

УДК: 616.24-008.331.1-022.324-07-  
085:[615.816.2+615.225]-053/32  
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.5

## АЛГОРИТМ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО МЕНЕДЖМЕНТУ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

*Т.М. Клименко, М.І. Кононович*

Навчально-науковий інститут післядипломної  
освіти Харківського національного медичного  
університету (м. Харків, Україна)

**Резюме.** Оксидативний стрес (ОС) визнано фактором, що сприяє розвитку персистуючої легеневої гіпертензії (ПЛГ) у передчасно народжених дітей. Недостатність у сучасній літературі однозначних рекомендацій щодо менеджменту ПЛГ з урахуванням рівнів ОС визначає потребу в розробці диференційованого підходу до надання допомоги новонародженим із легеневою гіпертензією.

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності надання медичної допомоги передчасно народженим дітям з персистуючою легеневою гіпертензією з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом на підставі розробки алгоритму диференційованого підходу до ведення легеневої гіпертензії з урахуванням рівнів оксидативного стресу за визначенням рівня 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину (8-OHdG) в сечі.

### **Матеріал та методи дослідження.**

Були проведені систематизовані спостереження над 96 передчасно народженими дітьми терміном гестації 26/1–34/6 тижнів: I групу склали 50 дітей з респіраторним дистрес-синдромом (РДС), групу II – 50 дітей з РДС у поєднанні з асфіксією при народженні. Проведено визначення наявності ПЛГ в першу та на 3-5 добу життя за допомогою ехокардіографії, а 44 дітям проведено кількісне визначення рівня 8-OHdG (нг/мл) на першу добу життя та повторно – на 3–5 добу методом імуноферментного аналізу (ІФА). Для комплексної променевої оцінки ПЛГ всім дітям було проведено Ro ОГК з підрахунком індексів Мура, Шведеля та кардіоторакального індексу (КТИ).

Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2019 року. За умов нормального розподілу величин застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини ( $M$ ) та похибки репрезентативності середньої величини ( $m$ ). Кількісні параметри аналізувалися за допомогою кутового критерію Фішера ( $\phi$ ). Для розроблення діагностичних критеріїв застосовувалася неоднорідна послідовна процедура Вальда. Суть процедури полягає в визначенні як діагностичних (ДК), прогностичних коефіцієнтів (ПК) і діагностичної інформативності (І) досліджуваних показників. Мінімальною інформативністю ознаки, необхідною для додавання до розробленого алгоритму вважали  $I \geq 0,25$ .

Алгоритм створювався на основі діагностичних коефіцієнтів клініко-анамнестичних даних обстежених груп дітей, ультразвукових критеріїв наявності та визначення ступеню тяжкості ПЛГ, динаміки рівнів ОС та зіставлення їх з показниками комплексної променевої оцінки легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією у поєднанні з РДС в гестаційному віці 26-34 тижні.

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

Дослідження проведено відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Вивчення особливостей перебігу хвороб оксидативного стресу у новонароджених» (січень – грудень 2024 р.), номер державної реєстрації 0122U000025.

**Результати дослідження.** Розроблено алгоритм диференційованого підходу до ведення недоношених новонароджених з РДС та асфіксією з ПЛГ, сутність якого – у вдосконаленні та індивідуалізації вибору методики штучної вентиляції легенів (ШВЛ) для кожного окремого випадку.

**Висновки.** Передчасно народженим дітям в терміні гестації 26-34 тижні для визначення тяжкості ОС важливо визначення рівня 8-OHdG в сечі в першу та в динаміці – на 3-5 добу життя. При веденні новонароджених з ПЛГ у випадку зростання рівню 8-OHdG к 3-5 добі життя рекомендовано підвищення параметрів ШВЛ; при зниженні – пом'якшення параметрів ШВЛ або екстубація дитини.

**Ключові слова:** передчасно народжені діти; персистуюча легенева гіпертензія; оксидативний стрес.

### **Вступ**

Оксидативний стрес (ОС) було визнано значним фактором у патофізіології неонатальних захворювань легенів, асоційованих з персистуючою легеневою гіпертензією (ПЛГ) [1-4]. Одним із достовірних біомаркерів для визначення тяжкості ОС у недоношених новонароджених є рівень 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину (8-OHdG) [5-8] у сечі, що корелює з середнім тиском у легеневій артерії (mPAP) та тривалістю респіраторної підтримки. У статті викладено результати наукової роботи по створенню диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ. На першому етапі було проведено

аналіз сучасної медичної літератури та визначено потребу у вдосконаленні ведення пацієнтів з ПЛГ [9]. На другому етапі знайдено кореляційні зв'язки між рівнями ОС та mPAP у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом (РДС) та асфіксією [10, 11]. Наступним етапом проаналізовано види та тривалість респіраторної підтримки, їх зв'язок з динамікою рівнів ОС у передчасно народжених дітей з ПЛГ [12].

