

С.О. Поцюрко, Д.О. Добрянський, Л.Б. Секретар

Прогностична цінність концентрації NT-proBNP у сироватці крові значно недоношених немовлят щодо гемодинамічної значущості відкритої артеріальної протоки

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 28-36. doi 10.15574/SP.2021.113.28

For citation: Potsiurko SO, Dobryansky DO, Sekretar LB. (2021). Predictive value of serum NT-proBNP concentrations for assessment hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very preterm infants. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 28-36. doi 10.15574/SP.2021.113.28

Гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока (гзВАП) є поширеним ускладненням у значно недоношених немовлят, які народилися з гестаційним віком менше 32 тиж. Водночас, на сьогодні немає єдиних критеріїв визначення дійсної гемодинамічної значущості ВАП і загальноприйнятної тактики надання допомоги таким дітям.

Мета — оцінити прогностичну цінність рівнів амінотермінального сегмента натрійуретичного пептиду В-типу (NT-proBNP) у сироватці крові значно недоношених новонароджених щодо гемодинамічної значущості ВАП.

Матеріали та методи. До клінічного рандомізованого дослідження залучено 52 недоношені дитини з терміном гестації <32 тиж віком <72 год і діаметром ВАП >1,5 мм. Із них 27 (52%) дітям призначено ібупрофен або парацетамол із перших 3 діб життя. Очікувальну тактику застосовано у 25 (48%) новонароджених. Усім пацієнтам щодня проведено ехокардіографічне обстеження та двічі визначено вміст NT-proBNP у сироватці крові в перші 10 діб після народження. За підсумками ехокардіографічного та клінічного моніторингу ретроспективно сформовано дві групи немовлят: у 22 (42%) з них діагностовано гзВАП, а у 30 (58%) — гемодинамічно незначущу ВАП.

Результати. Відсоткова кількість дітей, які отримали фармакологічне лікування з приводу ВАП, істотно не різнилася по групах ($p>0,05$). Сироваткові концентрації NT-proBNP у середньому віці 2 і 8 діб були вірогідно вищими в немовлят зі гзВАП ($p<0,01$). На 8-му добу життя рівень NT-proBNP значно зменшився в обох групах немовлят, проте був достовірно вищим у дітей з гзВАП. Вміст NT-proBNP у сироватці крові на 2–3-тю добу дав змогу вірогідно прогнозувати формування гзВАП (AUC=0,93; 95% CI:0,86–1,0; $p<0,05$).

Висновки. Концентрація NT-proBNP у сироватці крові на 2-гу добу ≥ 12000 пг/мл дає змогу вірогідно прогнозувати формування гзВАП. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока, ВАП, NT-proBNP, прогностична цінність, значно недоношені новонароджені.

Predictive value of serum NT-proBNP concentrations for assessment hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very preterm infants

S.O. Potsiurko, D.O. Dobryansky, L.B. Sekretar

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA) is a common complication in very preterm infants born at less than 32 weeks of gestation. At the same time, currently, there are no uniform criteria to identify the actual hemodynamic significance of PDA and generally accepted management approaches to such infants.

Purpose — to assess the predictive value of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels for hemodynamically significant PDA in very preterm infants.

Materials and methods. Fifty-two preterm infants with gestational age <32 weeks, chronological age <72 h, and PDA diameter >1.5 mm were involved in a randomized study. Twenty-seven (52%) of them were treated with ibuprofen or paracetamol starting within the first 3 days of life. Expectant management was applied to 25 (48%) infants. All patients underwent daily echocardiographic and two serum NT-proBNP measurements within the first 10 days after birth. According to the results of echocardiographic and clinical monitoring, 2 groups of patients were formed retrospectively. In 22 (42%) of them hemodynamically significant PDA (hsPDA) was diagnosed, and 30 (58%) had hemodynamically insignificant ductus arteriosus.

Results. The percentage of infants who received pharmacological PDA treatment was not significantly different between the groups ($p>0,05$). Serum NT-proBNP concentrations at the median age of 2 and 8 days were significantly higher in infants with hsPDA ($p<0,01$). By the eighth day of life, the NT-proBNP level in both groups significantly decreased but remained considerably higher in newborns with hsPDA. Serum NT-proBNP concentrations on the second-third day of life could reliably predict hsPDA (AUC=0.93; 95% confidence interval: 0.86–1.0; $p<0,05$).

Conclusions. Serum NT-proBNP concentrations on the second day of life ≥ 12000 pg/ml could reliably predict hsPDA.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: hemodynamically significant patent ductus arteriosus, PDA, NT-proBNP, prognostic value, very preterm infants.

Прогностическая ценность концентрации NT-proBNP в сыворотке крови глубоко недоношенных младенцев в отношении гемодинамической значимости открытого артериального протока

С.О. Поцюрко, Д.А. Добрянский, Л.Б. Секретар

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, Украина

Гемодинамически значимый открытый артериальный проток (гЗОАП) является распространенным осложнением у глубоко недоношенных младенцев, родившихся с гестационным возрастом менее 32 нед. В то же время, на сегодня нет единых критериев определения действительной гемодинамической значимости ОАП и общепризнанной тактики оказания помощи таким детям.

Цель — оценить прогностическую ценность уровней аминотерминального сегмента натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) в сыворотке крови глубоко недоношенных младенцев в отношении гемодинамической значимости ОАП.

