

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Jūratė Navikienė

Labai mažos kūno masės (<1500 g)
neišnešiotų naujagimių, turinčių atvirą
arterinį lataką, smegenų ir inkstų
regioninės oksigenacijos ir kraujotakos
vertinimas artimų infraraudonųjų
spindulių spektroskopijos (AIRSS) metodu

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2022

Disertacija rengta 2017–2021 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakultete

Mokslinė vadovė – prof.dr. Augustina Jankauskienė, (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkė – doc. dr. Jelena Rascon (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

prof. dr. Diana Ramašauskaitė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

prof. dr. Rasa Tamelienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. habil. dr. Arūnas Valiulis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

prof. dr. Enrico Vidal (Udine universitetas, Italija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2022 m. rugsėjo 21 d. 14 val. VšĮ VULSK Vaikų ligoninės Didžioji auditorija (A 101). Adresas: Santariškių g. 7, LT-08406,

Vilnius, Lietuva. Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

VILNIUS UNIVERSITY

Jūratė Navikienė

Evaluation of brain and renal regional oxygenation of very low birth weight preterm infants (<1500g) with patent ductus arteriosus measured by near-infrared spectroscopy (NIRS)

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2022

This dissertation was written between 2017 and 2021 at Vilnius University Faculty of Medicine.

Academic supervisor - Prof. Dr. Augustina Jankauskienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Doc. Dr. Jelena Rascon (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Prof. Dr. Diana Ramašauskaitė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Prof. Dr. Rasa Tamelienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Prof. Habil. Dr. Arūnas Valiulis (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Prof. Dr. Enrico Vidal (Udine University, Italy, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 14:00 on 21 September, 2022 in Great Auditorium of Vilnius University Hospital Santaros klinikos.

Address: Santariskiu 7, Auditorium A101, Vilnius, Lithuania Tel: +37052501888; Email: vaikuligonine@santa.lt

The text of this dissertation can be accessed at the library of Vilnius University as well as on the website of Vilnius University: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

TURINYS

SANTRUMPOS	8
1. ĮVADAS.....	9
1.1. Tiriamosios problemos aktualumas ir naujumas	9
1.2. Tyrimo tikslas	10
1.3. Tyrimo uždaviniai	10
1.4. Ginamieji teiginiai.....	11
2. LITERATŪROS APŽVALGA	12
2.1. Neišnešiotas naujagimis	12
2.2. Perėjimas iš vaisiaus į naujagimio kraujotaką.....	13
2.2.1. Vaisiaus kraujotaka	13
2.2.2. Gimimas	14
2.3. Arterinis latakas	16
2.3.1. Embriologija, histologija, fiziologija	16
2.3.2. Išnešiotu naujagimio arterinio latakų fiziologinis užsidarymas	18
2.3.3. Neišnešiotu naujagimio arterinio latakų užsidarymas.....	20
2.3.4. Atviro arterinio latakų poveikis neišnešiotu naujagimio kraujotakai.....	23
2.3.4.1. AAL ir sumažėjęs arterinis kraujospūdis	24
2.3.4.2. AAL ir intraskilvelinės kraujosruvos	25
2.3.4.3. Periventrikulinės leukomaliacijos sąsajos su AAL.....	26
2.3.4.4. Nekrozinis enterokolitas ir AAL	26
2.3.4.5. Neišnešiotų naujagimių inkstų funkcijos sutrikimas ir AAL.....	27
2.3.4.6. Neišnešiotų naujagimių retinopatija ir AAL	27
2.3.4.7. Lėtinė plaučių liga	27
2.4. Atviro arterinio latakų diagnozavimas	28
2.4.1. Klinikinis ištyrimas	28
2.4.2. Kardioechografinis tyrimas	29
2.4.2.1. AAL skersmens matavimas	29
2.4.2.2. Nuosruvio per AAL kryptis	30
2.4.2.3. Nuosruvio per AAL greitis ir jo reikšmė	31
2.4.2.4. Kardioechografinis plaučių kraujotakos perkrovos vertinimas	32
2.4.2.5. Regurgitacija per mitralinę vožtuvą	34
2.4.2.6. Sisteminės hipoperfuzijos vertinimas kardioechografija	35
2.4.3. Rezistentiškumo indeksas smegenų arterijose	35
2.5. Artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopija.....	37

2.5.1. Veikimo principas	37
2.5.2. Prietaisai	39
2.5.3. Oksigenacijos matavimo AIRSS metodu vietas	40
2.5.3.1. Smegenų oksigenacijos nustatymas	40
2.5.3.2. Kitų organų oksigenacijos nustatymas	41
2.5.3.3. Klinikinis praktinis AIRSS pritaikomumas	41
2.5.3.4. „NONIN SenSmart, X-100“ veikimo principas	43
2.5.3.5. AIRSS trūkumai	44
2.6. Kompleksinis požiūris į AAL hemodinaminį reikšmingumą	45
2.7. Gydymas	47
2.7.1. Medikamentinis gydymas	47
2.7.2. Chirurginis gydymas	51
3. TIRIAMIEJI IR METODAI	53
3.1. Etikos aspektai	53
3.2. Tyrimo imtis	53
3.3. Tyrimo metodologija	54
3.3.1. Kardioechografija	55
3.3.2. Neurosonoskopija	55
3.3.3. Stebėsena AIRSS metodu	55
3.3.4. Deguonies saturacijos matavimas	56
3.3.5. Arterinio kraujospūdžio matavimas	57
3.3.6. Registruoti duomenys iš medicininės dokumentacijos	57
3.3.7. Hemodinamiškai reikšmingo atviro arterinio latako gydymas	57
3.3.8. Baigčių registravimas 36-ą gestacijos savaitę arba išrašant į namus (jei tai įvyksta anksčiau, nei sueina 36 gestacijos savaitės)	58
3.4. Statistinė duomenų analizė	59
4. REZULTATAI	60
4.1. Tiriamųjų grupių charakteristika	60
4.2. AIRSS matavimai	63
4.3. Kardioechografijos parametru ir AIRSS matavimų koreliacija	69
4.4. AIRSS matavimai prieš medikamentinį hrAAL gydymą ir gydymo metu	70
4.4.1. Smegenų regioninės oksigenacijos vidurkiai T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais	70
4.4.2. Inkstų regioninės oksigenacijos vidurkiai T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais	71
4.4.3. Deguonies saturacija T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais	71
4.4.4. Smegenų FTOE T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais	72
4.4.5. Inkstų FTOE T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais	73

4.4.6. Smegenų ir inkstų regioninės oksigenacijos santykis T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais.....	74
4.5. Klinikinė hrAAL grupės charakteristika.....	75
4.6. hrAAL gydymo ibuprofenu ir paracetamoliu grupių palyginimas.....	77
4.7. Rezultatų vertinimas 36-ą gestacijos savaitę tarp be AL, AAL ir hrAAL grupių.....	79
REZULTATŲ APTARIMAS	84
IŠVADOS.....	93
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	94
DISERTACIJOS AUTORĖS PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI.....	95
PRIEDAI	96
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	97
APIE AUTOREJĘ.....	114
PADĖKA.....	115
SUMMARY	116

SANTRUMPOS

- AAL – atviras arterinis latakas
ACA – priekinė smegenų arterija (angl. anterior cerebral artery)
AIRSS – artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopija (angl. near infrared spectroscopy, NIRS)
AKS – arterinis kraujo spaudimas
AL – arterinis latakas
BNP – smegenų natriuretinis peptidas (angl. brain natriuretic peptide) CPAP – nuolat teigiamas slėgis kvėpavimo takuose (angl. continuous positive airway pressure)
CROR – smegenų ir inkstų oksigenacijos santykis (angl. cerebral renal oxygenation ratio) FTOE – dalinė audinių deguonies ekstrakcija (angl. fractional tissue oxygen extraction)
GS – gestacijos savaitė
hrAAL – hemodinamiškai reikšmingas atviras arterinis latakas
ISK – intraskilvelinės kraujosruvos
YMSN – ypač mažo svorio naujagimis
LPL – lėtinė plaučių liga
NEK – nekrozinis enterokolitas
NITS – naujagimių intensyviosios terapijos skyrius
NN – neišnešiotas naujagimis
NNR – neišnešiotų naujagimių retinopatija
NO – azoto oksidas (angl. nitric oxide)
PG – prostaglandinas
PGE2 – prostaglandinas E2
PVL – periventrikulinė leukomaliacija
RI – rezistentiškumo indeksas
rSpO₂ – regioninė oksigenacija
SpO₂ – arterinio kraujo įsotinimas deguonimi
TNF- α – naviko nekrozės faktorius α
ŪIFN – ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas
VEGF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius (angl. vascular endothelial growth factor)

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamosios problemos aktualumas ir naujumas

Neišnešiotų naujagimių (NN) atviras arterinis latakas (AAL) – viena iš labiausiai diskutuojamų neonatologijos temų. Arterinis latakas (AL) yra vaisiui gyvybiškai svarbi kraujagyslė, jungianti aortą su plaučių arterija. Gimus naujagimiui ir pradėjus kvėpuoti plaučiais, keičiasi kraujotaka, AAL tampa nebereikalingas. Neišnešiotiems naujagimiams AAL dėl nebrandžių organų sistemų užsidaro ne visada. Neonatologijoje ypač svarbus požiūris į AAL hemodinaminį reikšmingumą ir gydymo reikalingumą. Nepaisant atliktų mokslinių tyrimų, vis dar išlieka neatsakytas klausimas, kada AAL yra hemodinamiškai reikšmingas, kada reikia gydyti ir apskritai ar reikia jį gydyti. Esant hemodinamiškai reikšmingam AAL gali sutrikti kitų organų veikla, įvyksta plaučių kraujotakos perkrova, nukenčia smegenų, inkstų ar žarnyno kraujotaka (1). Klinikinėje praktikoje aukso vertės standartas AL nustatyti yra kardioechografija. Tai tikslus metodas, leidžiantis nustatyti AAL skersmenį, srovės kryptį, AAL hemodinaminį reikšmingumą (2). Atliekant kardioechografiją nustatomas ne tik AAL, patvirtinama ar paneigiama įgimta širdies yda, bet ir vertinama plaučių kraujotakos perkrova, sisteminė hipoperfuzija (3). Kardioechografija suteikia duomenis realiu laiku, tačiau naujagimių hemodinamika yra kintama, svarbu nuolatinė stebėseną, nes naujagimių, ypač neišnešiotų, būklė greitai keičiasi. Tiksliai atlikti kardioechografinį ištyrimą gali vaikų kardiologas, turintis naujagimių širdies tyrimo patirtį. Naujagimių intensyviosios terapijos sąlygomis net ir ekspertams yra sudėtinga išgauti tikslius vaizdus, nuo kurių priklauso širdies funkcijos tikslus vertinimas ir su šiais vertinimais susiję sprendimai (4). Be to, atlikti naujagimiui kardioechografiją norimu laiku ne visada įmanoma.

Tiek širdies ultragarsinis tyrimas, tiek doplerografinis kraujotakos vertinimas smegenų arterijose ar nusileidžiančiojoje aortoje, pilviniame kamiene, viršutinėje pasaito arterijoje yra neinvazyvūs, nesunkiai atliekami tyrimai, tačiau jie leidžia vertinti AAL hemodinaminį reikšmingumą tik esamu momentu, o jis gali greitai keistis. Be to, tyrimų vertinimas labai priklauso nuo juos atliekančio personalo, todėl ieškoma būdų, kurie padėtų nesudėtingai įvertinti ir stebėti AAL reikšmingumą, nes nuo to priklauso gydymo būtinumas.

Artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopija (AIRSS) yra nesudėtingas metodas, turintis unikalių savybių neinvazyviai, realiu laiku ir nuolat matuoti regioninį audinių išotinią deguonimi. Artimų infraraudonųjų spindulių spektro spindulys pereidamas audinius yra skirtingai absorbuojamas

oksihemoglobino ir deoksihemoglobino, tuomet registruojamas absorbuotos šviesos skirtumas ir apskaičiuojama regioninė oksigenacija. Būdamas nekenksmingas ir neskausmingas, šis metodas yra labai svarbus naujagimiui, ypač neišnešiotam. Naujagimystė yra unikalus laikotarpis, kuriuo patiriami dramatiški fiziologiniai pokyčiai pereinant iš intrauterinio į ekstrauterinį gyvenimą. Šis procesas apima svarbius hemodinamikos, oksigenacijos pokyčius, kuriuos atspindi regioninės oksigenacijos vertės. Jų stebėseną AIRSS metodu leidžia realiu laiku įvertinti organų oksigenacijos ir kraujotakos pokyčius.

Didžioji dalis tyrimų, kuriuose AAL turintiems neišnešiotiems naujagimiams matuojama regioninė, dažniausiai tik smegenų, oksigenacija, atlikta pereinamuoju laikotarpiu iš karto po gimimo, o ir gauti duomenys apie AAL yra prieštaringi (5, 6).

Nuolatinė regioninės oksigenacijos stebėseną neišnešiotiems naujagimiams galėtų padėti apsispręsti dėl AAL hemodinaminio reikšmingumo, gydymo reikalingumo ir padėtų išvengti blogų atokių baigčių.

1.2. Tyrimo tikslas

Įvertinti kraujo nuosrūvio pro AAL įtaką smegenų ir inkstų regioninei oksigenacijai artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopijos metodu bei medikamentinio gydymo įtaką labai mažos kūno masės (<1500 g) naujagimiams, gimusiems anksčiau nei 32-ą gestacijos savaitę (GS), praėjus daugiau nei 72 val. po gimimo.

1.3. Tyrimo uždaviniai

2. AIRSS metodu įvertinti užsidariusio AL ir hemodinamiškai nereikšmingo AAL įtaką neišnešiotų naujagimių smegenų ir inkstų regioninei oksigenacijai bei kraujotakai.
3. AIRSS metodu įvertinti hemodinamiškai reikšmingo AAL poveikį neišnešiotų naujagimių smegenų ir inkstų oksigenacijai bei kraujotakai.
4. AIRSS metodu įvertinti regioninės smegenų ir inkstų oksigenacijos bei kraujotakos pokyčius, gydant medikamentais hemodinamiškai reikšmingą AAL.
5. Palyginti neišnešiotų naujagimių, turinčių AAL, hrAAL ir neturinčių AL, atokius rezultatus 36-ą gestacijos savaitę.

1.4. Ginamieji teiginiai

1. Hemodinamiškai nereikšmingas AAL neturi įtakos neišnešiotų naujagimių smegenų oksigenacijai ir kraujotakai, tačiau daro neigiamą poveikį regioninei inkstų oksigenacijai ir kraujotakai.
2. Hemodinamiškai reikšmingas AAL turi neigiamą poveikį neišnešiotų naujagimių regioninei smegenų ir inkstų oksigenacijai ir kraujotakai.
3. Dėl medikamentinio gydymo gerėja inkstų oksigenacija ir kraujotaka, bet smegenų oksigenacija nekinta.
4. Neišnešiotiems naujagimiams, turintiems hrAAL, blogesnės atokios baigtys 36-ą gestacijos savaitę būna dažniau.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Neišnešiotas naujagimis

Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) apibrėžimą, neišnešioti naujagimiai yra tie, kurie gimė gyvi iki 37-os gestacijos savaitės (nėštumas truko mažiau nei 259 dienas) (7).

Neišnešioti naujagimiai gali būti skirstomi į šias grupes (7, 8): ypač neišnešiotų naujagimių (<28 GS amžiaus), labai neišnešiotų naujagimių (28–32 GS amžiaus), vidutiniškai bei vėlyvai neišnešiotų naujagimių (33–36 GS amžiaus).

Pagal gimimo svorį naujagimiai gali būti skirstomi taip: ypač mažo gimimo svorio (<1000 g), labai mažo gimimo svorio (<1500 g) ir mažo gimimo svorio (<2500 g).

Priešlaikinio gimstamumo skaičiai nacionaliniu lygiu svyruoja nuo 5 proc. kai kuriose Europos šalyse iki 18 proc. kai kuriose Afrikos šalyse. Viena aiški žinia yra ta, kad mažas ir vidutines pajamas gaunančiose šalyse gimsta didžioji dalis pasaulio neišnešiotų naujagimių (9, 10). Didžioji dalis neišnešiotų naujagimių gimsta po 32 gestacijos savaitių (84 proc., arba 12,5 milijono). Mažiausiai, apie 5 proc., sudaro naujagimiai, gimę <28 gestacijos savaitių (10).

2020 metais Lietuvoje gimė 1 276 neišnešioti naujagimiai, t. y. 5,5 proc. visų gimusių naujagimių. 22–27 GS naujagimiai sudarė 0,4 proc. visų gimusiųjų, 94,5 proc. jų gimė III lygio stacionaruose. 28–31 GS naujagimiai sudarė 0,6 proc. ir 85,4 proc. jų gimė III lygio stacionaruose (11).

Gimimas prieš laiką yra rizikos veiksnys, kuris turi įtakos sveikatai, gerovei ir vystymuisi suaugusiųjų gyvenime. Tokių kūdikių sergamumo ir mirtingumo rodikliai yra prastesni, nei tų, kurie gimė laiku, o blogiausi jie yra ypač neišnešiotų naujagimių (12, 13). Pastaraisiais metais neišnešiotų naujagimių mirtingumas sumažėjo, tačiau sergamumas beveik nepasikeitė. Ypač neišnešioti naujagimiai turi didelę komplikacijų riziką (14). Dvidešimčiai procentų naujagimių, gimusių po 23–24 gestacijos savaitių, didėja rizika susirgti sunkia negalia. Lengva negalia pasireiškia iki 30 proc. ypač neišnešiotų naujagimių. Iki 50 proc. išgyvenusių naujagimių atsiranda ilgalaikių negalių (14). Neišnešiotiems naujagimiams dėl nebrandžių organų sistemų, kurios dar nėra pasirošusios ekstrauteriniam gyvenimui, gresia nemažai komplikacijų (15).

Kadangi neišnešiotas naujagimis gimsta prieš laiką ir praranda dalį labai svarbaus periodo, kai jis vis dar turi būti motinos gimdoje, todėl jo pereinamasis laikotarpis iš intrauterinio į ekstrauterinį gyvenimą yra

sudėtingas ir labai skiriasi nuo išnešiotų. Vienas iš sudėtingiausių procesų perinamuoju laikotarpiu yra kraujotakos persitvarkymas.

2.2. Perėjimas iš vaisiaus į naujagimio kraujotaką

2.2.1. Vaisiaus kraujotaka

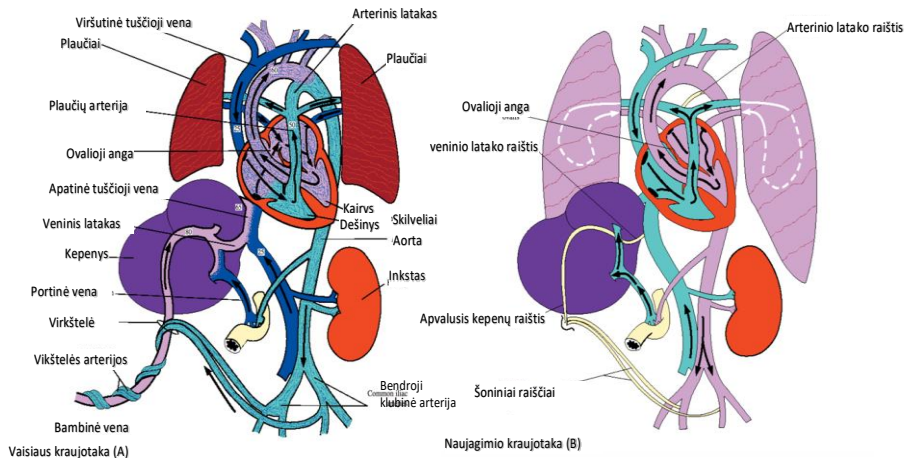
Vaisiaus kraujotaka, prasidėjusi nuo pirmų širdies susitraukimų apie 22-ą gestacijos dieną, iš esmės skiriasi nuo naujagimio kraujotakos. Yra ir struktūrinių, ir funkcinių skirtumų (16).

Unikalios vaisiaus fiziologijos savybės (16):

- Nuosruvis iš dešinės į kairę:
 - pro atvirą ovaliąją angą,
 - pro atvirą arterinį lataką;
- Santykinė hipoksemija;
- Skirtinga kraujotaka pro ductus venosus (labiau aprūpinama kairioji širdies pusė) ir apatinę tuščiąją veną (aprūpinama dešinioji) lemia organų aprūpinimą skirtingos oksigenacijos krauju prieš ir už AL;
- Ribotas gebėjimas reguliuoti širdies tūrį (dažniausiai dėl širdies ritmo pokyčių);
- Plaučių epitelio ląstelės aktyviai išskiria chloridą, todėl vaisiaus kvėpavimo takuose kaupiasi skystis;
- Vaisiaus eritropoezė vyksta kepenyse iki trečiojo nėštumo trečdaliao, vėliau – kaulų čiulpuose;
- Vaisiaus hemoglobinas leidžia įsisavinti deguonį mažiau deguonies išotintose placentos kraujagyslėse.

Dujų apykaita vyksta pro trynio maišą ir pro placenta, kuri nuo 10 savaitės pradeda dominuoti. Placentoje deguonies išotintas kraujas pro bambinę veną, per veninį lataką, apatinę tuščiąją veną įteka į dešinįjį prieširdį ir per atvirą ovaliąją angą teka į kairįjį prieširdį, kairįjį skilvelį ir kylančiąją aortą. Pro arterinį lataką, kuris jungia aortą su plaučių arterija, kraujas teka į aortą aplenkdamas plaučius. Plaučių kraujotaka dėl didelio plaučių kraujagyslių rezistentiškumo siekia apie 12 proc. dešiniojo skilvelio išmetimo tūrio ir didėja su vaisiaus gestacijos amžiumi, o pro arterinį lataką prateka 88 proc. kraujo į nusileidžiančiąją aortą. Taigi apatinė kūno dalis aprūpinama mažiau oksigenuotu krauju, esant deguonies saturacijai apie 60 proc. (17). Per dvi virkštelės arterijas kraujas grįžta į placenta, kur vyksta oksigenacija ir medžiagų apykaita. Vaisiaus širdies ir kraujagyslių sistema sukurta taip, kad labiausiai deguonies išotintas kraujas patektų į miokardą ir smegenis. Ši

vaisiaus kraujotakos adaptacija suteikia pirmenybę deguonies įsotinto kraujo srautui tiek esant intrakardiniams, tiek papildomiems širdies nuosruviams. Taigi vaisiaus kraujotaka gali būti apibrėžta kaip „nuo nuosruvio priklausoma“ cirkuliacija (17) (1 paveikslas).



1 paveikslas. Vaisiaus (A) ir naujagimio (B) kraujotaka. Adaptuota pagal Murphy et al. (17)

2.2.2. Gimimas

Gimimas yra unikalus fiziologinis įvykis, kuriam būdingi sudėtingi pokyčiai, veikiantys organų sistemas, o ypač kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių (18, 19). Tik gimęs naujagimis pradeda kvėpuoti, jo plaučiai pildosi oru, plaučių kraujagyslių rezistentiškumas mažėja, nutrūkus placentinei kraujotakai, didėja sisteminis kraujospūdis. Keičiasi kraujo tėkmės pro AL kryptis, pasikeitus slėgiui prieširdžiuose užsiveria ovalioji anga, nefunkcionuoja veninis latakas (ductus venosus).

Daugeliui išnešiotų naujagimių tai įvyksta sklandžiai, tačiau sutrikusi normali adaptacija gali sukelti ūminį širdies ir plaučių veiklos nestabilumą, o tuomet prireikia pažangios naujagimių intensyviosios terapijos (20). Mūsų žinios apie pereinamojo laikotarpio fiziologiją dažniausiai yra gautos iš eksperimentų su gyvūnais, tačiau tobulinama ir vis dažniau naudojama kardioechografija, magnetinio rezonanso tyrimai suteikia gydytojams daugiau naujagimio pereinamojo laikotarpio hemodinamikos duomenų (21-23).

O supratimą apie svarbius širdies ir kraujagyslių pokyčių niuansus iškart po gimimo plečia artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopijos metodas (AIRSS), kuriuo galima įvertinti audinių kraujotaką ir oksigenaciją

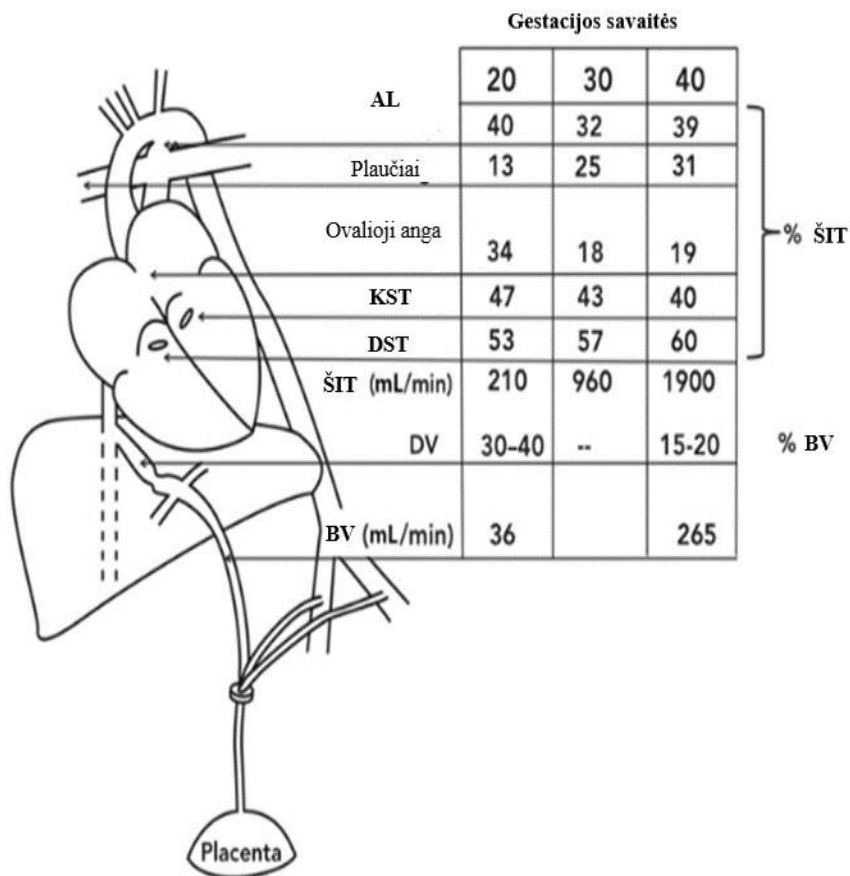
(24). Po gimimo oksigenacija smegenyse didėja greičiau nei kituose organuose (25). Įdomu tai, kad pirmosiomis gyvenimo savaitėmis neišnešiotų naujagimių smegenų įsotinimas deguonimi yra didesnis ir labiau pastovus nei pilvo organų (26).

Gimdami prieš laiką, neišnešioti naujagimiai patiria ypatingų sunkumų vykstant perėjimui iš vaisiaus į naujagimio kraujotaką.

Dauguma neišnešiotų naujagimių, kaip ir išnešioti, kvėpuoja spontaniškai, jei nepatiria hipoksemijos, kuri slopina reguliaraus kvėpavimo pradžia (27). Neišnešiotų naujagimių plaučių tūris santykinai mažesnis nei išnešiotų ir dėl mažesnės natrio reabsorbcijos plaučiuose ilgiau užsilaiko vaisiaus vandenys (28, 29). Dėl surfaktanto – fosfolipidų ir proteinų mišinio – trūkumo vystosi kvėpavimo sutrikimas. Nuolat teigiamas slėgis kvėpavimo takuose padeda neišnešiotiems naujagimiams adaptuotis ir skatina surfaktanto gamybą ir išskyrimą (16).

Iš karto po gimimo neišnešiotų naujagimių širdies ir kraujagyslių sistemos pereinamieji fiziologiniai pokyčiai prasideda, kai iš pradžių reikšmingai, o vėliau laipsniškai mažėja plaučių kraujagyslių rezistentiškumas po plaučių išsiplėtimo ir prisipildymo oru bei daugėja prostaglandinų, bradikininų ir histamino (30). Neišnešiotiems naujagimiams ypač svarbu, kad virkštelės užspaudimas būtų uždelstas (prasidėjus efektyviai plaučių ventilacijai), taip išvengiama staigaus sisteminio kraujagyslių rezistentiškumo padidėjimo, kuomet nebrandus miokardas negeba įveikti su tuo susijusio padidėjusio širdies kairiojo skilvelio pokrūvio (31). Staigus papildomo pokrūvio padidėjimas kartu su sumažėjusiu prieškrūviu sumažina šių pacientų sisteminę kraujotaką. Todėl nurodoma, kad labai neišnešioti naujagimiai, gimę be akivaizdžios sisteminės hipotenzijos, iš esmės gali patirti kompensuoto šoko fazę (32, 33). Svarbiausi vaisiaus kraujo tėkmės pokyčiai procentine išraiška nuo širdies išmetamojo tūrio ir pagal skirtingą gestacijos amžių pateikiami 2 paveiksle (31).

Neišnešiotiems naujagimiams vėluoja užsiverti ar išlieka atviras arterinis latakas. Tebesitęsiantis kraujo nuosruvis tarp stambiųjų ir plaučių kraujagyslių gali trikdyti neišnešiotą naujagimio hemodinamikos adaptaciją.



2 paveikslas. Vaisiaus kraujo tėkmės pokyčiai procentine išraiška nuo širdies išmetamojo tūrio ir pagal gestacijos savaites: AL – arterinis latakas, KST – kairiojo skilvelio išmetamasis tūris, DST – dešiniojo skilvelio išmetamasis tūris, ŠIT – širdies išmetamasis tūris, BV – babinė vena, DV – ductus venosus

Naujagimiui užgimus vykstantys hemodinamikos pokyčiai yra unikalūs, o neišnešiotas naujagimis patiria dar daugiau iššūkių dėl nebrandžių organų sistemų, ir AAL yra labai svarbus.

2.3. Arterinis latakas

2.3.1. Embriologija, histologija, fiziologija

Arterinis latakas yra vaisiui gyvybiškai svarbi kraujagyslė, jungianti aortą su plaučių arterija. Ji susiformuoja iš aortos kairiojo šeštos poros embrioninio lanko. Ši jungtis leidžia placentoje deguonies išotintam kraujui

apeiti plaučių, nedalyvaujančių dujų apykaitoje, kraujotaką. Apie 65 proc. širdies išmetamojo tūrio prateka pro dešinią skilvelį ir tik 5–10 proc. patenka į plaučių kraujotaką, likusioji dalis pro arterinį lataką nuteka į nusileidžiančią aortą (34, 35). Jei vaisiaus arterinio lataką nėra arba jis susitraukia ar užsiveria, vystosi dešiniojo skilvelio perkrova ar nepakankamumas (36).

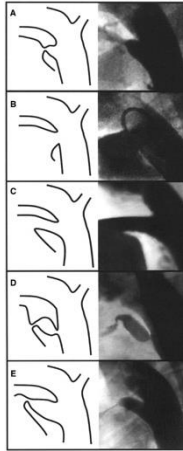
Nuo senų laikų AL domino mokslininkus – Galeną, Ibn al-Nafį, Vezalijų, Leonardą Botalą, Viljamą Harvėjų, kurie aiškino šio lataką struktūrą ir funkciją (37).

Arterinio lataką sandara panaši į šalia esančią plaučių arteriją ir aortą, tačiau yra histologinių skirtumų. Didžiųjų kraujagyslių sienos sudarytos iš elastingų sluoksnių, o arterinio lataką siena labiau raumeninga (38). Arterinio lataką terpe sudaro išilginiai ir spiraliniai lygiųjų skaidulų sluoksniai, intima yra „sutirštėjusi“ ir netaisyklinga, gausu gleivinės medžiagos, kartais vadinamos intimos pagalvėlėmis (39).

Anksčiau buvo manoma, kad AL – tai suglebusi struktūra, kuri yra pasyvi. Tačiau vaisiaus gyvenime AL atviras palaikomas aktyviai (40).

Vaisiui arterinį lataką atvirą palaiko prostaglandinas E2 (PGE2) ir prostaglandinas I2 (PGI2). PGE2 atsipalaiduoja placentoje iš fosfolipidų ir patenka į vaisių, kartu ir į arterinį lataką. Cirkuliuojančių prostaglandinų kiekis vaisiujė yra didesnis nei motinos organizme iš dalies dėl mažesnės vaisiaus plaučių kraujotakos, kur jie metabolizuojami. Dėl PGE2 receptorių stimuliacijos padidėja ciklinio adenozino monofosfato (cAMP) koncentracija, slopinama miozino lengvosios grandinės kinazė ir arterinis latakas atpalaiduojamas (41).

Arterinio lataką dydis, konfigūracija ir santykis su gretimomis struktūromis gali būti skirtingi (3 paveikslas).



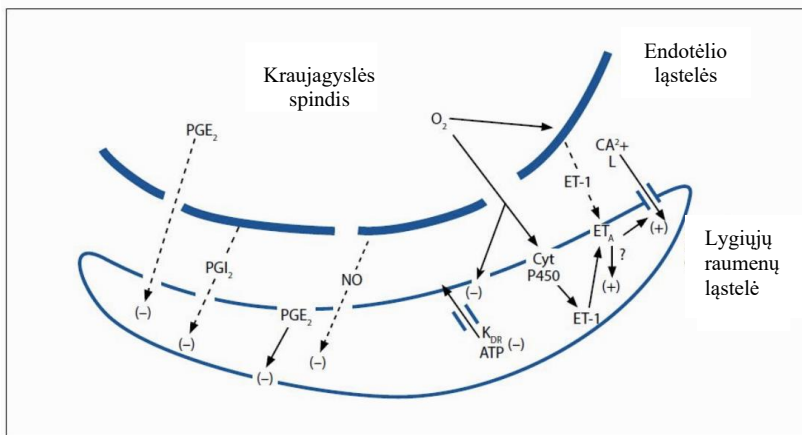
3 paveikslas. AAL konfigūracijos variantai, iliustruoti Krichenko ir kt. (42). Konfigūracijos pavaizduotos kairėje, o šoninių angiogramų pavyzdžiai kiekvienam tipui pateikti dešinėje.

A tipo (kūginis) latakas yra su aiškiai apibrėžta aortos ampule ir susiaurėjimu šalia plaučių arterijos galo. Labai didelis B tipo (lango) latakas yra labai trumpas. C tipo (vamzdinis) latakas yra be susiaurėjimų, D tipo (sudėtingas) latakas turi daugybę susiaurėjimų, o E tipo (pailgas) latakas susiaurėjimas yra nutolęs nuo priekinio trachėjos krašto.

2.3.2. Išnešiotų naujagimių arterinio latakų fiziologinis užsidarymas

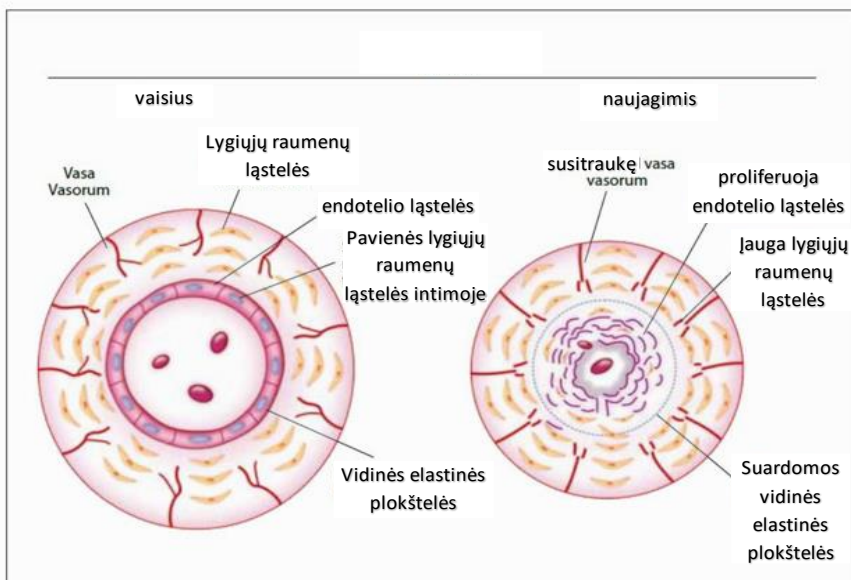
Po gimimo išnešiotų naujagimių arterinis latakas fiziologiškai užsidaro per 24–48 val. Tai vyksta dviem etapais: funkcinio ir anatominio (43). Įdomu tai, kad AL užsidarymas primena procesą po kraujagyslių sužalojimo ar suaugusiųjų aterosklerozę (44).

Pirmiausia, latakų lygiųjų raumenų susitraukimas lemia funkcinį AL spindžio užsidarymą per pirmąsias kelias valandas po gimimo (1): padidėja arterinio kraujo dalinis deguonies slėgis (PO_2), sumažėja kraujospūdis latakų spindyje (dėl plaučių kraujagyslių pasipriešinimo sumažėjimo gimus), sumažėja cirkuliuojančio PGE2 kiekis (dėl placentos prostaglandinų (PG) gamybos praradimo ir padidėjusio jų pašalinimo per plaučius), PGE2 receptorių skaičius latakų sienelėje (45) ir endogeninio azoto monoksido (NO) gamyba (46) (4 paveikslas).



4 paveikslas. Veiksniai, turintys įtakos atviram arteriniam latakui: PGE₂ – prostaglandinas E₂, PGI₂ – prostaglandinas I₂, NO – azoto oksidas, K_{DR} – tiesioginis lyginamasis įtampai jautrus kalio kanalas, ATP – adenozino trifosfatas, cyt P450 – citochromas P450, ET1 – endotelinas 1, ET_A – endotelinas A. Adaptuota pagal Hermes-DeSantis E.R. ir Clyman I.R. (43)

Antrajame AL užsidarymo etape įvyksta AL raumenų išeminė hipoksija dėl lygiųjų raumenų kraujagyslių susitraukimo ir padidėja kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (angl. vascular endothelial growth factor – VEGF) gamyba (47). Lygiųjų raumenų ląstelių mirtis atsiranda dėl ATF išsekimo ir VEGF indukcijos, be to, sukeliama vasa vasorum proliferacija į AL sienelę ir mononuklearinių ląstelių pritraukimas prie latakų spindžio, todėl susidaro neointimos piliakalniiai (48, 49). Trombocitų agregacija skatina trombozinę kraujagyslių AL sandarinimą ir spindžio audinių persitvarkymą (50). Taip įvyksta AL fibrozė ir šis latakas tampa arteriniu raiščiu (5 paveikslas).



5 paveikslas. AL persitvarkymas. Adaptuota pagal Clyman R. ir Chemtob S. (51)

2.3.3. Neišnešioti naujagimio arterinio latako užsidarymas

Funkcinis arterinio latako užsidarymas išnešiotiems naujagimiams įvyksta per 24 valandas beveik 50 proc. naujagimių, per 48 valandas – 90 proc. ir visiems – per 72 valandas po gimimo. Neišnešiotiems naujagimiams arterinio latako užsidarymas vėluoja ir yra atvirkščiai proporcingas jų gestaciniam amžiui. AAL išlieka apie 20 proc. neišnešiotų naujagimių, gimusių 32-ą gestacijos savaitę, palyginus su 80–90 proc., kurių gestacinis amžius yra trumpesnis nei 26 savaitės (52, 53) (1 lentelė (54).

1 lentelė. Savaiminis AL užsidarymas (proc.)

Gestacijos savaitės	AL užsidarymas		
	4 diena	7 diena	Išrašant į namus
>37 sav.	100	100	100
>30 sav.	90	98	98
27–28 sav.	22	36	ND
25–26 sav.	20	32	ND
24 sav.	8	13	ND

Gimimo svoris:			
1000–1500 g	35	67	94
<1000 g	21	34	ND

ND – nėra duomenų

Neišnešiotiems 30 gestacijos savaitių naujagimiams arterinis latakas užsidaro ketvirtą dieną po gimimo. 67 proc. naujagimių, sveriančių nuo 1000 g iki 1500 g, arterinis latakas savaime užsidaro praėjus 7 dienoms po gimimo, 94 proc. – latakas užsidarys prieš išrašant iš ligoninės (54).

Retrospektyviajame tyrime, kuriame dalyvavo 280 neišnešiotų naujagimių, negydomas AAL užsidarė 71 dieną <26 GS, 13 dieną – 26–27 GS, 8 dieną – 28–29 GS, 6 dieną – >30 GS NN (55). Tai reiškia, kad labai neišnešiotiems naujagimiams ilgiau išlieka nuosruvis iš kairės į dešinę pro AAL ir pasireiškia su tuo galimai susijusios komplikacijos.

