

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОНОНОВИЧ МАРІЯ ІГОРІВНА

УДК : 616.24-008.331.1-022.324-07-085:[615.816.2+615.225]-053/.32

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО МЕНЕДЖМЕНТУ ПЕРСИСТУЮЧОЇ
ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ**

За спеціальністю: 228 Педіатрія

Спеціалізація: Неонатологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ М. І. Кононович

Науковий керівник: Клименко Тетяна Михайлівна, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Кононович М.І. Диференційований підхід до менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 Педіатрія, спеціалізація «Неонатологія» – Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, 2023.

На сьогодні актуальним питанням перинатології, неонатології, педіатрії є виходжування новонароджених з перинатальною патологією та недоношених дітей. Передчасне народження достовірно пов'язане з розвитком персистоючої легеневої гіпертензії (ПЛГ) через виникнення дефіциту сурфактанту у вигляді респіраторного дистрес-синдрому (РДС), впливу перинатальної асфіксії та знижених компенсаторних здібностей новонародженого до оксидантного стресу (ОС) з подальшим розвитком ускладнень неонатального періоду. Четверть немовлят з ПЛГ, які виходжувались у відділеннях інтенсивної терапії, мають довгострокові наслідки у вигляді нервово-психічних, когнітивних, слухових та зорових порушень. Тому і пріоритетність вивчення цієї проблеми для оптимізації ведення недоношених новонароджених має велике медичне та суспільне значення.

Метою дослідження було підвищення ефективності менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом шляхом використання розробленого алгоритму діагностики та диференційованого підходу до лікування на підставі визначення ступеня персистоючої легеневої гіпертензії та рівня оксидантного стресу за визначенням 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі.

Для розв'язання поставлених у роботі завдань були систематизовані спостереження над 100 недоношеними новонародженими у терміні гестації 26-34 тижнів, які були поділені на групи: I групу складала 50 передчасно народжених дітей з РДС, II групу – 50 новонароджених з РДС у поєднанні з перинатальною асфіксією.

Програма обстеження включала аналіз даних перинатального анамнезу, проведення стандартних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень згідно з діючими наказами МОЗ України, проведення комплексного променевого дослідження з визначенням ультразвукових та рентгенологічних критеріїв наявності на ступеня ПЛГ, дослідження вмісту 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину (8-OHdG) в сечі методом імуноферментного аналізу у передчасно народжених дітей в першу добу життя та в динаміці на 3-5 добу життя.

В роботі науково обґрунтоване створення алгоритму диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії з урахуванням ультразвукових критеріїв легеневої гіпертензії, вивчення динаміки рівнів оксидантного стресу та зіставлення їх з показниками комплексної променевої оцінки легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією в гестаційному віці 26-34 тижні.

Особливостями легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом були нижчі рівні середнього тиску у легеневій артерії (mPAP) ніж у дітей з перинатальною асфіксією: середнє значення mPAP (мм рт.ст.) у I групі дітей в першу добу життя складало $25,00 \pm 0,56$, тобто було нижче, ніж у II групі - $40,19 \pm 0,40$, $p < 0,05$. В динаміці, середнє значення mPAP (мм рт.ст.) у II групі дітей підвищувалося на 3-5 добу життя та складало $43,08 \pm 0,71$, тоді як у I групі відзначалося зниження середнього mPAP на фоні лікування – $21,77 \pm 0,73$, $p < 0,05$. Підтверджено попередні дослідження про гендерну залежність синдрому персистуючої легеневої гіпертензії та схильність чоловічої статі до розвитку ПЛГ тяжкого ступеня. В нашому дослідженні в обох групах кількість випадків ПЛГ тяжкого ступеня в першу добу життя в 3 рази перевищувала у хлопчиків, на 3-5 добу життя – в 4 рази більше спостерігалась у хлопчиків.

Методом імуноферментного аналізу визначено та обґрунтовано патогенетичну значущість 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі у формуванні персистуючої легеневої гіпертензії та встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між показником оксидантного стресу та рівнем середнього тиску у

легеневій артерії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та з РДС у поєднанні з перинатальною асфіксією в ранньому неонатальному періоді. 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 у 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 підтвердили знижену адаптивність та реактивність хлопчиків до оксидантного стресу в ранньому неонатальному періоді.

Визначено діагностичні та прогностичні детермінанти розвитку та перебігу легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією. Встановлено, що зниження рівнів 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі на 3-5 добу життя є прогностичною ознакою сприятливого перебігу персистуючої легеневої гіпертензії ($I=6,39$) та зниження вірогідності розвитку ускладнень неонатального періоду ($I=3,25$). Доведено, що асфіксія при народженні має обтяжуючий вплив на ступінь та перебіг легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС за рахунок більш високих рівнів mPAP ($p<0,05$), більшої кількості випадків розвитку ПЛГ важкого ступеня в 3,5 рази ($p<0,05$), більш високих рівнів ОС ($p<0,05$) та тривалішою респіраторною підтримкою ($p<0,05$).

Встановлено високий прямий кореляційний зв'язок між динамікою рівнів оксидантного стресу, рівнем середнього тиску у легеневій артерії, тривалістю і різновидом респіраторної підтримки у передчасно народжених дітей. 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 ШВЛ 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/СРАР – не єдиний вид респіраторної підтримки (I=1,56). Визначено 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/СРАР – не єдиний вид респіраторної підтримки (I=1,08).

Встановлено високий прямий кореляційний зв'язок між рівнем 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі передчасно народжених дітей, рівнем середнього тиску у легеневій артерії та показниками комплексної рентгенологічної оцінки ступеня персистоючої легеневої гіпертензії: індексом Мура, індексом Шведеля, кардіоторакальним індексом (КТІ). За даними кореляційного аналізу між індексами Мура, Шведеля, КТІ, mРАР та 8-ОНdG у дітей по групах показав, що індекс Шведеля найбільше корелює зі ступенем ПЛГ ($r=0,80$, $p<0,001$) та рівнями ОС ($r=0,76$, $p<0,001$) у першу та на 3-5 добу життя. Вищезазначені індекси показали високу діагностичну значущість в оцінці ризику розвитку ПЛГ тяжкого ступеня на 3-5 добу життя, а саме: індекс Шведеля > 0,5 см (I=4,22), індекс Мура > 43% (I=3,23), КТІ > 60% (I=2,49). Також рентгенологічні показники можна застосовувати в комплексній оцінці прогнозу ризику розвитку ускладнень неонатального періоду, а саме: індекс Шведеля > 0,5 см (I=2,62), індекс Мура > 43% (I=1,25), КТІ > 60% (I=0,50) свідчать про несприятливий перебіг ПЛГ з розвитком ускладнень неонатального періоду.

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-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі розроблено алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистоючої легеневої

гіпертензії. Алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС, сутність якого – у вдосконаленні діагностики ПЛГ та індивідуалізації вибору методики ШВЛ для кожного окремого випадку. Найбільш значущими показниками діагностики ПЛГ є: середній тиск у легеневій артерії на 3-5 добу життя ($I=7,0$), зниження рівня 8-ОНдГ на 3-5 добу життя ($I=6,39$), проведення сурфактантної терапії при тяжкому РДС ($I=6,07$), індекс оксигенації на 3-5 добу життя ($I=4,35$), маса тіла при народженні ($I=4,35$), перинатальна асфіксія ($I=4,22$), індекс Шведеля на 3-5 добу життя ($I=3,60$), оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині життя ($I=3,49$), термін гестації ($I=3,24$), індекс Мура на 3-5 добу життя ($I=3,23$), індекс оксигенації в першу добу життя ($I=3,20$), тривалість ВЧО ШВЛ (години) ($I=3,03$), тривалість традиційної ШВЛ (години) ($I=2,49$), КТІ на 3-5 добу життя ($I=2,49$), середній тиск у легеневій артерії в першу добу життя ($I=1,98$), спосіб розродження ($I=1,68$), нШВЛ/СРАР як єдиний вид респіраторної підтримки ($I=1,56$), оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині життя ($I=1,13$), відповідність маси тіла дитини гестаційному віку ($I=1,13$), наявність плацентарної дисфункції у матері під час вагітності ($I=1,11$), стать дитини ($I=1,04$), наявність артеріальної гіпертензії у матері під час вагітності ($I=0,60$).

Методом пробіт-регресійного аналізу встановлено, що не мали достовірного впливу на несприятливий перебіг персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей рівень 8-ОНдГ в сечі в першу добу життя ($p=0,3263$) та індекс оксигенації в першу добу життя ($p=0,1110$).

Методом ROC-аналізу встановлено, що предикторами прогресуючого перебігу ПЛГ є: рівень 8-ОНдГ в сечі на 3-5 добу життя $> 2,5$ нг/мл, індекс Шведеля на 3-5 добу життя $> 0,5$ см. Водночас показники середнього тиску в легеневій артерії в першу добу життя ≤ 34 мм рт.ст., на 3-5 добу життя $\leq 31,9$ мм рт.ст., індекс оксигенації на 3-5 добу життя ≤ 8 свідчать про сприятливий перебіг персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей.

Передчасно народженим дітям з РДС та перинатальною асфіксією, народженим в терміні гестації 26-34 тижні для визначення тяжкості оксидантного стресу поряд з показниками кислотно-лужного стану рекомендується визначення

рівня 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі в першу та в динаміці – на 3-5 добу життя.

В комплексній діагностиці персистоючої легеневої гіпертензії у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією на основі клінічних та УЗД ознак рекомендується застосовувати додаткові рентгенологічні критерії легеневої гіпертензії (індекс Мура, індекс Шведеля, кардіоторакальний індекс) в динаміці неонатального періоду.

При підвищенні рівнів 8-OHdG в сечі на 3-5 добу життя $> 2,5$ нг/мл, середнього тиску у легеневій артерії на 3-5 добу життя $\geq 31,9$ мм рт.ст., індексу Мура на 3-5 добу життя $> 43\%$, індексу Шведеля на 3-5 добу життя $> 0,5$ см, КТІ на 3-5 добу життя $> 60\%$, індексу оксигенації на 3-5 добу життя > 8 , що дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг персистоючої легеневої гіпертензії, рекомендується коригувати параметри ШВЛ в сторону підвищення PIP, PEEP, T_{in} при традиційній ШВЛ, або подумати про перевод дитини на ВЧО ШВЛ; підвищення P_{aw}, Fr, ΔP, якщо дитина знаходиться на ВЧО ШВЛ.

Алгоритм впроваджено в клінічну практику неонатальних відділень КНП «МПЦ» Харківської міської ради, м. Харків, КНП Харківської обласної ради «ОДКЛ №1», м. Харків, «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», м. Полтава.

Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в педагогічний процес кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти; кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ, кафедри педіатрії №3 та неонатології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ХНМУ.

Ключові слова: персистоюча легенева гіпертензія, новонароджений, передчасно народжений, асфіксія, респіраторний дистрес-синдром, оксидантний стрес, 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин в сечі, штучна вентиляція легенів, діагностика, лікування.

ABSTRACT

Kononovych M.I. A differentiated approach to the management of persistent pulmonary hypertension in premature infants. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of Philosophy Doctor in specialty 228 Pediatrics (Neonatology).– Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2023.

Today, the management of newborns with perinatal pathology and premature infants is an important issue in perinatology, neonatology, and pediatrics. Premature birth is reliably associated with the development of persistent pulmonary hypertension (PPH) due to the occurrence of surfactant deficiency in the form of respiratory distress syndrome (RDS), the impact of perinatal asphyxia and reduced compensatory abilities of the newborn to oxidative stress (OS) with the subsequent development of complications in the neonatal period. A quarter of infants with PPH who were treated in intensive care units have long-term consequences in the form of neuropsychological, cognitive, auditory, and visual impairments. Therefore, the priority of studying this problem to optimize the management of premature infants is of great medical and social importance.

The aim of the study was to increase the effectiveness of the management of persistent pulmonary hypertension in prematurely born infants with asphyxia and respiratory distress syndrome by using the developed diagnostic algorithm and a differentiated approach to treatment based on the determination of the degree of persistent pulmonary hypertension and the level of oxidative stress as determined by the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine.

To solve the tasks set in the work, observations of 100 premature infants at a gestational age of 26-34 weeks were systematized, which were divided into groups: Ist group consisted of 50 prematurely born infants with RDS, IInd group – 50 premature infants with RDS in association with perinatal asphyxia.

The examination program included the analysis of perinatal history data, the conduct of standard clinical and laboratory and instrumental studies in accordance with the current orders of the Ministry of Health of Ukraine, the conduct of a complex radiological examination with the determination of ultrasound and radiological criteria for the presence of the degree of PPH, the quantity of the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) by the enzyme immunoassay method of prematurely born infants on the first day of life, and in the dynamics on the 3rd-5th day of life.

In the work, the development of an algorithm of a differentiated approach to the management of persistent pulmonary hypertension, taking into account the ultrasound criteria of pulmonary hypertension, the study of the dynamics of the levels of oxidative stress and their comparison with the indicators of the comprehensive radiological assessment of pulmonary hypertension in prematurely born infants with respiratory distress syndrome and perinatal asphyxia at gestational age of 26-34 weeks.

Peculiarities of pulmonary hypertension in premature infants with respiratory distress syndrome were lower levels of mean pulmonary artery pressure (mPAP) than in infants with perinatal asphyxia: the mean value of mPAP (mmHg) in the first group on the first day of life was 25.00 ± 0.56 , that is, it was lower than in the IInd group – 40.19 ± 0.40 , $p < 0.05$. During treatment, the average value of mPAP (mmHg) in the IInd group of children increased on the 3rd-5th day of life and was 43.08 ± 0.71 , while in the Ist group there was a decrease in the average mPAP – 21.77 ± 0.73 , $p < 0.05$. Previous studies on the gender dependence of persistent pulmonary hypertension and the tendency of the male sex to develop PPH severe degrees have been confirmed. In our study, in both groups, the number of cases of pronounced and severe PPH in the first day of life was 3 times higher in boys, and on the 3-5th day of life, it was 4 times more observed in boys.

The pathogenetic significance of the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in the formation of persistent pulmonary hypertension was determined and substantiated by the method of immunoenzymatic assay, and a direct strong correlation was established between the index of oxidative stress and the level of mean pulmonary artery pressure in premature infants with respiratory distress syndrome and with RDS combined with perinatal asphyxia in the early neonatal period. The quantity of the urinary 8-OHdG as a

biomarker of OS of premature infants with RDS correlates with the mean pulmonary artery pressure on the first ($r=0.85$, $p<0.001$) and on the 3rd-5th day of life ($r=0.84$, $p < 0.001$). A correlation was established between the value of the urinary 8-OHdG of premature infants with RDS in association with perinatal asphyxia and mPAP on the first ($r=0.82$, $p<0.05$) and on the 3rd-5th day of life ($r=0.80$, $p<0.05$). Gender characteristics of the dynamics of 8-OHdG levels in premature infants with RDS and asphyxia with perinatal pathology confirmed the reduced adaptability and reactivity of boys to oxidative stress in the early neonatal period.

Diagnostic and prognostic determinants of the development and course of pulmonary hypertension in premature infants with respiratory distress syndrome and perinatal asphyxia were determined. It was established that a decrease in the levels of the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine on the 3rd-5th day of life is a prognostic sign of a favorable course of persistent pulmonary hypertension ($I=6.39$) and a decrease in the probability of developing complications of the neonatal period ($I=3.25$). Birth asphyxia has been shown to have an aggravating effect on the degree and course of pulmonary hypertension in preterm infants with RDS due to higher mPAP levels ($p<0.05$), more cases of severe PPH in 3.5 times, respectively ($p<0.05$), higher OS levels ($p<0.05$) and longer respiratory support ($p<0.05$).

A high direct correlation was established between the dynamics of oxidative stress levels, the level of mean pulmonary artery pressure, the duration and type of respiratory support in premature infants. Clinical and laboratory correlations between the mean pulmonary artery pressure, 8-OHdG levels and the need for respiratory support in premature infants showed that the more intensive the dynamics of 8-OHdG reduction, the fewer hours the infants need to be on mechanical ventilation before establishing spontaneous breathing ($r=0.80$, $p<0.001$). The high diagnostic value of the duration and types of respiratory support for the prognosis of the course of PPH in premature infants has been established – the risk of developing PPH of a severe degree is indicated by: duration of HFOV ventilation > 48 hours ($I=3.03$), duration of traditional ventilation > 72 hours ($I=2.49$), if NIV/CPAP is not the only type of respiratory support ($I=1.56$). The

prognostic significance of the duration and types of respiratory support for the prognosis of the course of PPH in prematurely born infants was determined: the following factors indicate the risk of complications in the neonatal period: the duration of traditional mechanical ventilation > 72 hours (I=2.65), the duration of HFOV > 48 hours (I=1.46), if NIV/CPAP is not the only type of respiratory support (I=1.08).

A high direct correlation was established between the level of the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine of premature infants, the level of mean pulmonary artery pressure, and indicators of a complex radiological assessment of the degree of persistent pulmonary hypertension: Moore's index, Schwedel's index, cardiothoracic index (CTI). According to the correlation analysis between the Moore, Schwedel, CTI, mPAP and 8-OHdG indices in infants by groups, it was shown that the Schwedel index is most correlated with the degree of PPH ($r=0.80$, $p<0.001$) and OS levels ($r=0.76$, $p<0.001$) on the first and 3rd-5th days of life. The above-mentioned indexes showed a high diagnostic significance in assessing the risk of developing PPH of a severe degree on the 3rd-5th day of life, Schwedel index > 0.5 cm (I=4.22), Moore index > 43% (I=3.23), CTI > 60% (I=2.49). Also, radiological indicators can be used in the comprehensive assessment of the prognosis of the risk of developing complications in the neonatal period: Schwedel's index > 0.5 cm (I=2.62), Moore's index > 43% (I=1.25), CTI > 60% (I=0.50) indicate an unfavorable course of PPH with the development of complications in the neonatal period.

An algorithm of a differentiated approach to the management of persistent pulmonary hypertension was developed on the basis of scientifically substantiated relationships between clinical, laboratory, radiation, gender aspects of premature infants with perinatal pathology and the identified diagnostic and prognostic values of informativeness of the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels. Algorithm of a differentiated approach to the management of persistent pulmonary hypertension in premature infants with RDS, the essence of which is in the improvement and individualization of the choice of ventilator technique for each individual case. The most significant indicators were: mean pulmonary artery pressure on the 3rd-5th days of life (I=7.0), decrease of 8-OHdG on the 3rd-5th days of life (I=6.39), surfactant therapy in the case of severe RDS (I=6.07), body weight at birth (I=4.35), oxygenation index on the 3rd-

5th days of life (I=4.30), perinatal asphyxia (I=4.22), Schwedel index on the 3rd-5th days of life (I =3.60), Apgar score at 5th minute of life (I=3.49), gestational age (I=3.24), Moore's index at the 3rd-5th days of life (I=3.23), oxygenation index on the first day of life (I=3.20), duration of HFOV (hours) (I=3.03), duration of traditional mechanical ventilation (hours) (I=2.49), CTI on the 3rd-5th days of life (I=2 .49), mean pulmonary artery pressure on the first day of life (I=1.98), the method of delivery (I=1.68), NIV/CPAP as the only type of respiratory support (I=1.56), Apgar score at 1st minute of life (I=1.13), compliance of the child's body weight with gestational age (I=1.13), the presence of placental dysfunction during pregnancy (I=1.11), gender (I=1.04), the presence of arterial hypertension in the mother during pregnancy (I=0.60).

Using the method of probit regression analysis, it was established that the level of the urinary 8-OHdG on the first day of life ($p=0.3263$) and the oxygenation index on the first day of life ($p=0.1110$) had no significant influence on the adverse course of persistent pulmonary hypertension.

Using the ROC analysis method, it was established that predictors of the progressive course of PPH are: the level of 8-OHdG in urine on the 3rd-5th day of life > 2.5 ng/ml, the Schwedel index on the 3rd-5th day of life > 0.5 cm. At the same time, indicators such as mean pulmonary artery pressure on the first day of life ≤ 34 mmHg, on the 3rd-5th day of life ≤ 31.9 mmHg, the oxygenation index on the 3rd-5th day of life ≤ 8 indicate a favorable course of persistent pulmonary hypertension in premature infants.

Recommended to determine the level of the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine on the first and in dynamics – at 3rd-5th days of life for premature infants with RDS and perinatal asphyxia, born at a gestational age of 26-34 weeks, to determine the severity of oxidative stress, along with indicators of acid-base status. In the complex diagnosis of persistent pulmonary hypertension in premature infants with respiratory distress syndrome and perinatal asphyxia, based on clinical and ultrasound signs, it is recommended to use additional radiological criteria of pulmonary hypertension (Moore's index, Schwedel's index, cardiothoracic index) in the dynamics of the neonatal period. With increased levels of the urinary 8-OHdG on the 3rd-5th day of life > 2.5 ng/ml, mean

pulmonary artery pressure on the 3rd-5th days of life ≥ 31.9 mmHg, Moore's index on the 3rd-5th day of life $> 43\%$, Schwedel index on the 3rd-5th day of life > 0.5 cm, CTI on the 3rd-5th day of life $> 60\%$, oxygenation index on the 3rd-5th day of life > 8 , which allows predicting the adverse course of persistent pulmonary hypertension, it is recommended to adjust the ventilation parameters to increase PIP, PEEP, T_{in} with traditional ventilation, or think about HFOV; increase in P_{aw} , f_r , ΔP if the infant receives HFOV.

The algorithm is implemented in the clinical practice of the neonatal departments of the MNPE "City perinatal centre" of the Kharkiv City Council, Kharkiv, the MNPE of the Kharkiv Regional Council "RCCH №1", Kharkiv city, "PRCH named after M.V. Sklifosovsky of the Poltava Regional Council", Poltava city.

The theoretical provisions and practical recommendations of the thesis were introduced into the pedagogical process of the Department of Neonatology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; Department of Pediatrics №.1 and Neonatology of KNMU, Department of Pediatrics № 3 and Neonatology of the Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of KNMU

Key words: persistent pulmonary hypertension, newborn, premature, asphyxia, respiratory distress syndrome, oxidant stress, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in urine, artificial lung ventilation, diagnostics, treatment.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. 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

(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації). **Scopus Q4**

2. 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.* 2022Jul29;(4(49)):50–4. doi: 10.15587/2519-4798.2022.262638

(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).

3. 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):81-85. doi: 10.3233/NPM-221005.

(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації). **Scopus Q3**

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Клименко Т.М., Кононович М.І. «К питанню оптимізації ведення передчасно народжених дітей з синдромом персистоючої легеневої гіпертензії». Усна доповідь представлена на: II Полтавські перинатальні читання: Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи (м. Полтава, 27-28 листопада 2020). Нагороджена грамотою 1 місце за кращу доповідь.

2. Клименко Т.М., Кононович М.І. «Патогенетичні аспекти персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з хворобами окислювального стресу в

ранньому неонатальному періоді». Усна доповідь представлена на: XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання) (м. Київ, 15-17 вересня 2021).

3. Клименко Т.М., Кононович М.І. «Діагностичні предиктори легеневої гіпертензії у новонароджених в ранньому неонатальному періоді». Усна доповідь представлена на: I науково-практична конференція з міжнародною участю: Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти (м. Львів 19-20 жовтня 2021).

4. Клименко Т.М., Кононович М.І. «Діагностичні предиктори легеневої гіпертензії у новонароджених в ранньому неонатальному періоді». Усна доповідь представлена на: III Полтавські перинатальні читання: нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах реорганізації перинатальної служби (м. Полтава 26-27 листопада 2021). Нагороджено грамотою 2 місце за доповідь молодого вченого.

5. Клименко Т.М., Кононович М.І., Закревський А.М. «Рівень середнього тиску у легеневій артерії та особливості респіраторної підтримки у недоношених дітей з респіраторним дистрес-синдромом». Стендова доповідь представлена на: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю: Педіатричні здобутки сьогодення (м. Харків, 13-14 січня 2022).

6. Клименко Т.М., Кононович М.І., Калуцька О.М. «Резерви визначення тяжкості та перебігу легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей». Усна доповідь представлена на: Науково-практична конференція з міжнародною участю пам'яті В.Г. Майданника ІПП-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії (м. Київ, 03-04 березня 2022).

7. Клименко Т.М., Кононович М.І., Карапетян О.Ю., Калуцька О.М. «Диференційований підхід до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей». Усна доповідь представлена на: IV Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Здоров'я жінки та дитини: нові виклики сьогодення та можливості» (м. Полтава 18-19 листопада 2022). Нагороджено грамотою за висвітлення актуальної теми неонатології.

8. Клименко Т.М., Кононович М.І., Карапетян О.Ю. «Диференційований підхід до менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей». Усна доповідь представлена на: Науково-практична конференція з міжнародною участю пам'яті В.Г. Майданника ІППІ-2023: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії (м. Київ, 19-20 квітня 2023).

Наукові праці, що додатково відображають наукові результати дисертації

1. Клименко ТМ, Карапетян ОЮ, Кононович МІ. 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** (*Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації*). **Scopus Q4**

2. Клименко ТМ, Сороколат ЮВ, Карапетян ОЮ, Кононович МІ, Кузенкова АА. Роль полового диморфізму и состояния артериального протока в формировании заболеваний, протекающих в условиях оксидативного стресса, у преждевременно рожденных детей. **Georgian Medical News. 2022Jan;1(322):109–15.**

(*Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації*). **Scopus Q4**

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ МЕНЕДЖМЕНТУ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
1.1. Сучасні уявлення про патогенез та роль персистуючої легеневої гіпертензії в перинатальній патології у передчасно народжених дітей.....	31
1.2. Проблеми та резерви ведення передчасно народжених дітей з хворобами оксидантного стресу.....	37
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1. Дизайн дослідження.....	47
2.2. Клініко-анамнестичні методи дослідження та характеристика обстежених хворих.....	48
2.3. Методи лабораторних досліджень.....	55
2.4. Методи інструментальних досліджень.....	59
2.5. Методи статистичної обробки отриманих результатів.....	62
РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЧИННИКИ, ЩО ДЕТЕРМІНУЮТЬ ВИНИКНЕННЯ ПЛГ РІЗНОГО СТУПЕНЯ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ У ТЕРМІНІ ГЕСТАЦІЇ 26-34 ТИЖНІ.....	64
3.1. Характеристика показників персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та асфіксією при народженні.....	64
3.2. Діагностична значущість чинників, детермінуючих виникнення персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей.....	69

3.3. Характеристика ускладнень неонатального періоду та тривалість стаціонарного лікування у передчасно народжених дітей з персистою легеневою гіпертензією.....	71
3.4. Прогностична значущість чинників, детермінуючих виникнення персистою легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей.....	73
Висновки до розділу 3.....	75
РОЗДІЛ 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ, КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СПІВВІДНОШЕННЯ РІВНІВ 8-OHdG В СЕЧІ З СЕРЕДНІМ ТИСКОМ У ЛЕГЕНЕВІЙ АРТЕРІЇ ТА ОСОБЛИВОСТЯМИ ПРОТЕЗУВАННЯ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З РЕСПІРАТОРНИМ ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЮ АСФІКСІЄЮ	77
4.1. Характеристика значень рівня 8-OHdG в сечі у передчасно народжених дітей з персистою легеневою гіпертензією.....	77
4.2. Результат дослідження взаємозв'язку між mPAP та рівнем 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей з персистою легеневою гіпертензією.....	78
4.3. Результат дослідження діагностичної та прогностичної значущості рівня 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей з персистою легеневою гіпертензією.....	81
4.4. Характеристика особливостей протезування функції зовнішнього дихання у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією.....	83
4.5. Результат дослідження взаємозв'язку між динамікою рівнів 8-OHdG та тривалістю респіраторної підтримки у передчасно народжених дітей з персистою легеневою гіпертензією.....	84
4.6. Результат дослідження діагностичної та прогностичної значимості особливостей протезування функції зовнішнього дихання у передчасно народжених дітей з персистою легеневою гіпертензією.....	85

Висновки до розділу 4.....	87
РОЗДІЛ 5 ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ В КОМПЛЕКСНІЙ ПРОМЕНЕВІЙ ОЦІНЦІ СТУПЕНЯ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ВИРАЖЕНОСТІ ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ В РАННЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ.....	89
5.1. Характеристика рентгенологічних показників в комплексній променевій оцінці ступеня легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей та взаємозв'язок рентгенологічних показників зі ступенем персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей.....	89
5.2. Кореляція рентгенологічних показників з рівнем оксидантного стресу у передчасно народжених дітей та вираженістю персистуючої легеневої гіпертензії	98
5.3. Діагностична та прогностична значущість рентгенологічних показників комплексної променевої оцінки для перебігу персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією.....	105
Висновки до розділу 5.....	106
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ: ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО МЕНЕДЖМЕНТУ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З РЕСПІРАТОРНИМ ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЮ АСФІКСІЄЮ.....	108
ВИСНОВКИ.....	117
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	121
ДОДАТКИ.....	149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АВА	-активний вид азоту
АГ	-артеріальна гіпертензія
АФК	-активні форми кисню
БЛД	-бронхолегенева дисплазія
ВВС	-вроджена вада серця
ВЧО ШВЛ	-високочастотна осциляторна штучна вентиляція легень
ВШК	-внутрішньошлуночковий крововилив
ГВ	-гестаційний вік
ДО	-дихальний об'єм
ДК	-діагностичний коефіцієнт
ЕКГ	-електрокардіографія
ЕхоКГ	-ехокардіографія
ІФА	-імуноферментний аналіз
КТ	-комп'ютерна томографія
КТІ	-кардіоторакальний індекс
мм рт.ст.	-міліметри ртутного стовпчика
МРТ	-магнітно-резонансна томографія
МШП	-міжшлуночкова перетинка
ЛА	-легенева артерія
ЛГ	-легенева гіпертензія
ЛП	-ліве передсердя
ЛШ	-лівий шлуночок
нШВЛ	-неінвазивна штучна вентиляція легенів
ОС	-оксидантний стрес
ОГК	-органи грудної клітини
ПК	-прогностичний коефіцієнт
ПКВ	-постконцептуальний вік
ПЛГ	-персистуюча легенева гіпертензія

ПП	-праве передсердя
ПШ	-правий шлуночок
РДС	-респіраторний дистрес-синдром
РН	-ретинопатія передчасно народжених дітей
САТ	-системний артеріальний тиск
см Н ₂ О	-сантиметри водного стовпчика
ТР	-трикуспідальна регургітація
ЦНС	-центральна нервова система
ШВЛ	-штучна вентиляція легенів
ΔР	-амплітуда коливань для ВЧО ШВЛ
8-OHdG	-8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-гідрокси-2-дезоксигуанозин)
АС	-assist control (допоміжна контрольована вентиляція)
AUC	- area under the curve (площа під кривою)
BNP	-brain natriuretic peptide (мозковий натрійуретичний пептид)
BiPAP	-biphasic positive airway pressure (дворівневий постійний позитивний тиск у дихальних шляхах)
CPAP	-continuous positive airway pressure (самостійне дихання під постійним позитивним тиском в дихальних шляхах)
ЕСМО	-extracorporeal membrane oxygenation (екстракорпоральна мембранна оксигенація)
FiO ₂	-fraction of inspired oxygen (фракція кисню у вдихуваній суміші)
Fr	-frequency (частота коливань для ВЧО ШВЛ)
HHFNC	-humidified high-flow nasal cannulae (нагріті, зволожені високопотоківі назальні канюлі, НЗВНК)
I	-загальна інформативність досліджуваної ознаки
mPAP	-mean pulmonary artery pressure (середній тиск у легеневій артерії)
NHFO	-nasal high-frequency oscillation (назальне ВЧО)

NIPPV	-nasal intermittent positive pressure ventilation (назальна перемежаюча вентиляція з позитивним тиском, НППВ)
NO	-оксид азоту
NT-proBNP	-N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону
OD	-optical density (оптична щільність)
PaO ₂	-парціальний тиск кисню
P _{aw}	-mean airway pressure (середній тиск у дихальних шляхах)
PEEP	-positive end-expiratory pressure (позитивний тиск наприкінці видиху)
PIP	-peak inspiratory pressure (піковий тиск вдиху)
PSV	-pressure support ventilation (вентиляція з підтримкою тиском)
ROC	-receiver operating characteristic (робоча характеристика приймача)
SIMV	-synchronized intermittent mandatory ventilation (синхронізована перемежаюча примусова вентиляція)
SpO ₂	-показник сатурації крові
T _{in}	-inspiration time (тривалість вдиху)
TPV	-пікова швидкість струменю трикуспідальної регургітації
V ₂ R	-вазопресин-тип 2-рецептор
VTV	-volume-targeted ventilation (вентиляція з цільовим об'ємом)

ВСТУП

Актуальність теми. Згідно з сучасною концепцією, персистуюча легенева гіпертензія – це синдром, який пов'язаний зі значною захворюваністю та смертністю у передчасно народжених дітей [1, 2]. У недоношених новонароджених патогенетичні механізми виникнення ПЛГ обумовлені недорозвиненням легневих судин на фоні незрілості і хворобами раннього неонатального періоду, такими як респіраторний дистрес-синдром та перинатальна асфіксія [3].

Поширеність ПЛГ за останні 10 років є стабільною і складає у середньому 1,9 випадків на 1000 дітей, народжених живими: 0,4-6,8 на 1000 живонароджених у США, і 0,43-6 на 1000 у Великій Британії, рівень летальності коливається від 4 % до 33% [4, 5]. Причинами смертності становляться як тяжкість самого захворювання, так і неадекватний терапевтичний підхід. Четверть немовлят з ПЛГ, які виходжувались у відділеннях інтенсивної терапії, мають довгострокові наслідки у вигляді нервово-психічних, когнітивних, слухових та зорових порушень. Тому і пріоритетність вивчення цієї проблеми для оптимізації ведення недоношених новонароджених має велике медичне та суспільне значення [6, 7].

Діагностика ПЛГ у передчасно народжених дітей ускладнена внаслідок поліморфізму клінічної картини та швидкості розвитку гемодинамічних порушень в перші години та дні життя. Питання клінічного поліморфізму та діагностики ПЛГ залишається недостатньо вивченим у неонатології в умовах упровадження високотехнологічних методів виходжування недоношених дітей [8, 9].

Рекомендації стосовно вибору режиму вентиляції та медикаментозної терапії при лікуванні недоношених новонароджених з ПЛГ контрверсійні, особливо для раннього неонатального періоду [2, 10]. Відсутність достатньої кількості досліджень в популяції недоношених новонароджених, викликає труднощі у веденні ПЛГ, оскільки більшість терапевтичних стратегій ґрунтуються на даних, отриманих з досліджень у дорослих пацієнтів [11, 12].

Менеджмент персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей є викликом для сучасних лікарів, а летальність, що існує серед недоношених

новонароджених зв'язана не лише зі своєчасністю терапії, але і з наявністю супутніх патологій раннього неонатального періоду [13, 14].

Для зниження летальності та оптимізації ведення недоношених новонароджених продовжується науковий пошук ефективного менеджменту ПЛГ, що включає в себе диференційований підхід з урахуванням особливостей недоношених дітей та рівня оксидантного стресу [15-18].

Зростаючий обсяг досліджень за останні роки показав, що оксидантний стрес невід'ємно пов'язаний з розвитком ПЛГ. Експериментальні дослідження показали, що маркери окисного пошкодження тканин присутні в різних генетичних та хімічних моделях ПЛГ [19, 20].

Біомаркерами оксидантного стресу є продукти окислювального пошкодження протеїнів, ліпідів та нуклеотидів, які можуть бути визначені в крові, сечі, спинномозковій або амніотичній рідині. 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин належить до біомаркерів пошкодження нуклеотидів, який визначається в сечі та є найбільш чутливим до ОС у передчасно народжених дітей [21-23].

Враховуючи роль ОС у розвитку та впливу на перебіг ПЛГ, використання зазначеного біомаркера оксидантного стресу є логічно обґрунтованим. Крім того, резервом для зниження летальності, ускладнень неонатального періоду та довгострокових наслідків у популяції передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією є диференційований підхід до менеджменту ПЛГ з врахуванням вираженості та динаміки оксидантного стресу. Одним з кроків на шляху реалізації цієї мети може бути впровадження в клінічну практику алгоритму диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ, що дозволить оцінити ефективність лікувальної тактики, визначити індивідуальний ризик несприятливого перебігу персистуючої легеневої гіпертензії, та своєчасно провести необхідну корекцію патогенетичної та респіраторної терапії.

Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи.

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

Мета дослідження: підвищення ефективності менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом на підставі розробки алгоритму диференційованого підходу до діагностики та лікування легеневої гіпертензії з урахуванням рівнів оксидантного стресу за визначенням 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі.

Завдання дослідження:

1. Представити характеристику рівнів середнього тиску у легеневій артерії та чинників, що детермінують виникнення персистоючої легеневої гіпертензії різного ступеня у недоношених новонароджених у терміні гестації 26-34 тижні з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом і визначити їхню діагностичну та прогностичну значущість.
2. Провести вивчення змісту 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом в ранньому неонатальному періоді та встановити клінічне значення їх рівнів при різних ступенях персистоючої легеневої гіпертензії.
3. Встановити клініко-лабораторні кореляції ступеня персистоючої легеневої гіпертензії з урахуванням тяжкості оксидантного стресу та особливостей протезування функції зовнішнього дихання (штучною вентиляцією легенів, неінвазивною штучною вентиляцією легенів, та високочастотною осциляторною штучною вентиляцією легенів) у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом.
4. Визначити діагностичну та інформативну значущість предикторів формування персистоючої легеневої гіпертензії різного ступеня у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом.

5. Розробити диференційований підхід що до діагностики та лікування персистоючої легеневої гіпертензії у недоношених новонароджених з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом на основі використання інформативних показників комплексної променевої оцінки ступеня персистоючої легеневої гіпертензії та динаміки рівнів оксидантного стресу.

Об'єкт дослідження: персистоюча легенева гіпертензія різного ступеня у передчасно народжених дітей.

Предмет дослідження: показники рівнів середнього тиску у легеневій артерії; чинники, що детермінують розвиток персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією; показники рівнів 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі передчасно народжених немовлят з РДС та перинатальною асфіксією; вид респіраторної підтримки.

Методи дослідження: анамнестичі, клінічні, лабораторні, променеві (ультразвукове дослідження, низькодозова цифрова рентгенографія), аналітико-статистичні.

Наукова новизна. В роботі науково обгрунтоване створення алгоритму диференційованого підходу до менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії з урахуванням ультразвукових критеріїв легеневої гіпертензії, вивчення динаміки рівнів оксидантного стресу та зіставлення їх з показниками комплексної променевої оцінки легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією в гестаційному віці 26-34 тижні.

Вперше методом імуноферментного аналізу визначено та обгрунтовано патогенетичну значущість 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі у формуванні персистоючої легеневої гіпертензії та встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між показником оксидантного стресу та рівнем середнього тиску у легеневій артерії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та з респіраторним дистрес-синдромом у поєднанні з перинатальною асфіксією в ранньому неонатальному періоді. Доведено, що асфіксія при

народженні має обтяжуючий вплив на ступінь та перебіг легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом. Доповнено наукові дані про знижену адаптивність та реактивність чоловічої статі до оксидантного стресу в ранньому неонатальному періоді

Вперше визначено діагностичні та прогностичні детермінанти розвитку та перебігу легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією. Встановлено, що зниження рівнів 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі на 3-5 добу життя є прогностичною ознакою сприятливого перебігу персистоючої легеневої гіпертензії ($I=6,39$) та зниження вірогідності розвитку ускладнень неонатального періоду ($I=3,25$).

Вперше встановлено високий прямий кореляційний зв'язок між динамікою рівнів оксидантного стресу, рівнем середнього тиску у легеневій артерії та тривалістю і різновидом респіраторної підтримки у передчасно народжених дітей. Інтенсивна динаміка зниження рівнів 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину на 3-5 добу життя корелює зі зниженою тривалістю респіраторної підтримки у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом до встановлення самостійного дихання.

Вперше встановлено високий прямий кореляційний зв'язок між рівнем 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі передчасно народжених дітей, рівнем середнього тиску у легеневій артерії та показниками комплексної рентгенологічної оцінки ступеня персистоючої легеневої гіпертензії: індексом Мура, індексом Шведеля, кардіоторакальним індексом, що дозволяє включити вищезазначені показники до алгоритму менеджменту легеневої гіпертензії.

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-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі розроблено алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії.

Практичне значення очікуваних результатів. В рамках даного

дослідження було розроблено алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей на підставі комплексної оцінки тяжкості легеневої гіпертензії, що складається з обліку рівнів і динаміки показника оксидантного стресу 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі, аналізу показників променевої діагностики та вибору тактики респіраторної підтримки. Отримані результати мають важливе практичне значення у інтенсивному веденні передчасно народжених дітей з тяжкою перинатальною патологією.

Визначення ступеня оксидантного стресу та рівня середнього тиску у легеневій артерії 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 респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією.

У передчасно народжених дітей в перинатальних центрах додаткове визначення тяжкості оксидантного стресу на підставі рівня 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг персистоючої легеневої гіпертензії 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.

Алгоритм впроваджено в клінічну практику неонатальних відділень КНП «МПЦ» Харківської міської ради, м. Харків, КНП Харківської обласної ради «ОДКЛ №1», м. Харків, «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», м. Полтава.

Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в педагогічний процес кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти; кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ, кафедри педіатрії №3 та неонатології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ХНМУ (отримані відповідні акти впровадження).

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто визначено науковий напрямок дослідження, самостійно сформовано мету та завдання дослідження, проведено клінічні спостереження за хворими, обрано обсяг лабораторного, променевого дослідження. Здобувачем проведено аналіз результатів клініко-лабораторних досліджень, статистичну обробку отриманих результатів, узагальнено результати дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації, здійснено написання всіх розділів дисертації. Підготовлено до друку наукові праці, впроваджено отримані результати в діяльність лікувальних закладів. Створено та науково обґрунтовано алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей.

Апробація результатів дисертаційної роботи. Основні положення та результати дисертаційної роботи представлено та обговорено на міжнародному, національному та регіональному рівнях: II Полтавські перинатальні читання: Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи (м. Полтава, 27-28 листопада 2020), XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання) (м. Київ, 15-17 вересня 2021), I науково-практична конференція з міжнародною участю: Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти (м. Львів 19-20 жовтня 2021), III Полтавські перинатальні читання: нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах реорганізації перинатальної служби (м. Полтава 26-27 листопада 2021), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю: Педіатричні здобутки сьогодення (м. Харків, 13-14 січня 2022), Науково-практична конференція з міжнародною участю пам'яті В.Г. Майданника ІПП-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії (м. Київ, 03-04 березня 2022), IV Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Здоров'я жінки та дитини: нові виклики сьогодення та можливості» (м. Полтава 18-19 листопада 2022), Науково-практична конференція з міжнародною участю пам'яті

В.Г. Майданника ІПП-2023: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії (м. Київ, 19-20 квітня 2023).

Публікації за темою дисертації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць, з них 1 – статей у наукових фахових виданнях України відповідно до переліку наукових фахових видань України, 4 – статті у періодичних наукових виданнях, що індексуються в наукометричній базі SCOPUS, з наукового напрямку, за яким підготовлено дисертацію.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 154 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (226 літературних джерел, з них латиницею – 213, кирилицею - 13), 3 додатків. Робота містить 25 таблиць та 30 рисунків.

РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ МЕНЕДЖМЕНТУ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні уявлення про патогенез та роль персистуючої легеневої гіпертензії в перинатальній патології у передчасно народжених дітей

В умовах впровадження новітніх перинатальних технологій суттєво удосконалились інтенсивна терапія, виходжування, та подальше спостереження за розвитком передчасно народжених дітей [24]. Але недоношеність та асоційовані з нею патологічні стани, все ще залишається провідною причиною значної захворюваності та смертності, а також фундаментом подальшої інвалідності серед дитячого населення країн світу [25, 26, 27]. Одним з тяжких станів, що виникає в перинатальному періоді та асоціюється з підвищеною захворюваністю та смертністю, є персистуюча легенева гіпертензія [28-30].

Синдром персистуючої легеневої гіпертензії новонароджених був вперше описаний W.Gersony у 1969 р. як синдром «стійкого фетального кровообігу». Сьогодні під терміном персистуючої легеневої гіпертензії новонароджених розуміють легеневу гіпертензію, що ускладнює перебіг інших захворювань неонатального періоду [31, 32].

Згідно з визначенням оновленого у 2019 році експертного консенсусу Європейської педіатричної мережі легневих судинних захворювань, легенева гіпертензія (ЛГ) – захворювання, що характеризується підвищенням середнього тиску у легеневій артерії більше 20 мм рт.ст. та індексі резистентності легневих судин ≥ 3 одиниць Вуда для визначення прекапілярної ЛГ, у дітей, старших 2–3 місячного віку, виміряного на висоті, що дорівнює рівню моря. Для доношених дітей молодше 3 місячного віку та для недоношених немовлят специфічного визначення ЛГ не розроблено. Це пов'язано з тим, що внутрішньоутробно тиск в легеневій артерії (ЛА) еквівалентний системному та протягом перших 3 місяців знижується, досягнувши показникам дорослої людини. Тому пороговий рівень тиску в ЛА у даної групи пацієнтів визначається дещо довільно. Навіть незначно

підвищені значення mPAP (20–24 мм рт.ст., прогностичний поріг 17 мм рт.ст.) нещодавно виявились прогнозами поганої виживаності у дорослих з ЛГ. При пізній діагностиці ЛГ значно підвищується рівень інвалідизації та смертності дітей віком до 2-х років [1, 33, 34].

Показники поширеності ПЛГ у світі коливаються, що пов'язано з діагностикою цієї патології. Наприклад, країни Північної Америки визначають в середньому 1,9 випадків на 1000 новонароджених. Країни Південної Америки – 2 випадки на 1000 новонароджених; середньоєвропейський показник складає 0,4–0,68 випадків на 1000 немовлят, народжених живими. Країни Азії мають варіативний показник: 1,2 – 4,6 випадків на 1000 новонароджених. В Африці поширеність складає 1,1 випадок на 1000 новонароджених. Найвищий показник визначається в країнах Австралії та Океанії – 7,7 випадків на 1000 новонароджених [35 – 37].

Рівень летальності від ПЛГ за даними різних авторів коливається: найбільша – у країнах Африканського континенту, та складає 18-21% [38], країни Північної Америки надають дані щодо 8% [39], Південної – 11,6%. Європейські показники летальності складають 10%, азіатські – 20,6%. Найменша летальність, за даними літературних джерел, спостерігається у країнах Австралії та Океанії – 2,4% [37, 40].

Легеневу гіпертензію у передчасно народжених дітей асоціюють з наступними етіологічними факторами. Пренатально підвищений ризик розвитку ЛГ мають немовлята, народжені матерями, які страждають на цукровий діабет, бронхіальну астму, ожиріння, артеріальну гіпертензію [4, 41–42]. Материнськими факторами ризику розвитку ПЛГ є також пізній репродуктивний вік та паритет пологів [17, 43, 44], хоріонамніоніт, прееклампсія, плацентарна дисфункція [17, 45, 46]. Кесарів розтин, як спосіб родорозродження, вважається фактором ризику розвитку ПЛГ [41, 47]. Неонатальними чинниками розвитку ПЛГ є: передчасне народження, РДС, перинатальна асфіксія, синдром аспірації меконію, природжена пневмонія, неонатальний сепсис, чоловіча стать, друга дитина з двійні, негроїдна раса, великий чи малий до гестаційного віку [41, 44, 47–49]. Легенева гіпертензія

може також ускладнювати перебіг хронічного захворювання легень – бронхолегеневої дисплазії у недоношених немовлят [50–52].

Також супроводжуються ЛГ вроджені вади серця з ліво-правим шунтуванням крові, коарктація аорти, обструктивна форма тотального аномального дренажу легеневих вен; вроджені кардіоміопатії; вроджені аномалії розвитку у вигляді діафрагмальної грижі, альвеолярно-капілярної дисплазії, мальформації вени Галена [53–55].

До генетично зумовлених варіантів виникнення ЛГ належать ідіопатична та спадкова. Спадкова ЛГ має аутосомно-домінантний тип спадкування та зустрічається з частотою від 1:100 тис. до 1:1 млн населення щорічно. Виникнення стійкої легеневої гіпертензії новонароджених може також бути ідіопатичним, що є діагнозом виключення [1, 56].

Розвитку ЛГ у новонароджених сприяють певні речовини та фармакологічні препарати. Паління та вживання алкоголю під час вагітності збільшує ризик розвитку ПЛГ у новонародженого [4, 57, 58]. Вживання матір'ю селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну – флуоксетину у третьому триместрі вагітності підвищує вірогідність ПЛГ у 4–5 разів [59–61]. Нестероїдні протизапальні препарати (саліцилати та інгібітори циклооксигенази) індукують раннє закриття артеріальної протоки, що у свою чергу викликає ЛГ у новонародженого [17, 62–65]. Фактором ризику розвитку ЛГ є проведення загальної анестезії у матері [66]. Літературні данні свідчать про виникнення ПЛГ у новонародженого через вживання матір'ю кокаїну, амфетаміну та метамфетаміну [67, 68].

Патогенетично розрізняють три механізми формування підвищеної резистентності легеневих судин: 1) аномальне звуження при нормальній анатомічній структурі 2) чрезмірний розвиток гладкої мускулатури судин при нормальній паренхімі легенів 3) недостатня васкуляризація легенів [69].

У першому випадку анатомічна структура судин малого кола кровообігу є нормальною, однак їх резистентність після народження дитини залишається

підвищеною внаслідок РДС, синдрому аспірації меконію та інших аспіраційних синдромів, природженої бактеріальної пневмонії та сепсису [66, 70, 71].

У випадку порушеного розвитку легеневих судин їх анатомічна будова є аномальною, але паренхіма легень зберігається нормальною. Спостерігається гіпертрофія м'язового шару судин із поширенням на ділянки інтраацинарних альвеол, де в нормі м'язова тканина відсутня. Гіпертрофована м'язова оболонка зменшує судинний просвіт, що підвищує резистентність [5, 72]. Найпоширенішою причиною порушеного розвитку судин малого кола кровообігу є тривала внутрішньоутробна гіпоксія, внутрішньоутробної аспірації меконію, закриття артеріальної протоки, а також діафрагмальної грижі та різних форм природженої легеневої гіпоплазії [64, 70].

РДС – гостре захворювання легень, яке виникає переважно в передчасно народжених немовлят внаслідок дефіциту легеневого сурфактанту і незрілості дихальної системи, та супроводжується дифузним альвеолярним ураженням ендотелію легеневих капілярів [73–75]. РДС спричиняє помітне збільшення внутрішньолегеневого шунтування, що призводить до важкої гіпоксемії з подальшим розвитком ПЛГ [76, 77].

БЛД, хронічне захворювання легень, залишається ускладненням передчасних пологів, асоційованим з дуже ранніми порушеннями нормального розвитку легень [78–80]. За міжнародним консенсусом, БЛД діагностується, коли немовля отримує додатковий кисень більше 28 днів на 36 тижні постконцептуального віку (ПКВ), і класифікується за ступенем тяжкості стану як легкий, середній або важкий [81]. Однак хронічне захворювання легень, що розвивається з часом, міцно асоціюється із захворюваннями легеневих судин, починається вже в пренатальному періоді і перетікає в дитячий та юнацький вік [79, 81, 82]. Крім того, важкі захворювання легень, пов'язані з передчасними пологами, можуть призвести до ранньої смертності до розвитку БЛД на 36 тижні ПКВ [79, 83]. БЛД є частиною всеохоплюючого стану, що називається хронічною легеневою недостатністю недоношених [84]. Незважаючи на вдосконалення

надання перинатальної допомоги, поширеність БЛД у екстремально недоношених дітей на сьогоднішній день зростає до 40% [85]. Кожна шоста дитина з екстремально низькою масою тіла має симптоми ПЛГ, яка ускладнює БЛД під час знаходження у стаціонарі [86, 87]. Майже половина дітей з БЛД помирають упродовж 2-х років від моменту встановлення діагнозу ЛГ [79, 80, 88].

Механізми розвитку ЛГ при БЛД наступні:

1. Аномальне легеневе судинне русло – легеневе судинне русло у дітей з ЛГ, асоційованої з БЛД, характеризується зменшенням розмірів, порушенням архітекτονіки, підвищенням тонуусу та реактивності судин
2. Токсичність кисню та баротравма можуть впливати на розвиток альвеолярного дерева, зменшуючи кількість альвеол та внутрішньоацинарних артерій. Як наслідок, відбувається порушення продукції оксиду азоту та фактору росту ендотелію судин, а також підвищення експресії ендогліну
3. Альвеолярна гіпоксія – транзиторна та хронічна альвеолярна гіпоксія та ацидоз викликають вазоконстрикцію, структурні зміни в уражених легневих артеріях, включаючи пошкодження ендотеліальних клітин, проліферацію інтими, гіпертрофію м'язового шару
4. Серцева дисфункція – діастолічна дисфункція лівого шлуночка, яка розвивається на фоні хронічної системної гіпертензії [89, 90].

У 1988 році Saugstad O.D. вперше висунув гіпотезу, що хвороби неонатального періоду за етіологією та патогенезом належать до когорти так У 1988 році Saugstad O.D. вперше висунув гіпотезу, що хвороби неонатального періоду за етіологією та патогенезом належать до когорти «киснево-радикальних хвороб» [91, 92]. Ця гіпотеза знайшла підтвердження у подальших дослідженнях [93-96]. Steinhorn R.H. та співавтори (2020) оцінили оксидантний стрес як причину персистуючої легеневої гіпертензії у новонароджених [97]. Зростаючий обсяг досліджень показав, що оксидантний стрес невід'ємно пов'язаний з розвитком ПЛГ [97, 98]. Експериментальні дослідження показали, що маркери окисного пошкодження тканин присутні в різних генетичних та хімічних моделях ПЛГ [6, 19, 20, 99].

У екстремально недоношених новонароджених легенева адаптація порушена у зв'язку з низьким морфологічними, функціональними та біохімічними показниками легень. Оксидантний стрес при низькому антиоксидантному захисті сприяє експресії цитокінів та ініціації запалення, що призводить до пошкодження епітелію дихальних шляхів та дезактивації сурфактанту. Порушення альвеолярного та судинного розвитку легень, запалення та окислювальне пошкодження – патогенетична основа розвитку ЛГ та супутньої БЛД [10, 100, 101].

Життя плода проходить у відносно гіпоксичному середовищі, що необхідно для нормального внутрішньоутробного розвитку [102–104]. Антиоксидантна система плода активується в останньому триместрі на фоні активного проникнення через плаценту неензимних антиоксидантів. Підготовка плода до переходу з внутрішньоутробної гіпоксичної до позаутробного гіпероксичного середовища супроводжується утворенням каскаду прооксидантів [10, 47, 105]. Дефіцит антиоксидантів у передчасно народжених дітей обумовлений недостатньою ендогенною продукцією та припиненням надходженням їх від матері через плаценту. Результати проведених досліджень показали дисбаланс між окислювальними та антиоксидантними системами у передчасно народжених дітей протягом перших 72 годин життя [10, 106]. За звичайних обставин перехід плода до позаутробного життя спричиняє фізіологічний ОС [21, 105, 107].

Недоношені діти часто потребують додаткового кисню для подолання гіпоксії, спричиненою дихальними розладами. Поєднання гіпероксії, яка підсилює генерацію активних форм кисню (АФК), та незрілої системи антиоксидантного захисту викликає ОС, запалення, апоптоз та аутофагію [77], збільшуючи тим самим смертність та захворюваність [21, 108]. Асфіксія при народженні характеризується циклами гіпоксія-реоксигенація, що послідовно чергуються [109]. Експериментальні дослідження на моделях тварин та клінічні дослідження розкрили патофізіологічні механізми, що виникають під час циклу гіпоксія – реоксигенація. Під час гіпоксії відбувається накопичення похідних пурину, а під час реоксигенації – генералізована активація оксидаз, особливо ксантинооксидази,

що призводить до утворення спалаху АФК, а це, в свою чергу, сприяє пошкодженню тканин [110–114].

Біомаркери, що використовуються для оцінки рівня оксидантного стресу, є побічними продуктами окислювального ураження білків, ліпідів та нуклеотидів, і їх можна вимірювати в різних рідинах, таких як кров, сеча, спинномозкова рідина, навколоплідних водах. 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин належить до біомаркерів пошкодження нуклеотидів, який найкраще визначається в сечі та є найбільш чутливим до оксидантного стресу у передчасно народжених дітей [21, 115–118].

Особливістю оксидантного стресу при персистуючій легеневій гіпертензії у передчасно народжених дітей є те, що АФК генерується як внаслідок використання високих концентрацій кисню при штучній вентиляції легенів, так і за рахунок їх продукування клітинами, що беруть участь у процесі запалення [41].

ПЛГ є гендер-асоційованим синдромом з поганим прогнозом щодо виживаності серед хлопчиків [119, 120]. Це пов'язано з низькою активністю антиоксидантних ензимів та більш враженою реалізацією прозапального шляху розвитку ПЛГ серед хлопчиків [56].

1.2. Проблеми та резерви ведення передчасно народжених дітей з хворобами оксидантного стресу

Оскільки етіопатогенез ПЛГ багатогранний, для її точної діагностики потрібний послідовний, методичний та всебічний діагностичний підхід [121–123]. В Україні діагностика ЛГ у дітей регламентується Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги №614 від 21.06.2016 р. «Легенева гіпертензія у дітей», де для кожного з рівнів надання допомоги визначений об'єм діагностичних втручань [124].

Персистуюча легенева гіпертензія у передчасно народжених дітей має не лише неспецифічну клінічну картину, що викликає труднощі у її своєчасній діагностиці, але й багато невирішених питань щодо лабораторної та

інструментальної діагностики; питань про ультразвуковий скринінг цієї патології серед передчасно народжених дітей [125, 126]. Клінічні ознаки ЛГ найчастіше з'являються в перші 12 годин після народження, але є неспецифічними. У дітей виявляють значний ціаноз або тахіпноє, хоча спочатку симптоми дихальних розладів можуть бути мінімальними. Значна гіпоксемія є провідною і може бути єдиною ознакою цього ускладнення у новонароджених, незважаючи на ШВЛ та дотацію кисню. Водночас гіпоксемія характеризується лабільністю, а її тяжкість може не відповідати характеру рентгенологічних змін [28, 127].

Під час об'єктивного дослідження перш за все привертає увагу ціаноз і тахіпноє внаслідок нестійкої оксигенації організму дитини. Вияв інших ознак дихальних розладів залежить від наявності певного ураження легень або іншої патології. Інколи відмічається підсилення верхівкового поштовху; аускультативно – розщеплення або акцент II тону над легеневою артерією; у разі значної трикуспідальної регургітації – дуєчий шум у II-IV міжребер'ях ліворуч від грудини [3, 28, 128]. Газовий склад крові виявляє гіпоксемію з нормо- та гіперкапнією. Пульсоксиметрія, що має важливе діагностичне значення, визначає відмінність показників сатурації (SpO_2) отриманій на пре- і постдуктальній ділянках [129, 130]. Однак, у разі шунтування крові переважно на рівні передсердь або за умов передчасного закриття артеріальної протоки, зазначеного градієнта SpO_2 не буде. Дітей, в яких не вдається навіть тимчасово підвищити оксигенацію з використанням гіпероксії та гіпервентиляції (гіпероксично-гіпервентиляційний тест), треба прицільно обстежувати, щоб виключити «синю» ваду серця [128].

Гіпероксично-гіпервентиляційний тест дозволяє диференціювати центральний ціаноз, спричинений стійкою легеневою гіпертензією новонароджених і природженими аномаліями серця, які характеризуються шунтуванням крові справа наліво. Якщо парціальний тиск кисню (PaO_2) < 50 мм рт.ст., $SpO_2 < 90\%$, за умови використання 100% кисню, а гіпервентиляція (100-150 вентиляцій за 1 хвилину) 100% киснем підвищує цей показник за межу 100 мм рт.ст. ($SpO_2 > 94\%$), це майже завжди підтверджує діагноз стійкої легеневої

гіпертензії новонароджених. Цей тест можна обережно застосовувати лише у разі крайньої потреби, за відсутності можливості виконати ехокардіографію (ЕхоКГ). Тривалість тесту треба обмежити до 5 хв, оскільки поліпшення оксигенації крові може спричинити закриття артеріальної протоки у новонароджених із залежними від її функціонування вадами серця [13, 36, 131].

На VI Всесвітньому симпозіумі з легеневої гіпертензії, який відбувся у лютому 2018 року в Ніці, був прийнятий універсальний алгоритм лабораторної та інструментальної діагностики легеневої гіпертензії. ЕхоКГ була визнана найкращим неінвазивним методом діагностики легеневої гіпертензії [132, 133]. Як методи інструментальної діагностики також застосовують електрокардіографію (ЕКГ), рентгенографію, магнітно-резонансну томографію (МРТ), комп'ютерну томографію (КТ) [134], а «золотим стандартом» вважається катетеризація правих відділів серця [105, 135–137].

Як один із методів лабораторної діагностики запропоновано визначення сироваткового натрійуретичного пептиду типу В (BNP) та N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP) [138, 139]. BNP – полімерний нейрогормон, який складається з 32 амінокислот, синтезується в міокарді шлуночків та виділяється в кровотік у відповідь на дилатацію шлуночків серця та підвищене навантаження тиском. Дані щодо діагностичної та прогностичної інформативності рівня натрійуретичного пептиду в крові передчасно народжених, доношених новонароджених та дітей раннього віку є обмеженими [138, 140, 141].

Ще одним перспективним біохімічним предиктором розвитку ПЛГ є вазопресин-тип 2-рецептор (V_2R). Ding H. Та співавтори (2020) провели дослідження на щурах, та виявили, що рівні експресії V_2R у новонароджених щурів, викликаних впливом гіпоксії на матір, підтримувалися до значно підвищених рівнях порівняно з дитинчатами, матір яких не зазнала гіпоксії. V_2R може бути корисним маркером для діагностики та прогнозу ЛГ, а також для розвитку правосерцевої недостатності у плодів, які страждають від гіпоксії під час вагітності [142].

Електрокардіографічне дослідження є скринінговим, але не є вирішальним діагностичним критерієм ПЛГ. За допомогою ЕКГ можна запідозрити наявність ПЛГ у дитини. На ЕКГ можна визначити: відхилення електричної осі серця вправо більше $+140^{\circ}$; ознаки перенавантаження правого передсердя та шлуночка, ознаки ішемічних змін міокарда, негативний зубець Т в грудних відведеннях, транзиторну блокаду правої ніжки пучка Гіса. Наявність змін на ЕКГ асоційована з поганим прогнозом подальшої виживаності. Також слід зазначити, що відсутність змін на ЕКГ не виключає наявності ПЛГ [143, 144].

Важливе значення в діагностиці ПЛГ має рентгенографія органів грудної клітини, яка дозволяє діагностувати захворювання, при яких виникає легенева гіпертензія, наприклад, РДС, пневмонію, синдром аспірації меконію, БЛД, запідозрити вроджену ваду серця. Також за допомогою рентгенографії ОГК можна виявити ознаки ПЛГ та навіть опосередковано припустити ступіть її тяжкості [145]. На рентгенографії ОГК можна побачити збільшення розмірів правого передсердя та шлуночка серця, яке корелює зі збільшенням тиску у легеневій артерії. Кардіоторакальний індекс (КТІ), який визначається як відношення максимального поперечного діаметра серця до максимального внутрішнього діаметра грудної порожнини, використовується для оцінки кардіомегалії. Також нижче дуги аорти можна візуалізувати виступаючий ствол головної легеневої артерії, що часто зустрічається у пацієнтів з легеневою гіпертензією. Підвищений тиск у легеневій артерії також асоціюється зі збільшенням у розмірах правої та лівої легеневих артерій [105, 146].

В оцінці тяжкості ЛГ в рентгенологічній практиці застосовуються індекси Мура та Шведеля. Індекс Мура – це відношення (у %) ширини стовбура ЛА до половини внутрішнього діаметра грудної клітини. Індекс Шведеля – величина діаметра низхідної гілки правої легеневої артерії в її проксимальному відділі, котра вимірюється від зовнішньої стінки проміжного бронха до зовнішнього контуру легеневої артерії [147].

Більш комплексна оцінка правого шлуночка та легеневої судинної системи можлива за допомогою МРТ та КТ [134]. МРТ та КТ залишаються

дискутабельними методиками, що потребують подальших досліджень для з'ясування користі від їхнього рутинного використання для діагностики та прогнозування наслідків ЛГ у передчасно народжених дітей. Також їх використання обмежене тим, що для проведення цих маніпуляцій немовлята потребують перевезення до спеціалізованих центрів [146, 148].

Катетеризація серця є «золотим стандартом» для діагностики легеневої гіпертензії у новонароджених та дітей [134, 137, 149, 150]. Це спеціалізоване дослідження, яке вимагає використання анестезії, та є недоступним у більшості лікарень. У немовлят, які перенесли катетеризацію серця, смертність становить 3,3%, а у передчасно народжених – 4,95%. Тому проведення цієї діагностичної маніпуляції дискутується та рекомендується до проведення лише у вкрай необхідних випадках, коли користь від отриманих результатів буде перевищувати потенційний ризик [66, 113, 135].

На VI симпозіумі з ЛГ ДопплерЕхоКГ була визнана найкращим неінвазивним методом діагностики ЛГ [126, 132, 133, 151]. Він є найбільш доступним для оцінки функції серця [113, 152]. Цей метод дослідження дозволяє неінвазивно в реальному часі визначити напрямок шунтування крові крізь фетальні комунікації, визначити наявність трикуспідальної регургітації (ТР) для встановлення ступеня тяжкості ЛГ; оцінити функцію шлуночків серця. Крім того, незважаючи на оператор-залежність методу, доведено зіставлення результатів ЕхоКГ з даними, що отримані під час катетеризації серця [151–153].

Наразі у світі є невирішеним питанням щодо прийняття єдиного консенсусу по строках проведення скринінгового ЕхоКГ дослідження на предмет наявності ЛГ у популяції передчасно народжених дітей, а також немає стандартизації параметрів для цього дослідження [34, 86, 149].

Спеціалісти Британського співтовариства з ехокардіографії рекомендують підтримувати кардіологів та спеціалістів з ЕхоКГ досліджень у розробці локальних протоколів та програм якості діагностики ПЛГ у передчасно народжених дітей; підвищувати якість досліджень шляхом систематичного підходу до діагностики

ПЛГ у кожному конкретному випадку; порівнювати серії проведених ехокардіограм [153].

Незважаючи на останні досягнення, лікування ПЛГ у новонароджених залишається викликом для лікарів. Особливості неонатального періоду, включаючи інший метаболізм ліків, ріст та розвиток, ускладнюють екстраполяцію висновків з даних дорослих на дітей. Методи лікування ПЛГ недостатньо вивчено у дітей. Залишаються питання щодо потенційної токсичності медикаментозного лікування, оптимальних режимів дозування та відповідної терапевтичної мети для дітей [64, 154, 155].

Лікування ПЛГ передбачає комплексний та мультидисциплінарний підхід. Йому передують профілактика РДС із застосуванням антенатальних кортикостероїдів [156]. Метою загальноприйнятого менеджменту ПЛГ є покращення оксигенації шляхом оптимізації кардіореспіраторної підтримки дитини та кислотно- лужного стану [155, 157].

Терапія ПЛГ містить в собі такі компоненти:

1. Загальний догляд, моніторинг стану дитини. N. Ustun та співавтори (2021) рекомендують додатково моніторувати функцію нирок у хлопчиків [158].
2. Респіраторну терапію: кисневу терапію, штучну вентиляцію легень, введення екзогенного сурфактанту
3. Інотропну терапію, підтримку об'єму циркулюючої крові
4. Використання легеневих вазодилататорів [80, 159].

Загальні заходи. Немовлята з ПЛГ повинні перебувати у термонейтральному середовищі, що дозволяє максимально зменшити споживання кисню. Важливо активно лікувати основне захворювання відповідно до показань, використовувати належні стратегію та режим ШВЛ, підтримувати адекватний артеріальний тиск і вміст гемоглобіну в крові. Також потрібно скоригувати такі стани як гіпоглікемія та гіпокальціємія. Потребують обмеження стресорні впливи: біль, яскраве світло, гучні звуки [159-161].

Немовлята з ЛГ, яка виникла в поєднанні з БЛД, мають високу потребу в калорійності харчування, що повинно також враховуватись – до 160 ккал\кг [136,

162]. В літературі описані дослідження вазодилатаційного ефекту ейкозапентаєнової кислоти на легеневе судинне русло та запропоновано додавати жирову емульсію, отриману з риб'ячого жиру, у парентеральне харчування при виходжуванні передчасно народжених дітей з РДС та асфіксією [163-165].

Киснева підтримка. Кисень – легеневий вазодилататор та приймає участь у переході з фетального до неонатального періоду. Неможливість досягнути адекватної вазодилатації після народження призводить до розвитку ПЛГ. Киснева підтримка є опорою у менеджменті ПЛГ [166, 167]. Метою кисневої підтримки при лікуванні ПЛГ є усунення резистентності легневих судин та дачі адекватної кількості кисню до тканин без викликання кисневої токсичності [166, 168]. Гіпероксія у ранньому неонатальному періоді пов'язана з більш високою частотою виникнення гіпоксично-ішемічних уражень у дітей [169]. Залишається дискусійним питання про оптимальний моніторинг та цільову сатурацію у пацієнтів з ПЛГ [166, 170].

Дихальна підтримка. Респіраторна терапія – основний, але один із найскладніших методів лікування, особливо у передчасно народжених дітей, адже спектр вентилятор-індукованих та вентилятор-асоційованих ушкоджень легень саме в цій когорті пацієнтів досить широкий. Метою ШВЛ є досягнення оптимального об'єму легень та підтримка їхньої нормальної функціональної залишкової ємності при зведенні до мінімуму ризику їх ушкодження [171–173].

Найбільш прагматичний підхід, який найчастіше застосовують на практиці, полягає в тому, щоб за допомогою ШВЛ досягти прийнятного газового складу крові, уникаючи водночас ацидозу, гіпер- та гіпокапнії. Оскільки гіперкапнія та ацидоз підвищують легеневий судинний опір, перш за все в тактиці респіраторної терапії слід проводити нормовентиляцію. Гіпервентиляція пов'язана з ушкодженням легень, гіпоперфузією мозку і найгіршим клінічним результатом. Потрібно відрегулювати параметри ШВЛ так, щоб досягнути висоти стояння купола діафрагми до 9 ребра під контролем рентгенографії ОГК [121, 159, 174]. Незважаючи на відсутність надійної доказової бази, використання синхронізованої

механічної вентиляції стало стандартом у відділеннях інтенсивної терапії передчасно народжених дітей у світі, але немає чіткого консенсусу щодо оптимального способу синхронізації. Синхронізація апаратних вдихів зі спонтанними спробами немовляти дозволяє мінімізувати седацію та максимально використати спонтанні зусилля пацієнта. Хоча дозволяти пацієнту спонтанно дихати під час механічної вентиляції має очевидні переваги, це робить менеджмент ШВЛ більш складним для клініциста [175–177].

Основні режими ШВЛ, які застосовуються у вентиляції передчасно народжених дітей: синхронізована перемежаюча примусова вентиляція (synchronized intermittent mandatory ventilation – SIMV), допоміжна контрольована вентиляція (assist control – AC), вентиляція з підтримкою тиском (pressure support ventilation – PSV), вентиляція з цільовим об'ємом (volume-targeted ventilation – VTV) [174–178].

Літературні джерела рекомендують максимально застосовувати неінвазивну ШВЛ, щоб уникнути пошкодження незрілих легень. Неінвазивна ШВЛ у передчасно народжених дітей є новітньою тенденцією як основний режим ранньої вентиляційної підтримки. На сьогодні існує п'ять основних методів нШВЛ: назальний CPAP, назальна перемежаюча вентиляція з позитивним тиском (NIPPV, НППВ), дворівневий постійний позитивний тиск у дихальних шляхах (BiPAP), назальна ВЧО (NHFV), нагріті, зволожені високопотоківі назальні канюлі (NHFNC, НЗВНК) [179–185].

У новонароджених з РДС, які потребують високого пікового тиску на вдиху (PIP) або середнього тиску в дихальних шляхах > 15 см H_2O , для зменшення ризику баротравми використовують високочастотну ШВЛ. Метою ВЧО є оптимізація розширення легень та уникнення надмірного розтягнення [186–188].

Стратегія «відкритих легень» та її важливість. Концепція «відкритих легень» забезпечує рівномірний розподіл дихального об'єму, є фундаментальним компонентом будь-якої стратегії вентиляції легенів, що їх захищає, а адекватний позитивний тиск наприкінці видиху (ПДКВ, РЕЕР) широко визнаний засобом для

пом'якшення пошкоджених легенів [188–190]. На жаль, побоювання використання адекватного РЕЕР, так звана «РЕЕР-фобія», залишається поширеним явищем серед багатьох практикуючих лікарів, і РЕЕР на практиці рідко збільшується вище 5-6 см H₂O. З цієї причини режим вентиляції часто змінюється на ВЧО ШВЛ, де розкриття легенів досягається шляхом підвищення середнього тиску в дихальних шляхах, і це залишається прийнятним для багатьох клініцистів [191, 192].

Одним з компонентів терапії ПЛГ є застосування селективних вазодилаторів [193, 194]. До препаратів першої лінії належить оксид азоту (NO). Селективна легенева вазодилатація за допомогою інгаляційного оксиду азоту є сучасним стандартом лікування легеневої гіпертензії у новонароджених [170, 195], який поки що недоступний в Україні. Також до препаратів першої лінії належить алпростадил, мілрінон, левосимедан. Але дані щодо застосування цих препаратів серед когорти передчасно народжених дітей є обмеженими; також є дані щодо поганої відповіді на лікування інгаляційним NO [193–197]. До препаратів другої лінії відноситься силденафіл, але також тривають дискусії щодо його оптимального дозування у передчасно народжених дітей [198–199]. До вазодилаторів третьої лінії відноситься бозетан, який не зареєстрований в Україні, магнію сульфат, який є неселективним вазодилатором, та аденозин [190, 200–202].

Ще одним методом лікування персистуючої легеневої гіпертензії є екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО), є рятівною процедурою для новонароджених у критичному стані, які страждають від захворювань, що спричиняють тяжку серцеву та /або дихальну недостатність і не піддаються максимальному традиційному лікуванню [203, 204].

ЕКМО – «золотий стандарт» у лікуванні ПЛГ. Але ЕКМО є інвазивною, високотехнологічною, дорогою процедурою, яку можливо виконати в кардіохірургічних клініках або спеціалізованих центрах діагностики та лікування легеневої гіпертензії, та яка пов'язана з численними ризиками та ускладненнями [198, 205, 206].

На підставі вищевикладеного можливо стверджувати, що на сьогоднішній день, незважаючи на сучасні наукові досягнення, менеджмент персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей залишається актуальною проблемою неонатології. На тлі відсутності специфічності клінічної картини захворювання, недостатньої точності лабораторних методів дослідження, відсутності стандартизації параметрів інструментальних методів дослідження і терапевтичних стратегій очевидно є потреба у впровадженні альтернативних швидких, моніторингових, комерційно доступних маркерів визначення середнього тиску у легеневій артерії, на які можна орієнтуватися при менеджменті ПЛГ у передчасно народжених дітей. Сучасний менеджмент ПЛГ дозволить удосконалити терапевтичні стратегії та знизити рівень летальності від даної патології. Згідно з науковими дослідженнями останніх років перспективним напрямком в удосконаленні менеджменту ПЛГ є визначення 8-OHdG у сечі передчасно народжених дітей. Доцільно проведення подальших масштабних досліджень, спрямованих на визначення референтних значень 8-OHdG з урахуванням гестаційного віку з метою розширення комплексної діагностичної панелі ПЛГ.

Дані розділу 1 висвітлено у наступних публікаціях:

1. Клименко ТМ, Карапетян ОЮ, Кононович МІ. 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

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконувалась на кафедрі неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти впродовж 2020 – 2023 рр. Для реалізації програми дослідження здійснено співробітництво з відділенням інтенсивної терапії передчасно народжених дітей (завідувачка – Калуцька Олена Миколаївна, лікар вищої категорії з неонатології) КНП «Міський перинатальний центр», м Харків, що є клінічною базою кафедри; клінічною та біохімічною лабораторією КНП «Міський перинатальний центр», м. Харків (завідувачка – Полторацька Інна Вікторівна, лікар-лаборант вищої категорії з клінічної лабораторної діагностики).

У роботі дотримані етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) та рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р). Наявні позитивний висновок комісії з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 5 від 18.12.2020 р). Батьки пацієнтів були проінформовані про методи та об'єм дослідження. Для проведення дослідження було розроблено програму та робочий план.

2.1. Дизайн дослідження

Дизайн роботи розроблено відповідно до поставленої мети та завдань дослідження з використанням систематизованого підходу.

Перший етап включав аналіз сучасної науково-медичної літератури, патентно-інформаційний пошук, системний огляд та аналіз електронних баз даних щодо вивчення сучасного уявлення про персистуючу легеневу гіпертензію у передчасно народжених дітей, частоту виникнення, її значення у структурі захворювань раннього неонатального періоду, патогенезу, проблемних питань

менеджменту. Пріоритет надавався дослідженню патогенетичного взаємозв'язку між ступенем оксидантного стресу та вираженістю ПЛГ. Був проведений огляд найсучасніших міжнародних мультицентрових, рандомізованих клінічних досліджень, присвячених визначенню рівня 8-OHdG як біомаркера ОС у передчасно народжених дітей.

На другому етапі визначено мету та завдання, об'єкт та предмет дослідження, обрано методи та обсяг обстеження.

Третій етап роботи передбачав ЕхоКГ та радіологічний моніторинг легеневої гіпертензії, визначення рівня 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей. Враховуючи відсутність на сьогоднішній день чітких референтних значень 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей, завданням четвертого етапу було проведення кореляційного аналізу між рівнем середнього тиску у легеневій артерії та 8-OHdG у дітей по групах та зіставлення отриманих даних з тривалістю та видами респіраторної підтримки.

П'ятий та шостий етапи передбачали оцінку діагностичної та прогностичної значущості динаміки 8-OHdG у передчасно народжених дітей.

Результати проведених етапів стали основою для резюмуючої стадії дослідження – розробки та подальшої апробації диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією.

2.2. Клініко-анамнестичні методи дослідження та характеристика обстежених хворих

Відповідно до мети та завдань роботи були проведені систематизовані спостереження над 100 недоношеними новонародженими на базі відділення інтенсивної терапії передчасно народжених дітей КНП «МПЦ» Харківської міської ради у терміні гестації 26 – 34 тижнів. Першу групу склали 50 передчасно народжених дітей з РДС. Другу групу склали 50 передчасно народжених дітей з РДС у поєднанні з перинатальною асфіксією. Серед дітей I групи було 26 хлопчиків і 24 дівчинки, в II групі – 25 хлопчиків і 25 дівчаток. Критерії включення в

дослідження: наявність персистоючої легеневої гіпертензії; гестаційний вік 26 – 34 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 приймати 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.

Діагноз РДС II-III ступеня у передчасно народжених дітей встановлювався на підставі ознак згідно з Уніфікованим клінічним протоколом вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес синдром у передчасно народжених дітей» затвердженого наказом МОЗ України від 05.05.2021 р. №873 [73]. Згідно з положеннями протоколу, такими ознаками були: поява клінічних симптомів дихальних розладів (ДР) в перші 6 годин життя; потреба призначати додатковий кисень, щоб підтримати рівень насичення гемоглобіну киснем (SpO_2) > 90% або PaO_2 > 50 мм рт. ст. (> 6,6 кПа); рентгенографічні дані: розтягнення проксимальних бронхів на тлі зниженої прозорості легневих полів (видимі повітряні контури бронхіального дерева («бронхограма») виходять за межі тіні серця (2 – 3 стадії); нечіткі або відсутні границі серця (3 – 4 стадії); зменшення дихального об'єму (2 – 4 стадії); «білі» легені (4 стадія).

Наявність та тяжкість дихальних розладів оцінювали за шкалою Silverman-Anderson (1956), представленою в додатку 2 до Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей» [73]. Згідно з шкалою Silverman-Anderson (1956), ДР поділяли по тяжкості наступним чином: легкі – сумарна оцінка 1-3 бали, помірні – сумарна оцінка 4-6 балів, тяжкі – сумарна оцінка > 7 балів та оцінювали в динаміці.

Оцінка наявності та ступеня тяжкості перенесеної асфіксії при народженні

проводилась з урахуванням клінічних діагностичних критеріїв та з урахуванням показників газового складу крові, згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» від 28.03.2014 № 225 [207]. Згідно з додатком 8 до вищезазначеного наказу, використовували наступні діагностичні критерії важкої асфіксії при народженні (P21.0):

- Оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар < 4 балів упродовж перших 5 хв. життя;
- Метаболічний або змішаний ацидоз ($\text{pH} < 7,0$ і (або) дефіцит основ (BE) більше – 12 ммоль/л) у крові з артерії пуповини;
- Наявність клінічних симптомів ураження ЦНС важкого ступеня (стадія 3 гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, які виникли в перші 72 год. життя, у дітей, народжених при терміні гестації ≥ 32 –34 тиж);
- Ознаки порушення функції принаймні ще одного життєво важливого органу або системи – дихальної, серцево-судинної, сечовидільної, травного каналу тощо протягом перших 3 днів життя.

Критеріями встановлення діагнозу помірної (легкої) асфіксії при народженні або асфіксії при народженні середньої важкості (P21.1) згідно додатку 8 до вищезазначеного наказу, були наступні:

- Оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилинах життя менше 7 балів;
- Метаболічний або змішаний ацидоз ($\text{pH} < 7,15$ і (або) дефіцит основ (BE) більше – 12 ммоль/л) у крові з артерії пуповини.

Проаналізовано форми первинної облікової медичної документації №113/о – «Обмінна карта пологового будинку, пологового відділення», де вивчався акушерський анамнез матері: вік, наявність хронічних соматичних захворювань, кількість попередніх вагітностей та пологів, особливості протікання теперішньої вагітності, особливості ведення пологів (самостійні/Кесарів розтин), проведення антенатальної профілактики РДС.

