РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 616.24-008.331.1-022.324-07-085: [615.816.2+615.225]-053/.32
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.3

ДО ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ АЛГОРИТМУ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО МЕНЕДЖМЕНТУ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Т. М. Клименко[1], М. І. Кононович[2]

Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету[1], Комунальне неприбуткове підприємство «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради[2] (м. Харків, Україна)

Резюме.

Ведення передчасно народжених дітей з персистуючою легеневою гіпертензією (ПЛГ) залишається актуальною проблемою сучасної неонатології. Наукові дослідження останніх років визначають роль оксидативного стресу (ОС) у розвитку та перебігу ПЛГ. Резервом для зниження летальності та оптимізації ведення недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом (РДС) та асфіксією є розробка та впровадження в клінічну практику алгоритму диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ у передчасно народжених дітей з урахуванням вираженості та динаміки ОС.

***Мета дослідження.** Підвищення ефективності ведення передчасно народжених дітей з ПЛГ з асфіксією та РДС на підставі розробки алгоритму диференційованого підходу до ведення легеневої гіпертензії з урахуванням рівнів оксидативного стресу за визначенням 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину (8-OHdG) в сечі.*

***Матеріал та методи дослідження.** У дослідження було включено 100 передчасно народжених дітей у терміні гестації 26/1-34/6 тижнів: І групу склали 50 дітей з РДС, групу ІІ – 50 дітей з РДС у поєднанні з асфіксією при народженні.*

Визначення наявності та ступеню тяжкості ПЛГ було проведено всім дітям в першу та на 3-5 добу життя за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ), а кількісне визначення рівня 8-OHdG (нг/мл) – 44 дітям в першу, та в динаміці – на 3-5 добу життя методом імуноферментного аналізу (ІФА). Для променевої оцінки ПЛГ всім дітям проводилось рентгенологічне дослідження органів грудної клітини (Rö ОГК) з визначенням індексів Мура, Шведеля та кардіоторакального індексу (КТІ).

Дослідження виконано з дотриманням вимог біоетики в рамках планової наукової роботи кафедри (№ держреєстрації 0122U000025).

***Результати дослідження.** Встановлено, що особливостями легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС були достовірно нижчі рівні середнього тиску у стовбурі легеневої артерії (mPAP) в першу, та на 3-5 добу життя, ніж у дітей з перинатальною асфіксією.*

Визначено, що чинниками з високою діагностичною значущістю, детермінуючими виникнення персистуючої легеневої гіпертензії є: маса тіла дитини при народженні <1500 г, наявність перинатальної асфіксії, низька оцінка за шкалою Апгар на 1 (1-3 бали) та на 5 хвилинах життя (<7 балів), термін гестації <30 тижнів, невідповідність маси тіла дитини гестаційному віку, чоловіча стать дитини.

Встановлено, що вміст 8-OHdG як біомаркера ОС в сечі у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією корелює з mPAP в першу та на 3-5 добу життя, а рівні 8-OHdG в сечі мають високу діагностичну значущість для визначення ризику розвитку ПЛГ тяжкого ступеня на 3-5 добу життя.

Проаналізовано діагностичну значущість даних комплексної променевої оцінки ПЛГ – рентгенологічних індексів Мура, Шведеля, КТІ на розвиток ПЛГ тяжкого ступеня та встановлено кореляційні зв'язки між індексами та mPAP, та між індексами та рівнем 8-OHdG. Індекс Шведеля показав найбільш високу достовірність у всіх випадках.

***Висновки.** На підставі науково обґрунтованих взаємозв'язків між клінічними, лабораторними, променевими, гендерними аспектами передчасно народжених дітей з перинатальною патологією та виявлених діагностично-прогностичних значень інформативності рівнів 8-OHdG в сечі розроблено алгоритм диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ.*

Визначення ступеня ОС та mPAP у передчасно народжених дітей дозволяє скоригувати та індивідуалізувати тактику респіраторної підтримки при веденні недоношених новонароджених, таким чином покращивши якість надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з РДС та перинатальною асфіксією.

У передчасно народжених дітей в перинатальних центрах додаткове визначення тяжкості ОС на підставі рівня 8-OHdG в сечі дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг ПЛГ та розвиток ускладнень: бронхолегеневої дисплазії, внутрішньошлуночкового крововиливу III-IV ступеня, ретинопатії II-III стадії, уражень слуху, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС II-III ступеня у передчасно народжених дітей.

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

Вступ

Оксидативний стрес (ОС) – невід'ємний компонент у патофізіології неонатальних захворювань легенів, пов'язаних з персистуючою легеневою гіпертензією (ПЛГ) [1-4]. Найбільш чутливим біомаркером ОС для передчасно народжених дітей є 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин (8-OHdG) [5-8] у сечі, що демонструє високі кореляційні зв'язки з середнім тиском у стовбурі легеневої

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

артерії (mPAP) та тривалістю респіраторної підтримки [9]. У статті доповнено викладені раніше здобутки наукової роботи по створенню алгоритму диференційованого підходу до діагностики та лікування ПЛГ.