Neišnešiotų naujagimių arterinio latakų užsidarymas vyksta kiek kitaip nei išnešiotų naujagimių. Norint geriau suprasti, kodėl neišnešiotiems naujagimiams dažniau išlieka atviras arterinis latakas, kodėl ne visada yra efektyvus medikamentinis gydymas ir kokios galėtų būti naujos gydymo kryptys, labai svarbu geriau suprasti mechanizmus, palaikančius latakų sienelių tonusą ir kartu atvirą lataką. Kita vertus, nėra iki galo aišku, ar tyrimai, kurie atliekami su eksperimentiniais gyvūnais ir kurie padeda suprasti arterinio latakų užsidarymo fiziologiją, gali būti pritaikyti žmonių naujagimiams (40).

Reikšmingi skirtumai tarp neišnešiotų ir išnešiotų naujagimių AL didina riziką persistuoti arteriniam latakui po gimimo ir atspindi mechanizmus, kurie susiję su funkciniu ir anatominiu AL užsidarymu.

Neišnešiotiems naujagimiams būdinga:

- Padidėjęs jautrumas PG ir NO, dėl ko AL nesitraukia: neišnešiotų naujagimių AL jautrumas PGE2 yra didesnis nei išnešiotų, o tai susiję su padidėjusiu PGE2 jautrumu prisijungimui prie specifinių prostaglandinų (EP2, EP3 ir EP4) receptorių (56). PGE2 katabolizmas yra lėtesnis. Neišnešiotų naujagimio AL taip pat yra šešis kartus jautresnis išsiplėtimui dėl NO. Po gimimo deguonies padaugėjimas gali padidinti NO gamybą, o tai sukelia kraujagyslių išsiplėtimą (57). Padidėjęs PG kiekis esant sepsiui ar nekroziniam enterokolitui gali būti tas veiksnys, dėl kurio AL vėl atsidaro (58).
- Vazokonstrikcijos nebrandumas. Dėl plonesnės neišnešiotų naujagimio arterinio latakų sienelės joje nėra vasa vasorum, o ląstelės gauna deguonį difuzijos būdu iš spindžio. Tai reiškia, kad tol, kol tęsiasi yra nuosruvis

pro AL, ląstelės gaus deguonį ir nevyks anatomicinis persitvarkymas. Neišnešiotų naujagimių arterinis latakas turi susiaurėt labiau nei išnešiotų naujagimių, kad būtų pasiektas panašus hipoksijos laipsnis, sukeliantis anatomiciniam užsidarymui reikalingų įvykių kaskadą. Dėl plonesnio intimos sluoksnio prasčiau formuojasi pagalvėlės, kurios turėtų užkimšti AL (40).

- Didėjanti deguonies koncentracija, priešingai nei išnešiotiems naujagimiams, gali sukelti paradoksinį vazodilacinį efektą (59).
- Trombocitų poveikis latakų uždarymui yra minimalus išnešiotiems naujagimiams, tačiau jis yra ryškesnis neišnešiotiems kūdikiams. Kadangi intimos pagalvėlės susidarymą daugiausia sukelia hipoksija, o neišnešiotų naujagimių AL rečiau tampa hipoksiškas, kai susitraukia po gimimo, trombocitai atlieka svarbesnį vaidmenį formuojant arterinio latakų kamštį (51). Mažas trombocitų skaičius taip pat koreliuoja su hemodinamiškai reikšminga PDA ir uždelstu latakų uždarymu (50, 60), o didelis trombocitų skaičius skatina pradinį latakų susiaurėjimą (61).
- Mažas kortizolio kiekis galimai dėl antinksčių nebrandumo yra susijęs su AAL NN (62).
- Sisteminių uždegimo mediatorių, tokių kaip naviko nekrozės faktorius α (TNF- α , angl. tumor necrosis factor), padidėjimas atsiranda neišnešiotiems naujagimiams ir gali būti susijęs su infekcija. Šie mediatoriai gali sukelti prostaglandinų ir reaktyviųjų deguonies tarpinių medžiagų padidėjimą ir neigiamai paveikti trombocitų funkciją, skatindami funkcionuoti AL.
- Farmakologiniai veiksniai:
Milrinonas ir sildenafilis – du selektyvios fosfodiesterazės inhibitoriai, dažniausiai vartojami naujagimių intensyviajai terapijai, – turi kraujagyslių plečiamąjį poveikį AL (19, 31).

Veiksniai, darantys įtaką AL uždarymui po gimimo, apibendrinti 2 lentelėje.

2 lentelė. Veiksniai, turintys įtakos AL uždarymui

Veiksniai, darantys įtaką AL uždarymui po gimimo	Veiksniai, darantys įtaką NN AAL uždarymui
Molekuliniai veiksniai	
Padidėjęs O ₂ slėgis Sumažėja vazodilacinių prostaglandinų Citochromo P450 aktyvacija	Hipoksija Daugėja azoto oksido Daugėja prostaglandinų

Didėja endotelino-1 kiekis Produkuojami izoprostanai (8-iso-PGF2 α) Blokuojami K jonų kanalai Laikinių receptorių kanalų aktyvinimas Sumažėjęs viduląstelinis cAMF ir cGMF kiekis Angiotenzinas II Bradikininas Acetilcholinas Norepinefrinas RhoA, RhoB, Rock1, Rock2 aktyvavimas	
Fiziologiniai veiksniai	
Mažėja plaučių kraujagyslių rezistentiškumas Didėja sisteminis kraujagyslių rezistentiškumas	Užsitęsusi kraujo tėkmė abipus ar iš dešinės į kairę Mažas kraujo tėkmės greitis
Struktūriniai veiksniai	
Brandžios lygiųjų raumenų ląstelės Ryškesnės intimos pagalvėlės Vasa vasorum Išemijos ir nekrozės zonos Trombocitų prilipimas prie spindžio	Ploni ir nebrandūs lygieji raumenys Nepakankamas intimos išsivystymas Trombocitopenija ar trombocitų disfunkcija

2.3.4. Atviro arterinio latakų poveikis neišnešiotam naujagimiui kraujotakai

Kai arterinis latakas ankstyvuojant laikotarpiu po gimimo neužsidaro, išlieka nuosruvis tarp plaučių arterijos ir aortos, t. y. jungtis tarp sisteminės ir plaučių kraujotakos, taigi latakas išlieka atviru arteriniu latakais.

AAL sunkumas priklauso nuo jo poveikio sistemei kraujotakai. Klinika gali įvairuoti nuo visiškai besimptomės iki stazinio širdies nepakankamumo [36]. Nuosruvis iš kairės į dešinę per AAL sukelia plaučių kraujotakos perkrovą ir sisteminę hipoperfuziją. Tyrimai parodė, kad, nepaisant per didelio nuosruvio iš kairės į dešinę, gali padidėti kairiojo skilvelio išmetamasis tūris, kad būtų išlaikyta veiksminga sisteminė kraujotaka. Tik esant nuosruviui iš kairės į dešinę daugiau nei 50 proc. kairiojo

skilvelio išmetamojo tūrio, sumažėja efektyvi sisteminė kraujotaka (1, 63, 64). Neišnešiotu naujagimio organizmas sugeba užtikrinti smegenų kraujotaką, tačiau negali užtikrinti pakankamos kraujotakos kitiems organams. Užsivėrus AAL, kraujotaka normalizuojasi [40].

Nepaisant galimybės padidinti kairiojo skilvelio išmetamąjį tūrį esant AAL, vyksta kraujotakos persiskirstymas. Šis poveikis pasireiškia net naujagimiams, turintiems mažą nuosrūvį iš kairės į dešinę per AAL (65). Šis kraujo tėkmės persiskirstymas greičiausiai ir turi įtakos organų ir periferinių audinių perfuzijai. Labiausiai tikėtina, kad bus pažeista šių organų perfuzija: kaulų, odos, skeleto raumenų, virškinimo trakto ir inkstų (1). Gali pasireikšti sunki šių organų hipoperfuzija dar prieš pastebint poveikį kairiojo skilvelio funkcijai. Periferinių organų hipoperfuzija dažniausiai gali turėti įtakos neišnešiotų naujagimių gretutinių ligų vystymuisi (40).

NN miokardas dėl diastolinės disfunkcijos blogiau toleruoja širdies perkrovą tūriu, susijusią su AAL (66).

Per didelę plaučių cirkuliacija gali sukelti plaučių kraujotakos perkrovą, plaučių edemą ir kvėpavimo sutrikimus. W. E. Benitz apibendrina, kad užsitęsęs AL pralaidumas gali sukelti daugelį naujagimio ligų ir būklių, pavyzdžiui, užsitęsusią dirbtinę plaučių ventiliaciją, kraujavimą iš plaučių, lėtinę plaučių ligą, nekrozinę enterokolitą, smegenų ligas (ISK, PVL, cerebrinį paralyžių) (67).

Kol kas nėra aišku, kiek minėtų komplikacijų dažnis ir sunkumas priklauso nuo AAL hemodinaminių pokyčių. Tačiau buvo stengiamasi uždaryti AAL medikamentais ar operaciniu būdu, siekiant mažinti komplikacijas (67).

Manoma, kad ryšys tarp naujagimių sergamumo ir ankstyvo AAL yra susijęs su plaučių kraujotakos perkrova, sisteminė hipoperfuzija ir hipoperfuzijos/reperfuzijos pažeidimu (68, 69). Pirmomis dienomis dėl nebrandaus, riboto NN atsako į besikeičiančią kraujotaką vyksta svarbūs pažeidimai.

2.3.4.1. AAL ir sumažėjęs arterinis kraujospūdis

Aprašytas neišnešiotų naujagimių AAL ryšys su arterine hipotenzija. Naujausi tyrimai leidžia daryti išvadą, kad ankstyvas AAL užsidarymas sumažina nuo vazopresoriaus priklausomą hipotenziją (70), o keli tyrėjai parodė, kad profilaktinė intervencija pagerina kraujospūdį ir sumažina kardiogeninių medikamentų poreikį. Tačiau remtis vien tik arteriniu kraujospūdžiu vertinant AAL reikšmingumą nereikėtų (71). Pagal neišnešiotu naujagimio absoliučias arterinio kraujospūdžio vertes negalima spręsti apie

atskirų organų pakankamą ar nepakankamą kraujotaką, nes tos vertės nėra žinomos. Todėl medikamentinis hipotenzijos gydymas, kai remiamasi tik arterinio kraujospūdžio rodmenimis, gali neturėti reikiamos įtakos regioninei organų kraujotakai (72-74). Kita vertus, neatlikus išsamaus kardioechografinio ištyrimo, negalima daryti prielaidos, kad būtent hrAAL lemia naujagimio sisteminę hipotenziją. AAL uždarymas gali būti žalingas, kai yra nuo AL priklausoma plaučių ar sisteminė kraujotaka (75). Šie tyrimai taip pat neparodo nuoseklaus trumpalaikių ir ilgalaikių atokių rezultatų pagerėjimo (2), kuris iš dalies gali būti dėl to, kad įvairi patologija daro įtaką kraujospūdžiui tiek dėl širdies tūrio, tiek dėl sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo (72). Nors hrAAL yra svarbi neišnešioti naujagimio arterinės hipotenzijos priežastis, tačiau reikšmingi ir kiti niuansai. Hipotenzija paprastai apibrėžiama kaip vidutinis arterinis slėgis (angl. mean arterial pressure – MAP), mažesnis nei turėtų būti pagal gestacinį amžių, tačiau sutarimas dėl jo pagrįstumo ar mokslškai svarbių normų yra ribotas (72). Vertinant sistolinį ir diastolinį kraujospūdį, galima gauti daugiau informacijos, palyginti su vien tik vidutiniu AKS. Matavimo vieta (prieš arterinį lataką ir už arterinio lataką) taip pat gali būti svarbi. Pacientams, kuriems yra koarktacija, AKS skirtumas tarp išmatuoto prieš arterinį lataką ir už jo rodo sumažėjusią kraujotaką už AAL. Tikėtina, kad panašus fenotipas gali būti pastebimas naudojant AAL nuosruvio šunto fiziologiją. Nors šie tyrimai rodo, kad ankstyvas AAL uždarymas sumažina arterinę hipotenziją, ryšį tarp AAL ir kliniškai reikšmingos arterinės hipotenzijos reikia toliau tirti.

2.3.4.2. AAL ir intraskilvelinės kraujosruvos

Didelio laipsnio intraskilvelinės kraujosruvos (ISK) yra reikšmingas smegenų pažeidimas, kuris paveikia trečdalį ypač mažos masės neišnešiotų naujagimių ir lemia padidėjusį jų mirtingumą ir ilgalaikį sergamumą (76). Buvo nustatyta, kad esant hrAAL atsiranda reikšmingų smegenų kraujotakos pokyčių, dėl kurių, tikėtina, ir įvyksta kraujo išsiliejimas į smegenų skilvelius. Nors tikslūs mechanizmai iki šiol nėra iki galo aiškūs, tačiau manoma, kad tuos pokyčius gali lemti smegenų hipoperfuzijos ir reperfuzijos procesai. Tam gali turėti įtakos nebrandūs smegenų kraujotakos autoreguliacijos mechanizmai, miokardo nebrandumas, nepakankama reakcija į sisteminio kraujagyslių rezistentiškumo padidėjimą ir dinamiški kraujotakos per AL pokyčiai pereinamuoju laikotarpiu (33).

Tyrimai rodo, kad skilvelių disfunkcijos sukelti staigūs smegenų perfuzijos pokyčiai yra susiję su ISK (77). Kai kurių klinikinių tyrimų duomenimis, ankstyvas AAL gydymas gali sumažinti ISK dažnį, nors ir neturi

įtakos ilgalaikėms pasekmėms (33, 78). Kita vertus, vis dar nėra iki galo aišku, ar AAL iš tiesų sutrikdo smegenų kraujotaką ir galbūt lemia ISK atsiradimą. Van der Laan ir kt. atliktas tyrimas neparodė, kad neišnešiotų naujagimių, turėjusių hrAAL ir neturėjusių AAL, smegenų oksigenacija ir kraujotaka skirtųsi praėjus 77 val. po gimimo, tuo patvirtindamas, kad net ir hemodinamiškai reikšmingas AAL nebūtinai sutrikdo smegenų kraujotaką (6).

Reikia pabrėžti, kad tiek AAL, tiek ISK dažnis didėja mažėjant gimimo svoriui ir mažėjant gestaciniam amžiui. Tačiau apie 50 proc. visų ISK atsiranda per pirmąją gyvenimo dieną, o paprastai AAL tampa kliniškai reikšmingas vėliau (79).

2.3.4.3. Periventrikulinės leukomaliacijos sąsajos su AAL

Periventrikulinės leukomaliacijos (PVL) sąsaja su hrAAL išlieka neaiški. Viena iš hipotezių – kad ilgalaikis nuosruvis pro AAL sukelia smegenų kraujagyslių persitvarkymą ir vėlesnę audinių išemiją, be to, kartu vartojant vazopresorius arba nuolat esant hipokapnijai, šis poveikis gali sustiprėti. Neseniai atliktas tyrimas parodė, kad neišnešiotų naujagimių, kuriems buvo atliktas chirurginis hrAAL perrišimas, smegenų tūris sumažėjo, palyginti su NN, kuriems taikytas medikamentinis hrAAL gydymas. Manoma, kad ilgalaikis hrAAL poveikis (chirurginio perrišimo grupėje) galėjo sumažinti smegenų tūrį dėl ilgalaikės smegenų hipoperfuzijos (80). Tyrimo „PDA TOLERATE“ autoriai įvertino ankstyvą įprastą hrAAL gydymą 7-ą gyvenimo dieną, jį palygino su konservatyviu hrAAL gydymu ir nerado PVL dažnio rodiklių skirtumo tarp šių grupių (11 ir 13, (81)).

2.3.4.4. Nekrozinis enterokolitas ir AAL

Nekrozinis enterokolitas (NEK) yra uždegiminė žarnyno liga, kuria serga neišnešioti naujagimiai ir kurios dažnis yra atvirkščiai proporcingas gestaciniam amžiui. Neišnešiotų naujagimių, sergančių NEK, mirtingumas yra didelis, o prasirgusiems sunkia NEK dažnai pasitaiko neurologinio vystymosi sutrikimų (82). NEK išsivystymo mechanizmas nėra iki galo aiškus. Epidemiologiniai stebėjimai rodo, kad genetinis polinkis, žarnyno nesubrendimas, mikrovaskulinio tono disbalansas, nenormali mikrobojų kolonizacija žarnyne, žarnyno išemija ir labai imunoreaktyvi jo gleivinė skatina vystytis NEK (83). AAL yra susijęs su pilvo aortos ir viršutinės pasaito arterijos reversine banga diastolėje bei sumažėjusia mezenterinio audinio

oksigenacija, matuojama AIRSS metodu, ir gali prisidėti prie žarnyno hipoperfuzijos, didinti riziką susirgti NEK (84).

2.3.4.5. Neišnešiotų naujagimių inkstų funkcijos sutrikimas ir AAL

Neišnešioti naujagimiai, kuriems yra AAL, turi rizikos sirgti ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu (ŪIFN) tendenciją. Majed ir kt. tyrimas parodė statistiškai reikšmingą ryšį tarp neišnešiotų naujagimių AAL ir IFN, o efektyvus AAL gydymas nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo šią riziką sumažino (85, 86). Tačiau kitiems tyrėjams to neįrodyti nepavyko (87). Neišnešiotų naujagimių inkstai nėra subrendę, dėl jų nepakankamai išsivysčiusios inkstų kanalėlių funkcijos ir kitų su neišnešiotumu susijusių būklių padidėja ŪIFN tikimybė, tačiau AAL vaidmuo vystantis ŪIFN išlieka prieštaringas (87).

2.3.4.6. Neišnešiotų naujagimių retinopatija ir AAL

Atlikus TIPP tyrimą nustatyta, kad AAL yra neišnešiotų naujagimių retinopatijos (NNR) rizikos veiksnys (78). Kanados naujagimių duomenų analizė parodė padidėjusią NNR riziką pacientams, kurie gavo medikamentinį AAL gydymą, palyginti su tais, kurie buvo gydomi konservatyviai (88). Klinikinius tyrimus sunku interpretuoti, nes NN, kurie turi hrAAL, yra gydomi NITS, jiems dažnai prireikia gyvybines funkcijas palaikančio gydymo ne tik dėl AAL. Pavyzdžiui, dirbtinė plaučių ventilacija ir papildomas deguonis yra žinomi AAL rizikos veiksniai. Be to, nustatyta, kad indometacinas yra nepriklausomai susijęs su sunkia NNR (89). Mechanizmai, kurie padidina NNR riziką neišnešiotiems naujagimiams, turintiems AAL, lieka ne iki galo suprantami. Tikėtina hipotezė yra ta, kad ilgalaikis AAL nuosruvio sukeltos pakitusios kraujotakos poveikis gali lemti hipoksijos ar hiperoksijos epizodus ir tiesiogiai prisidėti prie nenormalios tinklainės vazogenezės (90).

2.3.4.7. Lėtinė plaučių liga

Manoma, kad nuolatinis kraujo nuosruvis pro AL iš kairės į dešinę didina plaučių kraujotaką, gali sukelti plaučių edemą, sumažinti plaučių elastingumą ir pabloginti kvėpavimo būklę, kartu sudaryti prielaidas išsivystyti lėtinei plaučių ligai (LPL) (90). Be to, yra žinoma, kad neišnešiotiems naujagimiams, kuriems yra hrAAL, gali būti reikalinga ilgalaikė dirbtinė plaučių ventilacija, kuri savo ruožtu labai padidina LPL

riziką. Neišnešioti naujagimiai, gimę 22–25 GS amžiaus, turi 50 proc. didesnę riziką susirgti LPL, nes tai susiję su plaučių nebrandumu (91). Nuolatinis gydymas papildomu deguonimi arba teigiamo slėgio ventiliacija po 36 savaičių koreguoto gestacinio amžiaus turi įtakos vidutinio sunkumo ar sunkiai lėtinei plaučių ligai (LPL). Epidemiologiniai tyrimai rodo stiprų ryšį tarp AAL persistavimo ir LPL (91).

Sunku nuspėti, kuriam pacientui AAL užsidarys savaime, o hemodinaminės AAL pasekmės kliniškai išryškėja tik praėjus kelioms dienoms po gimimo. Neišnešiotam naujagimiui HrAAL sukelia įvairių komplikacijų, todėl labai svarbu laiku jį diagnozuoti ir gydyti.

AAL, išliekantis praėjus pirmai savaitei po gimimo, yra susijęs su komplikacijomis, atsirandančiomis dėl ilgalaikio sisteminio ir plaučių nuosruvio hemodinaminių pasekmių, todėl dažniau sergama lėtine plaučių liga, NEK, PVL ir NNR. Prie to prisideda didelio laipsnio nebrandumas, nuolatinis didelio tūrio per AAL poveikis, neigiamas medikamentų ar chirurginės intervencijos poveikis arba visų jų derinys (92).

2.4. Atviro arterinio latako diagnozavimas

2.4.1. Klinikinis ištyrimas

Neišnešiotų naujagimių AAL klinika priklauso nuo kairiosios širdies perkrovos, išsiplėtimo, sisteminės kraujotakos „apvogimo“. Šiems naujagimiams būdingi tokie klinikiniai požymiai, kaip tachikardija >170 k/min, sistolinis nepastovaus intensyvumo ūžesys, geriausiai išklausomas ties kairiuoju krūtinkaulio kraštu, didelis pulsinis kraujo spaudimas, žemas AKS, padidėjęs deguonies poreikis, kvėpavimo nepakankamumo požymiai, kvėpuojamosios terapijos – nuolatinio teigiamo slėgio kvėpavimo takuose (angl. continuous positive airway pressure – CPAP) ir dirbtinės plaučių ventiliacijos (DPV) poreikis. Tyrimai rodo, kad klinika mažai koreliuoja su AL hemodinaminiu reikšmingumu, be to, klinikiniai simptomai nėra specifiniai ir pasireiškia vėliau, nei AAL jau tampa hemodinamiškai reikšmingas (67, 93).

Pokyčiai elektrokardiogramoje (EKG) galėtų padėti registruoti tachikardiją, kairiosios širdies pusės perkrovą, tačiau dauguma NN su hrAAL neturi EKG pokyčių (94).

Krūtinės ląstos rentgenogramoje patologinių pokyčių gali nebūti, tačiau esant dideliame nuosruviui pro AAL rentgenogramoje gali būti matomas padidėjęs širdies šešėlis, paryškėjęs plaučių kraujagyslių piešinys ar net plaučių edemos vaizdas (39).

Prieširdžiuose ir skilveliuose esantys miocitai sintetina smegenų natriuretinį peptidą (BNP, angl. brain natriuretic peptide). Jie reaguoja į padidėjusį spaudimą ir tūrį, padidindami BNP gamybą. Nuntnarumit ir kt. parodė, kad N-terminalinis pro-B natriuretinis peptidas (NT-proBNP) yra jautrus žymuo, leidžiantis įvertinti AAL hemodinaminę svarbą neišnešiotiems naujagimiams. Tai koreliuoja su AL nuosruvio kardioechografiniu tyrimu. Sėkmingai uždarius AAL, sumažėja plazmos NT-proBNP kiekis (95).

2.4.2. Kardioechografinis tyrimas

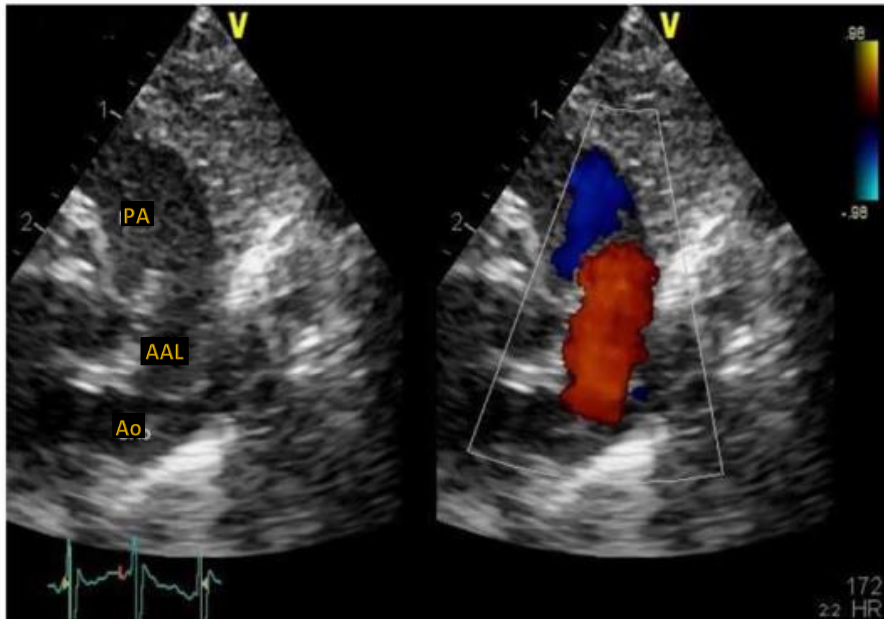
Ultragarsinis širdies tyrimas yra laikomas aukso vertės standartu diagnozuojant ir vertinant AL, jo hemodinaminį reikšmingumą (2). Be to, širdies kardioechografijos metodu nustatomas ne tik AAL, patvirtinama arba paneigiama įgimta širdies yda, bet ir vertinama plaučių kraujotakos perkrova, sisteminė hipoperfuzija (3).

Šiandien vis labiau diskutuojama apie neonatologo atliekamą kardioechografiją, jos privalumus vertinant ne tik AAL, bet ir kitas naujagimių būkles – šoką, plautinę hipertenziją. Vaikų kardiologo atliktas profesionalus ir išsamus kardioechografinis ištyrimas ne visada gali būti prieinamas naujagimių intensyviosios terapijos pacientui čia ir dabar (96). Be to, neonatologui reikalingi mokymai, įgūdžiai dar tik praddami diegti Europoje (97).

Nemažai ir įvairių kardioechografijos parametrų klinikinių tyrimų tikslais naudojami dažniau, nei klinikinėje praktikoje (71, 98). Toliau aptariami rodmenys, kurie yra svarbiausi vertinant AAL.

2.4.2.1. AAL skersmens matavimas

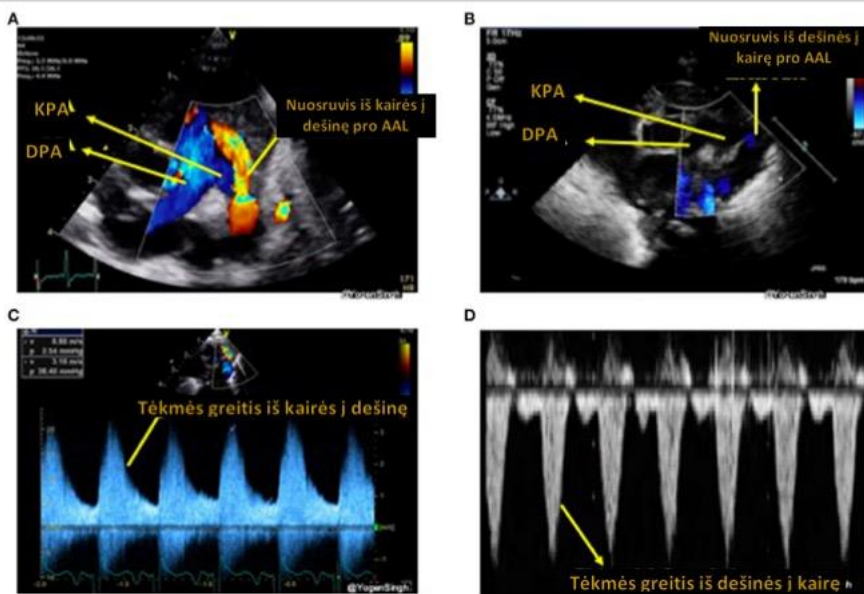
Nors AAL galima vizualizuoti iš daugelio vietų, tačiau viršutinis kairysis parasternalinis AL vaizdas yra geriausias norint gauti aiškų dviejų matmenų (2D) vaizdą ir tiksliai išmatuoti arterinio latako dydį. AL dydis matuojamas labiausiai susiaurėjusioje latako spindžio vietoje (siauriausias matmuo), paprastai ties plaučių arterija (99). Daugumoje klinikinių tyrimų AAL skersmuo matuojamas spalvinės doplerografijos metodu, nors naudojant naujos kartos ultragarso aparatus ir tinkamai apmokius personalą jį galima lengvai išmatuoti iš 2D vaizdo. Ekrane matant ir 2D, ir spalvinės doplerografijos vaizdus, galima tiksliau išmatuoti AL dydį. AL dydį galima pervertinti, jei matavimas atliekamas tik spalvinės doplerografijos būdu (3). Kartais vizualizuoti AL šioje vietoje būna sunku, pavyzdžiui, dėl padidėjusio plaučių oringumo (6 paveikslas).



6 paveikslas. AAL dvimatis (kairėje) ir spalvinės doplerografijos (dešinėje) vaizdas. Raudona spalva rodo, kad nuosruvis yra iš aortos į plaučių arteriją diastolės metu

2.4.2.2. Nuosruvio per AAL kryptis

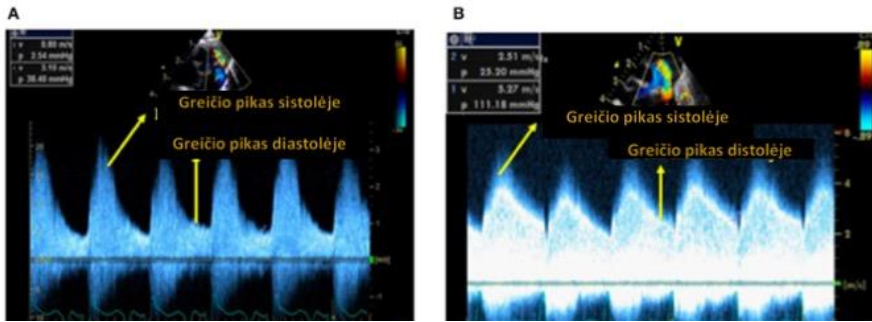
Esant AAL paprastai pro jį yra nustatomas kraujo nuosruvis, kurio kryptis priklauso nuo plaučių ir sisteminės kraujotakos slėgių santykio. Nuosruvių galima įvertinti naudojant spalvinę doplerografiją, o kraujo tėkmės kryptis arteriniame latak paprastai yra iš kairės į dešinę nuo aortos (didesnis sisteminis slėgis) į plaučių arteriją (žemesnio slėgio plaučių kraujotaka), tačiau ji gali būti ir iš dešinės į kairę arba abipusė, jei yra didelis plaučių kraujagyslių pasipriešinimas arba yra anatominė priežastis (dėl tam tikrų ligų). Įprastai nustatomas nuosruvis iš kairės į dešinę būna raudonos spalvos, o iš dešinės į kairę – mėlynos (100). Kryptį taip pat galima įvertinti naudojant impulsinį arba nuolatinės bangos doplerį, kai nuosruvis iš kairės į dešinę matomas virš pradinės linijos (kraujas atiteka link daviklio), o nuosruvis iš dešinės į kairę – žemiau pradinės linijos (kraujas teka nuo daviklio). Apibendrintas nuosruvio krypties vertinimas vaizduojamas 7 paveiksle (3).



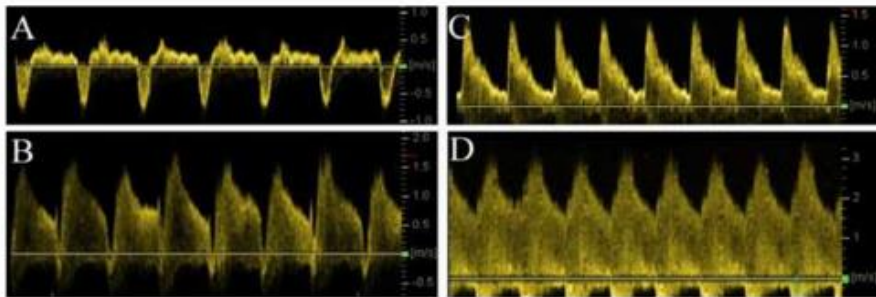
7 paveikslas. AAL nuosruvio krypties vertinimas: (A) iš kairės į dešinę (raudona spalva, kai kraujas teka link daviklio, mėlynos matomos plaučių arterijos šakos – kraujas teka nuo daviklio); (B) iš dešinės į kairę – kraujo tėkmės spalva kaip ir plaučių arterijų; (C) doplerografinis vaizdas rodo nuosruvį iš kairės į dešinę (virš bazinės linijos – kraujo tėkmė link daviklio); (D) doplerografinis vertinimas rodo nuosruvį iš dešinės į kairę (žemiau bazinės linijos – kraujo tėkmė nuo daviklio)

2.4.2.3. Nuosruvio per AAL greitis ir jo reikšmė

Greitį per AAL širdies susitraukimų ciklo metu galima nustatyti taikant pulsinę arba nuolatinės bangos doplerografiją. Galima išmatuoti maksimalų greitį sistolės ir diastolės metu. Nerestrikcinė srovė turi mažą sistolinio greičio piką ir didelį sistolinio ir galinio diastolinio greičio gradientą, o restrikcinė srovė turi didelį sistolinio greičio piką ir mažą sistolinio ir diastolinio greičio gradientą. Jei santykis tarp didžiausio sistolinio ir galutinio diastolinio greičio yra >2 , nuosruvis laikomas pulsuojančiu modeliu, o santykis <2 apibūdinamas kaip restrikcinis nuosruvis, rodantis, kad AAL užsidaro (8, 9 paveikslai).



8 paveikslas. Restrikinės ir nerestrikinės AL tėkmės vertinimas dopleriu: (A) nerestrikinė tėkmė, kurios diastolinio greičio pikas mažiau nei pusė sistolinio greičio; (B) restrikinė tėkmė, kurios diastolinio greičio pikas daugiau kaip pusė sistolinio greičio

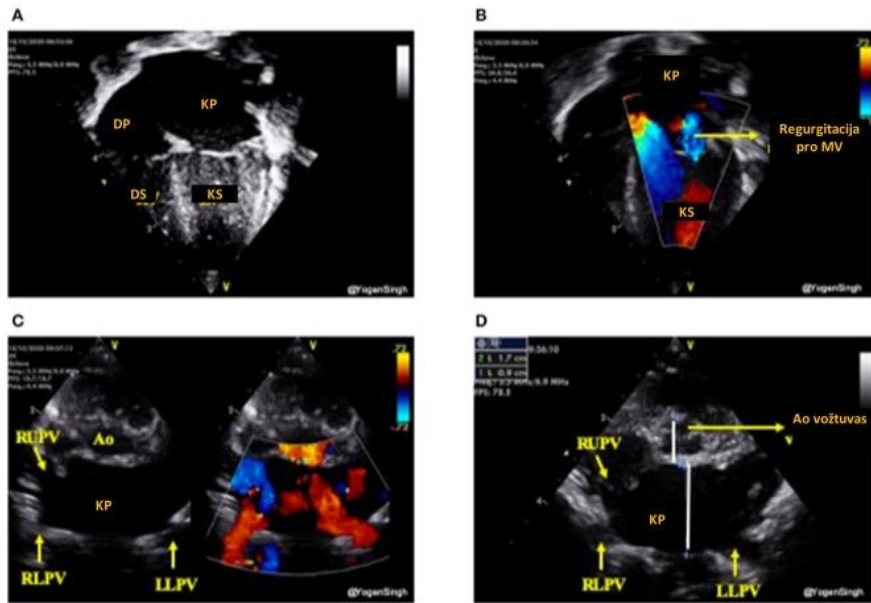


9 paveikslas. Keturi AAL tėkmės matuojamos Dopleriu tipai: (A) Plautinės hipertenzijos tipas, kuomet nuosruvis iš dešinės į kairę arba abipus; (B) Šuntas iš kairės į dešinę, su nedideliu komponentu iš dešinės į kairę ankstyvoje sistolėje; (C) Nerestrikinė šunto tėkmė iš kairės į dešinę; (D) Restrikinė šunto tėkmė, su dideliu greičiu sistolėje ir diastolėje

2.4.2.4. Kardioechografinis plaučių kraujotakos perkrovos vertinimas

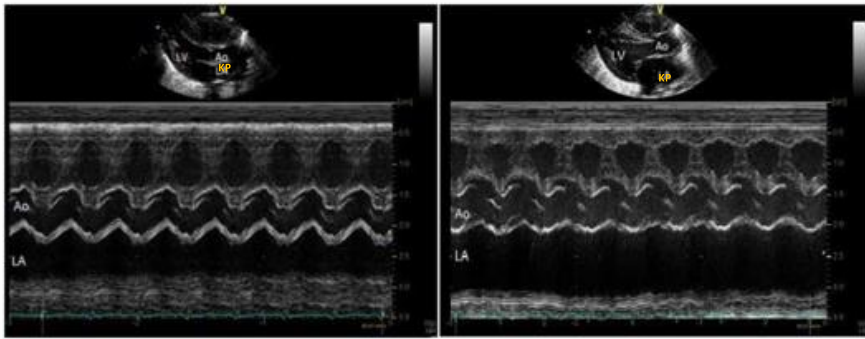
Dėl reikšmingo nuosruvio iš kairės į dešinę per AL didėja plaučių kraujotaka. Didėja kairiojo prieširdžio (KP) tūrio perkrova. KP palaipsniui išsiplėčia, ir jei šis reikšmingas nuosruvis iš kairės į dešinę tęsiasi, padidėjęs kairiojo skilvelio prieškrūvis sukelia kairiojo skilvelio išsiplėtimą, ypač jei nėra didelio nuosruvio prieširdžiuose. Kadangi aortos vožtuvo žiedas (Ao) yra gana pastovi struktūra, dėl kairės širdies perkrovos ji neišsiplėčia. Taigi, KP/Ao santykis gali būti naudojamas plaučių kraujotakos perkrovai vertinti (101). Kairiojo skilvelio galinis diastolinis skersmuo (angl. left ventricular end-diastolic diameter – LVEDD) taip pat gali būti naudojamas kaip netiesioginis žymuo plaučių kraujotakos vertinimui. Klinikinėje praktikoje

kairės širdies tūrio perkrovą galima subjektyviai įvertinti iš akies (3) (10 paveikslas).



10 paveikslas. Kairiosios širdies perkrovos tūriu vertinimas: (A) keturių kamerų vaizdas iš viršūnės, išsiplėtusi kairioji širdies pusė (KP ir KS); (B) regurgitacija pro mitralinį vožtuvą; (C) „krabo vaizdas“, rodantis išsiplėtusias plaučių venas; (D) išsiplėtęs KP, vertinamas iš parasternalinio trumposios ašies vaizdo

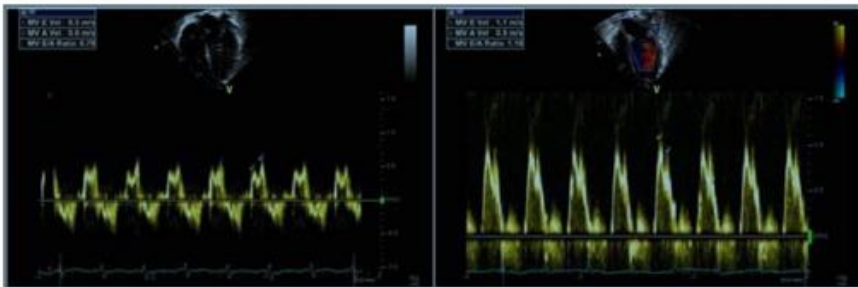
Tiek KP/Ao santykį, tiek LVEDD galima išmatuoti iš parasternalinės ilgosios ašies vaizdo naudojant M režimą, kai žymeklis yra statmenas aortai atitinkamai aortos vožtuvo lygyje arba ties pertvara, esančia mitralinio vožtuvo lapelių gale (11 paveikslas). LA/Ao santykis $>1,4$ laikomas reikšmingu ir daugelyje klinikinių tyrimų buvo naudojamas kaip ribinė vertė (25).



11 paveikslas. KP ir Ao santykio vertinimas iš parasternalinio ilgosios ašies vaizdo naudojant M režimą: (A) KP/Ao santykis mažas; (B) KP/Ao santykis didelis (apie 2,1)

2.4.2.5. Regurgitacija per mitralinį vožtuvą

Mitralinio vožtuvo E/A santykis reiškia skilvelių prisipildymo ankstyvosios (E) diastolinės fazės greičio ir vėlyvojo prieširdžių (A) susitraukimo komponento greičio santykį. Mitralinio vožtuvo E/A santykį galima išmatuoti iš keturių kamerų vaizdo iš širdies viršūnės. Neišnešiotiems naujagimiams mitralinio vožtuvo E/A santykis paprastai yra <1 dėl prasto miokardo elastingumo, dėl kurio vidutiniškai pablogėja diastolinė veikla ir sumažėja ankstyvasis diastolinis prisipildymo greitis. Esant hrAAL, E/A santykis tampa >1 , ir tai vadinama pseudonormalizacija (102) (12 paveikslas).

