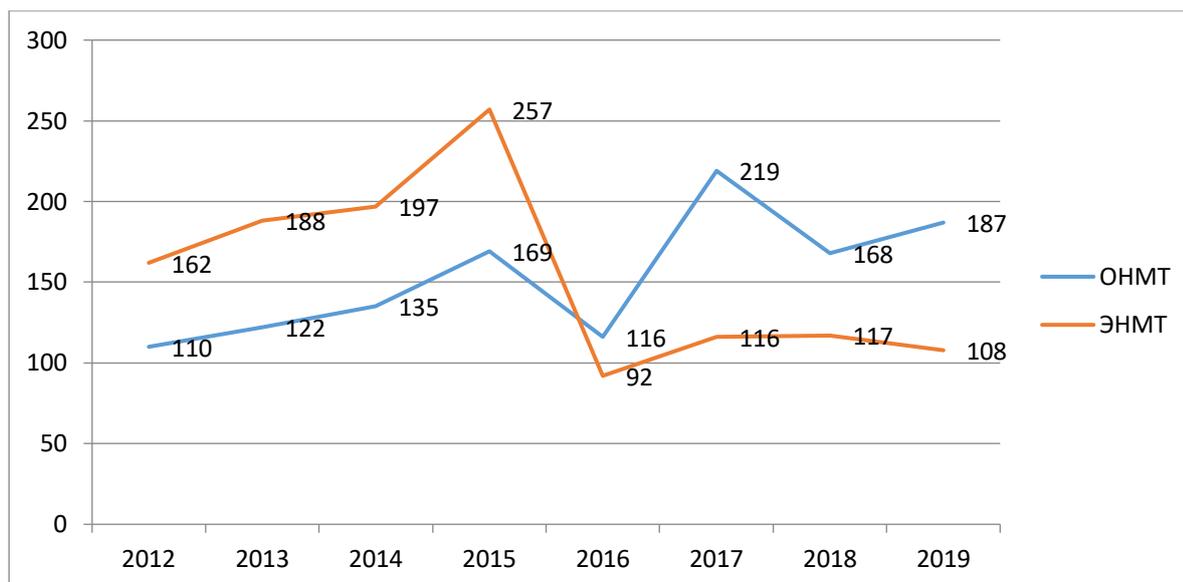


Рис.2. Количество новорожденных Пермского края с ОНМТ и ЭНМТ.

Новорожденные с ЭНМТ составляют 30-40% среди всех детей, чей вес при рождении был менее 1500гр, причем с 2016 года их количество последовательно увеличивается с 2,5 на 1000, до 4,1 на 1000 в 2019 году. Динамику количества новорожденных изучали при помощи графической прогностической модели. В результате получили уравнение вида  $y = -0,25x^2 + 1,75x + 1,05$ , с высокой аппроксимацией ( $R^2=0,9677$ ) предсказывающее снижение рождаемости новорожденных ЭНМТ до 2,5 на 1000 (рис.3). Аналогичным образом построили графическую модель динамики рождения детей ОНМТ и получили уравнение  $y = -0,5925x^2 + 4,0115x + 0,1375$ , также определяющее тенденцию к снижению числа таких детей до 3,2 на 1000.

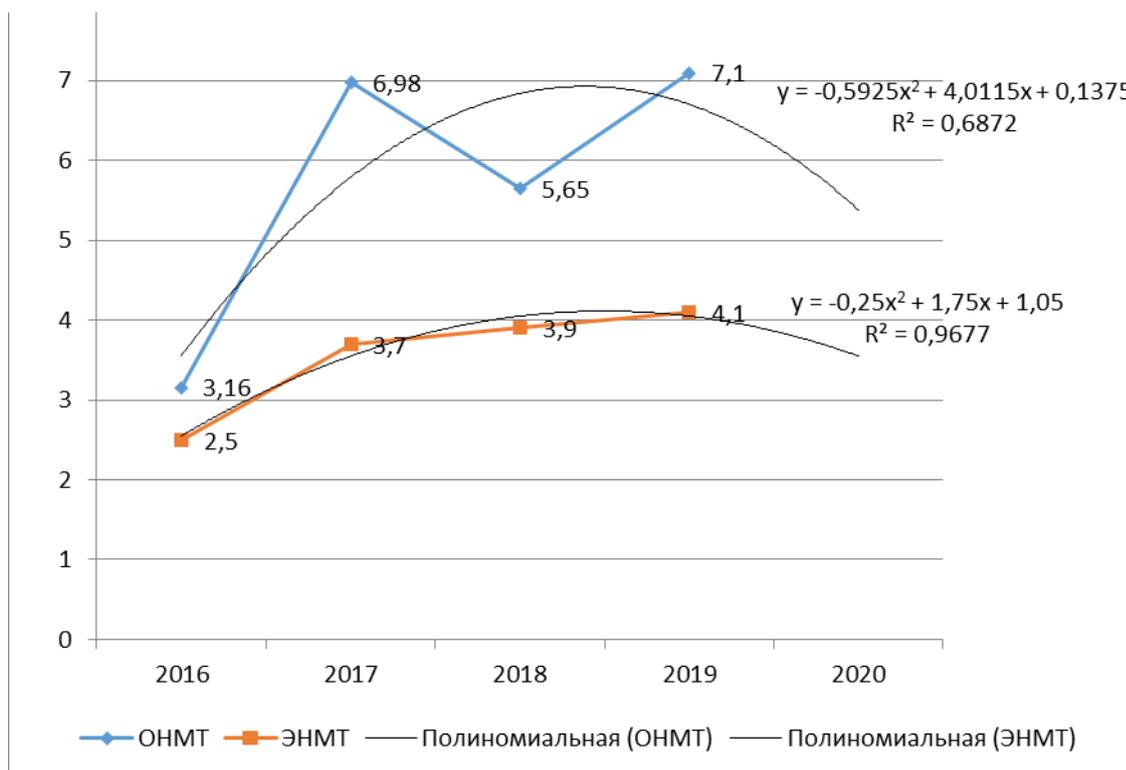


Рис.3. Прогноз рождаемости детей ОНМТ и ЭНМТ.

Смертность новорожденных ЭНМТ в 2016-2018 гг. в Пермском крае составила 0,86-1,02 на 1000 всех родившихся, ОНМТ- 0,1-0,7 или 4,5-3,8%.

Таблица 3.

Смертность новорожденных ОНМТ и ЭНМТ в Пермском крае.

Год	Численность родившихся	ЭНМТ			ОНМТ		
		Всего	Умерло	На 1000	Всего	Умерло	На 1000
2016	36654	92	36	0,98	116	4	0,1
2017	31371	116	27	0,86	219	4	0,12
2018	29735	117	29	0,97	168	5	0,168
2019	26258	108	27	1,02	187	5	0,19

Построенная прогностическая модель  $y=0,115x^2-0,46x+1,33$  с высокой аппроксимацией ( $R^2=1$ ) предсказывает сохранение этой тенденции (смертность ЭНМТ – 0,98 на 1000), для ОНМТ  $y=0,014x^2-0,022x+0,108$  смертность прогнозируется 0,1 на 1000.

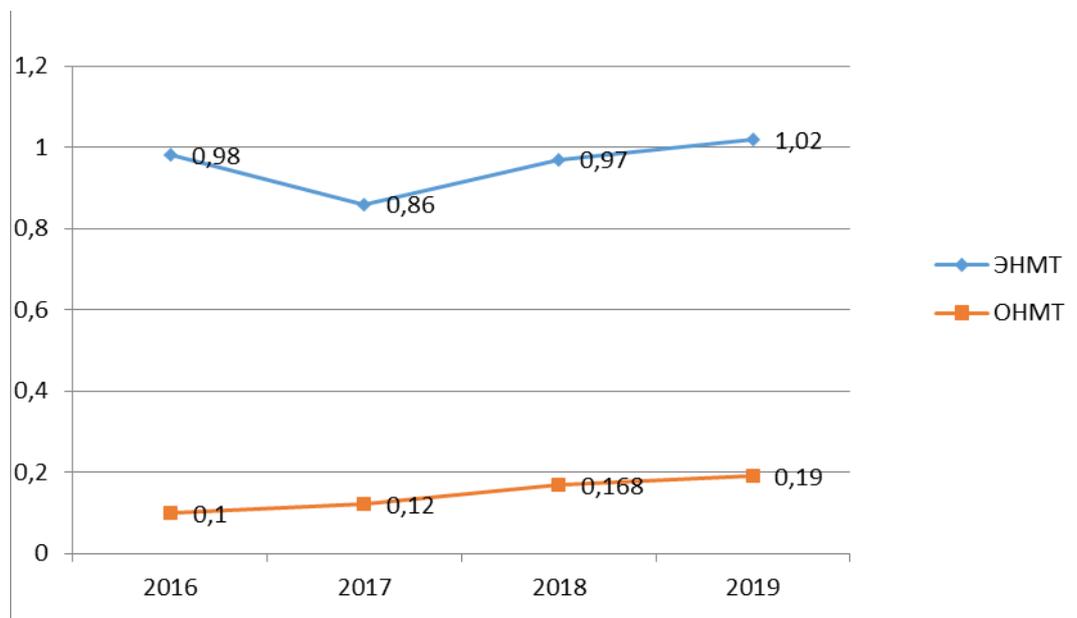


Рис.4. Смертность новорожденных ОНМТ и ЭНМТ.

Таким образом, проведенный анализ показал, что в Пермском крае частота рождения детей с ЭНМТ с 2016 по 2018 г выросла с 0,25% до 0,39%, что превышает средний показатель по стране (0,2% в 2018г). Частота рождения детей с ОНМТ в среднем составляет 0,6%, что ниже, чем в целом по стране (0,8% в 2018г). Математическое моделирование прогнозирует тенденцию к снижению этих показателей. Смертность среди недоношенных детей ОНМТ и ЭНМТ с 2016 по 2018 год снизилась в 1,2 раза, в основном за счет новорожденных ЭНМТ, но в целом продолжает превышать общероссийскую (3,86% в 2019 г против 2,4%). Математическое моделирование прогнозирует сохранение существующих тенденций.

### **3.2. Клинико-лабораторная характеристика глубоко недоношенных новорожденных с признаками ГЗФАП (основной группы).**

Основную группу исследования составили 46 детей с гемодинамически значимым ФАП (52% (24/46) мальчиков и 48% (22/46) девочек). Средний гестационный возраст в основной группе составил  $27,2 \pm 2,62$  недель. Медиана значений веса новорожденных при рождении составила 963 (Q1-Q3: 733-1200) граммов. Все новорожденные основной группы находились в зоне от 10 до 90 перцентиля.

При изучении материнского анамнеза было установлено, что средний возраст матерей основной группы составил  $30,5 \pm 5,6$  лет. Первородящими были 74% (34/46) из них и настоящей беременности предшествовали медицинские аборт в 39% (18/46) случаев. Течение беременности с угрозой невынашивания отмечено в 74% (34/46) случаев, осложненное преэклампсией в 22% (10/46) случаев. Прием медикаментов во время беременности отмечен у 65% (30/46) женщин, причем терапию дексаметазоном получали 35% (16/46). Родоразрешение кесаревым сечением произведено у 70% (32/46) женщин. Роды были осложнены многоплодной беременностью у 5 рожениц (11%).

Наличие хронических экстрагенитальных заболеваний зарегистрировано практически у всех женщин в основной группе, в том числе более двух нозологических форм одновременно у 65% (30/46). Эндокринная патология отмечена у 39% (18/46), железодефицитная анемия различной степени у 43% (20/46), заболевания мочевыводящих путей у 35% (16/46) и артериальная гипертензия в 22% (10/46) случаев (Таблица 4).

Таблица 4.

## Данные материнского анамнеза новорожденных основной группы (n=46)

Данные анамнеза	Абс.	%
Первородящие	34	74
Медицинские аборты	18	39
Угроза невынашивания	34	74
Преэклампсия	10	22
Прием медикаментов	30	65
Кесарево сечение	32	70
Многоплодная беременность	5	11
Хронические экстрагенитальные заболевания	46	100
Анемия у матери	20	43
Заболевания мочевыделительной системы	16	35
Патология эндокринной системы	18	39
Артериальная гипертензия	10	22
Два и более хронических экстрагенитальных заболеваний	30	65

Состояние всех новорождённых основной группы на момент осмотра оценивалось как тяжёлое или очень тяжёлое, в основном за счёт дыхательных нарушений (дыхательной недостаточности 2-3 степени) и неврологической симптоматики (угнетение ЦНС). В состоянии тяжёлой асфиксии (по Апгар 1-3 балла) родилось 30% (14/46) детей, в асфиксии средней степени тяжести (по Апгар 4-6 балла) – 54% (25/46). Этим новорождённым сразу после рождения, в связи с дыхательными нарушениями, проводилась ИВЛ, затем 41% (19/46) из них были переведены на респираторную поддержку триггерной ИВЛ в режиме assist/control, на неинвазивную вентиляцию легких в режимах NCPAP/duoPAP - 43% (20/46) детей. Сурфактант вводился 89% (41/46) детей из основной группы.

При объективном обследовании систолический шум выслушивался у 74% (34/46) детей. Мониторинг артериального давления у детей на 3-и сутки жизни показал, что медиана систолического давления составила 70 (Q1-Q3: 64,3-77,0) мм.рт.ст., медиана диастолического давления – 40 (Q1-Q3: 34-44) мм.рт.ст. При аускультации легких у 43% (20/46) выслушивались мелкопузырчатые влажные хрипы или крепитация в легких. При рентгенографии легких у 22% (10/46) детей определялись инфильтративные изменения легочной ткани с двух сторон, у 52% (24/46) односторонняя инфильтрация в легочной ткани, а у остальных 26% (12/46) пациентов инфильтративные изменения не визуализировались, а лишь отмечено усиление легочного рисунка (Таблица 5).

По результатам лабораторного исследования в общем анализе крови у детей основной группы тромбоциты - медиана - 175 (Q1-Q3: 143-220). Гемоглобин: среднее значение -  $155 \pm 26,4$ . Эритроциты в основной группе  $3,94 \pm 0,581$ . Лейкоциты медиана - 11,0 (Q1-Q3: 7,2-26,6). По данным биохимического анализа крови уровень СРБ выше 5 мг/л отмечался у 15% (7/46) детей.

Инотропная поддержка включала назначение кардиотонических средств (добутамина и/или допамина) при системной гипотонии в виде непрерывной инфузии (в дозах от 5 мкг/(кг/мин)), при неэффективности к лечению добавляли адреномиметик (адреналин). Дети основной группы нуждались в кардиотонической поддержке в 78% (36/46) случаев.

Таблица 5.

## Клинико-инструментальные данные детей основной группы (n=46)

Признаки	Абс.	%
Объективные данные		
Тяжелая асфиксия	14	30
Асфиксия средней тяжести	25	54
Систолический шум	34	74
Хрипы в легких	20	43
Данные инструментального обследования		
Двусторонняя инфильтрация легочной ткани	10	22
Односторонняя инфильтрация легочной ткани	24	52
Ретроградный кровоток >50% антеградного	46	100
Соотношение ЛП/Ао >1,4	46	100
Индекс RiПМА >0,8	46	100

Всем новорождённым на 3-и сутки жизни было проведено ЭхоКГ исследование. Наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего более 50% антеградного кровотока отмечено у всех новорожденных основной группы.

Диаметр артериального протока у новорождённых основной группы составил  $2,78 \pm 0,726$  мм (Рис.5).

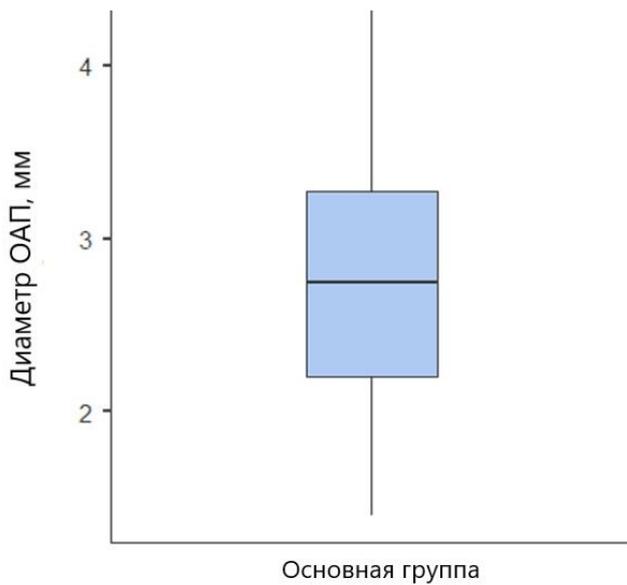


Рис.5 Диаметр артериального протока у новорождённых основной группы.

Что касается соотношения левое предсердие/аорта ЛП/Ао, то у всех детей основной группы оно было более  $\geq 1,4$ . Индекс сосудистой резистентности в передней мозговой артерии  $R_i$  ПМА в основной группе был  $\geq 0,8$  у всех детей.

