

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК 616.24-008.331.1-07-085-053.31/.32:612.6.057
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.5

СТАТЕВІ АСПЕКТИ МЕНЕДЖМЕНТУ
ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Т. М. Клименко¹, М. І. Кононович²

Харківський національний медичний університет,
кафедра педіатрії № 3 та неонатології¹, Комунальне
неприбуткове підприємство «Міський перинатальний
центр» Харківської міської ради²
(м. Харків, Україна)

Резюме

На сьогодні передчасні пологи продовжують спричиняти негативні довгострокові наслідки для подальшої захворюваності та смертності немовлят. Недорозвинення легеневих судин на фоні недостатності антиоксидантної системи та хвороб раннього неонатального періоду призводять до розвитку персистуючої легеневої гіпертензії. Оскільки легенева гіпертензія – багатогранна патологія, що потребує систематичного підходу до діагностики та лікування, ми розглянули статеві аспекти менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей.

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 діагностики та лікування легеневої гіпертензії з урахуванням рівнів оксидативного стресу за визначенням 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі та статевих відмінностей.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження було включено 100 недоношених немовлят, народжених у терміні гестації 26/1-34/6 тижнів: I групу складала 50 дітей з респіраторним дистрес-синдромом, II групу – 50 дітей з респіраторним дистрес-синдромом у поєднанні з асфіксією при народженні. У I групі було 26 хлопчиків і 24 дівчатки, в II групі – 25 хлопчиків і 25 дівчаток.

За допомогою ехокардіографії всім новонародженим було проведено визначення наявності та ступеню тяжкості персистуючої легеневої гіпертензії в першу та на 3-5 добу життя, а 44 немовлятам в першу та на 3-5 добу життя методом імуноферментного аналізу проводилось кількісне визначення рівня 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину (нг/мл).

Дослідження виконано з дотриманням вимог біоетики в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 3 та неонатології Харківського національного медичного університету (№ держреєстрації 0122U000025).

Результати дослідження. Встановлено гендерні відмінності легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом: рівні середнього тиску у легеневій артерії були достовірно нижчі у дівчаток в обох групах, незважаючи на обтяжуючий вплив перинатальної асфіксії. Визначено, що в обох групах новонароджених к 3-5 добі життя кількість випадків легкого ступеня персистуючої легеневої гіпертензії перевищувала у дівчаток, що спостерігалось за рахунок більшої частки випадків персистуючої легеневої гіпертензії помірного та тяжкого ступеня у хлопчиків. За результатами аналізу випадків ускладнень неонатального періоду було встановлено більшу кількість епізодів бронхолегеневої дисплазії, внутрішньошлункових крововиливів II-IV ступеню, ретинопатії недоношених I-III стадії, уражень слуху (тест не пройдено), анемії передчасно народжених дітей, гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи II-III ступеню у передчасно народжених хлопчиків обох груп. Встановлено кореляцію між вмістом 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі як біомаркеру оксидативного стресу у передчасно народжених дітей з середнім тиском у легеневій артерії в першу та на 3-5 добу життя. Рівні 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі на 3-5 добу життя достовірно вищі у хлопчиків обох груп. До створеного алгоритму диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії входить розрахований діагностичний коефіцієнт чоловічої статі дитини ($I=1,04$) як предиктора розвитку легеневої гіпертензії тяжкого ступеня к 3-5 добі життя.

Висновки. 1. В першу добу життя у передчасно народжених хлопчиків персистуюча легенева гіпертензія вираженого та тяжкого ступенів зустрічається в 3 рази частіше ніж у дівчаток в ранньому неонатальному періоді, а на 3-5 добу життя – в 4 рази частіше. 2. Перинатальна асфіксія погіршує перебіг персистуючої легеневої гіпертензії у дітей респіраторним дистрес-синдромом, більшою мірою у передчасно народжених хлопчиків, що пов'язано з особливостями компенсації до впливу оксидативного стресу при народженні. 3. У розробленому алгоритмі диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії потрібно враховувати, що діагностичний коефіцієнт у новонароджених чоловічої статі дорівнює $I=1,04$, і є предиктором розвитку персистуючої легеневої гіпертензії тяжкого ступеня к 3-5 добі життя.