Раніше нами було опубліковано дані щодо аналізу сучасної медичної літератури з визначенням потреби у вдосконаленні діагностики та лікування ПЛГ у передчасно народжених дітей [10] та результатами пошуку оптимального біомаркеру ОС для визначення його в сечі, що корелює між рівнями ОС та mPAP у передчасно народжених дітей з РДС та асфіксією [11, 12]. Також було представлено дані що до видів та тривалості респіраторної підтримки, зв'язку з динамікою рівнів ОС у передчасно народжених дітей з ПЛГ [13] та результатами наукового обґрунтування алгоритму диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ у передчасно народжених дітей [9].

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 проводилось впродовж 2020-2023 рр. на базі відділення інтенсивної терапії передчасно народжених дітей КНП «Міський перинатальний центр» ХМР. Було обстежено 100 недоношених новонароджених, поділених на групи. Першу групу складали 50 дітей з РДС (26 хлопчиків і 24 дівчинки), ІІ групу – 50 дітей з перинатальною асфіксією у поєднанні з РДС (25 хлопчиків і 25 дівчаток). Клінічна характеристика груп дослідження представлена у таблиці 1. Критерії включення в дослідження: наявність персистуючої легеневої гіпертензії; гестаційний вік 26-34 тижні; неонатальний період; наявність респіраторного дистрес-синдрому ІІ-ІІІ ступеня; наявність РДС та супутньої асфіксії при народженні; отримання добровільної інформованої згоди від батьків/опікунів пацієнта брати участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: гестаційний вік менше 26 тижнів або більше 34 тижнів; наявність вроджених вад серця та гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки; наявність некротичного ентероколіту, сепсису; відмова батьків/опікунів від участі дитини у дослідженні [14].

Наявність та ступінь тяжкості ПЛГ визначався всім дітям в першу та в динаміці на 3-5 добу життя за допомогою клінічних та ЕхоКГ критеріїв. Серед клінічних критеріїв найбільшу увагу приділяли індексу оксигенації (ІО). До ЕхоКГ критеріїв, згідно міжнародних рекомендацій, увійшли: оцінка швидкості трикуспідальної регургітації, вимірювання систолічного тиску в правому шлуночку, оцінка стану правого шлуночка та стану міжшлуночкової перетинки, шунтування крові, співвідношення часу прискорення легеневої артерії до часу викиду правого шлуночка [15-18]. Визначення середнього тиску в стовбурі легеневої артерії проводили за міжнародними стандартами **діагностики легеневої гіпертензії** [19]. Кількісне визначення рівня 8-OHdG (нг/мл) було проведено 44 немовлятам у першу добу життя, та повторно – на 3-5 добу методом ІФА за допомогою набору реактивів DNA Damage ELISA, Enzo Life Sciences (США) згідно з інструкцією виробника. Рентгенологічна оцінка ступеня тяжкості ПЛГ проводилась за критеріями Спузяк М. І. та співавт. (2006) [20].

Алгоритм диференційованого підходу створено на підставі вивчення клініко-анамнестичних даних обстежених груп дітей, визначених ультразвукових критеріїв ПЛГ, динаміки рівнів ОС та визначеного порогового прогностичного значення для 8-OHdG, та зіставлення з показниками комплексної променевої оцінки легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією.

Дослідження входило 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.

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 стандартних пакетів прикладних програм MS Excel, Statsoft Statistica 7.0. (США), MedCalc® Statistical Software, version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend (Бельгія). Якісні параметри аналізувалися за допомогою кутового критерію Фішера (φ). Для визначення діагностичних коефіцієнтів (ДК) та інформативності (І) досліджуваних ознак застосовувалася неоднорідна послідовна процедура Вальда [21]. Пороговий прогностичний рівень для кількісних показників установлювали за допомогою ROC-аналізу з побудовою кривої між чутливістю та специфічністю методу діагностики.

Таблиця 1

Клінічна характеристика груп дослідження, n (%), M±m [14]

Показник	Група I n=50	Група II n=50
Гестаційний вік, тижні	30,66±2,60*	30,34±3,15*
Вага при народженні, г	1399±542*	1534 ±677*
Хлопчики, n (%)	26 (52 %)	25 (50 %)
Дівчатка, n (%)	24 (48 %)	25 (50 %)
Оцінка за шкалою Апґар, бали, M±m		
На 1 хвилині життя	4,08±0,24*	3,08±0,27*
На 5 хвилині життя	5,95±0,25**	4,50±0,26**