**Мета дослідження** - підвищення ефективності ведення передчасно народжених дітей з персистуючою легеневою гіпертензією з асфіксією

та респіраторним дистрес-синдромом на підставі розробки алгоритму диференційованого підходу до ведення легеневої гіпертензії з урахуванням рівнів оксидантного стресу за визначенням 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі.

### Матеріал та методи дослідження

Дослідження проведено відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Вивчення особливостей перебігу хвороб оксидативного стресу у новонароджених» (січень 2022р. – грудень 2024 р.), номер державної реєстрації 0122U000025.

Були систематизовані спостереження над 96 передчасно народженими дітьми у терміні гестації 26/1–34/6 тижнів, виходжування яких проводилося у відділенні інтенсивної терапії недоношених новонароджених Харківського міського перинатального центру відповідно до сучасних уніфікованих протоколів.

З урахуванням наявності поєднаної патології новонароджені були поділені на дві групи; I групу склали 50 дітей з РДС без поєднаної асфіксії, групу II - 50 дітей – з РДС у поєднанні з асфіксією при народженні. Характеристика груп дослідження представлена у таблиці 1. Критерієм включення для обох груп стала наявність ПЛГ.

Всім дітям було проведено визначення наявності ПЛГ на першу та на 3-5 добу життя за допомогою ехокардіографії згідно Європейських рекомендацій [13].

Кількісне визначення рівня 8-ОНдG (нг/мл) було проведено 44 дітям у першу добу життя, та повторно – на 3–5 добу (всього 88 визначень) методом ІФА за допомогою набору реактивів DNA

Damage ELISA, Enzo Life Sciences (США) згідно з інструкцією виробника.

У комплексній променевої оцінці ПЛГ використовували Ro ОГК з підрахунком індексів Мура, Шведеля та кардіоторакального індексу (КТИ) за методикою, запропонованою Спужком В.В. із співавторами [14].

Для створення алгоритму вивчалися клініко-анамнестичні дані обстежених груп дітей, ультразвукові критерії наявності та визначення ступеню тяжкості ПЛГ, вивчення динаміки рівнів ОС та зіставлення їх з показниками комплексної променевої оцінки легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією.

Дизайн дослідження був обговорений та схвалений на засіданні медико-етичної комісії Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол № 5 від 18.12.2020 р.). 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 параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Кількісні параметри аналізувалися за допомогою кутового критерію Фішера ( $\phi$ ). Для розробки діагностичних критеріїв застосовувалася неоднорідна послідовна процедура Вальда [15]. Суть процедури полягає у визначенні діагностичних (ДК), прогностичних коефіцієнтів (ПК) та діагностичної інформативності (І) досліджуваних показників.

Мінімальною інформативністю ознаки, необхідною для додавання до розробленого алгоритму, вважали  $I \geq 0,25$ .

Таблиця 1

Клінічна характеристика груп дослідження, n (%), M $\pm$ m

Показник	Група I (n=50)	Група II (n=50)
Гестаційний вік, тижні	30,66 $\pm$ 0,42	30,34 $\pm$ 0,51*
Маса тіла при народженні, г	1399 $\pm$ 125	1520 $\pm$ 155*
Хлопчики, n (%)	26 (52%)	25 (50%)
Дівчатка, n (%)	24 (48%)	25 (50%)

Примітка: \* -  $p > 0,05$  – відсутня різниця між групами

### Результати дослідження

Після вивчення даних перинатального анамнезу обстежених дітей була встановлена висока діагностична значимість ( $5,0 \geq I \geq 1,0$ ) для наступних показників: маси тіла при народженні ( $I=4,35$ ), наявності перинатальної асфіксії ( $I=3,60$ ), оцінки за шкалою Апгар на 5 хвилині життя ( $I=3,49$ ), терміну гестації ( $I=3,24$ ), способу розродження ( $I=1,68$ ), оцінки за шкалою Апгар на 1 хвилині життя ( $I=1,13$ ), відповідності маси тіла та зросту дитини гестаційному віку ( $I=1,13$ ), наявності плацентарної дисфункції у матері під час вагітності ( $I=1,11$ ), статі дитини ( $I=1,04$ ). Помірна діагностична значимість ( $1,0 \geq I \geq 0,50$ ) була характерна щодо наявності артеріальної гіпертензії у матері

під час вагітності ( $I=0,60$ ).

