

## РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

UDC: 616.24-008.331.1-008.9-085.2.015.8-  
053.32:577.113.3  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.3

ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ПЕРСИСТУЮЧОЇ  
ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ  
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ  
З ОКСИДАТИВНИМ СТРЕСОМ

*Т.М. Клименко, М.І. Кононович*

Харківська медична академія післядипломної  
освіти МОЗ України (м. Харків, Україна)

### Резюме

**Вступ.** Персистуюча легенева гіпертензія (ПЛГ) – проблема, яка зумовлює високу захворюваність та смертність недоношених новонароджених. В експериментальних моделях та клінічних дослідженнях оксидативний стрес (ОС) сприяє розвитку легеневої гіпертензії (ЛГ) з подальшим ремоделюванням серцево-судинної системи. Найбільш чутливим та специфічним біомаркером ОС у недоношених новонароджених є 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин (8-OHdG) у сечі.

**Мета дослідження.** Визначити клініко-діагностичний взаємозв'язок значення 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину та рівня середнього тиску в стовбурі легеневої артерії у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом та асфіксією в ранньому неонатальному періоді.

**Матеріал і методи дослідження.** Проведено визначення 8-OHdG (нг/мл) методом імуноферментного аналізу (ІФА) та ЛГ методом ехокардіографії (ЕхоКТ) у 60 недоношених новонароджених у терміні гестації 26-32 тижні на 1 та 3-5 добу життя у 2-х групах: I – 32 дитини з респіраторним дистрес-синдромом (РДС); II – 28 дітей з РДС у поєднанні з перинатальною асфіксією.

**Результати дослідження.** Середні значення тиску у легеневій артерії (мм. рт.ст) у II групі дітей у порівнянні з I групою було вищим як на 1-у, так і на 3-5-у добу життя. Рівень та динаміка 8-OHdG корелювала з вираженістю ЛГ, що вимагало більш тривалої респіраторної підтримки у дітей II групи. Відзначався статевий диморфізм рівня та динаміки 8-OHdG.

**Висновки.** Перинатальна асфіксія у недоношених новонароджених з РДС на 1-у добу життя ускладнює перебіг ЛГ, на що вказує більш високий рівень ОС за даними 8-OHdG та його кореляції із середнім тиском у легеневій артерії (mPAP). Динаміка у вигляді зниження рівня 8-OHdG у сечі є сприятливою прогностичною ознакою перебігу легеневої гіпертензії. Гендерні особливості динаміки рівнів у дітей із перинатальною патологією вказують на знижену адаптивність та реактивність хлопчиків до окисного стресу при народженні.

**Ключові слова:** легенева гіпертензія; передчасно народжена дитина, 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин.

### Вступ

Персистуюча легенева гіпертензія (ПЛГ) – синдром, який ускладнює перебіг раннього неонатального періоду, що зумовлює високу захворюваність та смертність недоношених новонароджених. Залишаються до кінця невивченими механізми трансформації серцево-судинної, дихальної, центральної нервової системи у недоношених новонароджених із ПЛГ. Дослідження щодо вивчення ролі ПЛГ у ремоделюванні кардіореспіраторної системи присвячені пошуку оптимальної стратегії менеджменту цієї патології, особливо у популяції недоношених новонароджених.

ПЛГ розвивається в результаті стійкого вазоспазму, що виникає внаслідок гіпоксії, ацидозу, гіпотермії, гіпоглікемії, поліцитемії. Активні форми кисню - супероксид та пероксид водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), які утворюються в організмі дитини під дією гіпоксії, також призводять до вазоконстрикції [1; 2].

Одним із достовірних маркерів пошкодження нуклеотидів внаслідок окисного стресу у недоношених новонароджених є рівень 8-OHdG у сечі [3-5]. Метою дослідження було визначення клініко-діагностичного взаємозв'язку значення 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину та рівня середнього тиску в легеневій артерії у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом та асфіксією в ранньому неонатальному періоді.

