

Victoria Sîsoev *, Ala Curteanu **, Larisa Crivceascaia ***

**PERSISTENȚA DUCTULUI ARTERIAL LA COPIII CU GREUTATE FOARTE MICĂ LA NAȘTERE,
DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI IMPACTUL ASUPRA MORBIDITĂȚII NEONATALE**

* IMSP IMȘIC, Secția RTI neonatală; ** IMSP IMȘIC, Laboratorul perinatologic.

*** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

SUMMARY

**PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN NEONATES WITH VERY LOW GROWTH WEIGHT,
EARLY DIAGNOSIS AND THE IMPACT ON NEONATAL MORBIDITY**

The incidence of persistent ductus arteriosus (PDA) is inversely proportional to the gestational age, occurs in 30% of newborns under 1500g, 40% with birth weight of 751-1000g. and more than 50% in neonates between 501-750g [2,3-5]. Although spontaneous closure of the ductus occurs in approximately one third of children with extreme prematurity, more than 60% of all premature babies under 28 w.g.. receive medication or surgery to prevent PDA-associated complications. Currently there is no unanimously generalized consensus in PDA management, also there are differences in echographic criteria for determining the haemodynamic significant PDA (PDAhs). Although echocardiography is the gold standard for PDA diagnosis, however, the echographic criteria have a high degree of variability and a low predictive degree of spontaneous closure of the ductus. There is growing evidence of cardiac biomarkers (Troponin T and N-terminal pro B (Nt-pBNP) natriuretic peptides that respond to hemodynamic stress and myocardial pressure from PDAhs, so we get a safe guidance in PDA diagnosis and management, especially in neonates under 28 s.g.

REZUMAT

Incidența persistenței ductului arterial (PDA) este invers proporțională cu termenul de gestație, se întâlnește cu o rată de 30% la nou-născuții sub 1500 g. , de 40% la nou-născuții de 751-1000 g. și mai mult de 50% la nou-născuții între 501-750g [2,3-5]. Deși închiderea spontană a ductului survine în o treime de copii cu prematuritate extremă, totuși mai mult 60% din toți prematurii sub 28 s.g. primesc tratament medicamentos sau chirurgical pentru a preveni complicațiile asociate PDA. La momentul actual nu există un consensus unanim generalizat în conduita PDA, la fel sunt divergențe în criteriile ecografice pentru determinarea persistenței ductului arterial hemodinamic semnificativ (PDAhs). Deși standardul de aur în diagnosticul PDA este ecocardiografia, totuși criteriile ecografice au un grad înalt de variabilitate și un grad predictiv jos al închiderii spontane a ductului arterial (DA). Sunt în creștere dovezile despre biomarkerii cardiaci (Troponina T și peptidele natriuretice tipul N-terminal pro B (Nt-pBNP)) ce reacționează în urma stresului hemodinamic și cu presiune asupra miocardului în urma PDAhs, astfel obținem o ghidare sigură în diagnosticul precoce și conduita PDA, în special la copiii sub 28 s.g.

Introducere. Incidența ductului arterial patent (PDA) este invers proporțională cu termenul de gestație, se întâlnește la 30% din nou-născuții sub 1500 g, la 40% din nou-născuții de 751-1000 g. și la mai mult de 50% la nou-născuții între 501-750g [2,3-5]. Deși închiderea spontană a ductului survine la circa o treime de copii cu prematuritate extremă, totuși peste 60% din toți prematurii sub 28 s.g. primesc tratament medicamentos sau chirurgical pentru a preveni complicațiile asociate PDA, cum ar fi exacerbarea detresei respiratorii [6], hemoragia pulmonară [7], prelungirea duratei de ventilare [8], displazia bronhopulmonară [9], hemoragia intraventriculară [9], disfuncții renale [10], enterocolita ulceronecrotică [9], leucomalacia periventriculară [11], paralizia cerebrală [12] și mortalitatea [13].