Аспірант приймала участь у веденні передчасно народжених дітей, заповнювала та аналізувала форму 003/о – «Медична карта стаціонарного хворого», де вивчався анамнез та об'єктивна оцінка стану передчасно народженої дитини: гестаційний вік, маса тіла при народженні, відповідність маси тіла гестаційному віку, стать, оцінка за шкалою Апгар на 1 та на 5 хвилині життя, лабораторні показники – кислотно-лужний стан газів крові з артерії пуповини та капілярної крові після народження, результати інструментальних методів дослідження: УЗД та Rō ОГК, сурфактантну терапію, вид та тривалість респіраторної підтримки, ускладнення неонатального періоду, тривалість перебування в стаціонарі. Всім дітям проводився постійний контроль температури тіла, та кардіореспіраторний моніторинг, що включав пульсоксиметрію (SpO_2) та частоту серцевих скорочень за допомогою приліжкового пульсоксиметра Masimo Rad-97 (США).

Дослідження особливостей респіраторної підтримки – тривалості, виду, основних параметрів ШВЛ, а саме: піковий тиск на вдиху (PIP), позитивний тиск наприкінці видиху (PEEP), час вдиху (T_{in}), дихальний об'єм вдиху (V_{ti}/kg) та видиху (V_{te}/kg), середній тиск в дихальних шляхах (MAP), парціальна частка кисню у дихальній суміші (FiO_2), Fr (частота коливань на HFOV, Гц), проводилась за допомогою апарату штучної вентиляції легень Maquet Servo-N (Швеція), технічна можливість якого дозволяє проведення традиційної ШВЛ, високочастотної ШВЛ (HFOV), неінвазивної ШВЛ (нШВЛ), та самостійного дихання за допомогою респіраторної підтримки CPAP.

Отримані дані заносились в розроблену оригінальну карту спостереження та представлені в таблиці 2.2.1.

Новонароджені, що були включені в дослідження, отримували обсяг діагностичних і терапевтичних заходів згідно з діючими наказами МОЗ України: № 614 від 21.06.2016 Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Легенева гіпертензія у дітей» [124], № 225 від 28.03.2014

«Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні [207], № 584 від 29.08.2006 «Протокол медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні» [208], № 873 від 05.05.2021 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей» [73], № 870 від 05.05.2021 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят» [209], № 650 від 18.04.2022 Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Парентеральне харчування недоношених немовлят» [210], № 683 від 21.09.2009 «Про затвердження Протоколу з лікування дітей з ретинопатією новонароджених» [211], №1144 від 09.06.2021 «Про затвердження Порядку проведення скринінгу слуху у дітей» [212]. Ведення персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей здійснювалося за загальноприйнятим алгоритмом згідно з сучасним гайдлайном (Додаток Б, рис. Б 1) [151].

Таблиця 2.2.1

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

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 Апгар, 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**
Пульсоксиметрія, % M±m		

Продовження таблиці 2.2.1

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 , ммHg в 1 добу життя	31,25±2,10*	30,43±4,10*
PO ₂ , ммHg на 3-5 добу життя	38,67±4,04**	30,35±3,18**
PCO ₂ , ммHg в 1 добу життя	52,00±4,75**	80,80±14,76**
PCO ₂ , ммHg 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**
Ю в 1 добу життя, M±m	16,43±2,79*	17,87±2,89*
Ю 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**
Кількість випадків перинтальної асфіксії, n (%)		
Помірна	0 (0%)	38 (76%)
Тяжка	0 (0%)	12 (24%)
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%)

Продовження таблиці 2.2.1

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%)
Аntenатальна 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 ₂ O в 1 добу життя	11,47±0,64*	12,86±0,49*
MAP, см H ₂ O 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

Дані таблиці 2.2.1 свідчать про відсутність достовірної різниці в групах обстежуваних новонароджених за масою тіла, гестаційним віком, оцінкою за шкалою Апгар на 1 хвилині життя; групи мають рівномірний розподіл новонароджених за статтю, що дозволило нам порівнювати групи дітей між собою.

2.3. Методи лабораторних досліджень

Кислотно-лужний стан та газовий склад крові (КЛС) визначали всім дітям з артерії пуповини одразу після народження для визначення наявності перинатальної асфіксії згідно з наказом МОЗ України № 225 від 28.03.2014 року [207]. Подальше визначення КЛС проводилось в капілярній крові, яку набирали в скляні капіляри в кількості 0,1 мл, в першу та на 3-5 добу життя. Дослідження КЛС проводились за допомогою автоматичного газоаналізатора «EasyBloodGas» (Medica, США). Поряд з цим обстеженням новонародженим проводилось обчислення показників газообміну та функцій легень:

1. OI – індекс оксигенації, що найбільш повно відображає ступінь ураження легеневої паренхіми, за формулою:

$$OI = (MAP \times FiO_2 \times 100\%) : PaO_2,$$

де MAP – середній тиск в дихальних шляхах; FiO_2 – фракційна концентрація кисню у газовій суміші; PaO_2 – парціальний тиск кисню в крові.

2. A-aDO₂ – альвеолярно-артеріальний градієнт по кисню, що відображає різницю між напругою кисню в альвеолах та артеріальній крові та тяжкість легеневого захворювання, за формулою:

$$A-aDO_2 = PAO_2 - PaO_2,$$

де $PAO_2 = (pV - p_{H_2O}) \times FiO_2 (\%) : 100 - p_{aCO_2} : DK, p (A-a) O_2,$

де pV – атмосферний тиск (760 мм. рт. ст.); p_{H_2O} – тиск насиченого водяного пару (47 мм при 37° C); FiO_2 – фракційна концентрація кисню у газовій суміші (для атмосферного повітря $FiO_2 = 21\%$); DK – дихальний коефіцієнт, характеризуючий відношення виділеного CO₂ до O₂, що поглинувся (дорівнює 0,8).

Проводилось визначення рівня 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі 44 дітям в першу та на 3-5 добу життя. В I групі дітей визначення рівня 8-OHdG проводилось 23 дітям, серед них – 13 хлопчиків та 10 дівчаток; в II групі – 21 дитині, серед них – 11 хлопчиків та 10 дівчаток. Дослідження проводилось методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням набору реактивів DNA Damage ELISA, Enzo Life Sciences (США) згідно інструкції виробника в клініко-діагностичній лабораторії КНП «Міський перинатальний центр», м. Харків (завідувачка – Полторацька Інна Вікторівна, лікар-лаборант вищої категорії з клінічної лабораторної діагностики). Сечу збирали через сечовий катетер в кількості 1 мл в мікропробірки Еппендорфи, заморожували та зберігали при температурі – (мінус) 18⁰С, що дозволялось інструкцією виробника та технічними можливостями морозильної камери.

Методика дослідження полягала у використанні методу конкурентного ІФА. Мікропланшет, який входить до набору, попередньо був покритий 8-OHdG. Протягом реакції, 8-OHdG у зразку конкурував з фіксованою кількістю 8-OhdG на твердофазному носії для сайтів на біотинильованих антитілах, специфічних для 8-OHdG. Зайвий кон'югат чи незв'язаний зразок змивали з планшета, додавали авідін, кон'югований з пероксидазою хріна та інкубували. Потім в кожному лунку додавали розчин субстрату тетраметилбензидину. Ферментно-субстратна реакція завершувалась додаванням стоп-раствору, а змінення кольору вимірювалось спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм ± 2 нм. Потім визначалась концентрація 8-OHdG у зразках, з порівнянням оптичної щільності зразків зі стандартною кривою.

Стандартний набір реагентів DNA Damage ELISA KIT складався з: мікропланшета з 8 лунками x 12 стріпів, референс стандарту, концентрованих біотинильованих антитіл (100x), концентрованого кон'югату пероксидази хріну (100x), розчиннику для референс стандарту та зразків, розчиннику для біотинильованих антитіл, розчиннику для кон'югату пероксидази хріну, концентрованого промивного буфера (25x), субстрат реагенту, стоп розчину. Перед

дослідженням зразки розморожували при кімнатній температурі, потім центрифугували протягом 20 хвилин на 1000 обертів за допомогою центрифуги ОПН-3.01 «Дастан ШХ2.779.039», Киргизька республіка.

Реагенти були підготовлені наступним чином. Перед початком дослідження всі реактиви були вилучені з холодильної та морозильної камери, де зберігались, у приміщення з кімнатною температурою повітря 23⁰С (Інструкція виробника дозволяє діапазон 18-25⁰С).

1. Промивний буфер. 30 мл концентрованого промивного буфера було розведено 750 мл деіонізованої води.
2. Стандартний робочий розчин. Референс стандарт було центрифуговано на 10000 обертів протягом 1 хвилини за допомогою центрифуги СМ-50, Elmi. Потім додали 1,0 мл розчинника референс стандарту, залишили на 10 хвилин та декілька разів перевернули. Таким чином був отриманий стандартний робочий розчин з концентрацією 100 нг/мл. Потім було зроблено декілька розведень згідно з рекомендаціями в інструкції виробника: 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,13; 1,56; 0 нг/мл.
3. Робочий розчин біотинильованих антитіл. Концентрат біотинильованих антитіл було розведено 100-кратно розчинником для біотинильованих антитіл (тобто було отримано розчин у співвідношенні 1:99).
4. Робочий розчин концентрату пероксидази хрину. Концентрат кон'югату пероксидази хрину було розведено 100-кратно розчинником для кон'югату пероксидази хріна (тобто було отримано розчин у співвідношенні 1:99).

Аналіз проводили в залежності від кількості визначених зразків, відповідної кількості реагентів; у кожному лунку додавали по 50 мкл зразка, робочого розчину біотинильованих антитіл, інкубували 45 хвилин при 37⁰С у термостаті TBD-120 Dray-Block, Bio-San, Латвія. Потім розчин із кожної лунки аспірували та додавали 350 мкл промивного буфера в кожному лунку. Через 2 хвилини аспірували розчин з кожної лунки. Цей крок проводився триразово за допомогою автоматичного промивника проб Washer PW-40, Bio-Red, що є допустимим згідно з інструкцією виробника. На наступному етапі додавали 100 мкл робочого розчину кон'югату пероксидази хрину в кожному лунку та інкубували

30 хвилин при 37°C. Потім 5-кратно проводили процедуру промивки, описану вище. Додавали 90 мкл субстрату реагенту в кожну лунку та інкубували 15 хвилин при 37°C. На останньому етапі додавали 50 мкл стоп-розчину в кожну лунку та вимірювали оптичну щільність (OD) для кожної лунки за допомогою спектрофотометру PR-2100 з принтером XL-300, Sanofi Diagnostics Pasteur, Франція на довжині хвилі 450 нм. Вимірювальна оптична щільність в лунках при довжині хвилі 450 нм розраховувалась для кожної каліброваної або досліджуваної проби. Після чого в лінійних координатах на масштабному папері побудовано для калібрувальних проб графік залежності оптичної щільності в одиницях оптичної щільності від концентрації 8-OHdG в нг/мл. Визначено вміст 8-OHdG у пробах по калібрувальному графіку.

Характерний вид графіку представлено на рис. 2.3.1.

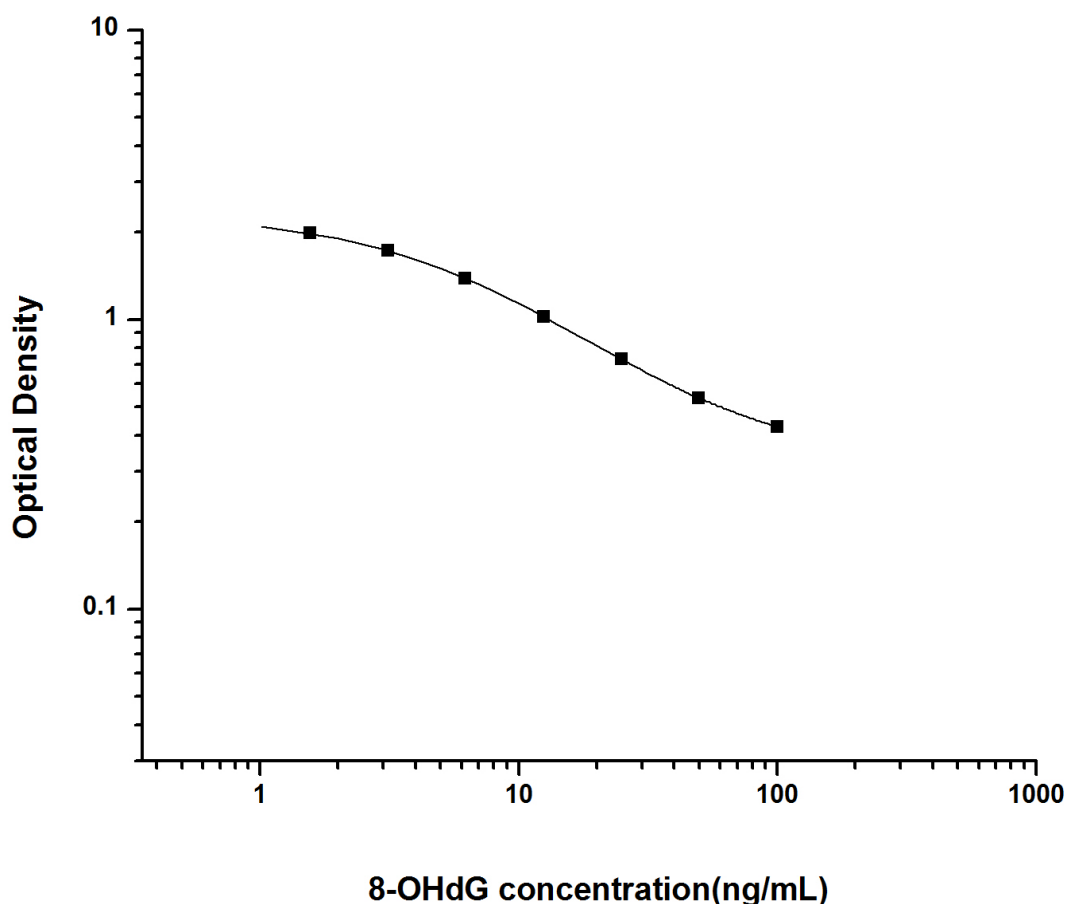


Рис. 2.3.1. Графік калібрувальних проб залежності оптичної щільності від концентрації 8-OHdG

2.4. Методи інструментальних досліджень

Основним методом діагностики персистуючої легеневої гіпертензії в динаміці спостереження у передчасно народжених дітей було проведення ЕхоКГ. Дослідження проводилось всім дітям, включеним в дослідження, в першу та на 3-5 добу життя за допомогою апарату «LOGIQ e». Використовувались наступні датчики: мікроконвексний 8C-RS з частотою 4-9 МГц; фазований 6S-RS з частотою 4-7 МГц та лінійний 12L-RS з частотою 5-15 МГц.

Дослідження проводилось в декілька етапів за рекомендаціями Педіатричної мережі з легеневої гіпертензії (PPHNet) [213]:

На першому етапі проводилась анатомічна оцінка серця для виявлення структурних аномалій; при виявленні останніх – дитина виключалась з дослідження.

На другому етапі визначалась вірогідність наявності ПЛГ за наступними критеріями: оцінювалась швидкість трикуспідальної регургітації (TRV), систолічний тиск в правому шлуночку (RVSP), стан правого шлуночка (ПШ), стан міжшлуночкової перетинки (МШП), наявність шунтування крові, співвідношення часу прискорення легеневої артерії до часу викиду правого шлуночка (РААТ/RVET).

На третьому етапі оцінювали ступень тяжкості ПЛГ. Згідно Carlton EF та співавт. (2017) [214] кількісні ехокардіографічні вимірювання (РААТ/RVET і TRV) є більш надійними, ніж якісні вимірювання при оцінці легневих судинних захворювань у недоношених новонароджених. При цьому моніторинг легеневого тиску за допомогою імпульсно-хвильової доплерівської ехокардіографії з використанням співвідношення час прискорення легеневої артерії до часу викиду правого шлуночка (РААТ/RVET) є неінвазивним, кількісним і легшим для оцінки, ніж вимірювання трикуспідальної регургітації (не завжди можна виявити), то саме цей показник був обраний для моніторингу тяжкості ЛГ.

За ступенем тяжкості ПЛГ ділили на легку, помірну та тяжку згідно з критеріями de Boode WP та співавт. (2018) [3], Nagiub M та співавт. (2014) [215], доповнених Kumaran U та співавт.(2022) [216], представлених в таблиці 2.4.1.

Таблиця 2.4.1

ЕхоКГ критерії оцінки ступеня тяжкості ПЛГ у передчасно народжених за Kumaran U [216]

Параметр	Легка	Помірна	Тяжка
TRV, м/с	<2,5	2,5–3	>3
РААТ/RVET*	>0,31	0,23–0,31	<0,23
Гіпертрофія ПШ	помірна	помірна	сильна
Дилатація ПШ	помірна	помірна	сильна
RVSP, від САТ	1/3–1/2	1/2–2/3	>2/3
Функція ПШ	Легка дисфункція	Помірна дисфункція	Важка дисфункція
МШП	Сплющена в систолу	Сплющена або має пізній систолічний задній вигин	Пансистолічне заднє випинання
Шунт	Зліва направо	Двонаправлений або справа наліво	Низька швидкість шунтування через відкриту артеріальну протоку

*Примітки: * РААТ – це час (у м/с), потрібний крові, щоб вийти з правого шлуночка через легеневий клапан і досягти піку швидкості після відкриття легеневого клапана під час систоли; RVET – це загальний час (у м/с), необхідний крові, щоб вийти з правого шлуночка через легеневий клапан протягом одного систолічного циклу, від відкриття до закриття легеневого клапана.*

Для аналізу потоку крові у виносному тракті ПШ і ЛА використовували парастернальну позиції, коротку вісь на рівні кінців стулок аортального клапана в режимі безперервно-хвильового доплерівського дослідження. Контрольний об'єм встановлювався в ПШ під стулками клапана легеневої артерії. Визначали відношення часу прискорення потоку (АТ) у виносному тракті ПШ до часу викиду (ЕТ). Kitabatake А та співавт. (1983) [217] показали, що відношення АТ/ЕТ знаходиться в зворотній залежності від величини середнього тиску у легеневій

артерії. В таблиці 2.4.2 представлені значення mPAP, мм рт.ст. в залежності від величини відношення АТ/ЕТ.

Таблиця 2.4.2

Середній тиск у легеневій артерії, мм рт.ст. в залежності від величини співвідношення АТ/ЕТ за Kitabatake A [217]

АТ/ЕТ	mPAP	АТ/ЕТ	mPAP	АТ/ЕТ	mPAP
0,10	131,8	0,26	47,0	0,39	20,3
0,14	101,8	0,27	44,0	0,40	19,0
0,15	95,4	0,28	41,3	0,41	17,8
0,16	89,5	0,29	38,7	0,42	16,7
0,17	83,9	0,30	36,3	0,43	15,7
0,18	78,7	0,31	34,0	0,44	14,7
0,19	73,9	0,32	31,9	0,45	13,8
0,20	69,2	0,33	29,9	0,46	12,9
0,21	64,8	0,34	28,5	0,47	12,1
0,22	60,8	0,35	26,3	0,48	11,4
0,23	57,0	0,36	24,6	0,49	10,7
0,24	53,4	0,37	23,1	0,50	10,0
0,25	50,1	0,38	21,7	0,51	9,4

Для виявлення дилатації ПШ використовували вимір площі ПШ в кінці діастоли по довгій осі з апікальної чотирикамерної позиції. Розширений ПШ здавлює ЛШ, зменшуючи його площу і об'єм, і для отримання кількісної оцінки дилатації ПШ краще використовувати відношення кінцево-діастолічної площі ПШ до кінцево-діастолічної площі ЛШ, тим самим виключаючи індивідуальні відмінності в розмірах серця. Вимірювання товщини тінки ПШ в діастолу проводили в субкостальній чотирикамерній позиції у В-режимі.

Всім дітям проводилось рентгенологічне дослідження ОГК в першу та на 3-5 добу життя за допомогою низькодозового палатного рентгенологічного апарату

МАС 32 (Італія). Розраховувались рентгенологічні індекси Мура, Шведеля, КТІ. Рентгенологічна оцінка ступеня тяжкості ПЛГ проводилась за критеріями, запропонованими винахідниками Спужак Мі та співавт. (2006) [147], що представлена в таблиці 2.4.3.

Таблиця 2.4.3

Рентгенологічна оцінка ступеня тяжкості ПЛГ у новонароджених за Спужак Мі [147]

Ступінь ПЛГ	Індекс Мура	Індекс Шведеля	КТІ
Легкий	36-40%	0,4-0,5 см	55-59%
Середньої тяжкості	41-45%	0,5-0,6 см	60-64%
Тяжка ПЛГ	$\geq 46\%$	$\geq 0,7$ см	$\geq 65\%$

2.5. Методи статистичної обробки отриманих результатів

Статистична обробка матеріалів проведена на персональному комп'ютері з використанням стандартних пакетів прикладних програм MS Excel, Statsoft Statistica 7.0. (США), MedCalc® Statistical Software, version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend (Бельгія)). Вибір статичного методу проводився виходячи з типу розподілу даних. Оцінювалися якісні й кількісні показники. Для аналізу якісних ознак, що виражалися, в основному, у відсотках, були застосовані непараметричні методи.

Для порівняння груп по варіації якісних ознак використовували кутовий критерій Фішера (ϕ). Відмінності вважалися статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$. Для визначення зв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Пірсона (r).

Для розроблення діагностичних критеріїв застосовувалася неоднорідна послідовна процедура Вальда [218]. Цей статистичний метод може використовуватися при будь-якій формі розподілу вибірки і тому оцінюється як непараметричний. Завдяки логічно обґрунтованому розташуванню ознак в порядку спадання рівня інформативності, відносній простоті, а також подібності до лікарського мислення, нами було обрано саме цей метод для надання

подальших практичних рекомендацій. Суть алгоритму полягає в визначенні діагностичних (ДК) та прогностичних коефіцієнтів (ПК) і діагностичної інформативності (І) досліджуваних показників. На кожному з усіх наступних етапів одна ознака включається до рівняння як найбільш інформативна або виключається як неінформативна. Таким чином, покроковий розрахунок відношення правдоподібності ознак дозволяє виключати з алгоритму показники, які не виявили діагностичної або прогностичної значущості.

Згідно з методикою всі клініко-анамнестичні та лабораторні показники були розподілені на градації з подальшим обчисленням прогностичних коефіцієнтів (ПК) та інформативності ознак (І).

Для прогнозування можливості розвитку у новонароджених дітей короткотермінових несприятливих наслідків був використаний регресійний аналіз. З цією метою нами був проведений пробіт-регресійний аналіз (необхідні умови використання - дихотомічний висновок, або сприятливий чи несприятливий перебіг захворювання, про який передбачається, що він залежить від рівнів деяких змінних або визначається ними). Процедура вимірює достовірність взаємозв'язку між силою фактору ризику та часткою спостережень, які виявляють певний відгук на цей стимул. Ця процедура дозволяє оцінити силу певного фактора, необхідну, щоб викликати певну частку відгуків (наприклад погіршення проявів ПЛГ).

Пороговий прогностичний рівень для кількісних показників установлювали за допомогою ROC-аналізу з побудовою кривої між чутливістю та специфічністю методу діагностики з обчислюванням площі під кривою AUC при рівні статистичної достовірності $p < 0,0001$. Якість побудованої моделі з визначенням чутливості та специфічності методу оцінювали за інтервалом площі AUC: 0,9 – 1,0 – відмінна; 0,8 – 0,9 – дуже гарна, 0,7 – 0,8 гарна, 0,6 – 0,7 – середня, 0,5 – 0,6 – незадовільна [219, 220].

РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЧИННИКИ, ЩО ДЕТЕРМІНУЮТЬ ВИНИКНЕННЯ ПЛГ РІЗНОГО СТУПЕНЯ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ У ТЕРМІНІ ГЕСТАЦІЇ 26-34 ТИЖНІ

Були проаналізовані та дана характеристика чинникам, що детермінують виникнення персистуючої легеневої гіпертензії, та ускладненням неонатального періоду у 100 передчасно народжених дітей, які були розподілені на групи: I – новонароджені з РДС (n=50) та II – з РДС у поєднанні з асфіксією при народженні (n=50). Приведено гендерні відмінності показників середнього тиску у легеневій артерії та проаналізовано ускладнення у передчасно народжених хлопчиків та дівчаток по групах.

Клінічна характеристика обстежених новонароджених, діагностичні критерії РДС та перинатальної асфіксії представлені в підрозділі 2.2., таблиці 2.2.1 розділу 2 «Матеріали та методи дослідження».

3.1. Характеристика показників персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та асфіксією при народженні

На фоні лікування: проведення стабілізаційних заходів в пологовій залі/операційній згідно з діючим Уніфікованим клінічним протоколом «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні», затвердженим наказом №225 МОЗ України від 28.03.2014 [207], створення термонеутрального середовища, корекції метаболічного ацидозу, гіпоглікемії, введення сурфактанту згідно з положеннями діючого Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей», затвердженим наказом №873 МОЗ України від 05.05.2021р., призначення ентерального харчування згідно з діючим Уніфікованим клінічним протоколом

вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят» 2021 року, призначення парентерального харчування згідно з діючим Уніфікованим клінічним протоколом вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Парентеральне харчування новонароджених дітей» 2022 року [209, 210], вибору найбільш оптимальної тактики респіраторної терапії (традиційна ШВЛ з РЕЕР не менше 6 см H₂O, ВЧО ШВЛ, нШВЛ, СРАР), методом ЕхоКГ [216] було виміряне середнє mPAP як показника персистуючої легеневої гіпертензії в обох групах у першу та в динаміці на 3-5 добу життя, і отримані наступні результати.

Середнє значення mPAP (мм рт.ст.) у I групі дітей в першу добу життя складало 25,00±0,56, тобто було достовірно нижче, ніж у II групі – 40,19±0,40, $p < 0,05$. В динаміці спостереження, середнє значення mPAP (мм рт.ст.) у II групі дітей достовірно підвищувалося на 3-5 добу життя, та складало 43,08±0,71, тоді як у I групі відзначалося достовірне зниження середнього показника mPAP (мм рт.ст.) на фоні лікування – 21,77±0,73, $p < 0,05$ (Таблиця 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

Середнє значення та динаміка mPAP (мм рт.ст.) у недоношених новонароджених з РДС та перинатальною асфіксією, $M \pm m$

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

При аналізі кількості випадків персистуючої легеневої гіпертензії було визначено, що: серед обстежених дітей I групи в першу добу життя у більшості випадків була визначена легенева гіпертензія легкого ступеня тяжкості – 76%, помірної ЛГ – у 20% випадків, кількість випадків ПЛГ важкого ступеня складала

4%. У II групі дітей в першу добу життя ПЛГ легкого ступеня тяжкості складала 30% випадків, помірна – 56%, кількість випадків ПЛГ тяжкого ступеня складала 14%.

К 3-5 добі життя в I групі у 30% дітей mPAP знизився до нормального рівня, тобто було зареєстровано УЗД-ознаки відсутності ЛГ; кількість випадків ПЛГ легкого ступеня знизилась на 16% та складала 60%, помірної – на 10% та складала 10%; випадків ПЛГ тяжкого ступеня не було зареєстровано. Зниження частки випадків ПЛГ легкого ступеня відбулась за рахунок дітей, що к 3-5 добі життя продемонстрували відсутність УЗД-ознак наявності ПЛГ. У II групі дітей к 3-5 добі життя спостерігалась динаміка підвищення кількості випадків ПЛГ помірного та тяжкого ступеня за рахунок зменшення кількості випадків легкої ЛГ на 20%. Кількість дітей з помірною ЛГ зросло на 14% та склало 70%, а кількість дітей з ПЛГ тяжкого ступеня зростає на 6% та складала 20% серед усіх випадків. Випадків зниження mPAP нижче 20 мм рт.ст. в групі дітей з асфіксією, на фоні лікування, не спостерігалась (Таблиця 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

Кількість випадків персистуючої легеневої гіпертензії різного ступеня у недоношених новонароджених, n (%)

Ступень легеневої гіпертензії	Кількість випадків			
	Група I n=50		Група II n=50	
	Доба життя			
	1	3-5	1	3-5
Відсутня	0 (0%)*	15 (30%)*	0 (0%)*	0 (0%)*
Легка	38 (76%)*	30 (60%)*	15 (30%)*	5 (10%)*
Помірна	10 (20%)*	5 (10%)*	28 (56%)*	35 (70%)*
Тяжка	2 (4%)*	0 (0%)*	7 (14%)*	10 (20%)*

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

Вищевикладене свідчить про обтяжуючий вплив перинальної 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 [5, 104].

З урахуванням статі отримано наступні результати розподілення середніх значень mPAP (мм рт.ст.) по групах: в першу добу життя в обох групах дітей відзначалася майже відсутня достовірна різниця між хлопчиками та дівчатками. К 3-5 добі життя в обох групах дітей встановлено достовірну різницю між показниками середнього тиску у легеневій артерії між хлопчиками та дівчатками: в I групі – у дівчаток відбулося зниження mPAP на 3-5 добу життя ($p < 0,05$), в II групі – рівень mPAP підвищувався у хлопчиків та знижувався у дівчаток, незважаючи на обтяжуючий вплив перинатальної асфіксії (Таблиця 3.1.3). Це свідчить про те, що перинатальна асфіксія погіршує перебіг ПЛГ у дітей з РДС, а чоловіча стать є менш адаптованою до впливу асфіксії при народженні, та, на фоні лукування, має схильність до погіршення перебігу персистуючої легеневої гіпертензії.

Таблиця 3.1.3

Гендерні особливості динаміки mPAP у недоношених новонароджених з РДС та перинатальною асфіксією, $M \pm m$

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

Проаналізувавши кількість випадків персистуючої легеневої гіпертензії різного ступеня у дітей обох груп в залежності від статі, було отримано наступні результати: в першу добу життя кількість випадків ПЛГ легкого ступеня тяжкості

була зареєстрована у дівчаток обох груп, що на 48% більше, ніж у хлопчиків та складала 29,5% та 77,6% відповідно. Це спостерігалось за рахунок збільшеної кількості випадків помірної та тяжкої ЛГ у хлопчиків обох груп на 38,5% та 9,6% відповідно.

В динаміці к 3-5 добі життя відсутність УЗД – ознак ПЛГ була зареєстрована у 20,4% дівчаток та лише у 9,8% хлопчиків. Кількість випадків ПЛГ легкого ступеня тяжкості знизилась у обох статей та складала 5,9% у хлопчиків та 65,3% у дівчаток. Щодо помірної та тяжкої ПЛГ, спостерігалася наступна динаміка: у дівчаток – зниження кількості випадків помірної ПЛГ на 4% та ПЛГ тяжкого ступеня на 4,1%. У хлопчиків – збільшення кількості випадків помірної легеневої гіпертензії на 8% та легеневої гіпертензії тяжкого ступеня – на 6% (Таблиця 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

Кількість випадків персистуючої легеневої гіпертензії різного ступеня у недоношених новонароджених обох груп в залежності від статі, n (%)

Ступень 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 достовірна різниця між групами

Проаналізовані нами гендерні особливості різниці кількості випадків ПЛГ різного ступеня тяжкості вказують на більшу схильність чоловічої статі до розвитку та погіршення перебігу ПЛГ. Тобто, чоловіча стать є чинником, детермінуючим виникнення персистуючої легеневої гіпертензії вираженого та тяжкого ступенів.

3.2. Діагностична значущість чинників, детермінуючих виникнення персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей

Нами було проведено розрахунок діагностичної значущості основних клініко-анамнестичних даних передчасно народжених дітей: маси тіла при народженні, наявності перинатальної асфіксії, строку гестації, відповідності маси тіла гестаційному віку, оцінки за шкалою Апгар на 1 та на 5 хвилинах життя, способу розродження, статі дитини, особливостей акушерського анамнезу матері, та проаналізовано їх вплив в якості чинників, що детермінують розвиток персистоючої легеневої гіпертензії різного ступеня, особливо тяжкої ПЛГ.

Статистичним інструментом вирішення поставленого завдання була методика математичного розрахунку діагностичних коефіцієнтів (ДК), що заснована на послідовній процедурі Вальда. Для побудови ефективної діагностичної таблиці були використані ознаки, наявність яких є статистично інформативною. Мінімальною інформативністю ознаки, необхідною для додавання до розробленого алгоритму вважали $I \geq 0,25$. На кожному з усіх наступних етапів одна діагностична ознака включається до рівняння як найбільш інформативна або виключається як неінформативна.

Характеристика діагностичної значущості даних перинатального анамнезу представлена в таблиці 3.2.1

Таблиця 3.2.1

Діагностична значущість клініко-анамнестичних даних недоношених новонароджених з персистоючою легеневою гіпертензією

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 Апгар на 5 хвилині життя	1-3 бали	-9	3,49
	4-6 балів	-0,5	

Продовження таблиці 3.2.1

	≥ 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 Апгар 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 АГ 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 ризику розвитку перебігу ПЛГ тяжкого ступеня на 3-5 добу життя.

Дані таблиці 3.2.1. свідчать, що висока діагностична значущість ($5,0 \geq I \geq 1,0$) була характерна для маси тіла при народженні, перинатальної асфіксії, оцінки за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилині життя, терміну гестації, способу розродження, відповідності маси тіла та зросту дитини гестаційному віку, наявності плацентарної дисфункції у матері під час вагітності та статі дитини.

Помірна діагностична значущість ($1,0 \geq I \geq 0,50$) була встановлена щодо наявності артеріальної гіпертензії у матері під час вагітності, а низька діагностична цінність характерна для віку матері ($0,50 \geq I \geq 0,25$).

Не було виявлено діагностичної значущості щодо таких показників як паритет пологів та наявності прееклампсії середньої тяжкості/тяжкої у матері під час вагітності.

Таким чином, згідно значенням діагностичних коефіцієнтів, значущими факторами розвитку персистоючої легеневої гіпертензії помірного та важкого ступеня у передчасно народжених дітей є: низька маса тіла при народженні (<1500 г), наявність асфіксії при народженні, низька оцінка за шкалою Апгар на 1 (1-3 бали) та на 5 хвилині (<7 балів) життя, розродження природнім шляхом, невідповідність маси тіла та зросту дитини гестаційному віку, наявність плацентарної дисфункції у матері під час вагітності, чоловіча стать дитини.

3.3. Характеристика ускладнень неонатального періоду у передчасно народжених дітей з персистоючою легеневою гіпертензією

Сучасні перинатальні технології дозволяють покращити якість виходжування дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні та знизити кількість ускладнень. Однак ПЛГ все ще залишається серйозною клінічною проблемою, яка призводить до розвитку ускладнень неонатального періоду. Загальна кількість ускладнень представлено в підрозділі 2.2., таблиці 2.2.2 розділу 2 «Матеріали та методи дослідження».

Аналіз по конкретним патологіям з урахування гендерних особливостей представлений в таблиці 3.3.1. Серед дітей I групи не розвинули ускладнень загалом 38% дітей, з них більша частина – дівчатка – 58,3%, та 19,2% хлопчиків. Інші розвинули ускладнення у вигляді БЛД, ретинопатії, ВШК, ураження слуху, анемії передчасно народжених дітей I ст., перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС (ГІУ ЦНС) II-III ступенів. Серед дітей II групи без ускладнень виписалось зі стаціонару 12%, всі – дівчатка.

Таблиця 3.3.1

Характеристика ускладнень неонатального періоду та середня тривалість перебування в стаціонарі дітей різних груп з урахуванням статі

Ускладнення	Група I (n=50)		Група II (n=50)	
	Хлопчики (n=26)	Дівчатка (n=24)	Хлопчики (n=25)	Дівчатка (n=25)
Не розвинули 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 I ст., n (%)	6 (66,7%)*	3 (33,3%)*	6 (54,5%)*	5 (45,5%)*
Гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС II-III ст.	12 (42%)*	10 (58%)*	10 (28%)*	26 (72%)*

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

В I групі дітей з РДС у 8 дітей було діагностовано БЛД (16%), з них 2 випадки (25%) у дівчаток, та 6 (75%) – у хлопчиків. Ретинопатію передчасно народжених дітей II-III стадії було виявлено у 13 немовлят (26%), серед них 5 випадків (38,5%) – у дівчат, 8 (61,5%) – у хлопчиків. ВШК II-IV ступенів було виявлено у 4 дітей (8%), серед них - 1 дівчинка (25%), та 3 хлопчики (75%). Тест перевірки слуху не пройшли 6 дітей (12%), з них 4 хлопчики (66,6%) та 2 дівчинки (33,3%). Анемія недоношених новонароджених I ст. спостерігалась у 9 дітей (18%), з них – 3 дівчаток (33,3 %) та 6 хлопчиків (66,7 %). ГІУ ЦНС II-III ст. спостерігалось у 28 дітей (56%), з них – 12 дівчаток (42%), та 16 хлопчиків (58%).

В II групі у 13 дітей було діагностовано БЛД, що склало 26%, з них 6 випадків у дівчат (46,2%), та 7 (53,8%) – у хлопчиків; це на 10% вище у порівнянні з I групою дітей без перинатальної асфіксії. Також порівняно з групою дітей з РДС на 6%

збільшилась кількість ретинопатій передчасно народжених дітей та складала 32%; з них 7 випадків (43,8%) – у дівчат, 9 (56,2%) – у хлопчиків. Кількість випадків ВШК склала 12%, серед яких 2 дівчинки (33,3%), та 4 хлопчики (66,6%). Збільшилась кількість випадків ураження слуху – тест перевірки слуху не пройшли 18% дітей, з них 5 хлопчиків (55,5%) та 4 дівчинки (44,4%). Анемія недоношених новонароджених I ст. спостерігалась у 11 дітей (18%), з них – 5 дівчаток (45,5%) та 6 хлопчиків (54,5%). ГІУ ЦНС II-III ст. спостерігалось у 36 дітей (72%), з них – 10 дівчаток (28%), та 26 хлопчиків (72%). З отриманих даних виходить, що кількість випадків ускладнень неонатального періоду більша в групі дітей з асфіксією при народженні. Гендерні відмінності серед кількості ускладнень свідчать про більшу схильність чоловічої статі до несприятливого перебігу ПЛГ та неонатального періоду.

3.4. Прогностична значущість чинників, детермінуючих виникнення персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей

Нами було проведено розрахунок прогностичної значущості основних клініко-анамнестичних даних передчасно народжених дітей та особливостей акушерського анамнезу матері, і проаналізовано їх вплив в якості чинників, що детермінують розвиток ускладнень неонатального періоду у передчасно народжених дітей з ПЛГ (Таблиця 3.4.1).

Таблиця 3.4.1

Прогностичні властивості клініко-анамнестичних даних недоношених новонароджених з персистуючою легеневою гіпертензією

Показники	Градації показника	ДК	I
Термін гестації, тижнів	26-29	-8,7	3,21
	30-34	+3,6	
Наявність преєклампсії середньої тяжкості/тяжкої у матері	є	-8,4	3,21
	немає	+3,7	
Наявність АГ у матері	є	-23	2,37

Продовження таблиці 3.4.1

	Немає	+0,9	
Стать	чоловіча	-5,9	2,20
	жіноча	+3,5	
Маса тіла при народженні, г	<1500	-3,2	1,90
	≥1500	+5,7	
Вік матері	18-29 років	+3,9	1,59
	≥ 30 років	-3,7	
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині життя	1-3 бали	-19,0	1,42
	4-6 балів	-1,4	
	≥7 балів	+3,8	
Перинатальна асфіксія	наявна	-3,8	1,12
	відсутня	+2,6	
Наявність плацентарної дисфункції під час вагітності	є	-1,8	0,60
	немає	+2,9	
Спосіб родорозрішення	природні пологи	-3	0,26
	ургентний Кесарів розтин	+0,7	
Відповідність маси тіла гестаційному віку	є	+0,5	0,13
	немає	-2,4	
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині життя	1-3 бали	-1,2	0,07
	≥4 балів	+0,48	
Паритет пологів	повторні пологи	-0,8	0,05
	перші пологи	+0,6	

Примітка. Знак (+) свідчить на користь сприятливого перебігу ПЛГ, а знак (-) на користь розвитку ускладнень

Дані таблиці 3.4.1 свідчать, що висока прогностична значущість ($5,0 \geq I \geq 1,0$) була характерна для гестаційного віку, наявності помірної або тяжкої прееклампсії у матері під час вагітності, наявності АГ у матері, статі дитини, маси

тіла при народженні, віку матері, оцінки за шкалою Апгар на 5 хвилині життя, асфіксії при народженні.

Помірна прогностична значущість ($1,0 \geq I \geq 0,50$) була встановлена щодо наявності плацентарної дисфункції під час вагітності, а низька прогностична цінність характерна для способу родорозрішення ($0,50 \geq I \geq 0,25$).

Не було виявлено прогностичної значущості щодо таких показників як відповідність маси тіла при народженні, гестаційний вік, оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині життя, паритет пологів.

Таким чином, згідно значенням прогностичних коефіцієнтів, значущими факторами розвитку ускладнень ПЛГ у передчасно народжених дітей є: термін гестації нижче 30 тижнів, наявність прееклампсії середньої тяжкості/тяжкої у матері під час вагітності, наявність АГ у матері, чоловіча стать, маса тіла при народженні <1500 г, вік матері старше 30 років, оцінка за шкалою Апгар нижче 7 балів на 5 хвилині життя, наявність асфіксії при народженні.

