

И.Н. Масленникова¹, Е.Л. Бокерия^{1,2}, Т.Ю. Иванец², И.А. Казанцева², Д.Н. Дегтярев^{1,2}ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА
В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
НОВОРОЖДЕННЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет),²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, г. Москва, РФ

Цель исследования: оценка диагностической и прогностической значимости определения NT-proBNP в плазме крови у новорожденных с врожденными пороками сердца (ВПС). **Материалы и методы исследования:** на базе отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, отделения новорожденных НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ РФ было проведено исследование уровня NT-proBNP в сыворотке крови доношенных новорожденных. В исследование вошли 133 ребенка, которые были разделены на 3 группы: группа 1 (контрольная группа, n=41) – здоровые доношенные дети без патологии в неонатальном периоде. У пациентов данной группы определяли концентрацию NT-proBNP на 1-е и 7-е сутки жизни (с.ж.), полученные результаты были использованы как референсные значения NT-proBNP. Группа 2: новорожденные с некротическими ВПС без признаков сердечной недостаточности (СН) (n=24). NT-proBNP определяли в данной группе на 4–7-е с.ж. (при поступлении в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей). Группу 3 составили новорожденные с ВПС и синдромом СН I или IIА степени (n=68). Концентрацию NT-proBNP оценивали при поступлении на 1–3-и с.ж. (n=24), 4–7-е с.ж. (n=31) и 8–14-е с.ж. (n=17). У 27 детей группы 3 концентрация пептида была проконтролирована на фоне проводимой терапии. Девять новорожденных, которым потребовался перевод для оперативной коррекции порока, из группы 3 были выделены в подгруппу 3А. Анализ плазмы крови проводили методом электрохемилюминесценции на иммунохимическом анализаторе cobas e411 (Hitachi, Япония). **Результаты:** в группе 1 в первые сутки жизни отмечались наиболее высокие показатели концентрации NT-proBNP (med=4971 пг/мл, 10% – 260 пг/мл, 90% – 13 224 пг/мл), которые снижались в течение первой недели жизни практически в 2,5 раза (med=2087 пг/мл, 10% – 331 пг/мл, 90% – 4478 пг/мл). В группе 2 на 4–7-е с.ж. среднее значение NT-proBNP составило 3306 пг/мл (10% – 1506 пг/мл, 90% – 5765 пг/мл), что незначительно выше, чем у детей референсной группы. В группе 3 были отмечены наиболее высокие концентрации NT-proBNP: у детей с рано развившейся недостаточностью кровообращения: в 1–3-и с.ж. NT-proBNP составил 17 214 пг/мл (10% – 4258 пг/мл, 90% – 30 363 пг/мл), на 4–7-е с.ж. среднее значение составило 5077 пг/мл (10% – 1535 пг/мл, 90% – 25 542 пг/мл). Данные значения превышают референсные более чем 3 раза. В группе 3А отмечалось существенное увеличение концентрации NT-proBNP в сравнении с остальными детьми группы 3, а также превышение показателей контрольной группы более чем в 5 раз (med=24 093 пг/мл, 10% – 4235 пг/мл, 90% – 41 115 пг/мл). При анализе в динамике у пациентов, получающих терапию СН, в случае компенсации отмечалось снижение концентрации NT-proBNP. При ухудшении состояния отмечалось нарастание концентрации NT-proBNP соответственно. **Заключение:** у новорожденных концентрация NT-proBNP при рождении имеет максимальное значение, снижаясь в течение первой недели жизни практически в 2 раза. Измерение концентрации NT-proBNP может быть использовано у новорожденных с ВПС и риском развития СН в неонатальном периоде. Оценка концентрации NT-proBNP у новорожденных в динамике может стать дополнительным критерием в оценке эффективности проводимой терапии.

Контактная информация:

Масленникова Ирина Николаевна – аспирант каф.
неонатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.
И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)

Адрес: Россия, 117997, г. Москва,

ул. акад. Опарина, 4

Тел.: (999) 878-46-64,

E-mail: imaslennnikova@gmail.com

Статья поступила 15.01.20,

принята к печати 25.05.20.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP, сердечная недостаточность, новорожденные, врожденные пороки сердца.