Всем детям на 3-й день жизни методом иммуноферментного анализа сыворотки крови определяли концентрацию фермента NT-pro BNP. В основной группе медиана для NT-pro BNP составила 17600 (Q1-Q3: 9172-27237) пг/мл (Рис.6).

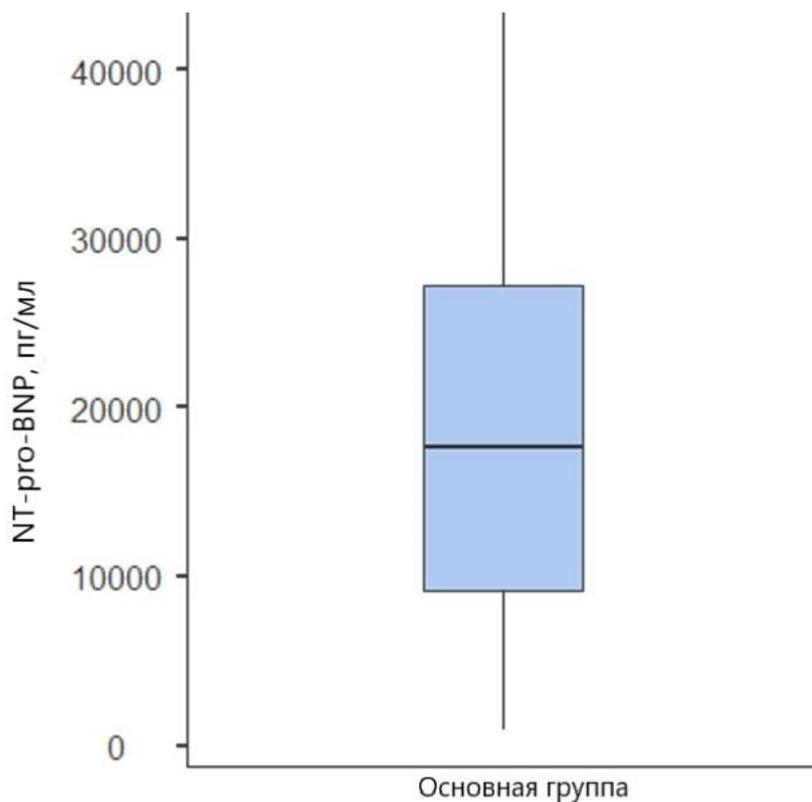


Рис.6 NT-pro BNP. у новорождённых основной группы

### **3.3. Клинико-лабораторная характеристика глубоко недоношенных новорожденных без признаков гемодинамически значимого ФАП (группа сравнения).**

Группу сравнения составили 54 недоношенных новорожденных без признаков гемодинамической значимости ФАП. В группе сравнения распределение по полу было следующим: мальчиков – 46% (29/54), девочек – 54% (25/54). У детей группы сравнения среднее значение гестационного возраста составило  $27,9 \pm 2,47$  недель, среднее значение массы тела при рождении – 1085 (Q1-Q3: 840 - 1250) граммов. Все новорожденные группы сравнения находились в зоне от 10 до 90 перцентиля.

Среднее значение для возраста матерей группы сравнения составило  $31,3 \pm 5,78$  лет. Первородящими были 41% (22/54). Установлено, что в

группе сравнения настоящей беременности предшествовали медицинские аборт в 44% (24/54) случаев. Течение беременности с угрозой невынашивания встречалось в 39% (21/54) случаев. Течение беременности осложнялось преэклампсией в 31% (14/54). Прием медикаментов во время беременности отмечен у 56% (30/54) беременных, причем терапию дексаметазоном получали 33% (18/54) женщин группы сравнения. Родоразрешение кесаревым сечением произведено у 68% (37/54). Роды были осложнены многоплодной беременностью у 6 рожениц в группе сравнения (11%) Таблица 6.

Наличие хронических экстрагенитальных заболеваний зарегистрировано практически у всех женщин в группе сравнения, в том числе более двух нозологических форм одновременно - у 59% (32/54). Эндокринная патология отмечена у 39% (21/54), железодефицитная анемия различной степени у 39% (21/54), заболевания мочевыводящих путей у 31% (17/54) и артериальная гипертензия в 22% (12/54) случаев.

В группе сравнения в состоянии тяжёлой асфиксии (по Апгар 1-3 балла) родилось 26% (14/54) новорождённых, в асфиксии средней степени тяжести (по Апгар 4-6 балла) – 44% (24/54) новорождённых. Респираторная поддержка в первые часы жизни в связи с дыхательными нарушениями проведена 26% (14/54) детей методом ИВЛ в режиме assist/control, неинвазивная вентиляция легких в режимах NCPAP/ duoPAP - 44% (24/54) детей. Сурфактант вводился 85% (46/54) новорожденным.

Таблица 6

Данные материнского анамнеза детей с ОНМТ и ЭНМТ группы сравнения (n=54)

Данные анамнеза	Абс.	%
Первородящие	22	41
Медицинские аборты	24	44
Угроза невынашивания	21	39
Преэклампсия	14	31
Прием медикаментов	30	56
Кесарево сечение	37	68
Многоплодная беременность	6	11
Хронические экстрагенитальные заболевания	54	100
Анемия у матери	21	39
Заболевания мочевыделительной системы	17	31
Эндокринная патология	21	39
Артериальная гипертензия	12	22
Более двух хронических экстрагенитальных заболеваний	32	59

При объективном обследовании систолический шум выслушивался у 31% (17/54) детей. Мониторинг артериального давления на 3-и сутки жизни показал, что медиана систолического давления у детей группы сравнения – 63 (Q1-Q3: 56,3 – 68,5) мм.рт.ст., медиана диастолического давления в группе сравнения – 34 (Q1-Q3: 30-41) мм.рт.ст. При аускультации легких у 28% (15/54) выслушивались мелкопузырчатые влажные хрипы или крепитация в легких. При рентгенографии легких у 11% (6/54) детей определялись инфильтративные изменения легочной ткани с двух сторон, у 37% (20/54) односторонняя инфильтрация в легочной ткани, а у остальных 26% (14/54) пациентов инфильтративные

изменения не визуализировались, а лишь отмечено усиление легочного рисунка.

По результатам лабораторного исследования в общем анализе крови у детей группы сравнения тромбоциты - медиана - 217 (Q1-Q3: 171-264). Гемоглобин: среднее значение  $159 \pm 25,0$ . Эритроциты  $4,01 \pm 0,577$ . Лейкоциты медиана - 11,0 (7,3-26,5). По данным биохимического анализа крови уровень СРБ выше 5 мг/л отмечался у 13% (7/54) детей (Таб.7).

Таблица 7.

Клинико-инструментальные данные детей группы сравнения (n=54)

Признаки	Абс.	%
Объективные данные		
Тяжелая асфиксия	14	26
Асфиксия средней тяжести	24	44
Систолический шум	17	31
Хрипы в легких	15	28
Инструментальные данные		
Двусторонняя инфильтрация легочной ткани	6	11
Односторонняя инфильтрация легочной ткани	20	37
Ретроградный кровоток >50% антеградного	7	13
Соотношение ЛП/Ао >1,4	1	2
Индекс RiПМА >0,8	16	30

Инотропная поддержка при системной гипотонии была необходима 39% (21/54) детей группы сравнения.

Диаметр общего артериального протока у пациентов в группе сравнения составил  $1,26 \pm 0,661$  мм (рис.7).

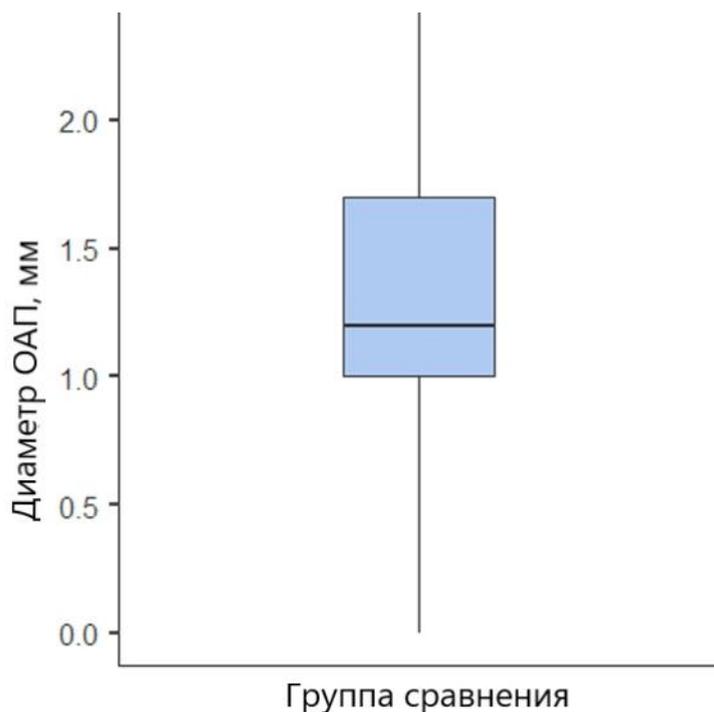


Рис. 7. Диаметр протока в группе сравнения.

В группе сравнения медиана для NT-pro BNP составила 2773 (Q1-Q3: 1532 – 3739) пг/мл (рис.8).

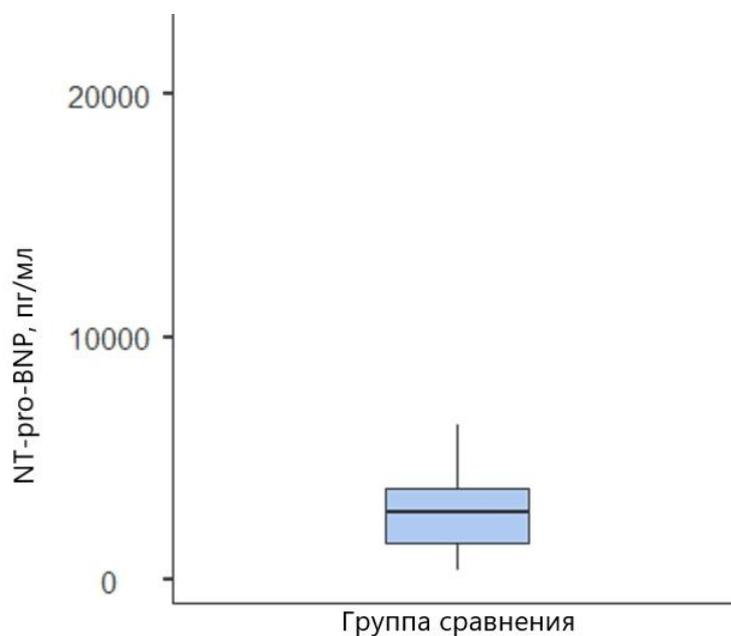


Рис. 8. NT-pro BNP у новорождённых группы сравнения.

### 3.4. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп.

Дети основной и группы сравнения были сопоставимы по полу, гестационному возрасту и массе тела при рождении. Так, в основной группе мальчиков было 52% (24/46), а в группе сравнения 46% (29/54); девочек - 48% (22/46) в основной группе и 54% (25/54) в группе сравнения ( $p=0,879$ ). Среднее значение гестационного возраста в основной группе составило  $27,2 \pm 2,62$  недель против  $27,9 \pm 2,47$  недель в группе сравнения ( $p=0,082$ ). Медиана массы тела при рождении составила 963 (Q1-Q3: 733-1200) граммов в основной группе против 1085 (Q1-Q3: 840 - 1250) граммов ( $p=0,078$ ) без достоверных различий.

Среднее значение для возраста матерей основной группы против сравнения составило  $30,5 \pm 5,59$  и  $31,3 \pm 5,78$  лет, соответственно ( $p=0,596$ ).

Достоверные различия были установлены для паритета родов: первородящими были 76,1% (35/46) матерей основной группы и 42,6% (23/54) группы сравнения,  $p=0,0001$ . Отношение OR для паритета беременности составило 4,29 (95% ДИ 1,8-10,02). Первые роды достоверно повышают риск ГЗФАП у недоношенного новорожденного в 4 раза. Таб.8.

Таблица 8.

Паритет родов, сравнение в группах.

Паритет родов	Основная группа (n=46)		Группа сравнения (n=54)		p=	ОШ (95% ДИ)
	%	Абс.	%	Абс.		
Порядок родов =1	76,1	35	42,6	23	0,001	4,29 (1,8-10,2)

Установлено, что в основной группе настоящей беременности предшествовали медицинские аборт в 39% (18/46), а в группе сравнения 44% (24/54) случаев ( $p=0,592$ ).

Течение беременности с угрозой невынашивания встречалось в основной группе в 74% (34/46) случаев и в 39% (21/54) случаев в группе

сравнения, ( $p=0,001$ ), соотношение OR составило 3,46 (95% ДИ 1,3-9,15). Таким образом, угроза невынашивания беременности достоверно повышает риск наличия у ребенка ГЗФАП в 3,46 раза.

Преэклампсия в основной группе встречалась в 22% (10/46) случаев и 31% (14/54) в группе сравнения ( $p=0,626$ ). Прием медикаментов во время беременности отмечен у 65% (30/46) женщин в основной группе и в 56% (30/54) в группе сравнения ( $p=0,326$ ), причем терапию дексаметазоном получали 35% (16/46) женщин основной группы и 33% (18/54) в группе сравнения ( $p=0,879$ ). Родоразрешение кесаревым сечением произведено у 70% (32/46) женщин из основной группы и у 68% (37/54) в группе сравнения ( $p=0,91$ ). Роды были осложнены многоплодной беременностью у 5 рожениц в основной и у 6 - в группе сравнения ( $p=0,97$ ).

Наличие хронических экстрагенитальных заболеваний зарегистрировано практически у всех женщин в обеих группах, в том числе более двух нозологических форм одновременно у 65% (30/46) в основной группе и 59% (32/54) в группе сравнения ( $p=0,54$ ). Эндокринная патология отмечена у 39% (18/46) женщин основной группы и 39% (21/54) группы сравнения ( $p=0,981$ ) Отношение шансов (OR) 1.010. Нижняя граница 95% ДИ (CI) 0.451. Верхняя граница 95% ДИ (CI) 2.262, железодефицитная анемия различной степени у 43% (20/46) женщин основной группы и 39% (21/54) группы сравнения, ( $p=0,642$ ). Отношение шансов (OR) 1.209. Нижняя граница 95% ДИ (CI) 0.543. Верхняя граница 95% ДИ (CI) 2.689 заболевания мочевыводящих путей у 35% (16/46) женщин основной группы и 31% (17/54) группы сравнения ( $p=0,727$ ). Отношение шансов (OR) 1.161. Нижняя граница 95% ДИ (CI) 0.503, Верхняя граница 95% ДИ (CI) 2.677 и артериальная гипертензия в 22% (10/46) женщин основной группы и 22% (12/54) женщин из группы сравнения. ( $p=0,954$ ) Отношение шансов (OR) 0.972. Нижняя граница 95%

ДИ (CI) 0.376. Верхняя граница 95% ДИ (CI) 2.514. Достоверных отличий по всем нозологиям в сравниваемых группах не выявлено (Таб.9).

Таблица 9.

Сравнительная клинико-инструментальная характеристика пациентов ОГ и ГС.

Признак	Основная группа (n=46)		Группа сравнения (n=54)		P	ОШ (95% ДИ)
	Абс.	%	Абс.	%		
Объективные данные						
Тяжелая асфиксия	14	30	14	26	0,617	1,25 (0,5-2,9)
Асфиксия средней тяжести	25	54	24	44	0,324	1,48 (0,67-3,28)
Систолический шум	34	74	17	31	0,001*	6,1 (2,5-14,7)
Хрипы в легких	20	43	15	28	0,101*	3,38 (1,46-7,77)
Инструментальные данные						
Двусторонняя инфильтрация легочной ткани	10	22	6	11	0,149	2,2 (0,73-6,67)
Односторонняя инфильтрация легочной ткани	24	52	20	37	0,129	1,85 (0,83-4,12)
Ретроградный кровоток >50% антеградного	46	100	7	13	0,001*	
Соотношение ЛП/Ао >1,4	46	100	1	2	0,001*	
Индекс RiПМА >0,8	46	100	16	30	0,001*	

По данным ЭХОКГ получены достоверные отличия в группах по основным и дополнительным критериям ГЗФАП (Рис 9,10).