### Матеріал та методи дослідження

Було проаналізовано спостереження за 60 передчасно народженими дітьми у терміні гестації 26/1–32/6 тижнів, виходжування яких проводилося у відділенні інтенсивної терапії недоношених новонароджених відповідно до сучасних уніфікованих протоколів.

Вивчався кореляційний взаємозв'язок між середнім тиском у легеневій артерії та рівнем 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі у дітей з респіраторним дистрес-синдромом (РДС) та респіраторним дистрес-синдромом у поєднанні з перинатальною асфіксією.

З урахуванням наявності поєднаної патології новонароджені були розподілені на дві групи; I групу склали 32 дитини з РДС без поєднаної асфіксії, групу II - 28 дітей – з РДС у поєднанні з асфіксією при народженні. Гендерна диференціація груп представлена у таблиці 1. Критеріями включення для обох груп стала наявність ПЛГ. Встановлення діагнозу проводилось згідно клінічних ознак, а остаточний діагноз ПЛГ встановлювався за допомогою ехокардіографії за методикою, описаною у Європейських рекомендаціях [5]. Ехокардіографія також може дати оцінку тяжкості легеневої гіпертензії [2, 6].

Усім дітям було проведено кількісне визначення рівня 8-OHdG (нг/мл) на першу добу життя, та повторно – на 3–5 добу методом ІФА за допомогою набору реактивів DNA Damage ELISA, EnzoLifeSciences (США) згідно з інструкцією виробника.

Дизайн дослідження був обговорений та схвалений

на засіданні медико - етичної комісії Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол № 5 від 18.12.2020р). Усі батьки дали інформовану згоду на обстеження своїх дітей.

Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2019 року. За умов нормального розподілу величин застосовано па-

раметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Кількісні параметри аналізувалися за допомогою кутового критерію Фішера (φ).

Для знаходження взаємозв'язку між mPAP та рівнем 8-OHdG у сечі використовувався лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

Таблиця 1

Клінічна характеристика груп дослідження, n(%), M±m

Показник	Група I (n=32)	Група II (n=28)
Гестаційний вік, тижні	30,55±0,56	30,81±0,69
Маса тіла при народженні, г	1352 ±108	1650 ±149
Хлопчики, n(%)	18 (56,3%)	17 (60,7%)
Дівчата, n(%)	14 (43,7%)	11 (39,3%)

Результати дослідження та їх обговорення

На фоні проведеного лікування: створення термо-нейтрального середовища, корекції метаболічного ацидозу, гіпоглікемії, введення сурфактанту, вибору найбільш оптимальної тактики респіраторної терапії (високочастотна вентиляція легень, традиційна штучна вентиляція легень (ШВЛ), неінвазивна ШВЛ, CPAP), були отримані наступні результати.

Середнє значення mPAP (мм.рт.ст.) у I групі дітей на першу добу життя склало 24,04±0,41, тобто було нижче, ніж у II групі - 27,60±0,32, p=0,037. Незважаючи на лікування, середнє значення mPAP (мм.рт.ст.) у II групі дітей

підвищувалося на 3-5 добу життя та складало 29,91±0,67, тоді як у I групі відзначалося зниження середнього mPAP у легеневій артерії на фоні лікування - 19,95±0,30, p<0,05.

Проаналізовано рівні 8-OHdG (нг/мл): у II групі дітей у першу добу життя показник склав 2,27±0,39; у I групі рівень показника був нижчим - 1,83±0,29, p<0,05. До 3-5 доби життя у II групі відзначається підвищення рівня 8-OHdG-4,10±0,42, тоді як у I групі показник знизився - 1,06±0,28, p<0,05.