PDA poate fi “asimptomatic” (când nu se percepe suflu cardiac), “simptomatic” (asociat cu suflu cardiac),

hemodinamic nesemnificativ (fără disfuncții cardiace) și hemodinamic semnificativ (PDAhs) (însoțit de disfuncție cardiacă) [14]. Persistența ductului arterial hemodinamic semnificativ (PDAhs) este frecvent marcată de semne clinice adiționale, cum ar fi pulsația activă a șocului apexian, puls intens, presiunea pulsatilă mare [15], semne radiologice de cardiomegalie, desen vascular pulmonar accentuat, dilatarea atriului stâng și bronhiei principale stâng orizontal [16]. Odată cu progresarea dimensiunilor șuntului, pe electrocardiogramă se pot de asemenea vizualiza semne de hipertrofie ventriculară stânga și lărgirea atriului stâng [3]. Pentru evaluarea impactului hemodinamic al PDA, se poate utiliza un scor clinic de distres cardiovascular [17], acest scor evaluează 5 variabile (FCC, pulsul periferic, pulsarea precordială, durata suflului și raportul cardiotoracic pe radiogramă), un scor ≥ 3 se asociază ferm cu PDAhs (tabel 1).

Tabelul 1.

Parametru	Scorul		
	0	1	2
FCC (b/min)	< 160	160-180	>180
Suflu cardiac	Abs.	Suflu sistolic	Suflu se prelungește la diastolă
Pulsul periferic	Normal	Puls brahial puternic	Puls puternic brahial și pe a.dorsal pedis
Pulsația precordială	Abs.	Palpabil	Vizibil
Raportul cardiotoracic	<0,60	0,60-0,65	>0,65

Ecografia rămâne a fi metoda de bază în diagnosticul PDA, permite evaluarea vizuală directă a ductului începând cu originea de la aorta descendentă distal spre artera subclavia stângă conectând cu artera pulmonară principală. Raportul dintre cel mai mic diametru al ductului la dimensiunile ostiumului arterei pulmonare stângi (raportul PDA/LPA) este un indicator util al mărimii ductului: atunci când raportul ≥ 1 , indică dimensiuni mari (largi), 0,5-1 valori medii și $< 0,5$ valori mici. Evaluarea fluxului cu Doppler poate confirma persistența ductului arterial și ajută în determinarea direcției fluxului ductal, precum și anatomia cardiacă, funcția ventriculară, raportul estimat între fluxul pulmonar la cel sistemic și presiunea în artera pulmonară [18]. Ecografia se consideră utilă în prezicerea evoluției clinice, dimensiunile ductului la a 3-4-a zi de viață (raportul PDA/LPA) este un indicator predictiv pentru PDAhs, anticipând apariția semnelor clinice cu circa 2-3 zile [19].

Determinarea rapidă și precisă a indicațiilor pentru închiderea terapeutică a PDAhs la copiii prematuri este extrem de importantă. Metodele curente, cum ar fi manifestările clinice și criteriile ecografice caracteristice PDAhs, posedă specificitate și/sau sensibilitate insuficientă [20]. Un simplu test de laborator care ar putea ușor, rapid și cu acuratețe să ne ajute în diagnosticul PDAhs ar avea o importanță clinică majoră, în special pentru copiii cu masă mică la naștere.

Deși nici un test de laborator nu poate cu încredere să indice prezența PDA, nivelurile circulante de peptide natriuretice tip B (BNP), un hormon secretat de către cardiomiocitele ventriculare în caz de supraîncărcare cu volum sau presiune, ar fi atât sensibil cât și specific pentru detectarea PDAhs și monitorizarea răspunsului la tratament. BNP nu trece bariera placentară, respectiv nivelul determinat la copil nu poate fi confundat cu cel matern [21]. Sunt necesare studii pe cohorte mai mari pentru a determina dacă nivelurile de BNP în perioada neonatală precoce ne-ar putea ajuta să diferențiem între candidații cu PDA pentru conduita expectativă versus conduita agresivă și pentru a preveni morbiditățile asociate.

La fel și în cazurile de PDA silențios ("silent PDA") când este o deteriorare inexplicabilă a statutului respirator în lipsa suflului cardiac și a altor semne sugestive de PDA

Scopul prezentului studiu a fost de a determina rata PDA la nou-născuții prematuri sub 28 s.g. conform gradelor de severitate: ușor, mediu și semnificativ și corelația între severitatea PDA și prezența complicațiilor prematurității.