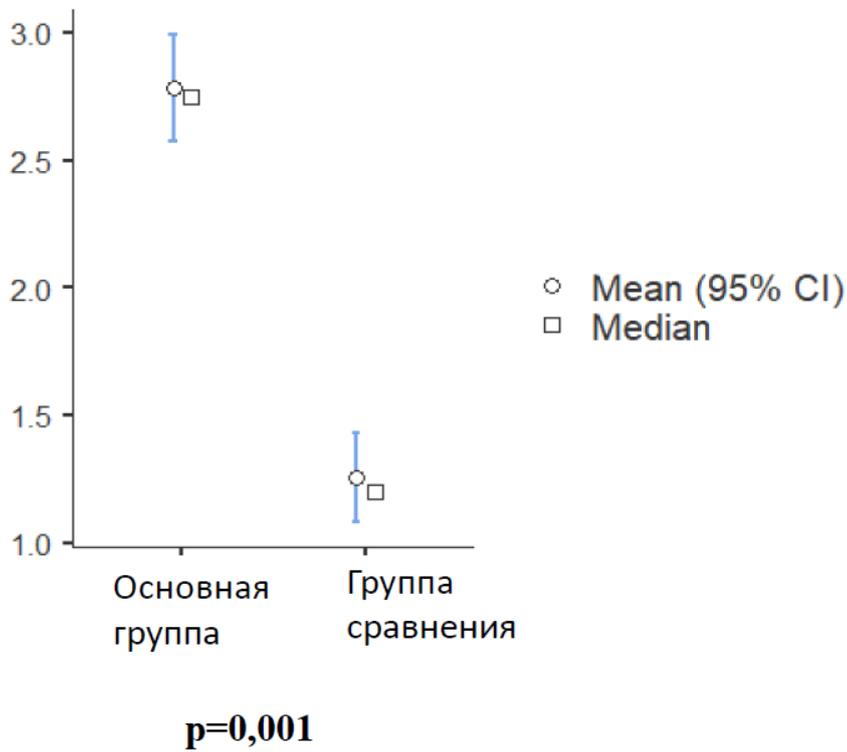


Рис.9. Диаметр ФАП (мм)

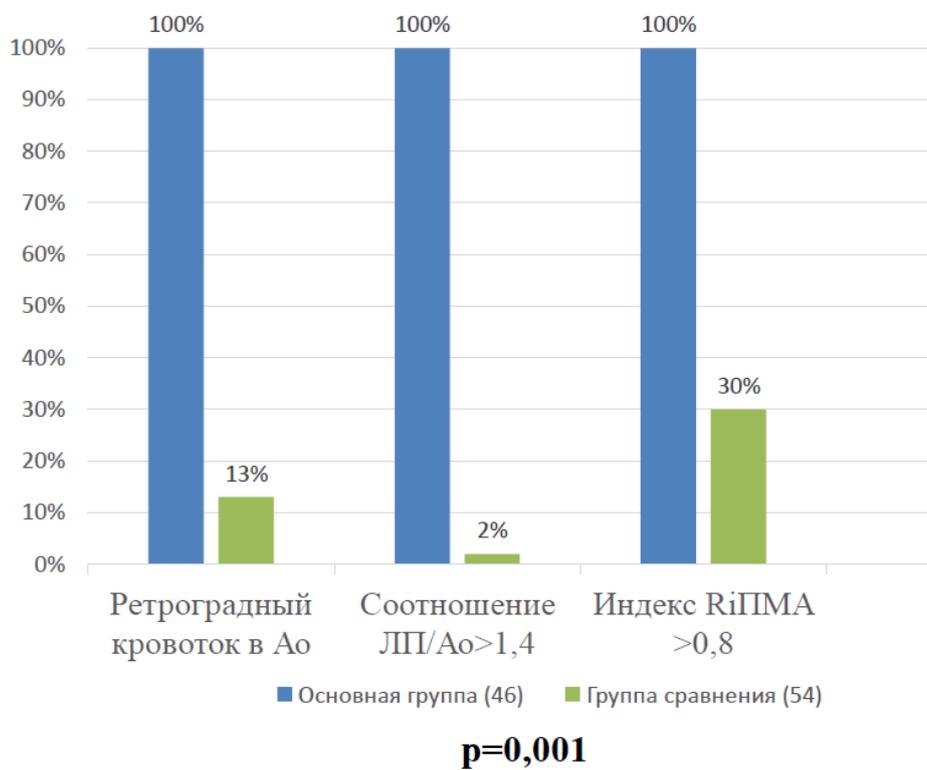


Рис.10.ЭХОКГ Критерии значимости ФАП

Сравнительный анализ показателей периферической крови и стандартных биохимических маркеров не выявил достоверных различий в исследуемых группах за исключением уровня тромбоцитов - медиана в ОГ - 175 (Q1-Q3: 143-220), медиана в ГС - 217 (Q1-Q3: 171-264). При сравнительном анализе есть достоверная разница отличий между количеством тромбоцитов в ОГ и ГС ( $p=0,012$ ). Гемоглобин: Ср значение в ОГ -  $155\pm 26,4$ , в ГС  $159\pm 25,0$ , достоверных отличий нет,  $p=0,386$  (критерий Стьюдента). Эритроциты в ОГ  $3,94 \pm 0,581$ , в ГС  $4,01 \pm 0,577$ , достоверных отличий нет  $p=0,30$  (критерий Стьюдента). Лейкоциты в ОГ медиана - 11,0 (Q1-Q3: 7,2-26,6), в ГС - 11,0 (7,3-26,5). Достоверных отличий нет  $p=0,9$  (критерий Манна-Уитни), чем в группе сравнения: 52% (24/46), против 30% (16/54) ( $p=0,022$ ) (Рис.11).

По тяжести состояния при рождении достоверных отличий в сравниваемых группах не было. При объективном обследовании на третьи сутки в основной группе у новорожденных чаще выслушивался систолический шум - в 74 % (34/46) против 31% (17/54) ( $p=0,001$ ).

Имелись достоверные различия в показателях функционирования сердечно-сосудистой системы: медиана систолического давления у пациентов основной группы составила 70 (Q1-Q3: 64,3-77,0) мм.рт.ст., а у пациентов группы сравнения - 63 (Q1-Q3: 56,3 – 68,5) мм.рт.ст. ( $p=0,001$ ) (Таб.10).

Таблица 10.

Сравнение систолического артериального давления в исследуемых группах.

	Основная группа (n=46)		Группа сравнения (n=54)		p=
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
САД, мм.рт.ст.	70	64,3-77,0	63	56,3 – 68,5	0,001

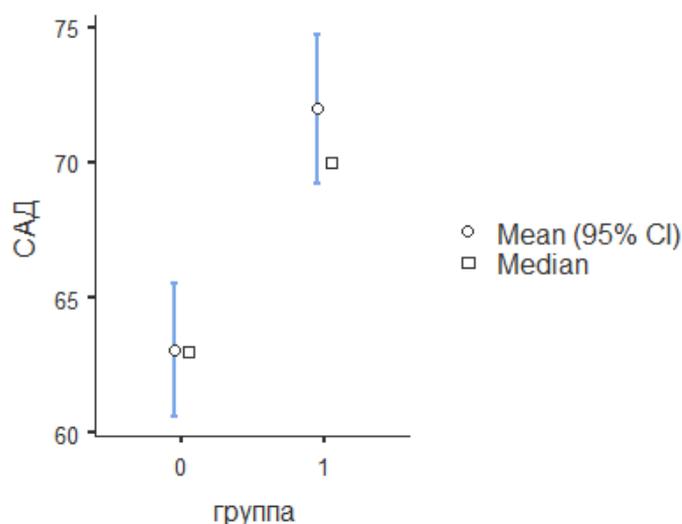


Рис 11. Сравнение систолического артериального давления в зависимости от наличия ФАП.

Медиана диастолического артериального давления в основной группе 40 (Q1-Q3: 34-44) мм.рт.ст. и 34 (Q1-Q3: 30-41) мм.рт.ст. в группе сравнения (p=0,017).

Таблица. 11.

Сравнение диастолического артериального давления в исследуемых группах.

	Основная группа (n=46)		Группа сравнения (n=54)		p=
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
ДАД, мм.рт.ст.	40	34-44	34	30-41	0,017

В основной группе достоверно выше частота применения кардиотонической поддержки. Это нашло отражение в значениях артериального давления.

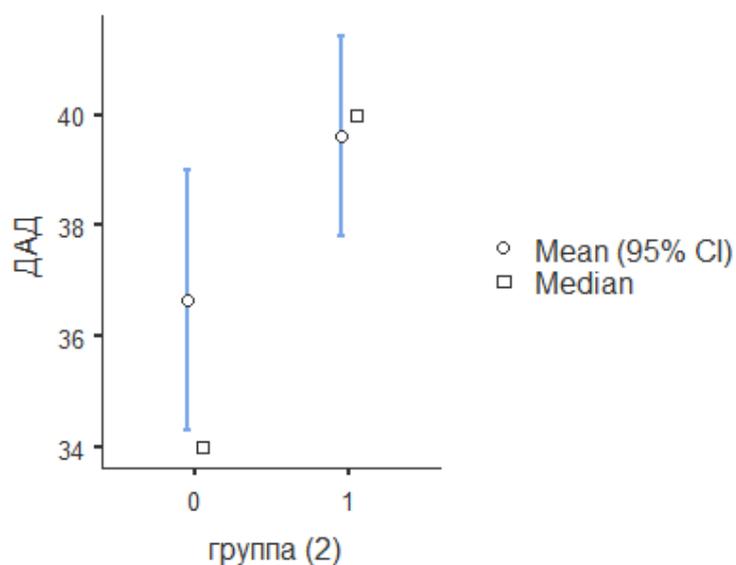


Рис. 12. Сравнение диастолического артериального давления в зависимости от ФАП

При изучении значений биохимического маркера NT-pro BNP, установлены достоверные отличия в исследуемых группах: 17600 (Q1-Q3: 9172-27237) пг/мл в основной группе против 2773 (Q1-Q3: 1532 – 3739) пг/мл в группе сравнения ( $p=0,001$ ).

Табл. 12. Сравнение NT-pro BNP в исследуемых группах.

	Основная группа (n=46)		Группа сравнения (n=54)		p=
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
NT-pro BNP, пг/мл	17600	9172-27237	2773	1532 – 3739	0,001

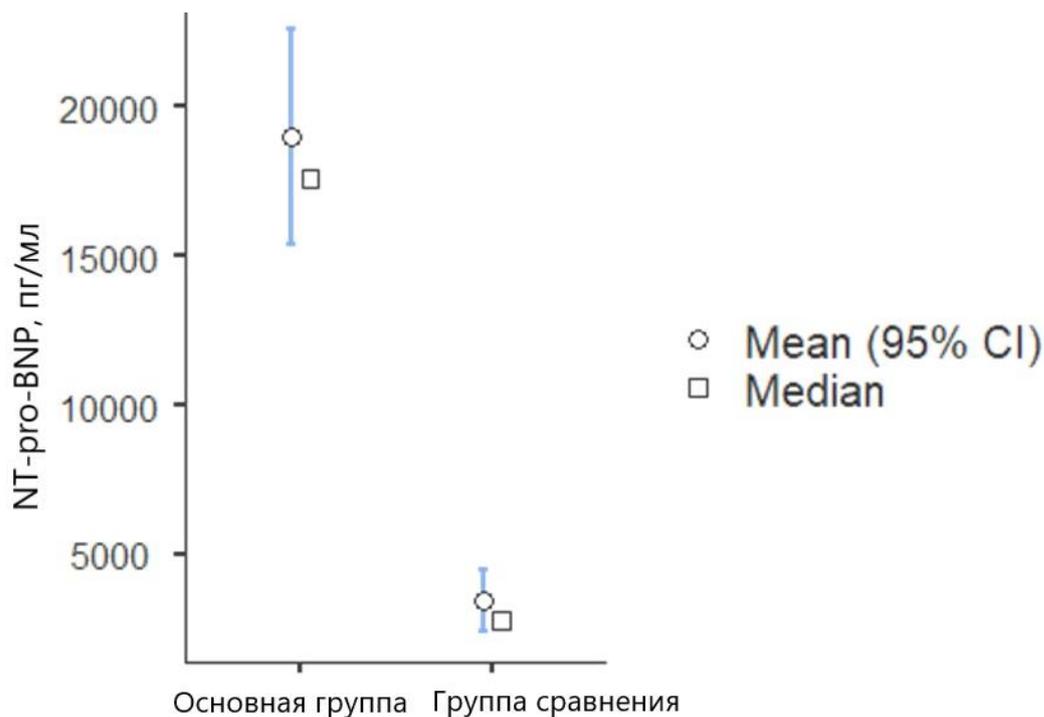


Рис. 13. Уровень NT-про BNP в группах

В основной группе и группе сравнения достоверные отличия в лечебных мероприятиях касались лишь частоты использования инотропной поддержки новорожденных: 78% (36/46) детей в основной группе против 39% (21/54) детей группы сравнения ( $p=0,001$ ).

Таблица.13.

Аппаратная и медикаментозная терапия глубоко недоношенных новорожденных сравниваемых групп.

Лечебные мероприятия	Основная группа (n=46)		Группа сравнения (n=54)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
ИВЛ в режиме assist-control	19	41	14	26	0,104
НСРАР/duoРАР	20	43	24	44	0,923
Введение сурфактанта	41	89	46	85	0,559
Кардиотоническая поддержка	36	78	21	39	0,001
Антибактериальная терапия	46	100	54	100	1

Проведенный анализ коррелятивных связей позволил установить взаимосвязи между изучаемыми клинико-лабораторными и инструментальными данными. Так, между значениями NT-pro-BNP и показателями эхокардиографического исследования, по которым определяли гемодинамическую значимость ФАП установлена прямая корреляционная связь средней силы: для диаметра ОАП  $r=0,52$ ,  $p=0,05$ , (95% ДИ 0,31-0,68), для ретроградного кровотока в постдуктальной аорте  $r=0,51$ ,  $p=0,05$ , (95% ДИ 0,26-0,66), для соотношения левое предсердие/аорта ЛП/Ао  $r=0,51$ ,  $p=0,05$  (95% ДИ 0,34-0,70). Наличие прямой корреляционной связи между значениями биохимического маркера и результатами эхокардиографического исследования дает основание для дальнейшего анализа и установления возможных предиктивных связей.

Корреляционный анализ показал отсутствие зависимости уровня NT-pro-BNP от гестационного возраста (коэффициент Спирмена -0,09;  $p=0,343$ ) и массы тела (коэффициент Спирмена -0,10,  $p=0,316$ ). Этот факт позволяет интерпретировать уровень NT-pro-BNP у недоношенных детей любого гестационного срока и массы тела.

Таблица.14.

## Матрица корреляции.

		группа	диаметр ОАП	БНП	Тр	Апгар 10	ЛП к корню аорты	ретроградо ток, %	Инотропы	Угроза невынашивания
диаметр ОАП	r	0.778	—							
	p	<.001	—							
БНП	r	0.683	<b>0.598</b>	—						
	p	<.001	<.001	—						
Тр	r	-0.254	-0.147	-0.299	—					
	p	0.011	0.145	0.003	—					
Апгар 10	r	-0.222	-0.177	-0.143	0.042	—				
	p	0.026	0.079	0.156	0.677	—				
ЛП к корню аорты (LA/Ao)	r	0.720	0.716	<b>0.516</b>	-0.225	-0.338	—			
	p	<.001	<.001	<.001	0.026	<.001	—			
ретроградный кровоток, %	r	0.700	0.755	<b>0.513</b>	-0.237	-0.272	0.744	—		
	p	<.001	<.001	<.001	0.018	0.006	<.001	—		
Инотропы	r	0.221	0.255	0.205	0.023	-0.317	0.389	0.312	—	
	p	0.027	0.011	0.041	0.818	0.001	<.001	0.002	—	
Угроза невынашивания	r	<b>0.205</b>	0.139	0.023	0.071	-0.037	0.174	0.184	-0.003	—
	p	0.042	0.170	0.818	0.484	0.713	0.088	0.069	0.977	—
Паритет родов	r	<b>-0.350</b>	-0.300	-0.169	0.115	0.103	-0.277	-0.288	-0.149	-0.194
	p	<.001	0.002	0.093	0.255	0.308	0.006	0.004	0.138	0.055

### 3.5. Резюме 3 главы.

Таким образом, в Пермском Крае частота рождения детей с ЭНМТ превышает средний показатель по стране: 0,39% против 0,2% в 2018г, что определяет актуальность данной проблемы. Частота рождения детей с ОНМТ в среднем составляет 0,6%, что ниже, чем в целом по стране (0,8% в 2018г). Установленный при помощи математического моделирования прогноз определил тенденцию к снижению этих показателей. Также определен прогноз для летальности этой группы детей, определивший сохранение высоких значений, в 1,6 раза превышающих общероссийские показатели.

В результате проведенного сравнительного исследования клинико-лабораторных особенностей новорожденных детей с различной степенью значимости ФАП установлено, что по полу, гестационному возрасту, массе тела при рождении, степени дыхательных расстройств, состоянию внутренних органов группы были сопоставимы. Достоверные различия были установлены по паритету родов, угрозе невынашивания беременности: статистически чаще ГЗФАП взаимосвязан с угрозой невынашивания у первородящих женщин, независимо от возраста. Угроза невынашивания беременности достоверно повышает шансы рождения ребенка с ГЗФАП в 3,46 раза, при первых родах шанс рождения ребенка с ГЗФАП повышается в 4,3 раза. Сравнительный анализ показателей периферической крови и стандартных биохимических маркеров не выявил достоверных различий в исследуемых группах, за исключением уровня тромбоцитов - медиана в основной группе - 175 (Q1-Q3: 143-220), медиана в группе сравнения - 217 (Q1-Q3: 171-264), достоверное отличие ( $p=0,012$ ). Максимальные различия касались показателей функционирования сердечно-сосудистой системы. Так у пациентов основной группы при аускультации достоверно чаще выслушивался систолический шум, были

достоверно выше показатели систолического и диастолического давления, чаще требовалось назначение инотропной поддержки.