Цит.: И.Н. Масленникова, Е.Л. Бокерия, Т.Ю. Иванец, И.А. Казанцева, Д.Н. Дегтярев. Опыт применения натрийуретического пептида в комплексной диагностике и лечении новорожденных с сердечной недостаточностью. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (3): 133–143.

I.N. Maslennikova^{1,2}, E.L. Bockeriya^{1,2}, T.Yu. Ivanetc², I.A. Kazantseva², D.N. Degtyarev^{1,2}

EXPERIENCE OF THE NATRIURETIC PEPTIDE USE IN THE COMPLEX DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEWBORNS WITH HEART FAILURE

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

²National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow, Russia

Objective of the research: to evaluate the diagnostic and prognostic significance of determining NT-proBNP in blood plasma in newborns with congenital heart defects (CHD). **Materials and methods:** in the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants, Department of Newborns, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, the study of NT-proBNP level in the blood serum of full-term newborns was performed. The study included 133 children who were divided into 3 groups: group 1 (control group, n=41): healthy full-term children without any pathology in the neonatal period. In children of this group, NT-proBNP concentration was determined on the 1st and 7th day of life (d.o.l.), the results were used as NT-proBNP reference values. Group 2: newborns with non-critical CHD without signs of heart failure (HF) (n=24). NT-proBNP was determined in this group at 4–7th d.o.l. (upon admission to the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants). Group 3 included newborn children with CHD and HF syndrome of degree 1 or 2A (n=68). NT-proBNP concentration was assessed upon admission at 1–3th d.o.l. (n=24), 4–7th d.o.l. (n=31) and 8–14th d.o.l. (n=17). In 27 children of group 3, the peptide concentration was monitored during ongoing therapy. 9 newborns who needed surgical correction of the defect from group 3 were assigned to subgroup 3A. Blood plasma analysis was performed by electrochemiluminescence on a cobas e411 immunochemical analyzer (Hitachi, Japan). **Results:** in group 1, on the first day of life, the highest NT-proBNP concentrations were observed (med = 4971 pg/ml, 10% – 260 pg/ml, 90% – 13 224 pg/ml), which decreased during the first week of life in almost 2.5 times (med = 2087 pg/ml, 10% – 331 pg/ml, 90% – 4478 pg/ml). In group 2 at the 4–7th d.o.l. the mean value of NT-proBNP was 3306 pg/ml (10% – 1506 pg/ml, 90% – 5765 pg/ml), which is slightly higher than in children of the reference group. In group 3, the highest concentrations of NT-proBNP were noted: in children with early developed circulatory failure: in 1–3th d.o.l. NT-proBNP amounted to 17214 pg/ml (10% – 4258 pg/ml, 90% – 30 363 pg/ml), in 4–7th d.o.l. the mean value was 5077 pg/ml (10% – 1535 pg/ml, 90% – 25 542 pg/ml). These values exceed the reference more than 3 times. In group 3A, there was a significant increase in the concentration of NT-proBNP compared with other children of group 3, as well as an excess of the control group indicators by more than 5 times (med = 24 093 pg/ml, 10% – 4235 pg/ml, 90% – 41 115 pg/ml). The analysis of dynamics in children receiving HF therapy revealed a decrease in the concentration of NT-proBNP in the case of compensation. When the condition worsened, an increase in the concentration of NT-proBNP was noted, respectively. **Conclusion:** in newborns, NT-proBNP concentration at birth has a maximum value, decreasing during the first week of life by almost 2 times. Measurement of NT-proBNP concentration can be used in newborns with CHD and HF risk in the neonatal period. The assessment of NT-proBNP concentration in newborns in dynamics can be an additional criterion in assessing the therapy effectiveness.

Keywords: brain natriuretic peptide, NT-proBNP, heart failure, newborns, congenital heart defects.

Quote: I.N. Maslennikova, E.L. Bockeriya, T.Yu. Ivanetc, I.A. Kazantseva, D.N. Degtyarev. Experience of the natriuretic peptide use in the complex diagnosis and treatment of newborns with heart failure. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (3): 18–24.

Наиболее частой причиной развития сердечной недостаточности (СН) у детей первых месяцев жизни становятся врожденные пороки сердца (ВПС) [1]. Современные возможности ультразвуковой диагностики позволяют выявить

большинство ВПС еще внутриутробно [2]. СН развивается в первую неделю жизни при многих ВПС, например при дефекте межжелудочковой перегородки (ДМЖП), общем артериальном стволе, единственном желудочке сердца и др.