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

Вступ

Персистуюча легенева гіпертензія (ПЛГ) у передчасно народжених немовлят – багатогранна патологія, невід'ємним компонентом патофізіології якої є окси-

дативний стрес (ОС) [1-4]. Біомаркером ОС для передчасно народжених дітей є 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин (8-OHdG) у сечі [5-8]. Результати клінічних випробувань на тваринах та клінічні випробування свідчать про нижчу

нейроендокринну реактивність та адаптивність чоловічої статі до оксидативного стресу, що призводить до більш високих показників захворюваності та смертності [9].

Раніше ми опублікували статті з аналізом сучасної медичної літератури, де висвітлено потреби вдосконалення менеджменту ПЛГ серед популяції передчасно народжених дітей [10], результатами визначення в сечі біомаркера ОС та його кореляції між рівнями ОС та середнього тиску у легеневій артерії (mPAP) у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом (РДС) та перинатальною асфіксією в ранньому неонатальному періоді [11, 12]. Було представлено дані про тривалість та види респіраторної підтримки недоношених новонароджених, враховуючи рівні ОС [13] та результати створення і наукового обґрунтування алгоритму диференційованого підходу до ведення ПЛГ у передчасно народжених дітей [9]. Ця стаття є доповненням викладених раніше результатів наукової роботи по менеджменту ПЛГ у передчасно народжених дітей, враховуючи гендерні аспекти.

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 діагностики та лікування легеневої гіпертензії з урахуванням рівнів оксидативного стресу за визначенням 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі та статевих відмінностей.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проводилось на базі відділення інтенсивної терапії недоношених новонароджених КНП «Міський перинатальний центр» Харківської міської

ради впродовж 2020-2023 рр. Обстежено 100 передчасно народжених дітей, що були поділені на групи. У першу групу увійшло 50 дітей з респіраторним дистрес-синдромом (РДС) (серед яких – 26 хлопчиків і 24 дівчинки), II групу складала – 50 дітей з асфіксією при народженні у поєднанні з РДС (серед яких – 25 хлопчиків і 25 дівчаток). Клінічна характеристика обстежених новонароджених представлена у таблиці 1. Критерії включення у дослідження: наявність персистуючої легеневої гіпертензії різних ступенів; гестаційний вік 26/1-34/6 тижні; неонатальний період; наявність респіраторного дистрес-синдрому II-III ступеня; наявність РДС та супутньої асфіксії при народженні; отримання добровільної інформованої згоди від батьків/опікунів пацієнта на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: гестаційний вік менше 26/1 тижнів або більше 34/6 тижнів; наявність вроджених вад серця та гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки; наявність некротичного ентероколіту, сепсису; відмова батьків/опікунів дитини від участі у дослідженні [14].

На першу та на 3-5 добу життя всім дітям визначалися наявність та ступінь тяжкості ПЛГ за допомогою ЕхоКГ згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями [15-18]. Визначення рівня 8-OHdG (нг/мл) як біомаркера ОС було проведено 44 новонародженим у першу та на 3-5 добу життя методом ІФА за допомогою набору реактивів DNA Damage ELISA, Enzo Life Sciences (США) згідно з інструкцією виробника.

Статистичний аналіз проводився за допомогою пакету програм MS Excel, Statsoft Statistica 7.0. (США), MedCalc® Statistical Software, version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend (Бельгія). Якісні параметри аналізувалися з використанням кутового критерію Фішера (φ) [19].