На традиційній ШВЛ діти II групи провели в середньому 7,33±0,61 днів, тоді як діти I групи - 4,04±0,41, p<0,05 (Табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка оксидативного стресу та mPAP у новонароджених

Показник	Група I (n=32)	Група II (n=28)
Середнє mPAP в 1 добу життя, мм.рт.ст.	24,04±0,41	27,60±0,32*
Середнє mPAP на 3-5 добу життя, мм.рт.ст.	19,95±0,30	29,91±0,67*
Динаміка змін, n (%)	-4,09 (-17,01%)	+2,31 (+7,72%)
Рівень 8-OHdG у 1 добу життя, нг/мл	1,83±0,29	2,27±0,39 *
Рівень 8-OHdG на 3-5 добу життя, нг/мл	1,06±0,28	4,10±0,42*
Динаміка змін, n (%)	-0,77 (-42,07%)	+1,83 (+44,63%)
Кількість днів на традиційній ШВЛ	4,04±0,41	7,33±0,61*

\*p < 0,05

З урахуванням статі отримано наступний розподіл рівнів 8-OHdG (нг/мл): на 1 добу життя у хлопчиків з I групи рівень 8-OHdG у сечі був вищим, ніж у дівчаток. До 3-5 доби життя показник у дітей I групи обох статей знизився, але у хлопчиків динаміка зниження рівню 8-OHdG в сечі була нижчою за дівчаток.

Щодо дітей II групи, отримано наступні результати: на 1 добу життя рівень 8-OHdG був вищим у хлопчиків. Потім, до 3-5 доби життя, показник збільшився на 37,94% у популяції хлопчиків, та, незважаючи на обтяжуючий вплив асфіксії, знизився на 20,53% у дівчаток (Табл.3).

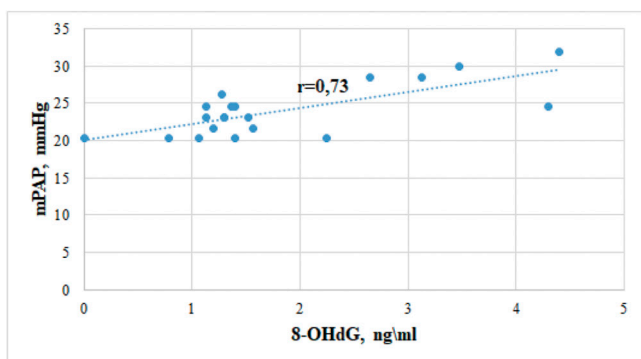
Таблиця 3

Розподіл динаміки рівнів 8-OHdG по статі

	Група I (n=32)		Група II (n=28)	
	Хлопчики (n=18)	Дівчата (n=14)	Хлопчики (n=17)	Дівчата (n=11)
1 доба життя	1,87±0,32	1,77±0,27*	2,82±0,48	2,24±0,30*
3-5 доба життя	1,14±0,14	0,90±0,21*	3,89±0,45	1,78±0,19*
Динаміка змін, n (%)	-0,73 (-39,03%)	-0,87 (-49,15)	+1,07 (+37,94%)	-0,46 (-20,53%)

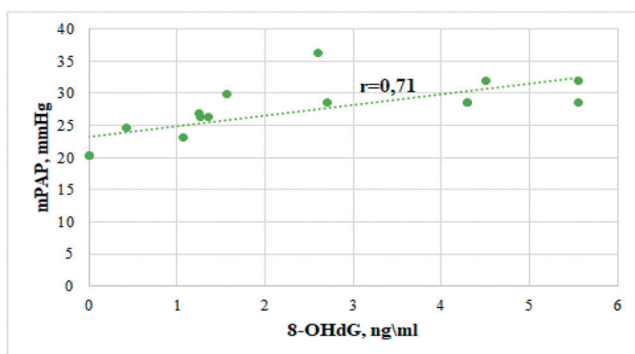
\*p < 0,05

Проведений кореляційний аналіз між mPAP (мм. рт.ст.) та 8-OHdG, нг/мл, у різних групах у першу та 3-5 добу життя показав ряд закономірних кореляцій-



**Рис. 1. Кореляція між mPAP та рівнем 8-OHdG у дітей з РДС в першу добу життя**

У групі дітей з РДС та супутньою асфіксією при народженні у першу добу життя коефіцієнт кореляції