Основные клинические проявления СН – нарушение сосания, одышка, тахикардия, гепато- и спленомегалия, влажные хрипы в легких, а в терминальных случаях – отек легких и кардиогенный шок. Большинство симптомов СН неспецифичны, поэтому ранняя диагностика этого состояния в неонатальном периоде представляет значительные трудности.

К методам диагностики СН относятся клинический осмотр новорожденного, эхокардиография, рентгенография, электрокардиография и лабораторные методы. Наиболее часто в клинической лабораторной практике для раннего выявления СН используются определение активности МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ), а также концентрации тропонина I и натрийуретического пептида в плазме крови.

Преимуществом лабораторной диагностики по сравнению с клинико-инструментальными методами являются отсутствие зависимости от клинического опыта врача, доступность и быстрое получение результата.

Семейство натрийуретических пептидов включает в себя 3 типа – А, В и С [3]. Маркерами СН является мозговой натрийуретический пептид, обозначаемый как BNP (brain natriuretic peptide) и н-концевой фрагмент б-типа натрийуретического пептида (NT-proBNP), концентрации которых прямо коррелируют друг с другом. Реагируя на перегрузку желудочков сердца, BNP выделяется в кровь, усиливая экскрецию натрия, а также обладает диуретическими, гипотензивными и вазоактивными свойствами. Согласно последним исследованиям BNP обладает способностью реагировать на наличие СН у пациента. Его концентрация значительно возрастает при прогрессировании СН [4–6]. Преимуществами лабораторного измерения NT-proBNP перед BNP являются более длительный период полувыведения (от 70 до 120 мин), стабильность в плазме и отсутствие зависимости от циркадных ритмов.

Основную трудность использования его для диагностики СН в неонатальном периоде представляет то, что NT-proBNP сразу после рождения и в первые сутки жизни имеет значительно более высокие концентрации, чем у детей более старшего возраста и взрослых (по некоторым данным, превышая норму у взрослых более чем в 1000 раз) [7]. Концентрация NT-proBNP максимальна в первые сутки жизни, уменьшаясь в течение первого года жизни и достигая к 14–18 годам показателей как у взрослых [8]. На данный момент имеется ограниченное число публикаций по результатам исследования NT-proBNP у новорожденных и отсутствуют общепринятые нормативные значения этого показателя [9, 10].

Целью нашего исследования была оценка диагностической и прогностической значимости определения NT-proBNP в плазме крови у новорожденных детей с ВПС.

Задачи исследования – определение концентрации NT-proBNP в плазме крови у здоровых

новорожденных, у новорожденных с ВПС без признаков СН и у новорожденных с ВПС с признаками СН, наличие взаимосвязи между степенью СН и концентрацией NT-proBNP.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное рандомизированное одноцентровое исследование на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ (НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова) в период с января 2018 по июль 2019 гг.

Критерии включения в исследование: доношенные новорожденные, массо-ростовые показатели которых соответствовали гестационному возрасту, без синдромальных форм наследственной патологии. Критериями исключения стали: асфиксия при рождении (менее 6 баллов по шкале Апгар), признаки острой СН, шока.

Оценку СН проводили согласно классификации Н.А. Белоконов: I степень диагностировали при появлении одышки и тахикардии только при нагрузке; СН IIА степени – при выявлении тахикардии в покое до 30% от нормы, одышки в покое до 50% в минуту и увеличении печени до 3 см из-под реберной дуги.

Всего в исследование были включены 133 доношенных новорожденных. В соответствии с поставленными задачами они были разделены на 3 группы. Группа 1 состояла из здоровых новорожденных (n=41). На основании эхокардиографии и стандартного клинического обследования, проведенного в первые дни жизни, были исключены врожденные пороки развития, патология центральной нервной системы и органов грудной и брюшной полости. Данные этой группы детей были приняты нами за нормальные (референсные) значения NT-proBNP у новорожденных (контрольная группа).