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених новонароджених по групах, n(%), M±m [14]

Група	Гестаційний вік, тижні (M±m)	Маса тіла при народженні, грами (M±m)	Хлопчики, n (%)	Дівчатка, n (%)	Всього
1 (n=50) – РДС	30,66±2,60*	1399±542*	26 (52%)	24 (48%)	50
2 (n=50) – РДС + перинатальна асфіксія	30,34±3,15*	1534±677*	25 (50%)	25 (50%)	50
Всього n=100	Примітка: * – p > 0,05 – відсутня достовірна різниця між групами				

Результати дослідження

У першу добу життя в обох групах новонароджених відзначалася майже відсутня достовірна різниця mPAP (мм рт. ст.) між хлопчиками та дівчатками. На 3-5 добу життя встановлено достовірну різницю показників середнього тиску у легеневій артерії в обох групах

дітей за статтю: у дівчаток I групи на 3-5 добу життя відбулося більш значне зниження mPAP (p<0,05), ніж у хлопчиків. У II групі дітей відбулися наступні зміни – рівень mPAP підвищувався у хлопчиків та знижувався у дівчаток, незважаючи на обтяжуючий вплив перинатальної асфіксії (Таблиця 2).

Таблиця 2

Гендерні особливості динаміки mPAP у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією, M±m [14]

Середнє значення mPAP (мм рт.ст.)	Група I (n=50)		Група II (n=50)	
	Хлопчики (n=26)	Дівчатка (n=24)	Хлопчики (n=25)	Дівчатка (n=25)
1 доба життя	25,70±0,67*	24,53±0,45*	40,89±0,43*	39,42±0,32*
3-5 доба життя	22,75±0,54*	20,94±0,84*	45,79±0,52*	37,99±0,78*

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

Отримані результати свідчать, що асфіксія при народженні погіршує перебіг ПЛГ у дітей з РДС, особливо у новонароджених чоловічої статі, які є менш адаптованими та володіють зниженими компенсаторними механізмами до впливу перинатальної асфіксії [14].

Аналіз випадків ПЛГ різного ступеня у дітей обох груп залежно від статі дозволив встановити, що: на першу добу життя у хлопчиків обох груп кількість випадків ПЛГ легкого ступеню складала на 48% менше, ніж у дівчаток (77,6% та 29,5% відповідно). Це відбувалося за рахунок збільшеної кількості випадків по-

мірної та тяжкої ЛГ у хлопчиків обох груп на 38,5% та 9,6% відповідно.

Відсутність УЗД та клінічних ознак ПЛГ к 3-5 доби життя було зареєстровано у 20,4% дівчаток, що у 2 рази більше ніж у хлопчиків. Кількість випадків ПЛГ легкого ступеня у дітей знизилась та складала відповідно 5,9% у хлопчиків та 65,3% у дівчаток. Щодо помірної та тяжкої ПЛГ, спостерігалася наступна динаміка: у дівчаток – зниження кількості випадків ПЛГ помірного ступеня на 4% та тяжкої ПЛГ на 4,1%; у хлопчиків – збільшення кількості випадків помірної та тяжкої ПЛГ на 8% та 6% відповідно (Таблиця 3).

Таблиця 3

Кількість випадків персистуючої легеневої гіпертензії різного ступеня у передчасно народжених дітей обох груп залежно від статі, n (%) [14]

Ступінь легеневої гіпертензії	Кількість випадків, n (%)			
	Хлопчики, n=51		Дівчатка, n=49	
	Доба життя			
	1	3-5	1	3-5
Відсутня	0 (0%)*	5 (9,8%)*	0 (0%)*	10 (20,4%)*
Легка	15 (29,5%)*	3 (5,9%)*	38 (77,6%)*	32 (65,3%)*
Помірна	29 (56,8%)*	33 (64,7%)*	9 (18,3%)*	7 (14,3%)*
Тяжка	7 (13,7%)*	10 (19,6%)*	2 (4,1%)*	0 (0%)*

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

Проаналізована нами особливість кількості випадків ПЛГ різного ступеня тяжкості відповідно до статі новонароджених вказують на більшу схильність до розвитку ПЛГ тяжкого ступеня у хлопчиків, що підтверджено сучасними літературними даними [20-22].

Серед дітей І групи виписались зі стаціонару без ускладнень 19 (38%) дітей, з них більша частина – 58,3% дівчаток та 19,2% хлопчиків. У ІІ групі дітей серед загальної кількості не розвинули ускладнень 12% дівчаток [14].