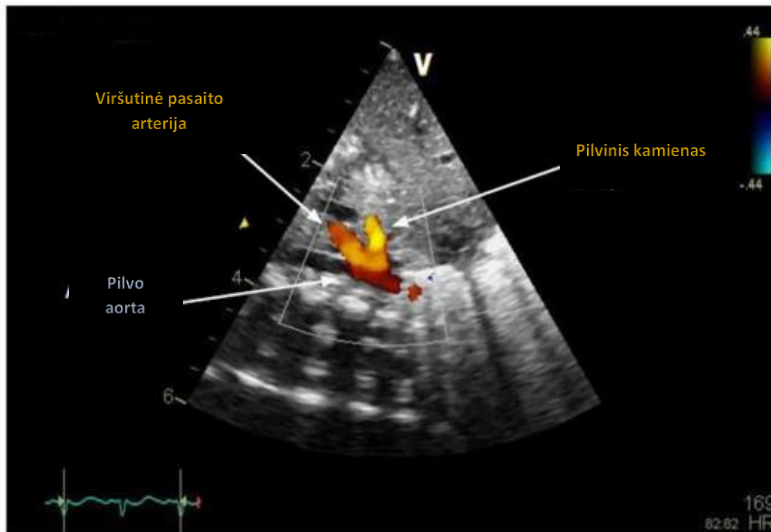


12 paveikslas. Dopleriu registruojama pulsinė banga per mitralinį vožtuvą, rodanti ankstyvą E ir vėlyvą A (per prieširdžio susitraukimą) skilvelių prisipildymo greitį. Dešinėje NN be AAL – normalus greitis ir E/A santykis <1 . Kairėje NN, turintis didelio skersmens AAL ir su tuo susijusį didelį kairiojo prieširdžio slėgį ir tūrį, – padidėjęs greitis ir pseudonormalus E/A santykis >1

2.4.2.6. Sisteminės hipoperfuzijos vertinimas kardioechografija

Funkcionuojant dideliame AAL, kraujas pro jį teka nuo sisteminės link plaučių kraujotakos, taip sukeldamas vadinamąjį „apvogimo“ sindromą, dėl to gali sutrikti gyvybiškai svarbių organų, įskaitant žarnyną, inkstus ir smegenis, kraujotaka. Kardioechografijos metu naudojant doplerį, registruojama retrogradinė srovė nusileidžiančiojoje aortoje diastolės metu arba jos visai neregistruojama (3). Panašiai pilviniame kamiene (truncus coeliacus) ar viršutinėje pasaito arterijoje galima registruoti pulsinę bangą sagitaliniame pilvo vaizde (13 paveikslas).

Naujagimių kardioechografija – tai gana paprastas būdas diagnozuoti AAL, vertinti jo hemodinaminį reikšmingumą, tačiau apie diagnostinį tikslumą vis dar diskutuojama, nes nėra tarptautinio standartinio hrAAL apibrėžimo (103). Be to, šis metodas leidžia vertinti AL, širdies funkciją tik esamu momentu, bet ne stebėti nuolat.



13 paveikslas. Kraujotakos vertinimas tiriant spalviniu dopleriu pilvo aortą ties pilviniu kamienu ir viršutine pasaito arterija

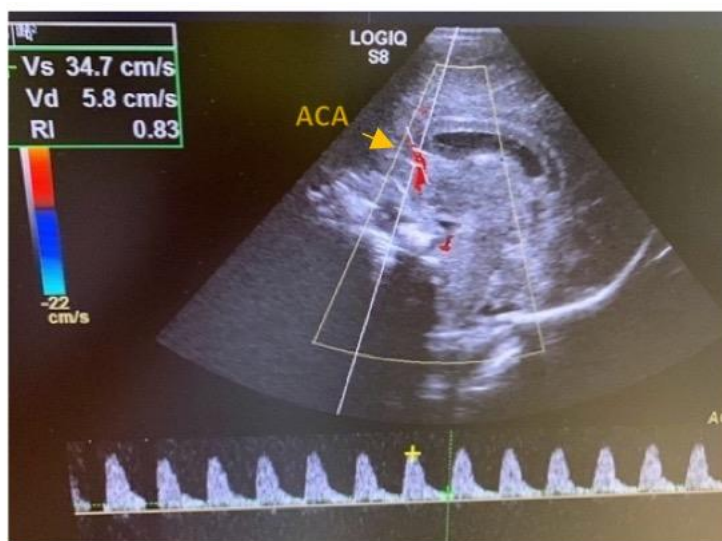
2.4.3. Rezistentiškumo indeksas smegenų arterijose

Dėl AAL „apvogimo“ sindromo sisteminę hipoperfuziją ultragarsiniu tyrimu galima vertinti pilviniame kamiene ar viršutinėje pasaito arterijoje, smegenų arterijų kraujotaką registruoti spalvinės doplerografijos būdu. Vertinamas rezistentiškumo indeksas RI (Pourcelot indeksas), kuris yra

išvestinis dydis (maksimalus sistolinis greitis – galinis diastolinis greitis) / didžiausias sistolinis greitis) (104, 105).

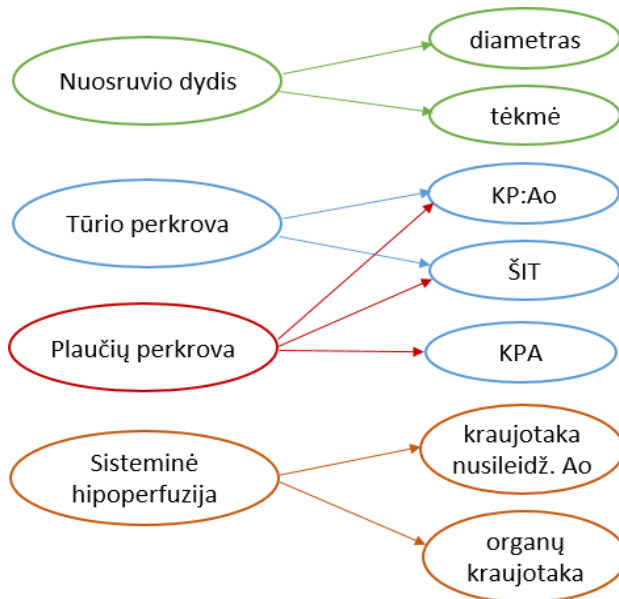
Dabartinėje klinikinėje praktikoje rezistentiškumo indeksas paprastai vertinamas priekinėje ar vidurinėje smegenų arterijose tiek išnešiotiems, tiek neišnešiotiems naujagimiams. Mažas RI būdingas gimusiems asfiksijos būklės (106). Didelis RI ar retrogradinė srovė reikštų reikšmingą arterinio latako nuosruvį (3, 104, 106).

Nors šis tyrimas naujagimiams atliekamas gana nesunkiai ir greitai, jis turi trūkumų. Tai nėra nuolatinis stebimasis tyrimas ir atspindi tik esamą momentą. Reikėtų žinoti, kad RI nesikeičia, kai vienodai paveikiamas didžiausias sistolinis greitis ir galinis diastolinis greitis. Pavyzdžiui, RI gali būti normalus esant kritinei situacijai – silpnai kraujotakai. RI yra pakitęs tik tada, kai daugiausia paveikiamas didžiausias sistolinis greitis arba galinis diastolinis greitis (104). Norint geriau suprasti ryšį tarp sisteminio arterinio kraujospūdžio ir intracerebrinės kraujotakos, smegenų oksigenacijos ir funkcinės būklės, būtų naudinga RI stebėti kartu su invaziniu arteriniu kraujospūdžiu, regionine smegenų oksigenacija, registruojama AIRSS metodu, ir elektroencefalograma (104).



14 paveikslas. Priekinės smegenų arterijos kraujotaka

Kiekvieną kartą atliekant kardioechografiją būtina įvertinti nuosruvį pro AL, širdies tūrio perkrovą, plaučių kraujotakos perkrovą bei sisteminę hipoperfuziją (15 paveikslas).



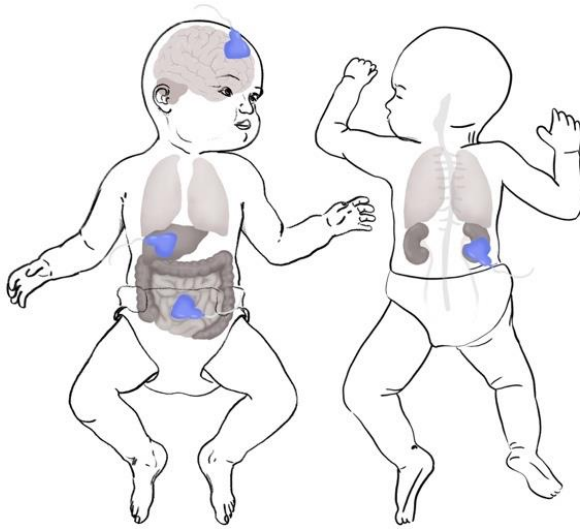
15 paveikslas. Svarbiausi kardioechografinio ištyrimo kriterijai AAL hemodinaminiam reikšmingumui vertinti (107)

Tiek širdies ultragarsinis tyrimas, tiek kraujotakos vertinimas smegenų ar nusileidžiančiojoje aortoje, pilviniame kamiene, viršutinėje pasaito arterijoje yra neinvazyvūs, nesunkiai atliekami, tačiau jie leidžia vertinti AAL hemodinaminį reikšmingumą esamu momentu, o jis gali greitai keistis, be to, šie tyrimai labai priklauso nuo juos atliekančio personalo įgūdžių, todėl ieškoma būdų, kurie padėtų nesudėtingai įvertinti ir stebėti AAL reikšmingumą.

2.5. Artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopija

2.5.1. Veikimo principas

Artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopija – tai neinvazinis audinių kraujotakos ir oksigenacijos vertinimo būdas, kai ant odos uždėjus sensorių galima spręsti apie organų audinių oksigenaciją ir kraujotaką. Dėl plono naujagimių paviršinių audinių sluoksnio šviesos spindulys nesunkiai gali prasiskverbti į 2–3 cm gylį, pasiekdamas smegenis, inkstus, kepenis, raumenis arba žarnyną, ir suteikti nemažai vertingos fiziologinės informacijos. Tuo pačiu metu gali būti matuojama kelių organų oksigenaciją ir kraujotaką (16 paveikslas).



16 paveikslas. AIRSS daviklių vietos regioninei oksigenacijai matuoti

AIRSS medicinoje pradėta taikyti 1977 m. kaip naujas būdas smegenų išotininimui deguonimi ir jų kraujotakai matuoti, o 1985 m. pirmą kartą buvo panaudota naujagimiams tirti (108, 109). Nuo to laiko AIRSS plačiai paplito naujagimių intensyviosios terapijos skyriuose kaip neinvazinis, neskausmingas, nekenksmingas ir lengvai prie ligonio lovos naudojamas būdas audinių ir (ar) atskirų organų išotininimui deguonimi ir jų regioninei kraujotakai įvertinti. AIRSS yra panaši į pulsinę oksimetriją, kuri jau daugelį metų plačiai naudojama klinikinėje praktikoje matuojant hemoglobino išotininimą deguonimi (deguonies saturaciją, SaO_2) arteriniame kraujyje. Tiek pulsoksimerijai, tiek AIRSS naudojamos panašaus ilgio šviesos bangas, tačiau skirtingai nuo pulsoksimerijos, kuri matuoja pulsinės bangos arterinio kraujo saturaciją, AIRSS matuoja mišrią (arterinę, veninę ir kapiliarinę) audinių oksigenaciją, kuri rodo apie 16–20 proc. arterinės ir apie 80–84 proc. veninės saturacijos. AIRSS matavimai atliekami nepriklausomai nei nuo sistolės, nei nuo diastolės, todėl spektroskopijos rodmenys pirmiausia parodo veninio kraujo oksihemoglobino koncentraciją. Šviesa, pereidama audinius, yra sugerama ir išsklaidoma. 700–900 nm ilgio šviesos banga, kuri atitinka artimų infraraudonųjų spindulių sritį, lengvai pereina odą, kaulus, raumenis ir labiausiai yra absorbuojama hemoglobino, o kiti audiniai (pvz., riebalinis) šį procesą veikia daug mažiau. Audinius pereinančią šviesą skirtingai išsklaido

skirtingų susisiekiančių audinių paviršiai bei audinių ląstelės. Žinoma, kad su deguonimi surištas hemoglobinas (oksihemoglobinas) ir nesurįštas hemoglobinas (deoksihemoglobinas) nevienodai sugeria skirtingo bangos ilgio šviesos spindulius. AIRSS veikimas pagrįstas Beero–Lamberto audinių sugeriamos šviesos dėsnio: išmatuojamas skirtumas tarp oksihemoglobino ir deoksihemoglobino sugeriamos šviesos bangos ilgio ir apskaičiuojama audinių regioninė saturacija (rSO_2), t. y. jų įsotinimas deguonimi. Jeigu tuo pat metu matuojama ir arterinė deguonies saturacija (SaO_2), galima apskaičiuoti, kokią dalį deguonies pasisavina audiniai, t. y. apskaičiuoti audinių frakcinę deguonies ekstrakciją (angl. fractional tissue oxygen extraction – FTOE) (110). Ji rodo pusiausvyrą tarp deguonies tiekimo ir sunaudojimo audiniuose bei gali padėti nustatyti sumažėjusią smegenų arba kitų organų kraujotaką. FTOE apskaičiuojama pagal formulę $(SpO_2 - rSO_2) / SpO_2$ ir gali padėti atskirti hipoksinę hipoksiją (deguonies stygių esant normaliai kraujotakai) nuo išeminės hipoksijos (deguonies stygių dėl sutrikusios kraujotakos) (111, 112).

Smegenų ir inkstų oksigenacijos santykis (angl. cerebral renal oxygenation ratio – CROR) leidžia palyginti inkstų oksigenaciją, kuri yra jautresnė širdies tūrio pokyčiams, su smegenų oksigenacija, kuri normaliomis sąlygomis yra geriau autoreguliuojama, kai medžiagų apykaitos poreikiai santykinai stabilūs. Taip pat manoma, kad inkstų oksigenacijos kintamumas bus didesnis nei smegenų įsotinimo deguonimi, o tai gali rodyti nuolatinius kūdikio klinikinės būklės pokyčius (113).

2.5.2. Prietaisai

Svarbiausi AIRSS oksimetrų veikimo principai yra trys: naudojant 1) nuolatinę šviesos bangą, 2) kintamo dažnio ir 3) kintamo laiko AIRSS technologijas. Prietaisai, kurių veikimas pagrįstas nuolatinio šviesos srauto naudojimu, matuoja tik šviesos intensyvumą, o kintamo dažnio ir laiko technologijų pagrindu veikiančys prietaisai matuoja šviesos fazes ir laiką, t. y. laiką, per kurį šviesa įsiskverbia į audinius. Pastarieji prietaisai yra modernesni, tačiau gerokai sudėtingesni, todėl dauguma medicinoje naudojamų NIR spektrometrų veikimas pagrįstas nuolatinio šviesos srauto matavimu. Kai kurie iš šių spektrometrų šviesos srautą matuoja ne vienu, bet keliais skirtingais atstumais nuo paviršiaus, taip smarkiai sumažindami paviršinių audinių įtaką rSO_2 rodmenims. Tai yra didelis šių prietaisų privalumas, ypač matuojant smegenų oksigenaciją (114).

NIR spektroskopija mažiau jautri stambioms kraujagyslėms, palyginti su smulkiosiomis. Todėl artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopija rodo

kiek kitokius audinių kraujo oksigenacijos rodiklius nei kiti metodai. Kaip minėta, nors rSO_2 rodo veninio kraujo saturaciją, tačiau iš tiesų tai vidutiniai arterinio ir veninio kraujo saturacijos rodmenys tam tikrame audinio tūryje. Šio tūrio tiksliai nustatyti neįmanoma, jis gali būti skirtingas įvairiuose audiniuose, sveikame ir nesveikame audinyje, gali kisti laiko atžvilgiu. Todėl atlikti konkretaus prietaiso patikimumo patikrą (validaciją) pačiam ligoniui beveik neįmanoma. Be to, priklausomai nuo prietaiso konfigūracijos, algoritmų (dauguma gamintojų tų algoritmų neskelbia), kurie naudojami rSO_2 apskaičiuoti, priklausomai nuo naudojamo daviklio, registruojami rodmenys gali smarkiai skirtis. Todėl labai sunku, o dažniausiai neįmanoma palyginti skirtingų gamintojų naudojamų prietaisų rodmenis: vieno prietaiso rSO_2 rodmenys jokių būdu negali būti automatiškai perkelti kitam prietaisui. Šiuo metu bandoma palyginti skirtingų gamintojų NIR spektrometrų registruojamus duomenis. Tam naudojami vadinamieji skysčių fantomai, kurie imituoja žmogaus audinių optinį tankį, kai į juos įdedama žmogaus hemoglobino (114).

Dėl audinių oksigenacijos matavimų įvairovės labai sudėtinga sužinoti tikrąsias jos reikšmes skirtingiems audiniams ir (ar) skirtingiems prietaisams, todėl konkrečios kiekybinės reikšmės daug mažiau reikšmingos nei audinių saturacijos pokyčių tendencijos.

Dauguma rinkoje esamų prietaisų turi daviklius naujagimiams tirti. Vieni gamintojai siūlo tik daugkartinius daviklius, kiti ir vienkartinius, bet tada labai išauga prietaiso naudojimo kaštai (114).

2.5.3. Oksigenacijos matavimo AIRSS metodu vietos

2.5.3.1. Smegenų oksigenacijos nustatymas

Naujagimio smegenys jautriai reaguoja į deguonies stygių arba jo perteklių – ir vienu, ir kitu atveju smegenų oksigenacijos svyravimai gali sukelti negrįžtamus pokyčius. Smegenų pilkosios medžiagos saturacijai ir kraujotakai registruoti geriausiai tinka naujagimio kakta. Daviklį rekomenduojama uždėti kairėje arba dešinėje kaktos pusėje, taip išvengiant matavimo priekinio sagitalinio sinuso srityje (gali netiksliai rodyti tikrąją smegenų oksigenaciją). Neišnešiotiems naujagimiams daviklis gali būti uždedamas ir ties vidurine kaktos linija dėl bendro mažo kaktos paviršiaus ploto. Matuodami sveiko naujagimio rSO_2 skirtinguose smegenų pusrutuliuose (kairėje ir dešinėje kaktinėje-momeninėje bei smilkininėje-pakaušinėje srityse), tyrėjai nerado oksigenacijos skirtumų, nors regioninė saturacija septintą gyvenimo dieną buvo mažesnė nei pirmąją (115, 116).

Žinoma, kad skirtingų smegenų pusrutulių oksigenacija gali skirtis esant pažeistam Vilizijaus žiedui (pasitaiko apie 5 proc. naujagimių) (117).

2.5.3.2. Kitų organų oksigenacijos nustatymas

Dauguma naujagimio organų yra išsidėstę negiliai nuo kūno paviršiaus, todėl nesudėtinga išmatuoti inkstų, kepenų arba žarnyno regioninę deguonies saturaciją [8].

Registruojant inkstų deguonies saturaciją, spektroskopu daviklis dedamas ant dešinio ar kairio šono, tarp XII krūtininio ir II juosmeninio stuburo slankstelių. Inkstų saturacijos matavimas gali suteikti vertingos informacijos apie funkcinis ar organinius inkstų funkcijos sutrikimus. Inkstų regioninės oksigenacijos (irSO₂) rodmenys yra didesni nei smegenų (srSO₂) (114).

2.5.3.3. Klinikinis praktinis AIRSS pritaikomumas

Klinikiniai tyrimai parodė, kad mažiesiems pacientams AIRSS nesukelia skausmo arba nemalonių pojūčių ir yra gerai toleruojamas tiek išnešiotų, tiek neišnešiotų naujagimių [9]. Dėl savo paprastumo ir neinvazyvumo AIRSS tampa įprastiniu naujagimių stebėsenos metodu daugelyje intensyviosios terapijos skyrių. Daug vertingos informacijos AIR spektroskopija gali suteikti vertinant naujagimį tuo metu, kai jis pereina iš intrauterinės į ekstrauterinę aplinką – tuo metu naujagimio organizme vyksta ypač reikšmingi pokyčiai. Ankstyvuojamu periodu registruojant AIRSS galima aptikti mažesnės smegenų oksigenacijos ir pakitusios smegenų autoreguliacijos laikotarpius ir tokiu būdu sužinoti, kuriems neišnešiotiems naujagimiams gresia smegenų pažeidimas ar didėja mirties rizika (118).

Gerokai mažesni mezenterinės oksigenacijos (mrSO₂) rodmenys buvo registruoti pirmąją gyvenimo savaitę tiems neišnešiotiems naujagimiams, kuriems vėliau išsivystė nekrozinis enterokolitas. Be to, žarnyno rSO₂ registravimas gali būti naudingas numatant galimas žarnyno komplikacijas (117).

2.5.3.3.1. AIRSS matavimas esant atviram arteriniam latakui

Manoma, kad esant hemodinamiškai reikšmingam atviram arteriniam latakui, atsiranda kai kurių gyvybiškai svarbių organų (smegenų, inkstų, žarnyno) kraujotakos nepakankamumas, galintis sukelti šių organų pažeidimą.

Tačiau iki šiol nėra bendro sutarimo ir kriterijų, kas yra hemodinamiškai reikšmingas AAL ir kada jį reikia pradėti gydyti. SaO₂ registravimas arba kiti naujagimio stebėsenos būdai nerodo nei smegenų, nei inkstų regioninės kraujotakos pokyčių. Todėl AIRSS gali suteikti vertingos informacijos apie tai, kaip AAL veikia svarbių organų kraujotaką. Tyrimai rodo šio metodo naudą nustatant AAL reikšmingumą ir įvertinant gydymo atsaką (119). 2016 m. atlikto tyrimo autoriai teigia, kad neišnešiotiems naujagimiams, gimusiems anksčiau nei 29-ą savaitę ir tutintiems hrAAL, yra galimybė aptikti sisteminę hipoperfuziją, susijusią su hrAAL, kai iš gautų matavimų registruojant AIRSS inkstų regioninė oksigenacija yra <66 proc. 2017 m. atliktame tyrime nustatytas reikšmingas ryšys tarp reversinės diastolinės bangos nusileidžiančiojoje aortoje dėl hrAAL ir mažos mezenterinės regioninės oksigenacijos (5, 120).

Atliekami tyrimai registruojant AIRSS, kad būtų galima įvertinti ilgalaikį hrAAL poveikį smegenų kraujotakai ir smegenų augimui. Lemmers ir kt. (121) ištyrė AIRSS metodu gautus regioninės smegenų oksigenacijos duomenis trijose NN grupėse: 1 grupėje AAL sėkmingai gydytas indometacinu, 2 grupėje reikėjo papildomo chirurginio AAL gydymo, o 3 grupėje AAL negydytas; iš viso į tyrimą įtraukta 140 neišnešiotų naujagimių. Šis tyrimas parodė, kad chirurginio gydymo grupės regioninė smegenų oksigenacija buvo mažiausia prieš AAL uždarymą ($n = 35$, vidurkis \pm SD, $48 \pm 9,7$ proc.), palyginti su gydytu indometacinu ($n = 35$, $59 \pm 10,4$ proc.; $p < 0,001$) ir kontroline grupe ($n = 70$, $66 \pm 6,9$ proc.; $p < 0,001$), bei įvertinus magnetinio rezonanso tomografijos duomenis, daugelio smegenų sričių apimtis pagal amžių taip pat buvo mažesnė chirurginio gydymo grupėje. Panašią išvadą padarė Poon ir Tagamolila (122), kurie įvertino hrAAL poveikį regioninei smegenų oksigenacijai matuodami AIRSS ir FTOE prieš medikamentinį ir (ar) chirurginį gydymą ir po gydymo. Uždarius AAL labai padidėjo smegenų oksigenacija ir sumažėjo FTOE. Tokie smegenų oksigenacijos duomenys patvirtina hipotezę, kad sisteminė hipoperfuzija dėl hrAAL gali sutrikdyti deguonies tiekimą į smegenų audinius, sumažinti smegenų apimtį ir potencialiai neigiamai paveikti būsimus neurologinio vystymosi rezultatus (123).

Pakankamam deguonies tiekimui į audinius daro įtaką daugybė fiziologinių kintamųjų, įskaitant skiriamų skysčių kiekį, hemoglobino kiekį, kvėpuojamąją terapiją, širdies funkciją ir neišnešiotą naujagimio autoreguliaciją.

Kardioechografiniai hrAAL duomenys nebūtinai turi tiesioginį ryšį su smegenų regionine oksigenacija (6, 124) ir rodytų, kad nustatant AL

reikšmingumą reikia atsižvelgti į naujagimių fiziologinius pokyčius, o AIRSS gali būti naudingiausia, kai ji derinama su kitais turimais klinikiniais, biocheminiais ir kardioechografiniais matavimais (123).

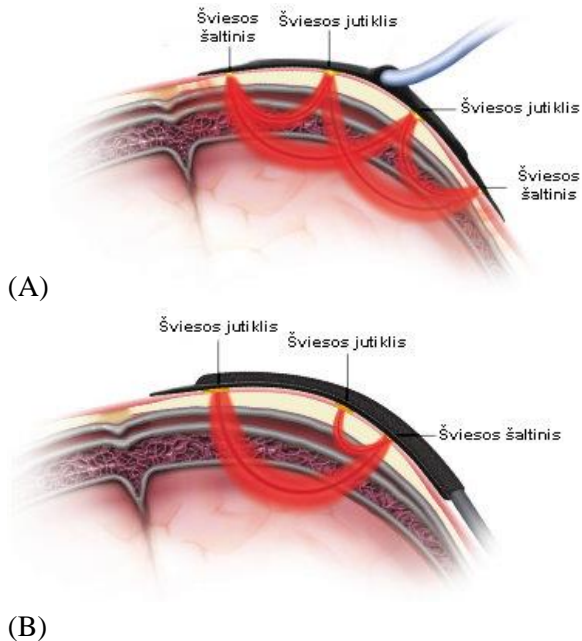
Klinikiniai tyrimai rodo, kad, esant reikšmingam AAL, smegenų rSaO₂ sumažėja ir tas sumažėjimas priklauso nuo arterinio latako spindžio (125). Užsivėrus arteriniam latakui, smegenų oksigenacija normalizuojasi (125, 126). Be to, nustatyta, kad tiems naujagimiams, kuriems AAL reikėjo uždaryti chirurginiu būdu, ilgesnį laiką rSO₂ reikšmės buvo mažesnės, be to, jos buvo mažesnės ir pačios operacijos metu (126).

Tačiau kai kurių autorių pateikiami duomenys nepatvirtina hemodinamiškai reikšmingos AAL įtakos smegenų oksigenacijai (6). Šiuos prieštarigus duomenis bandoma aiškinti skirtingų prietaisų arba metodikų naudojimu, agresyvesniu AAL gydymu, neleidžiančiu atsirasti smegenų kraujotakos sutrikimams (111).

2.5.3.4. „NONIN SenSmart, X-100“ veikimo principas

Šiame darbe naudota oksimetrijos sistema „SenSmart™ Model X-100“ („Nonin Medical Inc.“, Plymouth, MN), turinti naujagimių „EQUANOXTM Advance 8004CB NA“ sensorių su dviem keturių bangų (730, 760, 810 ir 880 nm) ilgio šviesos diodų šaltiniais ir dviem fotodiodų detektoriais, simetriškas dvigubas modelis su 12,5 ir 25 mm šaltinio-detektoriaus atstumais (trumpiems ir ilgiems atstumams matuoti). Taigi iš viso pasiekiami keturi šviesos keliai.

Nonin[®] jutiklis turi du šviesos šaltinius ir du jutiklius – todėl paviršiniai audiniai daro minimalią įtaką AIRSS matavimui (A). Kiti jutikliai turi vieną šviesos šaltinį ir vieną arba du jutiklius (CASMED FORE-SIGHT[®] ir Covidien INVOS[®]) ir gali būti paveikiami paviršinių audinių (B).



(A)
 (B)
 17 paveikslas. Nonin[®] jutiklis. Adaptuota (bei gautas leidimas) pagal NONIN[®] (127)

2.5.3.5. AIRSS trūkumai

AIRSS yra daug žadanti neinvazinės naujagimio stebėsenos technologija, tačiau kol kas nėra plačiai naudojama kasdienėje praktikoje. Vis dar stinga tikslių duomenų apie naujagimių (tiek išnešiotų, tiek neišnešiotų) smegenų, inkstų ar kitų organų rSO_2 normines reikšmes. Literatūroje pateikti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad tiriamosios imtys yra nedidelės, naujagimiai yra skirtingo gestacinio ir chronologinio amžius, tyrimuose naudojami skirtingi AIRSS prietaisai bei jutikliai, todėl gautos reikšmės labai sudėtinga arba neįmanoma tarpusavyje palyginti (117). Plaukai, tamsi odos spalva arba kita sklindanti šviesa, pvz. fototerapija, audinių edema arba cefalohematoma po uždėtu davikliu, gali sukelti rSO_2 matavimo keblumų arba iškreipti AIRSS monitoriaus rodmenis (128). Galimas ir mechaninis odos pažeidimas (nudegimas, pragula) daviklio tvirtinimo vietoje, nors tokio pobūdžio komplikacijų pasitaiko ypač retai (117).

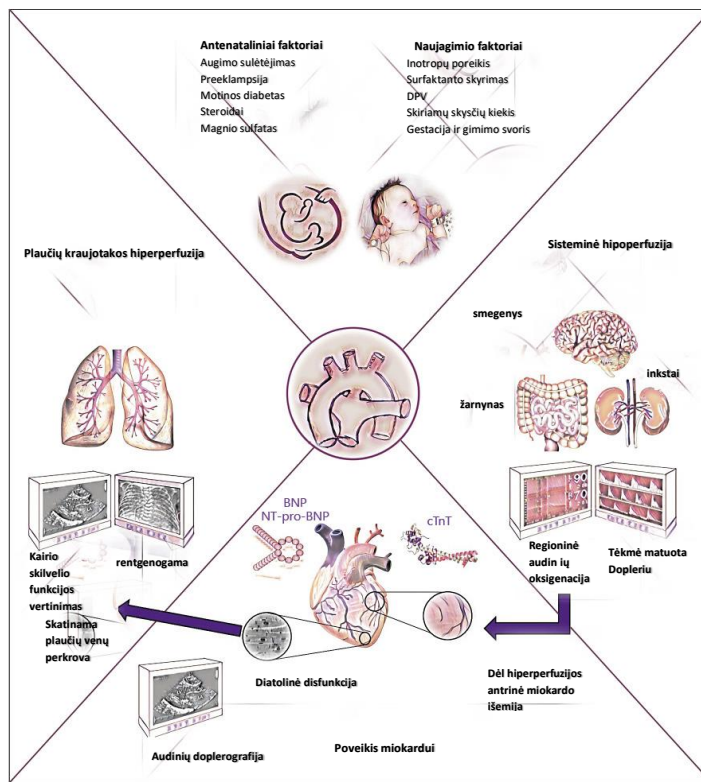
2.6. Kompleksinis požiūris į AAL hemodinaminį reikšmingumą

Optimalus požiūris į neišnešiotų naujagimių atvirą arterinį lataką išlieka viena iš labiausiai diskutuojamų temų neonatologijos srityje. Nepaisant daugybės stebimųjų ir daugiau nei 60 randomizuotų klinikinių tyrimų, sutarimas dėl AAL diagnozės ir gydymo ar negydymo nėra vienodas (129). Priežastinis ryšys tarp AAL ir su neišnešiotumu susijusiomis ligomis niekada nebuvo įrodytas (123, 130).

Tačiau neonatologai vis labiau sutaria, kad, norint pasiekti reikšmingos pažangos ginčytinu AAL klausimu, reikia nuodugniai išnagrinėti keletą pagrindinių veiksnių: 1) tiksliai identifikuoti naujagimius, kuriems išliekantis AAL kelia didžiausią ilgalaikių ligų riziką, 2) pripažinti, kad AAL nėra dichotominis darinys ir kiekvienam naujagimiui reikalingas individualus požiūris, 3) pasiekti tarptautinį sutarimą, kas yra hrAAL, ir 4) vertinti AAL poveikį keletui organų.

Hemodinaminio AAL reikšmės sąvoka yra sudėtinga. Ji sudaryta iš kelių tarpusavyje susijusių komponentų. Reikšmingumui nustatyti reikalingas holistinis požiūris į AAL. Prie AAL hemodinaminio reikšmingumo prisideda ir tokie antenataliniai veiksniai, kaip motinos chorioamnionitas, su nėštumo susijusi hipertenzija, steroidų neskyrimas motinai antenataliniu laikotarpiu, ir naujagimio būklė: koks jo gestacinis amžius, koks gimimo svoris, ar jam reikalingi vazopresoriai, kiek jam skiriama skysčių, kokie jo echokardiogramos duomenys, sisteminės hipoperfuzijos pokyčiai, plaučių būklė.

Hemodinaminiam AAL reikšmingumui nustatyti gali būti naudingi papildomi tyrimai – AIRSS, doplerografija, širdies biožymenys. Šio reikšmingumo nustatymas apibendrintas pagal (123) šaltinį (18 paveikslas).



18 paveikslas. AAL hemodinaminio reikšmingumo nustatymas: LVO – kairiojo skilvelio išmetamasis tūris; BNP – B tipo natriuretinis peptidas; NT-pro-BNP – NT pro-B natriuretinis peptidas; cTnT – širdies troponinas T. Adaptuota pagal Smith A, El-Khuffash AF (123)

Kuriamos hrAAL vertinimo skalės, kurios turėtų padėti numatyti, kuriam neišnešiotam naujagimiui AL taps hrAAL, kuriam užsidarys spontaniškai, ar padėtų apsispręsti dėl gydymo būtinumo (131-134). Tyrimų išvados pabrėžia ankstyvo individualizuoto AAL valdymo svarbą, o ne AAL laikymą reiškiniu „viskas arba nieko“. Vadovautis individualizuotu požiūriu yra privalu siekiant išvengti nebūtinų medikamentų skyrimo NN, turintiems didelę ankstyvo savaiminio AAL užsidarymo tikimybę. Šis požiūris orientuotas į naujagimius, kurie pagal vertinimo skales gautų pradėto gydymo naudą, o stebėseną AIRSS metodu yra viena iš sudedamųjų hrAAL ištyrimo dalių (132).

2.7. Gydymas

Daugelį metų vyravo nuomonė, kad uždarius AAL sumažės neišnešiotų naujagimių sergamumas ir mirtingumas. Atlikta ir aprašyta nemažai medikamentinio ir chirurginio AAL gydymo tyrimų. Nors šie tyrimai parodė latakų uždarymo veiksmingumą, išlieka itin aktualus klausimas, ar medikamentinis ir chirurginis AAL gydymas gali sumažinti NN sergamumą ir mirtingumą (75).

Dabartiniai neišnešiotų naujagimių AAL gydymo būdai, skatinantys AL užsidaryti, apima prostaglandinų sintezės inhibitorių, indometacino ir ibuprofeno (ciklooksigenazės inhibitorių) ir acetaminofeno-paracetamolio (peroksidazės inhibitorių) vartojimą, chirurginį perrišimą ir perkaterinį AL uždarymą. Taip pat vis labiau taikoma konservatyvi neintervencinė strategija (75).

2.7.1. Medikamentinis gydymas

Ciklooksigenazės inhibitoriai: indometacinas, ibuprofenas

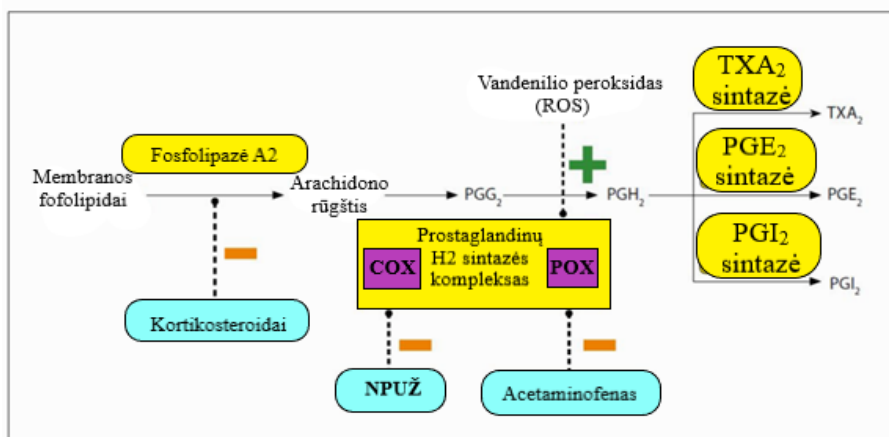
Indometacinas ir ibuprofenas yra nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), kurie kaip neselektyvūs ciklooksigenazės (COX) inhibitoriai slopina arachidono rūgšties virsmą prostaglandiniais, kurie ir atlieka pagrindinį vaidmenį palaikant latakų pralaidumą (135). Nuo 1976 m. NN AAL gydomas indometacinu, o nuo 1990 m. vidurio – ir ibuprofenu (135).

Indometacinas ir ibuprofenas yra išsamiai ištirti neišnešiotų naujagimių populiacijoje ir veiksmingai sukelia arterinio latakų užsidarymą, tačiau gydymas yra susijęs su reikšmingu šalutiniu poveikiu inkstams ir virškinimo traktui. Indometacinas slopina inkstų funkciją, sumažindamas šlapimo išsiskyrimą ir padidindamas kreatinino kiekį serume. Indometacinas taip pat mažina mezenterinę kraujotaką ir yra susijęs su savaimine žarnų perforacija, kai kartu vartojamas hidrokortizonas (136). Ibuprofenas turi mažiau šalutinių poveikių inkstams, palyginti su indometacinu.

Peroksidazės inhibitorius (POX): paracetamolis (acetaminofenas)

Paracetamolis slopina peroksidazę ir taip veikia prostaglandinų sintezę. Pasaulyje dažniausiai skiriamas vaikams kaip analgetikas ir karščiavimą mažinantis vaistas, turintis priešuždegiminių savybių, jis geriau toleruojamas virškinimo trakte, išsaugo trombocitų agregaciją. Yra įrodymų dėl biologinio acetaminofeno vaidmens skatinant AAL užsidarymą (137). Pirmasis tyrimas, kuriame nagrinėtas paracetamolio skyrimas NN AAL gydyti, aprašytas 2011 metais (138).

COX ir POX veikimo mechanizmas apibendrintas 19 paveiksle.



19 paveikslas. Arachidono rūgšties metabolizmo kelias, vaizduojantis vaistų (slopinamųjų, pvz. kortikosteroidai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo arba acetaminofenas/paracetamolis) ir endogeninių junginių (stimuliuojančių, tokių kaip vandenilio peroksidas ir reaktyviosios deguonies rūšys) sąveiką su fermentais, reikalingais prostaglandinų gamybai (139)

Neišnešiotiems naujagimiams AAL gydyti vis dažniau vartojamas paracetamolis, o toksiškumo atvejų nustatyta labai nedaug (137). Dažniausiai AAL gydymui skiriama 15 mg/kg dozei, 72, iš viso 12 dozių. Po pirmo kurso AL užsidarymo dažnis buvo 70 proc., ir jokio neigiamo poveikio nepastebėta (140). Paracetamolis gali būti laikomas veiksminga alternatyva COX inhibitoriams ir gali būti saugesnis, nors įrodymų, patvirtinančių jo, kaip profilaktinio medikamento, naudą, yra nedaug (137).

Indometacino, ibuprofeno ir paracetamolio dozavimas ir kontraindikacijos skirti AAL gydymui apibendrintos 3 lentelėje.