Materiale și metode. Lotul de studiu a inclus 88 nou-născuți prematuri cu vârsta de gestație (v.g.) până la 28 s.g. internați în secția de reanimare și terapie intensivă neonatală a Institutului Mamei și Copilului pe parcursul anului 2017. Criteriile de includere și cele de excludere a nou-născuților în studiu sunt redată în tabelul 2.

S-au colectat 2 biomarkeri cardiaci Nt-pBNP și Troponina T la 18 copii, câte 6 copii în fiecare grup, la 48 ore de viață și în perioade de timp 3-7 zile de viață. La 3 copii s-a colectat la 48 ore însă din cauza survenirii decesului nu a fost posibil de colectat în dinamică, respectiv nu au intrat în studiu.

Tabelul 2.

Criteriile de includere și de excludere a copiilor în studiu

Criterii de includere	Criterii de excludere
1. Nou-născuți prematuri sub 28 s.g.	1. Vârsta de gestație mai mare de 28 s.g.
2. Lipsa malformațiilor, inclusiv celor cardiace.	2. Prezența malformațiilor, inclusiv cardiace.
3. Vârsta 0-3 zile de viață	3. Vârsta mai mare de 3 zile de viață.
4. Greutatea la naștere sub 1500 g.	4. Greutatea la naștere mai mare de 1500 g.
5. Nou-născuți fără hemoragie intraventriculară gr. III-IV până la 48 ore de viață.	5. Prezența hemoragiei intraventriculare gr. III-IV până la 48 ore de viață.

Copiii au fost divizați în 3 loturi de studiu în funcție de mărimea ductului, conform raportului PDA/LPA: lotul I de copii cu DA mic raportul $< 0,5$, lotul II de copii cu DA mediu, raportul 0,5-1,0, lotul III de copii cu DA mare, raportul $> 1,0$

Rezultatele studiului. Conform datelor din tabelul 3, numărul copiilor cu PDA mic și mediu în loturile 1 și 2 diferă puțin (38 vs 33), fiind aproape de 2 ori mai mic decât în lotul 3 (n=17) - cu PDA mare sau PDAhs. Media termenului de gestație și a masei corporale la naștere nu diferă semnificativ între loturi, se observă o ușoară tendință spre descreștere a masei corporale și termenului de gestație în lotul 3. Nu se determină nici o diferență între loturi după criteriul de gender. Media scorului Apgar este de 5-6 puncte la minutul 1 și de 6-7 puncte pentru minutul 5, pentru toate 3 loturi.

Tabelul 3.

Caracteristici generale la copiii investigați

	Lotul 1 cu DA mic, raportul < 0,5	Lotul 2 cu DA mediu, raportul 0,5-1,0	Lotul 3 cu DA mare, raportul > 1,0	Valoarea (P)
Număr absolut și %	38 (43%)	33 (37%)	17 (19 %)	
Termenul mediu de gestație (s.g.)	27,5 s.g.	27s.g.	26,0 s.g.	Media
Greutatea medie la naștere	1208g.	1148g.	1012 g.	Media
Sexul copilului (Băiat/Fată)	B=47,3%(n=18) F=52,6%(n=20)	B=51,5%(n=17) F=48,4%(n=16)	B=64,7%(n=11) F=35,2%(n=6)	p>0.05
Sc.Apgar 1 min	6	5,6	5	Media
Sc Apgar 5 min	7	6,8	6,11	Media

În datele anamnestice diferențe statistic semnificative nu s-au evidențiat, cu toate acestea frecvența preeclampsiei la mamele copiilor cu DA mic a avut

valori reduse comparativ cu mamele copiilor din celelalte loturi de studiu.

Tabelul 4.