Кількість випадків БЛД в І групі новонароджених складала 8 дітей (16%), з них 2 випадки (25%) у дівчаток, та 6 (75%) – у хлопчиків. У ІІ групі у 13 дітей було діагностовано БЛД, що склало 26%, з них 6 випадків у дівчат (46,2%) та 7 (53,8%) – у хлопчиків; що на 10% вище порівняно з ІІ групою дітей – без перинатальної асфіксії [14].

Ретинопатію передчасно народжених дітей ІІ-ІІІ стадії було виявлено у 13 немовлят І групи (26%), серед них 5 випадків (38,5%) – у дівчат, 8 (61,5%) – у хлопчиків. У ІІ групі новонароджених збільшилась кількість ретинопатій у передчасно народжених дітей на 6% та складала 32%; з них 7 випадків (43,8%) – у дівчат, 9 (56,2%) – у хлопчиків [14].

ВІШК ІІ-ІІІ ступенів було виявлено у 4 дітей І групи (8%), серед них – 1 дівчинка (25%), та 3 хлопчики (75%). Щодо ІІ групи, кількість випадків ВІШК складала 12%, серед яких 2 дівчинки (33,3%), та 4 хлопчики (66,6%) [14].

Ураження слуху (тест перевірки не пройдено) у І групі спостерігалось у 6 дітей (12%), з них 4 хлопчики (66,6%) та 2 дівчинки (33,3%). У ІІ групі – тест не пройшли 18% дітей, з них 5 хлопчиків (55,5%) та 4 дівчинки (44,4%) [14].

Анемія передчасно народжених дітей спостерігалась у 9 дітей в І групі (18%), з них – 3 дівчаток (33,3%)

та 6 хлопчиків (66,7%). У ІІ групі – розвинулась у 11 дітей (18%), з них – 5 дівчаток (45,5%) та 6 хлопчиків (54,5%) [14].

У ІІ групі гіпоксично-ішемічне ураження (ГІУ) центральної нервової системи (ЦНС) ІІ-ІІІ ст. спостерігалось у 28 дітей (56%), з них – 12 дівчаток (42%), та 16 хлопчиків (58%). В ІІ групі – у 36 дітей (72%), з них – 10 дівчаток (28%), та 26 хлопчиків (72%) [14]. Отримані дані свідчать, що кількість випадків та тяжкість ускладнень неонатального періоду є вищою в групі дітей з перинатальною асфіксією. Щодо гендерних особливостей за кількістю ускладнень, передчасно народжені хлопчики демонструють схильність до несприятливого перебігу ПЛГ та вищий ризик подальшої захворюваності, інвалідизації та смертності [14]. Результати аналізу ускладнень неонатального періоду представлені в Таблиці 4.

У наших попередніх роботах було визначено, що найкращим біомаркером оксидативного стресу у передчасно народжених дітей, пов'язаного з ПЛГ, є 8-ОНдГ в сечі, та було встановлено його кореляційний зв'язок з mPAP [11, 12, 13]. У даній статті наводимо гендерні відмінності динаміки рівнів 8-ОНдГ, нг/мл в сечі у передчасно народжених дітей (Таблиця 5).

В обох групах обстежених немовлят на першу добу життя спостерігається відсутність достовірної різниці ($p > 0,05$) рівнів 8-ОНдГ в сечі серед хлопчиків та дівчаток. На 3-5 добу життя у хлопчиків в обох групах спостерігалось достовірне підвищення рівня 8-ОНдГ в сечі ($p < 0,05$) у порівнянні з дівчатками [14]. Таким чином, чоловіча стать демонструє знижену адаптивність, реактивність та компенсаторні можливості протидії оксидативному стресу, що підтверджено попередніми дослідниками [23, 24].