3 lentelė. Medikamentų dozavimas ir kontraindikacijos

Medikamentas	Dozė	Kontraindikacijos	Stebėjimas
Acetaminofenas	IV ar PO: 7,5; 10; 15 mg/kg kas 6–8 val. (3–7 dienas)	Kepenų funkcijos nepakankamumas	AST, ALT, GGT ir acetaminofeno kiekis kraujyje prieš 9-ą dozę
Ibuprofenas	IV: 20–10–10 mg/kg kas 24 val. 3 dozės PO: 10–5–5 mg/kg kas 24 val. 3 dozės	Inkstų funkcijos ^a nepakankamumas NEK	Diurezė
		Savaiminė žarnų perforacija	

Indometacinas	IV: 2–7 dienų amžiaus: 0,2 mg/kg kas 12 val. 3 dozės, galima 4 dozė po 24 val.	Trombocitopenija ^b Inkstų funkcijos ^a nepakankumas NEK	Diurezė
	>7 dienų amžiaus: 0,25 mg/kg kas 12 val. 3 dozės, galima 4 dozė po 24 val. PO ir PR nerekomenduojama	Savaiminė žarnų perforacija Trombocitopenija ^b	

ALT – alanino aminotransferazė; AST – aspartato aminotransferazė; GGT – γ -glutamiltansferazė; NEK – nekrozinis enterokolitas; IV – į veną; PO – per os, PR – per rectum.

^a Hemodinamiškai reikšmingas AAL gali sukelti inkstų funkcijos sutrikimą esant oligurijai ir kreatinino koncentracijos serume padidėjimui, palyginti su jo koncentracija prieš gydymą, o tai nėra gydymo kontraindikacija. Anurija arba reikšmingas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas yra kontraindikacija.

^b Trombocitų $<50\,000/\mu\text{l}$ ($<50 \times 10^9/l$).

Medikamentinis AAL gydymas gali būti skirstomas į:

- a) profilaktinį,
- b) ankstyvą,
- c) vėlyvą ar simptominį,
- d) konservatyvų.

Profilaktinis gydymas skiriamas pirmas 24 val., neatlikus kardioechografinio vertinimo. Apžvalgoje, kurioje išanalizuota profilaktinio indometacino skyrimo 19 tyrimų, į kuriuos buvo įtraukta 2 872 naujagimiai, nurodyta trumpalaikė tokio gydymo nauda: mažiau simptominių AAL, chirurginių perrišimo operacijų ir ISK, išskyrus sumažėjusią diurezę gydymo metu (141). Tačiau mirtingumas ar plaučių ligų baigtys nesiskyrė. Todėl profilaktinis indometacino vaidmuo, atsižvelgiant į ilgalaikius rezultatus, nėra įrodytas. Nepaisant akivaizdaus ryšio tarp indometacino ir NEK (141), ibuprofenas yra saugesnis, nes jis nesumažina smegenų, žarnyno ar inkstų kraujotakos greičio ir sumažina NEK tikimybę. Profilaktinio gydymo ibuprofenu trumpalaikė nauda panaši kaip ir indometacino (142). Profilaktinis

paracetamolio skyrimas sumažino simptominių AAL dažnį ir turėjo skausmo malšinamąjį poveikį (143).

Neselektyvūs COX inhibitoriai (indometacinas ir ibuprofenas) yra veiksminga terapija, sukianti AAL užsidarymą, tačiau kai kuriems pacientams turi neigiamą poveikį. Paracetamolis gali būti laikomas veiksminga ir saugesne alternatyva COX inhibitoriams, nors įrodymų, patvirtinančių jo, kaip profilaktinio agento, vaidmenį, yra nedaug. Reikalingi tolesni tyrimai siekiant išsiaiškinti acetaminofeno veiksmingumą ir saugumą ypač neišnešiotiems naujagimiams (137).

Idealaus laiko, kada pradėti AAL gydymą, nėra. Ir profilaktinis, ir indikuojamas AAL gydymas yra veiksmingi, tačiau šie gydymo metodai pasižymi įvairiais baigčių rezultatais. TIPP (angl. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms) tyrimas parodė, kad profilaktinis gydymas indometacinu gali padidinti LPL dažnį naujagimiams, neturintiems AAL, o tai, manoma, susiję su šalutiniu vaistų poveikiu deguonies įsotinimui ir skysčių balansui/edemai (144). Profilaktinio indometacino vartojimo įvertinimas ligoninėse, dalyvaujančiose Naconaliniame vaikų sveikatos ir žmogaus vystymosi instituto Naujagimių tyrimų tinkle, neparodė jokio LPL skirtumo, nors post hoc analizė parodė galimą naudą (145, 146). Be dabartinių įrodymų ir suvoktos naudos, pasirinkimui profilaktiškai gydyti neabejotinai turi įtakos gydymo įstaigos turimi ištekliai, įskaitant galimybes atlikti echokardiogramą ir prieigą prie intervencinės kardiologijos bei chirurgijos paslaugų (146). Kalbant apie gydymą reikia pasakyti, kad PDA-TOLERATE tyrime buvo lyginamas įprastas vidutinio ar didelio spindžio AAL gydymas pirmą savaitę ir konservatyvus gydymas. Gydymas pirmą savaitę nebuvo pranašesnis (81). Atskirai neištrauktų naujagimių tyrimas parodė, kad šio pogrupio pacientai buvo gydomi anksčiau ir jų sergamumas plaučių ligomis buvo mažesnis (147). Tyrimai rodo, kad baigtys skirtingos, o tai kelia daugiau klausimų nei atsakymų (148).

Konservatyvi gydymo strategija apima priemones, kuriomis siekiama pagerinti toleranciją AL arba sumažinti latakų nuosrūvį ar jo hemodinaminį poveikį be farmakologinio ar chirurginio gydymo. Tai apima skysčių ribojimą ir diuretikų vartojimą, leistiną hiperkapniją, deguonies terapiją, didesnio hematokrito palaikymą ir didesnę teigiamą slėgį iškvėpimo gale (PEEP), siekiant sušvelninti latakų nuosrūvį. Pastarąjį dešimtmetį pereita nuo agresyvaus farmakologinio ar chirurginio AAL gydymo prie konservatyvaus (149). Sisteminė konservatyvaus gydymo literatūros apžvalga nurodo, kad mirtingumo ar sergamumo skirtumų, palyginti su aktyviu gydymu, nepastebėta (150). Tyrimų išvadose pabrėžiama, kad trūksta aukštos kokybės

įrodymų apie konservatyvaus AAL gydymo naudą neišnešiotiems naujagimiams.

Kai tradicinis gydymas medikamentais neveiksmingas ar kontraindikuojamas (pvz. dėl NEK, inkstų funkcijos sutrikimo), kitas žingsnis išliekant AAL hemodinaminiam reikšmingumui yra chirurginis AAL uždarymas.

2.7.2. Chirurginis gydymas

Nėra tarptautinio sutarimo, kokios yra indikacijos ir kada geriausia atlikti tiek medikamentinį, tiek chirurginį AAL gydymą, be to, chirurginis AAL perrišimas yra susijęs su tokiais pooperacinėmis komplikacijomis, kaip pooperacinis sindromas (angl. postligation cardiac syndrome, PLCS), pneumotoraksas, chilotoraksas, infekcija, plaučių arterijos pažeidimas ir balso stygų paralyžius dėl gerklų nervo pažeidimo (151, 152). Dėl technologijų pažangos galimas perkaterinis AAL uždarymas net paties mažiausio gestacijos amžiaus neišnešiotiems naujagimiams (153). Apskritai chirurginio AAL perrišimo operacijų skaičius mažėja, nes su jomis siejami tokie nepageidaujami reiškiniai, kaip blogesni neurologinio vystymosi rezultatai, didesnis neišnešiotų naujagimių sunkių retinopatijų, LPL dažnis. Taip pat yra duomenų apie anestezijai vartojamų preparatų įtaką vaikų neurologinio vystymosi sutrikimui (154). Kiti tyrėjai nurodo, kad su chirurginiu gydymu susiję NEK, neurologinio vystymosi sutrikimai. Painiavos įneša tyrimai, kurie sieja AAL chirurginį gydymą su padidėjusiu naujagimių sergamumu ir neurologinio vystymosi sutrikimu, tačiau mažesniu mirtingumu. Skirtumų tarp baigčių po chirurginio AAL perrišimo gali būti dėl to, kad NN, kuriems indikuojamas chirurginis gydymas, yra mažesnio gestacijos amžiaus ir sunkesnės būklės dėl didesnio AAL, nei tie, kurie buvo gydomi medikamentais, kita vertus, chirurginis gydymas pagerina NN išgyvenamumą, tačiau pablogins neurologines baigtis (155).

Skubaus AAL chirurginio perrišimo po nesėkmingo medikamentinio gydymo pasirinkimas kelia prieštaravimų, o dėl profilaktinio ar ankstyvo (pirmą gyvenimo savaitę) – aiškus. Dėl fiziologinio kraujotakos persitvarkymo sutrikdymo ir nepageidaujamų klinikinių rezultatų ši praktika nebetaikoma naujagimių intensyviojoje praktikoje (155). Chirurginio gydymo pasirinkimas priklauso nuo klinikinių ir kardioechografinių pokyčių visumos.

4 lentelė. Pasirinkimas tarp chirurginio perrišimo ir sisteminio kortikosteroidų skyrimo ypač mažo svorio AAL turintiems naujagimiams, priklausomiems nuo DPV (155)

	Chirurginis perrišimas	Sisteminiai kortikosteroidai
Pirminis fiziologinis poveikis	Nutrauktas AL nuosruvis sumažina plaučių kraujotakos perkrovą, gerėja plaučių elastingumas, lengvesnė ekstubacija	Mažėjantis plaučių uždegimas gerina plaučių elastingumą, greitesnė ekstubacija
Galima nauda	Galutinis AAL uždarymas Jei plaučių kraujotakos perkrova yra didelė, perrišimas gali lemti greitesnę ekstubaciją be kortikosteroidų	Išvengiama chirurginio gydymo, susijusio su sergamumu ir (ar) mirtingumu Kai kuriems NN susiję su AAL uždarymu
Galima rizika	Pervertintas AAL nuosruvio poveikis kvėpavimo nepakankamumui, todėl po chirurginio AAL perrišimo nėra norimo kvėpavimo funkcijos pagerėjimo	Gali sumažinti plaučių kraujagyslių pasipriešinimą, todėl paūmės plaučių kraujotakos perkrova dėl AAL Dėl nesėkmingos ekstubacijos gali prireikti chirurginio AAL perrišimo ir papildomo kortikosteroidų kurso, todėl padidėja bendras kortikosteroidų poveikis

3. TIRIAMIEJI IR METODAI

Perspektyvusis biomedicininis tyrimas buvo atliekamas 2017–2021 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinikoje. Naujagimių įtraukimas ir tyrimas buvo atliekami viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Neonatologijos centre nuo 2017 metų lapkričio mėn. iki 2020 metų rugsėjo mėn.

3.1. Etikos aspektai

Biomedicininis tyrimas atliktas gavus Vilniaus regioninio biomedicininį tyrimų etikos komiteto leidimą 2017 m. rugsėjo 12 d. Nr. 158200–17–940-446 (9.1 priedas). Tyrimas taip buvo retrospektyviai užregistruotas duomenų bazėje: clinicaltrials.com (reg. No NCT04295395). Neonatologijos centre gydomų naujagimių tėvams ar globėjams buvo išsamiai paaiškinama tyrimo tikslai ir eiga, rezultatų naudojimas. Tėvai ar globėjai, savanoriškai sutikę, pasirašė informuoto asmens sutikimo formą. Negavus tėvų ar globėjų sutikimo, naujagimiai į tyrimą nebuvo įtraukiami.

3.2. Tyrimo imtis

Į šį tyrimą buvo įtraukti 126 neišnešioti naujagimiai iš 151 vertinto neišnešioti naujagimio.

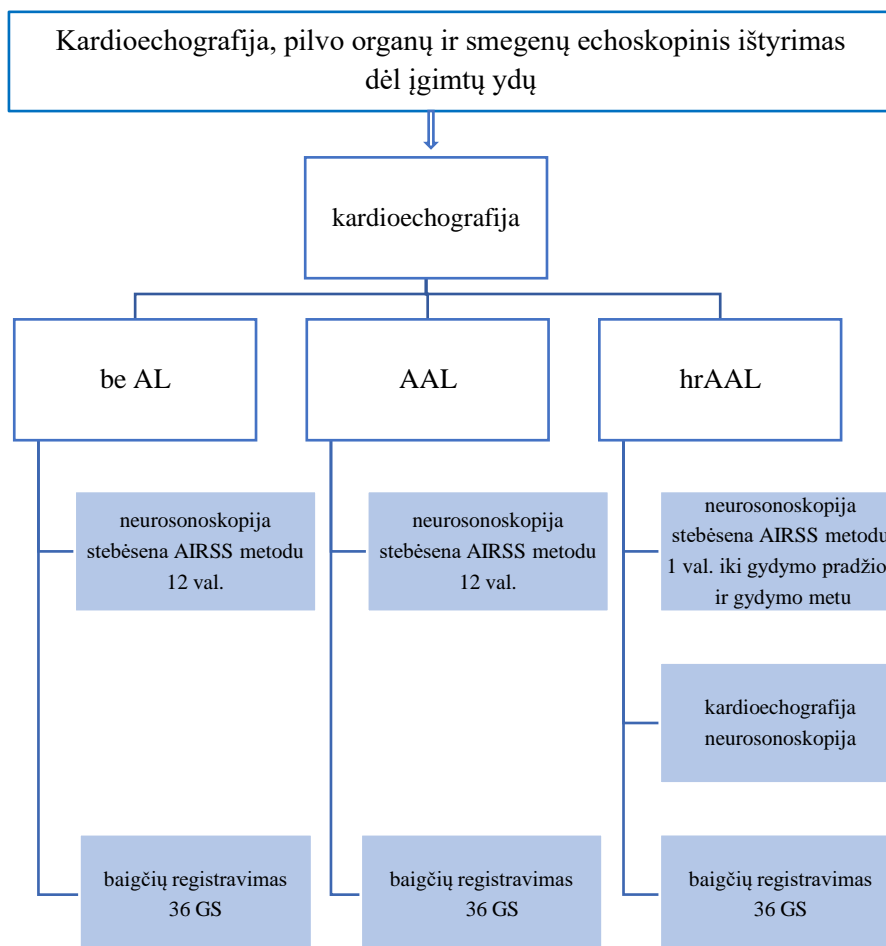
Įtraukimo kriterijai:

- labai mažo ir ypač mažo svorio neišnešioti naujagimiai (≤ 1500 g), kurių gestacinis amžius ≤ 32 sav.;
- vyresni nei 72 val. amžiaus po gimimo;
- tėvų ar globėjų sutikimas.

Neįtraukimo kriterijai:

- smegenų, širdies, inkstų vystymosi ydos;
- vazopresorių infuzijos reikalingumas;
- bakteriologiškai patvirtintas naujagimių sepsis;
- tėvų ar globėjų nesutikimas.

3.3. Tyrimo metodologija



20 paveikslas. Tyrimo imties schema

Atlikus kardioechografiją, pilvo organų ir smegenų echoskopinį ištyrimą, nediagnozavus širdies, inkstų ar smegenų įgimtų ydų ir atitikus kitus įtraukimo kriterijus, pacientai gali būti įtraukiami į tyrimą. Pagal Neonatologijos centre patvirtintą Neišnešiotų naujagimių AAL diagnostikos ir gydymo protokolą, siekiant įvertinti AL funkcionavimą, funkcinę širdies būklę, atliekamas kardioechografinis naujagimio ištyrimas ir pagal šiuo tyrimu nustatytą AL būklę neišnešioti naujagimiai suskirstomi į tris grupes:

- 1) be AL,
- 2) turintys AAL,
- 3) turintys hrAAL.

3.3.1. Kardioechografija

Visus kardioechografinius tyrimus atliko vaikų kardiologas. Kardioechografinis ištyrimas atliktas GE LOGIQ S8 XDclear 2.0 (GE Ultrasound Korea Ltd, Gyeonggi-do, Korėja) echoskopu su S4-10-D (3–9 MHz) davikliu. AL vertintas iš aukšto parasternalinio vaizdo, naudojant spalvinį doplerį, AL skersmuo buvo išmatuotas siauriausioje vietoje. KP/Ao santykis buvo matuojamas parasternalinės ilgosios ašies vaizde, naudojant M režimą.

Kardioechografijos buvo atliktos po trečios gyvenimo dienos, kad pereinamuoju laikotarpiu būtų išvengta galimo nuosruvio pro AL į abi puses.

Arterinio latako užsidarymas buvo fiksuojamas, jei atliekant spalvinę doplerografiją neregistruojama kraujo tėkmė pro AL. Šie pacientai priskirti pirmai grupei – neturinčių AL. Naujagimiai, kuriems yra tėkmė pro AL be hemodinaminės reikšmės kriterijų, buvo priskirti AAL grupei, o naujagimiai, turintys hemodinamiškai reikšmingo AAL kriterijus, pateko į hAAL grupę.

AAL hemodinaminis reikšmingumas nustatomas pagal kardioechografinius duomenis:

- arterinio latako nuosruvio kryptis iš kairės į dešinę;
- tūrio perkrova pagal KP/Ao santykį $\geq 1,4$;
- arterinio latako dydis > 2 mm.

3.3.2. Neurosonoskopija

Neurosonoskopiją visiems pacientams atliko vaikų neurologas. Tyrimas atliktas GE LOGIQ S8 XDclear 2.0 (GE Ultrasound Korea Ltd, Gyeonggi-do, Korėja) echoskopu su S4-10-D (3–9 MHz) davikliu. Neurosonoskopijos būdu vertintas rezistentiškumo indeksas (RI) priekinėje smegenų arterijoje (ACA) naudojant pulsinės bangos doplerį bei vertintos smegenų struktūros dėl galimų įgimtų ydų bei smegenų ISK. Užrašomas trijų matavimų vidurkis. RI nustatomas tą pačią dieną, kai atliekama kardioechografija, bei tą pačią dieną pradedama nuolatinė stebėseną AIRSS metodu.

3.3.3. Stebėseną AIRSS metodu

Regioninė dviejų sričių – smegenų ir inkstų audinių oksigenacija matuota artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopu (NONIN SenSmart, X-100, JAV). Naujagimiams/vaikams skirti jutikliai (SenSmart 8004CB-NA nelipnūs, su EQUANOXTM technologija) smegenų oksigenacijai registruoti

buvo uždėti ant kaktos, kairėje arba dešinėje pusėje nuo vidurio linijos, virš antakių ir žemiau plaukų augimo linijos, o jutikliai inkstų oksigenacijai registruoti – virš klubakaulio ir žemiau šonkaulių (21 paveikslas). Pirmos ir antros grupės naujagimiams nuolatinis AIRSS duomenų rinkimas truko 12 valandų, o trečios grupės pacientams regioninės oksigenacijos nuolatinė registracija buvo pradėta 1 valandą prieš gydymą (T0) ir tęsta 24 valandas (T1), 24–48 valandas (T2), 48–72 valandas (T3) nuo pirmosios vaisto dozės infuzijos pradžios. Nuolatinė registracija buvo trumpam pertraukiama kas 3 valandas, siekiant išvengti galimo odos pažeidimo. Registruojant duomenis buvo laikomasi minimalios slaugos gairių (156).



21 paveikslas. Neišnešiotą naujagimio smegenų ir inkstų sričių oksigenacijos registravimas AIRSS metodu

3.3.4. Deguonies saturacijos matavimas

Tuo pačiu metu buvo matuojama deguonies saturacija SpO_2 , siekiant apskaičiuoti dalinę audinių deguonies ekstrakciją (angl. fractional tissue oxygen extraction – FTOE), kuri atspindi pusiausvyrą tarp deguonies tiekimo ir deguonies suvartojimo audiniuose ir netiesiogiai atspindi audinių perfuziją (124). FTOE apskaičiuojama pagal formulę $(SpO_2 - rSO_2) / SpO_2$. Tikslas buvo 89-95 proc. deguonies saturacija, esant mažiausiam įmanomam FiO_2 , o apatinė ir viršutinė aliarmo ribos buvo 88 proc. ir 96 proc.

Deguonies saturacija buvo matuojami „Masimo SET LNCS“ (Masimo Corp., Kalifornija, JAV) pulsoksimetro juostele apjuosus tiriamojo pėdą ar plaštaką.

Taip pat buvo apskaičiuotas smegenų ir inkstų oksigenacijos santykis (CROR), kuris leis palyginti inkstų oksigenaciją su smegenų oksigenacija. Vienu metu atliekant kelių sričių stebėseną, gaunama daugiau informacijos apie organų oksigenaciją.

3.3.5. Arterinio kraujospūdžio matavimas

Arterinis kraujospūdis neinvaziniu būdu buvo matuojamas ant dešiniojo žasto „GE DINAMAP“ (GE Medical Systems Information Technologies, Viskonsinas, JAV) kraujospūdžio matuokliu. Užrašomas trijų matavimų vidurkis. Tinkamas kraujospūdžio matavimo manžetės dydis parenkamas pagal gamintojo rekomendacijas, arterinis kraujospūdis matuotas dešinėje rankoje, kad būtų užtikrintas nuoseklumas. Matavimai buvo atliekami ramaus poilsio būsenos naujagimiui įprastinės priežiūros metu, laikantis minimalių naujagimio slaugos gairių (156).

3.3.6. Registruoti duomenys iš medicininės dokumentacijos

- Naujagimio gimimo svoris (g);
- Naujagimio gestacinis amžius (sav.);
- Naujagimio lytis (vyriškoji, moteriškoji);
- Gimimo būdas (natūralus, cezario pjūvio operacija);
- Apgar balai po 1/5 min.;
- Antenatalinė steroidų profilaktika (taikyta, netaikyta);
- Motinos chorioamnionitas (taip, ne);
- Surfaktanto skyrimas (taip, ne);
- Intraskilvelinės kraujosruvos (laipsniai pagal Papile–Burstein klasifikaciją);
- Deguonies koncentracija įkvepiamame ore (FiO₂);
- Kvėpuojamoji terapija:
 - ✓ dirbtinė plaučių ventiliacija – DPV,
 - ✓ nuolat teigiamas slėgis kvėpavimo takuose – CPAP,
 - ✓ papildomo deguonies tiekimas pro kaukę – K;
- Diurezė (ml/kg/val.);
- Hemoglobino koncentracija kraujyje;
- Šarmų ir rūgščių pusiausvyra;
- Trombocitų kiekis kraujyje.

3.3.7. Hemodinamiškai reikšmingo atviro arterinio latako gydymas

HrAAL gydyti buvo skiriamas ibuprofenas arba paracetamolis, remiantis Neonatologijos centro AAL diagnostikos ir gydymo protokolu. Medikamentas pasirenkamas ir skiriamas pagal klinikinę situaciją, vaikų kardiologui nustačius hrAAL. Ibuprofenas: 10 mg/kg pirma dozė, vėliau 5 mg/kg antra ir trečia dozės kas 24 val., lašinant i/v per 15 min. (Pedeo®,

Orphan Europe, Paris, France), iš viso trys dienos ir trys dozės. Paracetamolis: 15 mg/kg kas 6 val. 3 dienas, į/v per 15 min. (Paracetamol Kabi®; Fresenius Kabi, Verona, Italy).

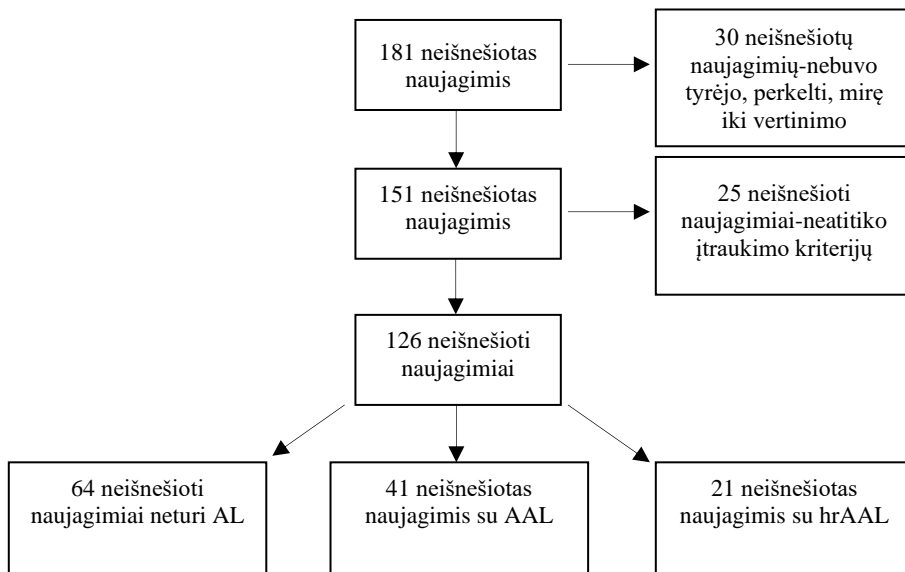
3.3.8. Baigčių registravimas 36-ą gestacijos savaitę arba išrašant į namus (jei tai įvyksta anksčiau, nei sueina 36 gestacijos savaitės)

1. Arterinis kraujo spaudimas (sistolinis, diastolinis, vidutinis mmHg).
2. Nekrozinis enterokolitas (klinikinės stadijos pagal Bell klasifikaciją IIA–IIIB),
3. Neišnešiotų naujagimių retinopatija (jos stadija, kai reikia suardyti tinklainės avaskulinę zoną krioterapija ar lazerio fotokoaguliacija).
4. Lėtinė plaučių liga (papildomo deguonies poreikis 36-ą gestacijos savaitę).
5. Kreatinino kiekis kraujyje, mmol/l.
6. Neišnešioti naujagimiai, turintys AAL, išrašyti į namus.
7. Gydymo NITS trukmė (lovadieniai).

Į tyrimą buvo įtraukti 126 neišnešioti naujagimiai, kurie buvo gydomi viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Neonatologijos centre nuo 2017 metų lapkričio mėn. iki 2020 metų rugsėjo mėn. ir atitiko atrankos kriterijus. Įvertinus 151 neišnešiotą naujagimį, 25 naujagimiai neatitiko įtraukimo kriterijų, t. y. vienas naujagimis sirgo bakteriologiškai patvirtintu sepsiu, penki turėjo vystymosi ydų, devyniems taikytas gydymas vazopresoriais, 10 naujagimių tėvai ar globėjai nesutiko dalyvauti tyrime. Pacientai, kuriems nediagnozuota širdies, inkstų ar smegenų įgimtų ydų, netaikytos vazopresorių infuzijos ir kurie neturėjo bakteriologiškai patvirtinto sepsio, gavus tėvų ar globėjų sutikimą, buvo įtraukti į tyrimą.

30 neišnešiotų naujagimių nebuvo vertinti įtraukimo kriterijai, nes nebuvo tyrėjo, buvo perkelti ar mirė iki vertinimo.

Pacientų atranka vaizduojama 22 paveiksle.



22 paveikslas. Tiriamųjų atrankos schema

3.4. Statistinė duomenų analizė

Aprašomoji statistinė analizė buvo atlikta klinikiniais ir laboratoriniams parametrų. Kokybiniai kintamieji buvo apibendrinti naudojant dažnių lenteles, o kiekybiniai parametrai buvo apskaičiuoti vidurkis ir standartinis nuokrypis. Chi kvadrato testas buvo naudojamas kokybinių kintamųjų nepriklausomumui palyginti tarp tyrimo grupių. Duomenų normalumas buvo tikrinamas naudojant Kolmogorovo ir Smirnov testą. Dispersijų lygybė buvo tikrinama taikant Bartleto testą. Vidurkių tarp tyrimo grupių palyginimui buvo naudojama vienmatė dispersinė analizė (ANOVA). Porinių vidurkių post hoc palyginimui – Bonferonio kriterijus. Porinis Stjudento t testas buvo naudojamas kartotinių kintamųjų vidurkiams palyginti. Statistinio reikšmingumo lygmuo visuose tyrimuose buvo pasirinktas $<0,05$. Statistinė analizė atlikta naudojant statistinės analizės sistemos (SAS) paketo 9.2 versiją.

4. REZULTATAI

4.1. Tiriamųjų grupių charakteristika

Tiriamosios grupės – 1) be AL, 2) AAL ir 3) hrAAL – reikšmingai nesiskyrė pagal lytį, Apgar balą, trombocitų skaičių ar diurezę bei motinos chorioamnionitą ir antenataliniu laikotarpiu skirtus steroidus. HrAAL grupėje GA ir gimimo svoris buvo mažiausi (25,8 sav. ($\pm 2,01$) ir 839,4 g ($\pm 219,99$)), o surfaktantas skirtas didesnei neišnešiotų naujagimių daliai. Atliekant matavimus ir stebėseną AIRSS metodu hrAAL grupės neišnešioti naujagimiai buvo daugiau kaip savaitės amžiaus, t. y. 7,7 d. ($\pm 2,42$). 88,9 proc. HrAAL grupės neišnešiotų naujagimių buvo taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija bei deguonies poreikis buvo didesnis – 0,32 ($\pm 0,09$). III–IV laipsnio intraskilvelinės kraujosruvos statistiškai reikšmingai buvo dažnesnės hrAAL grupės naujagimiams – 33,3 proc., AAL grupės – 4,9 proc., o be AL – 3,1 proc., $P = 0,001$. HrAAL grupėje dėl duomenų trūkumo vertinome 18 neišnešiotų naujagimių, nevertinti 3 neišnešiotų naujagimių duomenys.

5 lentelė. Tiriamųjų grupių lyginamoji charakteristika

	Nėra AL (n = 64)	AAL (n = 41)	hrAAL (n = 18)	P reikšmė
Gestacinis amžius (savaitės), vidurkis (SN) ^{1, 2, 3}	28,5 (±1,92)	27,2 (±1,65)	25,8 (±2,01)	<0,001
Gimimo svoris (g), vidurkis (SN) ^{1, 2, 3}	1118,6 (±221,03)	1009,5 (±215,43)	839,4 (±219,99)	<0,001
Vyriškoji lytis, %	31 (48,4)	23 (56,1)	10 (55,6)	NS
Apgar balas po 1 min., vidurkis (SN)	7 (±1,62)	6,7 (±1,82)	5,8 (±2,28)	NS
Apgar balas po 5 min., vidurkis (SN)	8 (±1,41)	7,9 (±1,19)	7,4 (±1,33)	NS
Amžius matavimo metu (d.), vidurkis (SN) ^{2, 3}	6,3 (±1,9)	5,9 (±1,53)	7,7 (±2,42)	0,003
Steroidai antenataliai 2x, %	42 (66,7)	32 (78,0)	13 (72,2)	NS
Chorioamnionitas, %	16 (25,8)	11 (28,9)	6 (35,3)	NS
Cezario pjūvio operacija, %	44 (68,8)	33 (80,5)	8 (44,4)	0,025
Surfaktantas, %	41 (64,1)	36 (87,8)	17 (94,4)	0,003
Laboratoriniai rodikliai:				
Hematokritas (%), vidurkis (SN) ²	46,03 (±8,48)	43,67 (±10,523)	38,71 (±7,094)	0,011
Trombocitai (×10 ⁹ /l), vidurkis (SN)	269,19 (±99,687)	254 (±116,908)	258,44 (±150,983)	NS
pCO ₂ , vidurkis (SN)	42,25 (±6,816)	44,41 (±9,25)	46,09 (±10,912)	NS
Laktatai (mmol/l), vidurkis (SN)	1,94 (±0,598)	2,15 (±1,084)	2,06 (±0,523)	NS
Klinikiniai rodikliai:				
Diurezė (ml/kg/val.), vidurkis (SN)	3,91 (±0,796)	3,63 (±0,971)	3,51 (±0,899)	NS

Dirbtinė plaučių ventiliacija, %	11 (17,2)	18 (43,9)	16 (88,9)	<0,001
Neinvazinė kvėpuojamoji terapija, %	35 (54,7)	17 (41,5)	1 (5,6)	<0,001
O ₂ įkvepiamame ore, vidurkis (SN) ^{2, 3}	0,25 (±0,05)	0,25 (±0,05)	0,32 (±0,09)	<0,001

¹Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp be AL ir AAL grupių; ²Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp be AL ir hrAAL grupių;

³Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp AAL ir hrAAL grupių; NS – nėra statistinio reikšmingumo

AL skersmuo hrAAL grupėje buvo reikšmingai didesnis nei AAL grupėje: 0,26 ($\pm 0,032$) ir 0,17 ($\pm 0,039$), $p < 0,001$. KP/Ao santykis bei RI ACA skyrėsi tarp trijų grupių.

III–IV laipsnio intraskilvelinės kraujosruvos statistiškai reikšmingai buvo dažnesnės hrAAL grupės naujagimiams – 33,3 proc., AAL grupės – 4,9 proc., o be AL – 3,1 proc., $P = 0,001$.

6 lentelė. Kardioechografijos ir neurosonoskopijos duomenys

Kardioechografijos duomenys:	Nėra AL (n = 64)	AAL (n = 41)	hrAAL (n = 18)	P reikšmė
Arterinio latako skersmuo (cm), vidurkis (SN) ³	-	0,17 (0,039)	0,26 ($\pm 0,032$)	<0,001
KP/Ao santykis, vidurkis (SN) ^{1, 2, 3}	1,24 ($\pm 0,174$)	1,38 ($\pm 0,202$)	1,72 ($\pm 0,179$)	<0,001
Neurosonoskopija:				
RI ACA, vidurkis (SN) ^{1, 2, 3}	0,7 ($\pm 0,039$)	0,74 ($\pm 0,061$)	0,84 ($\pm 0,144$)	<0,001
III–IV laipsnio ISK, %	2 (3,1)	2 (4,9)	6 (33,3)	0,001

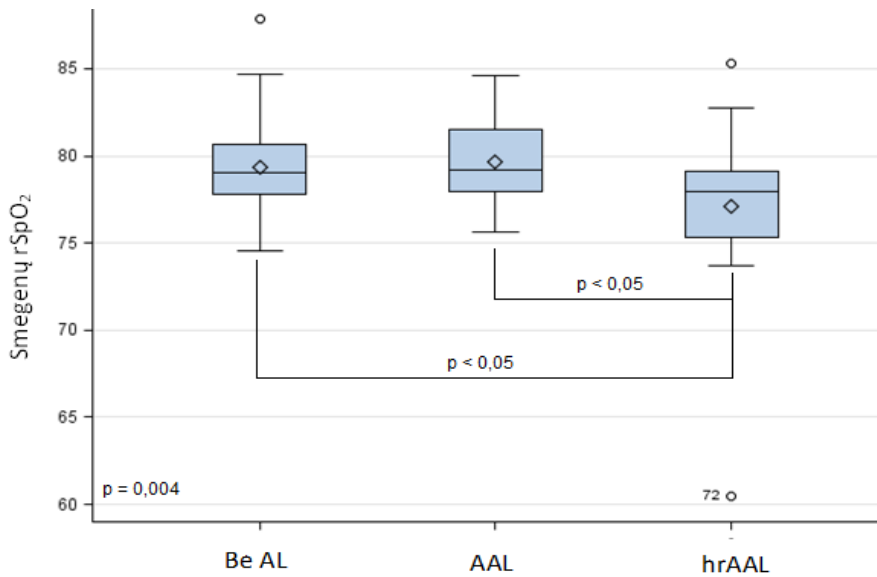
¹Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp be AL ir AAL grupių; ²Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp be AL ir hrAAL grupių; ³Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp AAL ir hrAAL grupių.

4.2. AIRSS matavimai

AIRSS matavimai tarp grupių, kai 3-ioje hrAAL grupėje regioninė oksigenacija vertinta iki gydymo pradžios:

Smegenų regioninės oksigenacijos (rSpO₂) vidurkių pasiskirstymas tarp grupių

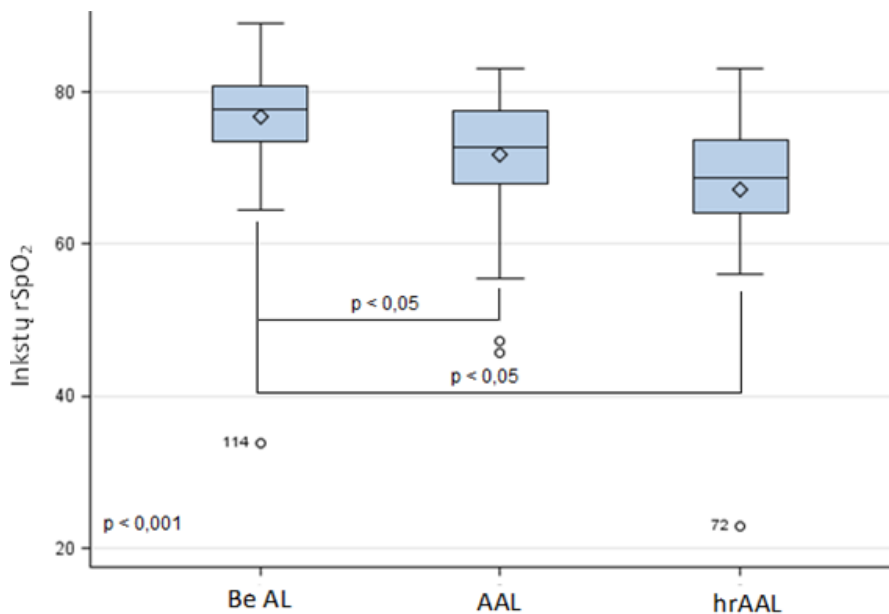
Smegenų rSpO₂ statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp tyrimo grupių ($p = 0,004$). Post hoc porinių palygimų metodu nustatyta, kad statistiškai reikšmingai mažesnė rSpO₂ buvo hrAAL neišnešiotų naujagimių grupėje – 77,0 ($\pm 5,16$), nei neišnešiotų naujagimių, turinčių AAL (smegenų rSpO₂ 79,7 ($\pm 2,27$), $p < 0,05$), ir be AL (smegenų rSpO₂ 79,3 ($\pm 2,45$), $p < 0,05$). Statistiškai reikšmingo smegenų rSpO₂ skirtumo tarp be AL ir AAL grupių nebuvo rasta (23 paveikslas).



23 paveikslas. Smegenų regioninės oksigenacijos vidurkių pasiskirstymas tarp grupių

Inkstų regioninės oksigenacijos vidurkių pasiskirstymas tarp grupių

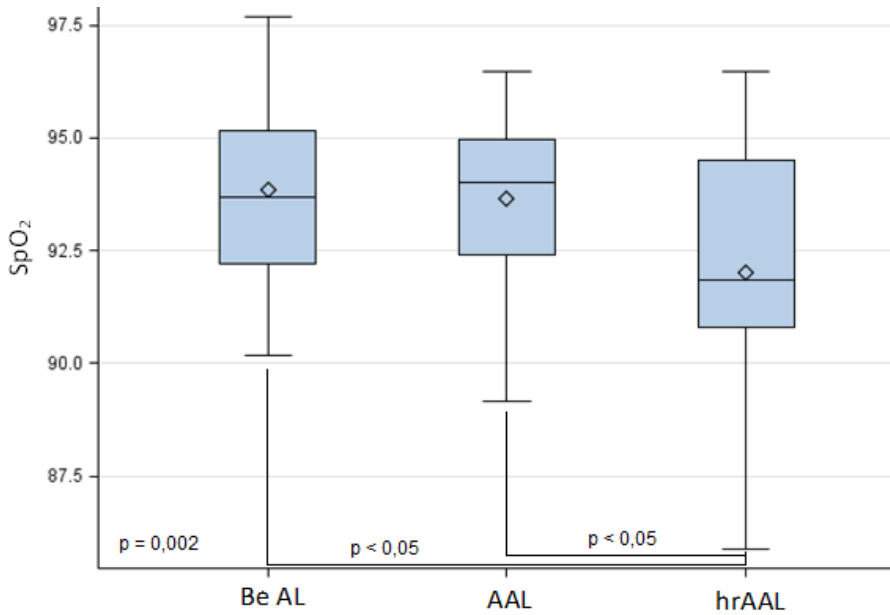
Inkstų $rSpO_2$ statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp tyrimo grupių ($p < 0,001$). Post hoc porinių palyginimų metodu nustatyta, kad statistiškai reikšmingai didesnė inkstų $rSpO_2$ buvo be AL neišnešiotų naujagimių grupėje (inkstų $rSpO_2$ $76,7 (\pm 7,64)$ nei turinčių AAL (inkstų $rSpO_2$ $71,7 (\pm 9,02)$, $p < 0,05$ ir hrAAL neišnešiotų naujagimių grupėje – $67,4 (\pm 13,48)$ $p < 0,05$). Statistiškai reikšmingo inkstų $rSpO_2$ skirtumo tarp AAL ir hrAL grupių nebuvo rasta (24 paveikslas).