Таким образом, достоверно более высокие значения NT-pro BNP определяются у детей с гемодинамически значимым ФАП. Гипотеза о том, что биомаркер NT-pro BNP может маркировать состояния, ассоциированные с гемодинамически значимым ФАП, в нашем исследовании подтвердилась.

## **Глава 4. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ РОЛИ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В-ТИПА В ЛЕЧЕБНО- ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТАКТИКЕ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Проведенное нами исследование подтверждает наличие многофакторного влияния на вероятность рождения недоношенного ребенка с функционирующим ОАП. С целью выполнения анализа выявленных факторов и для решения третьей задачи исследования мы применили в своей работе методы многофакторного анализа данных, таких как дискриминантный, регрессионный и факторный анализ. Каждый из применяемых методов позволял решить конкретную часть поставленной задачи, а примененные в совокупности – решить задачу полностью.

### *4.1. Факторный анализ клинико-лабораторных результатов исследования.*

Для проведения факторного анализа использовали результаты, полученные при проведении исследования в основной группе (46 человек) и в группе сравнения (54 человека). В результате статистической обработки при помощи метода анализа главных компонент, были отобраны три ведущих фактора, характеристики которых представлены в таблице 16.

Вклад каждого фактора в суммарную дисперсию показателей здоровья пациентов был различным – от 33,3% для первого фактора, до 18,9% для третьего в порядке убывания. Общий накопленный вклад трех факторов в суммарную дисперсию составил 74,2%. Таким образом, полученные факторы объясняют 74% всех полученных результатов, и вполне могут быть применены для обоснования полученных выводов.

Таблица.15

## Характеристика главных факторов

Фактор	Собственное значение	Удельный вклад каждого фактора, %	Суммарный, %
1	2,3	33,3	33,3
2	1,5	21,9	55,2
3	1,3	18,9	74,2

Результат факторного анализа представили в виде матрицы (таблицы №16), в которой каждой из исследуемых переменных указали факторную нагрузку (вес переменной), которая позволяет оценить корреляцию с отобранными факторами. Наибольшие значения факторной нагрузки переменных выделены жирным шрифтом.

Таблица 16.

## Факторная нагрузка исследуемых переменных.

Переменные	Факторы		
	1	2	3
Срок гестации (нед)	<b>0,932</b>	-0,020	-0,042
Масса (гр)	<b>0,918</b>	0,031	0,055
Оценка по Апгар на 10 мин (балл)	<b>0,783</b>	-0,053	0,160
Возраст матери (лет)	0,003	<b>0,889</b>	0,120
Порядок беременности (первая/не первая)	-0,038	<b>0,860</b>	-0,220
NT-про BNP (пг/мл)	0,063	-0,021	<b>0,810</b>
Диаметр артер протока (мм)	0,056	-0,047	<b>0,760</b>

Таким образом, из первичного набора данных, в котором учитывались исходно 40 изучаемых переменных, при помощи факторного анализа удалось сократить их число в 5,7 раз. В окончательный анализ были включены следующие 7 переменных: срок гестации, масса при

рождении, оценка по шкале Апгар на 10 минуте жизни, возраст матери, порядок беременности (первая/не первая), значение биохимического маркера NT-pro BNP, измеренное методом ИФА, и диаметр артериального протока, установленный по результатам ЭХОКГ. При анализе вышеприведенной таблицы, установлено, что первому фактору соответствовали самые высокие значения факторной нагрузки для следующих переменных: срок гестации (0,932), масса при рождении (0,918), оценка по Апгар (0,783). Таким образом, учитывая клиническое значение переменных, мы дали название этому фактору – «фактор зрелости к рождению». Особенностью факторного анализа является то, что полученные результаты интерпретируются исследователем самостоятельно, и каждый полученный фактор должен нести смысловую нагрузку, которая выражается возможностью его вербального объяснения, то есть каждый полученный фактор может получить осмысленное название. Именно возможность подобного вербального объяснения факторов свидетельствует о результативности проведенного факторного анализа.

Среди переменных, составляющих второй фактор, наиболее высокие факторные нагрузки были определены для следующих переменных: возраст матери и порядок беременности. Переменная «порядок беременности» при проведении факторного анализа определялась как количественная порядковая переменная, возраст отображали в годах (целые значения). Данному фактору мы дали рабочее название – «материнский».

При анализе факторных нагрузок, составляющих третий фактор, наибольшие значения были определены у таких переменных как: NT-pro BNP -0,810 и диаметр артериального протока – 0,760. Данный фактор был интерпретирован нами как *«фактор гемодинамической значимости ОАП у новорожденных»*. Учитывая тот факт, что в доступной литературе нам не

встречалось научное обоснование данного фактора, можно считать его *новым*, полученным в данном исследовании.

Статистические характеристики проведенного факторного анализа обосновывают его адекватность и применимость к исследуемой выборке: мера адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина 0,544, уровень значимости, оцененный при помощи критерия сферичности Бартлетта, составил  $p < 0,001$ .

Таким образом, в результате проведенного факторного анализа удалось установить 3 научно обоснованных фактора, обуславливающих рождение ребенка с функционирующим артериальным протоком. Наибольшее значение, объясняющее треть всех случаев (33,3%) имеет «фактор зрелости к рождению», учитывающий гестационный срок, массу при рождении и оценку по шкале Апгар на 10 минуте жизни. Данный фактор, сочетаясь с «материнским», учитывающим возраст матери и порядок беременности объясняет уже 55,2% всех случаев. И, наконец, добавление третьего фактора, названного нами фактором гемодинамической значимости, учитывающим значения натрийуретического пептида и диаметра артериального протока, измеренные на 3 день жизни, дает возможность предположить ГЗФАП в 74,2% случаев, что является клинически полезным и применимым.

#### *4.2. Классификационная модель значимости функционирующего артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных по совокупности клиничко-лабораторных признаков.*

Для решения третьей задачи исследования использовали метод дискриминантного анализа, с помощью которого решались задачи выделения дифференциальных диагностических признаков из

совокупности всех имеющихся данных, а также определяли формальное правило отнесения пациента к конкретной диагностической группе.

В анализ были включены данные результатов обследования 100 детей: *основная* группа с гемодинамически значимым ФАП– 46 человек, и группа *сравнения* с гемодинамически не значимым ФАП –54 человека, в соответствии с критериями включения/исключения изложенными в главе 2. При проведении анализа использовали пошаговый отбор признаков на обучающей выборке с получением решающих правил в виде линейных классификационных и канонических дискриминантных функций. Качество полученных правил оценивали путем сопоставления результатов классификации с исходными данными в обучающей матрице.

В окончательный вариант анализа вошли 5 переменных, полученных в результате корреляционного анализа, коэффициент корреляции для включения в анализ выбрали  $r \geq |0,2|$ , таблица № 17.

Таблица № 17

#### Характеристика переменных для дискриминантного анализа

Номер	Признак	Коэффициент корреляции, r	p
1	NT-pro-BNP	0,683	0,001
2	Оценка по шкале Апгар через 10 минут	-0,222	0,026
3	Наличие инфильтрации в легких (Rg)	-0,289	0,004
4	Угроза невынашивания беременности	0,205	0,042
5	Паритет родов (первичные/не первичные)	-0,350	0,001

Пять полученных переменных (классификационных признаков) позволили задать каноническую дискриминантную функцию, нормированные коэффициенты которой приведены таблица №18.

Таблица № 18.

Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции для исследуемых групп.

	Признак	Коэффициент функции
1.	NT-pro-BNP	2,485
4.	Угроза невынашивания беременности	0,651
5.	Паритет родов (первичные/не первичные)	-0,294
7.	Константа	-9,191

Значение нормированного коэффициента, представленное в таблице 19, отображает вклад каждого признака в результат классификации. Каноническая корреляция, описывающая меру связи между дискриминирующей функцией и группами наблюдений, для функции составила 0,74. Дискриминантная функция объясняла 100,0% дисперсии исходных переменных. При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента  $\lambda$  Уилкса были установлены статистически значимые различия ( $\lambda=0,492$ ,  $p=0,001$ ).

В результате дискриминантного анализа было установлено, что наибольший вклад в результаты классификации вносит такой диагностический критерий, как угроза невынашивания беременности, который, вероятно, можно принять в качестве основного, позволяющего дифференцировать группы глубоко недоношенных новорожденных по степени риска ГЗФАП.

Таким образом, в результате дискриминантного анализа была получена следующая классифицирующая модель, выраженная формулой:

$$D = -9,191 + 0,651 * X_{\text{угрн}} - 0,294 * X_{\text{парит.р}} + 2,485 * X_{\text{BNP}}$$

где D – дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия ГЗ ФАП у глубоко недоношенных новорожденных  $X_i$  -

дискриминантные переменные:  $X_{угрн}$  - наличие в анамнезе сведений об угрозе невынашивания беременности (нет -0/да - 1),  $X_{парит.р}$  – паритет родов (первичные – 1/нет -0),  $X_{BNP}$  - значение  $\lg$  NT-pro-BNP. Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на две группы, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, которые составили в группе гемодинамически значимого ФАП 1,172, в группе гемодинамически не значимого ФАП - 1,017. Соответственно, вычисленная (полусумма значений центроидов) константа дискриминации равна  $D = 0,155/2 = 0,077$ .

Таким образом, принадлежность пациентов к группе высокой или низкой вероятности ГЗФАП будет определяться исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции (1): при значении которой более 0,077 пациент относился к группе высокой вероятности ГЗФАП, при значении менее 0,077 – относился к группе низкой вероятности.

Для оценки полученной математической модели, основанной на дискриминантной функции, рассчитывали показатели ее специфичности и чувствительности. Диагностическую эффективность модели определяли в виде доли верно предсказанных величин из общего числа наблюдений. Таким образом, чувствительность модели составила  $Se = 87,6\%$ , специфичность  $Sr = 84,9\%$ .

По завершении анализа была проведена перекрестная проверка наблюдений. Установлено, что чувствительность не изменила свое значение, что говорит об устойчивости всей модели. В результате 82,8% всех наблюдений были классифицированы верно. Отношение шансов для данной модели составляет  $ОШ = 58,2$  (95%ДИ 12,4-273,2), что определяет приемлемую статистическую значимость данной модели для диагностического скрининга.

Для уточнения разделяющего «порогового» значения третьего компонента, составляющего уравнение дискриминантной функции - значения натрийуретического пептида, был применен метод регрессионного анализа.

#### 4.3. Построение классификатора вероятности гемодинамической значимости.

В ходе выполнения регрессионного анализа осуществляли прогнозирование вероятности наличия у ребенка гемодинамически значимого ФАП по имеющимся данным. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимая переменная (NT-pro BNP) - количественная. Одновременно с прогнозированием решали и задачу классификации обследуемых детей по значению биомаркера NT-pro BNP на две группы: с гемодинамически значимым/не значимым ФАП. Применяли логистическую регрессию. В качестве входного значения (предиктора) использовали значение NT-pro BNP, определенное на 3 день жизни пациента.

**Таблица 19. Переменные уравнения логистической регрессии по результатам регрессионного анализа**

Фактор	Коэфф. В	-2LL	R <sup>2</sup>	$\chi^2$	Ст. ошибка	Коэфф. Вальда	Значимость	Отношение шансов (exp.В)	95%ДИ для отн. шансо	
									Мин.	Макс.
NT-pro-BNP	0,27	72,9	0,44	57,9	0,06	17,04	0,000	1,31	1,15	1,5
Константа	-2,32									

В результате проведенного регрессионного анализа получили линейное уравнение регрессии:

$$y = -16,3 + 4,28x,$$

где  $x$ —значение  $\lg$  NT-pro-BNP.

Таким образом, подставляя любое значение биомаркера в уравнение

$$p = \frac{(e^{-16,3+4,28X})}{(1+e^{-16,3+4,28X})} \times 100\%,$$

получаем значение вероятности гемодинамической значимости ФАП. Если рассчитанное значение вероятности «р» равно или больше 0,5, то данного больного следует отнести в группу больных, у которых ГЗФАП высоковероятен. Статистическая значимость модели вполне достаточна ( $p=0,001$ ).

На обучающей (тестовой) выборке провели классификацию, используя полученное уравнение. Оценили классификационную способность модели: чувствительность ( $Se$ ), выражающая долю пациентов с ГЗФАП, точно определенных математической моделью равна:  $Se=37/46=0,80$  (80,0%), ДИ(0,66;0,89), специфичность ( $Sp$ ), выражающая долю пациентов без ГЗФАП, точно определенных моделью, равна:  $Sp=52/54=0,96$  (96,0%), ДИ (0,87;0,98). (табл,20).

Таблица.20.

Классификационная таблица обучающей информации по модели

Результат тестирования	основная группа (ФАП значим)	группа сравнения (ФАП не значим)	Итого
Положительный	37(ист положит)	2(ложноположит)	39
Отрицательный	9(ложноотриц)	52(истинноотриц)	61
Итого	46	54	100

Для того чтобы определить, с какой вероятностью пациент имеет/не гемодинамически значимый ФАП, рассчитали прогностичность положительного результата теста (PPV, positive predictive value), определяемую как отношение доли пациентов с истинно положительным значением к общей доле положительных результатов,

$$PPV = 37/39 = 0,94 = 94,0\%, \text{ (ДИ}(0,83;0,98)\text{)}.$$

Прогностичность отрицательного результата теста NPV (negative Predictive value), определяемая как вероятность отсутствия ГЗ ФАП, рассчитывается как отношение доли пациентов с истинно-отрицательным значением к общему числу отрицательных результатов,

$$NPV = 52/61 = 0,85 = 85,0\%, \text{ (ДИ}(0,73;0,92)\text{)}.$$

Для того чтобы определить, насколько велика вероятность обнаружить больного с ГЗФАП при помощи математического моделирования, рассчитывали отношение правдоподобия (LR, like lihood ratio).

Отношение правдоподобия для положительного

$$\text{результата(LR(+)): } LR(+) = Se / (1 - Sp) ,$$

для отрицательного результата LR(-) :  $LR(-) = (1 - Se) / Sp$ .

Рассчитали отношение правдоподобия LR для положительного и отрицательного результатов:

$$LR(+) = 20,0$$

$$LR(-) = 0,2.$$

Полученное нами значение  $LR(+)=20$  означает, что в тестовой выборке при применении полученной нами математической модели положительный результат, по-видимому, встречается в 20 раз чаще при наличии ГЗФАП, чем при его отсутствии, что подтверждает достаточность для практического применения.

Для значений NT-pro BNP, полученных у детей обеих сравниваемых групп, определили прогностические характеристики, а также специфичность и чувствительность.

Таблица. 21.

Результаты решения прогностической задачи с помощью математической модели

Точка отсечения (Cutpoint) значений 0,001×NT-pro-BNP	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Прогностичность положительного результата, PPV (%)	Прогностичность отрицательного результата, NPV (%)	Индекс Юдена	AUC
0	100	0	46	NaN	0,0000	0,899
1	100	3,7	46,94	100	0,0370	0,899
2	95,65	24,07	51,76	86,67	0,1973	0,899
3	91,3	44,44	58,33	85,71	0,3575	0,899
4	89,13	66,67	69,49	87,8	0,5580	0,899
5	86,96	79,63	78,43	87,76	0,6659	0,899
6	<b>84,78</b>	<b>85,19</b>	82,98	86,79	0,6997	0,899
<b>7</b>	<b>84,78</b>	<b>94,44</b>	<b>92,86</b>	<b>87,93</b>	<b>0,7923</b>	<b>0,899</b>
9	80,43	96,3	94,87	85,25	0,7673	0,899
11	69,57	96,3	94,12	78,79	0,6586	0,899
12	65,22	96,3	93,75	76,47	0,6151	0,899
15	56,52	98,15	96,3	72,6	0,5467	0,899
17	52,17	98,15	96	70,67	0,5032	0,899
18	50	98,15	95,83	69,74	0,4815	0,899
19	47,83	98,15	95,65	68,83	0,4597	0,899
20	45,65	98,15	95,45	67,95	0,4380	0,899
21	43,48	98,15	95,24	67,09	0,4163	0,899
22	41,3	98,15	95	66,25	0,3945	0,899
23	39,13	98,15	94,74	65,43	0,3728	0,899
24	36,96	98,15	94,44	64,63	0,3510	0,899
25	32,61	98,15	93,75	63,1	0,3076	0,899
26	30,43	98,15	93,33	62,35	0,2858	0,899
27	28,26	98,15	92,86	61,63	0,2641	0,899
29	23,91	100	100	60,67	0,2391	0,899
31	21,74	100	100	60	0,2174	0,899
35	19,57	100	100	59,34	0,1957	0,899
39	10,87	100	100	56,84	0,1087	0,899
40	6,52	100	100	55,67	0,0652	0,899
43	4,35	100	100	55,1	0,0435	0,899
44	2,17	100	100	54,55	0,0217	0,899

Далее решали задачу нахождения оптимального «отсекающего» (cut point) значения биохимического маркера NT-pro-BNP, с помощью которого можно было бы делить пациентов на две группы. Были определены две стратегии выбора cut point: примерного равенства специфичности и чувствительности,  $Se \approx Sp$ , и максимального значения специфичности  $Sp > Se$ .