Таблиця 4

Характеристика ускладнень неонатального періоду передчасно народжених дітей різних груп
з урахуванням статі [14]

Ускладнення	Група I (n=50)		Група II (n=50)	
	Хлопчики (n=26)	Дівчатка (n=24)	Хлопчики (n=25)	Дівчатка (n=25)
Без ускладнень, n (%)	5 (26,3%)*	14 (73,7%)*	0 (0%)*	6 (100%)*
Бронхолегенева дисплазія, n (%)	6 (75%)*	2 (25%)*	7 (53,8%)*	6 (46,2%)*
Ретинопатія I-III стадії, n (%)	8 (61,5%)*	5 (38,5%)*	9 (56,2%)*	7 (43,8%)*
ВШК II-IV ст., n (%)	3 (75%)*	1 (25%)*	4 (66,6%)*	2 (33,3%)*
Ураження слуху, n (%)	4 (66,6%)*	2 (33,3%)*	5 (55,5%)*	4 (44,4%)*
Анемія передчасно народжених дітей, n (%)	6 (66,7%)*	3 (33,3%)*	6 (54,5%)*	5 (45,5%)*
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС II-III ст.	12 (42%)*	10 (58%)*	10 (28%)*	26 (72%)*

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

Таблиця 5

Гендерні відмінності динаміки рівнів 8-OHdG в сечі у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією, $M \pm m$ [14]

Рівень 8-OHdG в сечі, нг/мл	Група I (n=23)		Група II (n=21)	
	Хлопчики (n=13)	Дівчатка (n=10)	Хлопчики (n=11)	Дівчатка (n=10)
1 доба життя	1,87 $\pm$ 0,32*	1,77 $\pm$ 0,27*	2,82 $\pm$ 0,48*	2,24 $\pm$ 0,30*
3-5 доба життя	1,14 $\pm$ 0,14**	0,90 $\pm$ 0,21**	3,89 $\pm$ 0,45**	1,78 $\pm$ 0,19**

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

** $p < 0,05$ – є достовірною різниця між групами

На підставі науково обґрунтованих взаємозв'язків між клінічними, лабораторними, променевими та гендерними аспектами передчасно народжених дітей з перинатальною патологією та виявлених діагностично-прогностичних значень інформативності рівнів 8-OHdG в сечі розроблено алгоритм диференційованого підходу до діагностики та лікування ПЛГ. Розраховані діагностичні коефіцієнти показали, що чоловіча стать є предиктором розвитку ПЛГ тяжкого ступеня на 3-5 добу життя ($I=1,04$) [14].

Висновки

1. На першу добу життя у передчасно народжених хлопчиків персистуюча легенева гіпертензія вираженого та важкого ступенів зустрічається в 3 рази частіше, ніж у дівчаток, в ранньому неонатальному періоді, а на 3-5 добу життя – у 4 рази частіше.

2. Перинатальна асфіксія погіршує перебіг персистуючої легеневої гіпертензії у дітей з респіраторним дистрес-синдромом, більшою мірою у передчасно народжених хлопчиків, що пов'язано з особливостями компенсації до впливу оксидативного стресу при народженні.

Література:

1. Rawat M, Lakshminrusimha S, Vento M. Pulmonary hypertension and oxidative stress: Where is the link? Semin Fetal Neonatal Med. 2022;27(4):101347. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.siny.2022.101347> PMID: 35473693; PMCID: PMC11151383.
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. 2019;10:1233. DOI: <http://doi.org/10.3389/fphys.2019.01233> PMID: 31607955; PMCID: PMC6769067.
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. 2021;22(22):12504. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms22212504> PMID: 34830385; PMCID: PMC8625766.
4. Poyatos P, Gratacós M, Samuel K, Orriols R, Tura-Ceide O. Oxidative Stress and Antioxidant Therapy in Pulmonary Hypertension. Antioxidants (Basel). 2023;12(5):1006. DOI: <http://doi.org/10.3390/antiox12051006> PMID: 37237872; PMCID: PMC10215203.
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). 2018;7(12):193. DOI: <http://doi.org/10.3390/antiox7120193> PMID: 30558164; PMCID: PMC6316621.

3. У розробленому алгоритмі диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії потрібно враховувати, що діагностичний коефіцієнт у новонароджених чоловічої статі дорівнює $I=1,04$, і є предиктором розвитку персистуючої легеневої гіпертензії важкого ступеню на 3-5 добу життя.