24 paveikslas. Inkstų regioninės oksigenacijos pasiskirstymas tarp grupių

Deguonies saturacijos pasiskirstymas tarp grupių

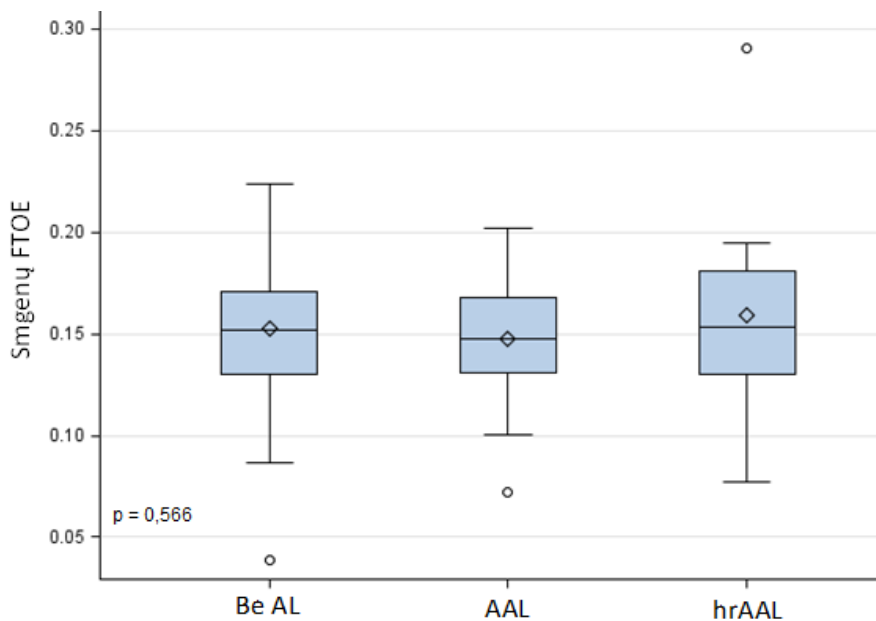
Deguonies saturacija statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp tyrimo grupių ($p = 0,002$). Post hoc porinių palygimų metodu nustatyta, kad statistiškai reikšmingai mažesnė deguonies saturacija buvo hrAAL neišnešiotų naujagimių grupėje – $91,7 (\pm 2,70)$, nei neišnešiotų naujagimių, turinčių AAL (deguonies saturacija $93,7 (\pm 1,62)$, $p < 0,05$), ir be AL (deguonies saturacija $93,8 (\pm 1,88)$, $p < 0,05$). Statistiškai reikšmingo deguonies saturacijos skirtumo tarp be AL ir AAL grupių nebuvo rasta (25 paveikslas).



25 paveikslas. Deguonies saturacijos pasiskirstymas tarp grupių

Smegenų FTOE pasiskirstymas tarp grupių

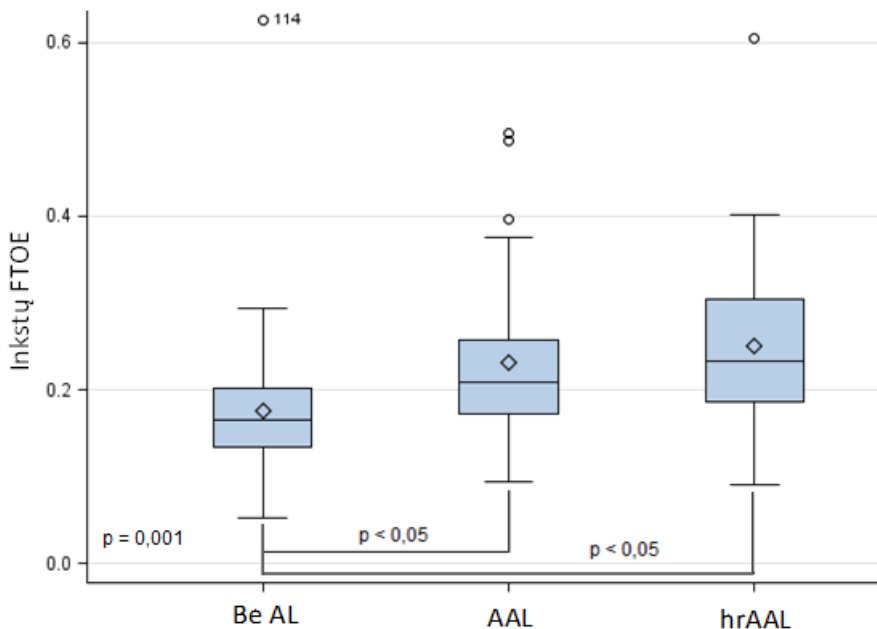
Vykdamt regioninės saturacijos stebėseną AIRSS metodu ir tuo pačiu metu matuojant deguonies saturaciją, apskaičiuotas FTOE. Smegenų FTOE tarp grupių be AL ir su AAL ar hrAAL nesiskyrė – atitinkamai $0,15 (\pm 0,033)$, $0,15 (\pm 0,026)$, $0,16 (\pm 0,047)$, $p = 0,566$ (26 paveikslas).



26 paveikslas. Smegenų FTOE pasiskirstymas tarp grupių

Inkstų FTOE pasiskirstymas tarp grupių

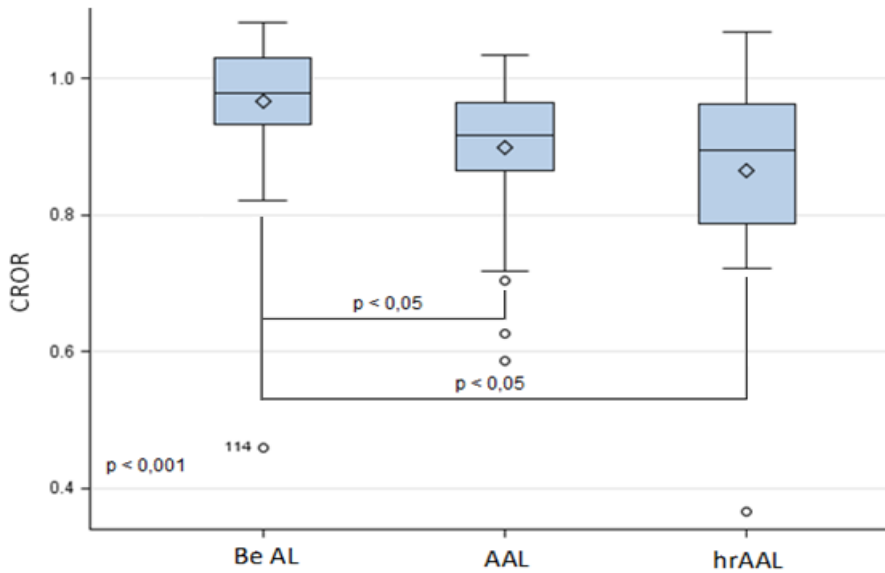
Inkstų FTOE statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp tyrimo grupių ($p = 0,001$). Post hoc porinių palygimų metodu nustatyta, kad statistiškai reikšmingai mažesnė inkstų FTOE buvo neišnešiotų naujagimių be AL grupėje – $0,18 (\pm 0,079)$, nei neišnešiotų naujagimių, turinčių AAL (inkstų FTOE $0,23 (\pm 0,092)$, $p < 0,05$) ir hrAAL (inkstų FTOE $0,24 (\pm 0,117)$, $p < 0,05$). Statistiškai reikšmingo inkstų FTOE skirtumo tarp AAL ir hrAAL grupių nebuvo rasta (27 paveikslas).



27 paveikslas. Inkstų FTOE pasiskirstymas tarp grupių

Smegenų ir inkstų regioninės oksigenacijos santykio (CROR) pasiskirstymas tarp grupių

CROR statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp tyrimo grupių ($p < 0,001$). Post hoc porinių palygimų metodu nustatyta, kad statistiškai reikšmingai didesnis CROR buvo rastas neišnešiotų naujagimių be AL grupėje – 0,97 ($\pm 0,091$), nei neišnešiotų naujagimių, turinčių AAL (CROR 0,90 ($\pm 0,108$), $p < 0,05$) ir hrAAL (CROR 0,87 ($\pm 0,167$), $p < 0,05$). Statistiškai reikšmingo CROR skirtumo tarp AAL ir hrAAL grupių nebuvo rasta (28 paveikslas).



28 paveikslas. CROR pasiskirstymas tarp grupių

4.3. Kardioechografijos parametų ir AIRSS matavimų koreliacija

Analizuojant kardioechografijos parametų ir AIRSS matavimų sąryšius, buvo nustatyta vidutinio stiprumo statistiškai reikšminga koreliacija tarp arterinio latakų skersmens ir KP/Ao santykio su inkstų FTOE ir inkstų rSpO₂, tačiau nerasta statistiškai reikšmingos koreliacijos su smegenų AIRSS matavimais. Smegenų FTOE taip pat nekoreliavo su arterinio latakų skersmeniu, KP/Ao santykiu ir RI ACA. Spearmano koreliacijos koeficientai tarp hemodinaminės reikšmės kardioechografijos parametų ir AIRSS matavimų pateikiami 7 lentelėje.

7 lentelė. Kardioechografijos parametų ir AIRSS matavimų koreliacija

	Smegenų FTOE	Inkstų FTOE	Smegenų rSpO ₂	Inkstų SpO ₂	SpO ₂	CROR
AL skersmuo	-0,02	0,36***	-0,08	-0,39***	-0,17	-0,37***
KP/Ao santykis	-0,08	0,23*	-0,05	-0,27***	0,21*	-0,27*
RI ACA	0,03	0,24*	-0,18*	-0,24*	0,23*	-0,16

* p < 0,05.

*** p < 0,01.

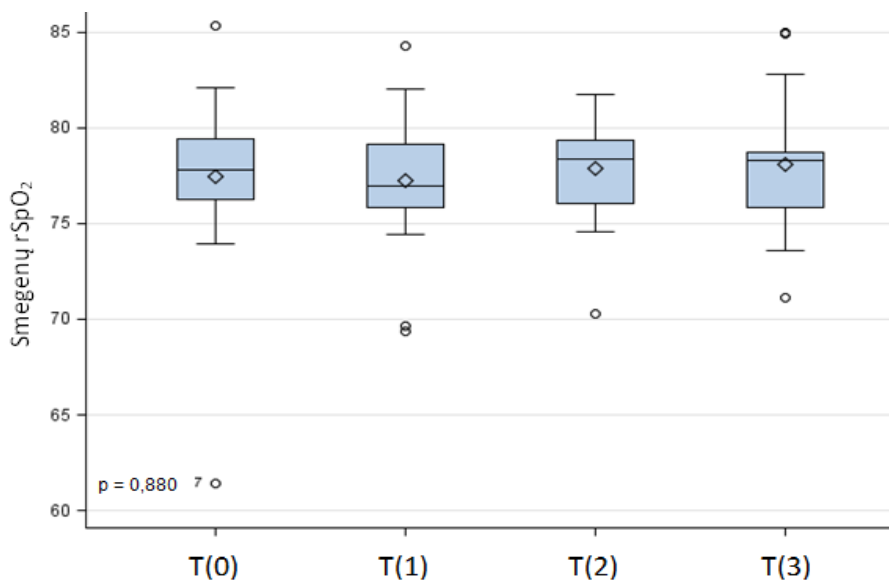
4.4. AIRSS matavimai prieš medikamentinį hrAAL gydymą ir gydymo metu

Dvidešimt vienas neišnešiotas naujagimis, turintis hrAAL, buvo gydytas medikamentais, iš jų aštuoniems skirtas ibuprofenas, trylikai – paracetamolis.

Stebėseną AIRSS metodu pradėta 1 valandą prieš gydymą (T0) ir tęsta 24 valandas (T1), 24–48 valandas (T2), 48–72 valandas (T3) nuo pirmosios vaisto dozės infuzijos pradžios.

4.4.1. Smegenų regioninės oksigenacijos vidurkiai T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais

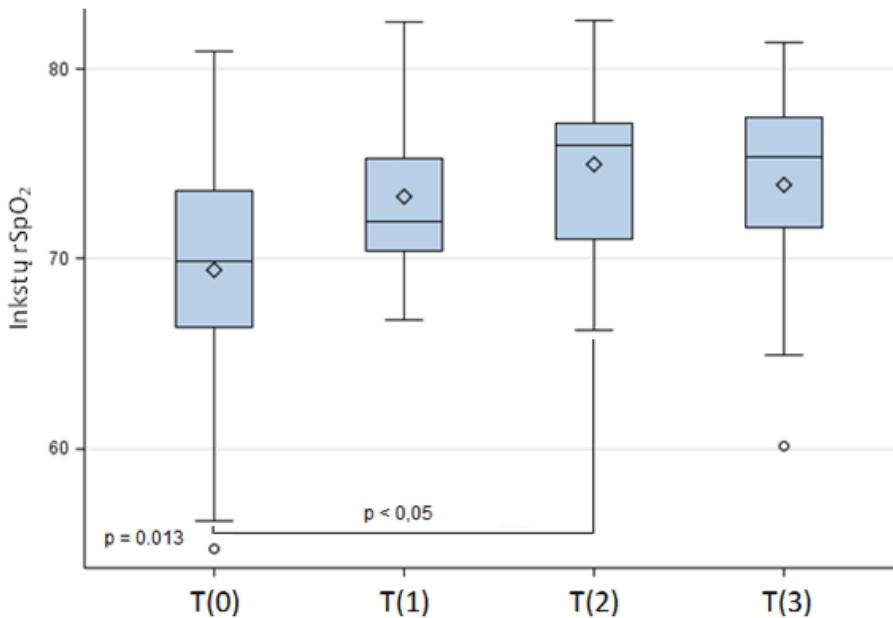
Matuojant smegenų oksigenaciją AIRSS metodu prieš pradėdant medikamentinį gydymą ir gydymo metu, smegenų rSpO₂ reikšmingiau nesikeitė, nenustatyta statistiškai reikšmingų pokyčių prieš gydymą ir per tris gydymo medikamentais dienas: T(0) 77,4 (±4,5), T(1) 77,2 (±3,6), T(3) 77,9 (±2,8), T(4) 78,1 (±3,4), p = 0,879 (29 paveikslas).



29 paveikslas. Smegenų regioninės oksigenacijos vidurkių pasiskirstymas T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais

4.4.2. Inkstų regioninės oksigenacijos vidurkiai T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais

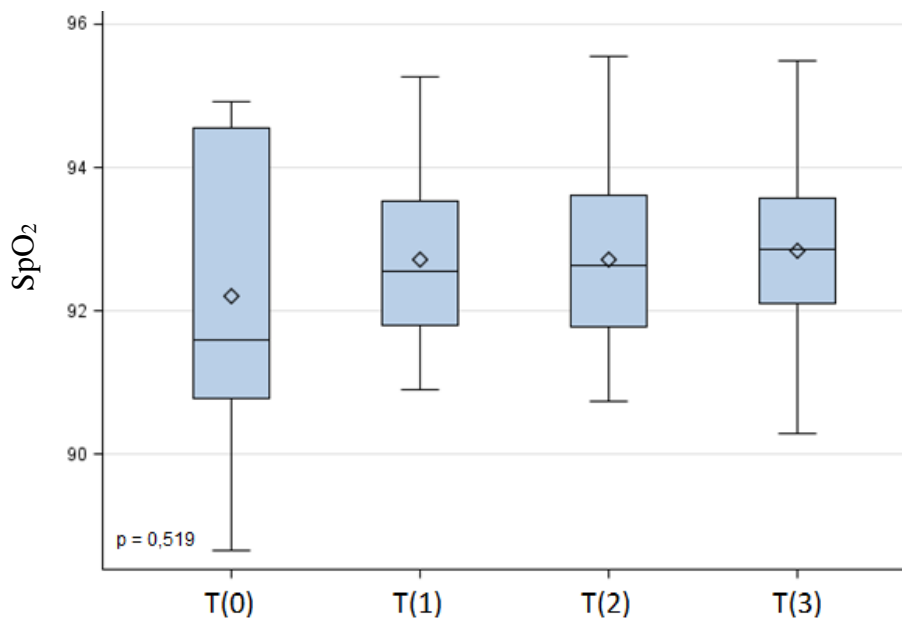
Matuojant inkstų oksigenaciją AIRSS metodu prieš pradėdant medikamentinį gydymą ir gydymo metu, pastebėta, kad inkstų rSpO₂ pagerėjo, nustatyta statistiškai reikšmingų pokyčių gydant medikamentais. Buvusi maža inkstų rSpO₂ prieš pradėdant gydymą T(0) buvo 69,4 (±7,6), gerėjo nuo pirmos gydymo dienos – T(1) 73,3 (±4,2), pasiekė statistiškai reikšmingus pokyčius antrą dieną – T(2) 75,0 (±4,9), pagerėjimas išliko trečią dieną – T(3) 73,9 (±5,3), bet jau be statistinio reikšmingumo (30 paveikslas).



30 paveikslas. Inkstų regioninės oksigenacijos pasiskirstymas T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais

4.4.3. Deguonies saturacija T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais

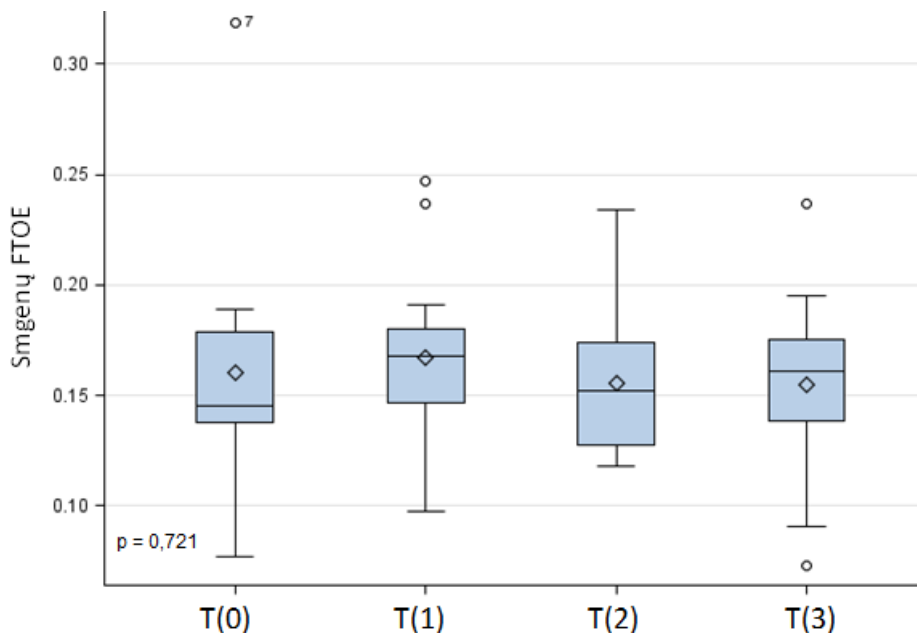
Matuodami deguonies saturaciją prieš gydymą ir gydymo metu hrAAL grupės neišnešiotiems naujagimiams, nenustatėme pokyčių, kurie būtų statistiškai reikšmingi skirtingais periodais: T(0) 92,2 (±2,0), T(1) 92,7 (±1,1), T(2) 92,7 (±1,2), T(3) 92,9 (±1,2), p = 0,519 (31 paveikslas).



31 paveikslas. Deguonies saturacijos pasiskirstymas T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiams

4.4.4. Smegenų FTOE T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiams

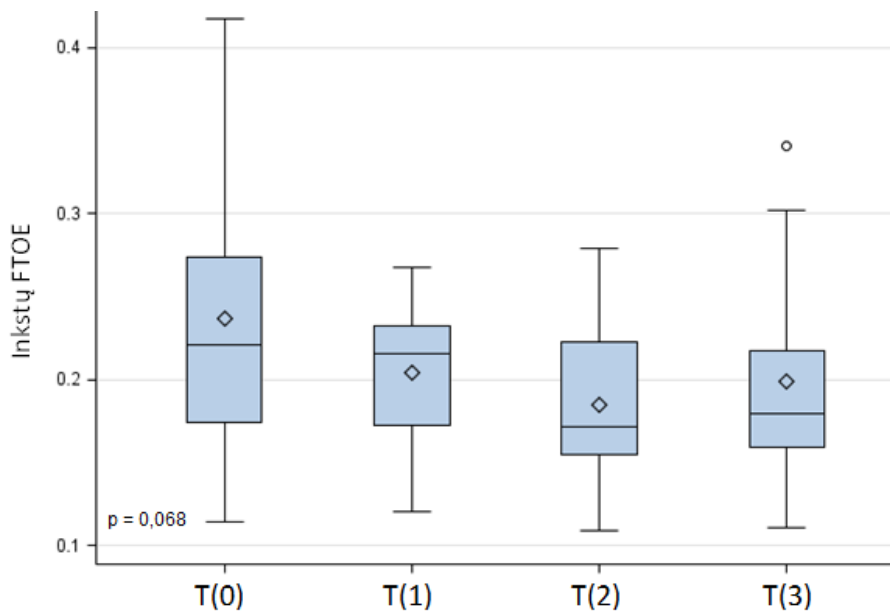
Apskaičiavus smegenų FTOE skirtingais laikotarpiais, statistškai reikšmingų skirtumų negauta: T(0) 0,16 ($\pm 0,05$), T(1) 0,17 ($\pm 0,04$), T(2) 0,16 (0,03), T(3) 0,16 ($\pm 0,04$), $p = 0,721$ (32 paveikslas).



32 paveikslas. Smegenų FTOE pasiskirstymas T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais

4.4.5. Inkstų FTOE T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais

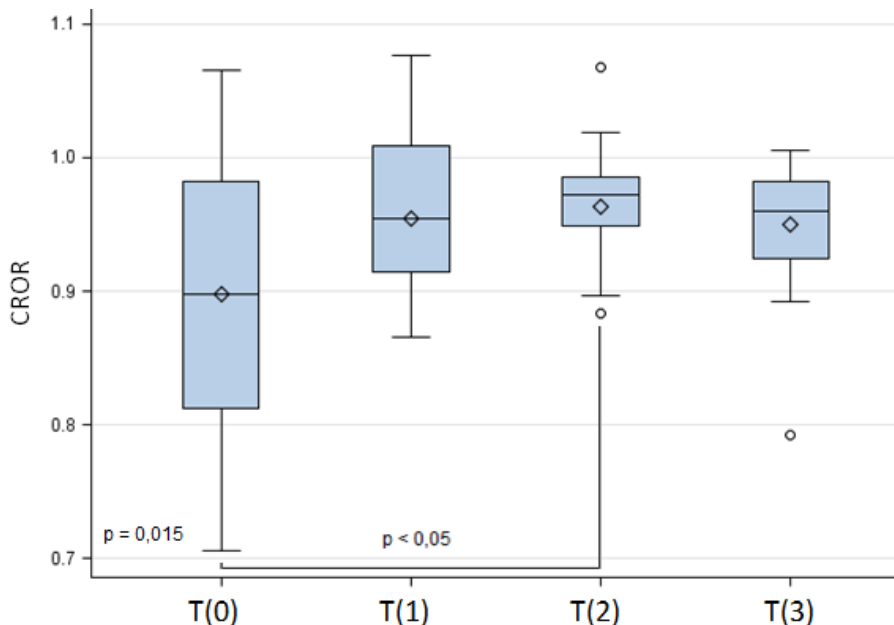
Apskaičiavus inkstų FTOE prieš medikamentinį gydymą ir jo metu, nustatyta, kad buvusi T(0) laikotarpiu 0,24 ($\pm 0,09$) reikšmė mažėjo laikotarpiais T(1) 0,20 ($\pm 0,04$), T(2) 0,18 ($\pm 0,05$), T(3) 0,20 ($\pm 0,06$), $p = 0,068$, tačiau be statistinio reikšmingumo (33 paveikslas).



33 paveikslas. Inkstų FTOE pasiskirstymas T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiams

4.4.6. Smegenų ir inkstų regioninės oksigenacijos santykis T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiams

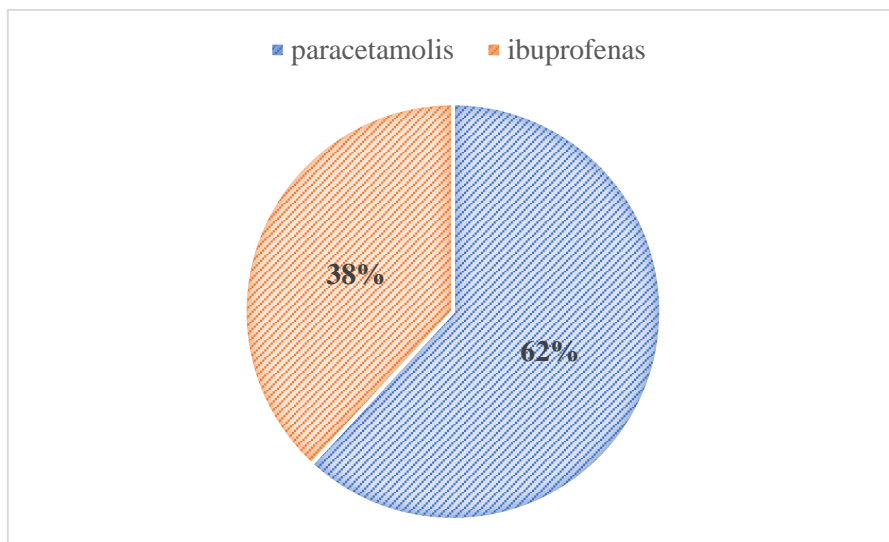
Apskaičiuotas CROR skirtingais laikotarpiais: T(0) 0,897 (\pm)0,11, T(1) 0,955 (0,058), T(2) 0,963 (0,046), T(3) 0,950 (0,05). Nustatyta, kad CROR statistiškai reikšmingai skyrėsi T(0) ir T(2) laikotarpiais ($p = 0,015$) (34 paveikslas).



34 paveikslas. CROR pasiskirstymas T(0), T(1), T(2), T(3) laikotarpiais

4.5. Klinikinė hrAAL grupės charakteristika

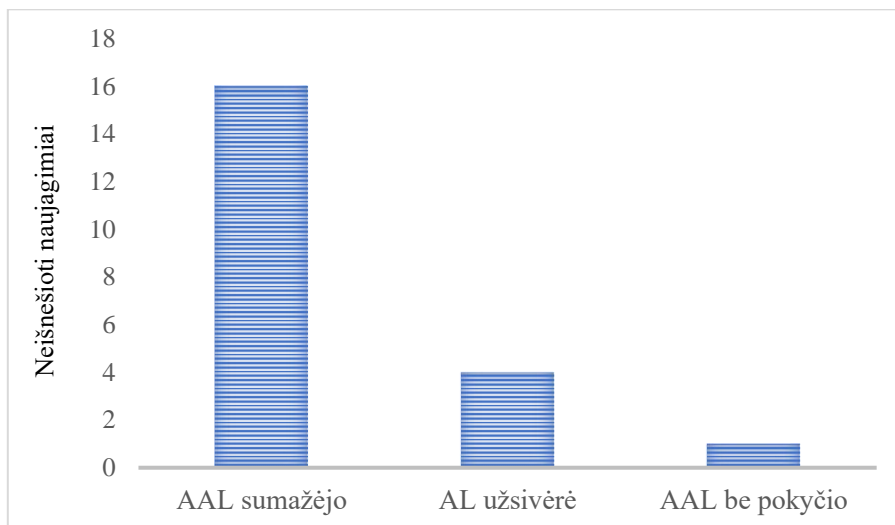
Neišnešiotiems naujagimiams, turintiems hrAAL, buvo skirtas gydymas medikamentais: 8 (38,1 proc.) – ibuprofenas, 13 (61,9 proc.) – paracetamolis (35 paveikslas).



35 paveikslas. Medikamentinio gydymo pasiskirstymas

Po medikamentinio gydymo (paracetamoliu ar ibuprofenu) didžiajai daliai, t. y. 76,2 proc., neišnešiotų naujagimių AAL skersmuo sumažėjo, 19,0 proc. – AAL užsivėrė, 4,8 proc. – AAL skersmuo be teigiamo pokyčio (36 paveikslas).

Taip pat beveik pusei šios grupės NN (47,62 proc.) AAL buvo uždarytas chirurginiu būdu.



36 paveikslas. AAL pokytis po medikamentinio gydymo

Echografiniai duomenys prieš gydymą ir po jo

Prieš paskiriant medikamentinį hrAAL gydymą ir po jo neišnešiotiems naujagimiams buvo atliktos kardioechografija ir galvos smegenų neurosonoskopija, siekiant įvertinti gydymo efektyvumą. AL skersmuo sumažėjo ($p = 0,0003$), taip pat statistiškai reikšmingai keitėsi KP/Ao santykis ($p < 0,0001$). Pagerėjo RI ACA (0,0178) (8 lentelė).

8 lentelė. Echografinių matavimų vidurkiai (\pm SN) prieš medikamentinį gydymą ir po jo

Echografiniai duomenys	Prieš hrAAL gydymą vidurkiai (\pm SN)	Po hrAAL gydymo vidurkiai (\pm SN)	P reikšmė
AL skersmuo (cm)	0,25 (0,041)	0,16 (0,094)	0,0003
KP/Ao santykis	1,69 (0,188)	1,41 (0,243)	<0,0001
RI ACA	0,85 (0,141)	0,75 (0,079)	0,0178

Prieš skiriant medikamentinį gydymą ir po jo buvo vertinti sistolinis, diastolinis, vidutinis arterinis kraujospūdis, kurių rodmenys po gydymo statistiškai reikšmingai pakilo. Diurezės pokyčių nuo gydymo pradžios nepastebėta ($p = 0,1108$). Statistiškai reikšmingai sumažėjo laktatų kiekis kraujyje po gydymo (2,29 (0,80) ir 1,85 (0,50)), $p = 0,0267$ (9 lentelė).

9 lentelė. Klinikiniai duomenys prieš gydymą ir po jo

Klinikiniai duomenys	Prieš hrAAL gydymą vidurkis (\pm SN)	Po hrAAL gydymo vidurkis (\pm SN)	P reikšmė
Sistolinis AKS (mmHg)	52,7 (6,1)	59 (8,13)	0,0022
Diastolinis AKS (mmHg)	24,7 (5,96)	32 (6,2)	0,0004
Vidutinis AKS (mmHg)	32,8 (5,97)	40 (6,31)	<0,0001
Diurezė ml/kg/val.	3,46 (0,89)	3,89 (1,11)	0,1108
Laktatai mmol/l	2,29 (0,80)	1,85 (0,50)	0,0267

4.6. hrAAL gydymo ibuprofenu ir paracetamoliu grupių palyginimas

hrAAL gydymui buvo skirti medikamentai. Aštuoniems neišnešiotiems naujagimiams skirta ibuprofeno, trylikai – paracetamolio 3 dienų gydymo kursai. Palyginus kliniines charakteristikas tarp šių grupių, statistiškai reikšmingų skirtumų nerasta (10 lentelė).

10 lentelė. Klinikinės charakteristikos ibuprofeno ir paracetamolio grupių

	Ibuprofenas _{SEP} (N = 8)	Paracetamolis _{SEP} (N = 13)	P reikšmė
Amžius matavimo metu (dienos), vidurkis (\pm SN)	7,88 (2,031)	8,38 (3,176)	0,970
Gestacinis amžius (savaitės), vidurkis (\pm SN)	25,6 (1,92)	25,69 (2,136)	0,943
Gimimo svoris (g), vidurkis (\pm SN)	791,25 (272,000)	822,69 (191,383)	0,759

Vyriškoji lytis (%)	4 (50,0)	5 (38,5)	0,673
Apgar balai po 1 min.	6,13 (2,475)	5,69 (1,974)	0,663
Apgar balai po 5 min.	7,63 (1,408)	7,15 (1,214)	0,353
Trombocitai ($\times 10^9/l$), vidurkis ($\pm SN$)	302,00 (212,137)	255,50 (105,202)	0,579
Hemoglobinas (g/l)	141,50 (30,956)	127,31 (22,500)	0,238
Hematokritas (%)	41,55 (8,086)	37,45 (6,412)	0,213
Sistolinis AKS prieš gydymą (mmHg)	54,00 (6,824)	51,92 (5,751)	0,463
Sistolinis AKS po gydymo (mmHg)	57,71 (5,619)	59,62 (9,350)	0,631
	1	-	
Diastolinis AKS prieš gydymą (mmHg)	25,00 (6,284)	24,54 (5,571)	0,827
Diastolinis AKS po gydymo (mmHg)	29,86 (4,525)	33,08 (6,837)	0,280
	1	-	
Vidutinis AKS prieš gydymą (mmHg)	34,00 (5,732)	32,00 (6,218)	0,470
Vidutinis AKS po gydymo (mmHg)	38,57 (3,910)	40,77 (7,316)	0,472
	1	-	
FiO ₂	0,28 (0,036)	0,35 (0,101)	0,147
Diurezė (ml/kg/val.) prieš gydymą	3,76 (0,986)	3,27 (0,808)	0,226
Diurezė (ml/kg/val.) po gydymo	3,91 (1,095)	3,88 (1,157)	0,945
	1	-	

Kardioechografiniai duomenys bei neurosonoskopijos metu vertinta RI ACA tarp ibuprofeno ir paracetamolio grupių prieš ir po gydymo nesiskyrė (11 ir 12 lentelės).

11 lentelė. Kardioechografiniai duomenys ibuprofeno ir paracetamolio grupėse

	Ibuprofenas ^{f(L)} _{SSEP} (N = 8)	Paracetamolis ^{f(L)} _{SSEP} (N = 13)	P reikšmė
AAL skersmuo prieš gydymą (cm)	0,25 (0,040)	0,25 (0,042)	0,584
AAL skersmuo po gydymo (cm)	0,21 (0,053)	0,13 (0,102)	0,054
Kp/Ao santykis prieš gydymą	1,76 (0,164)	1,65 (0,196)	0,202
Kp/Ao santykis po gydymo	1,51 (0,321)	1,36 (0,170)	0,169

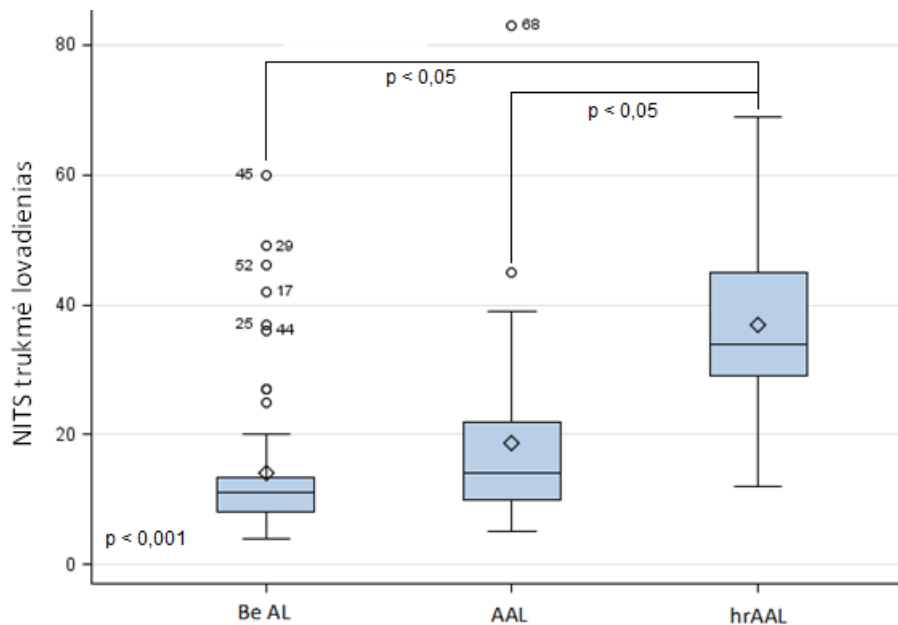
12 lentelė. RI ACA duomenys ibuprofeno ir paracetamolio grupėse

	Ibuprofenas ^{f(L)} _{SSEP} (N = 8)	Paracetamolis ^{f(L)} _{SSEP} (N = 13)	P reikšmė
RI ACA prieš gydymą	0,82 (0,176)	0,87 (0,119)	0,245
RI ACA po gydymo	0,78 (0,100)	0,73 (0,059)	0,164

4.7. Rezultatų vertinimas 36-ą gestacijos savaitę tarp be AL, AAL ir hrAAL grupių

Atliekamo tyrimo laikotarpiu mirė 8 neišnešioti naujagimiai, iš jų 4 priklausė hrAAL grupei ir po 2 naujagimius iš be AL ir AAL grupių. Vienas miręs grupės be AL naujagimis buvo >36 GS. Atokūs rezultatai vertinti 34–36-ą GS: be AL grupės 56, AAL grupės 39 ir hrAAL grupės 17 pacientų. Mirties priežastis buvo naujagimių vėlyvas sepsis, 1 naujagimis mirė nuo hipoksinio smegenų pažeidimo.

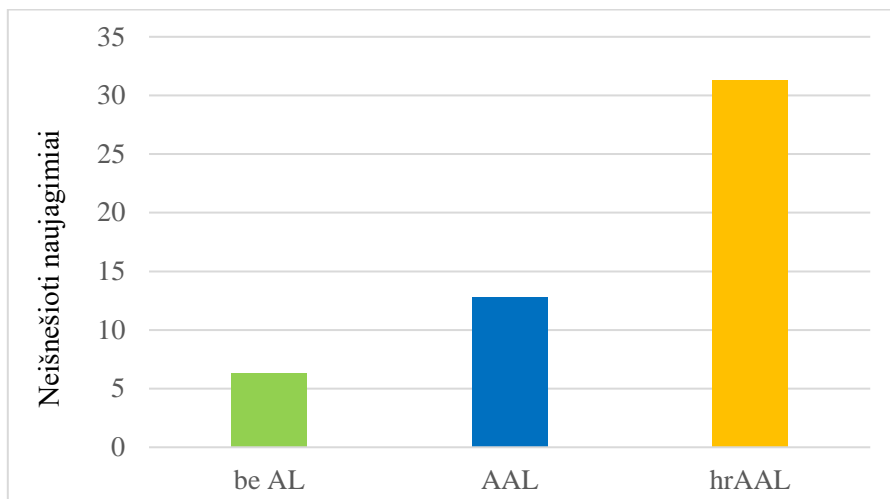
Suskaičiavus gulėjimo NITS trukmę lovadieniais, be AL grupės ji buvo 14,031 ($\pm 11,358$), AAL – 18,585 ($\pm 14,505$) ir hrAAL – 36,905 ($\pm 15,655$). Statistiškai reikšmingai gydymo NITS trukmė skyrėsi grupių be AL ir hrAAL bei AAL ir hrAAL ($p < 0,001$) (37 paveikslas).



37 paveikslas. Gydymo NITS trukmės (lovadieniai) pasiskirstymas tarp grupių

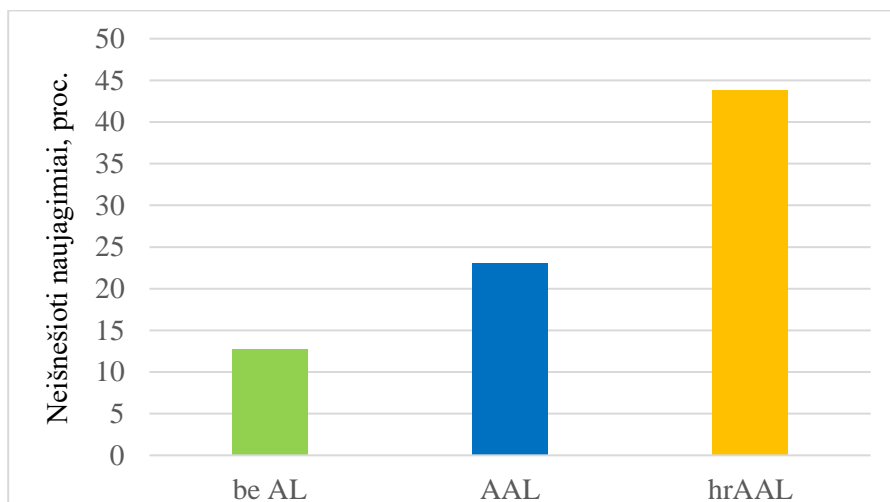
Nekrozinis IIA–IIIB stadijos pagal Bell klasifikaciją enterokolitas buvo diagnozuotas vienam neišnešiotam naujagimiui, kuris priklausė AAL grupei, ir vienam neišnešiotam naujagimiui iš hrAAL grupės.

Neišnešiotų naujagimių III stadijos retinopatija chirurginiu būdu gydyta daugiau kaip trečdaliui hrAAL grupės naujagimių ir tik 6,3 proc. be AL grupės ir 12,8 proc. AAL grupės neišnešiotų naujagimių. Rasti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių ($p = 0,022$) (38 paveikslas).