Таким образом, при примерно равных максимальных значениях  $Sp$  (84,7%) и  $Se$  (85,2%), порог отсечения составил  $0,01 \times \text{NT-pro-BNP} = 6$ , или 6000 пг/мл. Но, учитывая, что максимально специфический тест определяет только истинно больных пациентов, за основную стратегию приняли максимальную специфичность (94,4%), при которой  $0,01 \times \text{NT-pro-BNP} = 7$ , или 7000 пг/мл, при значении  $Se = 84,7\%$ . При этом значении индекс Юдена был также максимален и составил 0,79, что видно из вышеприведенной таблицы. Пороговое значение необходимо для того, чтобы применять полученную модель (уравнение регрессии) на практике, а именно относить новые примеры к одному из двух классов.

Для оценки диагностической значимости признаков при прогнозировании вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применяли метод анализа ROC-кривых,



гемодинамически значимого ФАП. Данное диагностическое правило рекомендуется для возраста ребенка равного 3 дню жизни.

### **Клинические примеры.**

**Пример №1:** Пациент Т. Возраст матери 26 лет.

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы невынашивания, резус отрицательная кровь без титра антител, ИМВП в 17 недель, вагинит, миопия 1 ст. В сроке 29 нед диагностирована тяжелая преэклампсия. Курс дексаметазона проведен не полностью - 6 мг (22:00-13.10.18г).

Роды 1, преждевременные в сроке 29 нед оперативные. Пол: мужской. Оценка по шкале Апгар — 3 /4 /5 б. Масса - 1070 г, длина - 36 см, о.г.- 27 см, о.гр. - 20 см.

**Состояние при рождении тяжелое.** Кратковременный тихий крик. Самостоятельное дыхание отсутствует. Начат СРАР через лицевую маску (РЕЕР 8, FiO<sub>2</sub> 21%). Через 30 секунд дыхание отсутствует, ЧСС 100 в минуту. Кожные покровы цианотичные. Продолжен СРАР (РЕЕР 8, FiO<sub>2</sub> 21%). К концу 1 минуты ЧСС 102 в минуту, SpO<sub>2</sub> - 45%, самостоятельное дыхание отсутствует. На 2 мин брадикардия ЧСС 80 в мин, начата ИВЛ через лицевую маску. Через 30 сек-брадикардия сохраняется ЧСС 75 в мин, Под контролем прямой ларингоскопии, ребенок интубирован. На 3 мин ЧСС 128 в мин. Кожные покровы цианотичные. Мышечная атония, гипорефлексия. Учитывая признаки гипоксемии (SpO<sub>2</sub> на 3 мин — 60%), FiO<sub>2</sub> увеличено до 30%. К концу 5 мин ЧСС 148 в мин, кожные покровы розовые, акроцианоз. Мышечная атония сохраняется. Рефлексы снижены. SpO<sub>2</sub> к 10 минуте - 90%. ЧСС 147 в мин. FiO<sub>2</sub> 30%. Кожные покровы розовые. Через ЭТТ введен Куросурф в дозе 200мг/кг. На 15 мин ЧСС -150 уд/мин, SpO<sub>2</sub>- 91%, FiO<sub>2</sub> 30%. Признаки недоношенности (ГВ 29 нед): неполная исчерченность стоп, ушные раковины плоские, мягкие, экхимоз на спинке. БР 1,0 x 1,0 см, голова округлая, отечность тканей головы. Кости черепа податливы. Мышечная атония, рефлексы вызываются, снижены. Оценка по Боллард - 10 б.. В легкие дыхание проводится, резко ослабленное над всей поверхностью легких, на вдохе крепитирующие хрипы с обеих сторон. Тоны сердца ритмичные, умеренно приглушенные. ЧСС - 156 в мин. Живот не вздут, мягкий. Печень +1,0 см. Стула не было. Не мочился.

На 3е сутки состояние тяжелое. Находится на ИВЛ. По КЩС компенсирует, SaO<sub>2</sub> в пределах нормы. Тоны сердца приглушены,

ритмичные, легкий систолический шум. ЧСС в пределах нормы. Пульс на периферических артериях лабильный. Гемодинамически нестабильный, получает добутамин 10 мкг/кг/мин.

Выполнен анализ NT-proBNP 26500 пг/мл

### Диагностический алгоритм определения ГЗФАП:

#### 1.Классификационная модель значимости ФАП.

1. Паритет родов (первичные/не первичные) первые
2. Угроза невынашивания беременности есть
3. NT-pro-BNP 26500 пг/мл

Таким образом, принадлежность пациентов к группе высокой или низкой вероятности ГЗФАП будет определяться исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции, при значении которой более 0,155 пациент относился к группе высокой вероятности ГЗФАП, при значении менее 0,155 – относился к группе низкой вероятности.

$$D = -9,191 + 0,651 * X_{\text{угрн}} - 0,294 * X_{\text{паритер}} + 2,485 *$$

$X_{\text{угрн}}$  - наличие в анамнезе сведений об угрозе невынашивания беременности (нет -0/да - 1),  $X_{\text{паритер}}$  – паритет родов (первичные – 1/нет -0),  $X_{\text{BNP}}$  - значение lg NT-pro-BNP

$$X_{\text{угрн}} = \text{есть} = 1 * 0,651 = 0,651$$

$$X_{\text{паритер}} = \text{Роды 1} = 0,294 * 1 = 0,294$$

$$\text{NT-pro-BNP} = 26500 \quad \lg \text{NT-pro-BNP} = 4,4$$

$$D = -9,191 + 0,651 - 0,294 + 2,485 * (4,4) = -9,485 + 11,585 = 2,16$$

**D = 2,16 > 0,077** **Заключение:** Пациент относится к группе высокой вероятности ГЗ ФАП.

#### 2. Классификатор вероятности гемодинамической значимости.

$$P = \frac{(e^{-16,3+4,28X})}{(1+e^{-16,3+4,28X})} \times 100\%,$$

где  $x$ –значение lg NT-pro-BNP. BNP 26500 в

получим  $P = e^{-2,5} \times 100\%$  значение вероятности гемодинамической значимости артериального протока.

$$p = e^{2,5} / (1 + e^{2,5}) = 0,92 \times 100\% = 92\%$$

**Заключение:** Пациент относится к группе высокой вероятности ГЗФАП.

Эхокардиография: открытое овальное окно преимущественно лево-правым шунтированием, с шириной потока в режиме ЦДК 1,8 мм, диаметр легочного устья ОАП = 3,7 мм, аортальной ампулы 3,3 мм, отношение передне-заднего размера левого предсердия к корню аорты более 1,5, ретроградный поток в постдуктальной аорте составляет 90 % антеградного потока, признаки значительной легочной гипертензии, Р макс. сист. ЛА= 51 мм рт.ст.

Данный клинический пример иллюстрирует возможности диагностического алгоритма в прогнозировании ГЗФАП. Выводы алгоритма подтверждены ЭХОКГ.

### Пример №2: при многоплодной беременности.

Возраст матери - 36 лет.

Беременность третья, монохориальная диамниотическая двойня, беременность протекала на фоне ОГА (м/аборт 2005г), гестационного сахарного диабета, гипотиреоза, хронического тонзиллита, анемии, вагинита, бактериурии.

<u>Новорожденный 1</u>	<u>Новорожденный 2</u>
<u>Пол: муж. Оценка по шкале Апгар — 6/7/8 б по Сильверман - 5 б</u>	<u>Пол: муж. Оценка по шкале Апгар — 6/7/8 б по Сильверман - 5 б</u>
<u>Масса - 742 г, длина - 32 см, о.г. - 19 см, о.гр. - 16 см.</u>	<u>Масса - 750 г, длина - 32 см, о.г. - 24 см, о.гр. - 21 см.</u>
<u>Состояние при рождении тяжелое.</u> Крик умеренной силы. Самостоятельное дыхание регулярное с участием вспомогательной	<u>Состояние при рождении тяжелое.</u> Крик умеренной силы. Самостоятельное дыхание регулярное с участием вспомогательной

<p>мускулатуры. Кожные покровы цианотичные. ЧСС - 123 в минуту. SpO2 - 58 %. Начат СРАР через назофарингеальную трубку (PEEP=10, FiO2 30%). К концу 1 минуты ЧСС 132 в минуту, SpO2 - 63%, самостоятельное дыхание регулярное, с участием вспомогательной мускулатуры, кожные покровы порозовели, акроцианоз, гипотония, рефлексы снижены. Продолжен СРАР (PEEP=10, FiO2 30%). К 3 мин. ЧСС - 134 в мин., SpO2 — 72%, регулярное самостоятельное дыхание с участием вспомогательной мускулатуры (умеренное втяжение межреберий, грудины, выдох затруднен), кожные покровы розовые, акроцианоз. К концу 5 мин. ЧСС - 138 в мин., SpO2 - 75%, самостоятельное дыхание регулярное с участием вспомогательной мускулатуры, кожные покровы розовые, акроцианоз, мышечная гипотония, рефлексы вызываются. Учитывая гипоксемию FiO2 пошагово увеличено до 50%. К 8 мин. ЧСС - 138 в мин., SpO2 — 86 %. Продолжен СРАР через назофарингеальную трубку (PEEP=8, FiO2 50%). К 10 мин. ЧСС - 140 в мин., SpO2 — 92 %, кожные покровы розовые, гипотония, норморефлексия. На 12 мин. ЧСС - 144 в мин., SpO2 - 92%, FiO2 - 50%. Неинвазивно введен Куросурф 200 мг/кг. На 15 мин. ЧСС - 142 в мин., SpO2 - 95%, FiO2 пошагово снижено до 30%. На 17 мин. SpO2 94%, FiO2 30%. Признаки недоношенности (ГВ 25 нед): слабая исчерченность стоп, ушные раковины плоские, мягкие, ткани пастозные. Оценка по Боллард - 3 б. БР 1,0 x 1,0 см, голова округлая. Кости черепа податливы. Мышечная гипотония, рефлексы соответствуют сроку гестации. В легкие дыхание проводится, ослаблено в нижних отделах, на вдохе крепитирующие хрипы с обеих сторон. Тоны сердца умеренно приглушенные, ритм правильный. ЧСС - 142 в мин. Живот не вздут, мягкий. Печень +1,0 см. Стула не было. Не мочился.</p>	<p>мускулатуры. Кожные покровы цианотичные. ЧСС - 118 в минуту. SpO2 - 59 %. Начат СРАР через назофарингеальную трубку (PEEP=10, FiO2 30%). К концу 1 минуты ЧСС 131 в минуту, SpO2 - 64%, самостоятельное дыхание регулярное, с участием вспомогательной мускулатуры, кожные покровы порозовели, акроцианоз, гипотония, рефлексы снижены. Продолжен СРАР (PEEP=10, FiO2 30%). К 3 мин. ЧСС - 138 в мин., SpO2 — 73%, регулярное самостоятельное дыхание с участием вспомогательной мускулатуры (умеренное втяжение межреберий, грудины, выдох затруднен), кожные покровы розовые, акроцианоз. К концу 5 мин. ЧСС - 139 в мин., SpO2 - 76%, самостоятельное дыхание регулярное с участием вспомогательной мускулатуры, кожные покровы розовые, акроцианоз, мышечная гипотония, рефлексы вызываются. Учитывая гипоксемию FiO2 пошагово увеличено до 50%. Продолжен СРАР через назофарингеальную трубку (PEEP=8, FiO2 50%). К 10 мин. ЧСС - 142 в мин., SpO2 — 94 %, кожные покровы розовые, гипотония, норморефлексия. На 12 мин. ЧСС - 144 в мин., SpO2 - 92%, FiO2 - 50%. Неинвазивно введен Куросурф 200 мг/кг. На 15 мин. ЧСС - 144 в мин., SpO2 - 97%, FiO2 пошагово снижено до 30%. На 20 мин. SpO2 94%, FiO2 30%. На 25 мин. SpO2 94%, FiO2 30%. Признаки недоношенности (ГВ 25 нед): слабая исчерченность стоп, ушные раковины плоские, мягкие, ткани пастозные. Оценка по Боллард - 3 б. БР 2,0 x 2,0 см, голова округлая. Кости черепа податливы. Мышечная гипотония, рефлексы соответствуют сроку гестации. В легкие дыхание проводится, ослаблено в нижних отделах, на вдохе крепитирующие хрипы с обеих сторон. Тоны сердца умеренно приглушенные, ритм правильный. ЧСС - 142 в мин. Живот не вздут, мягкий. Печень +1,0 см. Стула не было. Не мочился. .</p>
<p>На 3-и сутки состояние крайне тяжелое. Отмечается нарастание ССН и ДН. Переведен на ВЧИВЛ (высокочастотную ИВЛ) в связи с клиникой отека легких. По КЩС компенсирует, SaO2 в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, систолический шум. ЧСС в пределах нормы. Пульс на периферических артериях лабильный. Гемодинамически</p>	<p>На 3-и сутки состояние остается тяжелым. Находится на ИВЛ. По КЩС компенсирует, SaO2 в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ритмичные ЧСС в пределах нормы. Пульс на периферических артериях лабильный.</p>

нестабильный, получает добутамин 15 мкг/кг/мин, дофамиин 10мкг/кг/мин.	
Выполнен анализ NT-proBNP 34900 пг/мл	Выполнен анализ NT-proBNP 4990 пг/мл
<p><b>Диагностический алгоритм определения ГЗФАП:</b></p> <p><b>Учитывая идентичные факторы материнского анамнеза используем классификатор вероятности гемодинамической значимости.</b></p>	
$p = \frac{e^{-16,3+4,28X}}{(1+e^{-16,3+4,28X})} \times 100\%$ <p>где x–значение lg NT-pro-BNP. BNP 34900; lg NT-pro-BNP = 4,5  <math>P = e^{2,96} / (1+e^{2,96}) = 0,95 \times 100\% =</math>  <b>95% вероятности ГЗФАП.</b></p>	$p = \frac{e^{-16,3+4,28X}}{(1+e^{-16,3+4,28X})} \times 100\%$ <p>где x–значение lg NT-pro-BNP. BNP 4990; lg NT-pro-BNP = 3,6  <math>P = e^{-0,8} / (1+e^{-0,8}) = 0,29 \times 100\% =</math>  <b>29% вероятности ГЗФАП.</b></p>
<p>ЭХОКАРДИОГРАФИЯ диаметр легочного устья ОАП равен 3,9 мм, аортальной ампулы 4 мм; отношение передне-заднего размера левого предсердия к корню аорты более 1,5; - ретроградный поток в постдуктальной аорте составляет 90 % антеградного потока. гиперрестриктивный кровоток в проекции ВБА, RI =1,0.</p>	<p>ЭХОКАРДИОГРАФИЯ диаметр легочного устья ОАП равен 2 мм, аортальной ампулы 2 мм; отношение передне-заднего размера левого предсердия к корню аорты менее 1,5; ретроградный поток в постдуктальной аорте составляет 20 % антеградного потока; кровоток в проекции ВБА не изменен, RI= 0,77</p>

Данный клинический пример иллюстрирует возможности применения диагностического алгоритма в прогнозировании ГЗФАП при

многоплодной беременности, когда ГВ и анамнестические данные не отличаются, но у пациентов различная выраженность гемодинамической значимости ФАП и отличный уровень NT-pro-BNP. Выводы алгоритма подтверждены ЭХОКГ

#### *Резюме по главе 4.*

Проведенное нами исследование позволило научно обосновать новое клиническое описание гемодинамически значимого ФАП у глубоко недоношенных новорожденных. Из всей совокупности множества составляющих описательных признаков удалось математически выделить и логически сгруппировать три факторных признака:

- фактор зрелости к рождению: срок гестации, вес при рождении, оценка по Апгар на 10 минуте жизни;
- материнский фактор: возраст матери, порядок беременности;
- фактор гемодинамической значимости: диаметр артериального протока и значение NT-pro BNP.

Научно обоснован алгоритм диагностики ГЗФАП, основанный на обобщении анамнестических факторов риска и уровня НУП.

## ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

В России ежегодно появляется на свет более 100 тысяч младенцев, рожденных раньше срока. Современные тенденции материнства характеризуются более поздним наступлением первой беременности. Имеются данные о том, что у женщин старшей возрастной группы повышен риск осложнений во время первой беременности, в том числе угрозы невынашивания. [5-7]. В исследовании Mulik V было определено, что у женщин с угрозой прерывания беременности достоверно чаще встречаются преждевременные роды и низкий вес при рождении [8,9].

Известно, что выживаемость недоношенных новорожденных зависит от срока гестации и массы тела при рождении. В этой категории детей отмечается высокая частота инвалидизации, развитие тяжелых соматических заболеваний и патологии ЦНС.

Важнейшей причиной развития осложнений у глубоко недоношенных является морфо-функциональная незрелость органов и систем. Одним из признаков незрелости сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов является функционирующий артериальный проток (ФАП), который при значительном сбросе через артериальный проток становится гемодинамически значимым.

Закрытие ФАП у глубоко недоношенных имеет свои особенности, отличные от доношенных новорожденных. У недоношенных детей до 26 недель гестации *vasa vasorum* в стенке протока не развиты. Следовательно, механизм закрытия артериального протока, связанный с ишемической гипоксией его стенки при облитерации *vasa vasorum* не запускается. Кроме того, в гладкомышечных клетках артериального протока содержится много незрелых изоформ миозина с более слабой сократительной способностью,

также нарушен транспорт ионов калия и кальция через клеточную мембрану, что также препятствует закрытию артериального протока.

Клинические проявления ГЗФАП у недоношенных детей неспецифичны и зависят от гестационного возраста, выявлено, что до 4 суток жизни большинство детей с ГЗФАП не имеют клинических симптомов, отмечена низкая чувствительность аускультативных данных.

В диагностике ГЗФАП большое значение имеет эхокардиография, определены основные и дополнительные эхокардиографические критерии. Однако недостаточный опыт врача ультразвуковой диагностики, ограниченные технические возможности аппаратов ультразвуковой диагностики могут препятствовать ранней диагностике и своевременному лечению. Поэтому является актуальным поиск дополнительных маркеров, указывающих на гемодинамическую значимость ФАП.

Среди дополнительных маркеров в диагностике ГЗФАП обсуждается роль СРБ. Исследователи отметили корреляцию с более высоким уровнем СРБ и более низким количеством тромбоцитов у детей с ГЗФАП. Полученные результаты указывают на возможное влияние воспалительных реакций на функционирование артериального протока и, следовательно, на возможное использование СРБ в качестве потенциально полезного биомаркера [95,96]. Однако по нашим данным достоверное отличие по уровню СРБ в группах не получено.

Перспективным в этом направлении является определение уровня BNP у глубоко недоношенных с ГЗФАП. При перегрузке сердца объемом и давлением в кардиомиоцитах увеличивают синтез натрийуретических пептидов в плазме. Точками приложения BNP являются ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатическая нервная системы, угнетение функции которых приводит к дилатации сосудов, снижению уровня вазопрессина и активации натрийуреза и диуреза, увеличению

проницаемости вен, уменьшению объема внеклеточной жидкости, снижению таким образом пред- и постнагрузки на сердце.

Основным направлением в определении практической значимости BNP у недоношенных новорожденных с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком остается изучение корреляции эхокардиографических признаков гемодинамики протока с уровнем BNP в плазме.

По данным проведенного анализа установлено, что ежегодно в Пермском крае рождается от 200 до 300 детей с ОНМТ и ЭНМТ, что составляет в среднем 0,5-0,9% от всех новорожденных. С помощью графической прогностической модели выявлена тенденция снижения рождаемости новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ. Летальность новорожденных с ЭНМТ в 2016-2018 гг. в Пермском крае составила 0,86-1,02 на 1000 всех родившихся, с ОНМТ- 0,1-0,7, прогностическая модель прогнозирует стабильный уровень летальности у этой категории в дальнейшем.

Не выявлены отличия между пациентами с ГЗФАП и пациентами с ФАП гемодинамически не значимым по полу, гестационному возрасту и массе тела при рождении, что совпадает с литературными данными.

При изучении перинатального анамнеза были отмечены достоверные различия при оценке паритета родов: первородящими были 76,1% (35/46) матерей основной группы и 42,6% (23/54) группы сравнения,  $p=0,0001$ . Отношение OR для паритета составило 4,29 (95% ДИ 1,8-10,02). Первые роды достоверно повышают риск ГЗФАП у недоношенного новорожденного в 4 раза.

Течение беременности с угрозой невынашивания встречалось в основной группе в 74% (34/46) случаев и в 39% (21/54) случаев в группе сравнения, ( $p=0,001$ ), соотношение OR составило 3,46 (95% ДИ 1,3-9,15). Таким образом, угроза невынашивания беременности достоверно повышает риск

наличия у ребенка ГЗФАП в 3,46 раза, и в 4 раза при первых родах. Возможно, при неблагоприятном течении беременности, хронической гипоксии плода нарушается формирование механизмов, способствующих закрытию артериального протока.

Клинические данные пациентов с ГЗФАП характеризуются более частым выявлением систолического шума на третьей сутки - в 74 % (34/46) против 31% (17/54) ( $p=0,001$ ), что связано со значимым лево-правым шунтированием крови через артериальный проток.

Сравнительный анализ показателей периферической крови и стандартных биохимических маркеров не выявил достоверных различий в исследуемых группах, за исключением уровня тромбоцитов - медиана в основной группе - 175 (Q1-Q3: 143-220), медиана в группе сравнения - 217 (Q1-Q3: 171-264), достоверное отличие ( $p=0,012$ ). Возможно, это является фактором, препятствующим закрытию артериального протока, поскольку не происходит тромботическая герметизация артериального протока. По данным литературы основными причинами снижения уровня тромбоцитов являются хроническая гипоксия плода, инфекционно-воспалительные заболевания.

Установлены достоверные отличия концентрации NT-pro BNP в исследуемых группах: 17600 (Q1-Q3: 9172-27237) пг/мл в основной группе против 2773 (Q1-Q3: 1532 – 3739) пг/мл в группе сравнения ( $p=0,001$ ). Повышенная выработка BNP связана со значительной нагрузкой на сердце дополнительным объемом крови.

По результатам анализа коррелятивных связей установлены взаимосвязи между концентрацией NT-pro-BNP и показателями эхокардиографического исследования, по которым определяли гемодинамическую значимость ФАП установлена прямая корреляционная связь средней силы: для диаметра ОАП  $r=0,52$ ,  $p=0,05$ , (95% ДИ 0,31-0,68), для ретроградного кровотока в

постдуктальной аорте  $r=0,51$ ,  $p=0,05$ , (95% ДИ 0,26-0,66), для соотношения левое предсердие/аорта ЛП/Ао  $r=0,51$ ,  $p=0,05$  (95% ДИ 0,34-0,70).

Таким образом, гипотеза о том, что уровень NT-pro BNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни, может служить маркером состояния, ассоциированных с гемодинамически значимым ФАП, в нашем исследовании подтвердилась.

Корреляционный анализ показал отсутствие зависимости уровня NT-proBNP от гестационного возраста (коэффициент Спирмена -0,09;  $p=0,343$ ) и массы тела ребенка (коэффициент Спирмена -0,10,  $p=0,316$ ). Этот факт позволяет одинаково интерпретировать уровень NT-proBNP у недоношенных детей любого гестационного срока и массы тела.

Факторный анализ позволил установить 3 научно обоснованных фактора, обуславливающих наличие у ребенка значимого функционирующего артериального протока: фактор зрелости к рождению - срок гестации, масса при рождении, оценка по Апгар на 10 минуте жизни; материнский фактор - возраст матери, порядок беременности; фактор гемодинамической значимости - диаметр артериального протока и уровень NT-proBNP в сыворотке крови на 3 день жизни ребенка.

С помощью дискриминантного анализа были решены задачи выделения дифференциальных диагностических признаков из совокупности всех имеющихся данных, а также определено формальное правило отнесения пациента к конкретной диагностической группе. В результате чего было установлено, что наибольшее значение имеют угроза невынашивания беременности и паритет родов, которые можно принять в качестве основных признаков, позволяющих дифференцировать группы глубоко недоношенных новорожденных по степени риска ГЗФАП. Таким образом, принадлежность пациентов к группе высокой или низкой вероятности ГЗФАП может определяться исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции.

Определено пороговое значение уровня NT-proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни, равное 7000 пг/мл, с чувствительностью 84,7% и специфичностью 94,4%, которое не зависит от массы тела при рождении и гестационного возраста.

Выявленная высокая чувствительность и специфичность порогового значения NT-proBNP в сыворотке крови на 3-й день жизни у глубоко недоношенных новорожденных с ГЗФАП, прямая корреляционная связь средней силы между NT-proBNP и эхокардиографическими критериями ГЗФАП, а также научно обоснованный диагностический алгоритм позволяют использовать данный маркер в качестве дополнительного критерия гемодинамической значимости ФАП.

## ВЫВОДЫ

1. ГЗФАП ассоциирован с угрозой невынашивания беременности у первородящих женщин, независимо от возраста матери. Шансы гемодинамической значимости ФАП у глубоко недоношенного новорожденного в 3,46 раза выше при беременности, протекающей на фоне угрозы невынашивания, и в 4 раза выше при первых родах.
2. Определено пороговое значение уровня NT-proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни, равное 7000 пг/мл, с чувствительностью 84,7% и специфичностью 94,4%, которое не зависит от массы тела при рождении и гестационного возраста.
3. Разработана математическая модель диагностического алгоритма, позволяющего с вероятностью 80% выявлять ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных на 3 сутки жизни, что позволит принимать обоснованное, индивидуальное решение для изменения тактики лечения.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Проводить комплексную оценку риска ГЗФАП, учитывая материнские факторы (возраст матери, паритет родов и угрозу невынашивания), факторы новорожденного (баллы по Апгар на 10 минуте, уровень тромбоцитов в ОАК и уровень NT-pro BNP) (Приложение).

2. В группе высокого риска ГЗФАП определять показатель NT-proBNP в сыворотке крови на 3 сутки жизни, при уровне выше 7000 пг/мл диагноз ГЗФАП должен быть подтвержден по ЭХОКГ для своевременного определения тактики лечения.

3. На основе математических моделей разработана компьютерная программа, которая рекомендована для следующих пользователей - врача неонатолога, реаниматолога отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых родильных домов и перинатальных центров.

### **Схема диагностического алгоритма.**

#### **Стратификация групп риска ГЗФАП у глубоко недоношенных новорожденных пациентов**

##### **А) Группы низкого риска ГЗФАП:**

Материнские факторы: не первая беременность, возраст матери младше 30 лет, отсутствие угрозы невынашивания в текущей беременности.

- Высокие баллы по шкале Апгар на 10 минуте.
- Отсутствие инфильтрации по рентгенографии легких.
- Уровень тромбоцитов выше  $170 \times 10^9/\text{л}$  по данным ОАК.

##### **Подтверждение низкого риска ГЗФАП - на 3 сутки жизни определение NT-pro BNP**

- при показателях ниже 3000 продолжить выбранную тактику лечения с последующим контролем в динамике ЭХОКГ показателей.

##### **Б) Группы высокого риска ГЗФАП:**

- Материнские факторы: первая беременность в возрасте старше 30 лет, угроза невынашивания в текущей беременности.
- Низкие баллы по шкале Апгар на 10 минуте.
- Инфильтрация по рентгенографии легких
- Уровень тромбоцитов ниже  $170 \times 10^9/\text{л}$  по данным ОАК.

##### **Подтверждение высокого риска ГЗФАП - на 3-и сутки жизни определение NT-pro BNP**

- при показателях выше 7000 подтвердить наличие ГЗФАП по данным ЭХОКГ и принять решение по изменению тактики ведения пациента в пользу лечения ГЗФАП, по принятой в каждом конкретном учреждении методике.

##### **В) Группа среднего риска:**

- различные сочетания в материнских факторах и факторах зрелости.
- отсутствие значимых отклонений в ОАК и данных рентгенографии ОГК.
- показатели NT-pro BNP на 3-и сутки жизни в диапазоне от 3100 до 6900

Динамический контроль ЭХОКГ показателей, возможное изменение тактики лечения в случае отрицательной тенденции по ЭХОКГ критериям.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД- артериальное давление

БЛД – бронхолёгочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВПС – врождённый порок сердца

ГКС – глюкокортикоиды

ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

КОС – кислотно-основное состояние

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

НУП – натрийуретический пептид

ОАП – открытый артериальный проток

ОГК – органы грудной клетки

ОНМТ – очень низкая масса тела (менее 1500 граммов)

ООО – открытое овальное окно

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПКВ – постконцептуальный возраст

РДСН – респираторный дистресс-синдром новорождённых

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела (менее 1000,0 граммов)

ЭхоКГ – эхокардиография

ОКС – операция кесарево сечение

BNP – В-типа натрийуретического пептид

CPAP – (Continuous Positive Airway Pressure) – дыхание с постоянным положительным давлением в дыхательных путях

EP– рецептор

ET-1– эндотелин-1

FiO<sub>2</sub> – фракция кислорода в кислородо-воздушной смеси, %

INSURE– (Intubation – SURfactant – Extubation) – метод респираторной поддержки, при котором после интубации и введения сурфактанта в первые

минуты после рождения (до первого вдоха) ребёнок сразу переводится на спонтанное дыхание с помощью CPAP

NT– proBNP N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид

P<sub>exp</sub> – давление в конце выдоха, см вод. ст.

PGE – простагландины

P<sub>ip</sub> – пиковое (инспираторное) давление, см вод. ст.

Se– чувствительность диагностического теста, %

Sp – специфичность диагностического теста, %

## Литература:

1. Аржанова, О.Н. Этиопатогенез невынашивания беременности / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2004. - Т. LIII.- № 1. - С.37-41.
2. Аронскинд, Е.В. Комплексная система оценки здоровья и прогнозирования исходов у недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.В. Аронскинд. - Екатеринбург, 2007. - 50 с.
3. Баев, О.Р. Клинико-экономическая эффективность диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек/О.Р.Баев, И.Ф. Фаткуллин.- 2014. <http://files.etherway.ru/60EE7>.
4. Байбарина, Е. Н. Исходы беременности в сроки 22-27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации / Байбарина, Е. Н., Сорокина, З. Х. / 2011. Вопросы современной педиатрии, 10 (1), 17-20.
5. Байбарина, Е. Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты / Е. Н. Байбарина, Д. Н. Дегтярев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — № 6. — С 6–9.
6. Байбарина, Е.Н. Организационные принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела /Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х., Цымлякова Л.М. //Мать и дитя: Матер. II Регион. форума. – Сочи, 2008. – С. 241
7. Виноградова И.В. Оптимизация выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении /. Виноградова И.В,

- Краснова М.В. / Ж. Педиатрия УДК 616.053 ББК 33.90 К78 2015. 2 № 3.
8. Виноградова И.В. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела / Виноградова И.В., Краснов М.В., Иванова Н.Н. / Медицинский альманах. —2009. — № 4. — С. 103–106.
  9. Володин Н.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком Володин Н.Н., Байбарина Е.Н. (ред.) Методические рекомендации. М.; 2010.
  10. Волянюк Е.В. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных / Волянюк Е.В./ Практическая медицина. 2010. — № 5. — С. 73–75.
  11. Дегтярев Д.Н., Малышева Е.В., Вакуева Т.И. Особенности постнатальной адаптации недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией, осложненной наличием гемодинамически значимого функционирующего артериального протока. Вопросы практической педиатрии, 2006. 1 (1): С. - 16-20.
  12. Дегтярев, Д.Н. Ближайшие и отдаленные последствия перинатальной гипоксии у детей различного гестационного возраста: автореф. дисс...докт.мед. наук: 14.01.08 /Дегтярев Дмитрий Николаевич. – Москва, 1999.- 29 с.
  13. Дмитриев Д.В., Коноплицкий В.С., Берцун К.Т. 3 Уровень эндотелина-1 в плазме у недоношенных новорожденных с острой дыхательной недостаточностью. Общая реаниматология, 2008, IV; №3. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-3-56>
  14. Доброхотова, Ю.Э. Профилактика преждевременных родов и новые возможности в снижении перинатальной заболеваемости и смертности. Пути снижения репродуктивных потерь на ранних и

- поздних сроках беременности/Ю.Э. Доброхотова // Status Praesens. – Москва. – 2013. – С.12-15.
15. Ефремов С.О. Открытый артериальный проток у недоношенных детей: тактика ведения и показания к хирургическому лечению. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007
  16. Звягина Ж.А. Современный взгляд на функционирующий артериальный проток у недоношенных детей / Звягина Ж.А., Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Тренина Д.А. / Мать и Дитя в Кузбассе №4 (75) 2018.
  17. Кешишян, Е.С. Психомоторное развитие как критерий неврологического здоровья недоношенного ребенка/ Е.С. Кешишян//Лечащий врач.- 2004.- 5: 7.
  18. Коголева, Л.В.Ретинопатия недоношенных/ Л.В. Коголева, Е.С. Кешишян, Е.В. Ветрова, О.Н. Белова //Российский медицинский журнал. - 1998. - N 4. - С. 42-45.
  19. Козлов И.А. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение / Козлов И.А., Харламова И.Е. / Общая реаниматология. — 2009. — т. V. — № 1. — С. 89–97.
  20. Колпакова, Л.М.Особенности эмоционально-личностных отношений матери и ребенка-инвалида/ Л.М.Колпакова, Г.Н.Мухаиметзянова//Материалы II Международного Конгресса «Молодое поколение XXI века: актуальные проблемы социально-психологического здоровья».- РИТМ. Социальный проект. - Минск.- 2003.- 3-6 ноября.- С. 105-106.
  21. Кравцова, Л.А. Особенности сердечно-сосудистой системы недоношенных детей на первом году жизни / Л.А. Кравцова, Е.Г. Верченко, Е.С. Кешишян // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / под ред. М.А.