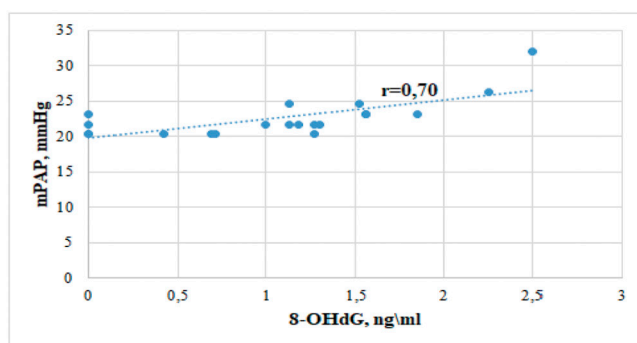
**Рис. 3. Кореляція між mPAP та рівнем 8-OHdG у дітей з РДС та асфіксією при народженні в першу добу життя**

Сучасні перинатальні технології дозволяють покращити якість виходжування дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні та знизити кількість ускладнень. Однак ПЛГ все ще залишається серйозною клінічною проблемою для діагностики та лікування, особливо в популяції передчасно народжених дітей.

У плода має місце високий опір легеневих судин внаслідок низького парціального тиску кисню в артеріолах та альвеолах. У нормі, з моменту перетискання пуповини та початку самостійного дихання, парціальний тиск кисню в альвеолах збільшується. Однак асфіксія при народженні сприяє дезадаптації кардіореспіраторної системи з подальшим підвищенням тиску в легеневій артерії та розвитком легеневої гіпертензії [7].

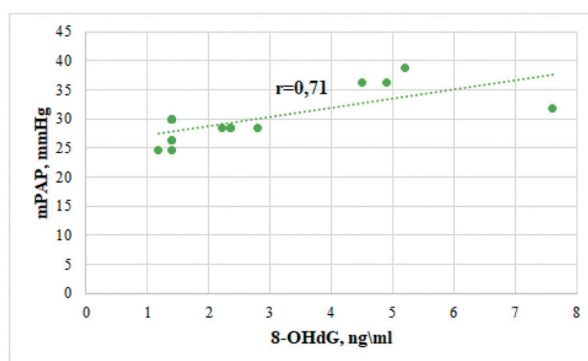
Ще однією причиною розвитку ПЛГ у недоношених новонароджених з РДС є аномальне звуження легеневих судин внаслідок нерозкритихся легенів. Тому терапевтичні стратегії включають легеневий рекрутмент з підбором оптимального середнього тиску в дихальних шляхах, введення сурфактанту сприяє зниженню тиску в легеневій артерії [8]. У групі дітей з РДС в першу добу життя mPAP становив  $24,04 \pm 0,41$  мм.

них взаємозв'язків. У дітей із РДС у першу добу життя коефіцієнт кореляції становив 0,73,  $p=0,001$ ; до 3-5 діб життя коефіцієнт знизився до 0,70,  $p<0,001$  (Рис. 1 та 2).



**Рис. 2. Кореляція між mPAP та рівнем 8-OHdG у дітей з РДС на 3-5 добу життя**

склав 0,71,  $p = 0,002$ ; на 3-5 добу - 0,71,  $p=0,004$  (Малюнки 3 та 4).



**Рис. 4. Кореляція між mPAP та рівнем 8-OHdG у дітей з РДС та асфіксією при народженні на 3-5 добу життя**

рт.ст, зі зниженням до 3-5 діб на 17,01%. Таким чином, рівень mPAP у дітей з РДС, та його динаміка залежать від впливу асфіксії, що підтверджено літературними даними [7].

Діти, народжені в асфіксії, а також у терміні гестації <32 тижнів, як правило, потребують первинної реанімації із застосуванням вентиляції легень під позитивним тиском та додаткового кисню, під час проведення яких відбувається вивільнення великої кількості вільних радикалів. В організмі дітей <32 тижнів гестації знижена продукція антиоксидантів - супероксиддисмутази, каталази та глутатіону [3]. Тому при зниженні парціального тиску кисню в крові порушується продукція ферменту синтази оксиду азоту, необхідного для синтезу ендogenous вазодилатора - оксиду азоту (NO). Ключовим фактором зниження біодоступності ендogenous NO у тканинах є активація супероксид-аніонів внаслідок спричиненого асфіксією оксидативного стресу (ОС) [8]. До того ж, вільні радикали є факторами, що мають шкідливий вплив на сурфактант [8].