Группа 2 включала в себя новорожденных с ВПС без симптомов СН. В нее вошли 24 ребенка с такими ВПС, как дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) (небольших размеров, мышечной части), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) (менее 7 мм), тетрада Фалло. Группа 3 (n=68) включала в себя новорожденных с ВПС и признаками СН (I или IIА степени). ВПС были представлены преимущественно ДМЖП (под-аортальные, перимембранозные, множественные и большие мышечные), большими вторичными ДМПП (более 7 мм), общим артериальным стволом, единственным желудочком сердца, двойным отхождением сосудов от правого желудочка, аномалией Эбштейна. Учитывая развитие хронической СН (ХСН), всем пациентам данной группы была назначена диуретическая и инотропная терапия. В связи с ухудшением состояния и отсутствием эффекта от проводимого консервативного лечения 9 детей этой группы были переведены в специализированное кардиохирургическое отделение НЦССХ им. А.Н.

Концентрация NT-proBNP у наблюдаемых детей

Группы детей	n	1–3-и сутки жизни	4–7-е сутки жизни	8–14-е сутки жизни	p
		Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	
1-я группа	41	4971 [331–9584]	2087 [290–4478]	–	0,005*
2-я группа	24	3306 [1506–5765] (n=16)	1974 [841–2091] (n=8)	–	0,0001*
3-я группа	68	17 214 [4258–30363] (n=20)	5077 [1535–25 542] (n=31)	3787 [882–27209] (n=17)	0,004*

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Бакулева для хирургической коррекции порока. При анализе результатов они были выделены в отдельную подгруппу 3А (n=9).

Важно отметить, что во всех случаях ВПС у детей, включенных в исследование, не относились к критическим порокам сердца и не требовали экстренной специализированной кардиохирургической помощи в первые часы и сутки жизни.

Стандартный объем клинического обследования детей 2-й и 3-й групп включал выполнение эхокардиографии, рентгенографии грудной клетки, электрокардиографии, а также клинического анализа крови.

В качестве биоматериала для определения NT-proBNP использовали плазму крови новорожденного. Биоматериал после забора крови в кратчайшие сроки доставляли в биохимическую лабораторию Центра. Исследование проводили с использованием метода электрохемилюминесценции на иммунохимическом анализаторе cobas e411 (Hitachi, Япония).

У 11 новорожденных, имеющих СН, в рамках основного исследования на 1–4-е сутки жизни (с.ж.) проанализирована концентрация в плазме крови следующих кардиальных маркеров: тропонин I, КФК-МВ с целью оценки эффективности использования данных ферментов у новорожденных с СН.

В группе 1 забор материала для исследования проводили на 1–3-и и 4–7-е с.ж. В группах 2 и 3 концентрацию NT-proBNP определяли при поступлении ребенка в ОПННД (на 1–7-е с.ж.). В группе 3 NT-proBNP повторно измеряли у новорожденных при развитии симптомов СН и через 7–10 дней на фоне проводимой терапии.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью стандартного пакета программ статистической обработки данных Microsoft Office Excel 16.18, SPSS Statistics 17.0 и MedCalc 19.1. Все полученные количественные данные проверяли на соответствие нормальному распределению (тест Колмогорова–Смирнова, графический анализ данных). Нормальность распределения не была подтверждена, поэтому в дальнейшем использовали непараметрические методы анализа. Для каждого количественного параметра были определены медиана (Me), 1-й и 3-й квартили [Q1–Q3]. Сравнительный анализ количественных данных в связанных группах проводили на основе критерия Уилкоксона (парные сравнения) и критерия Фридмана (для множественных сравнений). Для сравнения несвязанных выборок применяли кри-

терий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) при множественном сравнении и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости) при попарном сравнении.

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Результаты

Полученные результаты исследования представлены в табл. 1.

Нами было выявлено, что в группе 1 в первые сутки жизни отмечались наиболее высокие показатели концентрации NT-proBNP, которые имели тенденцию к снижению в течение первой недели жизни. Концентрация NT-proBNP в первые сутки жизни составила 4971 [331–9584] пг/мл. К 7-м с.ж. у детей данной группы отмечено статистически значимое снижение NT-proBNP в 2,5 раза ($p = 0,005$), составив 2087 пг/мл [290–4478] пг/мл (рис. 1).

У детей из группы 2, с ВПС, не осложненных течением СН, на 4–7-е с.ж. концентрация NT-proBNP составила 3306 [1506–5765] пг/мл, что статистически значимо выше, чем у пациентов референсной группы ($p = 0,0001$).