Материалы и методы. В клиническое рандомизированное исследование включены 52 недоношенных ребенка со сроком гестации <32 нед, в возрасте <72 ч и диаметром ОАП >1,5 мм. Из них 27 (52%) детям назначен ибупрофен или парацетамол с первых 3 суток жизни. Выжидательная тактика применена у 25 (48%) новорожденных. Всем пациентам ежедневно проведено эхокардиографическое обследование и дважды определено содержание NT-proBNP в сыворотке крови в первые 10 суток после рождения. По итогам эхокардиографического и клинического мониторинга ретроспективно сформированы 2 группы младенцев: у 22 (42%) из них диагностирован гЗОАП, а у 30 (58%) — гемодинамически незначимый ОАП.

Результаты. Процентное количество детей, получавших фармакологическое лечение по поводу ОАП, существенно не отличалось по группам ($p > 0,05$). Сывороточные концентрации NT-proBNP в среднем возрасте 2 и 8 суток были достоверно выше у младенцев с гЗОАП ($p < 0,01$). На 8-е сутки жизни уровень NT-proBNP значительно уменьшился в обеих группах младенцев, однако был достоверно выше у детей с гЗОАП. Содержание NT-proBNP в сыворотке крови на 2–3-е сутки позволило достоверно прогнозировать формирование гЗОАП (AUC=0,93; 95% CI: 0,86–1,0; $p < 0,05$).

Выводы. Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови на 2 сутки ≥ 12000 пг/мл позволяет достоверно прогнозировать формирование гЗОАП.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гемодинамически значимый открытый артериальный проток, ОАП, NT-proBNP, прогностическая ценность, глубоко недоношенные новорожденные.

Вступ

Гемодинамічно значущу відкрити артеріальну протоку (гзВАП) виявляють у понад 30% недоношених новонароджених із терміном гестації <32 тиж [5]. Значний скид крові зліва направо через відкрити артеріальну протоку (ВАП) призводить до зменшення системного кровотоку, унаслідок чого розвивається системна гіперперфузія, та збільшення легеневого кровотоку, що може спричинити набряк легень і дихальну недостатність [3]. Як відомо, гзВАП асоціюється з тяжкою неонатальною захворюваністю: внутрішньошлуночковими крововиливами (ВШК), бронхолегеневою дисплазією (БЛД), некротичним ентероколітом (НЕК), ретинопатією недоношених (РН) і перивентрикулярною лейкомаляцією (ПВЛ) [4].

Зазвичай, діагноз гзВАП встановлюють на підставі ехокардіографічних (ЕхоКГ) та клінічних даних. Водночас, оцінювання гемодинамічної значущості ВАП за допомогою Допплер-ЕхоКГ не є універсальним, оскільки не існує єдиного вимірювання, яке б точно підтвердило наявність цієї ознаки, а також не завжди є можливість провести ЕхоКГ [4]. Досі немає консенсусу щодо єдиних критеріїв визначення дійсної гемодинамічної значущості ВАП і загальноприйнятної тактики надання допомоги таким дітям. Значно недоношеним новонародженим із гзВАП переважно призначають інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) або перок-

сидази, дія яких сприяє закриттю ВАП приблизно у 70–80% випадків [24]. Водночас, невідомо, чи таке лікування поліпшує віддалені результати [9], а інгібітори ЦОГ можуть спричинювати значні побічні ефекти, серед яких ниркова недостатність, гіпоглікемія, геморагічний синдром, шлунково-кишкові перфорації тощо [25]. Усе це визначає доцільність пошуку альтернативних ранніх прогностичних ознак гзВАП [13]. Зокрема, зростає інтерес до біохімічних маркерів, визначення яких якомога скоріше після народження допомогло б передбачити не лише формування гзВАП, але й відповідь на її фармакологічне лікування. До таких маркерів відносять, зокрема, натрійуретичний пептид В-типу (BNP) та його аміно-термінальний сегмент BNP (NT-proBNP) [13].

BNP і NT-proBNP синтезуються кардіоміоцитами шлуночків у відповідь на перевантаження камер серця тиском і надмірним об'ємом крові. У кардіоміоцитах відбувається перетворення попередника про-BNP на біологічно активну форму BNP та його неактивний сегмент NT-proBNP [28]. BNP поліпшує релаксацію міокарда і регулює відповідь на гостре перевантаження шлуночків надмірним об'ємом крові завдяки звуженню судин, затримці натрію та зменшенню діурезу внаслідок активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [17]. BNP і NT-proBNP виводяться нирками, а отже, у пацієнтів із нирковою недостатністю їх системний рівень значно підвищений.

NT-proBNP має істотно довший період напіввиведення (60–120 хв проти 22 хв у BNP) і є стійкішим *in vitro* порівняно з BNP [29]. Обидва білки не проникають через плаценту, тому рівень BNP у крові новонароджених не залежить від його вмісту у крові матері [2]. Концентрація BNP і NT-proBNP швидко зростає в перші доби після народження і поступово знижується до сталого рівня протягом наступних кількох днів [18,22]. Така динаміка пов'язана з гемодинамічними змінами й адаптацією до позаутробного життя. Дозрівання нирок, зростання системного судинного опору і зменшення резистентності легеневих судин пояснюють зниження вмісту пептидів у крові дитини після народження. Однак він залишається підвищеним за наявності ВАП або інших природжених вад серця, коли відбувається перевантаження камер серця тиском або об'ємом, а також у разі стійкої легеневої гіпертензії, порушення функції нирок або розвитку сепсису [10,13,14].