Продовження таблиці 1

Показник	Група I n=50	Група II n=50
Пульсоксиметрія, % M±m		
SpO_2 в 1 добу життя	92,41±1,62**	90,65±1,49**
SpO_2 на 3-5 добу життя	94,04±1,30**	91,00±1,26**
Гази крові з артерії пуповини, M±m		
pH	7,27±0,01**	7,01±0,03**
PO_2, ммHg	34,82±0,47**	24,95±0,42**
PCO_2, ммHg	33,87±0,38**	46,58±0,40**
BE_b	-2,2±0,80**	-13,69±0,46**
Показники кислотно-лужного стану та газів крові, M±m		
pH в 1 добу життя	7,24±0,06**	7,04±0,12**
pH на 3-5 добу життя	7,33±0,05**	7,189±0,09**
PO_2, mmHg в 1 добу життя	31,25±2,10*	30,43±4,10*
PO_2, mmHg на 3-5 добу життя	38,67±4,04**	30,35±3,18**
PCO_2, mmHg в 1 добу життя	52,00±4,75**	80,80±14,76**
PCO_2, mmHg на 3-5 добу життя	38,16±5,65**	64,67±8,51**
BE_b в 1 добу життя	-3,85±2,03**	-11,56±3,40**
BE_b на 3-5 добу життя	-0,63±4,35**	-6,56±4,69**
IO в 1 добу життя, M±m	16,43±2,79*	17,87±2,89*
IO на 3-5 добу життя, M±m	8,50±4,69**	16,00±1,31**
A-aDO_2 в 1 добу життя, M±m	183,26±48,12*	210,27±59,25*
A-aDO_2 на 3-5 добу життя, M±m	65,86±8,43**	160,80±51,75**
Спосіб розродження та паритет пологів, n (%)		
Кесарів розтин	46 (92 %)	31 (62 %)
Самостійні пологи	4 (8 %)	19 (38 %)
Перші пологи	38 (76 %)	31 (62 %)
Паритет пологів	12 (24 %)	19 (38 %)
Материнський анамнез та перебіг вагітності		
Вік матерів, роки (M±m)	26,5±1,90**	32,3±1,85**
Гестоз середньої тяжкості/тяжкий, n (%)	12 (24 %)	34 (68 %)
Антенатальна профілактика РДС, n (%)		
Повна	49 (98 %)	46 (92 %)
Часткова	1 (2 %)	4 (8 %)
Не проводилась	0 (0 %)	0 (0 %)
Сурфактантна терапія		
LISA, n (%)	28 (56 %)	6 (12 %)
INSURE, n (%)	12 (24 %)	7 (14 %)
Через додатковий порт ендотрахеальної трубки, n (%)	2 (4 %)	37 (74 %)
Не проводилась, n (%)	8 (16 %)	0 (0 %)
Респіраторна підтримка, M±m		
MAP, см H_2O в 1 добу життя	11,47±0,64*	12,86±0,49*
MAP, см H_2O на 3-5 добу життя	10,57±1,56**	13,35±0,58**
FiO_2, % в 1 добу життя	31,45±6,75**	45,96±7,53**
FiO_2, % на 3-5 добу життя	21,16±0,98**	37,78±3,45**
Ускладнення та середня тривалість перебування у стаціонарі		
Не розвинули ускладнень, n (%)	19 (38 %)	6 (12 %)
Бронхолегенева дисплазія, n (%)	8 (16 %)	13 (26 %)
Ретинопатія II-III стадії, n (%)	13 (26 %)	16 (32 %)
ВШК II-IV ст, n (%)	4 (8 %)	6 (12 %)
Ураження слуху (не пройдений тест), n (%)	6 (12 %)	9 (18 %)
Анемія недоношених I ст., n (%)	9 (18 %)	11 (22 %)
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС II-III ст., n (%)	28 (56 %)	36 (72 %)
Середня тривалість перебування в стаціонарі, ліжко/дні	37,66±3,79**	43,31±2,94**

*Примітка: * – p > 0,05 – відсутня достовірна різниця між групами*

*** – p < 0,05 – є достовірна різниця між групами*

SpO_2 – сатурація; pH – кислотність крові; PO_2 – парціальний тиск кисню в крові; PCO_2 – парціальний тиск вуглекислого газу в крові; BE_b – дефіцит основ; IO – індекс оксигенації; A-aDO_2 – альвеолярно-артеріальний градієнт по кисню; MAP – середній тиск у дихальних шляхах; FiO_2 – фракція кисню у вдихуваній суміші; ВШК – внутрішньошлуночковий крововилив.

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

Результати дослідження

На першому етапі роботи було представлено характеристику показників персистуючої легеневої гіпертензії та чинників, що детермінують виникнення ПЛГ різного ступеня у передчасно народжених дітей у терміні гестації 26-34 тижні з асфіксією та РДС, та визначено їхню діагностичну та прогностичну значимість. На фоні лікування та вибору найбільш оптимальної тактики респіраторної терапії (традиційна ШВЛ з PEEP не менше 6 см H_2O, високочастотна ШВЛ, неінвазивна ШВЛ, CPAP), методом ЕхоКГ було виміряне середнє mPAP, мм.рт.ст., як показника ПЛГ в обох групах у першу та в динаміці на 3-5 добу життя. В першу добу життя в І групі дітей середнє значення mPAP було достовірно нижчим, ніж у ІІ. В динаміці спостереження, к 3-5 добі життя, середній тиск у легеневій артерії достовірно знижувався в групі дітей з РДС, та підвищувався в групі з асфіксією при народженні (табл. 2).