Complicațiile sarcinii și nașterii, date despre unele intervenții, în loturile de studiu

	Lotul 1 cu DA mic raportul < 0,5	Lotul 2 cu DA mediu, raportul 0,5-1,0	Lotul 3 cu DA mare, raportul > 1,0	Valoarea (P)
Curs complet steroizi antenatal	65,7% (n=25)	66,6% (n=22)	47% (n=8)	p>0.05
Preeclampsia	18,4% (n=7)	30,3% (n=10)	29,4% (n=5)	p>0.05
PA> 18 ore	47,3% (n=18)	36,3% (n=12)	41% (n=7)	p>0.05
Corionamnionită	36,8% (n=18)	42,4% (n=14)	47,0% (n=8)	p>0.05
Patologie extragenitală agravată	39,4% (n=15)	36,3% (n=12)	47,0% (n=8)	p>0.05

Majoritatea parametrilor analizați din evoluția clinică a PDA diferă statistic semnificativ între grupuri (tab.5). Datele privind administrarea repetată de surfactant și suportul cu Dopamină în lotul 3 (PDAhs) sunt statistic semnificative față de loturile 1 și 2, astfel încât putem presupune rolul PDAhs în agravarea statutului respirator și instabilitatea hemodinamică.

Tensiunea arterială pulsatilă avea valori ce se diferențiază statistic în lotul 1 față de de loturile 2 și 3, ceea ce rămâne un semn paraclinic de încredere pentru PDA mediu și mare. Referitor la suflul sistolic și pulsația precordială toate loturile sunt semnificativ diferite între ele, conform gradului de severitate. Mediile calculate pentru durata de spitalizare la etapa I nu prezintă diferențe majore între grupuri.

Tabelul 5.

Evoluția clinică a PDA în loturile de studiu

	Lotul 1 cu DA mic raportul < 0,5	Lotul 2 cu DA mediu, raportul 0,5-1,0	Lotul 3cu DA mare, raportul > 1,0	Valoarea (P)
Administrare repetată de surfactant	10,5% (n=4)	24,2% (n=8)	64,7% (n=11) *	c ² =17.9574, p=0.000
TA pulsatilă >25	15,7% (n=6) **	63,6% (n=21)	64,7% (n=11)	c ² =20.4587, p=0.000
Suflu sistolic	39,4% (n=15)	75,7% (n=25) ***	100% (n=17) ***	c ² =21.650, p=0.000
Pulsația șocului apexian	5,2 % (n=2)	33,33% (n=11)	82,3% (n=14) ***	c ² =39,796, p=0.000
Dopamină	47,3% (n=18)	42,4% (n=14)	88,2% (n=15) *	c ² =10.443 p=0.005
Durata spitalizării în RTI etapa I	9 zile	11 zile	14 zile	Media

Notă: * arată semnificația între lotul 3 cu loturile 1 și 2; ** arată semnificația între lotul 1 cu loturile 2 și 3; *** arată semnificația între toate loturile.

În tabelul 6 a fost analizată rata complicațiilor copiilor prematuri pentru a determina impactul PDA asupra acestora. Ca rezultat, am constatat o diferență statistic semnificativă la rata hemoragiilor pulmonare, durata de aflare la ventilație artificială și, cel mai important, la rata mortalității pentru grupul 3 cu PDAhs.

În tabelul 7 sunt prezentate datele obținute până la moment (studiu pilot) al biomarkerilor cardiaci: peptidelor natriuretice tipul N-terminal pro B (Nt-pBNP) și Troponinei T și corelarea acestora cu datele ecografice. Media biomarkerilor din lotul 3 cu PDA hemodinamic semnificativ este vădit mai înaltă de-

cât în loturile 1 și 2 cu PDA ușor și mediu. Datele ecografice privind dimensiunile DA (duct arterial) și

raportul atriului stâng la diametrul aortei, la fel, sunt corespunzător mai mari în lotul cu PDA hemodinamic semnificativ.

Tabelul 6.