У недоношених немовлят концентрація NT-proBNP у сироватці крові в першу добу життя є значно вищою, ніж у здорових доношених новонароджених (у середньому — 1435 [894–2550] пмоль/л проти 641 [254–1272] пмоль/л) [8,19].

Нещодавній систематичний огляд і метааналіз виконаних досліджень [13] засвідчив, що чутливість і специфічність рівня NT-proBNP у діагностиці гзВАП становить 90% (95% СІ: 0,79–0,96) та 84% (95% СІ: 0,77–0,90) відповідно. Однак ці дослідження різнилися за методологією, методами визначення пептиду, прогностичними пороговими значеннями, а також за терміном гестації і віком дітей на момент тестування. Зокрема, уточнення потребують прогностичні значення цього біомаркера у вітчизняній популяції значно недоношених немовлят.

Мета дослідження — оцінити прогностичну цінність рівнів NT-proBNP у сироватці крові значно недоношених немовлят із ВАП >1,5 мм у перші 3 доби життя щодо формування гзВАП.

Матеріали та методи дослідження

Дизайн дослідження та пацієнти

Використано дані 52 передчасно народжених немовлят, залучених до рандомізованого контрольованого дослідження, метою якого було вивчення порівняльної ефективності та безпечності ранньої лікувальної й очікувальної тактики допомоги значно недоношеним немовлятам із ВАП (реєстраційний номер дослі-

дження у *ClinicalTrials.gov* — NCT03860428). Дослідження виконано на базі неонатальних відділень Львівської обласної клінічної лікарні.

Критерії залучення: маса тіла при народженні — <1500 г, термін гестації — <32 тиж, вік на момент госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) — <72 год, діаметр ВАП — >1,5 мм. Не залучено до дослідження дітей з масою тіла ≥ 1500 г і/або терміном гестації ≥ 32 тиж, зі значними природженими вадами розвитку, клінічно явним геморагічним синдромом, будь-яким ВШК у перші 48 год життя або ВШК III–IV ступеня, НЕК, тромбоцитопенією (< 50×10^{12} /л), олігурією <1 мл/кг/год, а також за відсутності інформованої згоди батьків. Рандомізацію здійснено за допомогою генерованого комп'ютером випадкового ряду чисел.

Серед досліджуваних 27 (52%) дітям призначено ібупрофен (n=13) або парацетамол (n=14). Ібупрофен призначено ректально в разовій дозі 20/10/10 мг/кг/добу протягом 3 діб, а парацетамол — внутрішньовенно, 15 мг/кг/дозу кожні 6 год протягом 3 діб. Щонайменше через 12 год після завершення першого курсу лікування здійснено контрольну ЕхоКГ і за наявності ВАП >0,5 мм призначено повторний курс терапії. Артеріальну протоку (АП) вважали закритою, якщо її не виявлено на ЕхоКГ або діаметром <0,5 мм [12]. Очікувальну тактику застосовано у 25 (48%) новонароджених (контрольна група). Цим немовлятам специфічного лікування не призначено, проте клінічне спостереження за ними проведено таке саме, як і за дітьми, яким призначено ібупрофен або парацетамол.

За підсумками ЕхоКГ і клінічного моніторингу ретроспективно сформовано 2 групи немовлят: у 22 (42%) з них була гзВАП (група гзВАП), а у 30 (58%) — гемодинамічно незначуща ВАП (група ВАП).

Визначення сироваткових концентрацій NT-proBNP

Вміст NT-proBNP у сироватці периферичної крові визначено двічі: у перші 24–72 год життя і до призначення ібупрофену/парацетамолу та після завершення другого курсу лікування або на 8–10-ту добу життя, якщо лікування не проведено. Середній (медіана [мінімальне-максимальне значення]) вік дітей на момент першого та повторного забору крові у групах становив відповідно 2 [1–2] доби і 8 [8–9] діб. Після забору крові відразу отримано сироватку, яку заморожували і зберігали за температу-

ри -25°C . Рівень сироваткового NT-proBNP виміряно за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі Cobas 6000 (Німеччина) з використанням тестових наборів Elecsys proBNP II (Roche, Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника. Доступні межі вимірювань становили 5–35000 пг/мл.

Ехокардіографічне обстеження

Усім пацієнтам протягом перших 10 днів життя щоденно проводили ЕхоКГ із контрольним обстеженням на 28-му добу життя і на момент досягнення пацієнтами постменструального віку (ПМВ) 36 тиж і/або виписки. ЕхоКГ здійснили за допомогою апарата Samsung Medison SonoAce X8 (Південна Корея).

Гемодинамічно значущою вважали ВАП діаметром $>1,5$ мм за наявності: необмеженого шунтування крові через ВАП зліва направо («пульсація»): кінцевої діастолічної швидкості потоку $<50\%$ пікової систолічної швидкості в легеневій артерії, кінцевої діастолічної швидкості потоку в легеневій артерії $>0,3$ м/с і/або співвідношення діаметра лівого передсердя до кореня аорти $>1,5$ і/або ретроградного діастолічного потоку крові в низхідній аорті. Для встановлення діагнозу гзВАП потрібна також наявність щонайменше однієї з таких ознак: зростання дихальних розладів із потребою у штучній вентиляції легень (ШВЛ), збільшення кисневої залежності, неможливість відлучення

від дихальної підтримки, наявність системної гіпотензії або застійної серцевої недостатності [1,30].