Висновки до розділу 3

Проведене дослідження дозволило дійти висновку, що серед чинників, згідно значенням діагностичних коефіцієнтів, значущими факторами розвитку персистуючої легеневої гіпертензії тяжкого ступеня у передчасно народжених дітей є: низька маса тіла при народженні, наявність асфіксії при народженні, низька оцінка за шкалою Апгар на 1 та на 5 хвилині життя, розродження природнім шляхом, невідповідність маси тіла та зросту дитини гестаційному віку, наявність плацентарної дисфункції у матері під час вагітності, чоловіча стать дитини.

Асфіксія при народженні сприяє дезадаптації кардіореспіраторної системи при народженні з подальшим підвищенням тиску в легеневій артерії та розвитком легеневої гіпертензії. При порівнянні груп дослідження, в I групі в першу добу життя, кількість випадків помірної легеневої гіпертензії складало в 2,8 разів менше, ніж в II групі з перинатальною асфіксією; кількість випадків ПЛГ тяжкого ступеня – в 3,5 рази менше. На 3-5 добу життя в II групі з перинатальною асфіксією кількість випадків помірної ПЛГ було в 7 разів більше ніж у I групі дітей з РДС; а

кількість випадків тяжкої – в 20 разів. Таким чином, рівень mPAP у дітей з РДС, та його динаміка залежать від впливу асфіксії, яка є чинником, що детермінує розвиток персистоючої легеневої гіпертензії.

Серед гендерних особливостей було виявлено, що в обох групах в першу добу життя серед хлопчиків кількість випадків ПЛГ помірного ступеня перевищувала в 3 рази, а випадків тяжкої ПЛГ – в 3,5 рази. На 3-5 добу життя серед хлопчиків кількість випадків помірної та тяжкої ПЛГ збільшилось в 1,5 рази, а серед дівчаток – зменшилось в 1,5 та 2 рази відповідно. Тобто, гендерні особливості динаміки mPAP в першу та на 3-5 добу життя вказують на знижену адаптивність чоловічої статі до ПЛГ.

Значущими чинниками ризику розвитку ускладнень неонатального періоду у передчасно народжених дітей з персистоючою легеневою гіпертензією є гестаційний вік, наявність помірної або тяжкої преклампсії у матері під час вагітності, наявність артеріальної гіпертензії у матері під час вагітності, стать дитини, маса тіла при народженні, вік матері, оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині життя, перинатальна асфіксія. Детальний збір акушерського анамнезу матері та аналіз клініко-анамнестичних даних передчасно народженої дитини є інформативними інструментами для прогнозу перебігу персистоючої легеневої гіпертензії.

Дані розділу 3 висвітлено у наступних публікаціях:

1. Klymenko TM, Kononovych MI. Clinical significance of correlation between persistent pulmonary hypertension and 8-hydroxy-2-desoxyguanosine level in premature newborns. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2023;16(1):81–5. Doi:10.3233/npm-221005

**РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ, КЛІНІЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ СПІВВІДНОШЕННЯ РІВНІВ 8-ОНdG В СЕЧІ З СЕРЕДНІМ
ТИСКОМ У ЛЕГЕНЕВІЙ АРТЕРІЇ ТА ОСОБЛИВОСТЯМИ ПРОТЕЗУВАННЯ
ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
З РЕСПІРАТОРНИМ ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЮ
АСФІКСІЄЮ**

4.1. Характеристика значень рівня 8-ОНdG в сечі у передчасно народжених дітей з персистою легеневою гіпертензією

Ми провели визначення рівнів біомаркера оксидантного стресу 8-гідрокси – 2 – дезоксигуанозину в сечі 44 передчасно народженим дітям з різних груп в першу, та в динаміці на 3-5 добу життя (всього 88 визначень), результати виражені в нг/мл. В I групі дітей визначення рівня 8-ОНdG проводилось 23 дітям, серед них-13 хлопчиків та 10 дівчаток; в II групі – 21 дитині, серед них – 11 хлопчиків та 10 дівчаток. Враховуючи відсутність на сьогоднішній день чітких референтних значень 8-ОНdG в сечі у передчасно народжених дітей, було проаналізовано саме динаміку цього показника у дітей різних груп для дослідження впливу перинатальної асфіксії на адаптивність та реактивність недоношених новонароджених до оксидантного стресу, та впливу динаміки ОС на перебіг персистою легеневою гіпертензії. Результати представлені в таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1

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

Рівень 8-ОНdG 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 оксидантного стресу, знижену адаптивність та реактивність до ОС передчасно народжених дітей.

Нами було проаналізовано гендерні відмінності рівнів 8-OHdG в сечі в обстежених групах дітей в першу, та на 3-5 добу життя (Таблиця 4.1.2)

Таблиця 4.1.2

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

Рівень 8-OHdG, 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±0,32*	1,77±0,27*	2,82±0,48*	2,24±0,30*
3-5 доба життя	1,14±0,14**	0,90±0,21**	3,89±0,45**	1,78±0,19**

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

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

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 спостерігалось достовірне підвищення рівня 8-OHdG в сечі ($p < 0,05$) у порівнянні з дівчатками. Таким чином, чоловіча стать демонструє знижену адаптивність та реактивність до оксидантного стресу, що підтверджено попередніми дослідженнями [221, 222].

4.2. Результат дослідження взаємозв'язку між mPAP та рівнем 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей з персистуючою легеневою гіпертензією

У зв'язку з відсутністю референтних значень 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей було вирішено провести кореляційний аналіз між показником

оксидантного стресу, визначеним лабораторно, та рівнем середнього тиску у легеневій артерії, визначеним за допомогою УЗД у різних групах дітей в першу та в динаміці на 3-5 добу життя для дослідження взаємозв'язку між ними.

Проведений кореляційний аналіз показав ряд закономірних взаємозв'язків. У дітей з РДС у першу добу життя коефіцієнт кореляції між mPAP (мм рт.ст.) та 8-OHdG, нг/мл становив 0,85, $p < 0,001$; до 3-5 діб життя коефіцієнт знизився до 0,84, $p < 0,001$, що відповідає прямій сильній кореляційній залежності між показниками (Рис. 4.2.1 та 4.2.2).

В групі дітей з РДС та супутньою асфіксією при народженні у першу добу життя коефіцієнт кореляції складав 0,82, $p < 0,05$; на 3-5 добу життя знизився до 0,80, $p < 0,05$, що відповідає прямій сильній кореляційній залежності між вимірними показниками (Рис. 4.2.3 та 4.2.4).

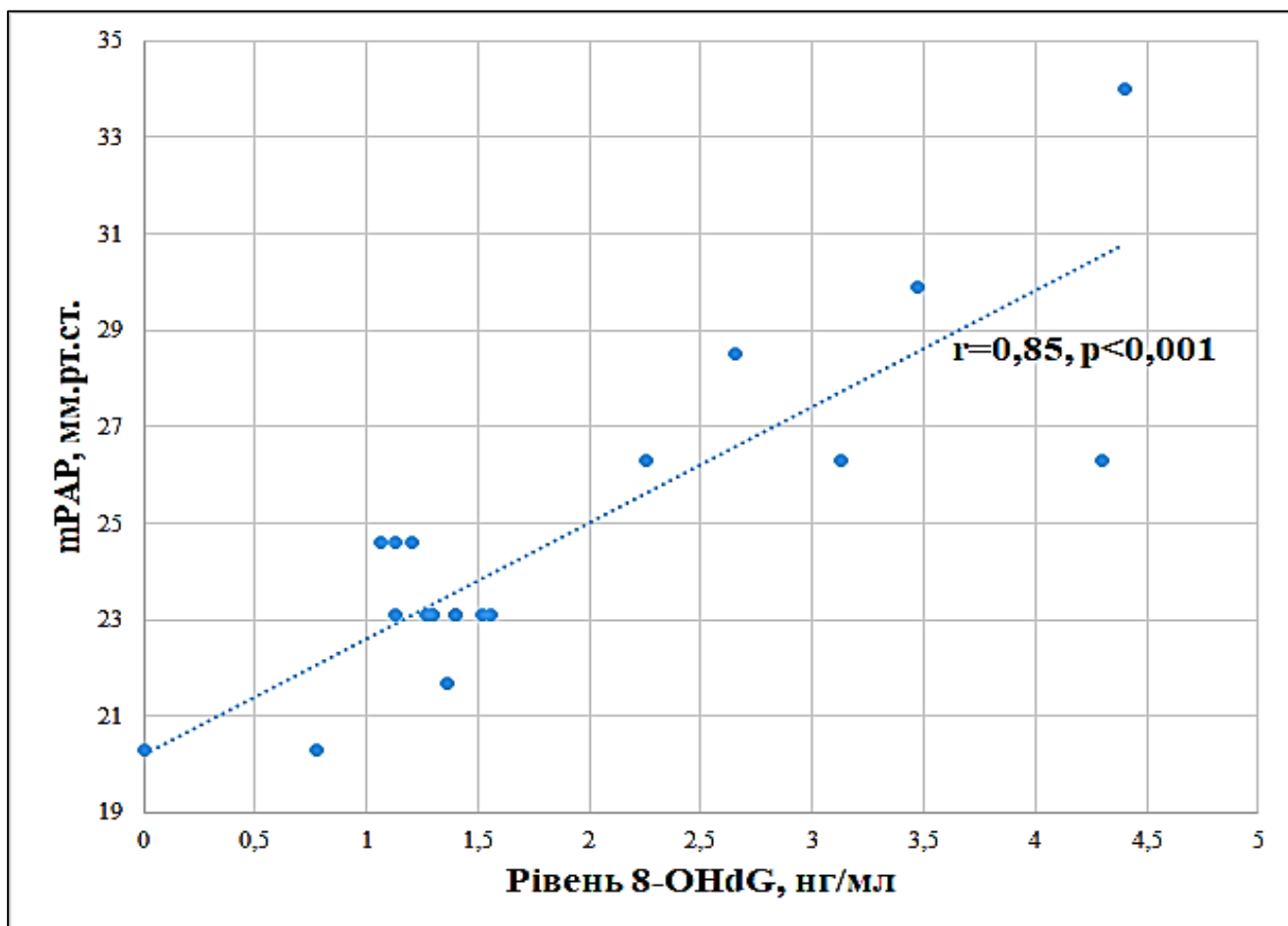


Рис. 4.2.1 Кореляційний зв'язок між mPAP та рівнем 8-OHdG у дітей I групи в першу добу життя

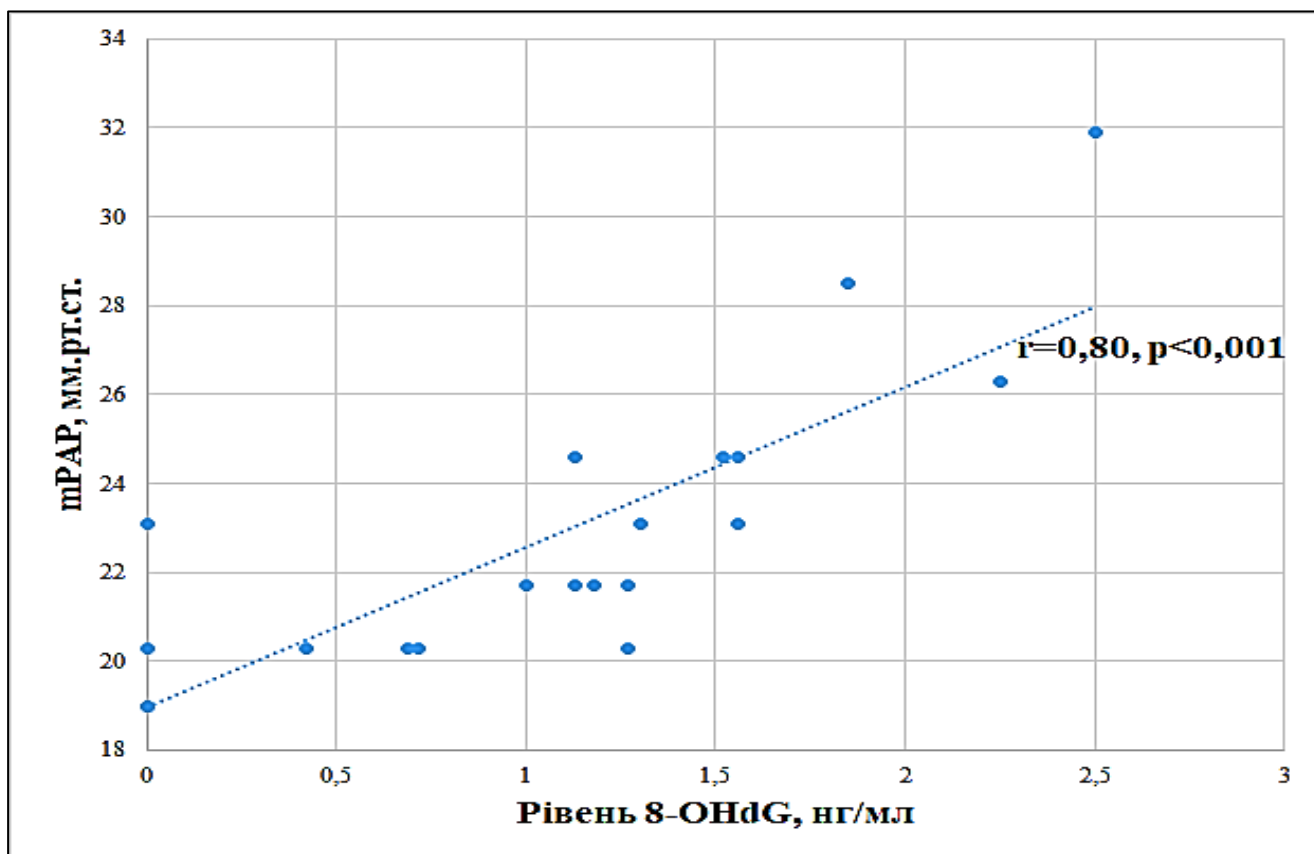


Рис. 4.2.2. Кореляційний зв'язок між mRAR та рівнем 8-OHdG у дітей I групи на 3-5 добу життя

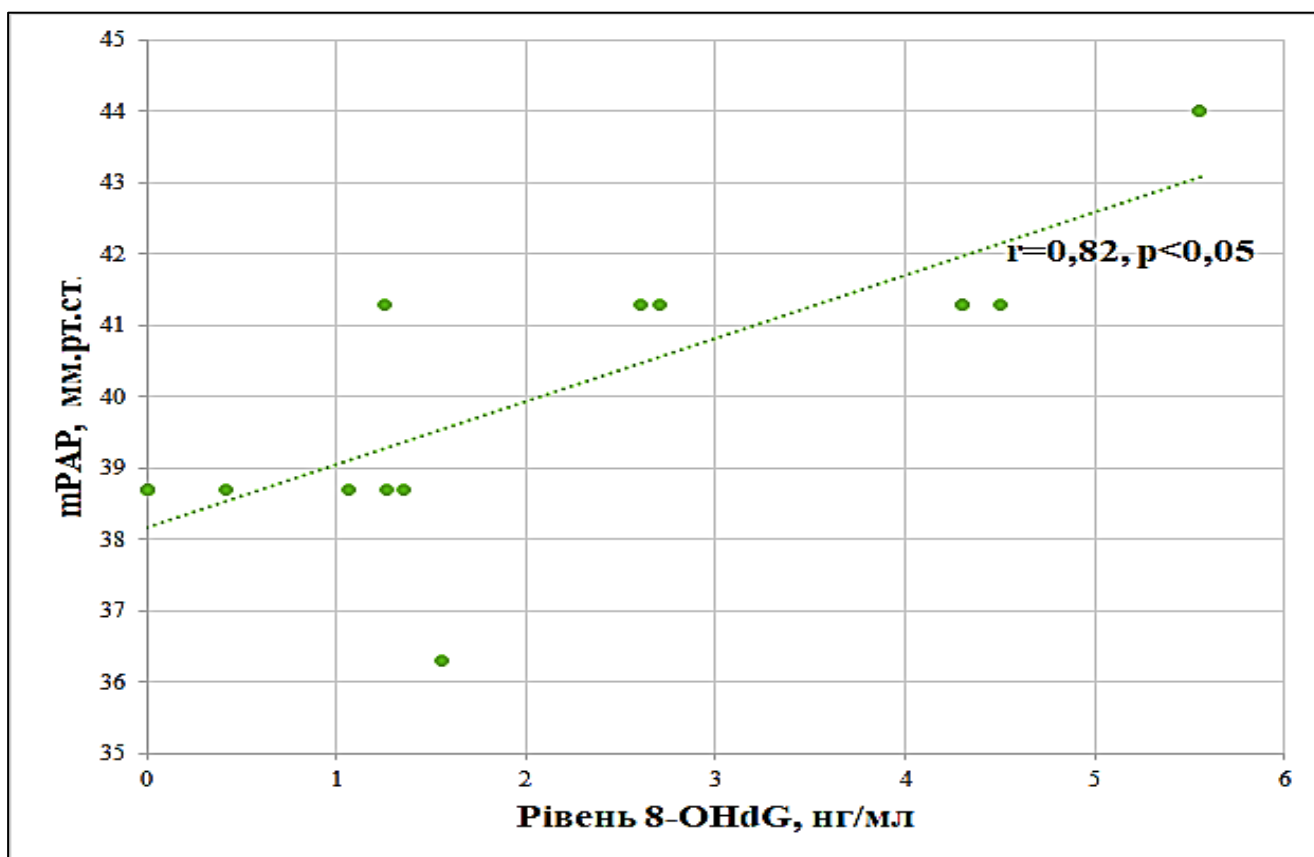


Рис. 4.2.3. Кореляційний зв'язок між mRAR та рівнем 8-OHdG у дітей II групи в першу добу життя

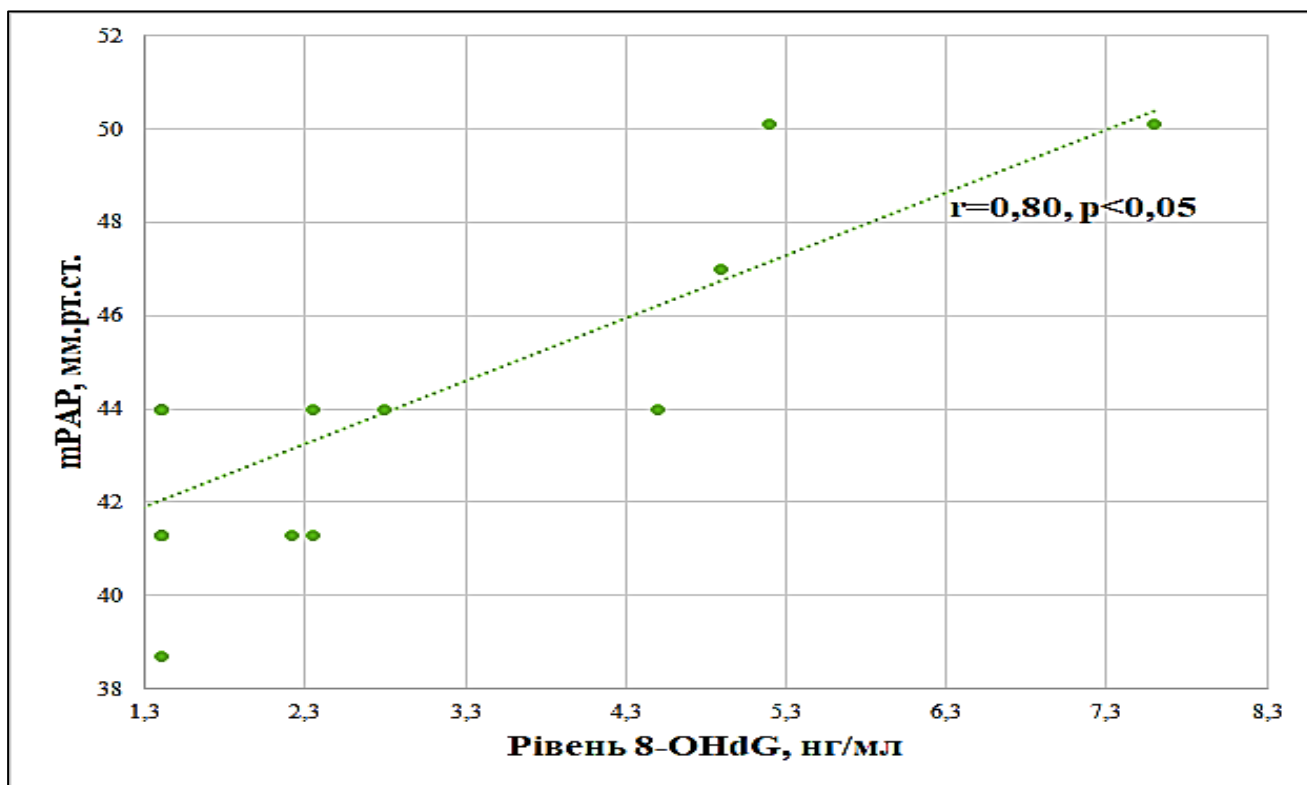


Рис. 4.2.4. Кореляційний зв'язок між mPAP та рівнем 8-ОНdG у дітей II групи на 3-5 добу життя

Таким чином, виявлена пряма висока кореляційна залежність між mPAP та рівнем 8-ОНdG у сечі передчасно народжених дітей обох груп в першу та на 3-5 добу життя. Величина 8-ОНdG, що вказує на рівень оксидантного стресу при народженні, корелює із середнім тиском у легеневій артерії у новонароджених з РДС та РДС у поєднанні з асфіксією у ранньому неонатальному періоді та вказує на тяжкість персистоючої легеневої гіпертензії.

4.3. Результат дослідження діагностичної та прогностичної значущості рівнів 8-ОНdG в сечі передчасно народжених дітей з персистою легеневою гіпертензією

Для визначення можливості використання в клінічній практиці біомаркера оксидантного стресу у веденні передчасно народжених дітей, нами було проаналізовано діагностичну та прогностичну значущість динаміки рівнів 8-ОНdG в першу та на 3-5 добу життя.

Згідно значенням ДК (табл. 4.3.1) на користь сприятливого перебігу ПЛГ свідчить зниження рівнів 8-ОНdG 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.

Характеристика прогностичної значущості динаміки рівнів 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей для розвитку ускладнень неонатального періоду представлена в таблиці 4.3.2.

Таблиця 4.3.1

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.

Таблиця 4.3.2

Прогностична 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	+6,2	3,25
	не відбулось	-5,2	

Примітка. Знак (+) свідчить на користь сприятливого перебігу ПЛГ, а знак (-) на користь розвитку ускладнень

Згідно значенням ДК (табл. 4.3.2) на користь сприятливого перебігу ПЛГ свідчить зниження рівнів 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей, а відсутність зниження досліджуваного показника свідчить про вірогідний розвиток ускладнень неонатального періоду.

4.4. Характеристика особливостей протезування функції зовнішнього дихання у дітей з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією

Основним методом лікування ПЛГ у передчасно народжених дітей є штучна вентиляція легенів. Наразі немає єдиного консенсусу щодо конкретної стратегії ШВЛ на кожний окремий випадок. Але загальні рекомендації включають в себе легеневої рекрутмент з підбором оптимального тиску в дихальних шляхах для сприяння зниженню тиску в легеневій артерії.

Нами було проаналізована тривалість (в годинах) респіраторної підтримки у дітей по групах та отримані наступні результати: загальна середня кількість днів респіраторної підтримки, яка включала в себе традиційну ШВЛ з РЕЕР не менше 6 см H₂O, нШВЛ, ВЧО ШВЛ та підтримку за допомогою nCPAP була вище в групі дітей з асфіксією та складала 171±19 годин, що на 76,2% більше ніж в групі дітей з РДС. На традиційній ШВЛ діти з II групи провели в середньому 54±4,4 години, що на 192% вище ніж у дітей I групи. Також діти з II групи провели на неінвазивній та високочастотній ШВЛ більше годин, ніж діти I групи на 125% та 533% відповідно. Більшу тривалість респіраторної підтримки за допомогою CPAP потребували діти з групи з асфіксією при народженні на 60% (Таблиця 4.4.1).

Таблиця 4.4.1

Середня тривалість респіраторної підтримки (в годинах) у дітей по групах, M±m

Вид ШВЛ	Група I (n=50)	Група II (n=50)
Традиційна ШВЛ	28±7,3*	54±4,4*
Неінвазивна ШВЛ	48±6,7*	60±6,3*
Високочастотна ШВЛ	6±2,3*	32±7,5*
nCPAP	15±2,5*	24±5,4*
Загальна середня тривалість ШВЛ	97±12,8*	171±19,0*

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

Аналіз кількості випадків використання різних видів ШВЛ по групах дітей показав, що використання традиційної, нШВЛ та ВЧШВЛ було вищим у дітей II групи на 6,1%, 3,3% та 9,3% відповідно. СРАР-терапія на 18,7% частіше застосовувалась в групі дітей з РДС (Таблиця 4.4.2).

Таблиця 4.4.2

Аналіз кількості випадків застосування різних видів ШВЛ по групах

Вид ШВЛ	Група I	Група II
Традиційна ШВЛ, кількість випадків, n(%)	9 (22,5%)	14 (28,6%)*
нШВЛ, кількість випадків, n(%)	15 (37,5%)	20 (40,8%)*
ВЧШВЛ, кількість випадків, n(%)	2 (5%)	7 (14,3%)*
СРАР, кількість випадків, n (%)	14 (35%)	8 (16,3%)*

*Примітка: кількість випадків \neq кількості дітей, тому що одна дитина може потребувати різні види ШВЛ в залежності від стану; * - $p > 0,05$ – є достовірною різниця між групами*

4.5. Результат дослідження взаємозв'язку між динамікою рівнів 8-ОНдГ та тривалістю респіраторної підтримки у передчасно народжених дітей з персистою легеневою гіпертензією

Проведений нами кореляційний аналіз між ступенем персистою легеневої гіпертензії з урахуванням тяжкості оксидантного стресу та особливостей респіраторної підтримки показав прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем 8-ОНдГ та тривалістю респіраторної підтримки. Тобто, чим більш інтенсивна динаміка зниження рівня 8-ОНдГ в сечі, який є біомаркером ОС та корелює з середнім тиском у легеневій артерії, тим менша тривалість респіраторної підтримки потрібна дітям до встановлення самостійного дихання. І навпаки, наростання рівня ОС на 3-5 добу життя збільшує тривалість респіраторної підтримки ($r=0,80$, $p<0,001$) (Рис. 4.5.1).

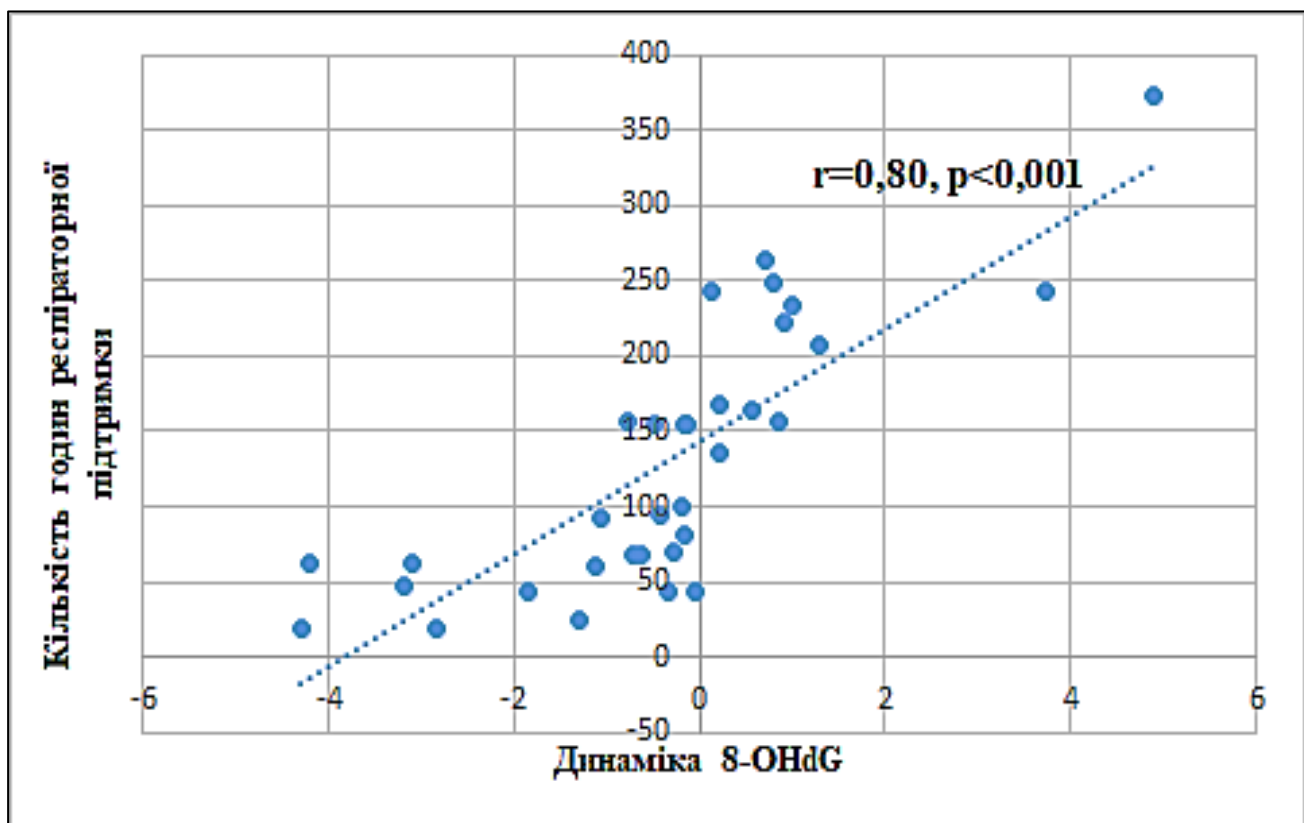


Рис. 4.5.1 Кореляційний зв'язок між динамікою 8-OHdG та тривалістю респіраторної підтримки у дітей обох груп

4.6. Результат дослідження діагностичної та прогностичної значущості особливостей протезування функції зовнішнього дихання у передчасно народжених дітей з персистуючою легеневою гіпертензією

Для визначення найбільш ефективної тактики респіраторної підтримки у менеджменті передчасно народжених дітей з ПЛГ, нами були проаналізовані діагностичні та прогностичні властивості особливостей ШВЛ у досліджуваних груп (Таблиця 4.6.1).

Діагностичні коефіцієнти з таблиці 4.6.1. свідчать, що показники тактики респіраторної підтримки недоношених новонароджених мають високу діагностичну значущість ($5,0 \geq I \geq 1,0$). Значущими факторами розвитку тяжкої ПЛГ у передчасно народжених дітей є: потреба у ВЧО більше 48 годин, потреба у традиційній ШВЛ більше 72 годин; якщо дитина не може задовольнити потребу в респіраторній підтримці за допомогою лише нШВЛ/CPAP.

Таблиця 4.6.1

Діагностичні властивості даних тактики респіраторної підтримки недоношених новонароджених з персистуючою легеневою гіпертензією

Показник	Градації показника	ДК	I
Тривалість ВЧО, години	<48	+3,1	3,03
	>48	-9,5	
Тривалість традиційної ШВЛ, години	<72	+3,4	2,49
	>72	-6,9	
нШВЛ/СРАР- єдиний вид респіраторної підтримки	так	7,2	1,56
	ні	-2,0	

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

Прогностичні властивості тактики респіраторної підтримки для розвитку ускладнень у передчасно народжених дітей представлені в таблиці 4.6.2.

Прогностичні коефіцієнти з таблиці 4.6.2 свідчать, що показники тактики респіраторної підтримки недоношених новонароджених мають високу діагностичну значущість ($5,0 \geq I \geq 1,0$). Значущими факторами розвитку ускладнень неонатального періоду у передчасно народжених дітей є: потреба у традиційній ШВЛ більше 72 годин, потреба у ВЧО більше 48 годин; якщо дитина не може задовольнити потребу в респіраторній підтримці за допомогою лише нШВЛ/СРАР.

Таблиця 4.6.2

Прогностичні властивості даних респіраторної підтримки недоношених новонароджених з персистуючою легеневою гіпертензією

Показник	Градації показника	ДК	I
Тривалість традиційної ШВЛ, години	<72	+3,0	2,65
	>72	-8,3	
Тривалість ВЧО, години	<48	+1,5	

Продовження таблиці 4.6.2

	>48	-9,0	
нШВЛ/СРАР- єдиний вид респіраторної підтримки	так	+5,1	1,08
	ні	-1,9	

Примітка. Знак (+) свідчить на користь сприятливого перебігу ПЛГ, а знак (-) на користь розвитку ускладнень

Висновки до розділу 4

Перинатальна асфіксія ускладнює перебіг РДС у передчасно народжених дітей за рахунок більш вираженої персистуючої легеневої гіпертензії та вищого рівня оксидативного стресу.

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

Зниження рівня 8-ОНdG у сечі в динаміці є сприятливою ознакою (I=6,39) перебігу РДС, корелює за зниженням середнього тиску у легеневій артерії та може використовуватись в клінічній практиці як один з показників для зміни тактики респіраторної підтримки.

Гендерні особливості динаміки рівнів 8-ОНdG у недоношених дітей з РДС та асфіксією з перинатальною патологією підтверджують попередні дослідження про знижену адаптивність та реактивність хлопчиків до оксидантного стресу у ранньому неонатальному періоді.

Величина ОС у передчасно народжених дітей корелює з тривалістю респіраторної підтримки. Тобто, чим менша динаміка зниження ОС на 3-5 добу життя, тим триваліша респіраторна підтримка потрібна дитині до встановлення самостійного дихання.

Аналіз діагностичних та прогностичних коефіцієнтів тактики респіраторної підтримки показав, що тривала ВЧО (> 48 годин) та традиційна ШВЛ (> 72 годин), або якщо нШВЛ/СРАР не задовольняє потребу в респіраторній підтримці дитини є несприятливими ознаками для перебігу персистуючої легеневої гіпертензії та

можуть використовуватись в клінічній практиці як показники тяжкості ПЛГ та предиктори розвитку ускладнень неонатального періоду.

Дані розділу 4 висвітлено у наступних публікаціях:

1. 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
2. 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

**РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ІНФОРМАТИВНИХ
ПОКАЗНИКІВ КОМПЛЕКСНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ
ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ВИРАЖЕНОСТІ
ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ В
РАННЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ**

5.1. Характеристика рентгенологічних показників в комплексній променевій оцінці ступеня легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей та їх взаємозв'язок зі ступенем персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей

Нами було визначено та проаналізовано індекси Мура, Шведеля та КТІ за критеріями Спужяка МІ та співавторів (2006) [147] в першу, та в динаміці на 3-5 добу життя у всіх обстежених передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією по групах (Таблиця 5.1.1).

Таблиця 5.1.1

Характеристика рентгенологічних показників ступеня тяжкості персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією за Спужяком МІ [147], $M \pm m$

Рентгенологічний індекс, одиниця вимірювання	Група І (n=50)		Група ІІ (n=50)	
	1 доба життя	3-5 доба життя	1 доба життя	3-5 доба життя
Індекс Мура, %	41,25±0,45*	36,83±0,43**	44,95±0,47*	47,08±0,51**
Індекс Шведеля, см	0,41±0,01*	0,35±0,01**	0,53±0,01*	0,67±0,01**
КТІ, %	56,29±0,29*	53,70±0,62**	61,69±0,52*	65,21±0,41**

*Примітка: * $p < 0,05$ – є достовірна різниця між групами в першу добу життя*

*** $p < 0,05$ – є достовірна різниця між групами на 3-5 добу життя*

У І групі дітей з РДС в першу добу життя індекс Мура в середньому становив 41,25±0,45%, $p < 0,05$, що відповідає розвитку ПЛГ середнього ступеня тяжкості.

Індекс Шведеля в групі склав в середньому $0,41 \pm 0,01$ см, $p < 0,05$, що відповідає критеріям легкої ПЛГ. КТІ в середньому склав $56,29 \pm 0,29\%$, $p < 0,05$, що відповідає ПЛГ легкого ступеня тяжкості. К 3-5 добі життя індекси зменшились та склали: індекс Мура – $36,83 \pm 0,43\%$, $p < 0,05$, індекс Шведеля – $0,35 \pm 0,01$ см, $p < 0,05$, КТІ – $53,70 \pm 0,62\%$, $p < 0,05$, що відповідає критеріям відсутності рентгенологічних ознак ПЛГ.

Щодо II групи дітей з асфіксією при народженні, то в першу добу життя індекс Мура складав в середньому $44,95 \pm 0,47\%$, $p < 0,05$, індекс Шведеля, в свою чергу, складав $0,53 \pm 0,01$ см, $p < 0,05$, а КТІ $61,69 \pm 0,52\%$, $p < 0,05$, що відповідає критеріям ПЛГ середнього ступеня тяжкості. К 3-5 добі життя нами спостерігалась наступна динаміка: індекси Мура та КТІ склали в середньому $47,08 \pm 0,51\%$, $p < 0,05$ та $65,21 \pm 0,41\%$, $p < 0,05$ відповідно, що відповідає критеріям тяжкої ПЛГ. Індекс Шведеля склав $0,67 \pm 0,01$ см, $p < 0,05$, що знаходиться між ПЛГ середнього ступеня тяжкості та тяжкою ПЛГ.

Таким чином, згідно з рентгенологічними критеріями ступеня тяжкості ПЛГ, є достовірна різниця ($p < 0,05$) між групами обстежених новонароджених в першу, та на 3-5 добу життя. В групі з асфіксією при народженні спостерігалась негативна динаміка перебігу ПЛГ із середнього ступеня тяжкості до тяжкої.

Нами було проведено кореляційний аналіз та встановлено зв'язок між рентгенологічними індексами та середнім тиском у легеневій артерії, вимірним за допомогою УЗД. Отримано наступні результати: у I групі дітей в першу добу життя коефіцієнт кореляції між mRAP та індексом Мура складав $0,76$, $p < 0,05$, що відповідає прямому сильному кореляційному взаємозв'язку; між mRAP та індексом Шведеля – $0,80$, $p < 0,001$, що відповідає прямому сильному кореляційному взаємозв'язку між mRAP та КТІ – $0,72$, що відповідає прямому сильному кореляційному взаємозв'язку $p = 0,002$ (рис 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3). На 3-5 добу життя в групі дітей з респіраторним дистрес-синдромом коефіцієнти кореляції між середнім тиском у легеневій артерії, індексами Мура та КТІ знизилися, і склали: між індексом Мура та mRAP – $0,73$, $p < 0,05$, що відповідає прямому сильному

кореляційному зв'язку, між КТІ та mPAP – 0,71, $p < 0,05$, що відповідає прямому сильному кореляційному зв'язку. Між середнім тиском у легеневій артерії та індексом Шведеля коефіцієнт кореляції на 3-5 добу життя підвищився та склав – 0,82, $p < 0,001$, що відповідає прямому сильному кореляційному зв'язку (рис. 5.1.4, 5.1.5, 5.1.6). У II групі дітей: в першу добу життя коефіцієнт кореляції між індексом Мура та mPAP склав 0,75, $p < 0,05$, що свідчить про прямий сильний кореляційний зв'язок між показниками; між індексом Шведеля та mPAP – 0,78, $p < 0,001$, та між КТІ та mPAP – 0,73, $p < 0,05$, що також свідчить про прямий сильний кореляційний зв'язок між показниками (Рис 5.1.7., 5.1.8, 5.1.9). На 3-5 добу життя в групі дітей з РДС та асфіксією при народженні отримано наступні кореляційні зв'язки між середнім тиском у легеневій артерії та рентгенологічними індексами: коефіцієнт кореляції між індексом Мура та mPAP склав – 0,70, $p < 0,05$, між індексом Шведеля та mPAP – 0,78, $p < 0,001$, та між КТІ та mPAP – 0,72, $p < 0,05$, що свідчить про сильний прямий кореляційний зв'язок між показниками (рис. 5.1.10, 5.1.11, 5.1.12).