Вищевикладене свідчить про обтяжуючий вплив перинатальної асфіксії на перебіг персистуючої легеневої гіпертензії та визначає асфіксію чинником, детермінуючим розвиток ПЛГ у передчасно народжених дітей, що підтверджено даними із сучасної науково-медичної літератури [22, 23].

Таблиця 2

Середнє значення та динаміка mPAP (мм рт.ст.) у недоношених новонароджених з РДС та перинатальною асфіксією, M±m [14]

Показник	Група I n=50	Група II n=50
Середнє значення mPAP у 1 добу життя	25,00±0,56*	40,19±0,40*
Середнє значення mPAP на 3-5 добу життя	21,77±0,73**	43,08±0,71**

*Примітка: *p <0,05– є достовірна різниця між групами*
*** p <0,05 – є достовірна різниця між групами*

Нами було проведено розрахунок діагностичної значущості та інформативності основних клініко-анамнестичних даних передчасно народжених дітей, перебігу вагітності, способу родорозрішення, і проаналізовано їх вплив в якості чинників, що детермінують розвиток персистуючої легеневої гіпертензії різного ступеня (табл. 3).

Таблиця 3

Діагностична значущість клініко-анамнестичних даних недоношених новонароджених з персистуючою легеневою гіпертензією [9, 14]

Показники	Градації показника	ДК	I
Маса тіла при народженні, г	<1500	-3,8	4,35
	≥1500	+11,6	
Перинатальна асфіксія	наявна	-6	3,60
	відсутня	+6	
Оцінка за шкалою Апґар на 5 хвилині життя	1-3 бали	-9	3,49
	4-6 балів	-0,5	
	≥ 7 балів	+23,8	
Термін гестації, тижнів	26-29	-9,7	3,24
	30-34	+3,3	
Спосіб розродження	природні пологи	-8	1,68
	ургентний Кесарів розтин	+1,9	
Оцінка за шкалою Апґар на 1 хвилині життя	1-3 бали	-4,3	1,13
	≥4 балів	+2,4	
Відповідність маси тіла гестаційному віку	відповідає	-12,5	1,13
	не відповідає	+1,8	
Наявність плацентарної дисфункції під час вагітності	є	-2,6	1,11
	немає	+3,8	
Стать	чоловіча	-3	1,04
	жіноча	+3,1	
Наявність артеріальної гіпертензії у матері	є	-5,9	0,60
	немає	+0,9	
Вік матері	18-29 років	+1,47	0,30
	≥30 років	-1,83	
Паритет пологів	повторні пологи	-1	0,13
	перші пологи	+1,1	
Наявність прееклампсії середньої тяжкості/тяжкої у матері	є	-0,9	0,09
	немає	+1,1	

Примітка. Знак (+) свідчить на користь сприятливого перебігу ПЛГ, а знак (–) на користь обтяжуючого перебігу ПЛГ на 3-5 добу життя.

Для несприятливого перебігу ПЛГ високу діагностичну значущість мають наступні клініко-діагностичні чинники: середній тиск у легеневій артерії на 3-5 добу життя > 31,9 мм рт.ст. (I=7,0), індекс оксигенації на 3-5 добу життя > 8 (I=4,35), маса тіла при народженні <1500 г (I=4,30), перинатальна асфіксія (I=4,22), оцінка за шкалою Апґар на 5 хвилині життя < 7 балів (I=3,49), гестаційний вік < 30 тижнів (I=3,24), середній тиск у легеневій артерії в першу добу життя > 34 мм рт.ст. (I=1,98), народження через природні пологові 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) [14]. Отримані результати співпадають з сучасними літературними даними [24-26].

Другим етапом було проведено вивчення вмісту 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей з асфіксією та РДС в ранньому неонатальному періоді та встановлено клінічне значення їх рівнів при різних ступенях ПЛГ (табл. 4).

Таблиця 4

Рівень 8-OHdG в сечі (нг/мл) та його динаміка у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією, M±m

Рівень 8-OHdG в сечі, нг/мл	Група I (n=23)	Група II (n=21)
Перша доба життя	1,83±0,29*	2,27±0,39*
3-5 доба життя	1,06±0,28*	4,10±0,42*

**p <0,05 – є достовірна різниця між групами*

Отримані дані свідчать про те, що в першу добу життя майже відсутня достовірна різниця між обстежуваними групами новонароджених. На 3-5 добу життя в I групі дітей спостерігається достовірне зниження вивченого нами біомаркера ОС в сечі (p<0,05), в II групі – достовірне підвищення показника в 1,8 разів (p<0,05). Отримані нами результати вказують на обтяжуючий вплив перинатальної асфіксії на рівень оксидативного стресу, знижену адаптивність та реактивність до ОС передчасно народжених дітей.