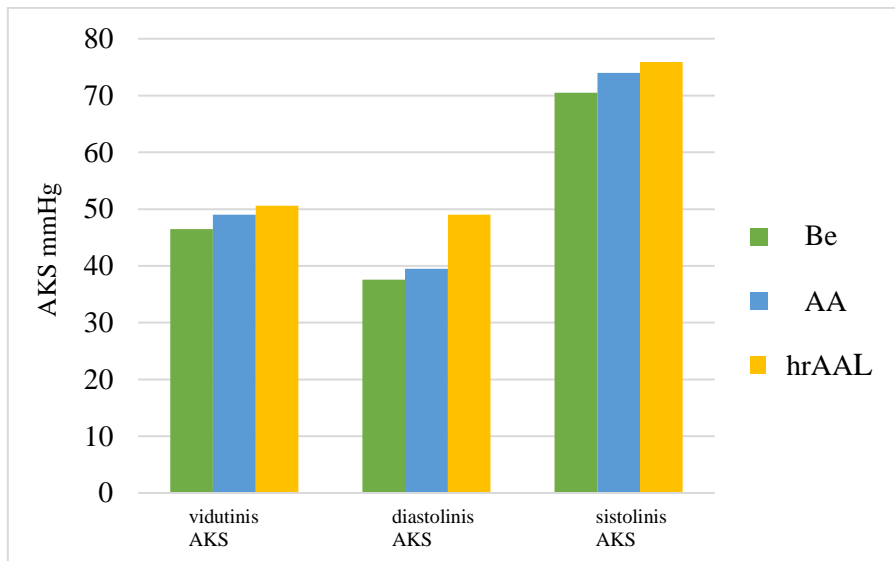
38 paveikslas. Neišnešiotų naujagimių retinopatijos (III stadijos) dažnio palyginimas tarp grupių

Įvertinus neišnešiotų naujagimių papildomo deguonies poreikį 36-ą GS kaip lėtinės plaučių ligos simptomą, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių. 43,77 proc. hrAAL grupės pacientų turėjo papildomą deguonies poreikį būdami 36-ią GS. Mažiausiai neišnešiotų naujagimių, turinčių papildomo deguonies poreikį, buvo grupėje be AL – 12,7 proc., o AAL grupėje – 23,1 proc. ($p = 0,020$) (39 paveikslas).

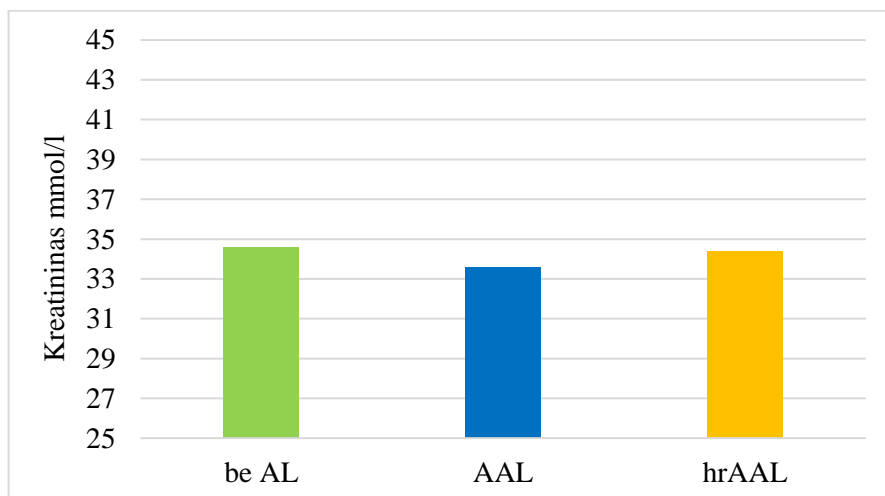


39 paveikslas. Papildomo deguonies poreikio palyginimas tarp grupių 36-ą gestacijos savaitę

Vertindami diastolinį AKS ($p=0,389$) ir vidutinį AKS, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatėme ($p=0,187$) (40 paveikslas). Taip pat neradome skirtumų vertindami kreatinino kiekį kraujyje ($p=0,877$) (41 paveikslas).

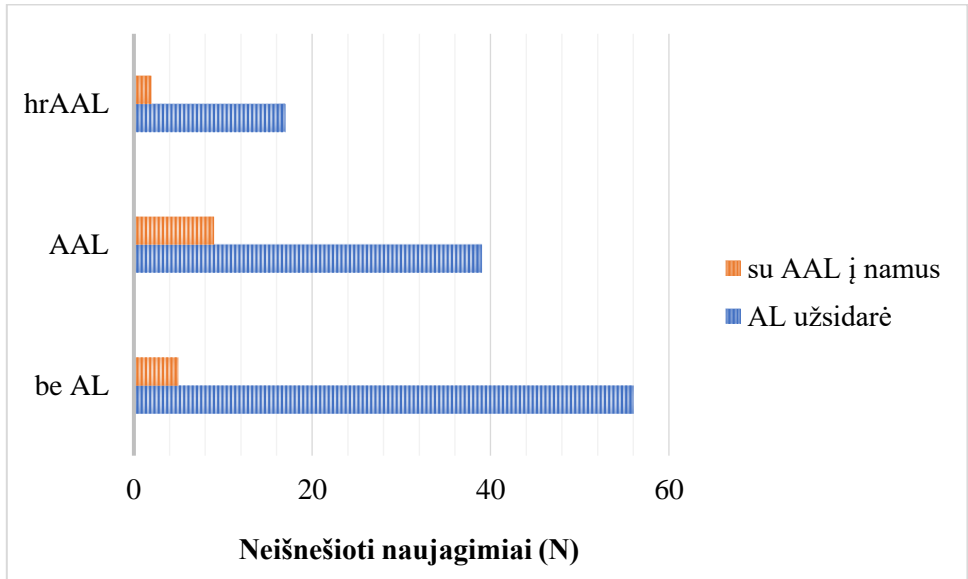


40 paveikslas. Arterinio kraujo spaudimo (sistolinio, diastolinio, vidutinio) palyginimas tarp grupių 36-ą gestacijos savaitę



41 paveikslas. Kreatinino kiekio kraujyje palyginimas tarp grupių 36-ą gestacijos savaitę

Šešiolika neišnešiotų naujagimių, turinčių funkcionuojantį atvirą arterinį lataką, buvo išrašyti į namus. Iš 55 naujagimių, kuriems matavimo metu srovės pro AL nerasta, 5 naujagimiams AL vėliau atsivėrė ir jie buvo išrašyti į namus, tačiau AAL buvo hemodinamiškai nereikšmingas. Iš 39 AAL grupės neišnešiotų naujagimių devyniems AL neužsidarė. Iš septyniolikos hrAAL grupės naujagimių dviem AL taip pat liko neužsidaręs ($P = 0,111$) (42 paveikslas).



42 paveikslas. AAL būklės palyginimas tarp grupių neišnešiotus naujagimius išrašant į namus

REZULTATŲ APTARIMAS

Šiuo tyrimu įvertinome <32 gestacijos savaitių <1500 g gimimo svorio, vyresnių nei 72 gyvenimo valandos, turinčių AAL neišnešiotų naujagimių smegenų ir inkstų srities regioninės oksigenacijos pokyčius, kurie registruoti artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopu. Į tyrimą buvo įtraukti NN, kuriems AL nėra, kurie turi AAL bei tie, kurie turi hrAAL ir buvo gydyti medikamentaisis.

AAL po gimimo gali išlikti neužsidaręs nuo 20 proc. iki 50 proc. neišnešiotų naujagimių, kurie gimė <32 GS, ir apie 60 proc. – kurie gimė <29 GS (65).

Tyrimas parodė, kad smegenų oksigenacija yra reikšmingai mažesnė tų vyresnių nei 72 gyvenimo valandos neišnešiotų naujagimių (<32 gestacijos savaitės), kurie turi hemodinamiškai reikšmingus AAL kardioechografinius požymius, tai yra AAL skersmuo >0,2 cm, KP/Ao santykis >1,4, nei tų, kurie neturi AL ar turi AAL, bet be hemodinaminio reikšmingumo. Neišnešiotų naujagimių, turinčių hemodinamiškai nereikšmingą AAL, smegenų oksigenacija nesiskyrė nuo naujagimių, neturinčių AL. Regioninė oksigenacija atspindi naudojamo deguonies kiekį audiniuose. Mūsų tyrimo duomenimis, hrAAL grupėje smegenų rSpO₂ yra daug mažesnė nei grupėje be AL, ir tą patį patvirtina Chock ir kt. tyrimas, kuris taip pat parodė, kad smegenų regioninė oksigenacija hrAAL grupėje (68 ± 2 proc.) buvo mažesnė nei nereikšmingo AAL arba be AAL grupėse (73 ± 3 proc.), nors statistinis reikšmingumas nepasiektas (P = 0,24) (5). Kitų autorių tyrimų rezultatai priešingi: tarp grupių su AAL, hrAAL ir be AAL smegenų regioninės oksigenacijos skirtumo nenustatyta. Vienas iš šių tyrimų, atliktas Van der Laan ir kt., nenustatė smegenų oksigenacijos ir kraujotakos skirtumo tarp neišnešiotų naujagimių, turinčių hrAAL ir neturinčių hrAAL, praėjus 77 valandoms po gimimo (6). Šią išvadą galėtų paaiškinti tai, kad hrAAL grupės pacientų SpO₂ buvo mažesnė, nors jie gavo didesnę procentą papildomo deguonies ir jiems buvo taikyta invazinė kvėpuojamoji terapija. Tačiau mūsų tiriamosiose grupėse smegenų FTOE reikšmingai nesiskyrė, ir tai atitinka pirmiau minėtų tyrimų rezultatus. Teoriškai esant mažesnei smegenų rSpO₂ smegenų FTOE turėtų būti didesnė, o tai, remiantis paskelbtais tyrimais, rodo sutrikusią smegenų perfuziją (157-159). Jei smegenų autoreguliacija nepažeista, tai užtikrinama stabili kraujotaka, nepaisant kraujospūdžio svyravimų. Ankstesni tyrimai parodė, kad neišnešiotų naujagimių autoreguliacijos sutrikimai yra gana dažni (160). Neišnešioti naujagimiai, kuriems reikėjo dopamino, į mūsų atliktą tyrimą nebuvo įtraukti, nes yra

nustatyta, kad dopaminas blogina smegenų autoreguliaciją (161). Taip pat nustatyta, kad didelio skersmens AAL neigiamai veikia neišnešiotų naujagimių smegenų kraujotaką, dėl to gali sumažėti regioninis smegenų aprūpinimas deguonimi (162). Mūsų tyrime hrAAL grupę sudarė mažiausi ir sunkiausios būklės naujagimiai, kurių daugumai reikėjo dirbtinės plaučių ventiliacijos. Ankstesni tyrimai rodo, kad kvėpavimo sutrikimo sindromas neigiamai paveikia naujagimių smegenų autoreguliaciją, o tai galėtų paaiškinti, kodėl mūsų pacientams nėra koreliacijos tarp smegenų rSpO₂ ir FTOE (163). Tačiau Schwarz ir kt. (124) nustatė didesnę smegenų FTOE be mažesnio rSpO₂, o Arman ir kt. (164) ir Poon & Tagamolila (122) – daug mažesnę smegenų rSpO₂ ir didesnę smegenų FTOE neišnešiotiems naujagimiams, turintiems hrAAL, prieš medikamentinį ir (ar) chirurginį AAL uždarymą.

Mūsų tyrimas taip pat parodė, kad naujagimių, turinčių AAL ir hrAAL, inkstų oksigenacija yra daug mažesnė ir FTOE didesnė nei naujagimių be AAL. Šie mūsų tyrimo duomenys atitinka Chock ir kt. tyrėjų duomenis, kad inkstų regioninė oksigenacija, mažesnė nei 66 proc., buvo susijusi su hrAAL (5). Manoma, kad AAL, nepaisant AL dydžio ir hemodinaminės reikšmės, turi neigiamą poveikį inkstų kraujotakai. Tyrimas, atliktas van der Laan ir kt. parodė, kad AAL, nepaisant, ar jis yra hemodinamiškai reikšmingas, neturi įtakos regioninei smegenų ir inkstų oksigenacijai, tačiau registruota geresnė inkstų oksigenacija ir mažesnė inkstų FTOE naujagimiams, neturintiems AL, o tai atitinka mūsų rezultatus (6). Petrova ir kt. atliko tyrimą, kuris neparodė inkstų regioninės oksigenacijos ar inkstų FTOE skirtumų tarp vidutinio ir didelio skersmens AAL (84). Šie radiniai atspindi arterinio latako „apvogimo“ reiškinį, dėl kurio labai sumažėja kraujotaka distaliau AAL, įskaitant ir inkstus. Priešingai, išsaugota smegenų autoreguliacija greičiausiai paaiškina didesnę jautrumą inkstų rSpO₂ ir FTOE, palyginti su hrAAL turinčių neišnešiotų naujagimių smegenų matavimais (5). Nepaisant poveikio inkstų rSpO₂ ir FTOE, šlapimo išsiskyrimas visose trijose grupėse tilpo į normos ribas. Neradome jokio ryšio tarp ACA RI ir smegenų rSpO₂, tačiau Arman ir kt. nustatė, kad smegenų kraujotaka, matuojama dopleriu, ir AIRSS matavimai reikšmingai koreliavo (164).

Gautų skirtingų išvadų priežastys yra kelios. Kai kuriuose tyrimuose buvo vertinamas tik latako dydis ir nebuvo įvertinta galima širdies tūrio perkrova (84, 165). Be to, tarp įvairių tyrimų buvo reikšmingų stebėsenos AIRSS metodu laiko skirtumų – dažniausiai šių stebimųjų matavimų trukmė buvo iki 1 val. ir tik Chock ir kt., Arman ir kt. bei Poon & Tagamolila atliko AIRSS stebėseną 24 valandas ar ilgiau. Be to, kai kuriuose tyrimuose

naujagimiai, gaunantys vazopresorių, buvo dažniau įtraukti į hsPDA grupes nei kontrolinės grupės tiriamieji, o tai galėjo turėti įtakos smegenų oksigenacijai (165, 166). Skyrėsi ir pacientų įtraukimo į tyrimą laikas, dauguma AIRSS stebėjimų buvo atliekami per pirmas 72 valandas po gimimo, o šis laikotarpis gali būti laikomas pereinamuoju (6, 84). Galiausiai, kaip ir būdinga naujagimių klinikams tyrimams, daugumoje tyrimų dalyvavo santykinai nedidelės tiriamųjų imtys, o tai galėjo sumažinti galimybę gauti reikšmingus skirtumus.

Vertinti kiti laboratoriniai rodikliai tarp hrAAL, AAL ar be AL grupių taip pat nesiskyrė. Laktatų kiekis grupėse buvo panašus. Jo padidėjimui turi įtakos daug veiksnių: sepsis, šokas, traukuliai, medikamentai ar medžiagų apykaitos sutrikimai. Ankstesni tyrimai parodė, kad laktatų kiekis yra prastas AAL hemodinaminio reikšmingumo vertinimo rodiklis. Taip gali būti dėl to, kad esant hrAAL periferinių audinių perfuzija nepakankamai pablogėja, kad padidėtų anaerobinis metabolizmas (167).

Trombocitų skaičius mūsų tiriamųjų grupėse nesiskyrė, nors kai kurie tyrimai rodo ryšį tarp AAL ir trombocitopenijos. Atnaujinta metaanalizė parodė stiprų ryšį tarp trombocitopenijos ir AAL/hrAAL, tačiau mažas trombocitų skaičius gali būti epifenomenas, susijęs su neišnešiotų naujagimių nebrandumu ir klinikiu stabilumu, o ne kaip AAL patogenezės veiksnys (168). Mitra ir kt. tyrimas parodė, kad mažas trombocitų skaičius buvo susijęs su didesne AAL gydymo ibuprofenu ar indometacinu nesėkmės tikimybe (169).

Smegenų ir inkstų oksigenacijų santykis leidžia palyginti inkstų oksigenaciją su smegenų. Inkstų oksigenacija yra jautresnė širdies tūrio pokyčiams nei smegenų oksigenacija. Mūsų tyrime pastebėtas CROR reikšmingas pokytis AAL ir hrAAL grupių naujagimiams, kai šis santykis mažėjo, atspindėdamas AL poveikį inkstų oksigenacijai labiau nei smegenų. Van der Laan tyrime gauti rezultatai nerodo CROR pokyčių tarp be AL, AAL ir hrAAL grupių, nes, kaip jau ir minėta, nerasta smegenų ir inkstų oksigenacijos pokyčių atliekant stebėseną AIRSS metodu (6). Darome prielaidą, kad svarbu stebėti kelias sritis, kad būtų galima kuo anksčiau aptikti hemodinamiškai reikšmingus pokyčius, kuriuos kelia AAL.

Šiame tyrime 21 neišnešiotas naujagimis, kuriam buvo nustatytas hrAAL, buvo gydytas paracetamoliu arba ibuprofenu siekiant, kad užsidarytų AAL. Nors daugumai pacientų buvo pasiektas teigiamas gydymo efektas, tačiau visiškai arterinis latakas užsidarė tik 4 pacientams. Klausimai, kada pradėti gydymą, kokie medikamentai yra tinkamiausi ir kokia pradinė dozė, vis dar kelia prieštaravimų (52, 67, 170). Tyrimai parodė, kad gydymas

hrAAL pirmą gyvenimo savaitę yra susijęs su didesniu sėkmingo latako uždarymo dažniu, palyginti su vėlesniu gydymu (81, 171). Vyresnio amžiaus neišnešiotiems naujagimiams hrAAL gydymas ibuprofenu pagal standartinę 10–5–5 mg dozavimo schemą yra mažiau sėkmingas (172). Taip pat žinoma, kad dviguba ibuprofeno dozė AAL uždaro dažniau nei įprasta dozė, nepadidindama šalutinio poveikio rizikos (172, 173). Kelios sisteminės apžvalgos ir metaanalizės parodė, kad ibuprofeno skyrimas per os yra susijęs su didesne AAL užsidarymo sėkme nei šį vaistą leidžiant į veną (129, 174). Vis dėlto neseniai atlikta sisteminė apžvalga ir metaanalizė parodė, kad 38 proc. neišnešiotų naujagimių AAL uždaro be jokio gydymo (129). Kai kurie autoriai nurodo, kad neišnešiotiems naujagimiams, vyresniems nei 28 GS ir gimimo svorio >1000 g, AAL savaime uždaro dažniau (iki 78–98 proc.) (175, 176). Todėl rekomenduojama atidėti medikamentinį gydymą po 7–10 gyvenimo dienų, o tiems neišnešiotiems naujagimiams, kuriems yra hrAAL, net siūlomas konservatyvus stebėjimas (neskiriant jokio gydymo) dažniau nei profilaktinis AAL gydymas (177).

Mūsų tiriamiesiems skirti ibuprofenas ir paracetamolis be reikšmingų skirtumų sumažino AL skersmenį bei Kp/Ao santykį. Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės taip pat parodė panašų paracetamolio ir ibuprofeno poveikį uždarant AAL (129, 137, 178-184). Kita vertus, paracetamolis mūsų kasdienėje praktikoje vartojamas dažniau dėl mažesnio šalutinio poveikio (mažiau inkstų nepakankamumo ir kraujavimo iš virškinimo trakto atveju, taip pat mažesnio bilirubino ir kreatinino kiekio serume) (137, 178) ir mažesnės kainos, palyginti su intraveniniu ibuprofenu. Mūsų tiriamiesiems hrAAL medikamentinis gydymas buvo pradėtas vėlesniu laikotarpiu (vidutinė gyvenimo diena gydymo pradžioje buvo 8,2), skyrėme standartinę intraveninio ibuprofeno ir paracetamolio dozę, todėl galime spėti, kad visi šie veiksniai galėjo prisidėti prie mažo skaičiaus AAL visiško užsidarymo atveju mūsų pacientams.

Nors AAL visiškai užsidarė mažam skaičiui pacientų, daugumos jų AL skersmuo ir Kp/Ao santykis labai sumažėjo po medikamentinio gydymo. Yra žinoma, kad vėlyvas medikamentinis hemodinamiškai reikšmingo atviro latako gydymas yra mažiau efektyvus nei ankstyvas (tikslinis ar profilaktinis), tačiau ir tai sumažina AL skersmenį ir chirurginio AAL perrišimo poreikį (185). El-Khuffash ir kt. nustatė, kad vėlyvas paracetamolio skyrimas į veną buvo susijęs su tik 25 proc. sėkmingo latako uždarymo atveju, tačiau tai žymiai sumažino chirurginio AAL gydymo poreikį (186).

RI matavimas smegenų arterijose, ypač ACA, yra vienas dažniausiai naudojamų ir paprasčiausių tiek neišnešiotų, tiek išnešiotų naujagimių

smegenų kraujotakos įvertinimo metodų. Manoma, kad AAL yra įprasta padidėjusio RI priežastis neišnešiotiems naujagimiams (104, 106). Kaip ir mūsų tyrimas, Pees ir kt. nustatė, kad po hrAAL gydymo ibuprofenu neišnešiotiems naujagimiams reikšmingai sumažėjo RI ACA (187).

Kitas mūsų tyrimo rezultatas buvo reikšmingas sistolinio, diastolinio ir vidutinio kraujospūdžio padidėjimas po medikamentinio hrAAL gydymo. Pasak Rios ir kt., hrAAL gali būti siejamas su kraujotakos nepakankamumu, o medikamentinis gydymas gali normalizuoti neišnešiotų naujagimių kraujotaką ir kraujospūdį (188). Tai patvirtino ir kiti autoriai, tyrę medikamentinio gydymo poveikį neišnešiotų naujagimių kraujospūdžiui esant AAL (189, 190).

HrAAL sukelia gyvybiškai svarbių organų – smegenų ir inkstų – oksigenacijos ir kraujotakos pokyčius [33, 34]. Šiame tyrime darėme prielaidą, kad jei gydymas vaistais sumažintų hrAAL sukeltus hemodinaminius pokyčius, jis taip pat labai pagerintų regioninę smegenų ir inkstų kraujotaką ir aprūpinimą deguonimi. Kita vertus, hrAAL gydymo sėkmei įvertinti galėtų būti naudojami regioninės smegenų ir inkstų oksigenacijos, matuojamos AIRSS metodu, pagerėjimai. Mūsų tyrimas parodė reikšmingą inkstų SpO₂ pagerėjimą ir tendenciją gerėti inkstų FTOE po 24–48 valandų nuo gydymo pradžios, nors vėliau statistinis reikšmingumas išnyko. Tačiau gydymas neturėjo įtakos smegenų oksigenacijai, nors po gydymo buvo statistiškai reikšmingas RI ACA sumažėjimas, atspindintis geresnę smegenų kraujotaką.

Esant hrAAL, inkstų oksigenacija ir kraujotaka blogėja anksčiau ir greičiau nei smegenų oksigenacija (5), todėl tikėtina, kad su gydymu susijęs AAL užsidarymas arba AL skersmens sumažėjimas pirmiausia pagerins inkstų kraujotaką ir aprūpinimą deguonimi. Buvo nustatyta, kad kraujo tėkmė naujagimiams, turintiems AAL, viršutinėje kūno dalyje išlieka normali, todėl tai patvirtintų teiginį, kad uždarius AAL smegenų kraujotaka gali ir nepagerėti (191). Smegenų rSpO₂ pirmiausia paveikiama sisteminės kraujotakos prieš AL, o inkstų oksigenaciją veikia diastolinis „apvogimas“ už AL (192).

Yra tyrimų, kurie parodė padidėjusią smegenų SpO₂ ir sumažėjusią FTOE po sėkmingo AAL uždarymo (122, 164). Kituose tyrimuose nustatytas tik FTOE padidėjimas be jokio poveikio regioninei oksigenacijai (124). Poon ir kt. neseniai aprašė reikšmingą smegenų SpO₂ ir FTOE pagerėjimą po AAL uždarymo, tačiau, priešingai nei mūsų tyrime, jie nerado reikšmingų inkstų rSpO₂ pokyčių uždarius AAL. Jie taip pat nepastebėjo koreliacijos tarp smegenų rSpO₂ ir inkstų rSpO₂ bei AAL skersmens (122). Dani ir kt. nerado

smegenų oksigenacijos pakitimų po hrAAL gydymo paracetamoliu ir ibuprofenu (193).

Šiuos rezultatų skirtumus gali lemti daugybė veiksnių, pavyzdžiui, įvairus neišnešiotų naujagimių, įtrauktų į tyrimus, amžius ir svoris, skirtingas AAL skersmuo prieš gydymą, skirtingas gydymo pradžios laikas, skirtingi medikamentai ir vartojamos dozės ir kt. Pacientų, įtrauktų į mūsų tyrimą, hrAAL visiškai neužsidarė, o tik susiaurėjo ir dėl to gydymas galėjo nepaveikti smegenų SpO₂ ir smegenų FTOE. Galima daryti prielaidą, kad jei AAL daugumai mūsų pacientų būtų visiškai uždarytas, medicininio gydymo poveikis smegenų deguonies tiekimui ir kraujotakai būtų akivaizdesnis. Kita vertus, net AAL susiaurėjimas, susijęs su medikamentiniu hrAAL gydymu, turėjo įtakos inkstų deguonies tiekimui ir kraujotakai, ką nustatėme AIRSS matavimais inkstų srityje. Mūsų rezultatai rodo, kad inkstų rSpO₂, bet ne smegenų rSpO₂, atliekant nuolatinius matavimus AIRSS metodu, gali padėti mums numatyti neišnešiotų naujagimių hrAAL gydymo veiksmingumą.

Smegenų oksigenacijos ir kraujotakos pokyčių nebuvimas po medikamentinio hrAAL gydymo gali būti tiesiogiai susijęs su nevisišku AL užsidarymu. Palyginti mažas tiriamosios populiacijos imties dydis neleido nustatyti aiškesnių sąsajų tarp AAL užsidarymo ar susiaurėjimo po gydymo bei smegenų ir inkstų oksigenacijos.

Gydymo NITS trukmė dienomis buvo reikšmingai ilgesnė hrAAL grupės neišnešiotų naujagimių – net 36,905 (±15,655), palyginti su grupės be AL ir AAL grupės NN – atitinkamai 14,031 (±11,358) ir 18,585 (±14,505). Tai galėtų būti siejama su kvėpuojamosios terapijos poreikiu esant hrAAL ir mažesnio gestacinio amžiaus NN (90).

Tyrime NEK buvo diagnozuotas tik vienam AAL grupės NN ir vienam hrAAL grupės. Tai atitinka Terrin ir kt. tyrimo duomenis, kur NEK nebuvo siejamas su AAL (90). Ankstesni tyrimai, kurie dažnai buvo retrospektyvūs, NEK sieja su išliekančiu AAL ir jo poveikiu (194). Borrás-Novell nustatė, kad NEK dažnio sumažėjimas siejamas su NN enteriniam maitinimui skiriamu donoriniu motinos pienu vietoje adaptuoto mišinio, o ne su AAL ir jo gydymu (195). Visi mūsų tyrimo dalyviai buvo maitinami motinos pienu arba donoriniu motinos pienu.

NN, gimę prieš laiką, kol dar nesibaigęs inkstų vystymasis, turi ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo riziką (85). Nors sistolinis AKS hrAAL grupės NN buvo reikšmingai aukštesnis 36-ą GS, tačiau kaip ir diastolinis bei vidutinis AKS pateko į normos ribas. Be to, ir kreatinino kiekis 36-ą GS nesiskyrė – visų tiriamųjų grupių pateko į normos ribas. Mūsų duomenys, kaip ir Velazquez ir kt. atlikto tyrimo, nerodo skirtumų tarp hrAAL ir be AAL

grupių (85). Nustatyta, kad AAL yra susijęs su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu. Taip pat iš atliktų tyrimų žinoma, kad veiksmingas AAL gydymas nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo sumažino sunkaus, bet ne lengvo ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo riziką. Šis skirtingas poveikis atspindi pusiausvyrą tarp AAL uždarymo naudos inkstams ir medikamentų toksiškumo rizikos (86). Išrašant į namus naujagimius, kurių ŪIFN epizodai buvo gydomi konservatyviomis priemonėmis, daugumos šių naujagimių kreatinino kiekis buvo normalus (196).

III stadijos NNR, kai tinklainės avaskulinei zonai suardyti reikėjo krioterapijos ar lazerio fotokoaguliacijos, hrAAL grupėje buvo reikšmingai dažnesnė. Tai patvirtina hipotezę, kad hrAAL neišnešiotiems naujagimiams gali padidinti NNR riziką dėl hemodinamikos nestabilumo, o tai savo ruožtu gali turėti įtakos nebrandžios tinklainės kraujagyslių vystymuisi (197). Be to, yra žinoma, kad deguonis reguliuoja tinklainės angiogenezės reguliatorių gamybą, todėl papildomo deguonies terapija gali būti atsakinga už tinklainės pažeidimą, susijusį su NNR patogeneze (198).

Istoriškai, remiantis retrospektyviaisiais tyrimais, AAL buvo siejamas su lėtine plaučių liga, kai medikamentinis ar chirurginis AL uždarymas laikomas standartiniu gydymu. Daugiau kaip 40 proc. mūsų tyrimo hrAAL grupės naujagimių reikėjo papildomo deguonies 36-ą GS. Viename tyrime buvo pastebėtas ryšys tarp hrAAL ir LPL, įskaitant GS ir gimimo svorį (90). Tačiau randomizuoti klinikiniai tyrimai, išnagrinėję AAL ir LPL sąsajas, nerado ryšio tarp šių dviejų veiksnių (199). Be to, žinoma, kad ilgalaikė dirbtinė plaučių ventiliacija taip pat gali būti sąlyga, kuri padidina LPL riziką naujagimiams, paveiktiems hrAAL. Kaip aprašė Willis ir kt., ilgalaikė mechaninė ventiliacija neišnešiotiems naujagimiams gali lemti alveolių pokyčius, dėl kurių padidėja tikimybė susirgti LPL (91). LPL yra daugiaveiksni. Epidemiologiniai tyrimai rodo stiprų ryšį tarp AAL buvimo ir LPL išsivystymo, tačiau priežastinis ryšys dar turi būti įrodytas, o medikamentinio ar chirurginio AAL gydymo tyrimai tokios sąsajos su LPL išsivystymu neįrodė. Gali būti, kad AAL gydymas yra naudingas tik tam tikriems atrinktiems pacientams, kurie yra ypač neišnešioti, pirmąją savaitę po gimimo turintys hrAAL ir jiems atliekama dirbtinė plaučių ventiliacija. Tačiau ir esami gydymo būdai gali savarankiškai padidinti LPL riziką šioje didelės rizikos neišnešiotų naujagimių grupėje. Būsimi tyrimai galėtų padėti išsiaiškinti šį priežastinį ryšį standartizuojant gydymo būdus ir atsižvelgiant į naujų gydymo būdų vaidmenį (91).

Aprašytas ryšys tarp hrAAL ir ISK ankstesniuose retrospektyviuosiuose tyrimuose. Tačiau taip pat žinoma, kad apie 50 proc.

visų ISK atsiranda per pirmąją gyvenimo dieną, kai AAL paprastai nėra hemodinamiškai reikšmingas. Mūsų tyrime didesnei daliai NN iš hrAAL grupės buvo diagnozuota III–IV laipsnio ISK. Taip pat šios grupės NN buvo ir mažesnio gestacijos amžiaus, ir mažesnio gimimo svorio, kas taip pat yra rizikos veiksniai ISK susidaryti. Terrin ir kt. analizė parodė, kad hrAAL yra ISK rizikos veiksnys, susijęs su GA ir gimimo svoriu. Reikia atlikti tolesnius tyrimus, siekiant nustatyti priežastinį ryšį tarp hemodinaminių AAL pasekmių ir sunkaus laipsnio ISK išsivystymo atsiradimo (90).

Semberova ir kt. nustatė, kad savaiminis AAL užsidarymas iki išvykstant iš ligoninės įvyko 56 proc. naujagimių, o iki 12 mėn. amžiaus – 93 proc. (55). Mes neturime duomenų, kuriems naujagimiams AAL užsidarė iki 12 mėn., tačiau tie 16 NN, kurie išvyko į namus turėdami AAL, sudaro 14,9 proc., taigi 85,71 proc. mūsų tyrime dalyvavusių NN AAL užsidarė iki išvykstant į namus. Mūsų rezultatai patvirtina duomenis, kad daugumai AAL užsidaro savaime (55, 200).

Nors šiuo metu nėra jokių galutinių rekomendacijų neišnešiotiems naujagimiams dėl AAL uždarymo laiko ar būtinumo, todėl būtina sukurti stebėjimo sistemą, skirtą didelės rizikos naujagimiams, kuriems išlieka nuosruvis pro AAL. Standartizuotas hemodinamikos reikšmės įvertinimas, neskaitant AAL skersmens įvertinimo ir (ar) subjektyvaus kairiosios širdies tūrio apkrovos įvertinimo, bet ir remiantis išsamiais kardioechografiniais matavimais, atspindinčiais plaučių ir sisteminės kraujotakos pokyčius, gali leisti diferencijuoti nuosruvius, be to, žinoma, kad hrAAL rečiau užsidaro savaime ir sukelia didesnę plaučių ligos riziką (201, 202).

Vėlyvas (vėliau nei 7 dienos po gimimo) hrAAL gydymas paracetamoliu arba ibuprofenu visiškai uždarė lataką tik nedidelei daliai neišnešiotų naujagimių, nepaisant statistiškai reikšmingo AL skersmens, Kp/Ao santykio ir RI ACA sumažėjimo. Nuolatiniai AIRSS matavimai gali padėti numatyti medikamentinio hrAAL gydymo veiksmingumą neišnešiotiems naujagimiams. Siekiant įsitikinti, kad inkstų ir smegenų oksigenacijos matavimą AIRSS metodu galima naudoti kaip patikimą priemonę hrAAL gydymo veiksmingumui įvertinti, reikalingi tolesni perspektyvieji tyrimai.

Mūsų atliktas tyrimas neišvengė ir trūkumų. Pirmiausia hrAAL grupės imtis buvo palyginti maža ir galėjo būti nepakankama. Tai neleido atskleisti aiškesnių sąsajų tarp AAL užsidarymo ar susiaurėjimo po gydymo, ir smegenų bei inkstų oksigenacijos. Nebuvo vertintas skiriamas fiziologinių skysčių kiekis, kuris gali turėti įtakos AAL persistavimui ir gydymo veiksmingumui.

Nepaisant to, mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad smegenų ir inkstų regioninės oksigenacijos matavimai AIRSS metodu gali suteikti papildomos informacijos vertinant hrAAL ir sprendžiant dėl gydymo. Tolesni perspektyvieji daugiacentriai tyrimai galėtų labiau paaiškinti AIRSS vaidmenį esant AAL.

IŠVADOS

1. Neišnešiotiems naujagimiams, gimusiems anksčiau nei 32-ą gestacijos savaitę ir mažesnio nei 1500 gramų gimimo svorio, kraujo nuosruvis net ir esant hemodinamiškai nereikšmingam AAL sutrikdo regioninę inkstų oksigenaciją ir kraujotaką, nors ir nepakeičia smegenų oksigenacijos, išmatuotos AIRSS metodu.
2. Neišnešiotiems naujagimiams, gimusiems anksčiau nei 32-ą gestacijos savaitę, mažesnio nei 1500 gramų gimimo svorio ir turintiems hemodinamiškai reikšmingą AAL, blogėja regioninė inkstų ir smegenų oksigenacija, išmatuota AIRSS metodu.
3. Neišnešiotiems naujagimiams, gimusiems anksčiau nei 32-ą gestacijos savaitę ir mažesnio nei 1500 gramų gimimo svorio, dėl medikamentinio hrAAL gydymo mažėjant kraujo nuosruviui pro AAL, gerėja inkstų oksigenacija, o smegenų oksigenacija nekinta matuojant AIRSS.
4. Neišnešiotiems naujagimiams, gimusiems anksčiau nei 32-ą gestacijos savaitę ir mažesnio nei 1500 gramų gimimo svorio, kuriems buvo nustatytas hemodinamiškai reikšmingas AAL, palyginti su tais, kurie atviro latako neturėjo arba turėjo hemodinamiškai nereikšmingą AAL, atokūs rezultatai 36-ą gestacijos savaitę buvo blogesni: jie ilgiau gydyti NITS, jiems dažniau diagnozuota neišnešiotų naujagimių retinopatijos III stadija bei papildomo deguonies poreikis.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Kaip neinvazinis regioninės oksigenacijos registravimo būdas AIRSS yra nesudėtingas, nereikalauja specialių įgūdžių, suteikia papildomos informacijos apie neišnešiotų naujagimių regioninę oksigenaciją ir kraujotaką.

Stebėseną AIRSS metodu gali padėti apsispręsti dėl AAL hemodinaminio reikšmingumo, gydymo būtinumo.

Neišnešiotiems naujagimiams, gaunantiems medikamentinį gydymą, AIRSS matavimai padeda vertinti taikomo gydymo efektyvumą, o kartu išvengti su AAL susijusių blogų atokių baigčių.

Rekomenduojame taikyti AIRSS naujagimių intensyviosios terapijos skyriuje gydomiems neišnešiotiems naujagimiams, kuriems nustatytas AAL arba yra didelė rizika atsiverti AL, taip pat šiuo metodu stebėti regioninę oksigenaciją neišnešiotiems naujagimiams, kuriems yra gydomas hrAAL.

DISERTACIJOS AUTORĖS PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI

Publikacijos

- Navikienė J., Liubšys A., Jankauskienė A. Artimo infraraudoniesiems spinduliams diapazono spektroskopija (Near-infrared spectroscopy in neonatal intensive care). Lietuvos akušerija ir ginekologija. Kaunas: Vitae litera, 2019, t. 22, Nr. 1, p. 52–59.
- Navikiene J, Virsilas E, Vankevičienė R, Liubšys A, Jankauskiene A. Brain and renal oxygenation measured by NIRS related to patent ductus arteriosus in preterm infants: a prospective observational study. BMC Pediatrics. 2021; 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-03036-w>
- Navikienė J, Liubšys A, Viršilas E, Žvirblis T, Jankauskienė A. Impact of Medical Treatment of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus on Cerebral and Renal Tissue Oxygenation Measured by Near-Infrared Spectroscopy in Very Low-Birth-Weight Infants. Medicina. 2022; 58(4): 475. <https://doi.org/10.3390/medicina580404>

Pranešimai

- Jūratė Navikienė, Arūnas Liubšys, Augustina Jankauskienė. „Evaluation of cerebral oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm infants with natural evolution of ductus arteriosus“. Tarptautinė konferencija „Evolutionary medicine: health and diseases in changing environment“, 2018 m. birželis, Vilnius.
- Jūratė Navikienė, Arūnas Liubšys, Augustina Jankauskienė. „Evaluation of the brain and renal oxygenation using near infrared spectroscopy in very low birth weight (VLBW) infants with patent ductus arteriosus“. Tarptautinis Europos neonatologijos asociacijų kongresas (3rdJENS) Maastrichte.
- „Cerebral oxygenation measurement using near-infrared spectroscopy (NIRS) in preterm infants with patent ductus arteriosus“. IV Baltijos šalių pediatrų kongresas, 2019 m. gegužė, Vilnius.
- Navikienė J. „Naujagimių atviras arterinis latakas – ar tikrai žinome, ką su juo daryti“. Lietuvos neonatologijos asociacijos konferencija, 2021 m. kovas, Vilnius.

PRIEDAI

1 priedas. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-17-940-446



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@er.vu.lt.

Daumenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.

Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705.

el. p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS

ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2017-09-12 Nr.158200-17-940-446

Tyrimo pavadinimas:


Labai mažos kūno masės (<1500 g) naujagimių, turinčių atvirą arterinį lataką, smegenų ir inkstų regioninės oksigenacijos ir kraujotakos įvertinimas artimos infraraudoniesiems spinduliams spektroskopijos (AIRS) metodu

Protokolo Nr.:	AIRS -2017
Versija:	1.0
Data:	2017-07-31
Informuoto asmens sutikimo forma:	1.0 2017-07-31
Pagrindinis tyrėjas:	Jūratė Navikienė
Įstaigos pavadinimas:	Vaikų ligoninė VŠĮ VUL SK filialas
Adresas:	Santariškių g. 7, 08661 Vilnius
Leidimas galioja iki:	2021-11

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2017/09), vykusio 2017 m. rugsėjo 12 d. sprendimu.