Несмотря на отсутствие симптомов СН у детей с ВПС во 2-й группе, концентрация NT-proBNP была выше, чем у здоровых новорожденных группы 1. Это может быть связано с более длительным периодом адаптации у детей с ВПС и имеющимися дефектами структуры сердца.

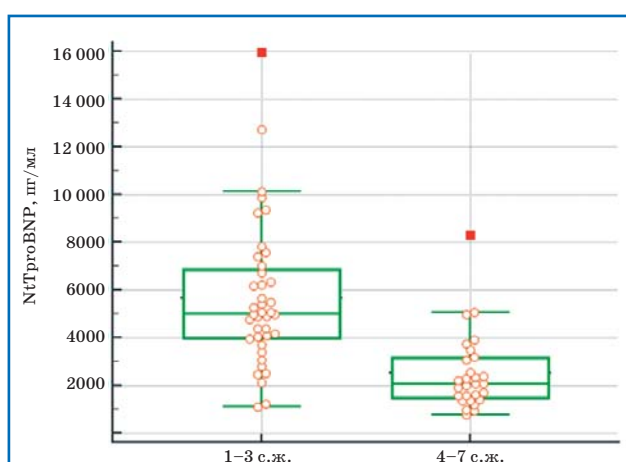


Рис. 1. Распределение концентрации NT-proBNP у здоровых новорожденных (группа 1, n=41).

Оценка концентрации NT-proBNP у новорожденных в зависимости от степени СН (4–7-е с.ж.)

Показатели	n	NT-proBNP, пг/мл	p
		Me [Q1–Q3]	
Группа 1	11	2087 [390–4478]	
Группа 3 с СН 1	22	4684 [1069–25 409]	0,024*
Группа 3 с СН 2А	25	13 879 [3995–35 000]	0,003*

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 3

Различия значений тропонина I и КФК-МВ между группами 1 и 3

Показатели	Группа 1 (n=41)	Группа 3 (n=68)	p
	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	
Тропонин I, нг/мл	0,16 [0,02–0,6]	0,046 [0,015–0,47]	0,572
КФК-МВ, нг/мл	12,2 [5,8–24,2]	6,75 [3,09–43,68]	0,289

Наиболее высокие концентрации NT-proBNP отмечены в группе 3 – у детей с рано развившейся СН: на 1–3-и с.ж. NT-proBNP – 17 214 пг/мл (4258–30 363 пг/мл), на 4–7-е с.ж. – 5077 пг/мл (1535–25 542 пг/мл). Данные значения статистически значимо выше значений контрольной группы более чем 3 раза ($p = 0,004$) (табл. 1, рис. 2).

В группе детей с СН IIА степени мы выявили статистически значимо более высокие концентрации NT-proBNP, чем у детей с СН I степени (табл. 2).

У 9 новорожденных из группы 3А, переведенных для оперативной коррекции ВПС, отмечалось значительное увеличение концентрации NT-proBNP при первичном измерении на 1–4-е с.ж., что статистически значимо выше как данных, полученных в группе 1, – более чем в 5 раз, так и у пациентов в группе 3 с СН, но получавших только медикаментозную терапию (рис. 3) ($p < 0,05$).

Учитывая длительность госпитализации и подбор терапии, у 27 новорожденных была проанализирована концентрация NT-proBNP в динамике на фоне проводимой терапии (рис. 4). В 24 случаях выявлено снижение NT-proBNP на фоне подобранной терапии. В клинических случаях № 3, 7 и 14 отмечалось нарастание NT-proBNP в плазме крови, что соответствовало течению СН. Данные пациенты потребовали более длительного подбора терапии для компенсации симптомов СН.