Для визначення можливості використання в клінічній практиці біомаркера оксидантного стресу у ведденні передчасно народжених дітей, нами було проаналізовано діагностичну та прогностичну значущість динаміки рівнів 8-OHdG в першу та на 3-5 добу життя. Згідно значенням ДК (табл. 5) на користь сприятливого перебігу ПЛГ свідчить зниження рівнів 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей, а відсутність зниження досліджуваного показника свідчить про вірогідний розвиток ПЛГ тяжкого ступеня. Вищезазначене також підтверджується проведеним нами кореляційним аналізом між mPAP та рівнем 8-OHdG, нг/мл в сечі передчасно народжених дітей [14].

Таблиця 5

Діагностична значущість визначення динаміки рівнів 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей з ПЛГ

Показник	Градації показника	ДК	I
Зниження 8-OHdG в динаміці на 3-5 добу життя	відбулось	+9,3	6,39
	не відбулось	-7,8	

Примітка. Знак (+) свідчить на користь сприятливого перебігу ПЛГ, а знак (–) на користь несприятливого перебігу ПЛГ на 3-5 добу життя.

Вміст 8-OHdG як біомаркера ОС в сечі у передчасно народжених дітей з РДС корелює з середнім тиском у легеневій артерії в першу (r=0,85, p <0,001) та на 3-5 добу життя (r=0,84, p <0,001). Встановлено кореляційний зв'язок між вмістом 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей з РДС у поєднанні з перинатальною асфіксією та mPAP в першу (r=0,82, p<0,05) та на 3-5 добу життя (r=0,80, p<0,05). Гендерні особливості динаміки рівнів 8-OHdG у передчасно народжених дітей з РДС та асфіксією з перинатальною патологією підтверджують знижену адаптивність та реактивність хлопчиків до оксидантного стресу в ранному неонатальному періоді: в першу добу життя в обох групах обстежених новонароджених відсутня достовірна різниця (p>0,05) рівнів 8-OHdG в сечі між хлопчиками та дівчатками. На 3-5 добу життя у хлопчиків в обох групах спостерігалося достовірне підвищення рівня 8-OHdG в сечі (p<0,05) при порівнянні з дівчатками.

Встановлено, що рівні 8-OHdG в сечі мають високу діагностичну значущість для визначення ризику розвитку ПЛГ тяжкого ступеня на 3-5 добу життя (I=6,39): зниження рівнів 8-OHdG в сечі свідчить про сприятливий перебіг ПЛГ, а підвищення – про ризик розвитку ПЛГ тяжкого ступеня. Прогностична значущість знижених рівнів 8-OHdG в сечі на 3-5 добу життя вказує на зниження вірогідності розвитку ускладнень неонатального періоду (I=3,25).

Клініко-лабораторні кореляції між середнім тиском у легеневій артерії, рівнями 8-OHdG та потребою в респіраторній підтримці у передчасно народжених дітей показали, що чим інтенсивніше динаміка зниження 8-OHdG, тим меншу тривалість респіраторної підтримки потребують діти до встановлення самостійного дихання (r=0,80, p<0,001). Встановлено високу діагностичну цінність тривалості та видів респіраторної підтримки для прогнозу перебігу ПЛГ у передчасно народжених дітей: про ризик розвитку ПЛГ тяжкого ступеня свідчить: тривалість ВЧО ШВЛ > 48 годин (I=3,03) тривалість традиційної ШВЛ > 72 годин (I=2,49), якщо нШВЛ/CPAP – не єдиний вид респіраторної підтримки (I=1,56). Визначено

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

прогностичну значущість тривалості та видів респіраторної підтримки для прогнозу перебігу ПЛГ у передчасно народжених дітей: про ризик розвитку ускладнень неонатального періоду свідчать наступні чинники: тривалість традиційної ШВЛ > 72 годин (I=2,65), тривалість ВЧО ШВЛ > 48 годин (I=1,46), якщо нШВЛ/CPAP- не єдиний вид респіраторної підтримки (I=1,08).

Перинатальна асфіксія обтяжує перебіг РДС у передчасно народжених дітей за рахунок більш високих рівнів mPAP (p<0,05), більшої кількості випадків розвитку ПЛГ тяжкого ступеня в 3,5 рази (p<0,05), більш високих рівнів ОС (p<0,05) та тривалішою респіраторною підтримкою (p<0,05).