За нашими даними рівень ОС, який визначається вмістом 8-OHdG (нг/мл) у сечі у недоношених дітей, у групі з РДС у поєднанні з асфіксією

на 1-у добу життя становив  $2,27 \pm 0,39$ . До 3-5 діб відмічено приріст рівня 8-OHdG на 44,63%. У групі дітей з РДС значення 8-OHdG у добу життя становило  $1,83 \pm 0,29$ , а до 3-5 діб спостерігалось зниження на 42,07%. Отже, асфіксія сприяє підвищеному рівню ОС у дітей із перинатальною патологією. Вивчений нами біомаркер ОС вказує на тяжкість стану та перебігу ПЛГ, що відзначилося на тривалості ШВЛ – новонароджені з перинатальною асфіксією потребували більш тривалого проведення ШВЛ. Аналогічні результати отримані у дослідженні Z. Elkabany, де було встановлено прямий помірний позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем 8-OHdG та кількістю днів на ШВЛ ( $r=0,574$ ,  $p=0,02$ ) [9].

Виявлений позитивний помірний кореляційний взаємозв'язок між рівнем 8-OHdG та mPAP свідчить про наявність прямої залежності між рівнем середнього тиску у легеневій артерії та вираженістю ОС, що дозволяє використовувати у практиці при веденні недоношених новонароджених з РДС, а гендерні особливості рівнів та динаміки 8-OHdG, свідчать про нижчу адаптивність та реактивність системи антиоксидантів у чоловічої

статі, що підтверджено дослідженнями [10].

## Висновки

1. Перинатальна асфіксія ускладнює перебіг РДС у новонароджених за рахунок більш вираженої персистуючої легеневої гіпертензії та вищого рівня оксидативного стресу.

2. Величина 8-OHdG, що вказує на рівень окисного стресу при народженні, корелює із середнім тиском у легеневій артерії у новонароджених з РДС та РДС у поєднанні з асфіксією у ранньому неонатальному періоді

3. Зниження рівня 8-OHdG у сечі в динаміці є сприятливою прогностичною ознакою перебігу РДС та поєднується зі зниженням середнього тиску у легеневій артерії

4. Гендерні особливості динаміки рівнів 8-OHdG у недоношених дітей з РДС та асфіксією з перинатальною патологією підтверджують знижену адаптивність та реактивність хлопчиків до оксидативного стресу у ранньому неонатальному періоді.

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**Джерела фінансування:** самофінансування.

## Література

1. Abman SH. Pulmonary hypertension: The hidden danger for newborns. Neonatology [Internet]. 2021[cited 2022 Jun 1];118(2):211-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8177056/pdf/nihms-1694752.pdf> doi: 10.1159/000516107
2. Mandell E, Kinsella JP, Abman SH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Pulmonol. 2021;56(3):661-9. doi: 10.1002/ppul.25073
3. Millán I, Piñero-Ramos JD, Lara I, Parra-Llorca A, Torres-Cuevas I, Vento M. Oxidative stress in the newborn period: Useful biomarkers in the clinical setting. Antioxidants (Basel) [Internet]. 2018[cited 2022 Jun 12];7(12):193. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6316621/pdf/antioxidants-07-00193.pdf> doi: 10.3390/antiox7120193
4. Ferrante G, Carota G, Li Volti G, Giuffrè M. Biomarkers of oxidative stress for neonatal lung disease. Front Pediatr [Internet]. 2021[cited 2022 Jun 10];9:618867. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7930002/pdf/fped-09-618867.pdf> doi: 10.3389/fped.2021.618867
5. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPIC, ESPR and ISHLT. J Heart Lung Transplant. 2019;38(9):879-901. doi: 10.1016/j.healun.2019.06.022
6. Stark AR, Garcia-Prats JA. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. UpToDate [Internet]. 2021[cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/persistent-pulmonary-hypertension-of-the-newborn>
7. Joanna RGV, Lopriore E, Te Pas AB, Rijken M, van Zwet EW, de Bruine FT, et al. Persistent pulmonary hypertension in neonates with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia: a frequent and perilous combination. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;1-7. doi: 10.1080/14767058.2021.1873941
8. Blasina F, Vaamonde L, Silvera F, Solla G, Abin-Carriquiry JA, Gutiérrez C, et al. Efficacy and safety of a novel nitric oxide generator for the treatment of neonatal pulmonary hypertension: Experimental and clinical studies. Pulm Pharmacol Ther. 2019;54:68-76. doi: 10.1016/j.pupt.2018.12.002
9. Elkabany ZA, El-Farrash RA, Shinkar DM, Ismail EA, Nada AS, Farag AS, et al. Oxidative stress markers in neonatal respiratory distress syndrome: advanced oxidation protein products and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in relation to disease severity. Pediatr Res. 2020;87(1):74-80. doi: 10.1038/s41390-019-0464-y
10. van Westering-Kroon E, Huizing MJ, Villamor-Martínez E, Villamor E. Male Disadvantage in Oxidative Stress-Associated Complications of Prematurity: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. Antioxidants (Basel) [Internet]. 2021[cited 2022 Jun 13];10(9):1490. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8465696/pdf/antioxidants-10-01490.pdf> doi: 10.3390/antiox10091490