У 41 здорового новорожденного из группы 1 и 11 новорожденных из группы 3 мы проанализировали также концентрацию тропонина I и КФК-МВ. На 1–4-е с.ж. концентрация тропонина I у здоровых новорожденных составила 0,16 [0,02–0,6] нг/мл, у новорожденных с СН – 0,046 [0,015–0,47] нг/мл. Концентрация КФК-МВ у здоровых детей составила 12,2 [5,8–24,2] нг/л, при развитии СН – 6,75 [3,09–43,68] (табл. 3). Согласно данным литературы в норме у детей концентрация тропонина I менее 0,06 нг/мл, КФК-МВ – 0–3,7 нг/мл [11]. При анализе наших данных статистически значимого раз-

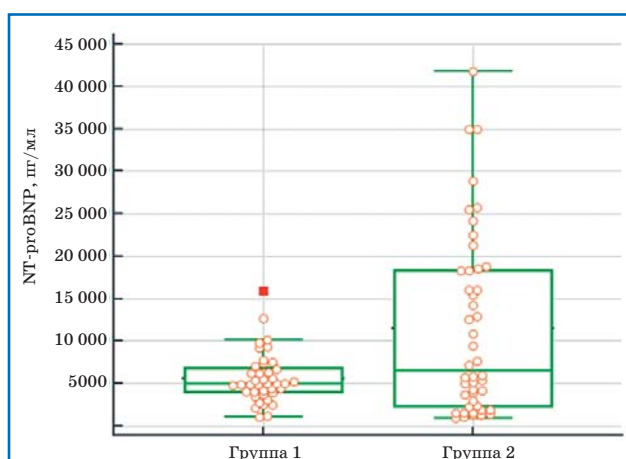


Рис. 2. Распределение концентрации NT-proBNP в группе здоровых новорожденных и новорожденных с ВПС и СН (группа 2, n=24).

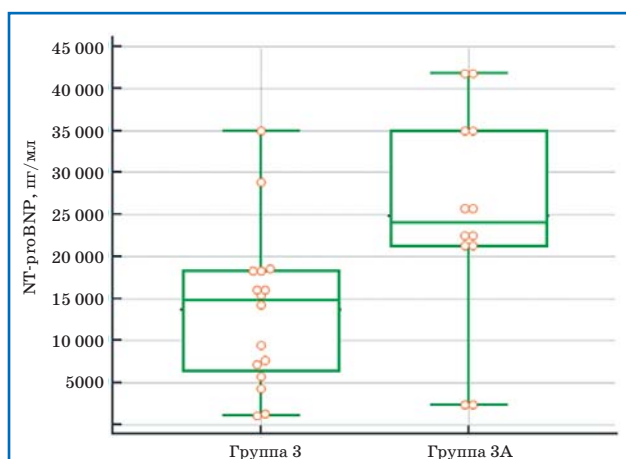
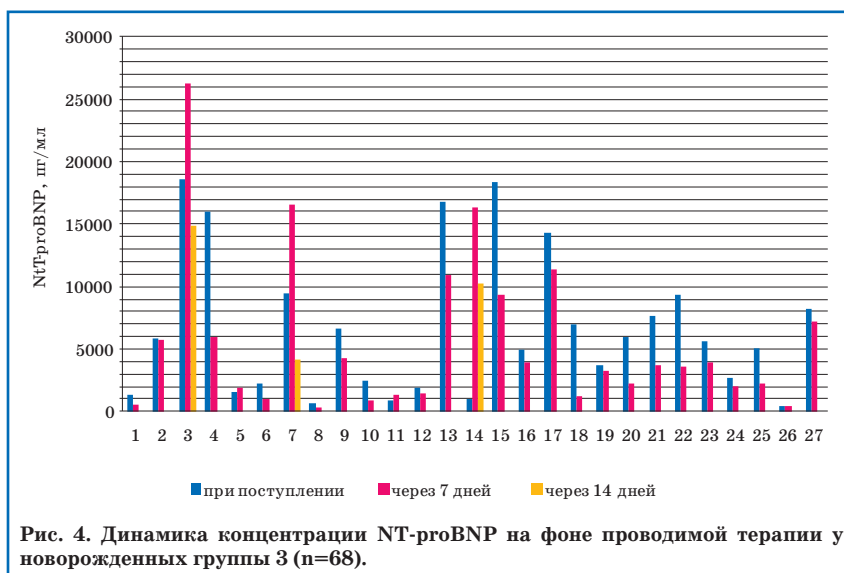


Рис. 3. Распределение концентрации NT-proBNP у новорожденных с СН (n=68) и детей, потребовавших перевода для проведения кардиохирургической операции (n=9).

личия между группой здоровых новорожденных (группа 1) и детей с СН (группа 3) по тропонину I и КФК-МВ не получено ($p = 0,572$ и $p = 0,289$ соответственно).