На третьому етапі ми визначали діагностичну та інформативну значущість предикторів формування ПЛГ у передчасно народжених дітей з асфіксією та РДС. За результатами ROC-аналізу, ознаками, що свідчать про формування несприятливого перебігу ПЛГ, є: рівень 8-OHdG в сечі на 3-5 добу життя > 2,5 нг/мл; рівень mPAP в першу добу життя > 34 мм рт.ст; рівень mPAP на 3-5 добу життя > 31,9 мм рт.ст; індекс Мура в першу добу життя > 42 %; індекс Мура на 3-5 добу життя > 43 %, індекс Шведеля в першу добу життя > 0,4 см, індекс Шведеля на 3-5 добу життя > 0,5 см, КТІ в першу добу життя > 60 %; КТІ на 3-5 добу життя > 60 %, індекс оксигенації в першу добу життя >16, індекс оксигенації на 3-5 добу життя > 8. Високу специфічність демонстрували ROC-криві для рівнів 8-OHdG в сечі та рентгенологічних індексів на 3-5 добу життя. Високу чутливість демонстрували ROC-криві для середнього тиску у легеневій артерії в першу та на 3-5 добу життя, індексу Мура в першу добу життя, індексу оксигенації на 3-5 добу життя.

Таким чином, надійними предикторами прогресуючого перебігу персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією є: рівень 8-OHdG в сечі > 2,5 нг/мл на 3-5 добу життя, індекс Шведеля на 3-5 добу життя > 0,5 см. Про сприятливий перебіг ПЛГ у передчасно народжених дітей свідчать: mPAP в першу добу життя ≤ 34 мм рт.ст., mPAP на 3-5 добу життя ≤ 31,9 мм рт.ст., індекс Мура в першу добу життя ≤ 42 %, індекс оксигенації на 3-5 добу життя ≤ 8 [14].

На основі отриманих інформативних показників комплексної променевої оцінки ступеня ПЛГ та динаміки рівнів ОС проведено заключний етап роботи – розроблено диференційований підхід до діагностики та лікування ПЛГ у недоношених новонароджених з асфіксією та РДС. Розроблений алгоритм (табл. 6) використовується шляхом алгебраїчного підсумовування ДК до моменту досягнення діагностичного порогу, який для 95 % рівня надійності становить ≥ –13,0, а для 99 % рівня – ДК ≥ –20. У випадку якщо біля суми ДК всіх показників стоїть знак «-» – є ризик розвитку ПЛГ тяжкого ступеня, потребує корекції параметрів ШВЛ та посилення лікування, а знак «+» свідчить про сприятливий перебіг ПЛГ.

Якщо при додаванні ДК всіх показників алгоритму діагностичний поріг не був досягнутий, діагноз вважається невизначеним.

Таблиця 6

Алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей [9, 14]

Показник	Градації показника	ДК	I
mPAP, мм **рт.ст**. на 3-5 добу життя	≤31,9	+9,0	7,0
	>31,9	-9,0	
Зниження 8-OHdG в динаміці на 3-5 добу життя	не відбулось	-7,8	6,39
	відбулось	+9,3	
Сурфактантна терапія	проводилась	+4,0	6,07
	не проводилась	-6,1	
Індекс оксигенації на 3-5 добу життя	≤8	+5,0	4,35
	>8	-4,2	
Маса тіла при народженні, г	<1500	-3,8	4,30
	≥1500	+11,6	
Асфіксія при народженні	наявна	-6,0	4,22
	відсутня	+6,0	
Індекс Шведеля на 3-5 добу життя, см	0,4-0,5	+8,5	3,60
	>0,5	-5,0	
Оцінка за шкалою Апґар на 5 хвилині життя	1-3 бали	-9,0	3,49
	4-6 балів	-0,5	
	≥7 балів	+23,8	
Термін гестації, тижнів	26-29	-9,7	3,24
	30-34	+3,3	
Індекс Мура на 3-5 добу життя	36-43 %	+6,7	3,23
	>43 %	-6,3	
Індекс оксигенації в першу добу життя	≤16	+6,2	3,20
	>16	-6,4	
Тривалісь 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	50-60 %	+3,4	2,49
	>60 %	-6,9	
mPAP, мм **рт.ст**. в першу добу життя	≤34	+4,0	1,98
	>34	-4,6	
Спосіб розродження	природні пологи	-8,0	1,68
	ургентний Кесарів розтин	+1,8	
нШВЛ/CPAP- 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
	>4 балів	+2,4	
Відповідність маси тіла дитини гестаційному віку	не відповідає	-12,5	1,13
	відповідає	+1,8	
Наявність плацентарної дисфункції під час вагітності	є	-2,6	1,11
	немає	+3,8	
Стать	чоловіча	-3,0	1,04
	жіноча	+3,1	
Наявність АГ у матері	є	-5,9	0,60
	немає	0,9	

Примітка. Знак (+) свідчить на користь сприятливого перебігу ПЛГ, а знак (–) на користь несприятливого перебігу ПЛГ, потребує корекції параметрів ШВЛ, посилення лікування.