- Школьниковой, Л.А. Кравцовой. – М.: МедпрактикаМ, 2002. – С. 46–57.
22. Крючко Д.С. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных / Крючко Д.С., Байбарина Е.Н, Антонов А.Г., Рудакова А.А. /Вопросы практической педиатрии, 2010, т. 5, №2, с. 57–65
  23. Крючко Д.С. Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога / Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Рудакова А.А./ Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т. 10. — № 1. — С. 58–65.
  24. Лебедева О.В. "Заболеваемость и смертность детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: факторы риска и пути снижения" Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание, vol. 9, no. 2, 2015, pp. 30.
  25. Мерзлова Н.Б. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Мерзлова Н.Б., Курносков Ю.В., Винокурова Л.Н., Батурич В.И. Фундаментальные исследования 2013; 3–1: 121–125.
  26. Николаева, Г.В. Влияние открытого артериального протока на развитие ретинопатии у недоношенных детей /Николаева Г.В., Бабак О.А., Милева О.И //Рос. офтальмол. журнал. – 2010. – № 2. – С. 11–13
  27. Петренко, Ю.В. Оценка органной недостаточности у новорожденных /Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов, Е.А. Курзина // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 2. – С. 43–50.
  28. Прахов А.В. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. Серия «Неонатальная кардиология» / Прахов А.В., Гапоненко В.А., Игнашина Е.Г. / Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии; 2001. — С. 188.

29. Прахов, А. В. Неонатальная кардиология : руководство для врачей / А. В. Прахов. - 2-е изд., доп. и перераб. - Нижний Новгород : НижГМА, 2017. - 464 с.
30. Романова Т.А. Анализ смертности детей с экстремально низкой массой тела / Романова Т.А., Гавришова Н.Н., Гольцова Л.В., Подсвинова Е.В. / Мать и дитя в Кузбассе, по. 4, 2014, pp. 51-53.
31. Савченко О.А. Функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных: гемодинамические предикторы успеха медикаментозного закрытия / Савченко О.А., Кривцова Л.А., Павлинова Е.Б. / Детские болезни сердца и сосудов. 2016; 13 (3): 133-139
32. Сидельникова, В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок/ В.М. Сидельникова.- ГЭОТАР-Медиа.- 2006. – 448с.
33. Сорокина, З.Х. Выживаемость, состояние здоровья и особенности развития детей с экстремально низкой массой тела при рождении /Сорокина З.Х. //Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 5. – С. 1216.
34. Степанова, О.А. Комплексная перинатальная стратегия по ведению респираторного дистресс-синдрома недоношенных новорожденных: основные положения Европейского консенсуса. Пересмотр 2013 года / О.А. Степанова, А.И. Сафина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6. – С. 129–135.
35. Сурков Д. Н. Заболеваемость и смертность новорожденных родившихся в сроке гестации 22-27 недель /Д. Н. Сурков, Д. О. Иванов, Т. К. Мавропуло, Ю. В. Петренко / Ж. Детская медицина Северо-Запада 2012 Т.3 № 3.
36. Тимошенко, В.Н. Недоношенные новорожденные дети: учеб. пособие / В.Н. Тимошенко. – Ростов н/Д.: Феникс, 2007. – 184 с.

37. Ткачева, В.В. Психологическое изучение семей, воспитывающих детей с отклонениями в развитии/ В.В.Ткачева.- М.: УМК «Психология»; Московский психолого-социальный институт. - 2004. - С. 11-47.
38. Чарипова Б.Т. Клиническая характеристика детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Чарипова Б.Т., Чистякова Г.Н., Тарасова М.Н., Ремизова И.И / Уральский медицинский журнал. — 2010. — № 5. — С. 147-151.
39. Шабалов Н.П. Неонатология : Учебн. пособие : В 2 т. / Н.П.Шабалов. — Т. I. — 3-е изд., испр. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. — 608 с
40. Шайтор, В.М.Комплексная клиничко - неврологическая, логопедическая и психологическая оценка последствий перинатальных повреждений ЦНС ишемически - гипоксического генеза у детей с речевыми расстройствами/В.М. Шайтор, Л.А. Захирина, Е.А. Погомарева//Неврология-иммунология.- СПб.- 2001.- № 5. - С.294-296
41. Шелудько В.С., Девяткова Г.И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ). Методические рекомендации. Изд. 3-е, исправл. и доп. Пермь: ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 2016; (с.28) 80 с.
42. Яцык, Г.В. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей / Г.В. Яцык. – М.: ПедиатрЪ, 2012. – 155 с
43. A. Ohlsson “Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants,” A. Ohlsson, R. Walia, and S. S. Shah / Cochrane Database of Systematic Reviews, vol. 4, Article ID CD003481, 2010

44. Adriana C. Gittenberger-de Groot Histopathology of the arterial duct (ductus arteriosus) with and without treatment with prostaglandin E / Adriana C. Gittenberger-de Groot and Jan L.M. Strengers / *International Journal of Cardiology*, 19 (1988) 153-166
45. Ahkam Göksel Kanmaz, Abdurrahman Hamdi İnan, Emrah Beyan, Adnan Budak. "The Effects of Threatened Abortions On Pregnancy Outcomes." *Ginekologia Polska*, vol. 90, no. 4, 2019, pp. 195-200.)
46. Alagarsamy S. Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants / Alagarsamy S, Chhabra M, Gudavalli M, Nadroo AM, Sutija VG, Yugrakh D. / *J Perinat Med*. 2005;33(2):161-4. doi: 10.1515/JPM.2005.030. PMID: 15843268.
47. Alyamac Dizdar E. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns / Alyamac Dizdar E, Ozdemir R, Sari FN, Yurttutan S, Gokmen T, Erdeve O, Emre Canpolat F, Uras N, Suna Oguz S, Dilmen U. / *Early Hum Dev*. 2012 Oct;88(10):813-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.05.007. Epub 2012 Jun 18. PMID: 22717423.
48. Andersson S. Atrial natriuretic peptide in patent ductus arteriosus / Andersson S, Tikkanen I, Pesonen E, Meretoja O, Hynynen M, Fyhrquist F. / *Pediatr Res*. 1987 Apr;21(4):396-8. doi: 10.1203/00006450-198704000-00015. PMID: 2952937.
49. Anna Sellmer. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3 / Anna Sellmer, Jesper Vandborg Bjerre, Michael Rahbek Schmidt, Patrick J McNamara, Vibeke Elisabeth Hjortdal, Bente Høst, Bodil Hammer Bech, Tine Brink Henriksen / *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Nov;98(6):F505-10. doi: 10.1136/archdischild-2013-303816. Epub 2013 Jul 26
50. Astolfi P, Zonta LA. Delayed maternity and risk at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* (2002 Jan) 16(1):67–72. doi: 10.1046/j.1365-3016.2002.00375.x.

51. Bar-Oz B. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns / Bar-Oz B, Lev-Sagie A, Arad I, Salpeter L, Nir A. / Clin Chem. 2005 May;51(5):926-7. doi: 10.1373/clinchem.2005.048892. PMID: 15855678.
52. Bell EF. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants / Bell EF, Acarregui MJ. / Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000503.
53. Bentzen H. Abnormal rhythmic oscillations of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in heart failure / Bentzen H, Pedersen RS, Pedersen HB, Nyvad O, Pedersen EB. / Clin Sci (Lond). 2003 Mar;104(3):303-12. doi: 10.1042/CS20020138. PMID: 12605591.
54. Boudreau N. Fibronectin, hyaluronan, and a hyaluronan binding protein contribute to increased ductus arteriosus smooth muscle cell migration. / Boudreau N, Turley E, Rabinovitch M. / Dev Biol. 1991;143:235-247
55. Boudreau N. Transforming growth factor-beta regulates increased ductus arteriosus endothelial glycosaminoglycan synthesis and a post-transcriptional mechanism controls increased smooth muscle fibronectin, features associated with intimal proliferation. / Boudreau N, Clausell N, Boyle J, Rabinovitch M. / Lab Invest. 1992;67:350-359.
56. Brissaud O. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: a survey of clinical practices in French neonatal intensive care units / Brissaud O, Guichoux J. / Pediatr Cardiol. 2011 Jun;32(5):607-14. doi: 10.1007/s00246-011-9925-8. Epub 2011 Mar 1. PMID: 21360267.
57. Buddhe S. NT-proBNP Levels Improve the Ability of Predicting a Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Very Low-Birth-Weight Infants / Buddhe S, Dhuper S, Kim R, Weichbrod L, Mahdi E, Shah N, Kona S, Sokal M. / J Clin Neonatol. 2012 Apr;1(2):82-6. doi: 10.4103/2249-4847.96758. PMID: 24027696; PMCID: PMC3743145.

58. Burnett JC. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human / Burnett JC, PC Kao, DC Hu, DW Hesser, D Heublein, JP Granger, TJ Opgenorth, GS Reeder. / *Science* 1986;231:1145-1147.
59. C. Hammerman “Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment” / C. Hammerman, A. Bin-Nun, E. Markovitch, M. S. Schimmel, M. Kaplan, and D. Fink. / *Pediatrics*, vol. 128, no. 6, pp. e1618–e1621, 2011
60. Chandra Rath Chapter25 - Pathophysiology Based Management of the Hemodynamically Significant Ductus Arteriosus in the Very Preterm Neonate Hemodynamics and Cardiology (Third Edition) / Chandra Rath Martin Kluckow / *Neonatology Questions and Controversies* 2019, Pages 447-467
61. Chen S. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? / Chen S, Tacy T, Clyman R / *J Perinatol.* 2010 Dec;30(12):780-5. doi: 10.1038/jp.2010.47. Epub 2010 Apr 8.
62. Chen Y.Y. Perinatal factors in patent ductus arteriosus in very low-birthweight infants / Chen Y.Y., Wang H.P., Chang J.T. et al. / *Pediatr. Int.* 2014. Vol. 56, N 1. P. 72-76.
63. Clyman RI. Cardiovascular effects of a patent ductus arteriosus in preterm lambs with respiratory distress / Clyman RI, Mauray F, Heymann MA, et al. / *J Pediatr* 111:579–587, 1987.
64. Clyman RI. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus./ Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, et al. / *Am J Physiol.* 2002;282:R199-R206.
65. Czernik C. B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants <28 weeks / Czernik C, Lemmer J, Metze B, Koehne PS, Mueller C, Obladen M. / *Pediatr Res.* 2008 Sep;64(3):286-90. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181799594. PMID: 18414139.

66. Davis P. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus / Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. / Arch Pediatr Adolesc Med. 1995 Oct;149(10):1136-41. doi: 10.1001/archpedi.1995.02170230090013. PMID: 7550818.
67. Dawes GS. Pulmonary circulation in the foetus and new-born. Br Med Bull 1966 ; 22 : 61–5.
68. de Bold AJ. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats / de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. / Life Sci. 1981 Jan 5;28(1):89-94. doi: 10.1016/0024-3205(81)90370-2. PMID: 7219045.
69. De Buyst J. Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus / De Buyst J, Rakza T, Pennaforte T, Johansson AB, Laurent Storme L. / J Pediatr. 2012;161:404–408.
70. de Reeder EG. Changes in distribution of elastin and elastin receptor during intimal cushion formation in the ductus arteriosus. / de Reeder EG, van Munsteren CJ, Poelmann RE, Patterson DF. / Anat Embryol (Berl). 1990;182:473-480.
71. Echtler K. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus / Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, Rudelius M, Seidl S, Kremmer E, Emambokus NR, von Bruehl ML, Frampton J, Isermann B, Genzel-Boroviczény O, Schreiber C, Mehilli J, Kastrati A, Schwaiger M, Shivdasani RA, Massberg S. / Nat Med. 2010 Jan;16(1):75-82. doi: 10.1038/nm.2060. Epub 2009 Dec 6. PMID: 19966813.
72. EL-Khuffash A. Adrenal function in preterm infants undergoing patent ductus arteriosus ligation / EL-Khuffash A, McNamara PJ, Lapointe A, Jain A. / Neonatology. 2013;104(1):28-33. doi: 10.1159/000350017. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23635520.

73. El-Khuffash A. N-terminalpro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study / El-Khuffash A, Amoruso M, Culliton M, Molloy EJ. / Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(5):F421–422. doi:10.1136/adc.2007.119701.
74. El-Khuffash A. Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants / El-Khuffash A, Higgins M, Walsh K, Molloy EJ. / Neonatology. 2008;93(3):206-12. doi: 10.1159/000110869. Epub 2007 Nov 9. PMID: 17992021.
75. El-Khuffash A. The use of n-terminal-pro-bnp in preterm infants / El-Khuffash A, Molloy E. / Int J Pediatr. 2009;2009:175216. doi: 10.1155/2009/175216.
76. Epstein M. Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. / Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, Aceto RM, Camargo MJ, Atlas SA. / J Clin Invest. 1987 Mar;79(3):738-45. doi: 10.1172/JCI112879. PMID: 2950133; PMCID: PMC424185.
77. Epstein M. Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans / Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, Aceto RM, Camargo MJ, Atlas SA. / J Clin Invest. 1987 Mar;79(3):738-45. doi: 10.1172/JCI112879. PMID: 2950133; PMCID: PMC424185.
78. Evans N. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting / Evans N, Iyer P. / J Pediatr. 1994 Nov;125(5 Pt 1):778-85. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70078-8. PMID: 7965434.
79. 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.
80. Fediuk J. A role for actin polymerization in persistent pulmonary hypertension of the newborn / Fediuk J, Dakshinamurti S. / *Can J Physiol Pharmacol* 2015;93:185–94
  81. Fowlie PW. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants / Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. / *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD000174.
  82. Galasko GI. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. / *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(21):2269-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehi410. Epub 2005 Jul 21. PMID: 16040618.
  83. Groves AM. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. / *Pediatr Res*. 2008 Jan;63(1):89-94. doi: 10.1203/PDR.0b013e31815b4830. PMID: 18043512.
  84. Guerguerian AM. Expression of cyclooxygenases in ductus arteriosus of fetal and newborn pigs / Guerguerian AM, Hardy P, Bhattacharya M, et al. / *Am J Obstet Gynecol* 179(6 Pt 1):1618–1626, 1998
  85. Hammerman C. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in premature patent ductus arteriosus: a physiologic biomarker, but is it a clinical tool? / Hammerman C, Shchors I, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, Nir A. / *Pediatr Cardiol*. 2010 Jan;31(1):62-5. doi: 10.1007/s00246-009-9568-1. Epub 2009 Oct 27. PMID: 19859762.
  86. Hannah Blencowe. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / Hannah Blencowe, Simon Cousens, Doris Chou, Mikkel Oestergaard, Lale Say, Anneth Moller, Mary Kinney, Joy Lawn / *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.