Обсуждение

NT-proBNP является одним из маркеров СН у взрослых пациентов, в том числе и основным



методом экспресс-диагностики в приемных отделениях. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов нормальный уровень натрийуретических гормонов у нелеченных больных практически позволяет исключить поражение сердца, что делает диагноз СН маловероятным и подразумевает продолжение поиска экстракардиальной патологии [12]. В неонатальном периоде рекомендации по его применению ограничены [8, 13, 14]. В первую очередь это связано с высокими концентрациями NT-proBNP, определяемыми у здоровых новорожденных на момент рождения. Нормальные значения концентрации NT-proBNP в неонатальном периоде меняются в зависимости от суток жизни и связаны с адаптацией сердечно-сосудистой системы новорожденного к внеутробной жизни [15]. Поэтому анализировать полученные данные необходимо, учитывая возраст ребенка на момент взятия анализа.

В нашем исследовании в группе контроля у здоровых новорожденных мы выявили высокие концентрации NT-proBNP в первые сутки жизни и его снижение к 7-м с.ж., что соответствует завершению периода перестройки к внеутробному типу кровообращения, закрытию фетальных коммуникаций.

В проанализированных нами клинических случаях выявлено изменение концентрации NT-proBNP в зависимости от наличия или отсутствия у детей с ВПС синдрома СН. NT-proBNP у детей с ВПС без СН повышается умеренно. Однако развитие СН приводит к возрастанию уровня пептида более чем в 2 раза. Концентрация NT-proBNP нарастает с увеличением степени СН и ухудшением клинического состояния ребенка. При назначении адекватной терапии концентрация NT-proBNP постепенно снижается, что также делает его использование возможным для оценки эффективности проводимой терапии [16].

Анализ концентрации таких кардиальных ферментов, как тропонин I и КФК-МВ, не показал наличие статистически значимой их зависи-

мости от наличия СН у новорожденных. Данные ферменты в большей степени реагируют на ишемию миокарда. Возникающая при СН избыточная нагрузка объемом не вызывает ответ со стороны тропонина I и КФК-МВ, делая тем самым их неэффективными при диагностике СН у новорожденных.

Заключение

При определении концентрации NT-proBNP в плазме крови у здоровых детей в первые сутки жизни определяются высокие концентрации данного пептида с постепенным снижением к концу первой недели жизни. У детей с ВПС без признаков СН определяется незначительное повышение концентрации NT-proBNP по сравнению со здоровыми новорожденными, в то время как развитие СН статистически значимо повышает концентрацию NT-proBNP более чем в 3 раза. Дети, которым потребовалось выполнение кардиохирургической операции в период новорожденности, имели более высокую и статистически значимую концентрацию NT-proBNP по сравнению с референсными значениями, а также превышали показатели NT-proBNP в группе у остальных детей с СН более чем в 5 раз. Использование тропонина I, МВ-фракции креатинфосфокиназы не показало статистически значимой эффективности в диагностике СН у новорожденных.

Таким образом, повышение концентрации NT-proBNP имеет прогностическое значение, позволяя в первые сутки жизни выявлять детей с ВПС, имеющих высокий риск развития СН, которым впоследствии может потребоваться назначение терапии, а также новорожденных с высоким риском перевода в кардиохирургическое отделение. Оценка концентрации NT-proBNP у новорожденных в динамике может стать дополнительным критерием в оценке эффективности проводимой терапии.

Несмотря на то, что определение NT-proBNP для оценки состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с ВПС не является

общепринятым, наш опыт демонстрирует возможность и целесообразность использования данного пептида как дополнительного критерия диагностики СН в неонатальном периоде, а также указывает на его прогностическую значимость.