Для визначення можливості використання в клінічній практиці біомаркера ОС при веденні передчасно народжених немовлят з ПЛГ, нами було проаналізовано динаміку рівнів 8-ОНдG в сечі. Встановлено, що зниження рівнів 8-ОНдG на 3-5 добу життя свідчить про сприятливий перебіг ПЛГ ( $I=6,39$ ).

У наших попередніх дослідженнях було встановлено, що інтенсивність динаміки зниження 8-ОНдG в сечі передчасно народжених дітей корелює з тривалістю респіраторної підтримки [11]. Тому для включення до алгоритму менеджменту ПЛГ у передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді нами було проаналізовано вплив протезування функції зовнішнього дихан-

ня на перебіг ПЛГ. Встановлено високу діагностичну значимість ( $5,0 \geq I \geq 1,0$ ). щодо тривалості високочастотної штучної вентиляції легенів (ВЧО ШВЛ) –  $I=3,03$ , традиційної ШВЛ –  $I=2,49$  та неінвазивних видів респіраторної підтримки – нШВЛ та СРАР –  $I=1,56$ .

Для ефективного менеджменту ПЛГ у передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді важлива комплексна променева оцінка легеневої гіпертензії, яка включає розрахунок індексів Мура, Шведеля та КТІ [16, 17] при проведенні рентгенологічного обстеження в першу та на 3-5 добу життя. Серед вищевказаних індексів найбільшу діагностичну значимість має індекс Шведеля ( $I=4,22$ ), який представляє собою величину діаметру низхідної гілки правої легеневої артерії в її проксимальному відділі та вимірюється від зовнішньої стінки проміжного бронху до зовнішнього контуру легеневої артерії [18].

Клінічні рекомендації по менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей є контрверсійними [19-22]. Найсучасніші тенденції менеджменту ПЛГ відображають необхідність оптимізувати респіраторну підтримку у передчасно народжених дітей з

РДС та з РДС у поєднанні з перинатальною асфіксією в ранньому неонатальному періоді та удосконалення менеджменту ПЛГ [23-25].

Отримані результати інформативності показників даних пренатального й постнатального анамнезу, рівню ОС, показників променевої оцінки легеневої гіпертензії нашоухнули нас на думку про розробку комплексного алгоритму діагностики ПЛГ у дітей, що народилися раніше терміну. Згідно алгоритму неоднорідної процедури всі показники розподілялись на градації з подальшим розрахунком діагностичних коефіцієнти (ДК) і загальної діагностичної інформативності (І), що дозволило сформувати мультимаркерну систему діагностики (таблиця 2). Менеджмент за допомогою розробленого алгоритму здійснювали шляхом алгебраїчного підсумовування ДК до моменту досягнення діагностичного порогу, який для 95 % рівня надійності становив  $\geq -13,0$ , а для 99 % рівня - ДК  $\geq -20$ . У випадку якщо біля суми ДК всіх показників стоїть знак «-» - є ризик розвитку ПЛГ значного/тяжкого ступеню, а знак «+» свідчить про сприятливий перебіг ПЛГ. Якщо при додаванні ДК всіх показників алгоритму діагностичний поріг не був досягнутий, перебіг вважався невизначеним.

Таблиця 1

**Алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей**

Показник	Градації показника	ДК	І
Середній тиск у легеневої артерії, мм.рт.ст. на 3-5 добу життя	<40	+9,0	7,0
	≥40	-9,0	
Зниження 8-ОНдГ в динаміці на 3-5 добу життя	не відбулось	-7,8	6,39
	відбулось	+9,3	
маса тіла при народженні, г	<1500	-3,8	4,35
	≥1500	+11,6	
Індекс Шведеля на 3-5 добу життя	0,4-0,5 см	+8,5	4,22
	> 0,5 см	-5,0	
Асфіксія при народженні	наявна	-6,0	3,60
	відсутня	+6,0	
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині життя	1-3 бали	-9	3,49
	4-6 балів	-0,5	
	>6 балів	+23,8	
Термін гестації, тижнів	26-29	-9,7	3,24
	30-34	+3,3	
Індекс Мура на 3-5 добу життя	36-40%	+6,7	3,03
	41-45%	-1,3	
	>45%	-6,3	
Тривалість ВЧО, години	<48	+3,1	3,03
	>48	-9,5	
Тривалість традиційної ШВЛ, години	<72	+3,4	2,49
	<72	-6,9	
КТІ на 3-5 добу життя	50-59%	+3,4	2,49
	60% та >	-6,9	
Середній тиск у легеневої артерії, мм.рт.ст. в першу добу життя	<40	+4	1,98
	≥40	-4,6	
Спосіб розродження	природні пологи	-8	1,68
	ургентний Кесарев розтин	+1,9	
н ШВЛ/СРАР- єдиний вид респіраторної підтримки	так	+7,2	1,56
	ні	-2,0	

Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині життя	1-3 бали	-4,3	1,13
	>3 балів	+2,4	
Відповідність маси тіла дитини гестаційному віку	не відповідає	-12,5	1,13
	відповідає	+1,8	
Наявність плацентарної дисфункції у матері під час вагітності	наявна	-2,6	1,11
	відсутня	+3,8	
Стать дитини	чоловіча	-3	1,04
	жіноча	+3,1	
Наявність артеріальної гіпертензії у матері під час вагітності	наявна	-5,9	0,60
	відсутня	0,9	

**Примітка.** Знак (+) свідчить на користь сприятливого перебігу ПЛГ, а знак (-) на користь розвитку ПЛГ значного/тяжкого ступеню на 3-5 добу життя.

### Висновки

1. Високу діагностичну значимість для розвитку ПЛГ значного/тяжкого ступеню мають наступні клініко-діагностичні чинники: маса тіла при народженні <1500 г (I=4,35), перинатальна асфіксія (I=3,60), оцінка по шкалі Апгар на 1 хвилині життя 1-3 бали (I=1,13), на 5 хвилині життя < 7 балів (I=3,49), гестаційний вік < 30 тижнів (I=3,24), народження через природні пологі шляхи (I=1,68), невідповідність маси тіла при народженні гестаційному віку (I=1,13), чоловіча стать дитини (I=1,04), плацентарна дисфункція під час вагітності (I=1,11), артеріальна гіпертензія у матері під час вагітності (I=0,60).

2. Передчасно народженим дітям, що народились в асфіксії та мали РДС, в терміні гестації 26-34 тижні для визначення тяжкості оксидантного стресу важливо визначення рівня 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі в першу та в динаміці – на 3-5 добу життя. Рівні 8-ОНдГ мають високу діагностичну значимість для визначення ризику розвитку ПЛГ значного/тяжкого ступеню на 3-5 добу життя (I=6,39): зниження рівнів 8-ОНдГ в сечі свідчить про сприятливий перебіг ПЛГ, а підвищення – про ризик розвитку ПЛГ значного/тяжкого ступеню.

### Література

1. Rawat M, Lakshminrusimha S, Vento M. Pulmonary hypertension and oxidative stress: Where is the link? Semin Fetal Neonatal Med [Internet]. 2022[cited 2023 May 10];27(4):101347. Available from: [https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X\(22\)00026-9/fulltext](https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X(22)00026-9/fulltext) doi: 10.1016/j.siny.2022.101347
2. Mikhael M, Makar C, Wissa A, Le T, Eghbali M, Umar S. Oxidative Stress and Its Implications in the Right Ventricular Remodeling Secondary to Pulmonary Hypertension. Front Physiol [Internet]. 2019[cited 2023 May 10];10:1233. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.01233/full> doi: 10.3389/fphys.2019.01233
3. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. Int J Mol Sci [Internet]. 2021[cited 2023 May 10];22(22):12504. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12504> doi: 10.3390/ijms222212504
4. Poyatos P, Gratacós M, Samuel K, Orriols R, Tura-Ceide O. Oxidative Stress and Antioxidant Therapy in Pulmonary Hypertension. Antioxidants (Basel) [Internet]. 2023[cited 2023 May 10];12(5):1006. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/5/1006> doi: 10.3390/antiox12051006
5. 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 2023 May 10];7(12):193. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/7/12/193> doi: 10.3390/antiox7120193
6. Ferrante G, Carota G, Li Volti G, Giuffrè M. Biomarkers of Oxidative Stress for Neonatal Lung Disease. Front Pediatr [Internet]. 2021[cited 2023 May 10];9:618867. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.618867/full> doi: 10.3389/fped.2021.618867
7. 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
8. Di Fiore JM, Vento M. Intermittent hypoxemia and oxidative stress in preterm infants. Respir Physiol Neurobiol. 2019;266:121-9. doi: 10.1016/j.resp.2019.05.006
9. Клименко ТМ, Карапетян ОЮ, Кононович МІ. Проблеми та резерви ведення новонароджених дітей з легеневою гіпертензією. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;2(36):58-63. doi: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.7
10. Klymenko ТМ, Kononovych МІ. Clinical significance of correlation between persistent pulmonary hypertension and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine level in premature newborns. J Neonatal Perinatal Med. 2023;16(1):81-5. doi: 10.3233/NPM-221005
11. Klymenko T, Kononovych M. Diagnostic aspects of persistent pulmonary hypertension in premature infants