Клінічні дані, моніторинг та результати лікування

До моменту досягнення пацієнтами ПМВ 36 тиж, смерті або виписки з лікарні в динаміці оцінено наявність усіх захворювань, застосовані методи і результати лікування. У ВІТН використано стандартні протоколи дихальної підтримки, забезпечення стабільної гемодинаміки, парентерального і мінімального ентерального харчування, призначення антибіотиків і протигрибкових препаратів, корекції анемії, метаболічних порушень тощо. У всіх дітей безперервно проводили спостереження за станом життєвих функцій. Тяжкість стану немовлят у першу добу госпіталізації до ВІТН визначено за шкалою SNAPPE-II [23].

Статистичний аналіз

Прогностичну цінність сироваткових концентрацій NT-proBNP щодо наявності гзВАП оцінено за допомогою ROC-кривої, визначаючи площу під нею та розраховуючи відповідні чутливість і специфічність.

Використано стандартні методи описового, порівняльного і непараметричного кореляційного аналізу із застосуванням критеріїв Стюдента, χ^2 , Манна Вітні, Вілкоксона, а також коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (rS).

Таблиця 1

Порівняльна перинатальна характеристика дітей зі сформованих груп

Показник	Група гзВАП (n=22)	Група ВАП (n=30)	p
Гестаційний вік, тиж.	27 [25–28] ¹	29 [27–31]	$<0,01$
Маса при народженні, г	945 [750–1200]	1050 [870–1350]	$>0,05$
Хлопчики	13 (59) ²	13 (43)	$>0,05$
Діти, замалі для терміну гестації	0	5 (17)	$<0,05$
Інфекційні захворювання під час вагітності	13 (59)	14 (47)	$>0,05$
Прееклампсія	7 (32)	14 (47)	$>0,05$
Передчасний розрив оболонок	5 (23)	6 (20)	$>0,05$
Тривалість безводного періоду, доби	5 [3,3–5,2]	3 [1,8–4,0]	$>0,05$
Хоріоамніоніт клінічно або температура в матері під час пологів $>38^{\circ}\text{C}$	2 (9)	2 (7)	$>0,05$
Відшарування плаценти	1 (5)	4 (13)	$>0,05$
Стероїди антенатально	14 (64)	22 (73)	$>0,05$
Кесарів розтин	6 (27)	16 (53)	$>0,05$
Оцінка за Апгар на 1-й хв, бали	4 [4–5]	6 [5–6]	$<0,01$
Оцінка за Апгар на 5-й хв, бали	5 [5–6]	6 [6–7]	$<0,01$
ШВЛ через маску після народження	9 (41)	8 (27)	$>0,05$
Інтубація і ШВЛ після народження	9 (41)	8 (27)	$>0,05$
Лікування сурфактантом	19 (86)	24 (80)	$>0,05$
Вік на момент першого введення сурфактанту, год	1,1 [0,5–3,3]	1,1 [1,0–3,8]	$>0,05$
Тяжкість стану за шкалою SNAPPE-II у першу добу госпіталізації до ВІТН, бали	32,1 \pm 17,6	23,9 \pm 14,9	$>0,05$

Примітки: 1 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квартилі; 2 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика особливостей відкритої артеріальної протоки дітей зі сформованих груп

Показник	Група гзВАП n=22)	Група ВАП (n=30)	P
Вік на момент діагностики ВАП, доби	2 [1–2]1	2 [1–2]	>0,05
Середній діаметр ВАП у перші 72 год життя, мм	3 [2,5–3,5]	2 [1,8–2,5]	<0,01
Фармакологічне лікування	11 (50) 2	16 (53)	>0,05
Лікування ібупрофеном	5 (23)	8 (27)	>0,05
Лікування парацетамолом	6 (27)	8 (27)	>0,05
Два курси лікування	6 (27)	3 (10)	>0,05
Наявність гзВАП на 8 9-ту добу життя	3 (15)	0	<0,05
Закриття АП у перші 10 днів життя	8 (36)	22 (73)	<0,05
Первинне закриття ВАП	17 (77)	28 (93)	>0,05
Вік дітей на момент первинного закриття ВАП, доби	11 [5–15]	7 [5–9,5]	>0,05
Повторне відкриття АП	3 (18)	5 (20)	>0,05
Закриття АП на момент виписки	13 (81)	25 (86)	>0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квантилі; 2 – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

Показники з нормальним розподілом представлено як середнє ± стандартне відхилення (SD). Непараметричні дані наведено як медіану [нижній і верхній квантилі]. Усі результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Протокол дослідження затверджено комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна характеристика сформованих груп. Сформовані групи не різнилися між

собою за масою тіла при народженні та за частками хлопчиків, проте діти з гзВАП мали вірогідно менший термін гестації. Водночас, гемодинамічно незначущу ВАП вірогідно частіше виявляли в немовлят, замалих для терміну гестації. Порівняльна перинатальна характеристика груп узагальнена в таблиці 1. Діти в обох групах у перші 3 доби життя отримували парентерально приблизно однаковий об'єм рідини, їм майже одночасно призначали повний об'єм ентерального харчування (у віці 15,5 [10,5–29] доби у групі гзВАП проти 16 [11–21] днів у групі ВАП; $p > 0,05$).