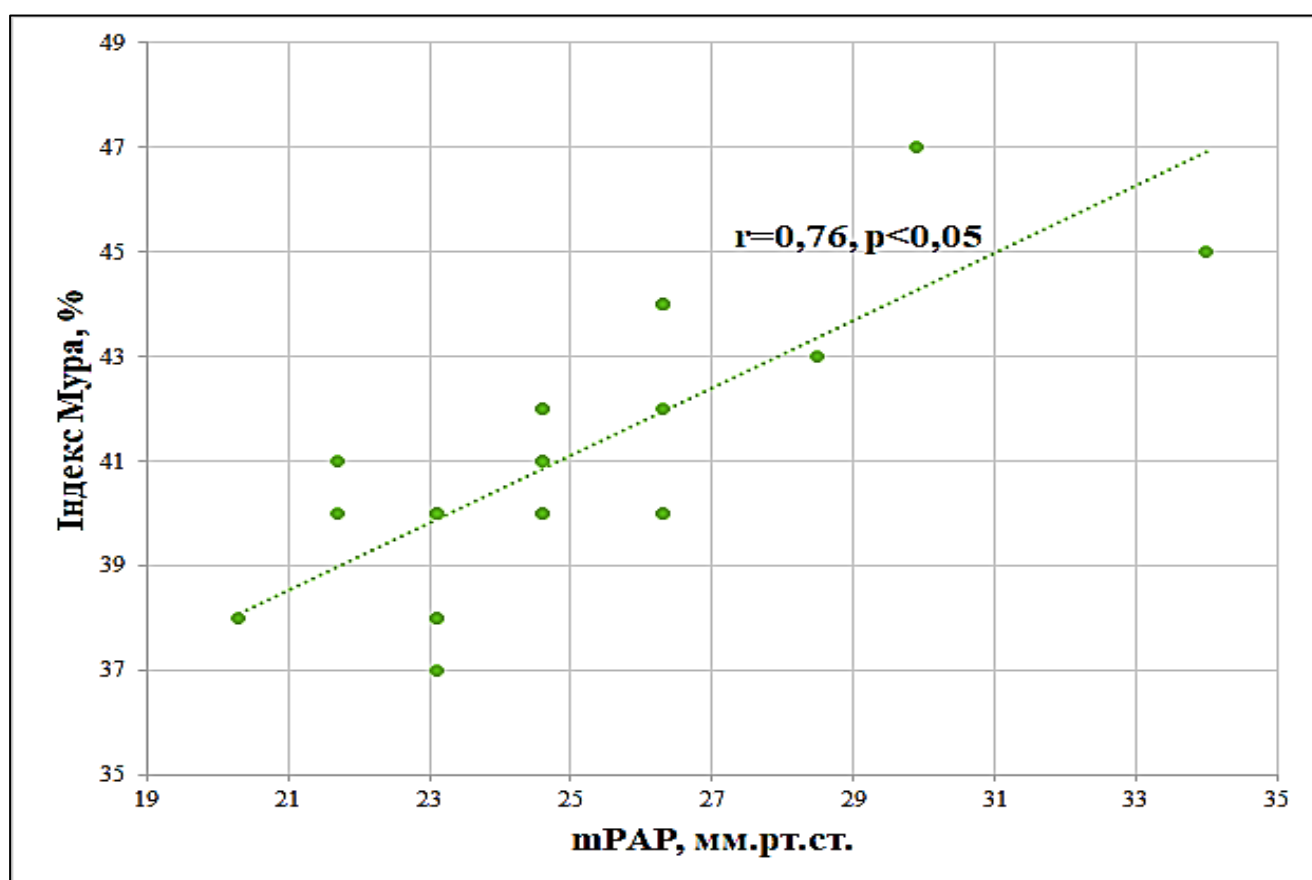


Рис.5.1.1. Кореляційний зв'язок між mPAP та індексом Мура у дітей I групи в 1-шу добу життя

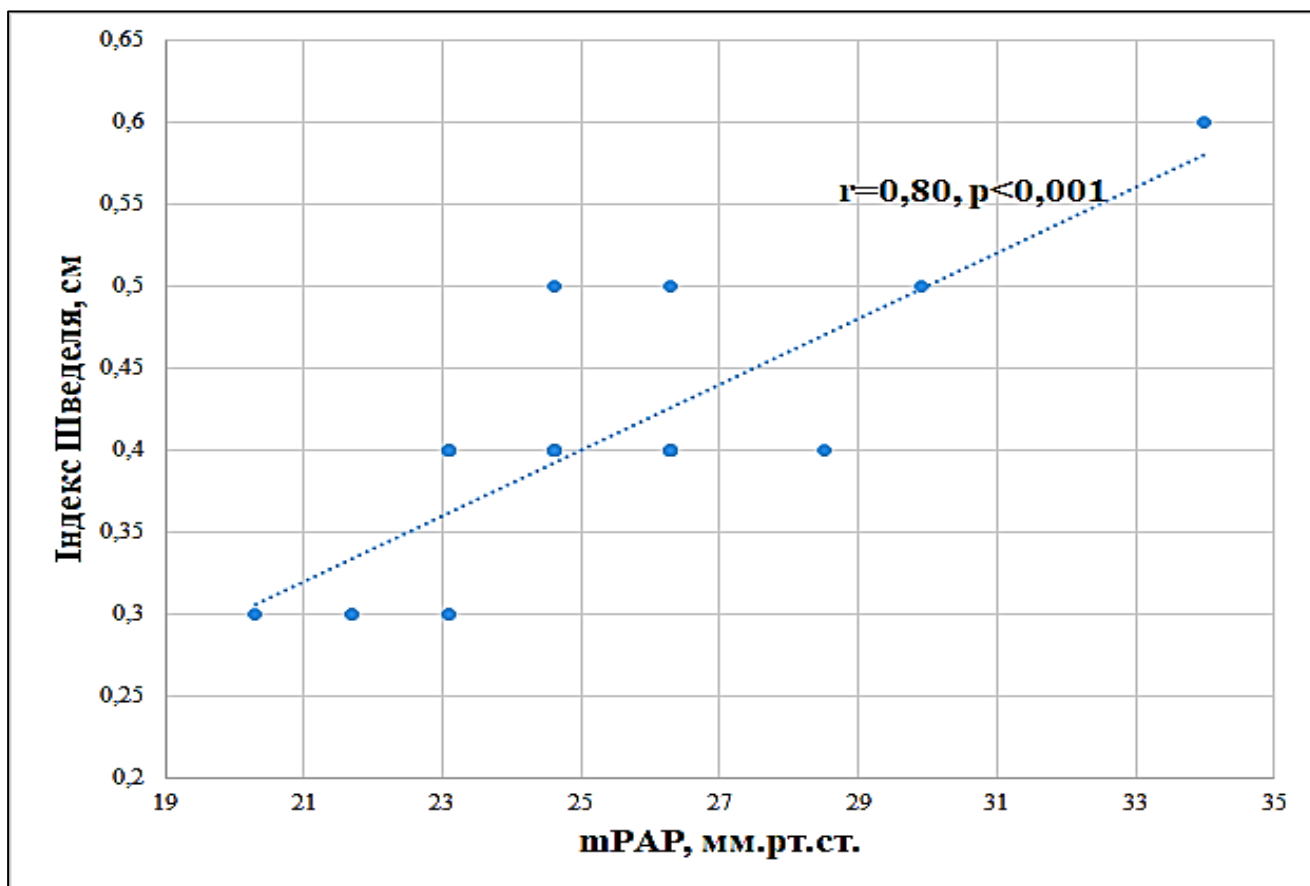


Рис. 5.1.2. Кореляційний зв'язок між mPAP та індексом Шведеля у дітей I групи в 1-шу добу життя

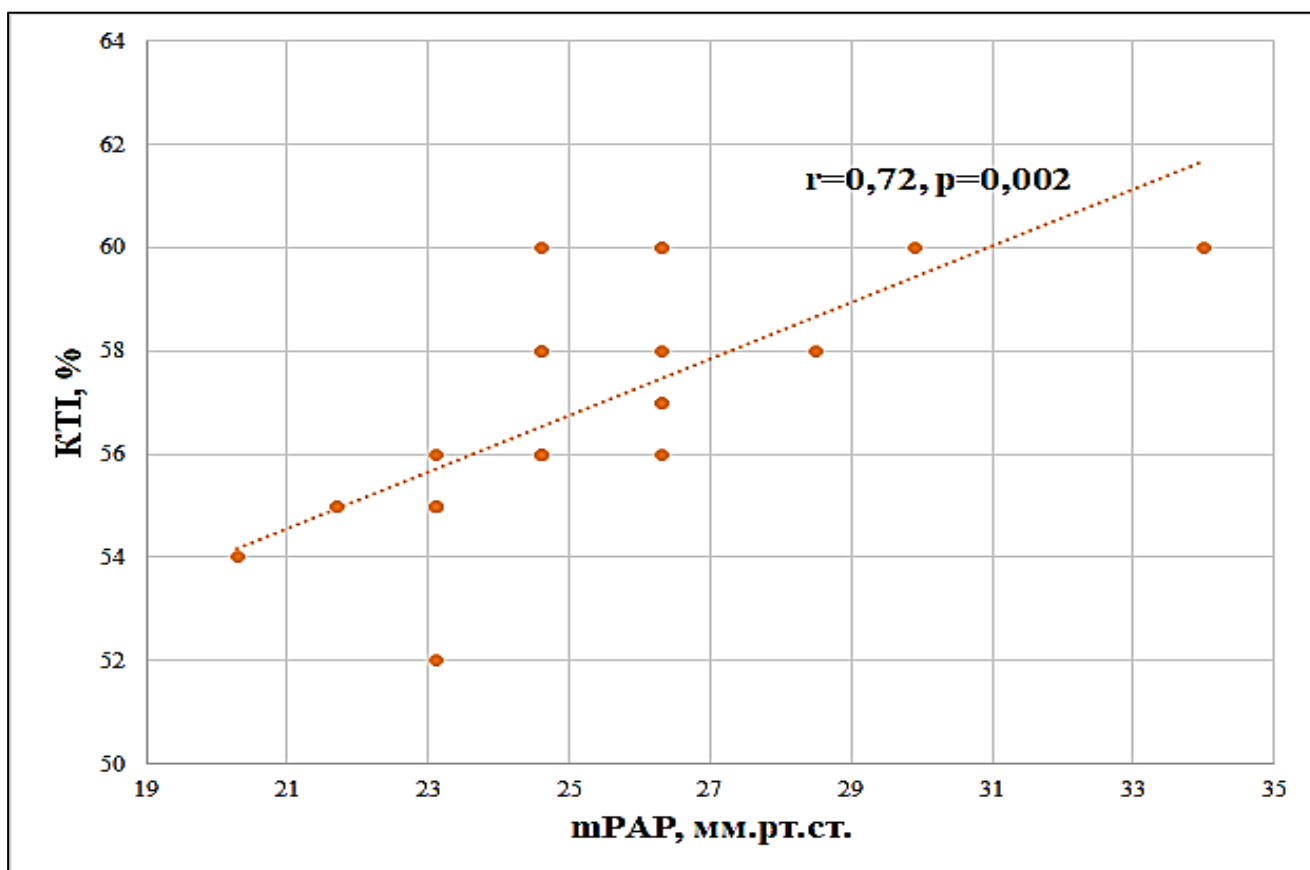


Рис.5.1.3. Кореляційний зв'язок між mPAP та КТІ у дітей I групи в 1-шу добу життя

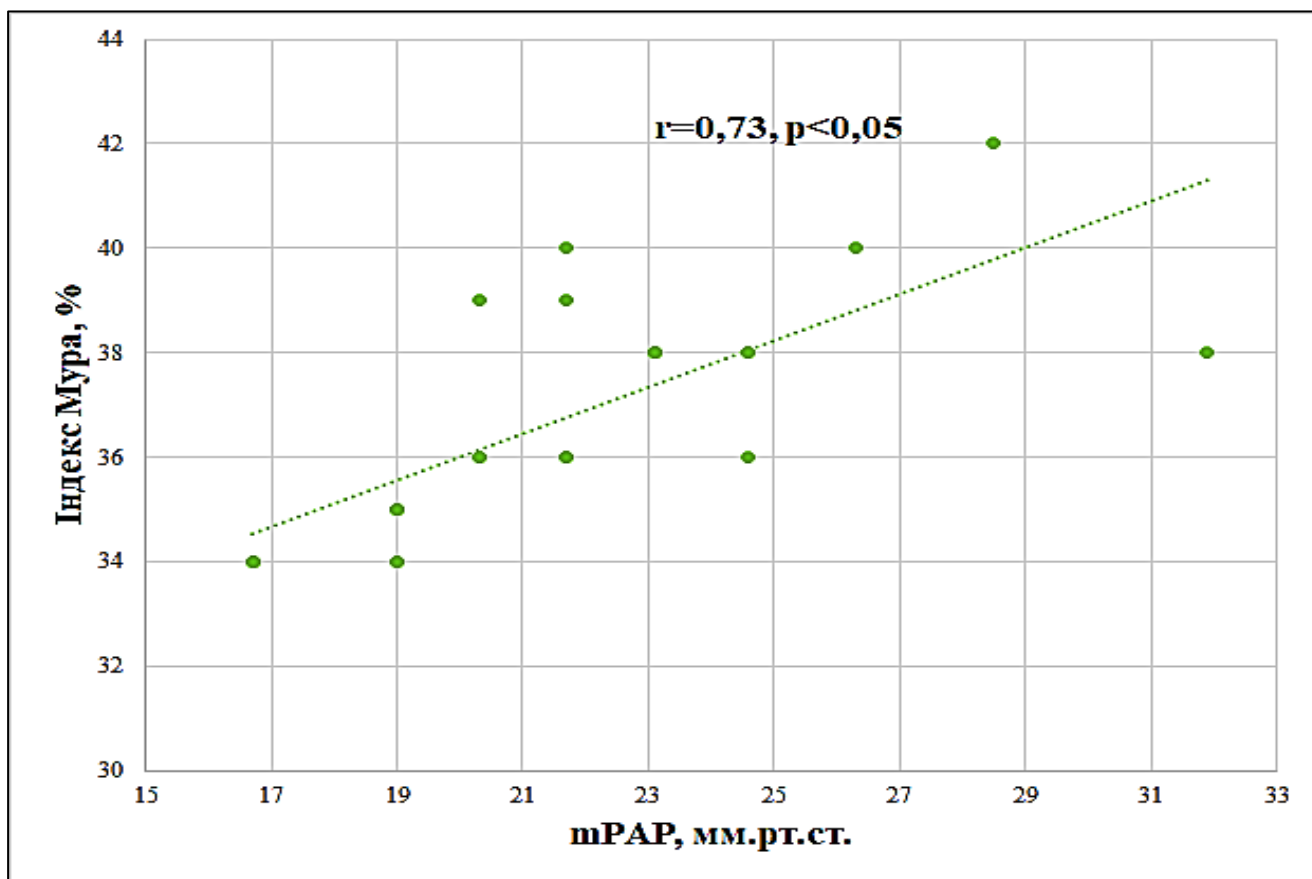


Рис.5.1.4. Кореляційний зв'язок між mPAP та індексом Мура у дітей I групи на 3-5 добу життя

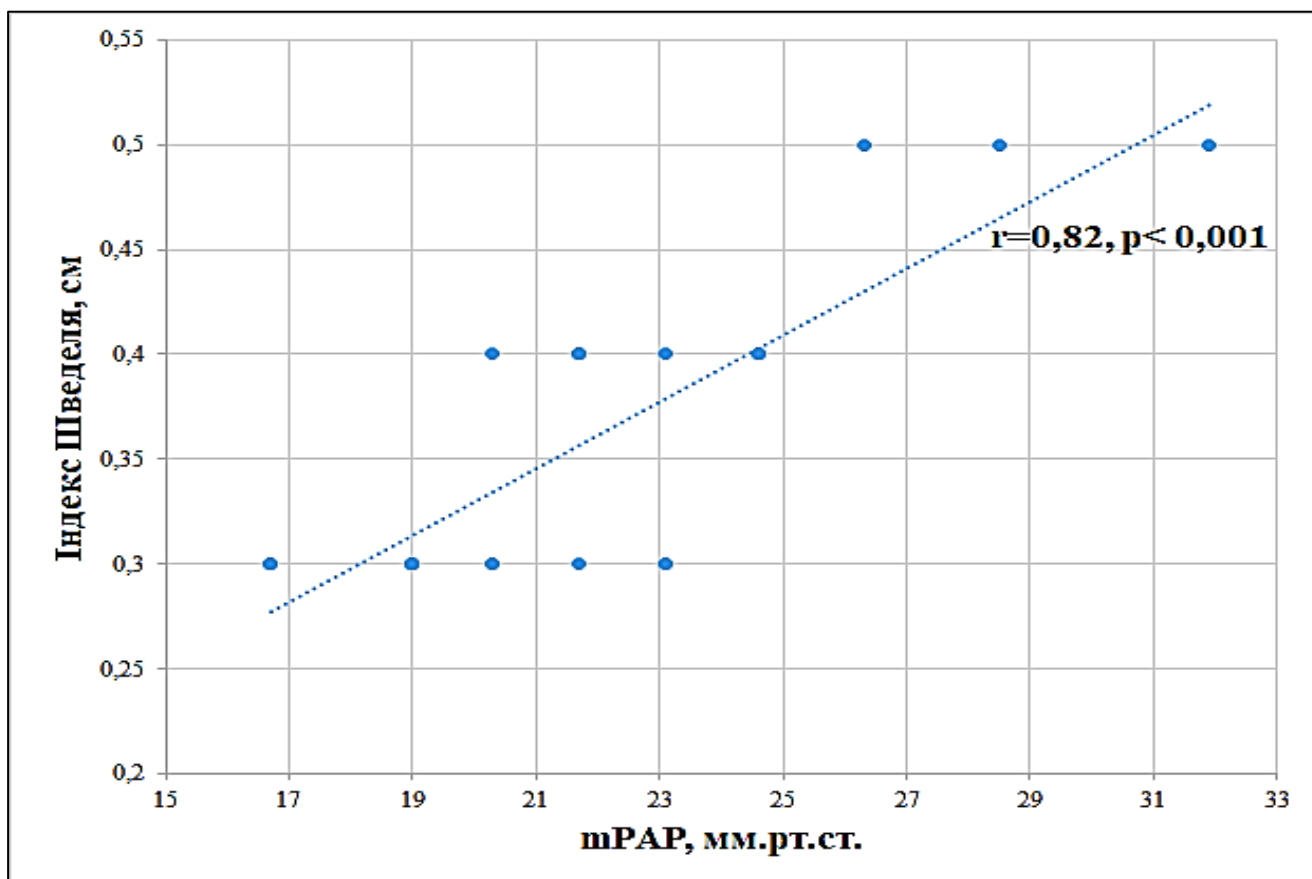


Рис. 5.1.5. Кореляційний зв'язок між mPAP та індексом Шведеля у дітей I групи на 3-5 добу життя

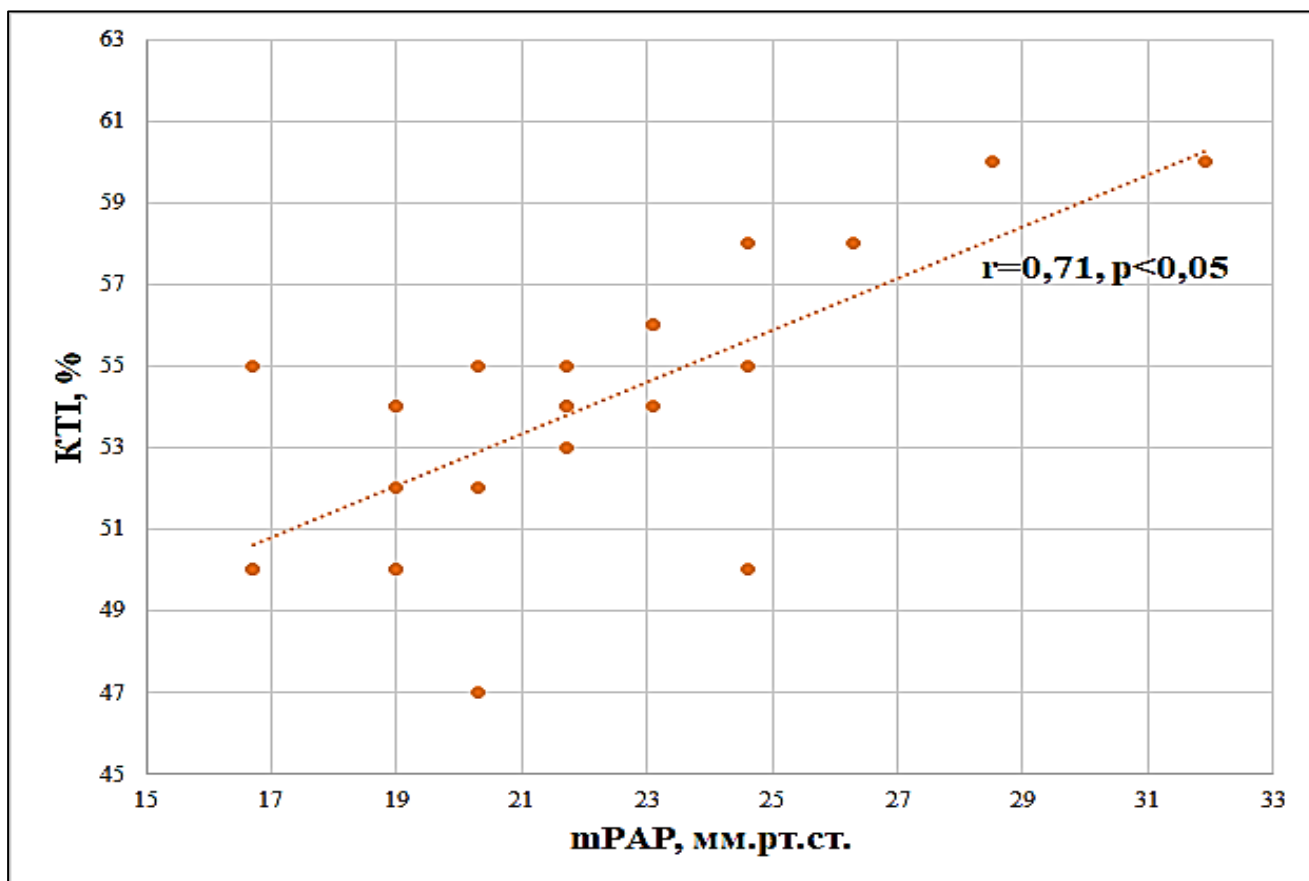


Рис. 5.1.6. Кореляційний зв'язок між mPAP та КТІ у дітей I групи на 3-5 добу життя

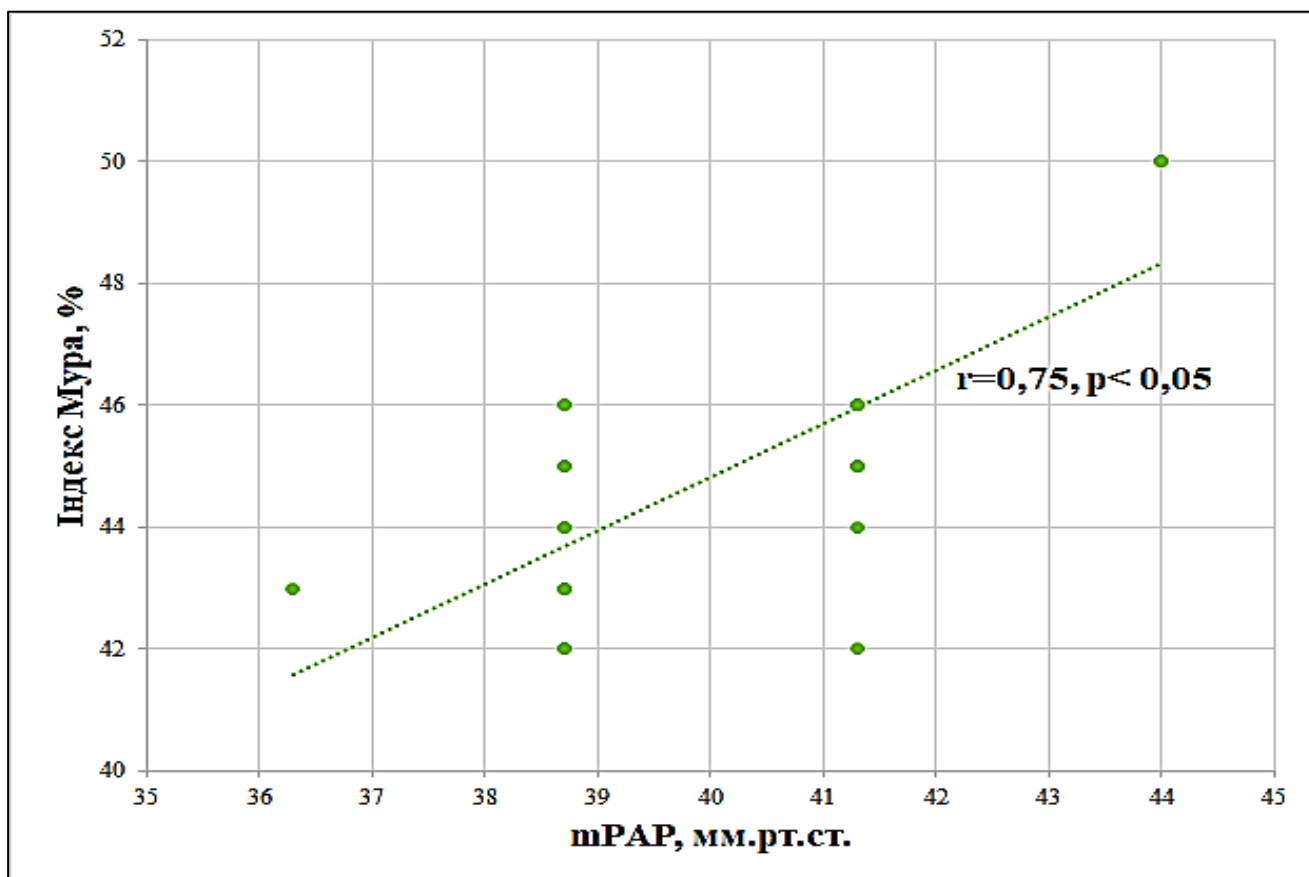


Рис. 5.1.7. Кореляційний зв'язок між mPAP та індексом Мура у дітей II групи в 1-шу добу життя

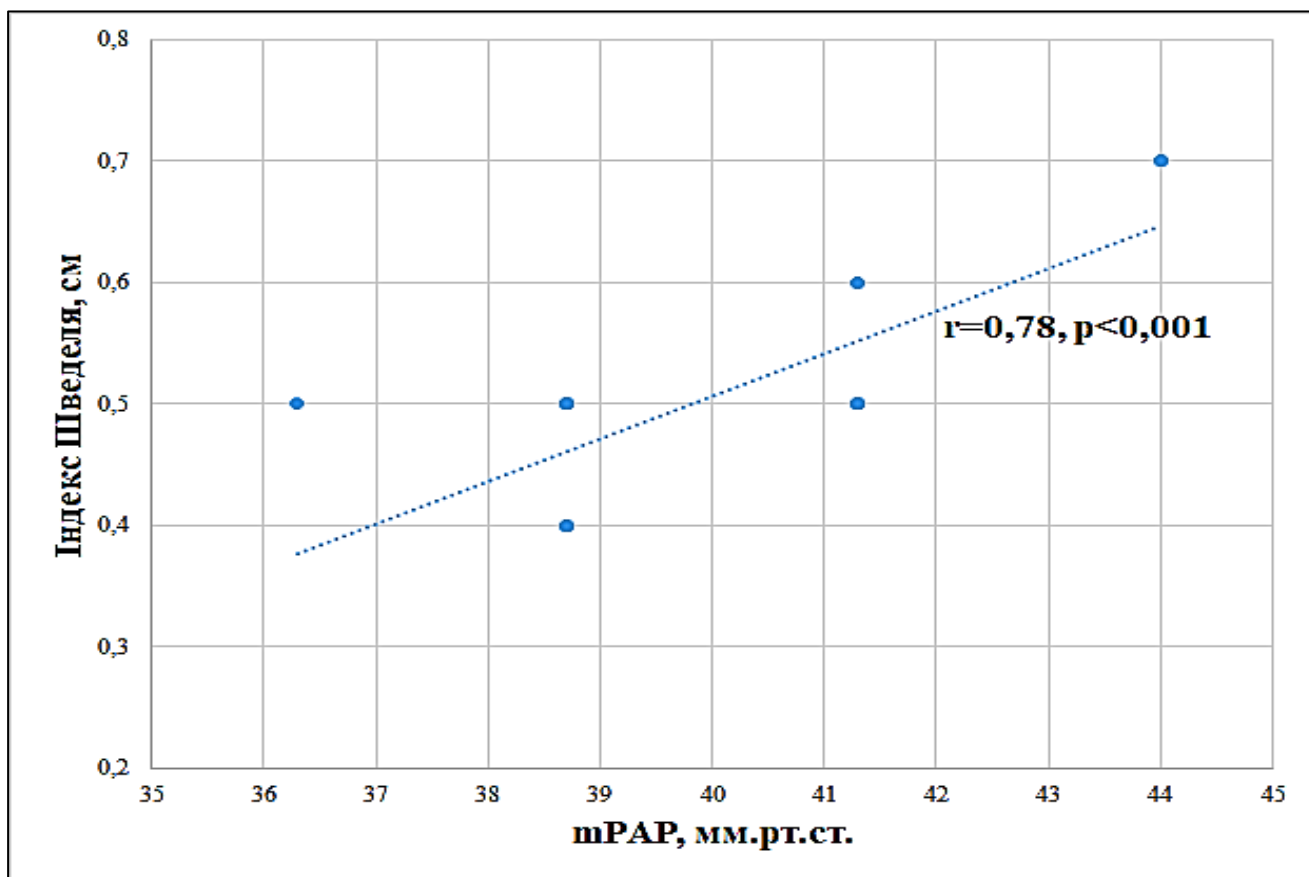


Рис. 5.1.8 Кореляційний зв'язок між mPAP та індексом Шведеля у дітей II групи в 1-шу добу життя

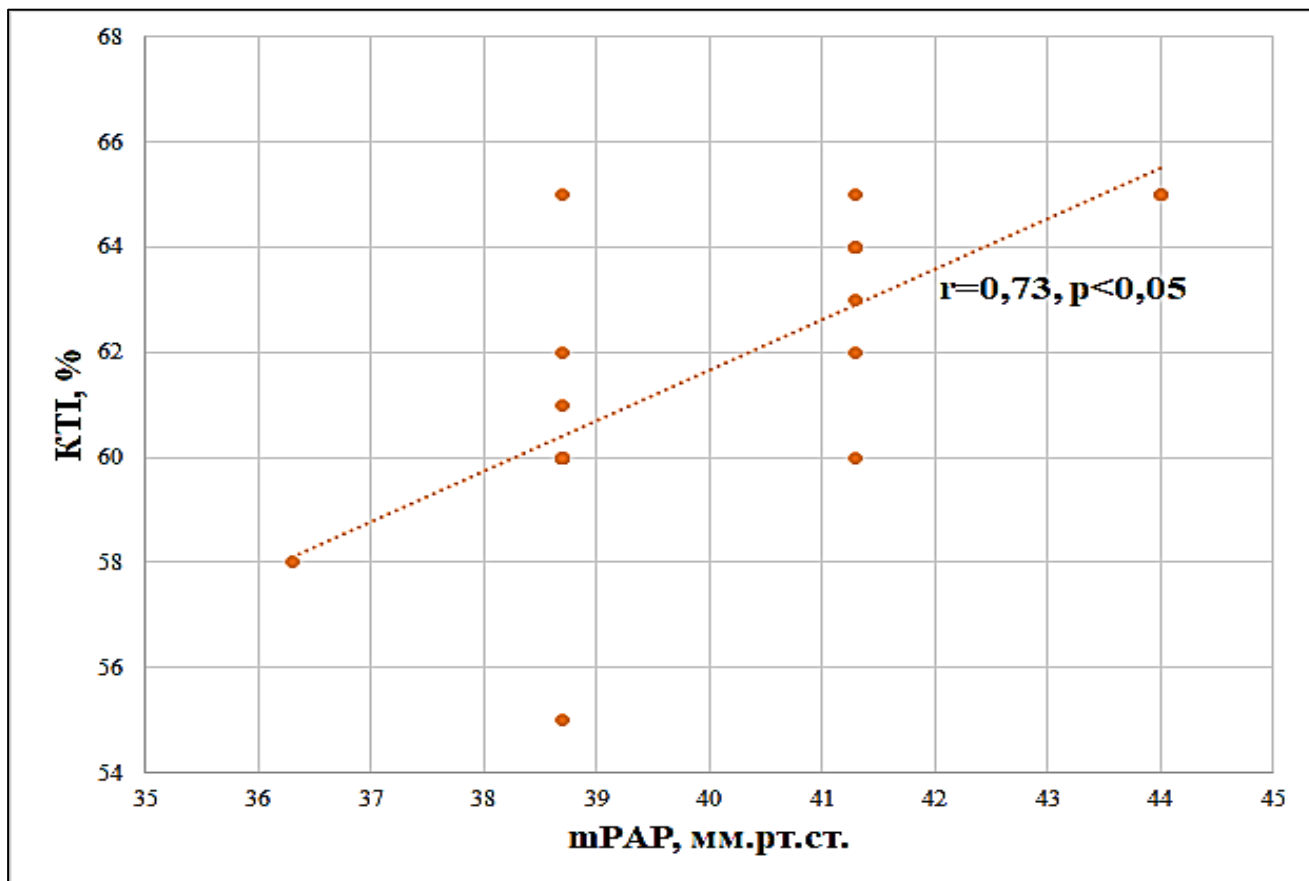


Рис. 5.1.9. Кореляційний зв'язок між mPAP та КТІ у дітей II групи в 1-шу добу життя

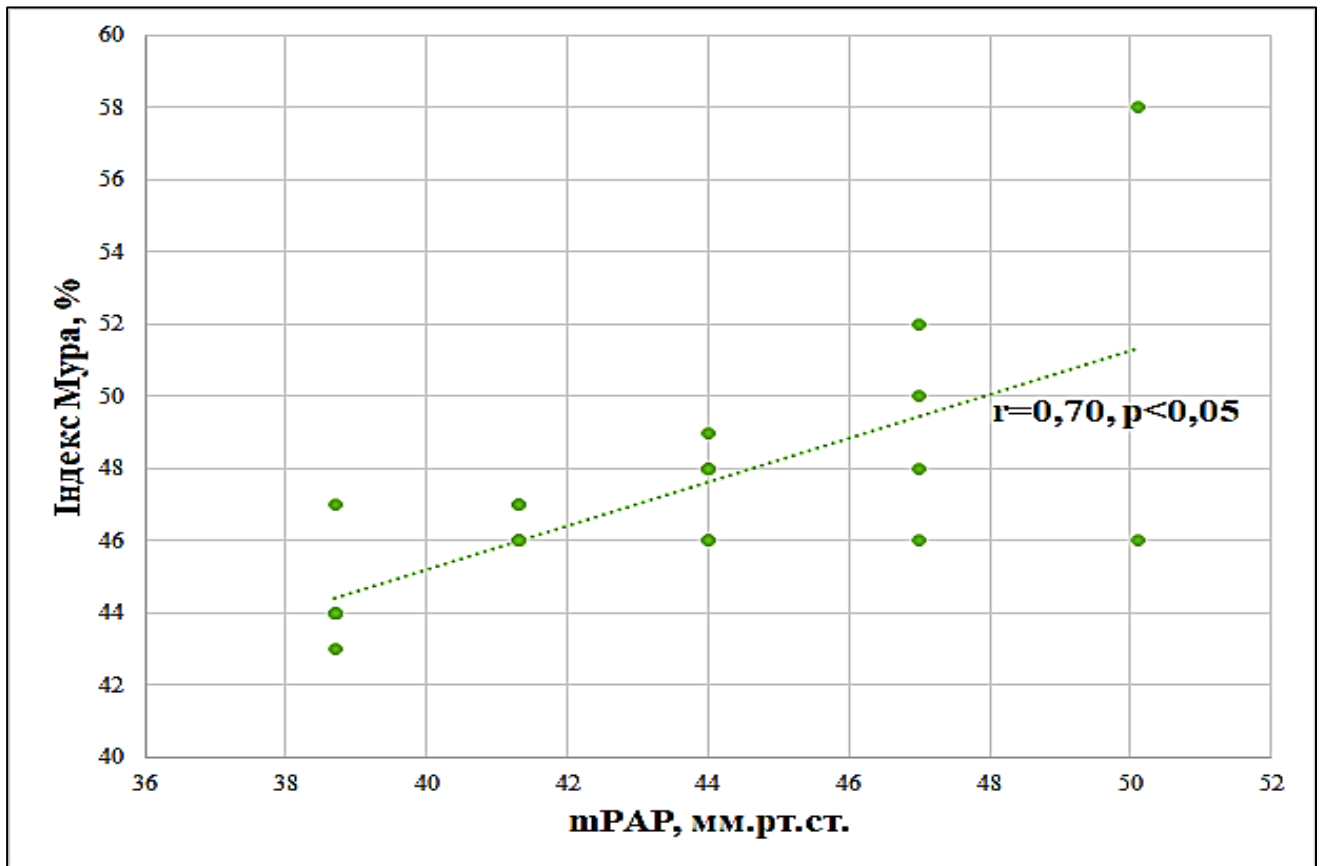


Рис. 5.1.10 Кореляційний зв'язок між mPAP та індексом Мура у II групи дітей на 3-5 добу життя

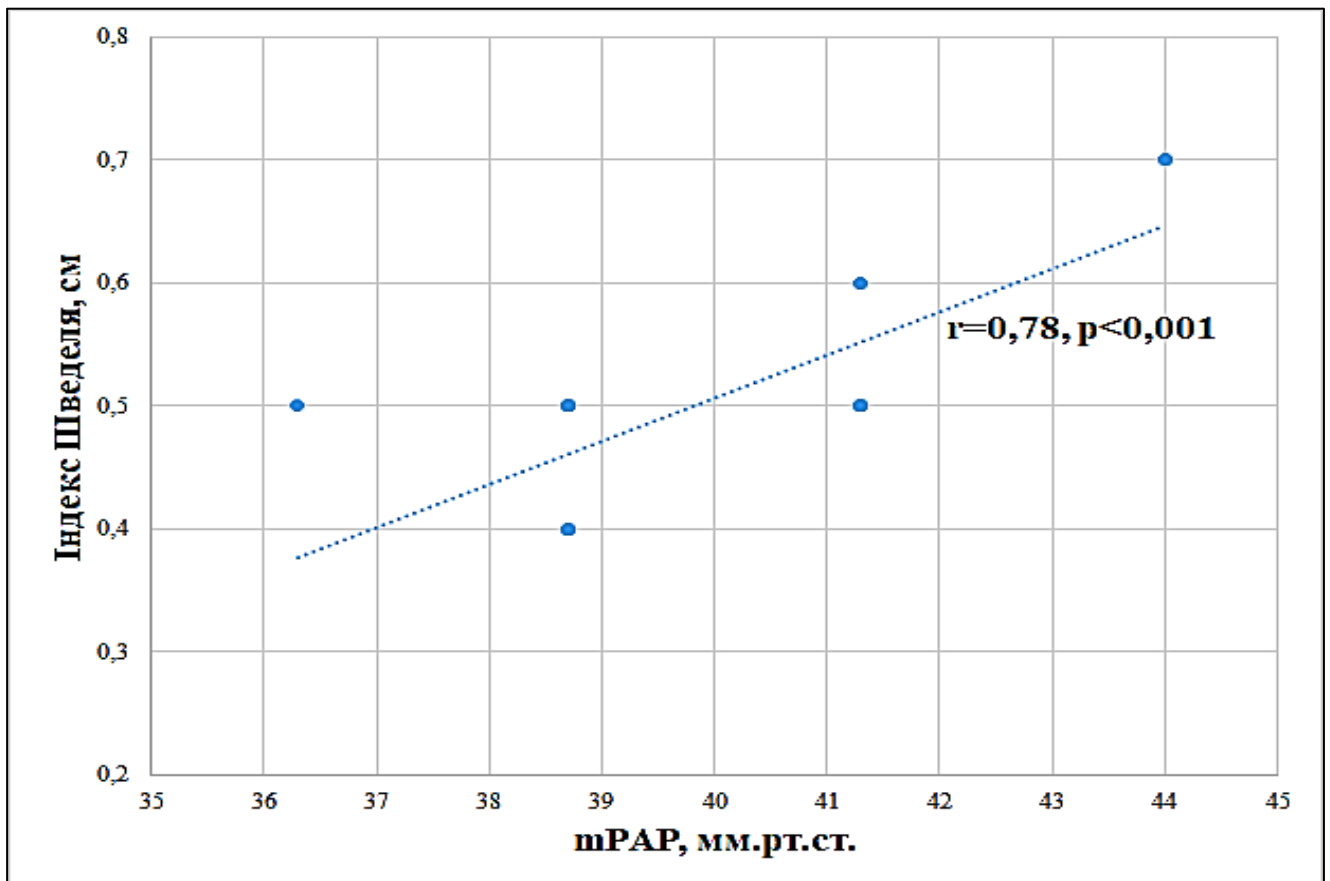


Рис.5.1.11 Кореляційний зв'язок між mPAP та індексом Шведеля у II групи дітей на 3-5 добу життя

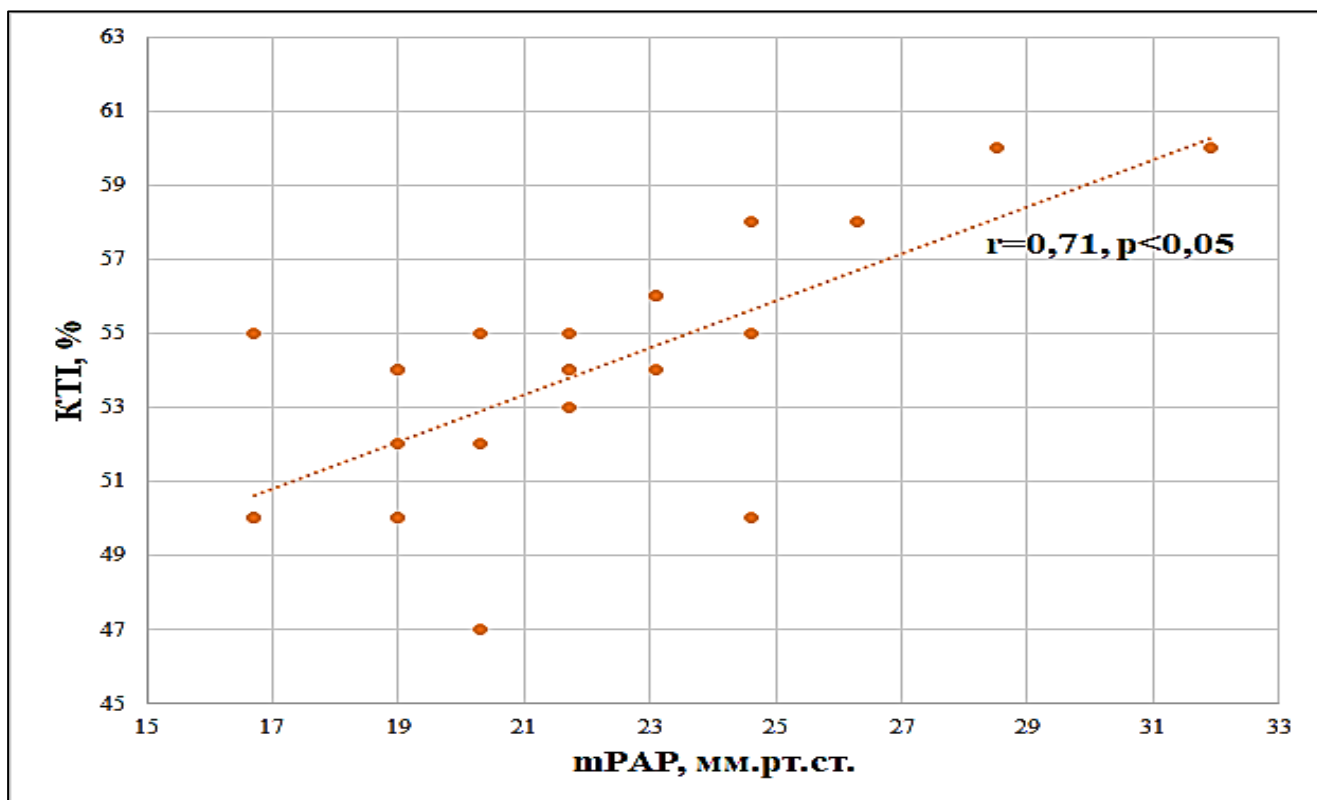


Рис 5.1.12 Кореляційний зв'язок між mPAP та КТІ у II групи дітей на 3-5 добу життя

5.2. Кореляція рентгенологічних показників з рівнем оксидантного стресу у передчасно народжених дітей та вираженості персистоючої легеневої гіпертензії

Нами було проведено кореляційний аналіз, знайдено та проаналізовано взаємозв'язки між виміряними лабораторно показниками 8-OHdG в сечі та рентгенологічними індексами Мура, Шведеля, КТІ у дітей по групах та отримано наступні результати.