Complicațiile prematurității conform gradului de PDA

	Lotul 1 cu DA mic raportul < 0,5	Lotul 2 cu DA mediu, raportul 0,5-1,0	Lotul 3 grup cu DA mare, raportul > 1,0	Valoarea (P)
Număr absolut (%)	38 (43%)	33 (37%)	17 (19 %)	
HIV gr. III/IV	7,8% (n=3)	18,1% (n=6)	35,2% (n=6)	p>0.05
Hemoragie pulmonară	5,2% (n=2)	12,1% (n=4)	58,8% (n=10)	P=0,000
EUN	15,7% (n=6)	33,3% (n=11)	23,5% (n=4)	p>0.05
Durata VAP > 7 zile	15,7% (n=6)	24,2% (n=8)	82,3% (n=14)	P=0,000
DBP	2,6 % (n=1)	6,0% (n=2)	17,6% (n=3)	p>0.05
Mortalitate	5,2% (n=2)	15,1% (n=5)	70,5% (n=12)	P=0,000

Tabelul 7.

Biomarkerii cardiaci conform gradului PDA și corelarea lor cu parametrii ecografici

	Grup I		Grup II		Grup III	
	48 h	>72h-7zile	48h	>72h-7zile	48h	>72h-7zile
Nt-pBNP (pg/ml)	1255	789	1578	807	13522	1780
Troponina T (pg/ml)	165	103	176	111	457	174
DA (mm)	1,3	Inchis	1,6	Inchis	2,1	0,5
LA/Ao	1,2	-	1,3	-	1,6	1,1

Discuții. Până în prezent PDA rămâne a fi o temă controversată, în special cu referire la copiii sub 28 s.g. PDA la copiii prematuri a fost întotdeauna asociat cu un număr de comorbidități, una din dilemele importante fiind aceea dacă aceste comorbidități sunt influențate de PDA sau sunt complicațiile prematurității. În prezentul studiu, noi am analizat cel mai fragil grup de pacienți, nou-născuții prematuri sub 28 s.g. Din rezultatele obținute se evidențiază clar corelația între severitatea PDA și rata hemoragiilor pulmonare, cu durata de aflare la ventilație artificială pulmonară și cel mai important cu rata mortalității. Într-un studiu retrospectiv implicând copiii sub 29 s.g., s-a determinat o mortalitate de opt ori mai înaltă la copiii cu PDA în comparație cu grupul de copii cu PDA închis [22]. De asemenea a fost arătată influența negativă a PDA asupra fluxului cerebral în timpul diastolei, ce se caracterizează prin scăderea vitezei fluxului și creșterea indicilor de rezistență și pulsatil, considerat a fi cauza hemoragiilor pulmonare [23]. Totuși, închiderea profilactică a PDA nu numai că a arătat rezultate dezamăgitoare privind sechelele neurologice pe termen lung, dar și posibil avea efect dăunător la copiii fără PDA [24]. De aceea, dezbaterile au loc în mare parte asupra criteriilor de identificare precoce a PDA semnificativ, cu valori suficiente ca să provoace dereglări hemodinamice și afectarea organelor-cheie în caz că este lăsat netratat. Semnele clinice nu sunt concludente în diagnosticul precoce, ele apar în stadiile avansate ale bolii [25]. Ecocardiografia rămâne a fi standardul de aur în diagnosticul PDA și de evaluare a impactului fluxului transductal în termeni de supraîncărcare a circuitului mic cu volum; disfuncția

ventriculului stâng și hipoperfuzia sistemică [26]. Totuși, criteriile ecografice au un grad de variabilitate înalt și un grad jos de precizie a închiderii spontane a DA. Sunt în creștere dovezile despre biomarkerii chimici: Troponina T, peptidul natriuretic de tip- B și fragmentul lui biologic inactiv peptidul natriuretic N-terminal pro BNP, toți acești markeri ai disfuncției miocardice, ar putea indica impactul hemodinamic al PDA sau să ne ghideze în conduită [27]. În studiul pilot de față am obținut date care sunt în corelare cu dimensiunile DA și dilatarea atriului stâng. Pentru rezultate de semnificație statistică se impune mărirea cohortei de studiu. Pentru început, observăm ca rezultatele noastre sunt în corespundere cu studiile anterioare și validează ipoteza că biomarkerii cardiaci pot fi utilizați la copiii prematuri pentru identificarea PDAhs [27].