Таблиця 3

Порівняльна частота супутньої патології та смертності дітей зі сформованих груп

Захворювання або ускладнення	Група гзВАП (n=22)	Група ВАП (n=30)	p
Тяжкий РДС (III–IV стадії)	7 (32) ¹	2 (7)	<0,05
БЛД	12 (55)	7 (23)	<0,05
БЛД II–III ступеня тяжкості	3 (14)	2 (7)	>0,05
Легенева кровотеча	5 (23)	1 (3)	<0,05
Кровотеча зі шлунково-кишкового тракту	3 (14)	2 (7)	>0,05
Ранній сепсис	10 (45)	8 (27)	>0,05
Пізній сепсис	2 (9)	3 (10)	>0,05
НЕК	2 (9)	1 (3)	>0,05
ВШК	11 (50)	8 (27)	>0,05
Тяжкі ВШК (III–IV ступеня)	6 (27)	2 (7)	<0,05
ПВЛ	3 (14)	1 (3)	>0,05
Ретинопатія недоношених	6 (27)	9 (30)	>0,05
Гостра ниркова недостатність	1 (5)	0	>0,05
Летальний наслідок	6 (27)	1 (3)	<0,05
Вік на момент смерті, доби	9 [7,9–15]	4,6	>0,05
Загальна тривалість госпіталізації, доби	69,5 [29–91]	67,5 [48–77]	>0,05

Примітки: 1 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки.

Таблиця 4

Порівняльні концентрації NT-proBNP у сироватці крові дітей зі сформованих груп

Показник	Група гзВАП (n=22)	Група ВАП (n=30)	p
Рівень NT-proBNP у перші 24–72 год життя, пг/мл	22406,5 [15920–35000]	4967,5 [3257–10920]	<0,01
Рівень NT-proBNP на 8–9-ту добу життя, пг/мл	4705,5 [2290,5–8345,5]*	1678,5 [1254–2163]**	<0,01

Примітки: зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квартилі; * – динаміка показника статистично вірогідна (p<0,001); ** – динаміка показника статистично вірогідна (p<0,01).

Ехокардіографічний діагноз ВАП із діаметром >1,5 мм встановили на момент досягнення пацієнтами середнього віку 2 діб. Середній вік на момент виявлення гзВАП становив 2 [2–3] доби (p>0,05). Середній діаметр ВАП був вірогідно більшим у групі немовлят із гзВАП. Відсоткова кількість дітей, які отримували фармакологічне лікування з приводу ВАП, істотно не різнилася по групах. Подібні частки дітей в обох групах отримували парацетамол та ібупрофен. Немовлята з гзВАП значно частіше потребували другого курсу лікування, проте статистично значущої відмінності між групами за цим показником не було. Водночас, на 8–9-ту добу життя лише у трьох дітей виявили гзВАП. Середній вік на момент первинного закриття АП був майже удвічі більшим у групі дітей з гзВАП, однак відмінності від групи порівняння були недостовірними. Водночас, у немовлят із гзВАП вірогідно рідше діагностували закриття АП у перші 10 діб життя, однак частота первинного закриття АП істотно не різнилася по групах. Між групами також не виявили статистично вірогідних відмінностей за частотою повторного відкриття та закриття АП на момент виписки. На момент виписки в усіх немовлят АП була закритою або гемодинамічно незначущою (табл. 2).

Тяжкий РДС (III–IV стадії) вірогідно частіше діагностували в немовлят із гзВАП. Водночас, у немовлят із гзВАП вірогідно частіше діагностували легеневі кровотечі та БЛД, однак частота помірно тяжкої і тяжкої БЛД істотно не різнилася по групах. Між групами не встановили статистично достовірних відмінностей за частотою раннього та пізнього сепсису (табл. 3). Частота ВШК істотно не різнилася по групах, проте тяжкі ВШК (III–IV ступеня) вірогідно частіше діагностували в немовлят із гзВАП. Групи також не різнилися за частотою шлунково-кишкових кровотеч, НЕК, РН, ПВЛ та гострої ниркової недостатності (табл. 3). Водночас, фармакологічне лікування гзВАП вірогідно не зменшувало частоти ВШК загалом (6 (55%) проти 5 (45%) дітей, які не отримували

лікування), тяжких ВШК (1 (9%) проти 5 (45%) дітей), БЛД (6 (55%) проти 6 (55%) дітей) і смертності (4 (36%) проти 2 (18%) дітей відповідно; для всіх порівнянь p>0,05).

Загальна тривалість госпіталізації істотно не різнилася по групах, хоча частка померлих була вірогідно більшою серед немовлят зі гзВАП. Середній вік на момент смерті був майже однаковим у групах (табл. 3). Найчастішими причинами смерті були тяжкі ВШК (5 (83%) випадків у групі гзВАП і 1 (100%) випадок у групі ВАП). Ще 1 (17%) дитина з групи гзВАП померла від НЕК.

Сироваткові концентрації NT-proBNP залежно від стану АП

Сироваткові концентрації NT-proBNP у середньому віці 2 і 8 діб були вірогідно вищими в немовлят із гзВАП (p<0,01). До 8-ї доби життя рівень NT-proBNP значно зменшився в обох групах немовлят, проте був достовірно вищим у дітей з гзВАП (табл. 4).