У I групі дітей з РДС в першу добу життя коефіцієнт кореляції (r) між рівнем 8-OHdG в сечі та індексом Мура складав 0,70, $p=0,001$, між рівнем 8-OHdG в сечі та індексом Шведеля – 0,76, $p<0,001$, між рівнем 8-OHdG в сечі та КТІ – 0,73, $p<0,05$, що свідчить про сильні прямі кореляційні зв'язки між показниками (рис. 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3). В динаміці 3-5 добу життя отримані кореляційні зв'язки виглядали наступним чином: коефіцієнт кореляції (r) між рівнем 8-OHdG в сечі та індексом Мура становив 0,70 $p<0,001$, між рівнем 8-OHdG в сечі та індексом Шведеля – 0,84 $p<0,001$, між рівнем 8-OHdG в сечі та КТІ – 0,72, $p<0,001$, що

свідчить про прямі сильні кореляційні зв'язки між показниками (рис. 5.2.4., 5.2.5, 5.2.6).

В II групі дітей отримано наступні результати: в першу добу життя коефіцієнт кореляції (r) між рівнем 8-OhdG в сечі та індексом Мура склав 0,71 $p < 0,05$, між рівнем 8-OhdG в сечі та індексом Шведеля – 0,73, $p < 0,001$, між рівнем 8-OHdG в сечі та КТІ – 0,71, $p < 0,05$, що свідчить про сильні прямі кореляційні зв'язки між показниками (Рис 5.2.7., 5.2.8, 5.2.9). На 3-5 добу життя в II групі дітей коефіцієнт кореляції між рівнем 8-OHdG в сечі та індексом Мура склав 0,70 $p < 0,05$, між рівнем 8-OHdG в сечі та індексом Шведеля – 0,71, $p < 0,001$, між рівнем 8-OHdG в сечі та КТІ – 0,71, $p < 0,05$, що свідчить про прямі сильні кореляційні зв'язки між показниками (Рис. 5.2.10, 5.2.11, 5.2.12).

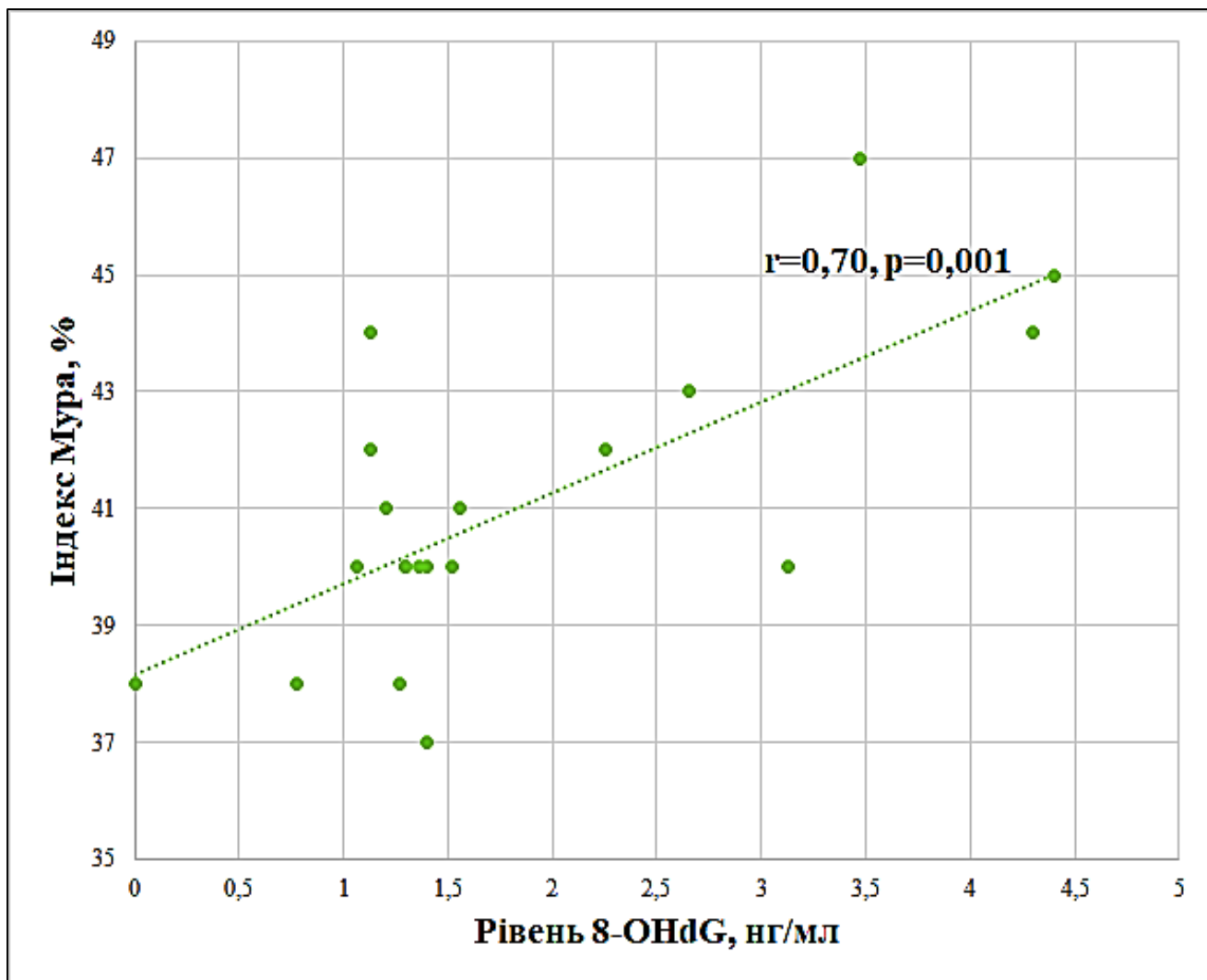


Рис 5.2.1. Кореляційний зв'язок між рівнем 8-OHdG та індексом Мура у дітей I групи в 1-шу добу життя

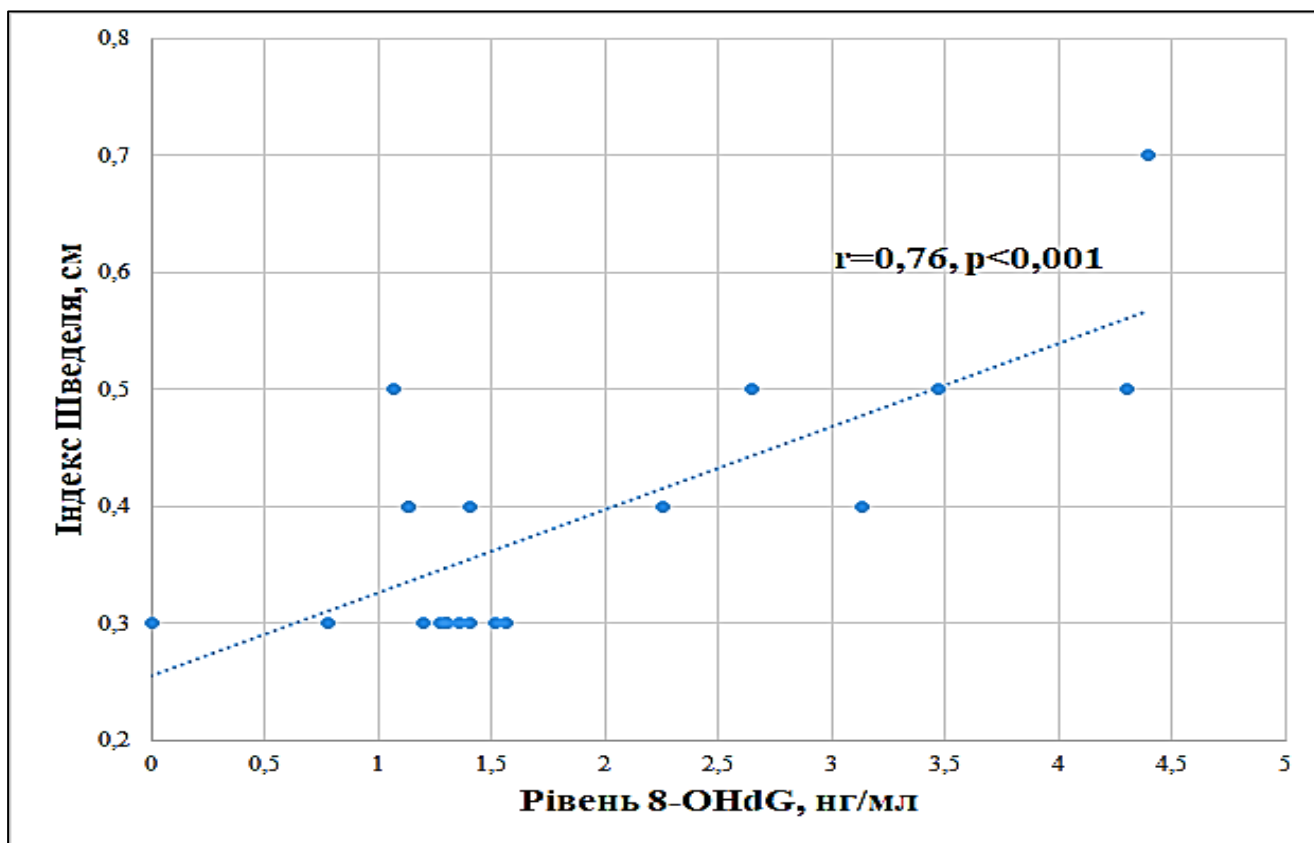


Рис. 5.2.2. Кореляційний зв'язок між рівнем 8-ОНdG та індексом Шведеля у дітей І групи в 1-шу добу життя

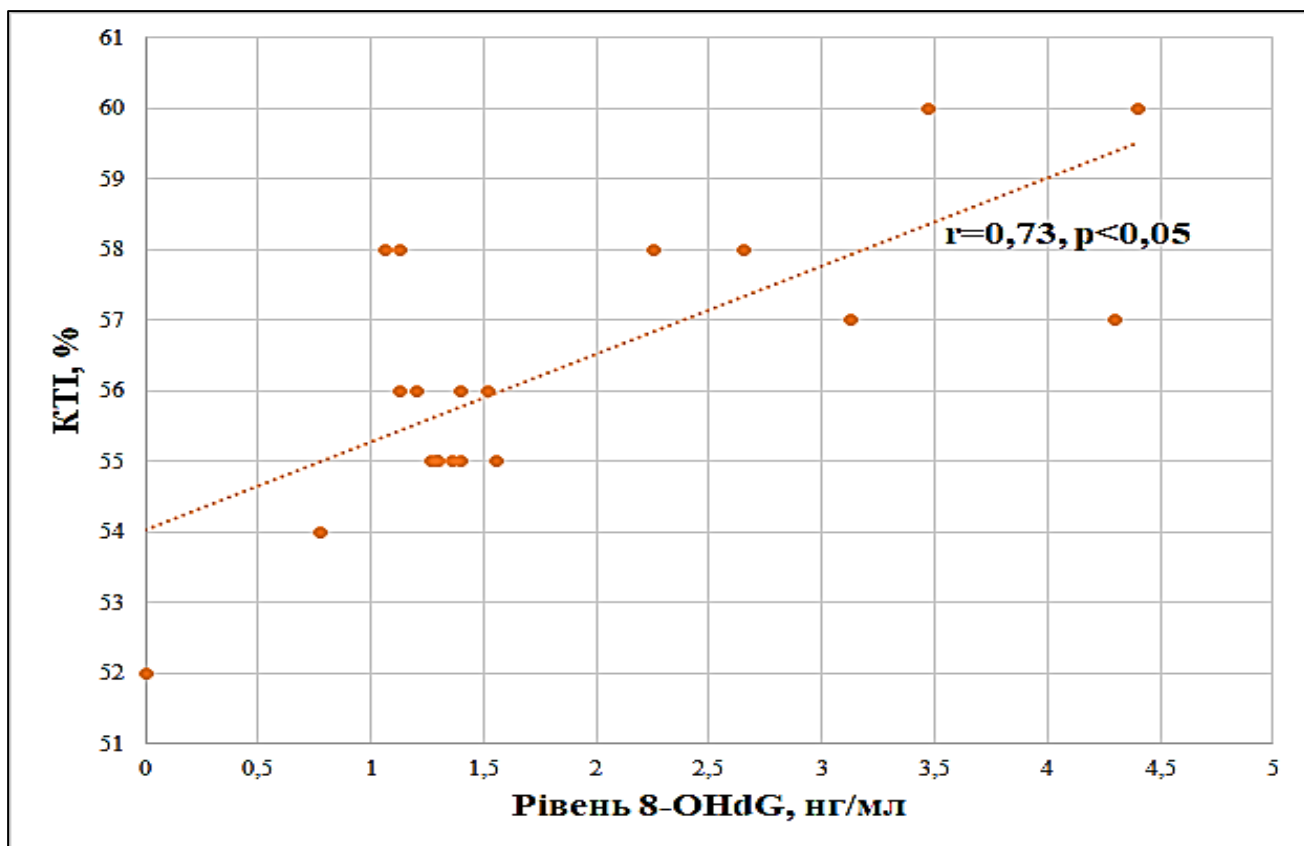


Рис 5.2.3. Кореляційний зв'язок між рівнем 8-ОНdG та КПІ у дітей І групи в першу добу життя

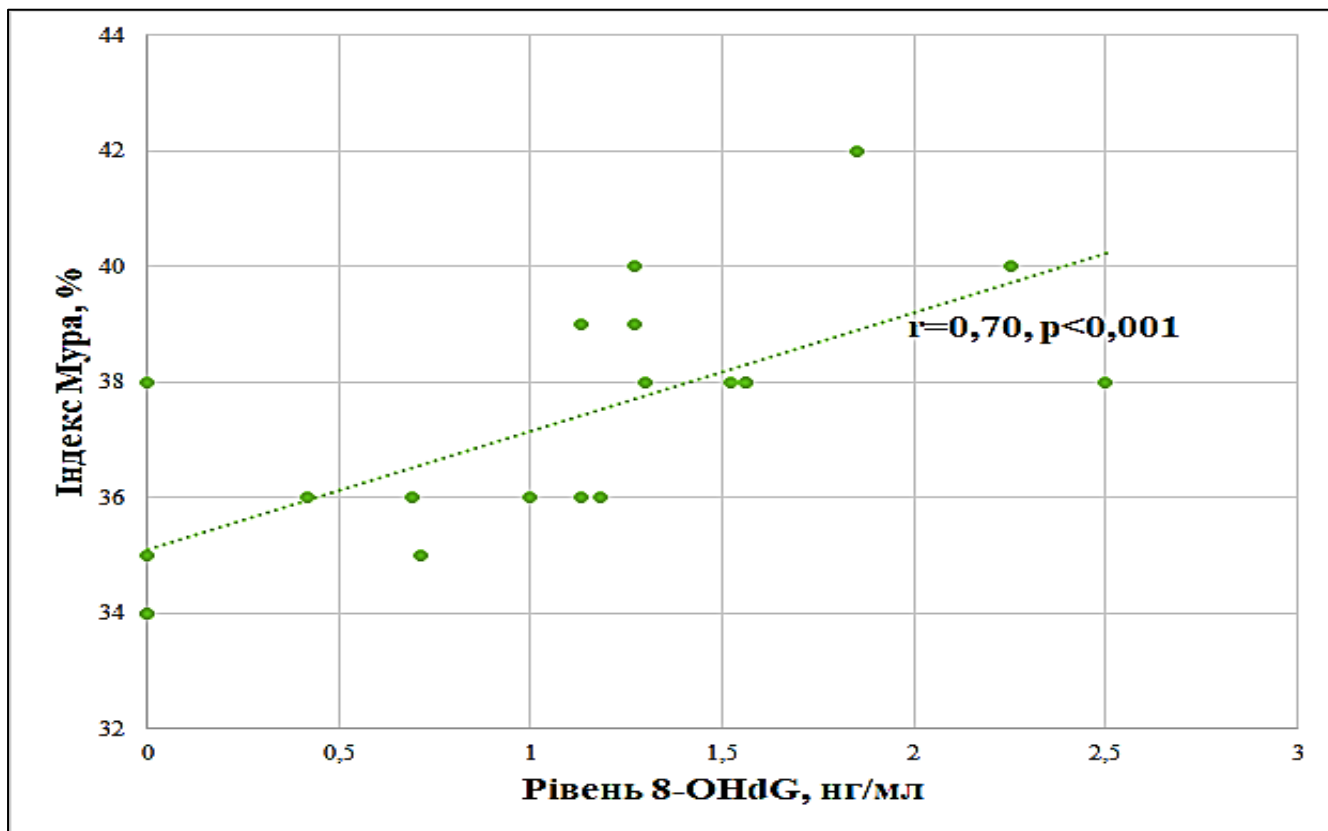


Рис. 5.2.4. Кореляційний зв'язок між рівнем 8-OHdG та індексом Мура у дітей I групи на 3-5 добу життя

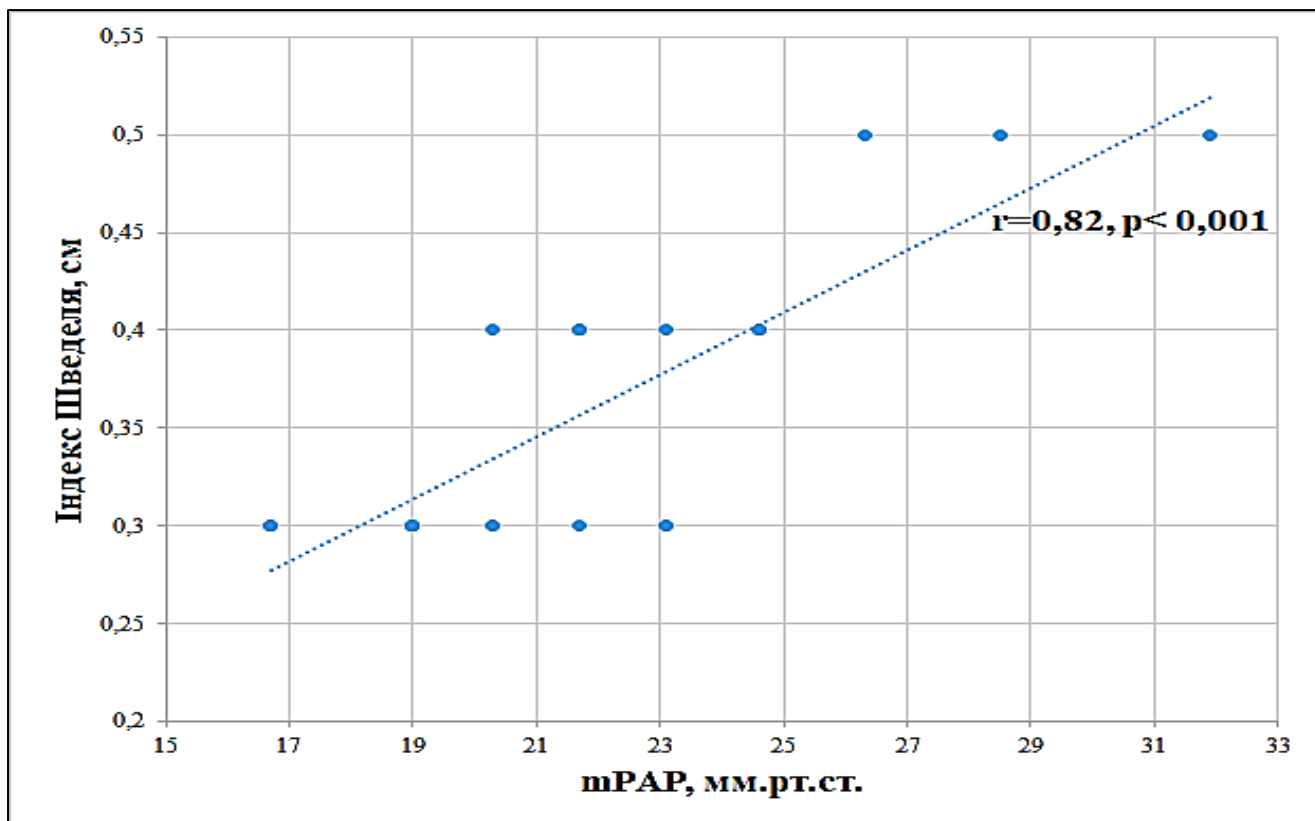


Рис. 5.2.5. Кореляційний зв'язок між рівнем 8-OHdG та індексом Шведеля у дітей I групи на 3-5 добу життя

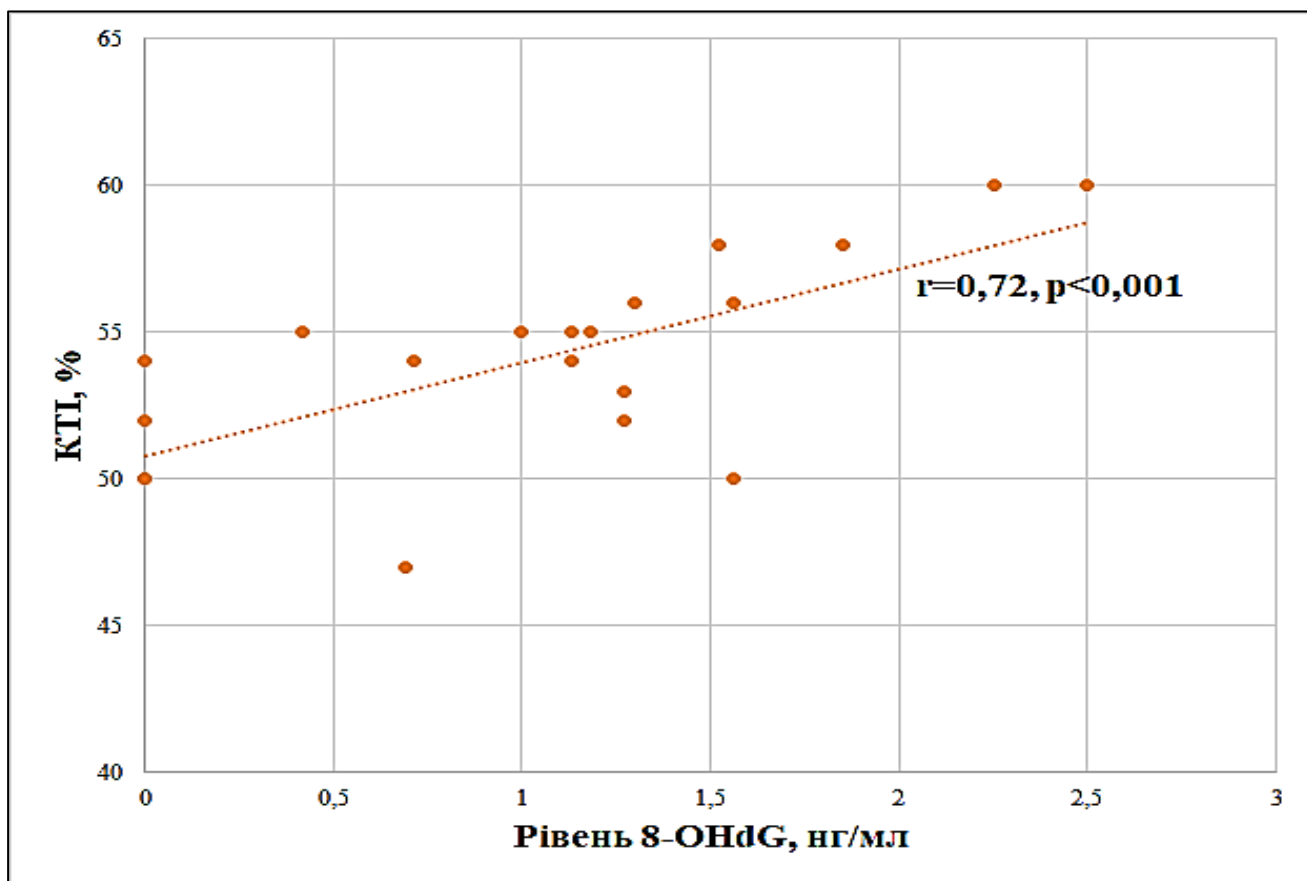


Рис. 5.2.6. Кореляційний зв'язок між рівнем 8-ОНдГ та КТІ у дітей I групи на 3-5 добу життя

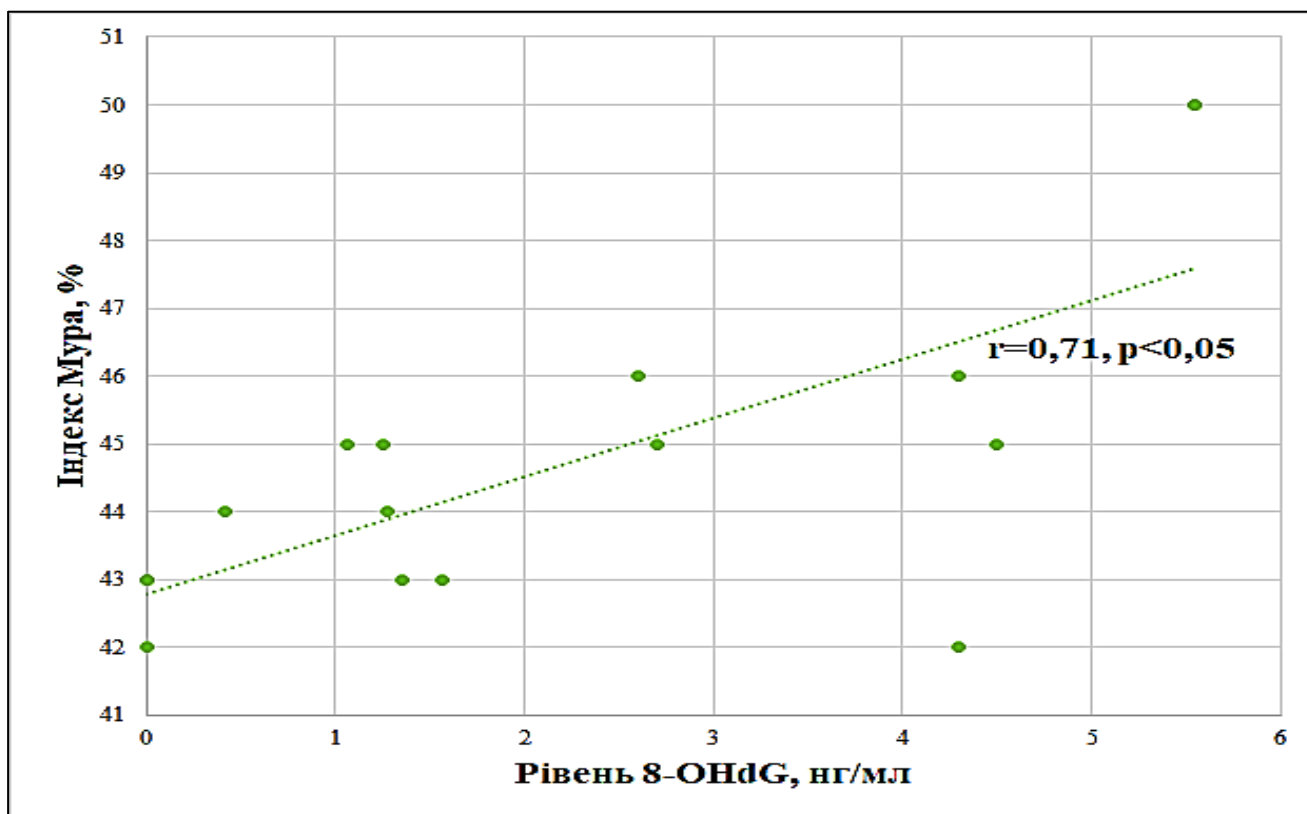


Рис. 5.2.7. Кореляційний зв'язок між рівнем 8-ОНдГ та індексом Мура у дітей II групи в першу добу життя

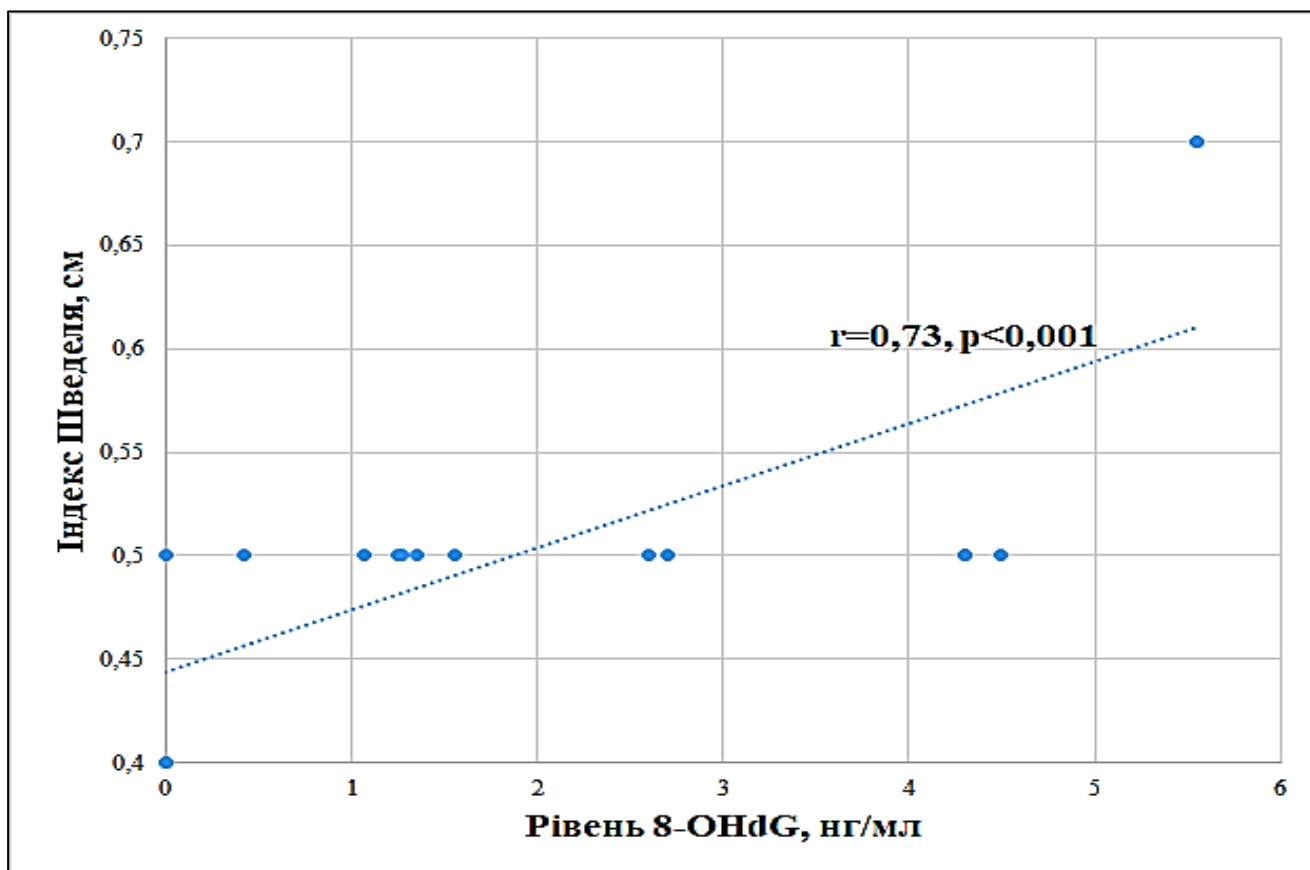


Рис 5.2.8. Кореляційний зв'язок між рівнем 8-ОНdG та індексом Шведеля у дітей II групи в першу добу життя

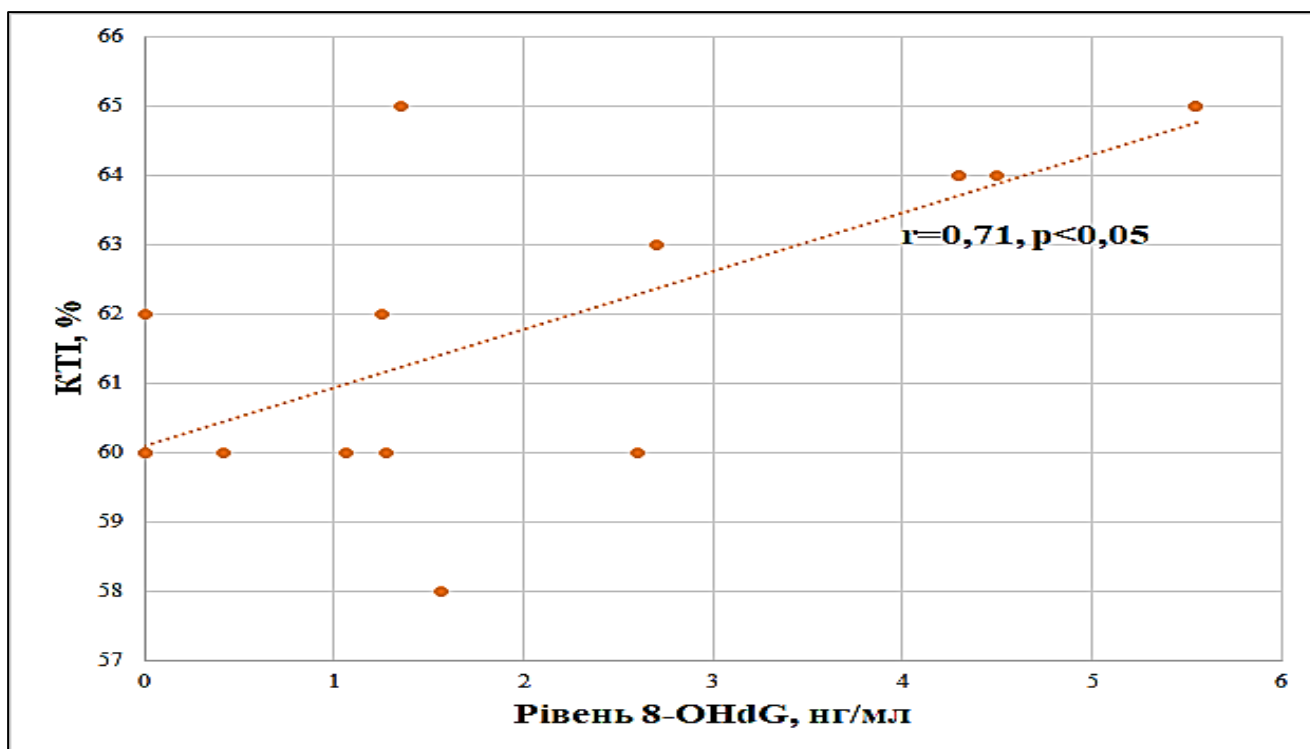


Рис 5.2.9. Кореляційний зв'язок між рівнем 8-ОНdG та КТІ у дітей II групи в першу добу життя

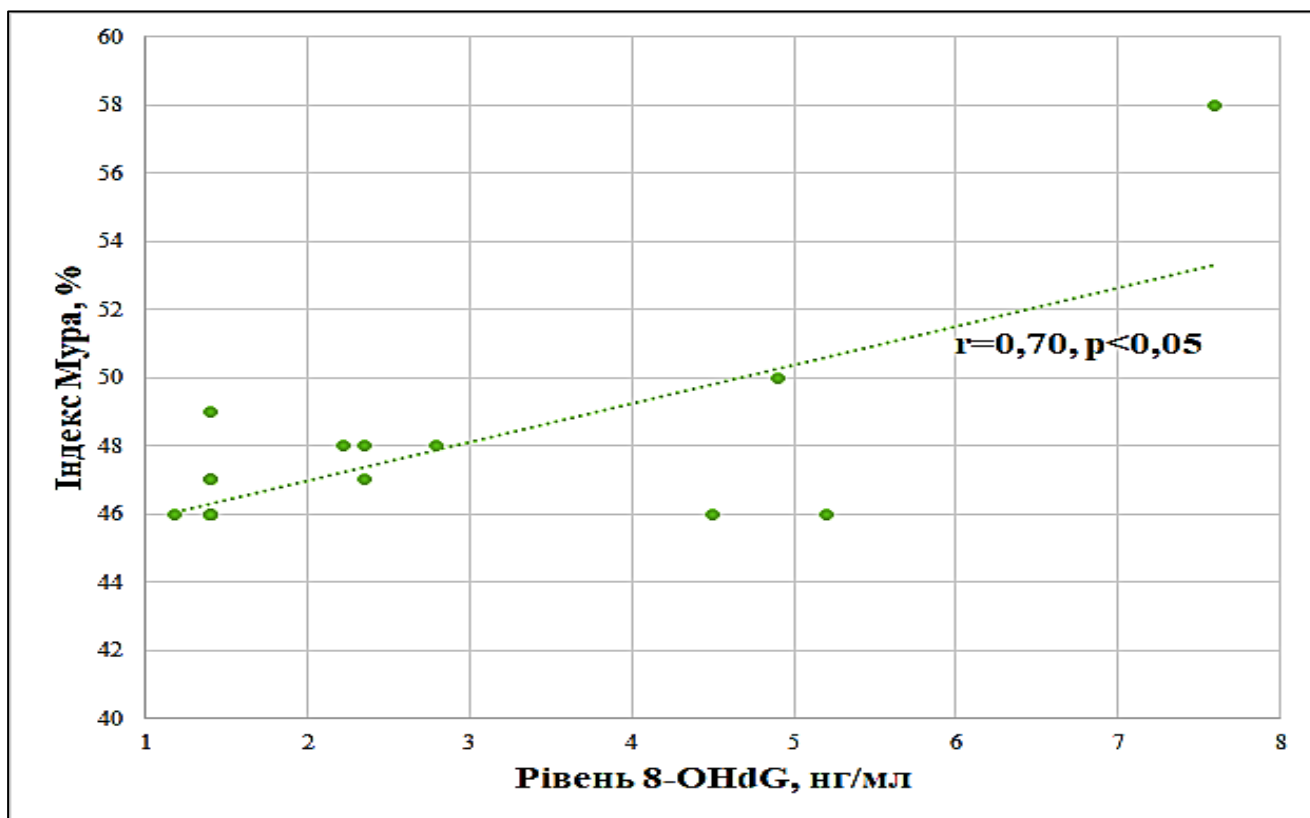


Рис. 5.2.10. Кореляційний зв'язок між рівнем 8-ОНdG та індексом Мура у дітей II групи на 3-5 добу життя