Concluzii. Mărirea ductului arterial și semnificația hemodinamică au impact asupra evoluției clinice a ductului arterial patent, cu legătură directă asupra complicațiilor prematurității.

Screeningul ecografic rămâne a fi standardul de aur în trierea copiilor cu DA mic, mediu și hemodinamic intensiv, însă cu un grad înalt de variabilitate observatorie și cu un grad jos predictiv privind închiderea spontană sau realizarea complicațiilor grave.

Datele biomarkerilor cardiaci (Troponina T și NT pBNP) obținute la vârsta de 48 ore de viață în combinație cu datele ecografice ne oferă posibilitatea de a depista PDA hemodinamic semnificativ la stadiul precoce și ne oferă o informație de încredere în conduita terapeutică.

Bibliografie:

1. Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol* 2010; 30: 780–5.
2. Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006; 117 (4):1113-21
3. Kozik D, Ivy D, Ibrahim J, et al. Patent ductus arteriosus. In: Munoz R, Morell V, Cruz ED, et al., editors. *Critical Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates* 913 Adis C 2012 Springer International Publishing AG. All rights reserved. *Drugs* 2012; 72 (7) care of children with heart disease. London: Springer Verlag, 2010: 145-57
4. Furzan JA, Reisch J, Tyson JE, et al. Incidence and risk factors for symptomatic patent ductus arteriosus among inborn very-low-birth-weight infants. *Early Hum Dev* 1985; 12 (1): 39-48
5. Mouzinho AI, Rosenfeld CR, Risser R. Symptomatic patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants: 1987-1989. *Early Hum Dev* 1991; 27 (1-2): 65-77
6. Jones RW, Pickering D. Persistent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1977; 52 (4): 274-81
7. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000; 137 (1): 68-72
8. Siassi B, Emmanouilides GC, Cleveland RJ, et al. Patent ductus arteriosus complicating prolonged assisted ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1969; 74 (1): 11-9
9. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88 (6): F464-6
10. Vanpee M, Ergander U, Herin P, et al. Renal function in sick, very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1993; 82 (9): 714-8
11. Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, et al. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32 (5): 386-93
12. Drougia A, Giapros V, Krallis N, et al. Incidence and risk factors for cerebral palsy in infants with perinatal problems: a 15-year review. *Early Hum Dev* 2007; 83 (8):541-7
13. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, et al. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics* 1999; 104 (6): 1345-50
14. Yeh TF. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *HK J Paediatr* 1997; 2: 9-17
15. Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123 (1): e138-44
16. Yeh TF. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *HK J Paediatr* 1997; 2: 9-17
17. Yeh TF, Raval D, Luken J, et al. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: a scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. *Crit Care Med* 1981; 9 (9): 655-7
18. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1994; 70 (2): F112-7
19. Ramos FG, Rosenfeld CR, Roy L, et al. Echocardiographic predictors of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight preterm neonates. *J Perinatol* 2010; 30 (8): 535-9
20. Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1136–1141; Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health*. 1994;30:406–411; Urquhart DS, Nicholl RM. How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate? *Arch Dis Child*. 2003;88:85–86; Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol*. 2001; 6:49–61; Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Adv Neonatal Care*. 2003;3:168–177
21. Bakker J, Gies I, Slavenburg B, Bekers O, Delhaas T, van Dieijen-Visser M (2004). Reference values for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in umbilical cord blood. *Clin Chem* 50 (12):2465.
22. Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123:138.
23. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;75:183–186.
24. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W (2010) Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD000174
25. Keane JF, Fyler DC (2006) Patent ductus arteriosus. In: Keane JF, Lock JE, Fyler DC (eds) *Nadas' pediatric cardiology*, 2nd edn. Saunders/Elsevier, Philadelphia, pp 617–625
26. Sehgal A, McNamara PJ (2009) Does echocardiography facilitate determination if hemodynamic significance attributable to ductus arteriosus? *Eur J Pediatr* 168:907–914
27. Nuntarumit P, Khositseth A, Thanomsingh P (2009) N-Terminal pro-brain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol* 29:137–142 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* 98:1254–1259