Сироватковий вміст NT-proBNP достовірно асоціювався з ЕхоКГ-маркерами гемодинамічної значущості ВАП у перші 3 доби і на 8–9-ту добу життя (табл. 5).

На підставі результатів аналізу площі під ROC-кривою вміст NT-proBNP у сироватці

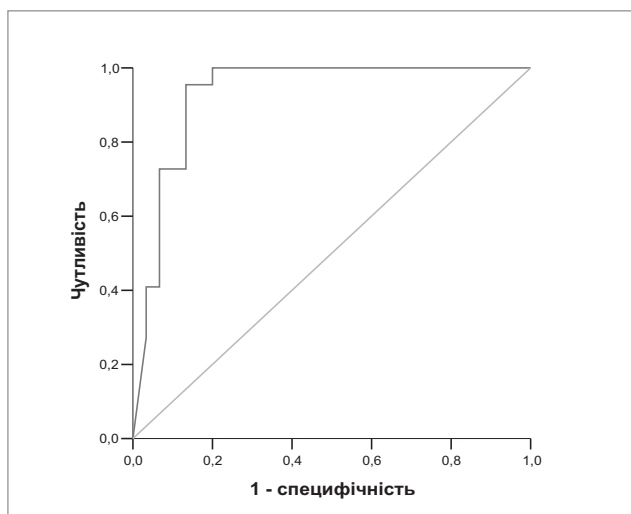


Рис. ROC-крива прогностичного значення сироваткових концентрацій NT-proBNP у середньому віці 2 діб щодо формування гзВАП у популяції значно недоношених дітей України

Таблиця 5

Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена між рівнем NT-proBNP у сироватці крові та ехокардіографічними показниками у групах немовлят

Показник	Перші 3 доби життя		8–9-та доба життя	
	rS	p	rS	p
Діаметр ВАП, мм	0,39	<0,05	0,66	<0,05
Кінцева діастолічна швидкість потоку в легеневій артерії <50% пікової систолічної швидкості	0,54	<0,05	0,71	<0,05
Кінцева діастолічна швидкість потоку в легеневій артерії >0,3 м/с	0,5	<0,05	0,77	<0,05
Співвідношення діаметра лівого передсердя до кореня аорти >1,5	0,54	<0,05	0,83	<0,05
Ретроградний діастолічний потік крові в низхідній аорті	0,64	<0,05	0,79	<0,05
Наявність гзВАП	0,71	<0,05	0,79	<0,05

крові на 2–3-ту добу життя (AUC=0,93; [95% CI:0,86–1,0]; $p<0,05$) дав змогу вірогідно передбачити наявність гзВАП у значно недоношених немовлят. Концентрація NT-proBNP у сироватці крові ≥ 12000 пг/мл у значно недоношених немовлят із ВАП діаметром $>1,5$ мм у середньому віці 2 дів мала 100% чутливість і 80% специфічність для підтвердження наявності гзВАП (рис.).

Обговорення

За результатами дослідження, вміст NT-proBNP у сироватці крові новонароджених із терміном гестації <32 тиж і масою тіла при народженні <1500 г у перші 2–3 доби життя дав змогу прогнозувати формування гзВАП. Концентрація NT-proBNP у сироватці крові понад 12000 пг/мл на 2–3-тю добу мала 100% чутливість і 80% специфічність щодо прогнозування наявності гзВАП. Дослідження показало, що сироваткові концентрації NT-proBNP у середньому віці 2 і 8 дів були майже в 4 рази вищими в немовлят зі гзВАП ($p<0,05$). Подібного висновку дійшли Nuntnarumit та співавт. [20], які порівняли рівень NT-proBNP у плазмі крові на 2, 4 та 7-му добу після народження в недоношених немовлят із гестаційним віком ≤ 33 тиж ($n=35$). Рівень NT-proBNP на 2-гу добу життя у групі немовлят з ЕхоКГ-підтвердженою гзВАП ($n=12$) був значно вищим, ніж у групі новонароджених, у яких ВАП була гемодинамічно незначущою ($n=23$) [16353 пг/мл (міжквартильний інтервал (IQR), 12360–33459) проти 3914 пг/мл (IQR, 2601–5782), ($p<0,001$)], відповідно. Натомість, у немовлят, в яких АП була закритою на 2-гу добу життя, рівень NT-proBNP становив 182–2308 пг/мл. Встановлено, що концентрація NT-proBNP у сироватці крові на 2-гу добу життя понад 10180 пг/мл є опти-

мальною для діагностики гзВАП з чутливістю 100% і специфічністю 91% [20]. Водночас, нещодавній метааналіз 11 контрольованих досліджень засвідчив вищу прогностичну точність вимірювання NT-proBNP порівняно з BNP щодо виявлення гзВАП [13]. У 2 з 11 досліджень чутливість NT-proBNP становила $<70\%$ за рахунок використання значно вищого порогового значення (понад 40000 пг/мл) [7,16]. Проте Letshwiti та співавт. [15] описали значно нижчу порогову концентрацію NT-proBNP (3587 пг/мл), ніж El Khuffash та співавт. [7], (42285 пг/мл) і Ramakrishnan та співавт. [21], (24102 пг/мл), і показали 100% чутливість цього порогового значення з вузьким довірчим інтервалом (95% CI:0,83–1,00), [15]. Зазначені відмінності можуть бути пов'язані з пізнім (7-ма доба життя) визначенням вмісту NT-proBNP у сироватці крові Letshwiti та співавт. і фізіологічним зниженням рівнів NT-proBNP з віком.