Pirmininkas




Saulius Vosylus

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Clyman RI. Mechanisms Regulating the Ductus Arteriosus. *Neonatology*. 2006;89(4):330-5.
2. de Boode WP, Kluckow M, McNamara PJ, Gupta S. Role of neonatologist-performed echocardiography in the assessment and management of patent ductus arteriosus physiology in the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(4):292-7.
3. Singh Y, Fraise A, Erdevė O, Atasay B. Echocardiographic Diagnosis and Hemodynamic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Infants. *Front Pediatr*. 2020;8:573627.
4. Singh Y. Echocardiographic Evaluation of Hemodynamics in Neonates and Children. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:201-.
5. Chock VY, Rose LA, Mante JV, Punn R. Near-infrared spectroscopy for detection of a significant patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2016;80(5):675-80.
6. van der Laan ME, Roofthoofť MT, Fries MW, Berger RM, Schat TE, van Zoonen AG, et al. A Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus Does Not Affect Cerebral or Renal Tissue Oxygenation in Preterm Infants. *Neonatology*. 2016;110(2):141-7.
7. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE, the Born Too Soon Preterm Birth Action G. Born Too Soon: Preterm birth matters. *Reproductive Health*. 2013;10(1):S1.
8. Lumley J. 1 The epidemiology of preterm birth. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 1993;7(3):477-98.
9. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):31-8.
10. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
11. institutas H. Gimimų medicininiai duomenys. 2020.
12. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12.

13. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
14. Philip AG. The evolution of neonatology. *Pediatr Res*. 2005;58(4):799-815.
15. Institute of Medicine Committee on Understanding Premature B, Assuring Healthy O. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Behrman RE, Butler AS, editors. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 2007, National Academy of Sciences.; 2007.
16. Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol*. 2016;43(3):395-407.
17. Murphy PJ. The fetal circulation. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2005;5(4):107-12.
18. Deshpande P, Baczynski M, McNamara PJ, Jain A. Patent ductus arteriosus: The physiology of transition. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(4):225-31.
19. Rudolph AM. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circulation research*. 1985;57(6):811-21.
20. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in the Era Before Nitric Oxide: Practice Variation and Outcomes. *Pediatrics (Evanston)*. 2000;105(1):14-20.
21. Popat H, Kluckow M. Noninvasive assessment of the early transitional circulation in healthy term infants. *Neonatology*. 2012;101(3):166-71.
22. Schubert U, Muller M, Norman M, Abdul-Khaliq H. Transition from fetal to neonatal life: changes in cardiac function assessed by speckle-tracking echocardiography. *Early Hum Dev*. 2013;89(10):803-8.
23. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(6):493-503.
24. Noori S, Wlodaver A, Gottipati V, McCoy M, Schultz D, Escobedo M. Transitional changes in cardiac and cerebral hemodynamics in term neonates at birth. *J Pediatr*. 2012;160(6):943-8.
25. Urlesberger B, Kratky E, Rehak T, Pocivalnik M, Avian A, Czihak J, et al. Regional Oxygen Saturation of the Brain during Birth Transition of Term Infants: Comparison between Elective Cesarean and Vaginal Deliveries. *The Journal of Pediatrics*. 2011;159(3):404-8.

26. McNeill S, Gatenby JC, McElroy S, Engelhardt B. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Perinatol.* 2011;31(1):51-7.
27. O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Crying and breathing by extremely preterm infants immediately after birth. *J Pediatr.* 2010;156(5):846-7.
28. Hooper SB, Siew ML, Kitchen MJ, te Pas AB. Establishing functional residual capacity in the non-breathing infant. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2013;18(6):336-43.
29. Barker PM, Gowen CW, Lawson EE, Knowles MR. Decreased sodium ion absorption across nasal epithelium of very premature infants with respiratory distress syndrome. *The Journal of Pediatrics.* 1997;130(3):373-7.
30. El-Khuffash A, McNamara PJ. Hemodynamic Assessment and Monitoring of Premature Infants. *Clin Perinatol.* 2017;44(2):377-93.
31. Wu TW, Azhibekov T, Seri I. Transitional Hemodynamics in Preterm Neonates: Clinical Relevance. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(1):7-18.
32. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2013;8(11):e77888.
33. Noori S, Seri I. Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(4):232-7.
34. Teitel DF, Iwamoto HS, Rudolph AM. Effects of birth-related events on central blood flow patterns. *Pediatr Res.* 1987;22(5):557-66.
35. Teitel DF. Circulatory adjustments to postnatal life. *Semin Perinatol.* 1988;12(2):96-103.
36. Choi EY, Li M, Choi CW, Park KH, Choi JY. A case of progressive ductal constriction in a fetus. *Korean Circ J.* 2013;43(11):774-81.
37. Raju TNK. From Galen to Gross and beyond: a brief history of the enigmatic patent ductus arteriosus. *Journal of Perinatology.* 2019;39(11):1442-8.
38. Matsui H, McCarthy K, Ho S. Morphology of the patent arterial duct: features relevant to treatment. *Images Paediatr Cardiol.* 2008;10(1):27-38.
39. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation.* 2006;114(17):1873-82.
40. Ovali F. Molecular and Mechanical Mechanisms Regulating Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants. *Front Pediatr.* 2020;8:516.

41. Smith GC. The pharmacology of the ductus arteriosus. *Pharmacol Rev.* 1998;50(1):35-58.
42. Krichenko A, Benson LN, Burrows P, Möes C, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *The American journal of cardiology.* 1989;63(12):877-80.
43. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol.* 2006;26 Suppl 1:S14-8; discussion S22-3.
44. Newby AC, Zaltsman AB. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *J Pathol.* 2000;190(3):300-9.
45. Yokoyama U, Minamisawa S, Ishikawa Y. Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *Journal of Smooth Muscle Research.* 2010;46(2):77-87.
46. Seidner SR, Chen YQ, Oprysko PR, Mauray F, Mary MT, Lin E, et al. Combined prostaglandin and nitric oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon. *Pediatric research.* 2001;50(3):365-73.
47. Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YQ, Cox W, Seidner SR, et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res.* 1999;45(1):19-29.
48. Levin M, McCurnin D, Seidner SR, Yoder B, Waleh N, Goldberg S, et al. Postnatal constriction, ATP depletion, and cell death in the mature and immature ductus arteriosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;290(2):R359-64.
49. Waleh N, Seidner S, McCurnin D, Giavedoni L, Hodara V, Goelz S, et al. Anatomic closure of the premature patent ductus arteriosus: The role of CD14+/CD163+ mononuclear cells and VEGF in neointimal mound formation. *Pediatr Res.* 2011;70(4):332-8.
50. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med.* 2010;16(1):75-82.
51. Clyman R, Chemtob S. Vessel remodeling in the newborn: platelets fill the gap. *Nat Med.* 2010;16(1):33-5.
52. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F498-502.

53. Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(5):F431-6.
54. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol.* 2012;36(2):123-9.
55. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g. *Pediatrics.* 2017;140(2).
56. Sodini D, Baragatti B, Barogi S, Laubach VE, Coceani F. Indomethacin promotes nitric oxide function in the ductus arteriosus in the mouse. *Br J Pharmacol.* 2008;153(8):1631-40.
57. Hundscheid T, van den Broek M, van der Lee R, de Boode WP. Understanding the pathobiology in patent ductus arteriosus in prematurity-beyond prostaglandins and oxygen. *Pediatr Res.* 2019;86(1):28-38.
58. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr.* 1996;128(4):470-8.
59. Chen J-X, O'Mara PW, Poole SD, Brown N, Ehinger NJ, Slaughter JC, et al. Isoprostanes as physiological mediators of transition to newborn life: novel mechanisms regulating patency of the term and preterm ductus arteriosus. *Pediatric research.* 2012;72(2):122-8.
60. Dani C, Poggi C, Fontanelli G. Relationship between platelet count and volume and spontaneous and pharmacological closure of ductus arteriosus in preterm infants. *American journal of perinatology.* 2013;30(05):359-64.
61. Shah NA, Hills NK, Waleh N, McCurnin D, Seidner S, Chemtob S, et al. Relationship between circulating platelet counts and ductus arteriosus patency after indomethacin treatment. *J Pediatr.* 2011;158(6):919-23.e1-2.
62. Watterberg KL, Scott SM, Backstrom C, Gifford KL, Cook KL. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 2000;105(2):320-4.
63. Hsu KH, Nguyen J, Dekom S, Ramanathan R, Noori S. Effects of Patent Ductus Arteriosus on Organ Blood Flow in Infants Born Very Preterm:

- A Prospective Study with Serial Echocardiography. *J Pediatr.* 2020;216:95-100 e2.
64. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics.* 2010;125(5):1020-30.
 65. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics.* 2020;146(5).
 66. Schmitz L, Stiller B, Koch H, Koehne P, Lange P. Diastolic left ventricular function in preterm infants with a patent ductus arteriosus: a serial Doppler echocardiography study. *Early Hum Dev.* 2004;76(2):91-100.
 67. Benitz WE, Committee on F, Newborn A AoP. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016;137(1).
 68. van Laere D, van Overmeire B, Gupta S, El-Khuffash A, Savoia M, McNamara PJ, et al. Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2018;84(Suppl 1):46-56.
 69. Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 2015;169(9):863-72.
 70. Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Effects on Neonatal Outcomes. *J Pediatr.* 2017;187:119-26 e1.
 71. El-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, Dicker P, Franklin O, Elsayed YN, et al. A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge. *J Pediatr.* 2015;167(6):1354-61 e2.
 72. Laughon M, Bose C, Allred E, O'Shea TM, Van Marter LJ, Bednarek F, et al. Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics.* 2007;119(2):273-80.
 73. Kluckow M, Evans N. Low systemic blood flow in the preterm infant. *Semin Neonatol.* 2001;6(1):75-84.
 74. Lokku A, Mirea L, Lee SK, Shah PS, Canadian Neonatal N. Trends and Outcomes of Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants in Canada. *Am J Perinatol.* 2017;34(5):441-50.
 75. Sankar MN, Bhombal S, Benitz WE. PDA: To treat or not to treat. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(1):46-51.

76. Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164(2):264-70 e1-3.
77. Garvey AA, Walsh BH, Inder TE. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Seminars in Perinatology*. 2022:151592.
78. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-Term Effects of Indomethacin Prophylaxis in Extremely-Low-Birth-Weight Infants. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(26):1966-72.
79. Parodi A, Govaert P, Horsch S, Bravo MC, Ramenghi LA, et al. Cranial ultrasound findings in preterm germinal matrix haemorrhage, sequelae and outcome. *Pediatr Res*. 2020;87(Suppl 1):13-24.
80. Kluckow M, Lemmers P. Hemodynamic assessment of the patent ductus arteriosus: Beyond ultrasound. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(4):239-44.
81. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdeve O, Bulbul A, Hakansson S, et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr*. 2019;205:41-8 e6.
82. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(6):583-90.
83. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-64.
84. Petrova A, Bhatt M, Mehta R. Regional tissue oxygenation in preterm born infants in association with echocardiographically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2011;31(7):460-4.
85. Velazquez DM, Reidy KJ, Sharma M, Kim M, Vega M, Havranek T. The effect of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on acute kidney injury and systemic hypertension in extremely low gestational age newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(19):3209-14.
86. Majed B, Bateman DA, Uy N, Lin F. Patent ductus arteriosus is associated with acute kidney injury in the preterm infant. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(6):1129-39.
87. Coffman Z, Steflik D, Chowdhury SM, Twombly K, Buckley J. Echocardiographic predictors of acute kidney injury in neonates with a patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2020;40(3):510-4.

88. Thomas K, Shah PS, Canning R, Harrison A, Lee SK, Dow KE. Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2015;8:207-14.
89. Jegatheesan P, Ianus V, Buchh B, Yoon G, Chorne N, Ewig A, et al. Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(2):183-9.
90. Terrin G, Di Chiara M, Boscarino G, Metrangolo V, Faccioli F, Onesta E, et al. Morbidity associated with patent ductus arteriosus in preterm newborns: a retrospective case-control study. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):9.
91. Willis KA, Weems MF. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Congenit Heart Dis*. 2019;14(1):27-32.
92. Schena F, Francescato G, Cappelleri A, Picciolli I, Mayer A, Mosca F, et al. Association between Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2015;166(6):1488-92.
93. Urquhart DS, Nicholl RM. How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate? *Archives of Disease in Childhood*. 2003;88(1):85-6.
94. Shipton SE, van der Merwe PL, Nel ED. Diagnosis of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in neonates-- is the ECG of diagnostic help? *Cardiovasc J S Afr*. 2001;12(5):264-7.
95. Nuntnarumit P, Khositseth A, Thanomsingh P. N-terminal probrain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol*. 2009;29(2):137-42.
96. de Boode WP, van der Lee R, Horsberg Eriksen B, Nestaas E, Dempsey E, Singh Y, et al. The role of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of neonatal shock. *Pediatr Res*. 2018;84(Suppl 1):57-67.
97. de Boode WP, Singh Y, Gupta S, Austin T, Bohlin K, Dempsey E, et al. Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: Consensus Statement endorsed by European Society for Paediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN). *Pediatr Res*. 2016;80(4):465-71.
98. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2007;92(6):F424-F7.

99. Tschuppert S, Doell C, Arlettaz-Mieth R, Baenziger O, Rousson V, Balmer C, et al. The effect of ductal diameter on surgical and medical closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates: size matters. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(1):78-82.
100. Singh Y, Tissot C. Echocardiographic Evaluation of Transitional Circulation for the Neonatologists. *Frontiers in Pediatrics.* 2018;6(140).
101. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition.* 2005;90(5):F419-F22.
102. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *European journal of pediatrics.* 2009;168(8):907-14.
103. El-Khuffash A, Weisz DE, McNamara PJ. Reflections of the changes in patent ductus arteriosus management during the last 10 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(5):F474-8.
104. Ecury-Goossen GM, Raets MM, Camfferman FA, Vos RH, van Rosmalen J, Reiss IK, et al. Resistive indices of cerebral arteries in very preterm infants: values throughout stay in the neonatal intensive care unit and impact of patent ductus arteriosus. *Pediatr Radiol.* 2016;46(9):1291-300.
105. Altit G, Bhombal S, Chock VY. Cerebral saturation reflects anterior cerebral artery flow parameters by Doppler ultrasound in the extremely premature newborn. *J Perinatol.* 2021.
106. Lowe LH, Bailey Z. State-of-the-art cranial sonography: Part 1, modern techniques and image interpretation. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(5):1028-33.
107. Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis.* 2019;14(1):21-6.
108. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science.* 1977;198(4323):1264-7.
109. Brazy JE, Lewis DV, Mitnick MH, Jöbsis vander Vliet FF. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. *Pediatrics.* 1985;75(2):217-25.
110. Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM. Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20(2):272-9.

111. Korcek P, Stranak Z, Sirc J, Naulaers G. The role of near-infrared spectroscopy monitoring in preterm infants. *J Perinatol.* 2017;37(10):1070-7.
112. Balegar KK, Stark MJ, Briggs N, Andersen CC. Early cerebral oxygen extraction and the risk of death or sonographic brain injury in very preterm infants. *J Pediatr.* 2014;164(3):475-80 e1.
113. Harer MW, Chock VY. Renal Tissue Oxygenation Monitoring-An Opportunity to Improve Kidney Outcomes in the Vulnerable Neonatal Population. *Front Pediatr.* 2020;8:241.
114. Wolf M, Naulaers G, van Bel F, Kleiser S, Greisen G. A Review of near Infrared Spectroscopy for Term and Preterm Newborns. *Journal of Near Infrared Spectroscopy.* 2012;20(1):43-55.
115. Lemmers PM, van Bel F. Left-to-right differences of regional cerebral oxygen saturation and oxygen extraction in preterm infants during the first days of life. *Pediatr Res.* 2009;65(2):226-30.
116. Wijbenga RG, Lemmers PM, van Bel F. Cerebral oxygenation during the first days of life in preterm and term neonates: differences between different brain regions. *Pediatr Res.* 2011;70(4):389-94.
117. Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(3):164-72.
118. Chock VY, Kwon SH, Ambalavanan N, Batton B, Nelin LD, Chalak LF, et al. Cerebral Oxygenation and Autoregulation in Preterm Infants (Early NIRS Study). *J Pediatr.* 2020.
119. Garvey AA, Kooi EMW, Smith A, Dempsey EM. Interpretation of Cerebral Oxygenation Changes in the Preterm Infant. *Children (Basel).* 2018;5(7):94.
120. Ledo A, Aguar M, Núñez-Ramiro A, Saénz P, Vento M. Abdominal Near-Infrared Spectroscopy Detects Low Mesenteric Perfusion Early in Preterm Infants with Hemodynamic Significant Ductus Arteriosus. *Neonatology.* 2017;112(3):238-45.
121. Lemmers PM, Benders MJ, D'Ascenzo R, Zethof J, Alderliesten T, Kersbergen KJ, et al. Patent Ductus Arteriosus and Brain Volume. *Pediatrics.* 2016;137(4).
122. Poon WB, Tagamolila V. Cerebral perfusion and assessing hemodynamic significance for patent ductus arteriosus using near infrared red spectroscopy in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(10):1645-50.

123. Smith A, El-Khuffash AF. Defining “Haemodynamic Significance” of the Patent Ductus Arteriosus: Do We Have All the Answers? *Neonatology*. 2020.
124. Schwarz CE, Preusche A, Wolf M, Poets CF, Franz AR. Prospective observational study on assessing the hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus with frequency domain near-infrared spectroscopy. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):66.
125. Dix LM, van Bel F, Lemmers PM. Monitoring Cerebral Oxygenation in Neonates: An Update. *Front Pediatr*. 2017;5:46.
126. Wolfberg AJ, du Plessis AJ. Near-infrared spectroscopy in the fetus and neonate. *Clin Perinatol*. 2006;33(3):707-28, viii.
127. Davie SN, Grocott HP. Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology*. 2012;116(4):834-40.
128. van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology*. 2008;94(4):237-44.
129. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(12):1221-38.
130. Prescott S. Near infrared spectroscopy and patent ductus arteriosus in the preterm neonate: A systematic review. *Journal of Neonatal Nursing*. 2017;23(1):9-27.
131. Gonen I, Babayigit A, Bornaun H, Yasa B, Memur S, Semerci SY, et al. SIMPLE: A Novel Scoring System for Predicting Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus Without Echocardiographic Evaluation in Extremely Low Birth Weight Infants. *Front Pediatr*. 2021;9:649515.
132. Bravo MC, Sanchez R, Blanco AI, Losantos I, Pellicer A. Predictive Model of Early Spontaneous Ductus Arteriosus Closure Based on Neonatologist Performed Echocardiography in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2021;9:644519.
133. Kindler A, Seipolt B, Heilmann A, Range U, Rudiger M, Hofmann SR. Development of a Diagnostic Clinical Score for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus. *Front Pediatr*. 2017;5:280.
134. El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, Molloy EJ, Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring

- system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(2):F133-7.
135. Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus. *Neoreviews.* 2018;19(7):e394-e402.
 136. Attridge JT, Clark R, Walker MW, Gordon PV. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (2) two populations of patients with perforations. *Journal of Perinatology.* 2006;26(3):185-8.
 137. Jasani B, Weisz DE, McNamara PJ. Evidence-based use of acetaminophen for hemodynamically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Semin Perinatol.* 2018;42(4):243-52.
 138. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics.* 2011;128(6):e1618-21.
 139. McNamara DEW, AJPJ. Patent ductus arteriosus: *Ediciones journal*; 2016.
 140. Kessel I, Waisman D, Lavie-Nevo K, Goltzman M, Lorber A, Rotschild A. Paracetamol effectiveness, safety and blood level monitoring during patent ductus arteriosus closure: a case series. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2014;27(16):1719-21.
 141. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(7):CD000174.
 142. Wyllie JP, Gupta S. Prophylactic and early targeted treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(4):250-4.
 143. Hock M, Brunner B, Rier V, Thoni S, Trawoger R, Geiger R, et al. Prophylactic low-dose paracetamol administration associated with lowered rate of patent ductus arteriosus in preterm infants - Impact on outcome and pain perception. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(1):84-91.
 144. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr.* 2006;148(6):730-4.
 145. Jensen EA, Dysart KC, Gantz MG, Carper B, Higgins RD, Keszler M, et al. Association between Use of Prophylactic Indomethacin and the Risk for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr.* 2017;186:34-40.e2.

146. Reese J, Shelton EL, Slaughter JC, McNamara PJ. Prophylactic Indomethacin Revisited. *J Pediatr.* 2017;186:11-4.e1.
147. Liebowitz M, Katheria A, Sauberan J, Singh J, Nelson K, Hassinger DC, et al. Lack of Equipoise in the PDA-TOLERATE Trial: A Comparison of Eligible Infants Enrolled in the Trial and Those Treated Outside the Trial. *J Pediatr.* 2019;213:222-6 e2.
148. Lopata SM, Slaughter JC, Gillam-Krakauer M, Reese J. The patent ductus arteriosus management debate: it's not over yet. *J Perinatol.* 2021;41(5):923-5.
149. Ngo S, Profit J, Gould JB, Lee HC. Trends in Patent Ductus Arteriosus Diagnosis and Management for Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2017;139(4).
150. Hundscheid T, Jansen EJS, Onland W, Kooi EMW, Andriessen P, de Boode WP. Conservative Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants—A Systematic Review and Meta-Analyses Assessing Differences in Outcome Measures Between Randomized Controlled Trials and Cohort Studies. *Frontiers in Pediatrics.* 2021;9(44).
151. Warnock A, Szatkowski L, Lakshmanan A, Lee L, Kelsall W. Surgical management of patent ductus arteriosus in pre-term infants - a british paediatric surveillance study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):270.
152. Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(3).
153. Agrawal H, Waller BR, 3rd, Surendan S, Sathanandam S. New Patent Ductus Arteriosus Closure Devices and Techniques. *Interv Cardiol Clin.* 2019;8(1):23-32.
154. Resende MH, More K, Nicholls D, Ting J, Jain A, McNamara PJ. The impact of a dedicated patent ductus arteriosus ligation team on neonatal health-care outcomes. *J Perinatol.* 2016;36(6):463-8.
155. Weisz DE, Giesinger RE. Surgical management of a patent ductus arteriosus: Is this still an option? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(4):255-66.
156. Als H, Lawhon G, Duffy FH, McAnulty GB, Gibes-Grossman R, Blickman JG. Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant. Medical and neurofunctional effects. *Jama.* 1994;272(11):853-8.
157. Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very

- preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 2013;162(4):698-704 e2.
158. <Cerebral tissue oxygenation index in very premature infants G Naulaers.pdf>.
159. Naulaers G. Cerebral tissue oxygenation index in very premature infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2002;87:F189-F192.
160. Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics.* 2000;106(4):625-32.
161. Eriksen VR, Hahn GH, Greisen G. Dopamine therapy is associated with impaired cerebral autoregulation in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2014;103(12):1221-6.
162. Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL, Brady JP. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1982;101(4):587-93.
163. Lemmers PM, Toet M, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome. *Exp Brain Res.* 2006;173(3):458-67.
164. Arman D, Sancak S, Gursoy T, Topcuoglu S, Karatekin G, Ovali F. The association between NIRS and Doppler ultrasonography in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2020;33(7):1245-52.
165. Kim ES, Kaiser JR, Rios DR, Bornemeier RA, Rhee CJ. Cerebral Hemodynamics Are Not Affected by the Size of the Patent Ductus Arteriosus. *Neonatology.* 2020;117(2):182-8.
166. Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics.* 2008;121(1):142-7.
167. Okur N, Tayman C, Buyuktiryaki M, Kadioglu Simsek G, Ozer Bekmez B, Altug N. Can lactate levels be used as a marker of patent ductus arteriosus in preterm babies? *J Clin Lab Anal.* 2019;33(2):e22664.
168. Gonzalez-Luis G, Ghiradello S, Bas-Suarez P, Cavallaro G, Mosca F, Clyman RI, et al. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2020;8:613766.
169. Mitra S, Chan AK, Paes BA, Thrombosis, Hemostasis in Newborns G. The association of platelets with failed patent ductus arteriosus closure

- after a primary course of indomethacin or ibuprofen: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(2):127-33.
170. Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Clin Perinatol.* 2016;43(1):113-29.
171. Smith IJ, Goss I, Congdon PJ. Intravenous indomethacin for patent ductus arteriosus. *Archives of Disease in Childhood.* 1984;59(6):537-41.
172. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, Langhendries JP, Marguglio A, Eisinger MJ, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(5):629-36.
173. Desfrere L, Zohar S, Morville P, Brunhes A, Chevret S, Pons G, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(2):121-32.
174. Neumann R, Schulzke SM, Bühner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2012;102(1):9-15.
175. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol.* 2008;25(10):661-6.
176. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics.* 2006;117(4):1113-21.
177. Park J, Yoon SJ, Han J, Song IG, Lim J, Shin JE, et al. Patent ductus arteriosus treatment trends and associated morbidities in neonates. *Sci Rep.* 2021;11(1):10689.
178. Huang X, Wang F, Wang K. Paracetamol versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(16):2216-22.
179. Terrin G, Conte F, Oncel MY, Scipione A, McNamara PJ, Simons S, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2):F127-36.
180. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):Cd010061.

181. Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2020.
182. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):Cd010061.
183. Bagheri MM, Niknafs P, Sabsevari F, Torabi MH, Bahman Bijari B, Noroozi E, et al. Comparison of Oral Acetaminophen Versus Ibuprofen in Premature Infants With Patent Ductus Arteriosus. *Iran J Pediatr*. 2016;26(4):e3975.
184. Pranata R, Yonas E, Vania R, Prakoso R. The efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm neonates - A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J*. 2020;72(3):151-9.
185. Mashally S, Banihani R, Jasani B, Nield LE, Martins FF, Jain A, et al. Is late treatment with acetaminophen safe and effective in avoiding surgical ligation among extremely preterm neonates with persistent patent ductus arteriosus? *J Perinatol*. 2021:1-7.
186. EL-Khuffash A, James AT, Cleary A, Semberova J, Franklin O, Miletin J. Late medical therapy of patent ductus arteriosus using intravenous paracetamol. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2015;100(3):F253-F6.
187. Pees C, Walch E, Obladen M, Koehne P. Echocardiography predicts closure of patent ductus arteriosus in response to ibuprofen in infants less than 28 week gestational age. *Early Hum Dev*. 2010;86(8):503-8.
188. Rios DR, Bhattacharya S, Levy PT, McNamara PJ. Circulatory Insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6(62).
189. Evans N, Iyer P. Change in blood pressure after treatment of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Archives of disease in childhood*. 1993;68(5 Spec No):584-7.
190. Han UJ, Cho HJ, Cho YK, Choi YY, Ma JS. Change in blood pressure and pulse pressure in preterm infants after treatment of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Korean Circ J*. 2011;41(4):203-8.
191. Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Finnemore AE, Edwards AD, et al. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR Biomed*. 2013;26(9):1135-41.

192. Altit G, Bhombal S, Chock VY. End-organ saturations correlate with aortic blood flow estimates by echocardiography in the extremely premature newborn - an observational cohort study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):312.
193. Dani C, Poggi C, Cianchi I, Corsini I, Vangi V, Pratesi S. Effect on cerebral oxygenation of paracetamol for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2018;177(4):533-9.
194. Saldeno YP, Favareto V, Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *J Perinatol.* 2012;32(12):953-8.
195. Borrás-Novell C, Riverola A, Aldecoa-Bilbao V, Izquierdo M, Domingo M. Clinical outcomes after more conservative management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(2):177-83.
196. Gallo D, de Bijl-Marcus KA, Alderliesten T, Lilien M, Groenendaal F. Early Acute Kidney Injury in Preterm and Term Neonates: Incidence, Outcome, and Associated Clinical Features. *Neonatology.* 2021;118(2):174-9.
197. Abu-Shaweesh JM, Almidani E. PDA: Does it matter? *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine.* 2020;7(1):11-4.
198. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaelli G, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(1):2-20.
199. Clyman RI. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin Perinatol.* 2018;42(4):235-42.
200. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(1):F55-8.
201. Bischoff AR, Cavallaro Moronta S, McNamara PJ. Going Home with a Patent Ductus Arteriosus: Is it Benign? *J Pediatr.* 2022;240:10-3.
202. Rios DR, Martins FdF, El-Khuffash A, Weisz DE, Giesinger RE, McNamara PJ. Early Role of the Atrial-Level Communication in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2021;34(4):423-32.e1.

APIE AUTOREJ

Vardas Jūratė
Pavardė Navikiene

El.paštas:
jurate.navikiene@santa.lt

Išsilavinimas:

1990–1996 Kauno medicinos akademija, Medicinos fakultetas
1996–1997 Kauno medicinos akademija, Bendrinė rezidentūra
1997–2000 Kauno medicinos akademija, Vaikų ligų rezidentūra
2000–2001 Vilniaus universitetas, Neonatologijos rezidentūra

Darbo patirtis:

2002 Neonatologė, Naujagimių intensyviosios terapijos skyrius, Vilniaus universiteto Santaros Klinikos

2001-2000 Neonatologė, šv.Jokūbo ligoninė, Vilnius

Kita:

2011-2014 Tyrėja klinikiniame tyrime: NeoMero – 1, NeoMero – 2
2014 Stažuotė C.S Mott Children's Hospital University
of Michigan

PADĖKA

Noriu padėkoti visiems padėjusiems man rašant disertaciją:

- prof. dr. Augustinai Jankauskienei, mano doktorantūros darbo vadovei už profesionalią pagalbą, konstruktyvias išvalgas ir palaikymą;
- doc. dr. Arūnui Liubšiuui už pagalbą atliekant tyrimą rengiant publikacijas ir tikėjimą šio darbo sėkme;
- dr. Ramunei Vankevičienei, gyd. Audronei Černiauskaitei už kardioechografinius bei neurosonoskopinius matavimus šiame tyrime;
- dr. Tadiui Žvirbliui už pagalbą atliekant statistinę darbo duomenų analizę ir prisidėjusiam prie publikacijų rengimo;
- visam Naujagimių intensyviosios terapijos skyriaus kolektyvui padėjusiam atlikti klinikinį tyrimą ir pagalbą prirėkus;
- Vaikų ligų klinikos darbuotojams skaičiusiems rankraštį, už diskusijas, vertingas pastabas ir rekomendacijas;
- savo šeimai už palaikymą ir tikėjimą manimi.

SUMMARY

LIST OF ABBREVIATIONS

ACA – anterior cerebral artery
ARF – acute renal failure
BNP – brain natriuretic peptide
BP – blood pressure
CLD – chronic lung disease
CPAP – continuous positive airway pressure
CROR – cerebral renal oxygenation ratio
DA – ductus arteriosus
ELBWI – extremely low birth weight infant
FTOE – fractional tissue oxygen extraction
GW – gestational weeks
hsPDA – hemodynamically significant patent ductus arteriosus
IVH – intraventricular haemorrhage
NEC – necrotising enterocolitis
NICU – neonatal intensive care unit
NIRS – near infrared spectroscopy
NO – nitric oxide
PDA – patent ductus arteriosus
PG – prostaglandin
PGE2 – prostaglandin E2
PI – preterm (premature) infant
PVL – periventricular leukomalacia
RI – resistive index
ROP – retinopathy of prematurity
rSpO₂ – regional tissue oxygen saturation
SpO₂ – arterial oxygen saturation
TNF- α – tumour necrosis factor alpha
VEGF – vascular endothelial growth factor

INTRODUCTION

Research problem, its relevance and novelty

A patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants (PI) is one of the most debated topics in neonatology. The ductus arteriosus (DA) is a vital blood vessel for the fetus, connecting the aorta to the pulmonary artery. At birth, when a newborn breathes and starts using the lungs, the blood flow changes and the PDA becomes unnecessary. In preterm infants, PDA does not always close due to the functional immaturity of organ systems. In neonatology, the hemodynamic significance of PDA and the need for treatment are particularly important facets. Despite the research that has been carried out, the questions of when PDA is hemodynamically significant, when it should be treated or whether it should be treated at all remain unanswered. A hemodynamically significant PDA can lead to other organ dysfunction, pulmonary circulatory overload, cerebral, renal or intestinal circulatory impairment (1). In clinical practice, the gold standard for determining the DA is echocardiography. It is an accurate method for determining the diameter of the PDA, the direction of flow and the hemodynamic significance of the PDA (2). Echocardiography not only detects PDA and confirms or excludes congenital heart disease, but also assesses pulmonary circulatory overload and systemic hypoperfusion (3). Echocardiography provides real-time data; varying neonatal hemodynamics, however, requires continuous monitoring as the condition of newborns, especially preterm infants, changes rapidly. Accurate echocardiographic examinations can be performed by a paediatric cardiologist with experience in neonatal cardiac imaging. In the neonatal intensive care setting, even experienced professionals face difficulties in obtaining accurate images, which are the basis for accurate assessment of cardiac function and decisions related thereto (4). In addition, it is not always possible to perform echocardiography on a newborn at the right time.

Both cardiac ultrasound and Doppler assessment of blood flow in the cerebral arteries or in the descending aorta, celiac trunk and superior mesenteric artery are non-invasive, easy-to-perform examinations, but they only allow the assessment of the hemodynamic significance of the PDA at a given moment and the situation can change rapidly. Moreover, the evaluation of the examinations is highly dependent on the personnel performing them. Ways are therefore explored for easy assessment and monitoring of the significance of the PDA, as this determines the need for treatment.

Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a simple technique with unique properties offering non-invasive measuring of regional tissue oxygen

saturation in real time and continuously. Near-infrared spectra are absorbed differently by oxyhaemoglobin and deoxyhaemoglobin as they pass through the tissue, and the difference in absorbed light is then recorded and regional oxygenation is calculated. Being harmless and painless, this method is very important for newborns, especially preterm ones. The neonatal period is a unique period when dramatic physiological changes occur during the transition from intra- to extrauterine life. This process involves important changes in hemodynamics and oxygenation as reflected by regional oxygenation values. Their monitoring by NIRS allows real-time assessment of changes in organ oxygenation and blood flow.

Most of the studies measuring regional, usually only cerebral, oxygenation in preterm infants with PDA have been conducted for the transition period immediately postpartum, and the data obtained on PDA are controversial (5, 6).

Continuous monitoring of regional oxygenation in preterm neonates could help to decide on the hemodynamic significance of the PDA, the need for treatment, and help to prevent poor outcomes.

Research aim

To assess the impact of blood shunting through the PDA on cerebral and renal regional tissue oxygenation using near-infrared spectroscopy and the impact of medical treatment in preterm infants with very low birth weight (<1500 g) and gestational week (GW) <32 more than 72 hours after birth.

Research objectives

1. To assess by NIRS the impact of closed DA and hemodynamically insignificant PDA on cerebral and renal regional oxygenation and blood circulation in preterm infants.
2. To assess by NIRS the impact of hemodynamically significant PDA on cerebral and renal oxygenation and blood circulation in preterm infants.
3. To assess by NIRS the changes in regional cerebral and renal oxygenation and blood flow with medical treatment of hemodynamically significant PDA.
4. To compare outcomes for preterm infants with PDA, hsPDA and no DA at 36 weeks gestation.

Statements to be defended

1. A hemodynamically insignificant PDA does not affect cerebral oxygenation and blood flow in preterm infants, but has a negative effect on regional renal oxygenation and blood flow.
2. A hemodynamically significant PDA affects regional cerebral and renal oxygenation and blood flow in preterm infants.
3. Medical treatment improves renal oxygenation and blood flow, but does not change cerebral oxygenation.
4. Preterm infants with hsPDA have a higher incidence of poorer outcome at 36 weeks gestation.

1. SUBJECTS AND METHODS

The prospective biomedical study was conducted at the Clinic of Children's Diseases of the Faculty of Medicine of Vilnius University between 2017 and 2021. Enrolment of neonates and the study was conducted at the Neonatology Centre of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos (public institution) from November 2017 to September 2020.

1.1. Ethical considerations

The biomedical study was authorised by the Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee (No 158200–17–940-446, 12 September 2017) (Annex 1). The study was also retrospectively recorded in the database: clinicaltrials.com (reg. No NCT04295395). Parents/guardians of neonates treated at the Neonatology Centre were given a detailed explanation of the aims and course of the study and the use of study results. The parents/guardians signed an informed consent form with their voluntary decision. In the absence of consent from the parents/guardians, neonates were excluded from the study.

1.2. Study sample

126 preterm infants were enrolled in the study out of total 151 preterm infants assessed for enrolment.

Inclusion criteria:

- very low and extremely low birth weight preterm infants (≤ 1500 g) and gestational age ≤ 32 weeks;
- older than 72 h of life;
- parent or guardian consent.

Exclusion criteria:

- malformations of the brain, heart and kidneys;
- the need for vasopressor infusion;
- neonatal culture-proven sepsis;
- no parent or guardian consent.

1.3. Methods

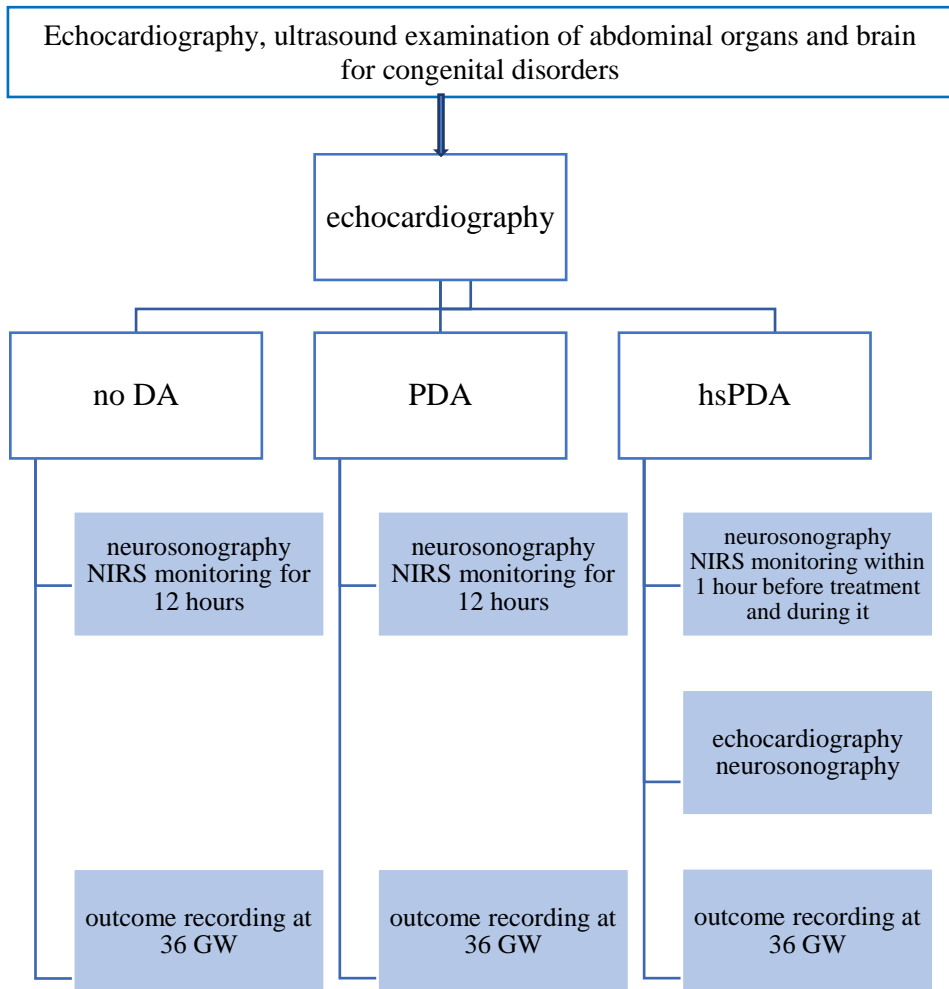


Figure 1. Graphical representation of the study sample

Patients were eligible for the study if no congenital heart, kidney or brain anomalies were diagnosed by echocardiography, abdominal and brain ultrasound examinations, and if other inclusion criteria were met. The echocardiographic screening of the newborns was performed in order to assess the functioning of the DA and the functional status of the heart in accordance with the protocol for the diagnosis and treatment of PDA in preterm infants approved by the Neonatology Centre. Then the infants were divided into the following three groups according to the status of the DA as determined by the examinations above:

- a. no DA,
- b. presence of PDA,
- c. presence of hsPDA.

1.3.1. Echocardiography

All echocardiographic examinations were performed by a paediatric cardiologist. Echocardiography was performed with the GE LOGIQ S8 XDclear 2.0 (GE Ultrasound Korea Ltd, Gyeonggi-do, Korea) ultrasound with an S4-10-D ultrasound probe transducer (3-9 MHz). The DA was assessed from the high parasternal view using colour Doppler and the DA diameter was measured at the narrowest point. The LA/Ao ratio was measured on a parasternal long-axis view using M-mode.

Echocardiographic screenings were performed after the third day of life to avoid a possible bidirectional DA shunt during transition.

DA closure was recorded if no ductal blood flow was detected on colour Doppler scanning. Such patients were assigned to the first group of infants without DA. Patients with open DA without hemodynamic significance criteria were assigned to the PDA group, and those with hemodynamically significant PDA criteria were included in the hsPDA group.