Висновки

1. В роботі науково обґрунтоване створення алгоритму диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ з урахуванням комплексної променевої оцінки легеневої гіпертензії, рівнів ОС за визначенням 8-OHdG в сечі у передчасно народжених дітей в гестаційному віці 26-34 тижні з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією.

2. Методом ІФА визначено та обґрунтовано патогенетичну значущість 8-OHdG в сечі у формуванні ПЛГ та встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між показником ОС та рівнем mPAP у передчасно народжених дітей з РДС та з РДС у поєднанні з перинатальною асфіксією в ранньому неонатальному періоді. Доведено, що перинатальна асфіксія має обтяжуючий вплив на ступінь та перебіг легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС.

3. Визначено діагностичні та прогностичні детермінанти розвитку та перебігу легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією. Встановлено, що зниження рівнів 8-OHdG в сечі на 3-5 добу життя є прогностичною ознакою сприятливого перебігу ПЛГ (I=6,39).

4. На підставі науково обґрунтованих взаємозв'язків між клінічними, лабораторними, променевими, гендерними аспектами передчасно народжених дітей з перинатальною патологією та виявлених діагностично-прогностичних значень інформативності рівнів 8-OHdG в сечі розроблено алгоритм диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ.

5. Визначення ступеня ОС та mPAP у передчасно народжених дітей дозволяє оптимізувати тактику респіраторної підтримки при веденні недоношених новонароджених, таким чином покращивши якість надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з РДС та перинатальною асфіксією.

6. У передчасно народжених дітей в перинатальних центрах додаткове визначення тяжкості ОС на підставі рівня 8-OHdG в сечі дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг ПЛГ та розвиток ускладнень: бронхолегеневої дисплазії, внутрішньошлуночкового крововиливу III-IV ступеня, ретинопатії II-III стадії, уражень слуху, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС II-III ступеня у передчасно народжених дітей.

Перспективи подальших досліджень. Перспективами подальших досліджень є проведення катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей з метою вивчення впливу ОС на розвиток ускладнень.

Конфлікт інтересів: відсутній

Фінансування: самофінансування

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 Nov 11];27(4):101347. Available from: 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 Nov 11];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 Nov 11];22(22):12504. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12504 doi: 10.3390/ijms22221250

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

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 Nov 11];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 Nov 11];7(12):193. Available from: https://www.mdpi.com/2076-3921/12/5/1006 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 Nov 11];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. Klymenko T, Kononovych M. Algorithm of a differentiated approach to management of persistent pulmonary hypertension in premature infants. Neonatol Surg Perinat Med. 2023;13(2(48)):34-9. doi: 10.24061/2413-4260.xiii.2.48.2023.5

10. Klymenko TM, Karapetyan OY, Kononovych MI. Проблеми та резерви ведення новонароджених дітей з легеневою гіпертензією. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2(36):58-63. doi: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.7

11. Klymenko TM, Kononovych MI. Clinical significance of correlation between persistent pulmonary hypertension and 8-hydroxy-2-desoxyguanosine level in premature newborns. J Neonatal Perinatal Med. 2023;16(1):81-5. doi: 10.3233/NPM-221005

12. Klymenko T, Kononovych M. Diagnostic aspects of persistent pulmonary hypertension in premature infants with oxidative stress. Neonatol Surg Perinat Med. 2022;12(2(44):19-23. doi: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.3

13. 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: 10.15587/2519-4798.2022.26263

14. Кононович МІ. Диференційований підхід до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей [дисертація в інтернеті]. Харків: Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України; 2023 [цитовано 10 лист. 2023]. 154 с. Доступно: https://knmu.edu.ua/wp-content/uploads/2023/07/kononovych_dys.pdf

15. Carlton EF, Sontag MK, Younoszai A, DiMaria MV, Miller JI, Poindexter BB, et al. Reliability of echocardiographic indicators of pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. J. Pediatr. 2017;186:29-33. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.027

16. de Boode WP, Singh Y, Molnar Z, Schubert U, Savoia M, Sehgal A, et al. Application of neonatologist performed echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Res. 2018;84(S1):68-77. doi: 10.1038/s41390-018-0082-0

17. Nagiub M, Lee S, Guglani L. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: Systematic review of literature and a proposed algorithm for assessment. Echocardiography. 2014;32(5):819-33. doi: 10.1111/echo.12738

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

19. Lammers AE, Apitz C, Michel-Behnke I, Koestenberger M. A guide to echocardiographic assessment in children and adolescents with pulmonary hypertension. Cardiovasc Diagn Ther 2021;11(4):1160-77. doi: 10.21037/cdt-21-119

20. Спузяк МІ, Вороньжев ІО, Крамний ІО, Шаповалова ВВ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, власник патенту. Спосіб діагностики ступеня тяжкості легеневої гіпертензії у новонароджених з гіпоксично-травматичними ураженнями ЦНС. Патент України № 13141. 2006 Бер 15.