Отже, визначення сироваткових концентрацій NT-proBNP у перші доби життя для діагностики або прогнозування виникнення гзВАП у значно недоношених новонароджених може бути важливим у разі відповідної клінічної підозри і відсутньої можливості ЕхоКГ; а також для формування групи ризику і визначення потреби медикаментозного лікування.

Концентрації NT-proBNP у сироватці крові пацієнтів вірогідно корелювали з ЕхоКГ-маркерами гзВАП, а саме, з кінцевою діастолічною швидкістю потоку $<50\%$ пікової систолічної швидкості потоку в легеневій артерії, кінцевою діастолічною швидкістю потоку в легеневій артерії $>0,3$ м/с, співвідношенням діаметра лівого передсердя до кореня аорти $>1,5$, а також із наявністю ретроградного діастолічного потоку крові в низхідній аорті та розміром ВАП. Ці результати відповідають попередньо опублікованим даним [6,20,21] і підтверджують діагностичне значення

концентрації NT-proBNP у сироватці крові недоношених новонароджених як маркера істотного шунтування крові через ВАП зліва направо.

Відповідно до отриманих нами даних, гемодинамічно незначущу ВАП вірогідно частіше діагностували в немовлят із більшим гестаційним віком та в дітей, замалих для терміну гестації. Водночас, гзВАП частіше діагностували в дітей, стан яких після народження був тяжчим, про що свідчили вірогідно нижчі оцінки за Апгар на 1 та 5-й хвилинах життя. У групі дітей з гзВАП вірогідно частіше діагностували тяжкий РДС, легеневі кровотечі, БЛД, тяжкі ВШК і смерть. Водночас, у дітей із цієї групи вірогідно рідше АП закривалася в перші 10 діб життя, а середній діаметр ВАП був вірогідно більшим, ніж у групі дітей з гемодинамічно незначущою ВАП. Ці дані підтверджують висновки Shepherd та співавт. [26], що ключовим чинником ризику розвитку гзВАП є малий гестаційний вік. Водночас, асоціації між гзВАП і тяжкою неонатальною захворюваністю (ВШК, легеневи кровотечами, БЛД, НЕК) і смертністю відрізняються в різних дослідженнях, залишаючись одним із найбільш суперечливих аспектів цієї проблеми [11,27]. За даними проведеного нами дослідження, лікування немовлят із гзВАП не зменшувало ризику виникнення БЛД, ВШК або смерті ($p > 0,05$).

Незважаючи на встановлену високу чутливість системних концентрацій NT-proBNP щодо виявлення гзВАП, більшість досліджень включали невелику кількість немовлят, особливо надзвичайно недоношених (23–24 тиж гестації). У цій підгрупі передчасно народжених дітей концентрація натрійуретичного пептиду, імовірно, буде вищою (за рахунок негативної кореляції з гестаційним віком), що може

привести до зниження специфічності та корисності прогнозування.

Перевагами дослідження, наведеного в цій статті, є проспективний дизайн і рандомізоване призначення лікування значно недоношеним немовлятам із ВАП діаметром $>1,5$ мм у перші 3 доби життя, що дає змогу нівелювати суб'єктивний чинник у визначенні тактики надання допомоги й об'єктивно оцінити прогностичну цінність системних концентрацій NT-proBNP щодо наявності гзВАП. Це дослідження також має певні обмеження, насамперед пов'язані з його відкритістю, специфічним підходом до лікування (раннє призначення лише на підставі величини діаметра ВАП) і порівняно невеликою кількістю пацієнтів і часткою найбільш незрілих немовлят.

Висновки

Концентрація NT-proBNP у сироватці крові значно недоношених новонароджених із ВАП діаметром $>1,5$ мм у перші 2–3 доби життя дає змогу вірогідно прогнозувати формування гзВАП. Вміст NT-proBNP ≥ 12000 пг/мл у сироватці крові значно недоношених новонароджених з діаметром ВАП $>1,5$ мм у віці 2–3 діб характеризується 100% чутливістю і 80% специфічністю щодо прогнозування розвитку гзВАП. Системні концентрації NT-proBNP у значно недоношених новонароджених вірогідно асоціюються з ЕхоКГ-маркерами гемодинамічної значущості ВАП й обернено пропорційно залежать від терміну гестації немовлят.

Перспективами подальших досліджень є вивчення ефективності та безпечності лікування значно недоношених дітей з підвищеним рівнем NT-proBNP до появи ЕхоКГ-ознак гзВАП.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Arlettaz R. Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. (2017). *Front Pediatr.* 5: 147. doi: 10.3389/fped.2017.00147.
2. Bar Oz B, Lev Sagie A, Arad I, Salpeter L, Nir A. (2005). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns. *Clin Chem.* 51 (5): 926–927. doi: 10.1373/clinchem.2005.048892.
3. Benitz WE, Committee on Fetus and Newborn Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. (2016). *Pediatrics.* 137 (1): e20153730. doi: 10.1542/peds.2015–3730.
4. Benitz WE. (2010). Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol.* 30 (4): 241–252. doi: 10.1038/jp.2010.3.
5. Chen S, Tacy T, Clyman R. (2010). How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol.* 30 (12): 780–785. doi: 10.1038/jp.2010.47.
6. El Khuffash A, Davis PG, Walsh K, Molloy EJ. (2008). Cardiac troponin T and N-terminal-pro-B natriuretic peptide reflect myocardial function in preterm infants. *J Perinatol.* 28 (7): 482–486. doi: 10.1038/jp.2008.21.
7. El Khuffash A, Molloy E. (2009). The use of N-terminal-pro-BNP in preterm infants. *Int J Pediatr.* 175216. doi: 10.1155/2009/175216.
8. El Khuffash AF, Amoroso M, Culliton M, Molloy EJ. (2007). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 92 (5): F421–422. doi: 10.1136/adc.2007.119701.