with oxidative stress. Neonatology, surgery and perinatal medicine. 2022;12(2(44)):19-23. doi: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.3.

12. Klymenko T, Kononovych M. Clinical significance of dynamics between oxidative stress levels during mechanical lung ventilation in premature infants with persistent pulmonary hypertension. ScienceRise: Medical Science. 2022;4(49):50-4. doi: 10.15587/2519-4798.2022.262638

13. 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

14. Спужак МІ, Вороньжєв ІО, Крамний ІО, Шаповалова ВВ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб діагностики ступеня тяжкості легеневої гіпертензії у новонароджених з гіпоксично-травматичними ураженнями ЦНС. Патент України на корисну модель №13141. 2006 Бер 3.

15. Wald A. Sequential tests of statistical hypotheses. Ann Math Statist. 1945;16(2):117-86. doi: <https://doi.org/10.1214/aoms/1177731118>

16. Jayasekera G, Peacock A. Imaging of the heart and the pulmonary circulation in pulmonary hypertension. In: Janes SM, editor. Encyclopedia of Respiratory Medicine. 2th ed. Elsevier Ltd; 2022. p. 567–81. doi:10.1016/b978-0-12-801238-3.11564-8

17. Jayasekera G, Peacock AJ. Advanced Imaging in pulmonary hypertension. In: Maron BA, Zamanian RT, Waxman AB, editors. Pulmonary Hypertension. 1st ed. Springer; 2016. p. 199-217. doi:10.1007/978-3-319-23594-3\_12

18. Сенаторова ГС, Логвінова ОЛ, Лапшин ВФ, Муратов ГР, Башкірова НВ. Легенева гіпертензія в дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію. Новини медицини та фармації. 2015;15(558):28-32.

19. Elinoff JM, Agarwal R, Barnett CF, Benza RL, Cuttica MJ, Gharib AM, et al. Challenges in Pulmonary Hypertension: Controversies in Treating the Tip of the Iceberg. A Joint National Institutes of Health Clinical Center and Pulmonary Hypertension Association Symposium Report. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(2):166-74. doi: 10.1164/rccm.201710-2093PP

20. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. Eur Respir J [Internet]. 2019[cited 2023 May 10];53(1):1801916. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/53/1/1801916.full.pdf> doi: 10.1183/13993003.01916-2018

21. Arjaans S, Zwart EAH, Roofthoof M, Kooi EMW, Bos AF, Berger RMF. Pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a call to standardize echocardiographic screening and follow-up policy. Eur J Pediatr. 2021;180(6):1855-65. doi: 10.1007/s00431-021-03931-5

22. El-Saie A, Shivanna B. Novel Strategies to Reduce Pulmonary Hypertension in Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. Front Pediatr [Internet]. 2020[cited 2023 May 10];8:201. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00201/full> doi: 10.3389/fped.2020.00201

23. Kumaran U, Sheno A. Management of pulmonary hypertension in preterm infants - a review. J Neonatol. 2022;36(2):143-52. doi: 10.1177/09732179221084669

24. Logan JW, Nath S, Shah SD, Nandula PS, Hudak ML. Respiratory support strategies in the management of severe, longstanding bronchopulmonary dysplasia. Front Pediatr [Internet]. 2022[cited 2023 May 10];10:1016204. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.1016204/full> doi: 10.3389/fped.2022.1016204

25. Tana M, Tirone C, Aurilia C, Lio A, Paladini A, Fattore S, et al. Respiratory Management of the Preterm Infant: Supporting Evidence-Based Practice at the Bedside. Children (Basel) [Internet]. 2023[cited 2023 May 10];10(3):535. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/10/3/535> doi: 10.3390/children10030535

## ALGORITHM OF A DIFFERENTIATED APPROACH TO MANAGEMENT OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION IN PREMATURE INFANTS

*T. Klymenko, M. Kononovych*

**Educational and Scientific Institute for Postgraduate Training of the Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)**

### Summary

**Introduction.** Oxidative stress (OS) is recognized as a contributing factor to the development of persistent pulmonary hypertension (PPH) in premature infants. In the modern scientific literature, there is a lack of unequivocal recommendations for the management of PPH, considering the levels of OS, what determines the need for the development of a differentiated approach for management to infants with pulmonary hypertension.