Перспективи подальших досліджень. Перспективами подальших досліджень є продовження вивчення впливу статі у новонароджених з перинатальною патологією, у зв'язку з вищою клінічною нестабільністю і більшою потребою в інвазивних втручаннях при перенесеному оксидативному стресі у хлопчиків порівняно з дівчатками. Подальше вивчення статевих диморфізмів дозволить виробити інформативно-пошукові системи менеджменту патології в неонатології.

Конфлікт інтересів: відсутній

Фінансування: ініціативна.

6. Ferrante G, Carota G, Li Volti G, Giuffrè M. Biomarkers of Oxidative Stress for Neonatal Lung Disease. *Front Pediatr.* 2021;9:618867. DOI: <http://doi.org/10.3389/fped.2021.618867> PMID: 33681099; PMCID: PMC7930002.
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 relationship that disease severity. *Pediatr Res.* 2019;87(1):74-80. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41390-019-0464-y> PMID: 31216566; PMCID: PMC7223063.
8. Di Fiore JM, Vento M. Intermittent hypoxemia and oxidative stress in preterm infants. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019;266:121-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.resp.2019.05.006> PMID: 31100375; PMCID: PMC6561791.
9. 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).* 2021;10(9):1490. DOI: <http://doi.org/10.3390/antiox10091490> PMID: 34573122; PMCID: PMC8465696.
10. Klymenko TM, Karapetyan OY, Kononovych MI. Problems and management reserves of newborns with pulmonary hypertension. *Neonol Hir Perinat Med.* 2020;10(2(36)):58-63. DOI: <http://doi.org/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-deoxyguanosine level in premature newborns. *J Neonatal Perinatal Med.* 2023;16(1):81-5. DOI: <http://doi.org/10.3233/NPM-221005> PMID: 36530094.
12. Klymenko T, Kononovych M. Diagnostic aspects of persistent pulmonary hypertension in premature infants with oxidative stress. *Neonol Hir Perinat Med.* 2022;12(2(44)):19-23. DOI: <http://doi.org/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: <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2022.262638>
14. Кононович МІ. Диференційований підхід до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей [дисертація]. Харків: ХМАПО; 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: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.027> PMID: 28411949; PMCID: PMC5493442.
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(Suppl 1):68-77. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41390-018-0082-0> PMID: 30072805; PMCID: PMC6257221.
17. Nagiub M, Lee S, Gugliani 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: <http://doi.org/10.1111/echo.12738> PMID: 25231322
18. Kumaran U, Shenoi A. Management of pulmonary hypertension in preterm infants – a review. *J. Neonatol.* 2022;36(2):143-52. DOI: <https://doi.org/10.1177/09732179221084>
19. Wald A. Sequential tests of statistical hypotheses. *The Annals of Mathematical Statistics.* 1945;16(2):117-86. DOI: <http://doi.org/10.1214/aoms/1177731118>
20. Nandula PS, Shah SD. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585100> PMID: 36256747
21. Ong MS, Abman S, Austin ED, Feinstein JA, Hopper RK, Krishnan US, et al. Racial and Ethnic Differences in Pediatric Pulmonary Hypertension: An Analysis of the Pediatric Pulmonary Hypertension Network Registry. *J Pediatr.* 2019;211:63-71.e6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.04.046> PMID: 31176455; PMCID: PMC6776463.
22. Kim HH, Sung SI, Yang MS, Han YS, Kim HS, Ahn SY, et al. Early pulmonary hypertension is a risk factor for bronchopulmonary dysplasia-associated late pulmonary hypertension in extremely preterm infants. *Sci Rep.* 2021;11(1):11206. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-021-90769-4> PMID: 34045608; PMCID: PMC8160152.
23. Lavoie JC, Tremblay A. Sex-Specificity of Oxidative Stress in Newborns Leading to a Personalized Antioxidant Nutritive Strategy. *Antioxidants (Basel).* 2018;7(4):49. DOI: <http://doi.org/10.3390/antiox7040049> PMID: 29584624; PMCID: PMC5946115.
24. Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(4):220-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.siny.2017.03.004> PMID: 28342684.