Ограничением исследования следует признать достаточно небольшой размер выборки.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на

опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: *Pediatrica* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Maslennikova I.N.  0000-0002-4428-5410

Bockeriya E.L.  0000-0002-8898-9612

Ivanets T.Yu.  0000-0002-7990-0276

Kazantseva I.A.  0000-0002-3091-1513

Degtyarev D.N.  0000-0001-8975-2425

Литература

1. Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin. Thorac Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* 2010; 13 (1): 26–34. doi: 10.1053/j.pcsu.2010.02.005.
2. Denise van der Linde, Elisabeth EM Konings, Maarten A Slager, Maarten Witsenburg, Willem A Helbing, Johanna JM Takkenberg, Jolien W Roos-Hesselink. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (21): 2241–2247. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025.
3. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (1): 89.
4. Philip R Fox, Mark A Oyama, Caryn Reynolds, John E Rush, Terri C DeFrancesco, Bruce W Keene, Clark E Atkins, Kristin A Macdonald, Karsten E Schober, John D Bonagura, Rebecca L Stepien, Heidi B Kellihan, Thaibinh P Nguyenba, Linda B Lehmkuhl, Bonnie K Lefbom, N Sydney Moise, Daniel F Hogan. Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *J. Vet. Cardiol.* 2009; 11 (Suppl. 1): S51–S61. doi: 10.1016/j.jvc.2008.12.001.
5. Zhipeng Cao, Yuqing Jia, Baoli Zhu. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019 Apr. 12; 20 (8): 1820. doi: 10.3390/ijms20081820.
6. Johnson W, Omland T, Hall C, Lucas C, Myking O, Collins C, Pfeffer M, Rouleau J, Stevenson L. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002; 39 (10): 1623–1629. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01814-4.
7. Corteville DC, Bibbins-Domingo K, Wu AH, Ali S, Schiller NB, Whooley MA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a diagnostic test for ventricular dysfunction in patients with coronary disease: data from the heart and soul study. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (5): 483–489. doi: 10.1001/archinte.167.5.483.
8. Amiram Nir, Angelika Lindinger, Manfred Rauh, Benjamin Bar-Oz, Stephanie Laer, Lynn Schwachtgen, Andreas Koch, Jan Falkenberg, Thomas S Mir. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr. Cardiol.* 2009; 30 (1): 3–8. doi: 10.1007/s00246-008-9258-4.
9. Teixeira RP, Neves AL, Guimarães H. Cardiac biomarkers in neonatology: BNP/NTproBNP, troponin I/T, CK-MB and myoglobin – a systematic review. *J. Pediatr. Neonat. Individual Med.* 2017; 6 (2): e060219. doi: 10.7363/060219.
10. Хроническая сердечная недостаточность у детей. Клинические рекомендации. М.: Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России (утв. Минздравом России), 2016.
11. Steven J Soldin, Edward C Wong, Carlo Brugnara, Offie P Solden. *Pediatric reference intervals.* American Association for Clinical Chemistry. 7th ed. Washington, DC: AACC Press, 2011.
12. Amdani SM, Mian MUM, Thomas RL, Ross RD. NT-pro BNP-A marker for worsening respiratory status and mortality in infants and young children with pulmonary hypertension. *Congenit. Heart Dis.* 2018; 13 (4): 499–505. doi: 10.1111/chd.12601.
13. Clyde W Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, Javed Butler, Donald E Casey Jr, Monica M Colvin, Mark H Drazner, Gerasimos S Filippatos, Gregg C Fonarow, Michael M Givertz, Steven M Hollenberg, JoAnn Lindenfeld, Frederick A Masoudi, Patrick E McBride, Pamela N Peterson, Lynne Warner Stevenson, Cheryl Westlake. Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (6): 776–780. doi: 10.1161/CIR.000000000000050.
14. Cantinotti M, Walters HL, Crocetti M, Marotta M, Murzi B, Clerico A. BNP in children with congenital cardiac disease: Is there now sufficient evidence for its routine use? *Cardiol. Young.* 2015; 25 (3): 424–437. doi: 10.1017/S1047951114002133.
15. Akinori Moriichi, Kazutoshi Cho, Masato Mizushima, Yuta Furuse, Takuma Akimoto, Takashi Yamada, Hisanori Minakami. B-type natriuretic peptide levels at birth predict cardiac dysfunction in neonates. *Pediatr. Int.* 2012; 54 (1): 89–93. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03500.
16. Sai Li, Zhenghui Xiao, Liping Li, Bin Hu, Zhou Zhou, Suwu Yi, Junming Luo, Ling Xie, Boli Nie, Liya Mo, Shiping Wang. Establishment of normal reference values of NT-proBNP and its application in diagnosing acute heart failure in children with severe hand foot and mouth disease. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (36): e12218. doi: 10.1097/MD.00000000000012218.