## DIAGNOSTIC ASPECTS OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION IN PREMATURE INFANTS WITH OXIDATIVE STRESS

*T.M. Klymenko, M.I. Kononovych*

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine  
(Kharkiv, Ukraine)

## Summary

**Introduction.** Persistent pulmonary hypertension is a problem that leads to high morbidity and mortality in preterm infants. In clinical studies, oxidative stress (OS) contributes to the development of pulmonary hypertension (PH). The most specific biomarker of OS in preterm infants is urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG).

**The aim of the study.** To determine the clinical and diagnostic relationship between the value of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine

and the level of mean trunk pulmonary artery pressure in premature infants with respiratory distress syndrome and asphyxia in the early neonatal period.

**Material and methods.** Determination of 8-OHdG (ng / ml) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and PH by echocardiography (EchoCG) in 60 premature infants at 26-32 weeks of gestation at 1 and 3-5 days of life in 2 groups: I - 32 children with respiratory distress syndrome (RDS); II - 28 children with RDS in combination with perinatal asphyxia.

**Results.** The average value of pulmonary artery pressure (mmHg) in the group II of children in comparison with group I was higher both in 1 and 3-5 days of life. The level and dynamics of 8-OHdG correlated with the severity of PH, which required longer respiratory support in group II. Sexual dimorphism of 8-OHdG levels and dynamics was noted.

**Conclusions.** Perinatal asphyxia in preterm infants with RDS on the 1st day of life complicates the course of PH, as indicated by a higher level of the urinary 8-OHdG and correlated to mPAP. Gender characteristics of the dynamics of 8-OHdG levels in children with perinatal pathology reveal reduced adaptability and reactivity of boys to OS at birth.

Dynamics in the form of a decrease in the level of 8-OHdG in the urine is a favorable prognostic sign of pulmonary hypertension. Gender characteristics of the dynamics of 8-OHdG levels in children with perinatal pathology reveal reduced adaptability and reactivity of boys to OS at birth.

**Key words:** Pulmonary Hypertension; Preterm Infants; 8-hydroxy-2-deoxythanosine.

**Контактна інформація:**

**Клименко Тетяна Михайлівна** – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна.

**e-mail:** klimenko57.t@gmail.com

**ORCID ID:** 0000-0001-6936-8557

**Researcher ID:** H-3698-2017

**Scopus Author ID:** 6701325386

**Contact Information:**

**Tetiana Klymenko** – MD, Professor, Head of Neonatology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkov, Ukraine)

**e-mail:** klimenko57.t@gmail.com

**ORCID ID:** 0000-0001-6936-8557

**Researcher ID:** H-3698-2017

**Scopus Author ID:** 6701325386

© Т.М.Клименко, М.І.Кононович, 2022

© Т.М. Klymenko, M.I.Kononovych, 2022



Надійшло до редакції 12.03.2022 р.  
Підписано до друку 15.05.2022 р.