**The aim of the study.** To increase the efficacy of management of premature infants with persistent pulmonary hypertension with asphyxia and respiratory distress syndrome based on the development of the algorithm of a differentiated approach for management of pulmonary hypertension considering the levels of oxidative stress as determined by the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG).

**Material and methods.** The study was carried out in accordance to the plan of the research work of the Department of Neonatology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education "Study of features of the course of oxidative stress diseases in newborns" (January 2022 - December 2024), state registration number 0122U000025.

We analyzed the observations of 96 infants born prematurely at gestational age of 26/1–34/6 weeks: group I consisted of 50 infants with respiratory distress syndrome (RDS), group II - 50 infants with RDS associated with perinatal asphyxia. PPH was determined by echocardiography on the 1st and on the 3rd-5th day of life, and quantitative determination of the urinary 8-OHdG (ng/ml) was performed on 44 neonates on the 1st and in dynamics on the 3rd-5th day of life using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). For comprehensive radiographic assessment of PPH, all infants received chest X-Ray with determination of Moore's, Schwedel's, and cardiothoracic indexes (CTI).

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2019 software. Under the conditions of normal distribution of quantities, parametric statistical methods were used to calculate the arithmetic mean (M) and the representativeness error of the mean (m). Using Fisher's exact test ( $\phi$ ) we analyzed the quantitative parameters. Using the heterogeneous sequential Wald

procedure, development of diagnostic criteria was performed. The essence of the procedure is to determine both diagnostic (DC), prognostic coefficients (PC) and diagnostic informativeness (I) of the investigated indicators. The minimum informativeness of the feature required for addition to the developed algorithm was considered  $I \geq 0.25$ .

The algorithm was developed on the basis of diagnostic coefficients of clinical and anamnestic data of the examined groups of children, echocardiographic criteria for the presence and determination of the degree of PPH, the dynamics of OS levels and their comparison with the indicators of a comprehensive radiological assessment of pulmonary hypertension in prematurely born infants with RDS and perinatal asphyxia in association with RDS in gestational age of 26-34 weeks.

Design of a study was discussed and approved at a session of the Ethical commission of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Prot. № 5 from 18.12.2020). All parents gave an informed consent for examination of their children.

**Results.** Has been developed an algorithm of a differentiated approach to management of premature infants with RDS and asphyxia with PPH, the essence of which - is to improve and individualize the method of mechanical lung ventilation (MLV) for each individual case.

**Conclusions.** For prematurely born infants at gestational age 26-34 weeks, is important to determine the level of the urinary 8-OHdG on the 1st and 3rd-5th days of life to decide the severity of OS. For management of newborns with PPH, in the case of an increase of the level of 8-OHdG by the 3rd-5th day of life, is recommended to increase the ventilator parameters; in the case of a decrease - diminish the ventilation parameters or extubate an infant.

**Keywords:** Premature Infants; Persistent Pulmonary Hypertension; Oxidative Stress.

**Контактна інформація:**

**Клименко Тетяна Михайлівна** – доктор медичних наук, професор, в.о. завідувача кафедри педіатрії №3 та неонатології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)  
e-mail: klimenko57.t@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6936-8557>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=6701325386>

Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/H-3698-2017>

**Кононович Марія Ігорівна** – аспірант кафедри педіатрії №3 та неонатології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: konon\_92@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-1444>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=5784226250>

**Contact Information:**

**Tetiana Klymenko** – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Pediatric №3 and Neonatology of Educational and Scientific Institute for Postgraduate Training of the Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)  
e-mail: klimenko57.t@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6936-8557>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=6701325386>

Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/H-3698-2017>

**Mariia Kononovych** – Postgraduate Student, Educational and Scientific Institute for Postgraduate Training of the Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: konon\_92@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-1444>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=5784226250>



Надійшло до редакції 12.03.2023 р.  
Підписано до друку 27.05.2023 р.