GENDER ASPECTS FOR THE MANAGEMENT OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION IN PREMATURE INFANTS

T. Klymenko¹, M. Kononovych²

**Kharkiv National Medical University, Department of Pediatrics № 3 and Neonatology¹,
Municipal Non-Profit Enterprise «City Perinatal Center» of the Kharkiv City Council² (Kharkiv, Ukraine)**

Summary.

Nowadays, premature birth continues to cause negative long-term consequences for subsequent morbidity and mortality of infants. Underdevelopment of pulmonary vessels on the background of insufficiency of the antioxidant system and diseases of the early neonatal period lead to the development of persistent pulmonary hypertension. Since pulmonary hypertension is a multifaceted pathology that requires a systematic approach to diagnosis and treatment, we considered the gender aspects of the management of persistent pulmonary hypertension in premature infants.

The aim of the study: To improve 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 diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, taking into account the levels of oxidative stress as determined by the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and gender differences.

Material and methods of the study. The study included 100 premature infants born at a gestational age of 26/1-34/6 weeks: group I consisted of 50 children with respiratory distress syndrome, group II – 50 children with respiratory distress syndrome associated with

perinatal asphyxia. Group I included 26 boys and 24 girls, group II included 25 boys and 25 girls. All newborns were assessed for the presence and severity of persistent pulmonary hypertension using echocardiography on the first and 3rd-5th days of life, and 44 infants were quantified for the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (ng/ml) by enzyme-linked immunosorbent assay on the first and 3rd-5th days of life. The study was carried out in compliance with the requirements of bioethics within the framework of the planned scientific research work of the Department of Pediatrics № 3 and Neonatology of Kharkiv National Medical University (state registration number 0122U000025).

Results. Gender differences in pulmonary hypertension were established in premature infants with respiratory distress syndrome: mean pulmonary artery pressure levels were significantly lower in girls in both groups, despite the aggravating effect of perinatal asphyxia. It was determined that in both groups of newborns by the 3rd-5th day of life, the number of cases of mild persistent pulmonary hypertension exceeded that in girls, which was observed due to a higher proportion of cases of moderate and severe persistent pulmonary hypertension in boys. According to the results of the analysis of cases of complications of the neonatal period, there were a greater number of episodes of bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhages of grade II-IV, retinopathy of prematurity of stages I-III, hearing impairment (test not passed), anemia of prematurity, hypoxic-ischemic encephalopathy stages II-III in premature boys of both groups. A correlation was found between the content of urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative stress in premature infants and mean pulmonary artery pressure on the first and 3rd-5th day of life. Levels of urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine on the 3rd-5th day of life were significantly higher in boys of both groups. The created algorithm of a differentiated approach to the management of persistent pulmonary hypertension includes the calculated diagnostic coefficient of the male sex ($I=1.04$) as a predictor of the development of severe pulmonary hypertension by the 3rd-5th day of life.

Conclusions. 1. On the first day of life moderate and severe persistent pulmonary hypertension occurs in premature boys 3 times more often than in girls in the early neonatal period, and on the 3rd-5th day of life – 4 times more often. 2. Perinatal asphyxia complicates the course of persistent pulmonary hypertension in infants with respiratory distress syndrome to a greater extent in prematurely born boys, which is associated with the peculiarities of compensation for the effects of oxidative stress at birth. 3. In the developed algorithm of a differentiated approach to the management of persistent pulmonary hypertension, it should be taken into account that the diagnostic coefficient in male newborns is $I=1.04$, and is a predictor of the development of severe persistent pulmonary hypertension by the 3rd-5th day of life.

Keywords: Persistent Pulmonary Hypertension; Premature Babies; Sexual Dimorphism; Oxidative Stress.

Контактна інформація:

Клименко Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії № 3 та неонатології 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 – PhD, лікар-неонатолог відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради (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, Professor, Head of the Department of Pediatric № 3 and Neonatology of 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 – PhD, neonatologist, neonatal intensive care unit Municipal non-profit enterprise “City perinatal center” of Kharkiv city council (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>

CCBY



Надійшло до редакції 13.12.2024 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.