87. Hesham Abdel-Hady. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? / Hesham Abdel-Hady, Nehad Nasef, Abd Elazeez Shabaan, Islam Nour / *Biomed Res Int.* 2013; 2013:676192. doi: 10.1155/2013/676192. Epub 2013 Dec 23.
88. Hillman M. Inflammation, high-sensitivity Creactive protein, and persistent patent ductus arteriosus in preterm infants / Hillman M, Meinarde L, Rizzotti A, Cuestas E. / *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:84–5.
89. Holmstrom H. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants / Holmstrom H, Hall C, Thaulow E. / *Acta Paediatr.* 2001;90(2):184–191. doi: 10.1111/j.1651-2227.2001.tb00282.x.
90. Holmström H. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants / Holmström H, Hall C, Thaulow E. / *Acta Paediatr.* 2001 Feb;90(2):184-91. doi: 10.1080/080352501300049406. PMID: 11236049.
91. Hsu JH. B-type natriuretic peptide predicts responses to indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus / Hsu JH, Yang SN, Chen HL, Tseng HI, Dai ZK, Wu JR. / *J Pediatr.* 2010 Jul;157(1):79-84. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.045. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20227723.
92. Hsu KH. Diaphragmatic paralysis among very low birth weight infants following ligation for patent ductus arteriosus / Hsu KH, Chiang MC, Lien R, Chu JJ, Chang YS, Chu SM, Wong KS, Yang PH. / *Eur J Pediatr.* 2012 Nov;171(11):1639-44. doi: 10.1007/s00431-012-1787-4. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22763604.
93. Hundscheid T. Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial) / Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, Dijk P, van Kaam AHL, Dijkman KP, Kooi EMW,

- Villamor E, Kroon AA, Visser R, Vijlbrief DC, de Tollenaer SM, Cools F, van Laere D, Johansson AB, Hocq C, Zecic A, Adang E, Donders R, de Vries W, van Heijst AFJ, de Boode WP. / *BMC Pediatr.* 2018 Aug 4;18(1):262. doi: 10.1186/s12887-018-1215-7. PMID: 30077184; PMCID: PMC6090763
94. Jeong HA. Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductus arteriosus / Jeong HA, Shin J, Kim E, Lee EH, Choi BM, Son CS, Lee JW. / *Korean J Pediatr.* 2016 Apr;59(4):183-9. doi: 10.3345/kjp.2016.59.4.183. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27186229; PMCID: PMC4865642.
  95. Jhaveri N. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment / Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. / *J Pediatr.* 2010 Sep;157(3):381-7, 387.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.062. PMID: 20434168; PMCID: PMC2926149.
  96. Kaar, K. The reduction of well-being of a very preterm infant during routine echocardiography and its assessment with the NIPE monitor / Kaar, K., Brandner, J., Minnich, B., Hilberath, J., Weisser, C., & Wald, M. / (2016) EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2785-8>
  97. Kahvecioglu D. Influence of platelet count, platelet mass index, and platelet function on the spontaneous closure of ductus arteriosus in the prematurity / Kahvecioglu D, Erdeve O, Akduman H, Ucar T, Alan S, Çakır U, Yıldız D, Atasay B, Arsan S, Atalay S. / *Pediatr Neonatol.* 2018 Feb;59(1):53-57. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.01.006. Epub 2017 Jul 11.
  98. Kajino H. Vasa vasorum hypoperfusion is responsible for medial hypoxia and anatomic remodeling in the newborn lamb ductus arteriosus. / Kajino H, Goldbarg S, Roman C, et al. / *Pediatr Res.* 2002;51:228-235.

99. Kangawa K. Purification and complete amino acid sequence of a-human atrial natriuretic peptide (a-hANP) / Kangawa K, Matsuo H. / *Biochem Biophys Res Commun* 1984;118:131-139
100. Kangawa K. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP) / Kangawa K, Matsuo H. / *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1984 Jan;118(1):131-139. DOI: 10.1016/0006-291x(84)91077-5.
101. 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.
102. Koch A. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents / Koch A, Singer H. / *Heart*. 2003;89(8):875–878. doi: 10.1136/heart.89.8.875
103. Kulkarni M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review / Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeflang M, Pammi M. / *Pediatrics*. 2015 Feb;135(2):e510-25. doi: 10.1542/peds.2014-1995. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25601976.
104. L. J. Jones. “Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants,” / L. J. Jones, P. D. Craven, J. Attia, A.Thakkinstian, and I. Wright, / *Archives of Disease in Childhood*, vol. 96, no. 1, pp. F45–F52, 2011
105. Lee HC. Hospital variation in medical and surgical treatment of patent ductus arteriosus / Lee HC, Durand DJ, Danielsen B, Dueñas GV, Powers RJ. / *Am J Perinatol*. 2015 Mar;32(4):379-86. doi: 10.1055/s-0034-1387931. Epub 2014 Sep 21. PMID: 25241108.
106. Lemmers PM. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants / Lemmers

- PM, Toet MC, van Bel F./ *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):142-7. doi: 10.1542/peds.2007-0925. PMID: 18166568.
107. Letshwiti JB. Serial N-terminal probrain natriuretic peptide measurement as a predictor of significant patent ductus arteriosus in preterm infants beyond the first week of life / Letshwiti JB, Sirc J, O’Kelly R, Miletin J. / *J Pediatr*. 2014; 173(11):1491–1496. doi: 10.1007/s00431-014-2350-2.
108. Letzner J. Plasma C-terminal pro-endothelin-1 and the natriuretic pro-peptides NT-proBNP and MR-proANP in very preterm infants with patent ductus arteriosus / Letzner J, Berger F, Schwabe S, Benzing J, Morgenthaler NG, Bucher HU, Bühner C, Arlettaz R, Wellmann S. / *Neonatology*. 2012;101(2):116-24. doi: 10.1159/000330411. Epub 2011 Sep 23.].
109. Little D.C. “Patent ductus arteriosus in micropremies and full-term infants: the relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment” / D. C. Little, T. C. Pratt, S. E. Blalock, D. R. Krauss, D. R. Cooney, and M. D. Custer / *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 38, no. 3, pp. 492–496, 2003
110. Luc Mertens. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: practice guidelines and recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC) / Luc Mertens, Istvan Seri, Jan Marek, Romaine Arlettaz, Piers Barker, Patrick McNamara, Anita J Moon-Grady, Patrick D Coon, Shahab Noori, John Simpson, Wyman W Lai / *J Am Soc Echocardiogr* 2011 Oct;24(10):1057-78. doi: 10.1016/j.echo.2011.07.014.
111. Madan JC. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID 3rd; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal

- Research Network. / *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):674-81. doi: 10.1542/peds.2007-2781. PMID: 19171637; PMCID: PMC2752886.
112. Madhulika Kulkarni Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review / Madhulika Kulkarni, Ganga Gokulakrishnan, Jack Price, Caraciolo J Fernandes, Mariska Leeftang, Mohan Pammi / *Pediatrics*. 2015 Feb;135(2):e510-25. doi: 10.1542/peds.2014-1995. Epub 2015 Jan 19.
113. Malviya M. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants / Malviya M, Ohlsson A, Shah S. / *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003951. doi: 10.1002/14651858.CD003951. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003951. PMID: 12917997.
114. Mandhan PL. Comparison of suture ligation and clip application for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates / Mandhan PL, Samarakkody U, Brown S, Kukkady A, Maoate K, Blakelock R, Beasley S. / *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Sep;132(3):672-4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.04.040. PMID: 16935125.
115. Mecham RP. Appearance of chemotactic responsiveness to elastin peptides by developing fetal bovine ligament fibroblasts parallels the onset of elastin production. / Mecham RP, Griffin GL, Madaras JG, Senior RM. / *J Cell Biol*. 1984;98:1813-1816.
116. Meinarde L. C-reactive protein, platelets, and patent ductus arteriosus. Meinarde L, Hillman M, Rizzotti A, Basquiera AL, Tabares A, Cuestas E. *Platelets*. 2016 Dec;27(8):821-823. doi: 10.1080/09537104.2016.1203398. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27463781.
117. Michelakis ED. O<sub>2</sub> sensing in the human ductus arteriosus: regulation of voltage-gated K<sup>+</sup> channels in smooth muscle cells by a mitochondrial redox sensor / Michelakis ED, Rebeyka I, Wu X, et al. / *Circ Res* 91(6):478–486, 2002.

118. Mine K. B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants / Mine K, Ohashi A, Tsuji S, Nakashima J, Hirabayashi M, Kaneko K. / *Acta Paediatr.* 2013 Aug;102(8):e347-52. doi: 10.1111/apa.12273. Epub 2013 May 10. PMID: 23611593; PMCID: PMC3798123.
119. Montaner Ramón A. Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable [Usefulness of brain natriuretic propeptide in the diagnosis and management of patent ductus arteriosus]. Montaner Ramón A, Galve Pradel Z, Fernández Espuelas C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. / *An Pediatr (Barc).* 2017 Jun;86(6):321-328. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.01.007. Epub 2016 Feb 28. PMID: 26936584.
120. Mukoyama M. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide / Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H. / *J Clin Invest.* 1991 Apr;87(4):1402-12. doi: 10.1172/JCI115146. PMID: 1849149; PMCID: PMC295184.
121. Mulik V, Bethel J, Bhal K. A retrospective population-based study of primigravid women on the potential effect of threatened miscarriage on obstetric outcome. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(3):249–53
122. Naoko Kozuki, Anne C C Lee, Mariangela F Silveira, Ayesha Sania, Joshua P Vogel, Linda Adair, Fernando Barros, Laura E Caulfield, et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *Meta-Analysis BMC Public Health.* 2013;13 Suppl 3(Suppl 3):S2. doi: 10.1186/1471-2458-13-S3-S2.].

123. Nick Evans. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol.* 2012 Apr;36(2):114-22. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.021.
124. Nick Evans. Point-of-care ultrasound in the neonatal intensive care unit: international perspectives / Nick Evans, Veronique Gournay, Fernando Cabanas, Martin Kluckow, Tina Leone, Alan Groves, Patrick McNamara, Luc Mertens / *Semin Fetal Neonatal Med* 2011 Feb;16(1):61-8. doi: 10.1016/j.siny.2010.06.005.
125. Noori S. Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period / Noori S, Seri I. / *Early Hum Dev.* 2005;81(5):399–404. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2005.03.007
126. O'Leary H. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage / O'Leary H, Gregas MC, Limperopoulos C, Zaretskaya I, Bassan H, Soul JS, Di Salvo DN, du Plessis AJ. / *Pediatrics.* 2009 Jul;124(1):302-9. doi: 10.1542/peds.2008-2004. PMID: 19564313; PMCID: PMC4030537.
127. Olsson, K.W., Larsson, A., Jonzon, A. et al. Exploration of potential biochemical markers for persistence of patent ductus arteriosus in preterm infants at 22–27 weeks' gestation. *Pediatr Res* 86, 333–338 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0182-x>
128. Oncel MY. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants / Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, Dilmen U. / *Neonatology.* 2013;103(3):166-9. doi: 10.1159/000345337. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23258386.
129. Ozdemir OM. Paracetamol therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a chance before surgical ligation / Ozdemir OM, Doğan M, Küçüktaşçı K, Ergin H, Sahin O. / *Pediatr Cardiol.* 2014

- Feb;35(2):276-9. doi: 10.1007/s00246-013-0770-9. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23942783.
130. Ramakrishnan S. Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants / Ramakrishnan S, Heung YM, Round J, Morris TP, Collinson P, Williams AF. / *Acta Paediatr.* 2009 Aug;98(8):1254-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01315.x. Epub 2009 Apr 30. PMID: 19432837.
131. Roclawski M. Scoliosis in patients with aortic coarctation and patent ductus arteriosus: does standard posterolateral thoracotomy play a role in the development of the lateral curve of the spine? Roclawski M, Sabiniewicz R, Potaz P, Smoczynski A, Pankowski R, Mazurek T, Daibo B. / *Pediatr Cardiol.* 2009 Oct;30(7):941-5. doi: 10.1007/s00246-009-9469-3. Epub 2009 Jul 14. PMID: 19597861.
132. Ronald I.Clyman. 54 - Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant / Ronald I.Clyman/ *Avery's Diseases of the Newborn (Tenth Edition)* 2018, Pages 790-800.e6 <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40139-5.00054-1>
133. Rudolph AM. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res* 1985;57:811–21.
134. Sanjeev Sanjeev Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates / Sanjeev Sanjeev, Michael Pettersen, Jorge Lua, Ronald Thomas, Seetha Shankaran, Thomas L'Ecuyer / *J Perinatol.* 2005 Nov;25(11):709-13. doi: 10.1038/sj.jp.7211383.
135. Schimmel MS, Bromiker R, Hammerman C, Chertman L, Ioscovich A, Granovsky-Grisaru S, Samueloff A, Elstein D. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Apr;291(4):793-8. doi: 10.1007/s00404-014-3469-0. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25227657.

136. Schmidt B. TIPP Investigators. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, et al. / *J Pediatr*. 2006;148:730–734.
137. Schubert U. Transition from fetal to neonatal life: changes in cardiac function assessed by speckle-tracking echocardiography / Schubert U, Muller M, Norman M, Abdul-Khaliq H./ *Early Hum Dev* 2013;89:803–8
138. Sehgal A. International perspective on management of a patent ductus arteriosus: Lessons learned / Sehgal A, McNamara PJ / *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(4):278–284. doi: 10.1016/j.siny. 2018.03.002.
139. Seidner SR. Combined prostaglandin and nitric oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon./ Seidner SR, Chen YQ, Oprysko PR, et al. / *Pediatr Res*. 2001;50:365-373
140. Shahab Noori. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants / Shahab Noori, Michael McCoy, Philippe Friedlich, Brianna Bright, Venugopal Gottipati, Istvan Seri, Kris Sekar / *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):e138-44. doi: 10.1542/peds.2008-2418
141. Shaul Dollberg. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study / Shaul Dollberg, Ayala Lusky, Brian Reichman / *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Feb;40(2):184-8. doi: 10.1097/00005176-200502000-00019.
142. Shimada S. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant / Shimada S, Kasai T, Konishi M, et al. / *J Pediatr* 125(2):270–277, 1994.
143. Smith M.E. “Should all newborns who undergo patent ductus arteriosus ligation be examined for vocal fold mobility?” M. E. Smith, J. D. King, A.

- Elsherif, H. R. Muntz, A. H. Park, and P. C. Kouretas / *Laryngoscope*, vol. 119, no. 8, pp. 1606–1609, 2009
144. Sperandio M. Effectiveness and side effects of an escalating, stepwise approach to indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants below 33 weeks of gestation / Sperandio M, Beedgen B, Feneberg R, Huppertz C, Brüssau J, Pöschl J, Linderkamp O. / *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1361-6. doi: 10.1542/peds.2005-0293. PMID: 16322159.
  145. Stephens BE. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants / Stephens BE, Gargus RA, Walden RV, et al. / *J Perinatol*. 2008;28:123–128.
  146. Su BH, Lin HC. Comparison of ibuprofen and indomethacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomized controlled trial / Su BH, Lin HC, Chiu HY, Hsieh HY, Chen HH, Tsai YC. / *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93:94–99.
  147. Takeishi Y. Biomarkers in heart failure / Takeishi Y. / *Int Heart J*. 2014; 55(6):474–481. doi: 10.1536/ihj.14-267.
  148. Thomas RL. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus / Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. / *Eur J Pediatr*. 2005;164:135–140.
  149. Tzipora Strauss. Carina Angle Measurements for Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants / Tzipora Strauss, Itai Pessach, Elad Jacoby, Irit Schushan-Eisen, Ram Mazkereth Jacob Kuint. / *Neonatology* 2011;99:224–230 DOI: 10.1159/000315862
  150. van Vonderen JJ. Non-invasive measurements of ductus arteriosus flow directly after birth / van Vonderen JJ, te Pas AB, Kolster-Bijdevaate C, et al. / *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 99(5):F408–F412, 2014.

151. Vanderheyden M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects / Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. / *Eur J Heart Fail.* 2004; 6(3):261–268. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004.
152. Ward C J. Diagnostic accuracy of paediatric echocardiograms interpreted by individuals other than paediatric cardiologists / Ward C J, Purdie J. / *J Paediatr Child Health.* 2001 Aug;37(4):331-6. doi: 10.1046/j.1440-1754.2001.00695.x.
153. Weisz DE. Cardiac biomarkers and haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants / Weisz DE, McNamara PJ, El-Khuffash A. / *Early Hum Dev.* 2017;105:41–47. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.007.
154. Wu AH. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure / Wu AH, Smith A, Wieczorek S, Mather JF, Duncan B, White CM, McGill C, Katten D, Heller G. / *Am J Cardiol.* 2003 Sep 1;92(5):628-31. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00741-0. PMID: 12943894.
155. Yasser Elsayed Pre-symptomatic prediction of morbidities in preterm infants with patent ductus arteriosus by targeted neonatal echocardiography and brain-type natriuretic peptide / Yasser Elsayed , Mary Seshia , Reeni Soni , Ilan Buffo , Ronald J. Baier , Patrick J. McNamara , Shyamala Dakshinamurti / *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2016;5(2):e050210 doi: 10.7363/050210
156. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2010, 203(6):558e.1-558-e.7. doi: 10.1016/j.ajog.2010.07.039.
157. Yokoyama U. Chronic activation of the prostaglandin receptor EP4 promotes hyaluronan-mediated neointimal formation in the ductus

- arteriosus. / Yokoyama U, Minamisawa S, Quan H, et al. / J Clin Invest. 2006; 116:3026-3034.
158. Yokoyama U. Prostaglandin E2 inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling / Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda A, et al. / Circulation. 2014;129:487-496.
159. Yurttutan S. A different first-choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol / Yurttutan S, Oncel MY, Arayıcı S, Uras N, Altug N, Erdeve O, Dilmen U. / J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 May;26(8):825-7. doi: 10.3109/14767058.2012.755162. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23205872.
160. Zecca E. Does ibuprofen increase neonatal hyperbilirubinemia? Zecca E, Romagnoli C, De Carolis MP, Costa S, Marra R, de Luca D. / Pediatrics. 2009;124: 480–484.