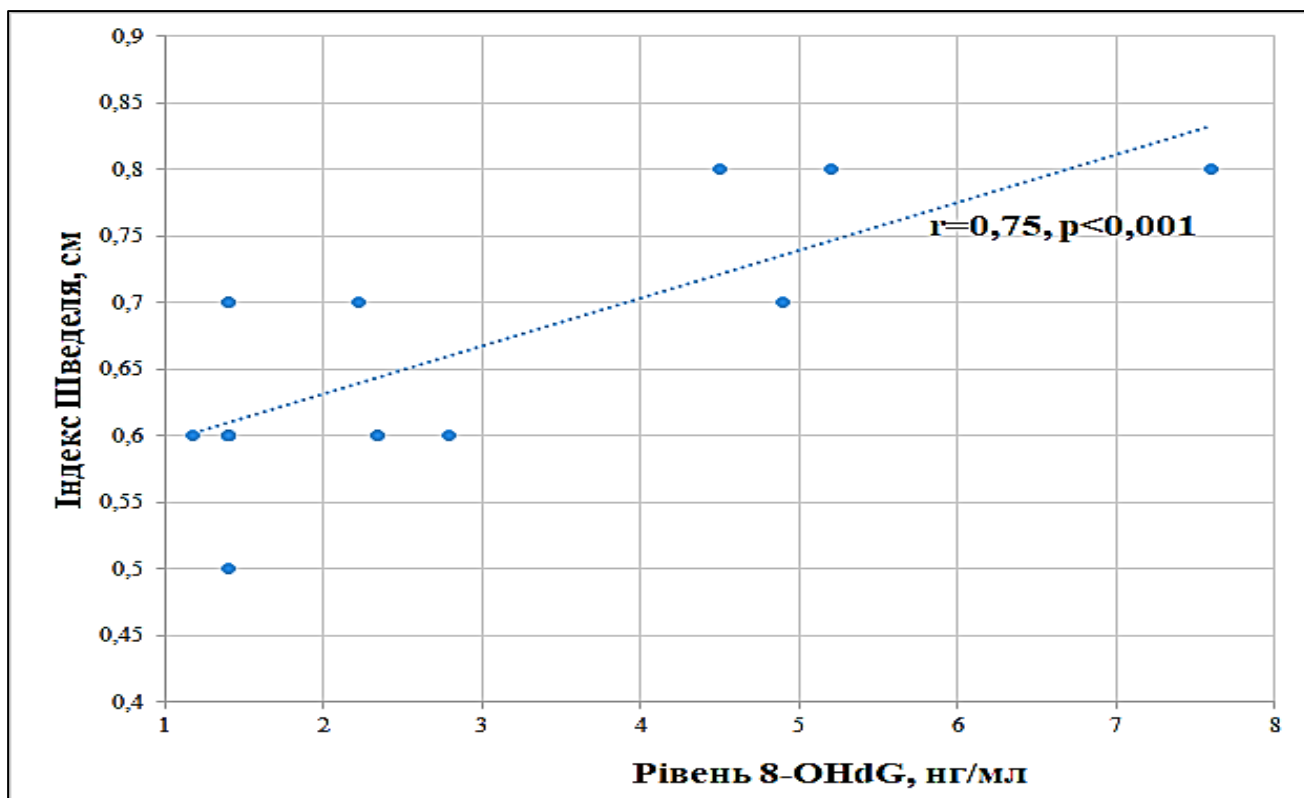


Рис. 5.2.11. Кореляційний зв'язок між рівнем 8-ОНdG та індексом Шведеля у дітей II групи на 3-5 добу життя

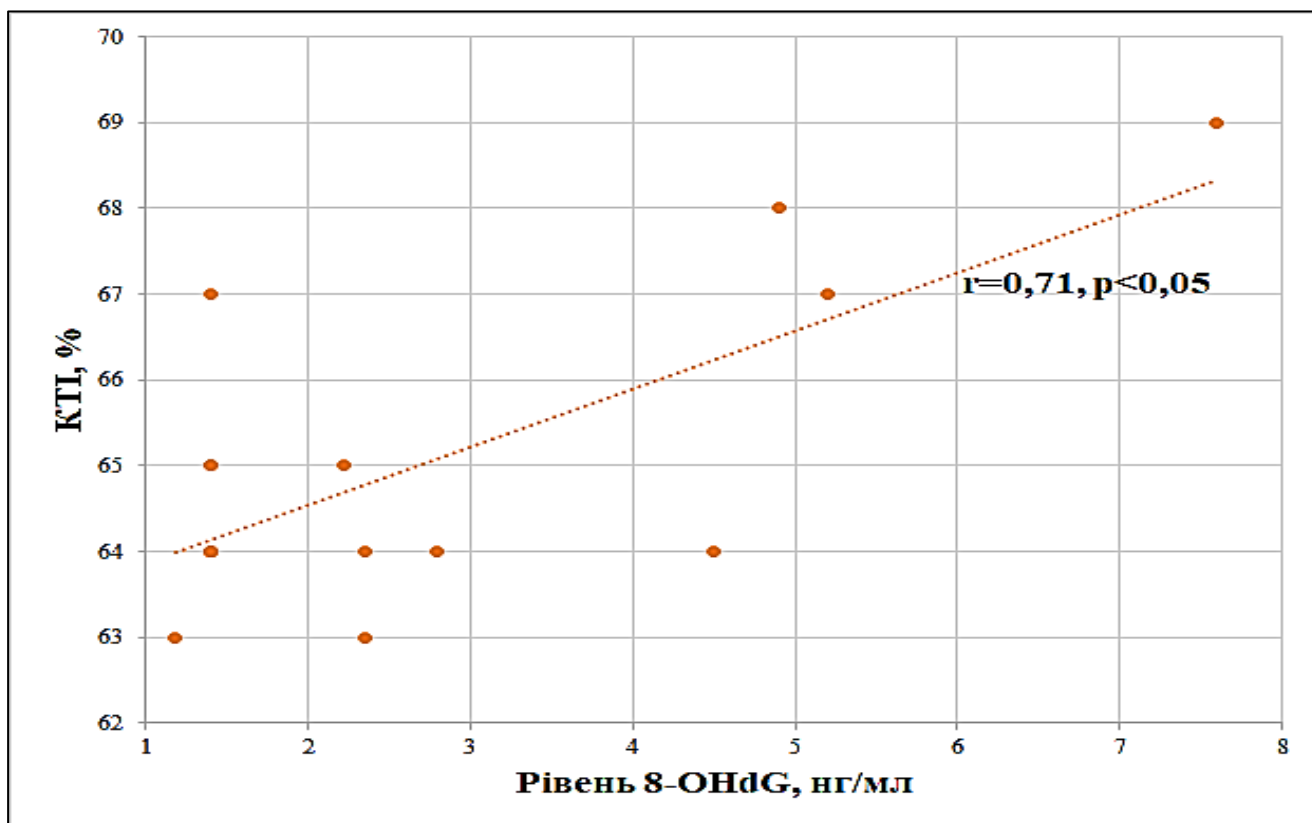


Рис 5.2.12. Кореляційний зв'язок між рівнем 8-OHdG та КТІ у дітей II групи з на 3-5 добу життя

Отримані нами результати свідчать про наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між рентгенологічними індексами Мура, Шведеля, КТІ, середнім тиском у легеневій артерії та рівнем 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей з РДС та з перинатальною асфіксією у поєднанні з РДС в першу та на 3-5 добу життя. Це підтверджує попередні дослідження про доцільність проведення окрім УЗД, рентгенологічного моніторингу легеневої гіпертензії та доцільність використання показника оксидантного стресу для визначення тяжкості та перебігу ПЛГ у передчасно народжених дітей.

Проаналізувавши кореляційні зв'язки та їх динаміку, можна зробити висновок, що індекс Шведеля показав найбільш високу достовірність у всіх випадках, та посилення кореляційного зв'язків на 3-5 добу життя, в обох групах дітей.

5.3. Діагностична та прогностична значущість рентгенологічних показників комплексної променевої оцінки для перебігу персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією

Для розробки моделі ефективного менеджменту ПЛГ нами було проаналізовано діагностичну значущість показників променевої оцінки ступеня ПЛГ (таблиця 5.3.1).

Діагностичні коефіцієнти з таблиці 5.3.1 свідчать, що показники комплексної променевої оцінки недоношених новонароджених мають високу діагностичну значущість ($5,0 \geq I \geq 1,0$). Значущими факторами розвитку тяжкої ПЛГ у передчасно народжених дітей є високі показники індексів на 3-5 добу життя: індексу Шведеля - $>0,5$ см, індексу Мура – $> 43\%$, КТІ – $>60\%$.

Також було розраховано та проаналізовано прогностичну значущість показників комплексної променевої оцінки на розвиток ускладнень неонатального періоду. Отримані дані представлено в таблиці 5.3.1.

Таблиця 5.3.1

Діагностична значущість даних комплексної променевої оцінки показників недоношених новонароджених з персистоючою легеневою гіпертензією

Показник	Градації показника	ДК	I
Індекс Шведеля на 3-5 добу життя	0,4-0,5 см	+8,5	4,22
	$>0,5$ см	-5,0	
Індекс Мура на 3-5 добу життя	36-43%	+6,7	3,23
	$>43\%$	-6,3	
КТІ на 3-5 добу життя	50-60%	+3,4	2,49
	$>60\%$	-6,9	

Примітка. Знак (+) свідчить на користь сприятливого перебігу ПЛГ, а знак (-) на користь несприятливого перебігу ПЛГ

Таблиця 5.3.2

Прогностична значущість даних комплексної променевої оцінки показників недоношених новонароджених з персистуючою легеневою гіпертензією

Показник	Градації показника	ДК	I
Індекс Шведеля на 3-5 добу життя	0,4-0,5 см	+5,5	2,62
	>0,5 см	-4,5	
Індекс Мура на 3-5 добу життя	36-43%	+2,6	1,25
	>43%	-6,6	
КТІ на 3-5 добу життя	50-60%	+2,2	0,50
	>60%	-2,0	

Примітка. Знак (+) свідчить на користь сприятливого перебігу ПЛГ, а знак (-) на користь розвитку ускладнень

Прогностичні коефіцієнти з таблиці 5.3.2 свідчать, що серед показників комплексної променевої оцінки недоношених новонароджених мають високу діагностичну значущість ($5,0 \geq I \geq 1,0$) індекси Шведеля та Мура на 3-5 добу життя. Помірна діагностична значущість ($1,0 \geq I \geq 0,50$) була встановлена щодо КТІ на 3-5 добу життя. Значущими факторами розвитку ускладнень неонатального періоду у передчасно народжених дітей є високі показники індексів на 3-5 добу життя: індексу Шведеля – вище 0,5 см, індексу Мура вище 43%.

Висновки до розділу 5

1. Перинатальна асфіксія ускладнює перебіг РДС у передчасно народжених дітей, що в гестаційному віці 26-34 тижні, що відображається у більш тривалій потребі в респіраторній підтримці новонароджених та більшій потребі у використанні традиційної та високочастотної ШВЛ.
2. Рівень 8-OHdG у сечі та його динаміка корелює з вираженістю легеневої гіпертензії та кількістю годин респіраторної підтримки, що можна враховувати при веденні передчасно народжених дітей з РДС та з РДС у поєднанні з асфіксією при народженні для вибору респіраторної підтримки.

3. Зниження рівня 8-OHdG в сечі в динаміці є сприятливою прогностичною ознакою перебігу РДС з персистою легеневою гіпертензією та може використовуватись для коригування параметрів ШВЛ/переводу дитини на інший вид респіраторної підтримки.

4. Дані комплексної променевої оцінки корелюють з середнім тиском у легеневій артерії у передчасно народжених дітей, мають високі діагностичні індекси та можуть бути застосовані в алгоритмі диференційованого підходу до менеджменту персистою легеневою гіпертензією у передчасно народжених дітей.

Дані розділу 5 висвітлено у наступних публікаціях:

1. 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

**АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ:
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО МЕНЕДЖМЕНТУ ПЕРСИСТУЮЧОЇ
ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З
РЕСПІРАТОРНИМ ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЮ
АСФІКСІЄЮ**

Актуальним питанням для сучасної неонатології є пошук шляхів зниження захворюваності та перинатальної смертності, особливо в когорті передчасно народжених дітей. Одним з тяжких станів, що виникає в перинатальному періоді та асоціюється з підвищеною захворюваністю та смертністю, є персистуюча легенева гіпертензія [1, 168]. Діагностика ПЛГ у передчасно народжених дітей ускладнена внаслідок поліморфізму клінічної картини та швидкості розвитку гемодинамічних порушень в перші години та дні життя. Питання клінічного поліморфізму та діагностики ПЛГ залишається недостатньо вивченим у неонатології в умовах упровадження високотехнологічних методів виходжування недоношених дітей [1, 3, 13]. Сучасні перинатальні технології дозволяють покращити якість виходжування дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні та знизити кількість ускладнень. Але персистуюча легенева гіпертензія залишається вагомою клінічною проблемою для менеджменту, особливо в популяції передчасно народжених дітей через відсутність достатньої кількості досліджень, а більшість терапевтичних стратегій ґрунтуються на даних, отриманих з досліджень у дорослих пацієнтів [2, 12]. У зв'язку з вищевикладеним, актуальним та перспективним науковим напрямком є оптимізація ведення та розробка диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей. Розширення сучасної біомаркерної панелі діагностики ПЛГ дозволило б вже на ранній стадії захворювання оптимізувати тактику ведення і лікування захворювання, тим самим попередити розвиток важких несприятливих наслідків, поліпшити показники виживання дітей, що народилися передчасно.

Безумовним досягненням сьогодення є вивчення біомаркерів оксидантного стресу, які впливають на подальший перебіг ПЛГ. Зростаючий обсяг досліджень показав, що оксидантний стрес невід'ємно пов'язаний з розвитком ПЛГ. Експериментальні дослідження показали, що маркери окисного пошкодження тканин присутні в різних генетичних та хімічних моделях ПЛГ [19-21, 97, 117]. Проте не вистачає досліджень щодо конкретних біомаркерів, які можуть бути використані у комплексній оцінці тяжкості персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді.

Враховуючи, що на теперішній час все ще відсутні чіткі данні щодо діагностики та лікування ПЛГ у передчасно народжених дітей з застосуванням клінічних, лабораторних, променевих методів діагностики та комплексною оцінкою ступеня оксидативного стресу з вивченням його впливу на подальший перебіг ПЛГ, проведення даного дослідження є актуальним.

Метою дослідження було підвищення ефективності менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом шляхом використання розробленого алгоритму діагностики та диференційованого підходу до лікування на підставі визначення ступеня персистоючої легеневої гіпертензії та рівня окислювального стресу за визначенням 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі.

Для досягнення мети та реалізації поставлених задач дослідження, що проводилось впродовж 2020-2023 рр. в умовах відділення інтенсивної терапії передчасно народжених дітей КНП «Міський перинатальний центр» ХМР, було обстежено 100 передчасно народжених дітей, поділених на групи. I групу склали 50 дітей з РДС, II – 50 дітей з перинатальною асфіксією у поєднанні з РДС Серед дітей I групи було 26 хлопчиків і 24 дівчинки, в II групі – 25 хлопчиків і 25 дівчаток. Критерії включення в дослідження: наявність персистоючої легеневої гіпертензії; гестаційний вік 26 – 34 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 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.

В нашому дослідженні встановлено, що високу значущість для розвитку персистуючої легеневої гіпертензії серед несприятливих факторів материнського анамнезу є наявність плацентарної дисфункції під час вагітності та гестозу з підвищенням артеріального тиску, що описано в сучасній світовій науково-медичній літературі [29, 223, 224]. У зв'язку з чим резервом зниження захворюваності ПЛГ є профілактика, спостереження і своєчасна корекція даних патологічних станів вагітності.

Крім того, встановлено, 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 хвиликах життя (<7 балів), термін гестації <30 тижнів, невідповідність маси тіла дитини гестаційному віку, чоловіча стать дитини. Отримані результати співпадають з сучасними літературними даними [29, 224, 225]

Доведено патогенетичне значення 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі передчасно народжених дітей як біомаркера оксидантного стресу у розвитку ПЛГ, та встановлено пряму сильну кореляційну залежність між середнім тиском у легеневій артерії та рівнем 8-OHdG в сечі у досліджуваних груп дітей в першу, та на 3-5 добу життя. У дітей з РДС у першу добу життя коефіцієнт кореляції становив 0,85 ($p < 0,001$); до 3-5 доби життя коефіцієнт кореляції знизився до 0,84 ($p < 0,001$). В групі дітей з РДС у поєднанні з перинатальною асфіксією у першу добу життя коефіцієнт кореляції складав 0,82 ($p < 0,05$); на 3-5 добу – 0,80 ($p < 0,05$). Встановлені гендерні особливості рівнів та динаміки 8-OHdG в сечі у дітей з РДС та асфіксією

з перинатальною патологією підтверджують знижену адаптивність та реактивність хлопчиків до оксидантного стресу в ранньому неонатальному періоді [221, 222].

Встановлено, що зниження рівня 8-OHdG у сечі в динаміці на 3-5 добу життя є сприятливою прогностичною ознакою протікання РДС та поєднується зі зниженням середнього тиску у легеневої артерії.

Підтверджено, що перинатальна асфіксія ускладнює перебіг РДС у передчасно народжених дітей [106, 145, 224]. Встановлено, що діти з перинатальною асфіксією в загальному потребували в 1,7 разів тривалішу респіраторну підтримку різними методами, ніж діти в групі з РДС ($p < 0,05$).

Методом кореляційного аналізу встановлено, що динаміка рівнів оксидантного стресу впливає на тривалість респіраторної підтримки у передчасно народжених дітей. Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між динамікою рівнів 8-OHdG в сечі та тривалістю респіраторної підтримки (в годинах) – $r=0,80$, $p < 0,001$. Тобто, чим інтенсивніше динаміка зниження рівнів ОС в сечі, тим менш тривала респіраторна підтримка потрібна дитині до встановлення самостійного дихання. Схожі результати були отримані у дослідженні Z. Elkabany зі співавт. (2019) [226], де було встановлено прямий помірний позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем 8-OHdG та кількістю днів на ШВЛ ($r=0,574$, $p=0,02$). Встановлено діагностичну та прогностичну значущість респіраторної підтримки для перебігу ПЛГ. Про розвиток ПЛГ тяжкого ступеня свідчить потреба в традиційній ШВЛ > 72 годин, потреба в ВЧО ШВЛ > 48 годин, та якщо дитина не може задовольнити потребу в респіраторній підтримці за допомогою нШВЛ/CPAP.

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, та посилення кореляційних зв'язків на 3-5 добу життя, в обох групах дітей. Також індекс Шведеля показав дуже високу

інформативність ($I=4,22$) для прогнозування розвитку ПЛГ тяжкого ступеня у передчасно народжених дітей.

На сьогодні не існує простих і однозначних клінічних рекомендацій по менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей. 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 алгоритмів диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ, прогнозування ризику розвитку несприятливих результатів захворювання.

На основі використання інформативних показників комплексної променевої оцінки тяжкості персистоючої легеневої гіпертензії та рівнів оксидантного стресу було розроблено алгоритм диференційованого підходу до діагностики та лікування персистоючої легеневої гіпертензії у недоношених новонароджених з перинатальною асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом.

Запропонований алгоритм менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії допоможе лікарям-неонатологам оптимізувати ведення передчасно народжених дітей з РДС.

Отримані результати порівняльного статистичного аналізу даних пренатального і постнатального анамнезу, а також клінічних характеристик і лабораторних ознак, нашоухнули нас на думку про розробку комплексного алгоритму діагностики ПЛГ у дітей, що народилися раніше терміну. Згідно з алгоритмом неоднорідної процедури всі показники розподілялись на градації з подальшим розрахунком діагностичних коефіцієнтів (ДК) і загальної діагностичної інформативності (I), що дозволило сформувати мультимаркерну систему діагностики (таблиця. 6.1).

Розроблений алгоритм використовується шляхом алгебраїчного підсумовування ДК до моменту досягнення діагностичного порогу, який для 95 % рівня надійності становить $\geq -13,0$, а для 99 % рівня – $\text{ДК} \geq -20$. 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 6.1.

Алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей

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-ОНдG 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 Апгар 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	

Продовження таблиці 6.1

Індекс оксигенації в першу добу життя	≤16	+6,2	3,20
	>16	-6,4	
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	50-60%	+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/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
	>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

З метою розширення можливостей диференційованого підходу до

менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією та обґрунтування необхідності посилення лікування, нами було проведено пробіт-регресійний аналіз. Процедура вимірює достовірність взаємозв'язку між силою фактору ризику та часткою спостережень, які виявляють певний відгук на цей стимул, та дозволяє оцінити силу певного фактора, необхідну, щоб викликати певну частку відгуків (наприклад, несприятливий перебіг ПЛГ). Результати пробіт-регресійного аналізу представлені в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Достовірність впливу зміни фактору на характер ПЛГ (несприятливий перебіг) у передчасно народжених дітей за результатами пробіт-регресійного аналізу

Показник	Коефіцієнт	Достовірність (p)
Рівень 8-OHdG в першу добу життя	0,088484	0,3263
Рівень 8-OHdG на 3-5 добу життя	0,37189	0,0029
Рівень mPAP в першу добу життя	0,083908	0,0007
Рівень mPAP на 3-5 добу життя	0,070656	0,0003
Індекс Мура в першу добу життя	0,25572	0,0012
Індекс Мура на 3-5 добу життя	0,13005	0,0008
Індекс Шведеля в першу добу життя	5,57873	0,0103
Індекс Шведеля на 3-5 добу життя	4,42598	0,0004
КТІ в першу добу життя	0,20098	0,0013
КТІ на 3-5 добу життя	0,13585	0,0003
Індекс оксигенації в першу добу життя	0,12384	0,1110
Індекс оксигенації на 3-5 добу життя	0,30205	0,0496

Таким чином, показники рівня 8-OHdG в сечі та індексу оксигенації в першу добу життя не мали достовірного впливу на несприятливий перебіг персистоючої легеневої гіпертензії.

Для визначення порогового прогностичного рівня кількісних показників оцінки можливості несприятливого перебігу ПЛГ застосовувався ROC-аналіз. Розраховувались операційні характеристики оцінки AUC: площа, стандартна похибка, 95% довірчий інтервал AUC, чутливість, специфічність, емпірична оцінка точки відсікання.

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 (Додаток В, рис. В 1).

Таким чином, надійними предикторами прогресуючого перебігу персистоючої 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 $\leq 31,9$ мм рт.ст., індекс Мура в першу добу життя $\leq 42\%$, індекс оксигенації на 3-5 добу життя ≤ 8 .

ВИСНОВКИ

У роботі представлено інноваційне рішення сучасної проблеми неонатології: підвищення ефективності менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом на підставі розробки алгоритму диференційованого підходу до діагностики та лікування легеневої гіпертензії з урахуванням рівнів оксидантного стресу за визначенням 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі.

1. Особливостями легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом були нижча рівні середнього тиску у легеневій артерії ніж у дітей з перинатальною асфіксією: середнє значення mPAP (мм рт.ст.) у I групі дітей в першу добу життя складало $25,00 \pm 0,56$, тобто було нижче, ніж у II групі – $40,19 \pm 0,40$, $p < 0,05$. На фоні лікування, середнє значення mPAP (мм рт.ст.) у II групі дітей підвищувалося на 3-5 добу життя та складало $43,08 \pm 0,71$, тоді як у I групі відзначалося зниження середнього mPAP на фоні лікування – $21,77 \pm 0,73$, $p < 0,05$.

2. 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 Апгар 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 ($I=0,60$).

3. 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 ранньому 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 спостерігалось достовірне підвищення рівня 8-OHdG в сечі ($p<0,05$) при порівнянні з дівчатками.

4. 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 ($I=3,25$).

5. 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 nШВЛ/CPAP – не єдиний вид респіраторної підтримки ($I=1,56$). Визначено 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/СРАР- не єдиний вид респіраторної підтримки (I=1,08).

6. 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 ($p<0,05$).

7. За даними кореляційного аналізу між індексами Мура, Шведеля, КТІ, mPAP та 8-ОНdG у дітей по групах показав, що індекс Шведеля найбільше корелює зі ступенем ПЛГ ($r=0,80$, $p<0,001$) та рівнями ОС ($r=0,76$, $p<0,001$) в першу та на 3-5 добу життя. Вищезазначені індекси показали високу діагностичну значущість в оцінці ризику розвитку ПЛГ тяжкого ступеня на 3-5 добу життя, а саме: індекс Шведеля > 0,5 см (I=4,22), індекс Мура > 43% (I=3,23), КТІ > 60% (I=2,49). Також рентгенологічні показники можна застосовувати в комплексній оцінці прогнозу ризику розвитку ускладнень неонатального періоду, а саме: індекс Шведеля > 0,5 см (I=2,62), індекс Мура > 43% (I=1,25), КТІ > 60% (I=0,50) свідчать про несприятливий перебіг ПЛГ з розвитком ускладнень неонатального періоду.

8. Створено алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС, сутність якого – у вдосконаленні та індивідуалізації вибору методики ШВЛ для кожного окремого випадку. Найбільш значущими показниками є: середній тиск у легеневій артерії на 3-5 добу життя (I=7,0), зниження рівня 8-ОНdG в сечі на 3-5 добу життя (I=6,39), проведення сурфактантної терапії при тяжкому РДС (I=6,07), індекс оксигенації на 3-5 добу життя (I=4,35) маса тіла при народженні (I=4,30), перинатальна асфіксія (I=4,22), індекс Шведеля на 3-5 добу життя (I=3,60), оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині життя (I=3,49), термін гестації (I=3,24), індекс Мура на 3-5 добу життя (I=3,23), індекс оксигенації в першу добу життя (I=3,20), тривалість ВЧО (години) (I=3,03), тривалість традиційної ШВЛ (години) (I=2,49), КТІ на 3-5 добу життя (I=2,49), середній тиск у легеневій артерії в першу добу життя (I=1,98), спосіб розродження (I=1,68), нШВЛ/СРАР як єдиний вид респіраторної підтримки (I=1,56), оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині життя

(I=1,13), відповідність маси тіла дитини гестаційному віку (I=1,13), наявність плацентарної дисфункції у матері під час вагітності (I=1,11), стать дитини (I=1,04), наявність артеріальної гіпертензії у матері під час вагітності (I=0,60).

9. Надійними предикторами прогресуючого перебігу ПЛГ є: рівень 8-OHdG в сечі на 3-5 добу життя $> 2,5$ нг/мл, індекс Шведеля на 3-5 добу життя $> 0,5$ см. Водночас такі показники, як mPAP в першу добу життя ≤ 34 мм рт.ст. та на 3-5 добу життя $\leq 31,9$ мм рт.ст., індекс Мура в першу добу життя $\leq 42\%$, індекс оксигенації на 3-5 добу життя ≤ 8 свідчать на користь сприятливого перебігу ПЛГ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Передчасно народженим дітям з РДС та перинатальною асфіксією, народженим в терміні гестації 26-34 тижні для визначення тяжкості оксидантного стресу поряд з показниками кислотно-лужного стану рекомендується визначення рівня 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі в першу, та в динаміці – на 3-5 добу життя.
2. В комплексній діагностиці персистоючої легеневої гіпертензії у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією на основі клінічних та УЗД ознак рекомендується застосовувати додаткові рентгенологічні критерії легеневої гіпертензії (індекс Мура, індекс Шведеля, кардіоторакальний індекс) в динаміці неонатального періоду.
3. При підвищенні рівнів 8-ОНdG в сечі на 3-5 добу життя $> 2,5$ нг/мл, середнього тиску у легеневій артерії на 3-5 добу життя $\geq 31,9$ мм рт.ст., індексу Мура на 3-5 добу життя $> 43\%$, індексу Шведеля на 3-5 добу життя $> 0,5$ см, КТІ на 3-5 добу життя $> 60\%$, індексу оксигенації на 3-5 добу життя > 8 , що дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг персистоючої легеневої гіпертензії, та рекомендується коригувати параметри ШВЛ в сторону підвищення PIP, PEEP, T_{in} при традиційній ШВЛ, або подумати про перевод дитини на ВЧО ШВЛ; підвищення P_{aw}, Fr, ΔP, якщо дитина знаходиться на ВЧО ШВЛ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo T-P, 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 AEPС, ESPR and Ishlt. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Sep;38(9):879-901. Doi: 10.1016/j.healun.2019.06.022.
2. 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*. 2019 Jan 24;53(1):1801916. Doi: 10.1183/13993003.01916-2018.
3. 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 Jul;84(Suppl 1):68-77. Doi: 10.1038/s41390-018-0082-0.
4. Soni M, Joshi PK, Patel SC, Shreya D, Zamora DI, Patel GS, et al. Persistent pulmonary hypertension: A look into the future therapy. *Cureus*. 2021 Dec 13;13(12):e20377. Doi: 10.7759/cureus.20377.
5. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Clin Perinatol*. 2021 Aug;48(3):595-618. Doi: 10.1016/j.clp.2021.05.009.
6. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension: State of the art and Research Perspectives. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801887. Doi: 10.1183/13993003.01887-2018.
7. Martinho S, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *Front Pediatr*. 2020 Jul 24;8:342. Doi: 10.3389/fped.2020.00342.

8. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev*. 2015 Jun;16(3):157-61. Doi: 10.1016/j.prrv.2015.02.001.
9. Farrow KN, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in premature infants. Sharpening the tools of detection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan 1;191(1):12-4. Doi: 10.1164/rccm.201411-2112ED.
10. Giesinger RE, More K, Odame J, Jain A, Jankov RP, McNamara PJ. Controversies in the identification and management of Acute Pulmonary Hypertension in preterm neonates. *Pediatr Res*. 2017 Dec;82(6):901-914. Doi: 10.1038/pr.2017.200.
11. Montasser M, Patel N. Pulmonary hypertension in newborn infants: Pathophysiology, clinical assessment and Management. *J Paediatr Child Health*. 2021;31(1):32–7. Doi: 10.1016/j.paed.2020.10.005.
12. Ozer EA. Lung-protective ventilation in Neonatal Intensive Care Unit. *J. Clin. Neonatol*. 2020;9(1):1. Doi: 10.4103/jcn.JCN_96_19.
13. Nakwan N. The practical challenges of diagnosis and treatment options in persistent pulmonary hypertension of the newborn: A developing country's perspective. *Am J Perinatol*. 2018 Dec;35(14):1366-1375. Doi: 10.1055/s-0038-1660462.
14. Fortas F, Di Nardo M, Yousef N, Humbert M, De Luca D. Life-threatening PPHN refractory to nitric oxide: Proposal for a rational therapeutic algorithm. *Eur J Pediatr*. 2021 Aug;180(8):2379-2387. Doi: 10.1007/s00431-021-04138-4.
15. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol*. 2021 Aug;48(3):595-618. Doi: 10.1016/j.clp.2021.05.009.
16. Lloyd LG, Smith J. The management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: A Review. *S Afr J Child Health*. 2016;10(4):194. Doi: 0.7196/SAJCH.2016.v10i4.1145.

17. Ara Begum N, Afroze S, Laila R, Parvin Siddiqua S, Toyobur Rahaman M. Risk factors of persistent pulmonary hypertension of newborn (PPHN) in different gestation. *Am. J. Pediatr.* 2019;5(3):142. Doi:10.11648/j.ajp.20190503.20
18. Abdel Hamid TA, Eldin ZM, Hegazy RA, Esmail RI, El-sholkamy LM. B-natriuretic peptide serum levels in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Gaz Egypt Paediatr Assoc.* 2021;69(1). Doi: 10.1186/s43054-021-00058-y.
19. Wilson V, Maulik SK. Oxidative stress in pulmonary artery hypertension. In: Chakraborti S, Dhalla NS, Dikshit M, Ganguly NK. *Modulation of Oxidative Stress in Heart Disease* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2019 [cited 2020 Sep 18]. P. 393–402. Doi: 10.1007/978-981-13-8946-7_16. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-13-8946-7_16
20. Ferrante G, Carota G, Li Volti G, Giuffrè M. Biomarkers of Oxidative Stress for Neonatal Lung Disease. *Front Pediatr.* 2021 Feb 18;9:618867. Doi: 10.3389/fped.2021.618867.
21. 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 Dec 14;7(12):193. Doi: 10.3390/antiox7120193.
22. 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 Sep 24;10:1233. Doi: 10.3389/fphys.2019.01233.
23. Cui X, Fu J. Urinary biomarkers for the early prediction of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A pilot study. *Front Pediatr.* 2022 Aug 11;10:959513. Doi: 10.3389/fped.2022.959513.
24. Te Pas AB. Improving Neonatal Care with Technology. *Front Pediatr.* 2017;5:110. Doi:10.3389/fped.2017.00110.
25. Huff K, Rose RS, Engle WA. Late Preterm Infants: Morbidities, Mortality, and Management Recommendations. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):387-402. Doi:10.1016/j.pcl.2018.12.008.

26. Yaari M, Mankuta D, Harel-Gadassi A, Friedlander E, Bar-Oz B, Eventov-Friedman S, et al. Early developmental trajectories of preterm infants. *Res Dev Disabil*. 2018;81:12-23. Doi:10.1016/j.ridd.2017.10.018.
27. Isayama T. The clinical management and outcomes of extremely preterm infants in Japan: past, present, and future. *Transl Pediatr*. 2019;8(3):199-211. Doi:10.21037/tp.2019.07.10.
28. Pedersen J, Hedegaard ER, Simonsen U, Krüger M, Infanger M, Grimm D. Current and Future Treatments for Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Oct;123(4):392-406. Doi: 10.1111/bcpt.13051.
29. 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 Oct;213:58-65.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.06.053.
30. Jastania EI, Alqarni MS, Abukhodair AW, Bukhari ZM, Bukhari RA, Khatrawi S, et al. Risk Factors of Persistent Pulmonary Hypertension in Neonate in A Tertiary Care Referral Center. *Cureus*. 2022 Feb 20;14(2):e22416. Doi: 10.7759/cureus.22416.
31. Distefano G, Sciacca P. Molecular physiopathogenetic mechanisms and development of new potential therapeutic strategies in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Ital J Pediatr*. 2015 Feb 8;41:6. Doi: 10.1186/s13052-015-0111-0.
32. Donn SM. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Historical perspectives. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022 Aug;27(4):101323. Doi: 10.1016/j.siny.2022.101323.
33. Arjaans S, Zwart EAH, Ploegstra MJ, Bos AF, Kooi EMW, Hillege HL, et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018 May;32(3):258-267. Doi: 10.1111/ppe.12444.
34. Altit G, Dancea A, Renaud C, Perreault T, Lands LC, Sant'Anna G. Pathophysiology, screening and diagnosis of pulmonary hypertension in infants

- with bronchopulmonary dysplasia – A review of the literature. *Paediatr Respir Rev.* 2017 Jun;23:16-26. Doi: 10.1016/j.prrv.2016.11.002.
35. Harerimana I; Ballot DE; Cooper PA. Retrospective review of neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn at Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital. *S. Afr. J. child health.* 2018;12(1):29-33. Doi:10.7196/sajch.2018.v12i1.1245
 36. Nakwan N, Jain S, Kumar K, Hosono S, Hammoud M, Elsayed YY, et al. An Asian multicenter retrospective study on persistent pulmonary hypertension of the newborn: incidence, etiology, diagnosis, treatment and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jun;33(12):2032-2037. Doi: 10.1080/14767058.2018.1536740.
 37. Nakwan N, Chitrapatima C. Risk factor analysis of persistent pulmonary hypertension of the newborn in meconium aspiration syndrome in Thai neonates. *J Clin Neonatol* 2020; 9:242-8. Doi: 10.4103/jcn.JCN_118_19
 38. Namuyonga J, Mocumbi AO. Pulmonary Hypertension in Children across Africa: The Silent Threat. *Int J Pediatr.* 2021 Nov 30;2021:9998070. Doi: 10.1155/2021/9998070.
 39. Chang KY, Duval S, Badesch DB, Bull TM, Chakinala MM, De Marco T, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension in the modern era: Early insights from the Pulmonary Hypertension Association Registry. *J Am Heart Assoc.* 2022 May 3;11(9):e024969. Doi: 10.1161/JAHA.121.024969.
 40. Naumburg, E., Söderström, L. Increased risk of pulmonary hypertension following premature birth. *BMC Pediatr* 19, 288 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1665-6>.
 41. Steurer MA, Oltman S, Baer RJ, Feuer S, Liang L, Paynter RA, et al. Altered metabolites in newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Res.* 2018 Aug;84(2):272-278. Doi: 10.1038/s41390-018-0023-y.
 42. Shu LP, Zhang RH, Cai YH, Zhou JB, Yang JK, Qi L. Maternal Diabetes Mellitus and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Accumulated Evidence

- From Observational Studies. *Can J Diabetes*. 2020 Jun;44(4):327-334.e3. doi: 10.1016/j.jcjd.2019.10.002.
43. Zhou R, Zheng Y-N, Zhang X-Y, Cheng Y-Y. A meta-analysis of the risk factors of persistent pulmonary hypertension in newborns. *Front Pediatr*. 2021 Oct 29;9:659137. Doi: 10.3389/fped.2021.659137.
44. Nandula PS, Shah SD. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. [Updated 2022 Aug 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585100>.
45. Vitaliti G, Falsaperla R. Chorioamnionitis, Inflammation and Neonatal Apnea: Effects on Preterm Neonatal Brainstem and on Peripheral Airways: Chorioamnionitis and Neonatal Respiratory Functions. *Children (Basel)*. 2021 Oct 15;8(10):917. Doi: 10.3390/children8100917.
46. Yum SK, Kim MS, Kwun Y, Moon CJ, Youn YA, Sung IK. Impact of histologic chorioamnionitis on pulmonary hypertension and respiratory outcomes in preterm infants. *Pulm Circ*. 2018 Apr-Jun;8(2):2045894018760166. Doi: 10.1177/2045894018760166.
47. Ong MS, Abman S, Austin ED, Feinstein JA, Hopper RK, Krishnan US, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension Network and National Heart, Lung, and Blood Institute Pediatric Pulmonary Vascular Disease Outcomes Bioinformatics Clinical Coordinating Center Investigators. Racial and Ethnic Differences in Pediatric Pulmonary Hypertension: An Analysis of the Pediatric Pulmonary Hypertension Network Registry. *J Pediatr*. 2019 Aug;211:63-71.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.04.046.
48. O'Connor MG, Cornfield DN, Austin ED. Pulmonary hypertension in the premature infant: a challenging comorbidity in a vulnerable population. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Jun;28(3):324-30. Doi: 10.1097/MOP.0000000000000355.
49. 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 May 27;11(1):11206. Doi: 10.1038/s41598-021-90769-4.
50. Sahni M, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. *J. Pediatr*. 2019;2:4–. Doi: 10.21037/pm.2019.02.01
51. Dasgupta S, Richardson JC, Aly AM, Jain SK. Role of functional echocardiographic parameters in the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. *Am. J. Perinatol*. 2021;42(1):19–30. Doi:10.1038/s41372-021-01009-6.
52. Wang C, Ma X, Xu Y, Chen Z, Shi L, Du L. A prediction model of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Front Pediatr*. 2022 Jul 22;10:925312. Doi: 10.3389/fped.2022.925312.
53. Tuo G, Paladini D, Marasini L, Buratti S, De Tonetti G, Calevo MG, et al. Fetal aortic coarctation: A combination of third-trimester echocardiographic parameters to improve the prediction of postnatal outcome. *Front Pediatr*. 2022;10. Doi: 10.3389/fped.2022.866994.
54. Almeida-Jones M, Nawathe P, Markush D, Garg R. Atypical causes of severe pulmonary hypertension in infancy. *Glob Pediatr Health*. 2021 Mar 23;8:2333794X211001240. Doi: 10.1177/2333794X211001240.
55. Mendez A, Codsí E, Gonzalez Barlatay F, Lapointe A, Raboisson MJ. Pulmonary hypertension associated with vein of Galen malformation. Fetal cardiac hemodynamic findings and physiological considerations. *J Perinatol*. 2022 Jan;42(1):143-148. Doi: 10.1038/s41372-021-01297-y.
56. Welch CL, Chung WK. Genetics and Genomics of Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Genes (Basel)*. 2020 Oct 16;11(10):1213. Doi: 10.3390/genes11101213.
57. Pulmonary Vascular Research Institute World Congress 2017 Scientific Abstracts. *Pulm Circ*. 2017 Oct-Dec;7(4):821-852. Doi: 10.1177/2045893217730218.
58. Chung DD, Pinson MR, Bhenderu LS, Lai MS, Patel RA, Miranda RC. Toxic and Teratogenic Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Fetal Development,

- Adolescence, and Adulthood. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 16;22(16):8785. Doi: 10.3390/ijms22168785.
59. Munk-Olsen T, Bergink V, Rommel AS, Momen N, Liu X. Association of Persistent Pulmonary Hypertension in Infants With the Timing and Type of Antidepressants In Utero. *JAMA Netw Open.* 2021 Dec 1;4(12):e2136639. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36639.
60. Sodimu A, Bartolome S, Igenoza OP, Chin KM. Hemodynamic effects of fluoxetine in pulmonary arterial hypertension: an open label pilot study. *Pulm Circ.* 2020 Nov 25;10(4):2045894020971954. doi: 10.1177/2045894020971954.
61. Campbell KSJ, Collier AC, Irvine MA, Brain U, Rurak DW, Oberlander TF, et al. Maternal Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants Have Acute Effects on Fetal Heart Rate Variability in Late Gestation. *Front Psychiatry.* 2021 Aug 16;12:680177. Doi: 10.3389/fpsy.2021.680177.
62. Bakas AM, Healy HM, Bell KA, Brown DW, Mullen M, Scheid A. Prenatal duct closure leading to severe pulmonary hypertension in a preterm neonate-a case report. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020 Oct;10(5):1691-1695. Doi: 10.21037/cdt-20-123.
63. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Sim WS, Lim DY, Yeo WS. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: An Update Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019 Mar;28(3):331-338. Doi: 10.1089/jwh.2018.7319.
64. El-Saie A, Shivanna B. Novel Strategies to Reduce Pulmonary Hypertension in Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Pediatr.* 2020 May 8;8:201. Doi: 10.3389/fped.2020.00201.
65. Le Duc K, Gilliot S, Baudelet JB, Mur S, Boukhris MR, Domanski O et. Al. Case Report: Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn and Narrowing of the Ductus Arteriosus After Topical Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory During Pregnancy. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 25;12:756056. Doi: 10.3389/fphar.2021.756056.