9. Farooquia MA, Elsayeda Y, Jeyaraman MM, Dingwalld O, Tagina M et al. (2019). Pre-symptomatic targeted treatment of patent ductus arteriosus in preterm newborns: A systematic review and meta-analysis. *J Neonatal Perinatal Med.* 12 (1): 1-7. doi 10.3233/NPM-17130.
10. Fried I, Bar Oz B, Algur N, Fried E, Gavri S et al. (2006). Comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in critically ill children with sepsis versus acute left ventricular dysfunction. *Pediatrics.* 118 (4): e1165-1168. doi.org/10.1542/peds.2006-0569.
11. Harkin P, Marttila R, Pokka T, Saarela T, Hallman M. (2018). Morbidities associated with patent ductus arteriosus in preterm infants. Nationwide cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 31 (19): 2576-2583.
12. Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, Dijk P, van Kaam AHLC et al. (2018). Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus Trial). *BMC Pediatr.* 18 (1): 262. doi: 10.1186/s12887-018-1215-7.
13. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeflang M, Pammi M. (2015). Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics.* 135 (2): e510-525. doi: 10.1542/peds.2014-1995.
14. Lechner E, Wiesinger Eidenberger G, Wagner O, Weissensteiner M, Schreier Lechner E et al. (2009). Amino terminal pro B-type natriuretic peptide levels are elevated in the cord blood of neonates with congenital heart defect. *Pediatr Res.* 66 (4): 466-469. doi: org/10.1203/PDR.0b013e3181b3aee4.
15. Letshwiti JB, Sirc J, O'Kelly R, Miletin J. (2011). Serial N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement as a Predictor of Clinically Significant Ductus Arteriosus in Preterm Infants beyond the First Week of Life. *E-PAS2011.* 3832.313.
16. Letzner J, Berger F, Schwabe S, Benzing J, Morgenthaler NG et al. (2012). Plasma C-Terminal Pro-Endothelin-1 and the Natriuretic Pro-Peptides NT-proBNP and MR-proANP in Very Preterm Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Neonatology.* 101 (2): 116-124. doi: 10.1159/000330411.
17. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. (1998). Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 339 (5): 321-328.
18. Mannarino S, Garofoli F, Mongini E, Cerbo RM, Codazzi AC et al. (2010). BNP concentrations and cardiovascular adaptation in preterm and fullterm newborn infants. *Early Hum Dev.* 86 (5): 295-298. doi: org/10.1016/j.earlhumdev.2010.04.003.
19. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C et al. (2003). Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics.* 112 (4): 869-896. doi: 10.1542/peds.112.4.896.
20. Nuntanarumit P, Khositseth A, Thanomsingh P. (2009). N-terminal pro-brain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol.* 29 (2): 137-142. doi: 10.1038/jp.2008.185.
21. Ramakrishnan S, Heung YM, Round J, Morris TP, Collinson P, Williams AF. (2009). Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr.* 98 (8): 1254-1259.
22. Rauh M, Koch A. (2003). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children. *Clin Chem.* 49 (9): 1563-1564. doi: org/10.1373/49.9.1563.
23. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. (2001). SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risks scores. *J Pediatr.* 138 (1): 92-100. doi: 10.1067/mpd.2001.109608.
24. Sasi A, Deorari A. (2011). Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Indian Pediatr.* 48 (4): 301-308. doi: 10.1007/s13312-011-0062-5.
25. Shah PS. (2019). Pharmacologic management of patent ductus arteriosus in the very preterm neonate. In: *Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies.* Third edition. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc: 411-425.
26. Shepherd JL, Noori S. (2019). What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis.* 14 (1): 21-26.
27. Smith A, El Khuffash A. (2020). Defining «Haemodynamic Significance» of the Patent Ductus Arteriosus: Do We Have All the Answers? *Neonatology.* 118. doi: 10.1159/000506988.
28. Stoupakis G, Klapholz M. (2003). Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, and therapeutic role in heart failure. *Heart Dis.* 5 (3): 215-223. doi 10.1097/01.hdx.0000074517.30102.64.
29. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. (2004). Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 6 (3): 261-268.
30. Zonnenberg I, de Waal K. (2012). The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr.* 101 (3): 247-251. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02468.x.

Відомості про авторів:

Поцорко Соломія Олегівна — аспірант каф. педіатрії №2 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 275-76-32. <https://orcid.org/0000-0003-0772-0724>

Добрянський Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 275-76-32. <https://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

Секретар Леся Борисівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 275-76-32. <https://orcid.org/0000-0002-0101-9112>

Стаття надійшла до редакції 25.10.2020 р., прийнята до друку 12.02.2021 р.