21. Wald A. Sequential tests of statistical hypotheses. The Annals of Mathematical Statistics. 1945;16(2):117-86. doi: 10.1214/aoms/1177731118

22. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Clin Perinatol. 2021;48(3):595-618. doi: 10.1016/j.clp.2021.05.009

23. Ducsay CA, Goyal R, Pearce WJ, Wilson S, Hu X-Q, Zhang L. Gestational hypoxia and developmental plasticity. Physiol. Rev. 2018;98(3):1241-334. doi: 10.1152/physrev.00043.2017

24. Steurer MA, Baer RJ, Oltman S, Ryckman KK, Feuer SK, Rogers E, et al. Morbidity of persistent pulmonary hypertension of the newborn in the first year of life. J Pediatr. 2019;213:58-65.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.06.053

25. Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kusuda S. Neonatal Research Network, Japan. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in extremely preterm infants: a Japanese cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018;103(6): F554-61. doi: 10.1136/archdischild-2017-313778

26. Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(4):220-6. doi: 10.1016/j.siny.2017.03.004

TO THE ISSUE OF THE DEVELOPMENT AN ALGORITHM FOR A DIFFERENTIATED APPROACH TO THE MANAGEMENT OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION IN PREMATURE INFANTS

T. Klymenko[1], M. Kononovych[2]

Educational and Scientific Institute for Postgraduate Training of the Kharkiv national medical university (Kharkiv, Ukraine)[1]
Municipal non-profit enterprise «City perinatal center» of Kharkiv city council (Kharkiv, Ukraine)[2]

Summary.

The management of premature infants with persistent pulmonary hypertension (PPH) remains a major problem in modern neonatology. In recent years, scientific studies have identified the role of oxidative stress (OS) in the development and course of PPH. The reserve

for reducing mortality and optimizing the management of premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) and asphyxia is the development of an algorithm for a differentiated approach to the management of PPH in premature infants, taking into account the severity and dynamics of OS, and its implementation into clinical practice.

Aim of the study. To increase the effectiveness of management of premature infants with persistent pulmonary hypertension with asphyxia and respiratory distress syndrome based on the development of an algorithm for a differentiated approach to the management of pulmonary hypertension taking into account the levels of oxidative stress as determined by urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG).

Material and methods. 100 premature infants between 26/1-34/6 weeks of gestation were included in the study: group I consisted of 50 infants with RDS, group II – 50 newborns with RDS associated with perinatal asphyxia. The presence and severity of PPH was determined in all infants on the first and third to fifth day of life by echocardiography (EchoCG), and quantitative determination of 8-OHdG level (ng/ml) – in 44 infants on the first day, and in dynamics – on the third to fifth day of life by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). For radiographic evaluation of PPH, all infants underwent chest radiography with determination of Moore's, Schwedel's and cardiothoracic index (CTI). The research was conducted in compliance with bioethical requirements as part of the planned scientific work of the Department (state registration number 0122U000025).

Results. It was found that the characteristics of pulmonary hypertension in premature infants with RDS were significantly lower levels of mean pressure in the pulmonary artery (mPAP) on the first and 3-5 days of life than in children with perinatal asphyxia. It was noted that the factors with high diagnostic significance determining the occurrence of persistent pulmonary hypertension are: birth weight <1500 g; presence of perinatal asphyxia; low Apgar score on the 1st (1-3 points) and on the 5th minute of life (<7 points); gestational age <30 weeks; non-appropriateness for gestational age; male sex. Furthermore, it was found that urinary 8-OHdG levels as a biomarker of OS in preterm infants with RDS and perinatal asphyxia correlated with mPAP on the first and third to fifth days of life, and that urinary 8-OHdG levels had a high diagnostic value for determining the risk of developing severe PPH on the third to fifth days of life. The diagnostic significance of the data of the comprehensive radiological assessment of PPH – the radiological indices of Moore, Schwedel, CTI for the development of severe PPH was analyzed and the correlations between the indices and mPAP and between the indices and the level of 8-OHdG were established. The Schwedel index showed the highest reliability in all cases.

Conclusion. On the basis of scientifically established relationships between clinical, laboratory, radiological and gender aspects of premature infants with perinatal pathology and the identified diagnostic and prognostic values of urinary 8-OHdG, an algorithm for a differentiated approach to the management of PPH was developed. Determination of the degree of OS and mPAP in premature infants allows us to adjust and individualize the tactics of respiratory support in the management of premature infants, thus improving the quality of medical care of premature infants with RDS and perinatal asphyxia. In prematurely born children in perinatal centers, additional determination of the severity of RDS based on the level of 8-OHdG in urine allows to predict the adverse course of PPH and the development of complications: bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage III-IV grade, retinopathy II-III grade, hearing impairment, hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system II-III grade in prematurely born children.

Key words: Premature infants; Persistent Pulmonary Hypertension; Oxidative Stress.

CC BY

Надійшло до редакції 23.08.2023 р.
Підписано до друку 12.11.2023 р.