66. Goodchild CS, Serrao JM. Propofol-induced cardiovascular depression: science and art. *Br J Anaesth*. 2015 Oct;115(4):641-2. Doi: 10.1093/bja/aev320.
67. Puthuraya S, Karnati S, Othman H, Sripathi R, Nandakumar V, Aly H. Neonatal outcomes of preterm infants with in-utero exposure to drugs of substance use: US national data. *Pediatr Neonatol*. 2023 Jan;64(1):53-60. Doi: 10.1016/j.pedneo.2022.03.021.
68. Perez FA, Blythe S, Wouldes T, McNamara K, Black KI, Oei JL. Prenatal methamphetamine—impact on the mother and child—a review. *Addiction*. 2021;117(1):250–60. Doi: 10.1111/add.15509.
69. Lai M-Y, Chu S-M, Lakshminrusimha S, Lin H-C. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Neonatol*. 2018 Feb;59(1):15-23. Doi: 10.1016/j.pedneo.2016.09.011.
70. Ren X, Johns RA, Gao WD. EXPRESS: Right Heart in Pulmonary Hypertension: From Adaptation to Failure. *Pulm Circ*. 2019 Apr 3;9(3):2045894019845611. Doi: 10.1177/2045894019845611.
71. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary Hypertension and Vascular Abnormalities in Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2015 Dec;42(4):839-55. Doi: 10.1016/j.clp.2015.08.010.
72. EL-Khuffash A, McNamara PJ, Breatnach C, Bussmann N, Smith A, Feeney O, et al. The use of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn – a randomised controlled trial pilot study (Mint 1): Study protocol and review of literature. *Matern. Health neonatol. Perinatol*. 2018;4(1). Doi: 10.1186/s40748-018-0093-1.
73. Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес синдром у передчасно народжених дітей». Наказ МОЗ України від 05.05.2021 р. №873.- Київ: 2021.-28с. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0873282-21#Text>

74. Eloise M Harman MD. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) [Internet]. Medscape; 2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/165139-overview#a3>
75. Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol*. 2016 Sep;43(3):395-407. Doi: 10.1016/j.clp.2016.04.001.
76. Bhattacharya S, Sen S, Levy PT, Rios DR. Comprehensive evaluation of right heart performance and pulmonary hemodynamics in neonatal pulmonary hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21(2). Doi: 10.1007/s11936-019-0713-8.
77. Lakshminrusimha S. Neonatal and Postneonatal Pulmonary Hypertension. *Children (Basel)*. 2021 Feb 11;8(2):131. Doi: 10.3390/children8020131.
78. Kim YJ, Shin SH, Park HW, Kim E-K, Kim H-S. Risk factors of early pulmonary hypertension and its clinical outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1). Doi: 10.1038/s41598-022-18345-y.
79. Levy PT, Levin J, Leeman KT, Mullen MP, Hansmann G, Kourembanas S. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal and Neonatal Med*. 2022;27(4):101351. Doi: 10.1016/j.siny.2022.101351.
80. Arjaans S, Fries MWF, Schoots MH, Schilte CFM, Roofthoof MTR, Vrijlandt EJLE, et al. Clinical Significance of Early Pulmonary Hypertension in Preterm Infants. *J Pediatr*. 2022 Dec;251:74-81.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.07.039.
81. Rite S, Martín de Vicente C, García-Iñiguez JP, Couce ML, Samper MP, Montaner A, et al. The consensus definition of bronchopulmonary dysplasia is an adequate predictor of lung function at preschool age. *Front Pediatr*. 2022;10. Doi: 10.3389/fped.2022.830035.
82. Ezekian JE, Hill KD. Management of Pulmonary Arterial Hypertension in the Pediatric Patient. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Nov 28;21(12):162. Doi: 10.1007/s11886-019-1229-2.
83. Cuevas Guaman M, Dahm PH, Welty SE. The challenge of accurately describing the epidemiology of bronchopulmonary dysplasia (BPD) based on the various

- current definitions of BPD. *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56(11):3527–32. Doi: 10.1002/ppul.25434.
84. Barrett JS, Cala Pane M, Knab T, Roddy W, Beusmans J, Jordie E, et al. Landscape analysis for a neonatal disease progression model of bronchopulmonary dysplasia: Leveraging clinical trial experience and real-world data. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 12;13:988974. Doi: 10.3389/fphar.2022.988974.
85. Ambalavanan N, Aschner JL. Management of hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension in preterm infants. *J Perinatol.* 2016 Jun;36 Suppl 2: S20-7. Doi: 10.1038/jp.2016.45.
86. 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 Jun;180(6):1855-1865. Doi: 10.1007/s00431-021-03931-5.
87. Chester AH, Yacoub MH, Moncada S. Nitric oxide and pulmonary arterial hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2017 Jun 30;2017(2):14. Doi: 10.21542/gcsp.2017.14.
88. Roger I, Milara J, Montero P, Cortijo J. The Role of JAK/STAT Molecular Pathway in Vascular Remodeling Associated with Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2021 May 7;22(9):4980. Doi: 10.3390/ijms22094980.
89. Dasgupta S, Aly AM, Malloy MH, Okorodudu AO, Jain SK. NTproBNP as a surrogate biomarker for early screening of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2018 Sep;38(9):1252-1257. Doi: 10.1038/s41372-018-0164-1.
90. Mukherjee D, Konduri GG. Pediatric Pulmonary Hypertension: Definitions, Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Compr Physiol.* 2021 Jun 30;11(3):2135-2190. Doi: 10.1002/cphy.c200023.
91. Can E, Oğlak SC, Ölmez F. Maternal and neonatal outcomes of expectantly managed pregnancies with previable preterm premature rupture of membranes. *J. Obstet. Gynaecol.* 2022;48(7):1740–9. Doi: 10.1111/jog.15239.

92. Saugstad OD. Hypoxanthine as an indicator of hypoxia: Its role in health and disease through free radical production. *Pediatr Res.* 1988;23(2):143–50. Doi: 10.1203/00006450-198802000-00001.
93. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med.* 2019 Oct;142:61-72. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035.
94. Chu W-Y, Allegaert K, Dorlo TP, Huitema AD, Franz AR, Rüdiger M, et al. Semi-mechanistic modeling of hypoxanthine, xanthine, and uric acid metabolism in asphyxiated neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(11):1545–58. Doi: 10.1007/s40262-022-01164-9.
95. Jhaveri Sanghvi U, Wright CJ, Hernandez TL. Pulmonary resilience: Moderating the association between oxygen exposure and pulmonary outcomes in extremely preterm newborns. *Neonatology.* 2022;119(4):433–42. Doi: 10.1159/000524438.
96. Saugstad OD. Oxygenation of the newborn. The impact of one molecule on newborn lives. *J. Perinat. Med.* 2022. Doi: 10.1515/jpm-2022-0259.
97. Steinhorn RH, Lakshminrusimha S. Oxygen and pulmonary vasodilation: The role of oxidative and nitrosative stress. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Apr;25(2):101083. Doi: 10.1016/j.siny.2020.101083.
98. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension. *Circ Res.* 2021;128(7):993–1020. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318063.
99. Pu X, Lin X, Duan X, Wang J, Shang J, Yun H, et al. Oxidative and endoplasmic reticulum stress responses to chronic high-altitude exposure during the development of high-altitude pulmonary hypertension. *High Alt. Med. Biol.* 2020;21(4):378–87. Doi: 10.1089/ham.2019.0143.
100. Moore TA, Ahmad IM, Zimmerman MC. Oxidative stress and Preterm Birth: An integrative review. *Biol. Res. Nurs.* 2018;20(5):497–512. Doi: 10.1177/10998004187910.
101. Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants (Basel).* 2021 Oct 23;10(11):1672. Doi: 10.3390/antiox10111672.

102. Kocken JM, da Costa Martins PA. Epigenetic regulation of pulmonary arterial hypertension-induced vascular and right ventricular remodeling: New opportunities? *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):8901. Doi: 10.3390/ijms21238901.
103. Ramirez Zegarra R, Dall'Asta A, Ghi T. Mechanisms of fetal adaptation to chronic hypoxia following placental insufficiency: A Review. *Fetal Diagn. Ther.* 2022;49(5-6):279–92. Doi: 10.1159/000525717.
104. 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.
105. Altschul E, Remy-Jardin M, Machnicki S, Sulica R, Moore JA, Singh A, et al. Imaging of Pulmonary Hypertension: Pictorial Essay. *Chest.* 2019 Aug;156(2):211-227. Doi: 10.1016/j.chest.2019.04.003.
106. Zhao Y, Liang L, Liu G, Zheng H, Dai L, Wang Y, et al. Asphyxia and neonatal respiratory distress syndrome are independent predictors of the non-response to inhaled nitric oxide in the newborns with PPHN. *Front Ped.* 2021;9. Doi: 10.3389/fped.2021.665830.
107. Fukase M, Watanabe N, Yamanouchi K, Tsutsumi S, Nagase S. The change of oxidative stress in maternal blood during pregnancy. *Reprod. Sci.* 2022;29(9):2580–5. Doi: 10.1007/s43032-022-00848-8.
108. Hudson J, Farkas L. Epigenetic Regulation of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 9;22(22):12098. Doi: 10.3390/ijms222212098.
109. Solevåg AL, Schmölzer GM, Cheung P-Y. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radic. Biol. Med.* 2019;142:113–22. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028.
110. Haider F, Falfushynska HI, Timm S, Sokolova IM. Effects of hypoxia and reoxygenation on intermediary metabolite homeostasis of marine bivalves *mytilus edulis* and *crassostrea gigas*. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2020 Apr;242:110657. Doi: 10.1016/j.cbpa.2020.110657.

111. Tian R, Yang C, Chai S-M, Guo H, Seim I, Yang G. Evolutionary impacts of purine metabolism genes on mammalian oxidative stress adaptation. *Zool Res.* 2022;43(2):241–54. Doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2021.420.
112. Roberts K, Stepanovich G, Bhatt-Mehta V, Donn SM. New Pharmacologic Approaches to Bronchopulmonary Dysplasia. *J Exp Pharmacol.* 2021 Mar 25;13:377-396. Doi: 10.2147/JEP.S262350.
113. Evren Şahin K, Meşe T. The effect of the duration of the procedure on the risk of complications during pediatric cardiac catheterization. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2020 Jul 28;28(3):467-473. Doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2020.19057.
114. O’Byrne ML, Glatz AC, Hanna BD, Shinohara RT, Gillespie MJ, Dori Y, et al. Predictors of Catastrophic Adverse Outcomes in Children With Pulmonary Hypertension Undergoing Cardiac Catheterization: A Multi-Institutional Analysis From the Pediatric Health Information Systems Database. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Sep 15;66(11):1261-1269. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.032.
115. Bubb KJ, Birgisdottir AB, Tang O, Hansen T, Figtree GA. Redox modification of caveolar proteins in the cardiovascular system- role in cellular signalling and disease. *Free Radic Biol Med.* 2017 Aug;109:61-74. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.012.
116. Jones DP, Sies H. The Redox Code. *Antioxid Redox Signal.* 2015 Sep 20;23(9):734-46. Doi: 10.1089/ars.2015.6247.
117. 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 Nov 19;22(22):12504. Doi: 10.3390/ijms222212504.
118. Ider M, Naseri A, Ok M, Uney K, Erturk A, Durgut MK, et al. Biomarkers in premature calves with and without respiratory distress syndrome. *J Vet Intern Med.* 2021 Sep;35(5):2524-2533. Doi: 10.1111/jvim.16217.
119. Rafikov R, James J, McClain N, Tofovic SP, Rafikova O. Role of Gender in Regulation of Redox Homeostasis in Pulmonary Arterial Hypertension. *Antioxidants (Basel).* 2019 May 16;8(5):135. Doi: 10.3390/antiox8050135.

120. Docherty CK, Harvey KY, Mair KM, Griffin S, Denver N, MacLean MR. The Role of Sex in the Pathophysiology of Pulmonary Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:511-528. Doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_31.
121. Mathew B, Lakshminrusimha S. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. *Children (Basel).* 2017 Jul 28;4(8):63. Doi: 10.3390/children4080063.
122. Menshykova A, Dobryansky D. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: Causes, diagnosis, treatment. *Neonatal Surg Perinat Med.* 2021;11(4(42)):53–9. Doi: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.9
123. Borysiuk O, Dobryansky D. Features of the complex treatment of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants depending on its severity. *Neonatal Surg Perinat Med.* 2017;7(1(23)):19–27. Doi: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.4
124. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Легенева гіпертензія у дітей». Наказ МОЗ України від 21.06.2016 р. №614.- Київ: 2008.-48с. Доступно на: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_ukpmd_leggipert_dit.pdf
125. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Miller JJ, Kinsella JP, Baker CD, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jan 1;191(1):87-95. Doi: 10.1164/rccm.201409-1594OC.
126. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan 24;53(1):1802148. Doi: 10.1183/13993003.02148-2018.
127. Yigit MB, Kowalski WJ, Hutchon DJ, Pekkan K. Transition from fetal to neonatal circulation: Modeling the effect of umbilical cord clamping. *J Biomech.* 2015 Jun 25;48(9):1662-70. Doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.02.040.
128. Jain A, Friedberg MK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Alboliras E, Ziyad M., Lopez L., Hagler D., editors. *Visual Guide to Neonatal Cardiology* 2018; p. 350–8. Doi: 10.1002/9781118635520.ch57

129. Sola A, Golombek SG. Early Detection with Pulse Oximetry of Hypoxemic Neonatal Conditions. Development of the IX Clinical Consensus Statement of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *Int J Neonatal Screen*. 2018 Mar 1;4(1):10. Doi: 10.3390/ijns4010010.
130. Mathias M. 50 Years Ago in *The Journal of Pediatrics*: An Early Description of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *J Pediatr*. 2021 Apr;231:230. Doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.076.
131. Diaz GF, Marquez A, Ruiz-Parra A, Beghetti M, Ivy D. An acute hyperoxia test predicts survival in children with pulmonary hypertension living at high altitude. *High Alt. Med. Biol*. 2021;22(4):395–405. Doi: 10.1089/ham.2021.0026.
132. Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, de Jesus Perez VA. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Res*. 2019 Jun 19;8:F1000 Faculty Rev-888. Doi: 10.12688/f1000research.18811.1.
133. Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF, de Jesus Perez VA. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium. *Pulm Ther*. 2020 Jun;6(1):9-22. Doi: 10.1007/s41030-019-00105-5.
134. Latus H, Kuehne T, Beerbaum P, Apitz C, Hansmann G, Muthurangu V, et al. Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016 May;102 Suppl 2:ii30-5. Doi: 10.1136/heartjnl-2015-308246.
135. Kumar VHS. Diagnostic Approach to Pulmonary Hypertension in Premature Neonates. *Children (Basel)*. 2017 Aug 24;4(9):75. Doi: 10.3390/children4090075.
136. Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M; European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2021 Feb;89(3):446-455. Doi: 10.1038/s41390-020-0993-4.

137. Ullah W, Minalyan A, Saleem S, Nadeem N, Abdullah HM, Abdalla A, et al. Comparative accuracy of non-invasive imaging versus right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *IJC Heart & Vasculature*. 2020;29:100568. Doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100568
138. Fritz AS, Keller T, Kribs A, Hünseler C. Reference values for N-terminal Pro-brain natriuretic peptide in premature infants during their first weeks of life. *Eur J Pediatr*. 2021 Apr;180(4):1193-1201. Doi: 10.1007/s00431-020-03853-8.
139. Montgomery AM, Bazy-Asaad A, Asnes JD, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Weismann CG. Biochemical Screening for Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology*. 2016;109(3):190-4. Doi: 10.1159/000442043.
140. Lewis RA, Durrington C, Condliffe R, Kiely DG. BNP/NT-proBNP in Pulmonary arterial hypertension: Time for point-of-care testing? *Eur Respir Rev*. 2020;29(156):200009. Doi:10.1183/16000617.0009-2020
141. Teixeira RP, Neves AL, Guimarães H. Cardiac biomarkers in neonatology: BNP/NTproBNP, troponin I/T, CK-MB and myoglobin – a systematic review. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2017 Aug;23;6(2):e060219. Doi: 10.7363/060219
142. Ding H, Luo Y, Hu K, Huang H, Liu P, Xiong M, et al. Hypoxia in utero increases the risk of pulmonary hypertension in rat offspring and is associated with vasopressin type-2 receptor upregulation. *Mol Med Rep*. 2020 Nov;22(5):4173-4182. Doi: 10.3892/mmr.2020.11533.
143. Lua S, Church C. Pulmonary hypertension in the primary care setting. *Prescriber*. 2022;33(11-12):11–8. Doi: 10.1002/psb.2022.
144. Varghese N, Rios D. Pulmonary Hypertension Associated with Bronchopulmonary Dysplasia: A Review. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019 Dec 1;32(4):140-148. Doi: 10.1089/ped.2018.0984.
145. Sharma V, Berkelhamer S, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Matern. Health neonatol. Perinatol*. 2015;1(1). Doi: 10.1186/s40748-015-0015-4.

146. Sharma M, Burns AT, Yap K, Prior DL. The role of imaging in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021 Jun;11(3):859-880. Doi: 10.21037/cdt-20-295.
147. Спужак 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 [Інтернет]. Патент України UA13141. 15 бер. 2006 [цитовано 12 берез. 2020]. 3с. Доступно на: <https://uapatents.com/3-13141-sposib-diagnostiki-stupenya-tyazhkosti-legenevo-gipertenzi-u-novonarodzenikh-z-gipoksichno-travmatichnimi-urazhennyami-cns.html>
148. Agarwal P, Shankaran S, Laptook AR, Chowdhury D, Lakshminrusimha S, Bonifacio SL, et al. Outcomes of infants with hypoxic ischemic encephalopathy and persistent pulmonary hypertension of the newborn: Results from three NICHD studies. *Am. J. Perinatol.* 2021;41(3):502–11. Doi: 10.1038/s41372-020-00905-7.
149. Young KC, Bancalari E. Should All Extremely Premature Infants Be Screened for Pulmonary Hypertension? *Neonatology.* 2018;113(1):89-91. Doi: 10.1159/000481526.
150. Slegg O, Willis J, Gibson C, Kendler-Rhodes A, Wilkinson F, Rossdale J, et al. 78 audit of echocardiographic probability of pulmonary hypertension in a real world population referred to a specialist centre. *Allied health professionals/Nursing/Health scientists.* 2021; doi: 10.1136/heartjnl-2021-bcs.78
151. Stark AR, Eichenwald EC. Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/persistent-pulmonary-hypertension-of-the-newborn>
152. Breinig S, Dicky O, Ehlinger V, Dulac Y, Marcoux MO, Arnaud C. Echocardiographic Parameters Predictive of Poor Outcome in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN): Preliminary Results. *Pediatr Cardiol.* 2021 Dec;42(8):1848-1853. Doi: 10.1007/s00246-021-02677-z.

153. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, Harkness A, Ring L, Grapsa J, Coghlan G, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2018 Sep;5(3):G11-G24. Doi: 10.1530/ERP-17-0071.
154. Avitabile CM, Vorhies EE, Ivy DD. Drug Treatment of Pulmonary Hypertension in Children. *Paediatr Drugs*. 2020 Apr;22(2):123-147. Doi: 10.1007/s40272-019-00374-2.
155. Dadiz R, Nair J, D'Angio CT, Ryan RM, Lakshminrusimha S. Methemoglobin and the response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;13(2):175-182. Doi: 10.3233/NPM-180082.
156. Smolich JJ, Kenna KR, Mynard JP. Antenatal betamethasone augments early rise in pulmonary perfusion at birth in preterm lambs: role of ductal shunting and right ventricular outflow distribution. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2019 Jun 1;316(6):R716-R724. Doi: 10.1152/ajpregu.00318.2018.
157. Blasina F, Vaamonde L, Silvera F, Solla G, Abin-Carriquiry JA, Gutiérrez C, Beltramo P et al. Efficacy and safety of a novel nitric oxide generator for the treatment of neonatal pulmonary hypertension: Experimental and clinical studies. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019 Feb;54:68-76. Doi: 10.1016/j.pupt.2018.12.002.
158. Ustun N, Ovali F. Risk Factors and Outcomes of Acute Kidney Injury in Neonates with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Medeni Med J*. 2021;36(3):193-200. Doi: 10.5222/MMJ.2021.22687.
159. Kate A Tauber. What is the role of mechanical ventilation in the treatment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)? 2019 [Internet]. Available from: <https://www.medscape.com/answers/898437-71041/what-is-the-role-of-mechanical-ventilation-in-the-treatment-and-management-of-persistent-pulmonary-hypertension-of-the-newborn-pphn>
160. Alhalabi E, Zestos M, Kobayashi D, Mckelvey GM, Taylor RA. Interventions to prevent hypothermia in extremely preterm low-weight infants

- undergoing cardiac catheterisation. *BMJ Open Quality*. 2022;11(3). Doi: 10.1136/bmjopen-2021-001773.
161. Tapia Illanes JL, Toso Milos P, Kattan Said J. Respiratory diseases in the newborn. *Pediatric Respiratory Diseases*. 2020;:355–71. Doi:10.1007/978-3-030-26961-6_36
162. Terrin G, Boscarino G, Gasparini C, Di Chiara M, Faccioli F, Onestà E, et al. Energy-enhanced parenteral nutrition and neurodevelopment of preterm newborns: A cohort study. *Nutrition*. 2021;89:111219. Doi: 10.1016/j.nut.2021.111219.
163. Sharma D, Aubry E, Ouk T, Houeijeh A, Houfflin-Debarge V, Besson R, et al. Effects of Eicosapentaenoic Acid (EPA) and Docosahexaenoic Acid (DHA) on Fetal Pulmonary Circulation: An Experimental Study in Fetal Lambs. *Nutrients*. 2017 Jul 16;9(7):761. Doi: 10.3390/nu9070761.
164. Daci A, Celik Z, Ozen G, Dashwood M, Dogan BS, Topal G. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in modulation of vascular tone under physiological and pathological conditions. *Eur J Pharm Sci* 2020;153:105499. Doi: 10.1016/j.ejps.2020.105499.
165. Daci A, Ozen G, Karaman EF, Teskin O, Caglayan M, Celik Z, et al. In vitro effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on the vascular tone of a human saphenous vein: Influence of precontractile agents. *Ann. Vasc. Surg*. 2020;64:318–27. Doi: 10.1016/j.avsg.2019.09.024.
166. Chandrasekharan P, Rawat M, Lakshminrusimha S. How Do We Monitor Oxygenation during the Management of PPHN? Alveolar, Arterial, Mixed Venous Oxygen Tension or Peripheral Saturation? *Children (Basel)*. 2020 Oct 13;7(10):180. Doi: 10.3390/children7100180.
167. Mathias M, Chang J, Perez M, Saugstad O. Supplemental Oxygen in the Newborn: Historical Perspective and Current Trends. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Nov 25;10(12):1879. Doi: 10.3390/antiox10121879.
168. Rawat M, Chandrasekharan P, Gugino SF, Koenigsknecht C, Nielsen L, Wedgwood S, et al. Optimal Oxygen Targets in Term Lambs with Meconium

- Aspiration Syndrome and Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020 Oct;63(4):510-518. Doi: 10.1165/rcmb.2019-0449OC.
169. Kapadia V, Wyckoff MH. Oxygen Therapy in the Delivery Room: What Is the Right Dose? *Clin Perinatol*. 2018 Jun;45(2):293-306. Doi: 10.1016/j.clp.2018.01.014.
170. Vali P, Lakshminrusimha S. The Fetus Can Teach Us: Oxygen and the Pulmonary Vasculature. *Children (Basel)*. 2017 Aug 3;4(8):67. Doi: 10.3390/children4080067.
171. Keszler M. Mechanical ventilation strategies. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Aug;22(4):267-274. Doi: 10.1016/j.siny.2017.06.003.
172. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer KP, Ehrhardt H, Waitz M. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Mar 8;116(11):177-183. Doi: 10.3238/arztebl.2019.0177.
173. Christ LA, Sucre JM, Frank DB. Lung disease and pulmonary hypertension in the premature infant. *Prog Pediatr Cardiol*. 2019 Sep; 54:101135. Doi: 10.1016/j.ppedcard.2019.101135.
174. Kumaran U, Shenoi A. Management of pulmonary hypertension in term infants—a review. *J. Neonatol*. 2021;35(1):29–37. Doi:10.1177/09732179219993
175. Owen LS, Manley BJ, Hodgson KA, Roberts CT. Impact of early respiratory care for extremely preterm infants. *Semin Perinatol*. 2021;45(8):151478. Doi: 10.1016/j.semperi.2021.151478.
176. Ma J, Tang S, Shen L, Chen L, Li X, Li W, et al. A randomized single-center controlled trial of synchronized intermittent mandatory ventilation with Heliox in newborn infants with meconium aspiration syndrome. *Pediatr. Pulmonol*. 2021;56(7):2087–93. Doi: 10.1002/ppul.25390.
177. Gibbs K, Jensen EA, Alexiou S, Munson D, Zhang H. Ventilation strategies in severe bronchopulmonary dysplasia. *NeoReviews*. 2020;21(4). Doi: 10.1542/neo.21-4-e226.

178. Maneenil G, Talek S, Thatrimontrichai A, Janjindamai W, Dissaneevate S. The use of Bosentan and sildenafil as rescue therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn: A single center's experience. *Prog. Pediatr.* 2022;67:101575. Doi: 10.1016/j.ppedcard.2022.101575.
179. Baik N, Urlesberger B, Schwabegger B, Schmörlzer GM, Mileder L, Avian A, et al. Reference Ranges for Cerebral Tissue Oxygen Saturation Index in Term Neonates during Immediate Neonatal Transition after Birth. *Neonatology.* 2015;108(4):283-6. Doi: 10.1159/000438450.
180. Li W, Long C, Zhangxue H, Jinning Z, Shifang T, Juan M, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a meta-analysis and up-date. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Apr;50(4):402-9. Doi: 10.1002/ppul.23130.
181. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 1;2(2):CD003212. Doi: 10.1002/14651858.CD003212.pub3.
182. Salvo V, Lista G, Lupo E, Ricotti A, Zimmermann LJI, Gavilanes AWD, et al. Comparison of three non-invasive ventilation strategies (NSIPPV/BiPAP/NCPAP) for RDS in VLBW infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Nov;31(21):2832-2838. Doi: 10.1080/14767058.2017.1357693.
183. De Luca D, Dell'Orto V. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: review of physiology, biology and clinical data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Nov;101(6):F565-F570. Doi: 10.1136/archdischild-2016-310664.
184. Sammour I, Karnati S. Non-invasive Respiratory Support of the Premature Neonate: From Physics to Bench to Practice. *Front Pediatr.* 2020 May 8;8:214. Doi: 10.3389/fped.2020.00214.
185. Dumpa V, Bhandari V. Non-Invasive Ventilatory Strategies to Decrease Bronchopulmonary Dysplasia-Where Are We in 2021? *Children (Basel).* 2021 Feb 11;8(2):132. Doi: 10.3390/children8020132.

186. Hsu JF, Yang MC, Chu SM, Yang LY, Chiang MC, Lai MY, et al. Therapeutic effects and outcomes of rescue high-frequency oscillatory ventilation for premature infants with severe refractory respiratory failure. *Sci Rep*. 2021 Apr 19;11(1):8471. Doi: 10.1038/s41598-021-88231-6.
187. Chen L-J, Chen J-Y. Effect of high-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee on preterm infants with hypoxic respiratory failure. *J. Chin. Med. Assoc.* 2019;82(11):861–4. Doi: 10.1097/JCMA.000000000000146.
188. Zheng YR, Xie WP, Liu JF, Wu HL, Xu N, Huang ST, et al. Application of high-frequency oscillation ventilation combined with volume guarantee in infants with acute hypoxic respiratory failure after congenital heart surgery. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Aug;56(8):2621-2626. Doi: 10.1002/ppul.25447. Epub 2021 May 8. PMID: 33964188.
189. van der Zee P, Gommers D. Recruitment maneuvers and higher peep, the so-called open lung concept, in patients with Ards. *Critical Care*. 2019;23(1). Doi: 10.1186/s13054-019-2365-1
190. Bui CB, Pang MA, Sehgal A, Theda C, Lao JC, Berger PJ, et al. Pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Reprod Immunol*. 2017 Nov;124:21-29. Doi: 10.1016/j.jri.2017.09.013.
191. Sarafidis K, Chotas W, Agakidou E, Karagianni P, Drossou V. The intertemporal role of respiratory support in improving neonatal outcomes: A narrative review. *Children*. 2021;8(10):883. Doi: 10.3390/children8100883.
192. Steinhorn R, Davis JM, Göpel W, Jobe A, Abman S, Laughon M et al. International Neonatal Consortium. Chronic Pulmonary Insufficiency of Prematurity: Developing Optimal Endpoints for Drug Development. *J Pediatr*. 2017 Dec;191:15-21.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.006.
193. Hitzerd E, Neuman RI, Broekhuizen M, Simons SHP, Schoenmakers S, Reiss IKM, et al. Transfer and Vascular Effect of Endothelin Receptor Antagonists in the Human Placenta. *Hypertension*. 2020 Mar;75(3):877-884. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14183.

194. Sherlock LG, Wright CJ, Kinsella JP, Delaney C. Inhaled nitric oxide use in neonates: Balancing what is evidence-based and what is physiologically sound. *Nitric Oxide*. 2020 Feb 1;95:12-16. Doi: 10.1016/j.niox.2019.12.001.
195. Liu K, Wang H, Yu SJ, Tu GW, Luo Z. Inhaled pulmonary vasodilators: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021 Apr;9(7):597. Doi: 10.21037/atm-20-4895.
196. Nelin L, Kinsella JP, Courtney SE, Pallotto EK, Tarau E, Potenziano JL. Use of inhaled nitric oxide in preterm vs term/near-term neonates with pulmonary hypertension: Results of the pattern registry study. *Am. J. Perinatol*. 2021;42(1):14–8. Doi: 10.1038/s41372-021-01252-x.
197. Hsiao HF, Yang MC, Lai MY, Chu SM, Huang HR, Chiang MC, et al. The Off-Label Use of Inhaled Nitric Oxide as a Rescue Therapy in Neonates with Refractory Hypoxemic Respiratory Failure: Therapeutic Response and Risk Factors for Mortality. *J Clin Med*. 2019 Jul 27;8(8):1113. Doi: 10.3390/jcm8081113.
198. Adnan M, Arshad MS, Anwar-Ul-Haq HM, Ahmad M, Afsheen H, Raza H. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: The Efficacy Comparison of Vasodilators Sildenafil Plus Bosentan Versus Sildenafil Plus Beraprost at a Tertiary Childcare Health Facility. *Cureus*. 2021 Nov 29;13(11):e20020. Doi: 10.7759/cureus.20020.
199. Khalil M, Jux C, Rueblinger L, Behrje J, Esmaeili A, Schranz D. Acute therapy of newborns with critical congenital heart disease. *Transl Pediatr*. 2019 Apr;8(2):114-126. Doi: 10.21037/tp.2019.04.06.
200. Kesting AC, Hansmann G, Sallmon H. Toward a standardized multidisciplinary team approach in preterm infants at-risk for pulmonary hypertension. *J Perinatol*. 2021 Apr;41(4):801-802. Doi: 10.1038/s41372-021-00949-3.
201. Abdelkreem E, Mahmoud SM, Aboelez MO, Abd El Aal M. Nebulized Magnesium Sulfate for Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of

- Newborn: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr.* 2021 Aug;88(8):771-777. Doi: 10.1007/s12098-020-03643-y.
202. Li Z, Lv X, Liu Q, Dang D, Wu H. Update on the use of sildenafil in neonatal pulmonary hypertension: a narrative review of the history, current administration, and future directions. *Transl Pediatr.* 2021 Apr;10(4):998-1007. Doi: 10.21037/tp-20-277.
203. Singh Y, Fraisse A, Erdevé O, Atasay B. Echocardiographic Diagnosis and Hemodynamic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Infants. *Front Pediatr.* 2020 Nov 19; 8:573627. Doi: 10.3389/fped.2020.573627.
204. Amodeo I, Di Nardo M, Raffaelli G, Kamel S, Macchini F, Amodeo A, et al. Neonatal respiratory and cardiac ECMO in Europe. *Eur J Pediatr.* 2021 Jun;180(6):1675-1692. Doi: 10.1007/s00431-020-03898-9.
205. Wang X, Li B, Ma Y, Zhang H. Effect of NO inhalation on ECMO use rate and mortality in infants born at or near term with respiratory failure. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct;98(41): e17139. Doi: 10.1097/MD.00000000000017139.
206. Bembea MM, Hoskote A, Guerguerian AM. Pediatric ECMO Research: The Case for Collaboration. *Front Pediatr.* 2018 Sep 10;6:240. Doi: 10.3389/fped.2018.00240.
207. «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні». Наказ МОЗ України від 28.03.2014 № 225.-Київ: 2014.-79 с. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0225282-14#Text>.
208. «Про затвердження медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні». Наказ МОЗ України від 29.08.2006 № 584.-Київ: 2006.-28с. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0584282-06#Text>
209. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят»». Наказ МОЗ України від

- 05.05.2021 №870.-Київ:2021 .-35 с. Доступно на:
<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0870282-21#Text>
210. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Парентеральне харчування недоношених немовлят»» від 18.04.2022 №650.-Київ: 2022.-49 с. Доступно на: <https://www.dec.gov.ua/mtd/parenteralneharchuvannya-novonarodzhenyh-ditej/>
211. «Про затвердження Протоколу з лікування дітей з ретинопатією». Наказ МОЗ України від 21.09.2009 №683.-Київ: 2009.-6 с. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0683282-09#Text>
212. «Про затвердження Порядку скринінгу слуху дітей» Наказ МОЗ України від 09.06.2021 №1144.-Київ:2021.-5с. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-21#Text>
213. Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, Hopper RK, et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2017;188. Doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.029
214. Carlton EF, Sontag MK, Younoszai A, DiMaria MV, Miller JJ, 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
215. 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
216. Kumaran U, Shenoi A. Management of pulmonary hypertension in preterm infants—a review. *J. Neonatol.* 2022;36(2):143–52. Doi:10.1177/09732179221084669

217. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Masuyama T, Tanouchi J, Morita T, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*. 1983;68(2):302–9. Doi:10.1161/01.cir.68.2.302
218. Wald A. Sequential tests of statistical hypotheses. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1945;16(2):117–86. Doi:10.1214/aoms/1177731118
219. ROC curve analysis with MedCalc. Режим доступу: <https://www.medcalc.org/manual/roc-curves.php>
220. Атраментова Л.О. Статистичні методи в біології / Л.О. Атраментова, О.М. Утевська. – Горлівка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2008. – 248с.
221. Lavoie JC, Tremblay A. Sex-Specificity of Oxidative Stress in Newborns Leading to a Personalized Antioxidant Nutritive Strategy. *Antioxidants (Basel)*. 2018 Mar 27;7(4):49. Doi: 10.3390/antiox7040049.
222. 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 Sep 18;10(9):1490. Doi: 10.3390/antiox10091490.
223. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in late preterm and term infants in California. *Pediatrics*. 2017;139(1). Doi:10.1542/peds.2016-1165
224. 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 Nov;103(6):F554-F561. Doi: 10.1136/archdischild-2017-313778.
225. Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Aug;22(4):220-226. Doi: 10.1016/j.siny.2017.03.004. Epub 2017 Mar 23.
226. 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*. 2019;87(1):74–80. doi: 10.1038/s41390-019-0464-y.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. 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**
2. 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. 2022Jul29;(4(49):50–4. Doi: 10.15587/2519-4798.2022.262638*
3. 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):81-85. Doi: 10.3233/NPM-221005.**

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Клименко Т.М., Кононович М.І. «К питанню оптимізації ведення передчасно народжених дітей з синдромом персистоючої легеневої гіпертензії». Усна доповідь представлена на: II Полтавські перинатальні читання: Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи (м. Полтава, 27-28 листопада 2020). Нагороджена грамотою 1 місце за кращу доповідь.
2. Клименко Т.М., Кононович М.І. «Патогенетичні аспекти персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з хворобами окислювального стресу в ранньому неонатальному періоді». Усна доповідь представлена на: XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання) (м. Київ, 15-17 вересня 2021).

3. Клименко Т.М., Кононович М.І. «Діагностичні предиктори легеневої гіпертензії у новонароджених в ранньому неонатальному періоді». Усна доповідь представлена на: I науково-практична конференція з міжнародною участю: Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти (м. Львів 19-20 жовтня 2021).
4. Клименко Т.М., Кононович М.І. «Діагностичні предиктори легеневої гіпертензії у новонароджених в ранньому неонатальному періоді». Усна доповідь представлена на: III Полтавські перинатальні читання: нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах реорганізації перинатальної служби (м. Полтава 26-27 листопада 2021). Нагороджено грамотою 2 місце за доповідь молодого вченого.
5. Клименко Т.М., Кононович М.І., Закревський А.М. «Рівень середнього тиску у легеневій артерії та особливості респіраторної підтримки у недоношених дітей з респіраторним дистрес-синдромом». Стендова доповідь представлена на: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю: Педіатричні здобутки сьогодення (м. Харків, 13-14 січня 2022).
6. Клименко Т.М., Кононович М.І., Калуцька О.М. «Резерви визначення тяжкості та перебігу легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей». Усна доповідь представлена на: Науково-практична конференція з міжнародною участю пам'яті В.Г. Майданника ІІІП-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії (м. Київ, 03-04 березня 2022).
7. Клименко Т.М., Кононович М.І., Карапетян О.Ю., Калуцька О.М. «Диференційований підхід до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей». Усна доповідь представлена на: IV Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Здоров'я жінки та дитини: нові виклики сьогодення та можливості» (м. Полтава 18-19 листопада 2022). Нагороджено грамотою за висвітлення актуальної теми неонатології.
8. Клименко Т.М., Кононович М.І., Карапетян О.Ю. «Диференційований підхід до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей». Усна доповідь представлена на: Науково-практична конференція з міжнародною

участю пам'яті В.Г. Майданника ІППІ-2023: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії (м. Київ, 19-20 квітня 2023).

Наукові праці, що додатково відображають наукові результати дисертації

1. Клименко ТМ, Карапетян ОЮ, Кононович МІ. 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
2. Клименко ТМ, Сороколат ЮВ, Карапетян ОЮ, Кононович МІ, Кузенкова АА. Роль полового диморфізма и состояния артериального протока в формировании заболеваний, протекающих в условиях оксидативного стресса, у преждевременно рожденных детей. **Georgian Medical News.** 2022Jan;1(322):109–15.

ДОДАТОК Б



Рис. Б 1. Алгоритм менеджменту передчасно народжених дітей з ПЛГ [151]

ДОДАТОК В

Таблиця В 1

Результати ROC-аналізу для показників несприятливого перебігу ПЛГ у передчасно народжених дітей з РДС та перинтальною асфіксією

Показники	AUC, площа	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал AUC	Рівень значимості	Чутливість	Специфічність	Оптимальна точка відсікання
Рівень 8-OHdG в 1 добу життя	0,603	0,0915	0,383-0,691	0,6620	52,63	64,0	>1,52
Рівень 8-OHdG на 3-5-ту добу життя	0,745	0,0782	0,591-0,864	0,0017	78,95	76,00	>2,5
mPAP в першу добу життя	0,772	0,0764	0,627-0,882	0,0004	80,0	74,07	>34
mPAP на 3-5 добу життя	0,809	0,0668	0,668-0,909	<0,0001	80,0	74,07	>31,9
Індекс Мура а першу добу життя	0,796	0,0674	0,654-0,900	<0,0001	85,0	66,67	>42
Індекс Мура на 3-5 добу життя	0,784	0,0694	0,640- 0,891	<0,0001	80,0	77,78	>43
Індекс Шведеля в першу добу життя	0,710	0,0773	0,560-0,833	0,0066	70,0	70,37	>0,4
Індекс Шведеля на 3-5 добу життя	0,802	0,0676	0,660-0,904	<0,0001	70,0	81,48	>0,5

Продовження таблиці В 1

КТІ в першу добу життя	0,776	0,0722	0,631-0,885	0,0001	55,00	92,59	>60
КТІ на 3-5 добу життя	0,806	0,0625	0,665-0,907	<0,0001	80,00	74,07	>60
Індекс оксигенації в першу добу життя	0,680	0,0805	0,526-0,810	0,0256	70,0	69,23	>16
Індекс оксигенації на 3-5 добу життя	0,731	0,0917	0,535-0,877	0,0119	100	38,7	>8

Примітка. Шкала для значень AUC щодо оцінки якості моделі: 0,9-1,0 - відмінне, 0,8-0,9 – дуже добре, 0,7-0,8 - добре, 0,6-0,7 - середнє, 0,5-0,6 – незадовільне