The hemodynamic significance of PDA was determined by echocardiographic data:

- ductal left-to-right shunt;
- volume overload according to the LA/Ao ratio of ≥ 1.4 ;
- DA size > 2 mm.

1.3.2. Neurosonography

All patients underwent neurosonographic examinations performed by a paediatric neurologist using the GE LOGIQ S8 XDclear 2.0 (GE Ultrasound Korea Ltd, Gyeonggi-do, Korea) ultrasound system with the S4-10-D ultrasound probe (3–9 MHz). The resistive index (RI) was evaluated by neurosonography in the anterior cerebral artery (ACA) using pulsed-wave Doppler and the brain structure was evaluated for potential birth defects and IVH in the brain. The average of three measurements was recorded. The RI was determined on the day of echocardiography, and continuous monitoring by NIRS was also started on the same day.

1.3.3. NIRS monitoring

Near-infrared spectroscopy (with NONIN SenSmart, X-100, USA) was used for two-site (cerebral and renal tissue) regional oxygenation measurements. Neonatal/paediatric sensors (SenSmart 8004CB-NA non-adhesive with EQUANOXTM technology) for recording cerebral oxygenation were applied to the forehead lateral to the midline, above the eyebrow and below the hairline, and above the iliac crest and below the costal margin for measuring renal oxygen saturation (Figure 2). Continuous NIRS data collection for neonates in group 1 and 2 lasted for 12 hours; for patients in group 3, continuous recording of regional oxygenation started 1 hour before treatment (T0) and continued for 24 hours (T1), 24-48 hours (T2), and 48-72 hours (T3) after the start of infusion of the first dose. Continuous recordings were briefly interrupted every 3 hours to avoid possible skin damage. The data were recorded following the minimal handling protocol for nursing care (7).



Figure 2. NIRS recording of cerebral and renal tissue oxygen saturation in the preterm neonate

1.3.4. Oxygen saturation measurement

Oxygen saturation (SpO_2) was measured simultaneously to calculate fractional tissue oxygen extraction (FTOE), which reflects the balance between tissue oxygen delivery and oxygen consumption and indirectly reflects tissue perfusion (8). The FTOE was calculated as $(SpO_2 - rSpO_2) / SpO_2$. The oxygen saturation target was 89-95% at the lowest possible FiO_2 , with lower and upper alarm limits of 88% and 96%, respectively.

Oxygen saturation was measured with the Masimo SET LNCS (Masimo Corp., California, USA) pulse oximeter placed on the subject's foot or hand.

The cerebral-to-renal oxygenation ratio (CROR) was also calculated to compare renal oxygenation with cerebral oxygenation. Simultaneous monitoring of several sites allows for obtaining more information on organ oxygenation levels.

1.3.5. Blood pressure measurement

Blood pressure was measured noninvasively on the right arm using the GE DINAMAP blood pressure monitor (GE Medical Systems Information Technologies, Wisconsin, USA). The average of three measurements was recorded. Appropriate cuff sizes were chosen according to the manufacturer's recommendations. Blood pressure was measured on the right arm to ensure consistency. The measurements were performed during routine care when the infant was in a quiet resting state, following the minimal handling guidelines for infants (7).

1.3.6. Registered data from medical records

- Infant's birth weight (g);
- Infant's gestational age (weeks);
- Infant's sex (male, female);
- Type of delivery (vaginal delivery/caesarean section);
- Apgar scores at 1/5 (min.);
- Antenatal steroids (administered/not administered);
- Maternal chorioamnionitis (present/absent);
- Surfactants (administered/not administered);
- Intraventricular haemorrhage (grading according to the Papile–Burststein classification);
- Fraction of inspired oxygen (FiO_2);
- Respiratory therapy:
 - ✓ mechanical ventilation – MV,
 - ✓ continuous positive airway pressure – CPAP,
 - ✓ oxygen mask – OM;
- Urine output (ml/kg/h);
- Blood haemoglobin concentration;
- Alkaline and acid levels;
- Blood platelet count.

1.3.7. Treatment of hemodynamically significant patent ductus arteriosus

Ibuprofen or paracetamol was administered for the treatment of hsPDA, in accordance with the protocol for the diagnosis and treatment of PDA in preterm infants approved by the Neonatology Centre. The choice and administration of medication was based on the clinical situation upon diagnosis of hsPDA by the paediatric cardiologist. Ibuprofen: first dose of 10mg/kg IV over 15 min., followed by dose two and dose three of 5 mg/kg repeated every 24 hours (Pedeia®, Orphan Europe, Paris, France), three days and three doses in total. Paracetamol: 15 mg/kg IV over 15 min. every 6 hours for three days (Paracetamol Kabi®; Fresenius Kabi, Verona, Italy).

1.3.8. Recording of outcomes at gestational week 36 or upon discharge (whichever is earlier)

1. Necrotising enterocolitis (staged IIA–IIIB according to the Bell’s classification);
2. Retinopathy of prematurity (the stage requiring peripheral avascular retina to be destroyed by cryotherapy or laser photocoagulation);
3. Chronic lung disease (the need for oxygen support at gestational week 36);
4. Preterm infants discharged with PDA;
5. Length of NICU stay (bed-days).

The study included 126 preterm infants who were treated at the Neonatology Centre of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos between November 2017 and September 2020 and met the inclusion criteria. Out of 151 preterm infants examined, 25 were found not to meet the inclusion criteria, i.e. one neonate had culture-proven sepsis, five had congenital malformations, nine received vasopressor infusion therapy, and the parents or guardians of 10 infants did not agree to participate. Patients with no cardiac, renal or cerebral congenital malformations, no vasopressor infusions, and no culture-proven sepsis were enrolled in the study with the consent of their parents or guardians.

30 preterm infants were not assessed for inclusion criteria due to unavailability of a researcher, transfer or death before the assessment. Patient selection is shown in Figure 3.

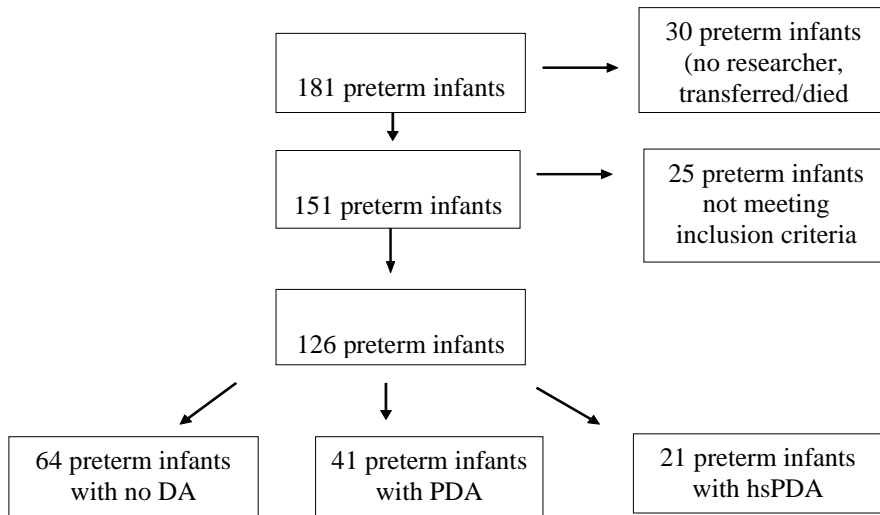


Figure 3. Patient selection diagram

1.4. Statistical data analysis

Descriptive statistical analysis was performed for clinical and laboratory parameters. Qualitative variables were summarised using frequency tables, and mean and standard deviations were calculated for quantitative parameters. The Chi-square test was used to compare the independence of qualitative variables between the study groups. The normality of the data was checked using the Kolmogorov–Smirnov test. The homogeneity of variances was tested using the Bartlett’s test. One-way ANOVA (analysis of variance) was used to compare the means between the study groups. The Bonferroni test was used for post hoc pair-wise comparisons. The means of repeated variables were compared using the paired t-test. The level of statistical significance was set at <0.05 for all studies. The statistical analysis was performed using Statistical Analysis System (SAS) package version 9.2.

2. RESULTS

2.1. Characteristics of the study cohorts

The groups – no DA group (group 1), PDA group (group 2) and hsPDA group (group 3) - did not differ significantly in sex, Apgar score, platelet count, urine output, maternal chorioamnionitis and administration of antenatal steroids. The hsPDA group was found to have the lowest gestational age and birth weight (25.8 weeks (± 2.01) and 839.4 g (± 219.99), respectively) and the highest proportion of preterm infants administered surfactants. The preterm infants in the hsPDA group were more than one week old at the time of measurement and monitoring by NIRS, i.e. 7.7 days (± 2.42). 88.9% of the preterm infants in the HsPDA group required mechanical ventilation and had an elevated oxygen demand of 0.32 (± 0.09). Grade 3 and 4 intraventricular haemorrhages were statistically significantly more frequent in the HsPDA group - 33.3% versus 4.9% in the PDA group and 3.1% in the no-DA group, $p=0.001$. Due to the lack of data, 18 preterm infants were evaluated in the hsPDA group and three preterm infants were not evaluated.

Table 1. Comparative characteristics of the study cohorts

	No DA (n = 64)	PDA (n = 41)	hsPDA (n = 18)	p-value
Gestational age (weeks), mean (SD) ^{1, 2, 3}	28.5 (±1.92)	27.2 (±1.65)	25.8 (±2.01)	<0.001
Birth weight (g), mean (SD) ^{1, 2, 3}	1118.6 (±221.03)	1009.5 (±215.43)	839.4 (±219.99)	<0.001
Male, %	31 (48.4)	23 (56.1)	10 (55.6)	NS
Apgar score at 1 min., mean (SD)	7 (±1.62)	6.7 (±1.82)	5.8 (±2.28)	NS
Apgar score at 5 min., mean (SD)	8 (±1.41)	7.9 (±1.19)	7.4 (±1.33)	NS
Age at measurement (days), mean (SD) ^{2, 3}	6,3 (±1.9)	5.9 (±1.53)	7.7 (±2.42)	0.003
Antenatal steroids 2x, %	42 (66.7)	32 (78.0)	13 (72.2)	NS
Chorioamnionitis, %	16 (25.8)	11 (28.9)	6 (35.3)	NS
Caesarean section, %	44 (68.8)	33 (80.5)	8 (44.4)	0.025
Surfactant, %	41 (64.1)	36 (87.8)	17 (94.4)	0.003
Laboratory indicators:				
Haematocrit (%), mean (SD) ²	46.03 (±8..8)	43.67 (±10.523)	38.71 (±7.094)	0.011
Platelets (×10 ⁹ /l), mean (SD)	269.19 (±99.687)	254 (±116.908)	258.44 (±150.983)	NS
pCO ₂ , mean (SD)	42.25 (±6.816)	44.41 (±9.25)	46.09 (±10.912)	NS
Lactate (mmol/l), mean (SD)	1.94 (±0.598)	2.15 (±1.084)	2.06 (±0.523)	NS
Clinical indicators:				

Urine output (ml/kg/val.), mean (SD)	3.91 (\pm 0.796)	3.63 (\pm 0.971)	3.51 (\pm 0.899)	NS
Mechanical ventilation, %	11 (17.2)	18 (43.9)	16 (88.9)	<0.001
Non-invasive respiratory therapy, %	35 (54.7)	17 (41.5)	1 (5.6)	<0.001
FiO ₂ , mean (SD) ^{2, 3}	0.25 (\pm 0.05)	0.25 (\pm 0.05)	0.32 (\pm 0.09)	<0.001

¹Statistically significant differences between the no DA and PDA groups; ²Statistically significant differences between the no-DA and HsPDA groups; ³Statistically significant differences between the PDA and hspDA groups; NS – no significance.

The DA diameter was significantly larger in the hsPDA group as compared with the PDA group: 0.26 (± 0.032) vs. 0.17 (± 0.039), $p < 0.001$. There were differences in the LA/Ao ratio and RI-ACA between the three groups.

Grade 3 and 4 intraventricular haemorrhages were statistically significantly more frequent in the hsPDA group (33.3%) and the PDA group (4.9%) as compared with the no-DA group (3.1%), $p = 0.001$.

Table 2. Echocardiographic and neurosonographic data

Echocardiographic data:	No DA (n = 64)	PDA (n = 41)	hsPDA (n = 18)	p value
DA diameter (cm), mean (SD) ³	-	0.17 (0.039)	0.26 (± 0.032)	<0.001
LA/Ao ratio, mean (SD) ^{1, 2, 3}	1.24 (± 0.174)	1.38 (± 0.202)	1.72 (± 0.179)	<0.001
Neurosonographic data:				
RI-ACA, mean (SD) ^{1, 2, 3}	0.7 (± 0.039)	0.74 (± 0.061)	0.84 (± 0.144)	<0.001
Grade 3 and 4 IVH, %	2 (3.1)	2 (4.9)	6 (33.3)	0.001

¹Statistically significant differences between the no-DA and PDA groups;

²Statistically significant differences between the no-DA and HsPDA groups;

³Statistically significant differences between the PDA and hsPDA groups.

2.2. NIRS measurements

NIRS measurements between the groups (regional tissue oxygen saturation in the hsPDA group was measured before treatment):

Distribution of mean cerebral regional oxygenation (rSpO₂) between the groups

Cerebral rSpO₂ showed significant differences between the groups ($p = 0.004$). Post hoc pair-wise comparisons demonstrated significantly lower rSpO₂ among preterm infants with hsPDA (77.0 (± 5.16)) vs. preterm infants with PDA (cerebral rSpO₂ 79.7 (± 2.27), $p < 0.05$) and those without DA (cerebral rSpO₂ 79.3 (± 2.45), $p < 0.05$). There was no statistically significant difference found in cerebral rSpO₂ between the no-DA and PDA groups (Figure 23).

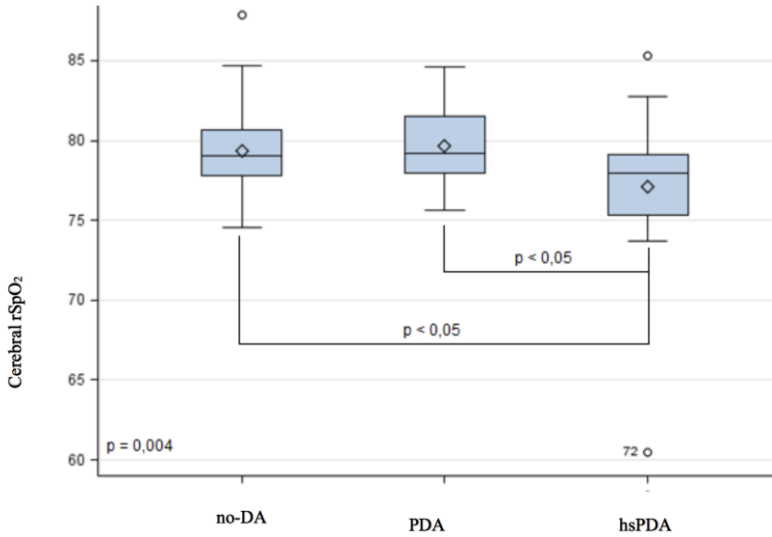


Figure 4. Distribution of mean cerebral regional oxygenation between the groups

Distribution of mean renal regional oxygenation between the groups

Renal rSpO₂ measurements showed significant differences between the groups (p=0.001). Post hoc pair-wise comparisons demonstrated a significantly higher rSpO₂ among preterm infants with no DA (renal rSpO₂ 76.7 (±7.64), p<0.05) vs. preterm infants with PDA (renal rSpO₂ 71.7 (±9.02), p<0.05) and those with hsPDA (67.4 (±13.48) p<0.05). No statistically significant difference was found in renal rSpO₂ between the PDA and hsPDA groups (Figure 5).

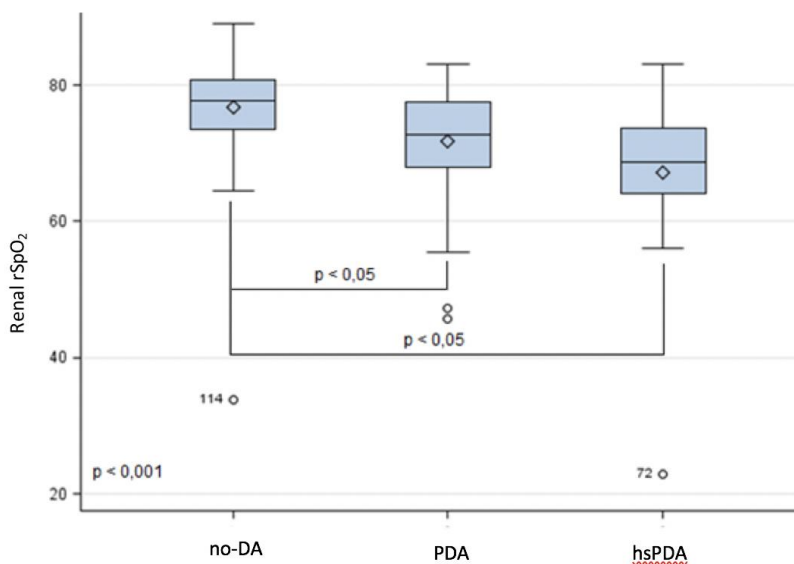


Figure 5. Distribution of renal regional oxygenation between the groups

Distribution of oxygen saturation between the groups

There was a significant difference in oxygen saturation between the groups ($p=0.002$). Post hoc pair-wise comparisons demonstrated significantly lower oxygen saturation in the hsPDA group ($91.7 (\pm 2.70)$) as compared with preterm infants with PDA (oxygen saturation $93.7 (\pm 1.62)$, $p < 0.05$) and those without DA (oxygen saturation $93.8 (\pm 1.88)$, $p < 0.05$). No statistically significant difference was found in oxygen saturation between the no-DA and PDA groups (Figure 6).

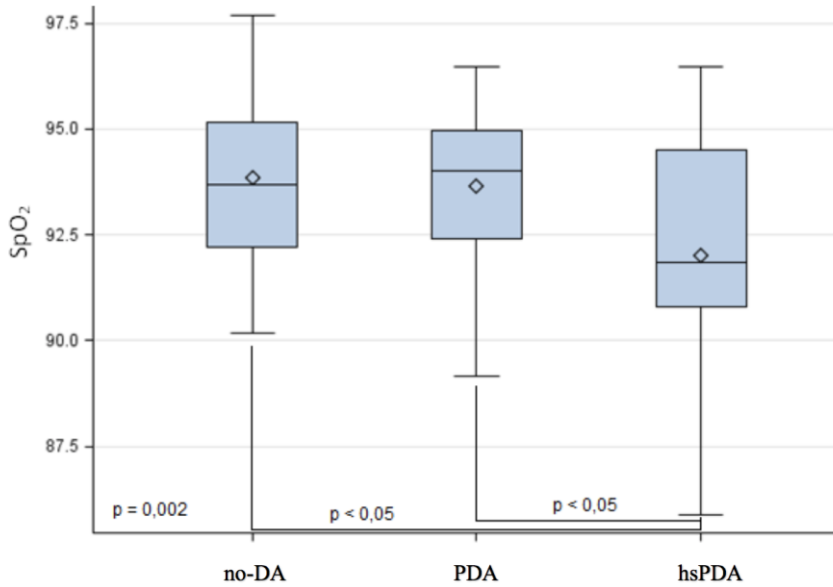


Figure 6. Distribution of oxygen saturation between the groups

Distribution of cerebral FTOE between the groups

FTOE was calculated during the NIRS monitoring of regional saturation and simultaneous measurement of oxygen saturation. There was no difference in cerebral FTOE between the no-DA, PDA and/or hsPDA groups ($0.15 (\pm 0.033)$, $0.15 (\pm 0.026)$, $0.16 (\pm 0.047)$, respectively, $p=0.566$) (Figure 7).

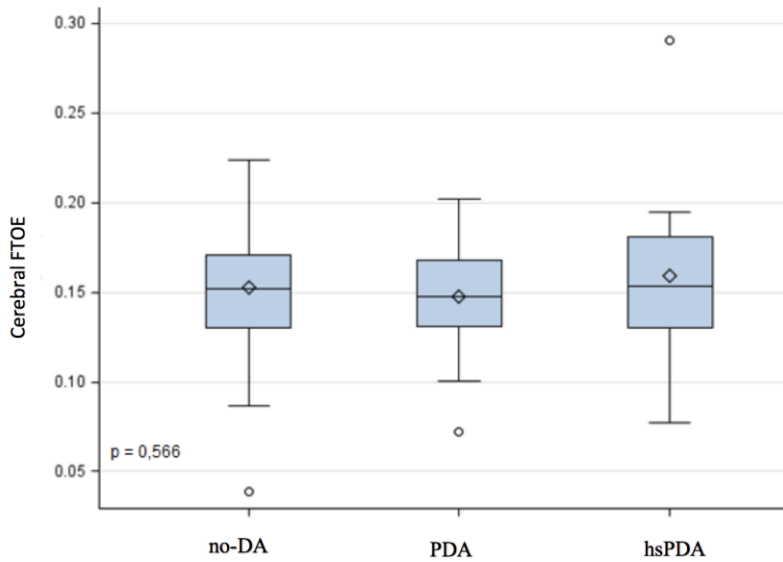


Figure 7. Distribution of cerebral FTOE between the groups

Distribution of renal FTOE between the groups

There was a significant difference found in renal FTOE between the groups ($p=0.001$). Post hoc pair-wise comparisons demonstrated a significantly lower FTOE among preterm infants with no DA ($0.18 (\pm 0.079)$) vs. preterm infants with PDA (renal FTOE $0.23 (\pm 0.092)$, $p<0.05$) and hsPDA (renal FTOE $0.24 (\pm 0.117)$, $p<0.05$). No statistically significant difference was found in renal FTOE between the PDA and hsPDA groups (Figure 8).

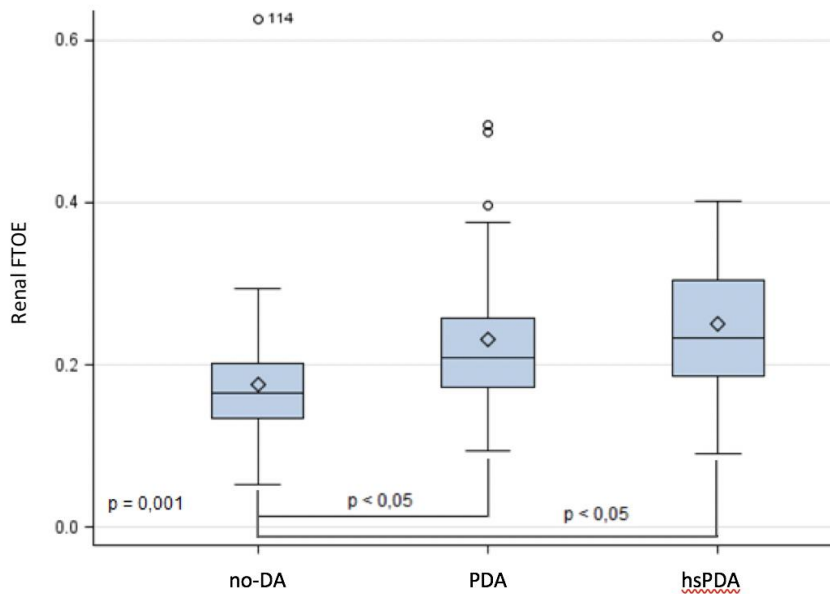


Figure 8. Distribution of renal FTOE between the groups

Distribution of cerebral-to-renal oxygenation ratio (CROR) between the groups

There was a significant difference in CROR between the groups ($p=0.001$). Post hoc pair-wise comparisons showed a significantly higher CROR among preterm infants without DA ($0.97 (\pm 0.091)$) vs. preterm infants with PDA (CROR $0.90 (\pm 0.108)$, $p<0.05$) and hsPDA (CROR $0.87 (\pm 0.167)$, $p<0.05$). No statistically significant difference was found in the CROR between the PDA and hsPDA groups (Figure 9).

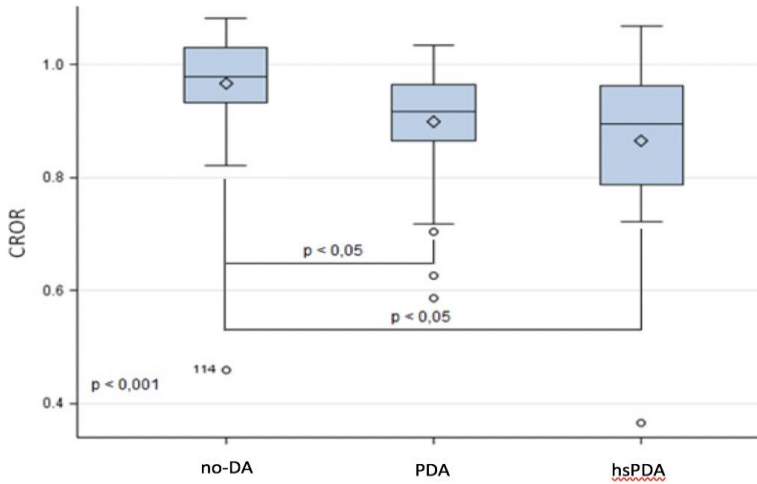


Figure 9. CROR distribution between the groups

2.3. Correlation between echocardiographic parameters and NIRS measurements

Analysis of correlations between echocardiographic parameters and NIRS measurements indicated a moderately significant correlation between the DA diameter/LA/Ao ratio and renal FTOE/renal rSpO₂, but no statistically significant correlation was found with cerebral NIRS measurements. In addition, cerebral the FTOE did not correlate with the DA diameter, LA/Ao ratio and RI-ACA. Spearman’s correlation coefficients between hemodynamically significant echocardiographic parameters and NIRS measurements are presented in Table 3.

Table 3. Correlation between echocardiographic parameters and NIRS measurements

	Cerebral FTOE	Renal FTOE	Cerebral SpO ₂	Renal SpO ₂	SpO ₂	CROR
DA diameter	-0.02	0.36***	-0.08	-0.39***	-0.17	-0.37***
LA/Ao ratio	-0.08	0.23*	-0.05	-0.27***	-0.21*	-0.27*
RI-ACA	0.03	0.24*	-0.18*	-0.24*	-0.23*	-0.16

* p<0.05.

*** p<0.01.

2.4. NIRS measurements before and during medical treatment of hsPDA

Medications were administered to 21 preterm infants with hsPDA: eight of them received ibuprofen and 13 received paracetamol.

NIRS was performed one hour before treatment (T0) and continued for 24 hours (T1), 24-48 hours (T2), and 48-72 hours (T3) after the infusion of the first dose.

2.4.1. Cerebral regional oxygenation means at time points T(0), T(1), T(2) and T(3)

NIRS measurements of cerebral oxygenation before and during treatment did not indicate major variations in rSpO₂; no significant changes were observed during three days of medical treatment as compared with the baseline: T(0) 77.4 (± 4.5), T(1) 77.2 (± 3.6), T(2) 77.9 (± 2.8), T(3) 78.1 (± 3.4), $p=0.879$ (Figure 10).

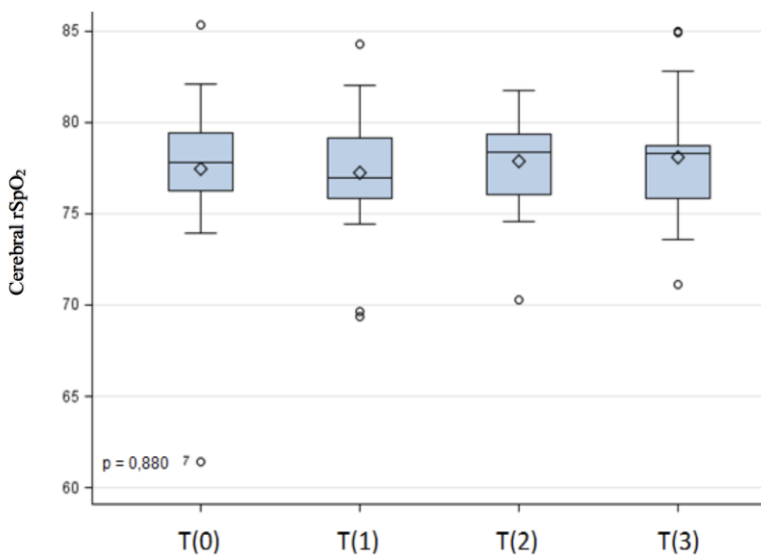


Figure 10. Distribution of cerebral regional oxygenation means at T(0), T(1), T(2) and T(3)

2.4.2. Renal regional oxygenation means at time points T(0), T(1), T(2) and T(3)

NIRS measurements of renal oxygenation before and during treatment showed an improvement in renal rSpO₂. Changes with medical treatment were found to be statistically significant. Low renal rSpO₂ before the treatment (69.4 (±7.6) at T(0)) started improving from the first day of treatment (73.3 (±4.2) at T(1)) and reached the level of statistical significance on the second day (75.0 (±4.9 at T(2)). Improvement was also maintained at day 3 (73.9 (±5.3) at T(3)), but no statistical significance was observed (Figure 11).

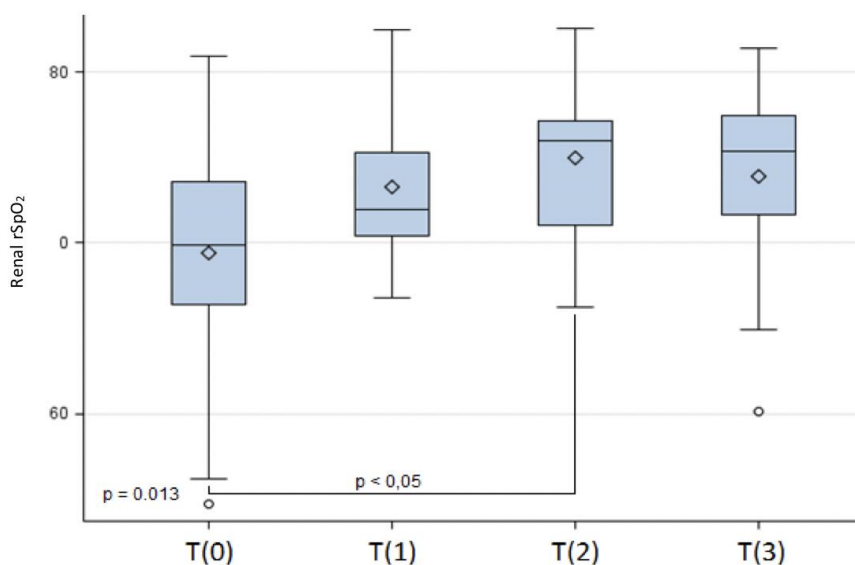


Figure 11. Distribution of renal regional oxygenation at T(0), T(1), T(2) and T(3)

2.4.3. Oxygen saturation at time points T(0), T(1), T(2) and T(3)

The measurements of oxygen saturation in preterm infants in the hsPDA group before and during treatment did not show any changes of statistical significance at different points of time: T(0) 92.2 (±2.0), T(1) 92.7 (±1.1), T(2) 92.7 (±1.2), T(3) 92.9 (±1.2), p=0.519 (Figure 12).

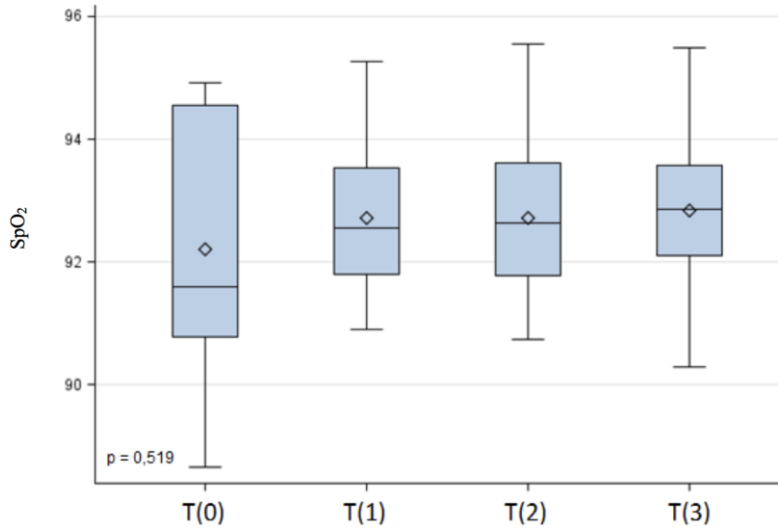


Figure 12. Distribution of oxygen saturation at T(0), T(1), T(2), T(3)

2.4.4. Cerebral FTOE at time points T(0), T(1), T(2) and T(3)

Calculations of cerebral FTOE at different point of time did not show significant difference: T(0) 0.16 (± 0.05), T(1) 0.17 (± 0.04), T(2) 0.16 (0.03), T(3) 0.16 (± 0.04), $p=0.721$ (Figure 13).

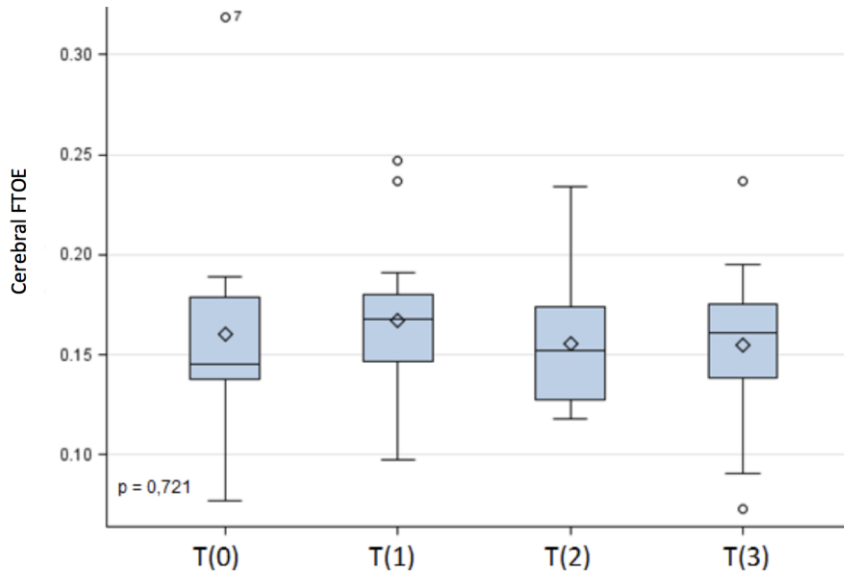


Figure 13. Distribution of cerebral FTOE at T(0), T(1), T(2) and T(3)

2.4.5. Renal FTOE at time points T(0), T(1), T(2) and T(3)

Calculation of renal FTOE before and during medical treatment showed decreases at time points T(1) $0.20 (\pm 0.04)$, T(2) $0.18 (\pm 0.05)$ and T(3) $0.20 (\pm 0.06)$ in comparison with the baseline (T(0) $0.24 (\pm 0.09)$), $p=0.068$, but with no statistical significance (Figure 14).

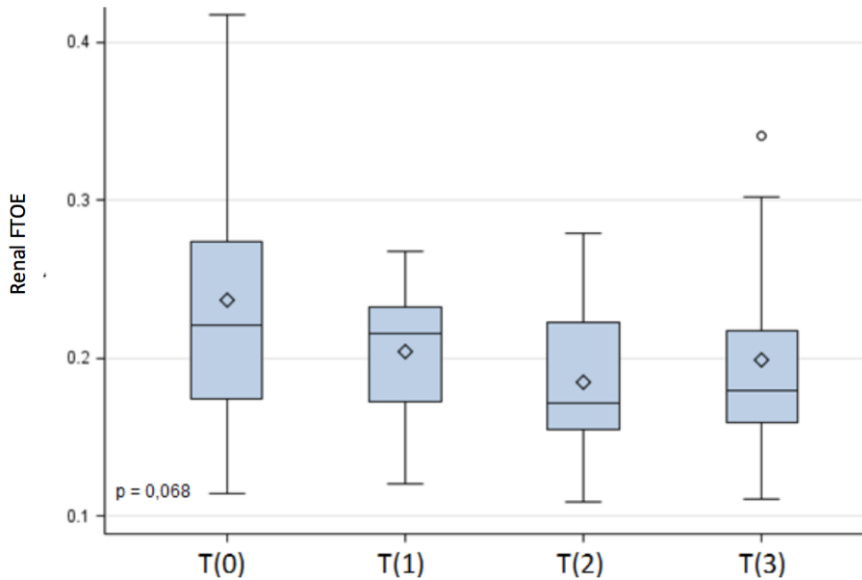


Figure 14. Distribution of renal FTOE at T(0), T(1), T(2) and T(3)

2.4.6. Cerebral-to-renal regional oxygenation ratio at time points T(0), T(1), T(2) and T(3)

The calculated CROR was 0.897 (\pm)0.11 at T(0), 0.955 (0.058) at T(1), 0.963 (0.046) at T(2), and 0.950 (0.05) at T(3). A statistically significant difference in the CROR was found at time points T(0) and T(2), $p=0.015$ (Figure 15).

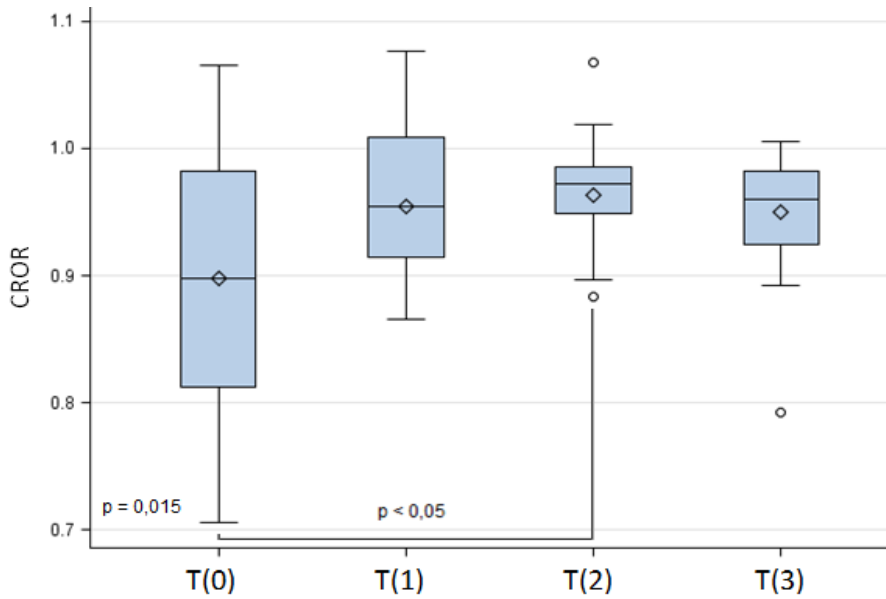


Figure 15. CROR distribution at T(0), T(1), T(2) and T(3)

2.5. Clinical characteristics of the hsPDA group

Preterm infants with hsPDA were prescribed medicines: eight neonates (38.1%) received ibuprofen and 13 (61.9%) – paracetamol (Figure 16).

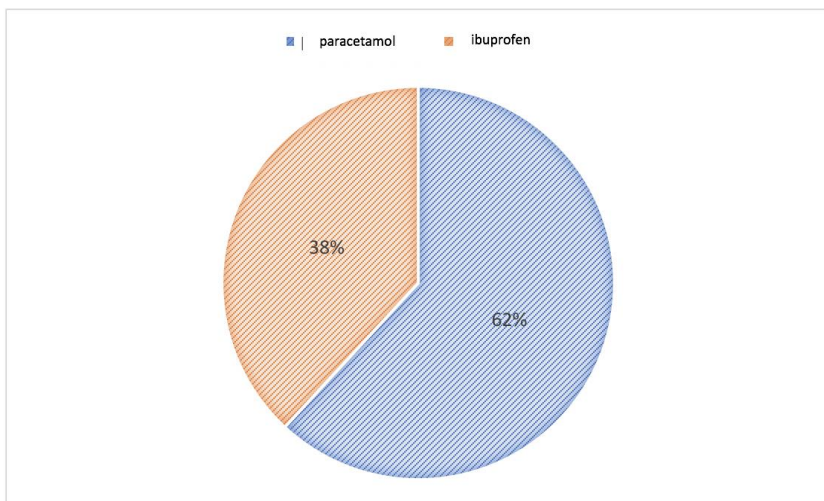


Figure 16. Distribution of medical treatment

After the treatment with medications (paracetamol or ibuprofen), a reduction in the ductal diameter was observed for the majority of preterm infants, i.e. 76.2%; successful DA closure was observed in 19.0% of preterm infants and no positive changes in the PDA diameter were achieved for 4.8% of preterm infants (Figure 17).

Almost half of PIs in this group (47.62%) underwent surgical PDA closure.

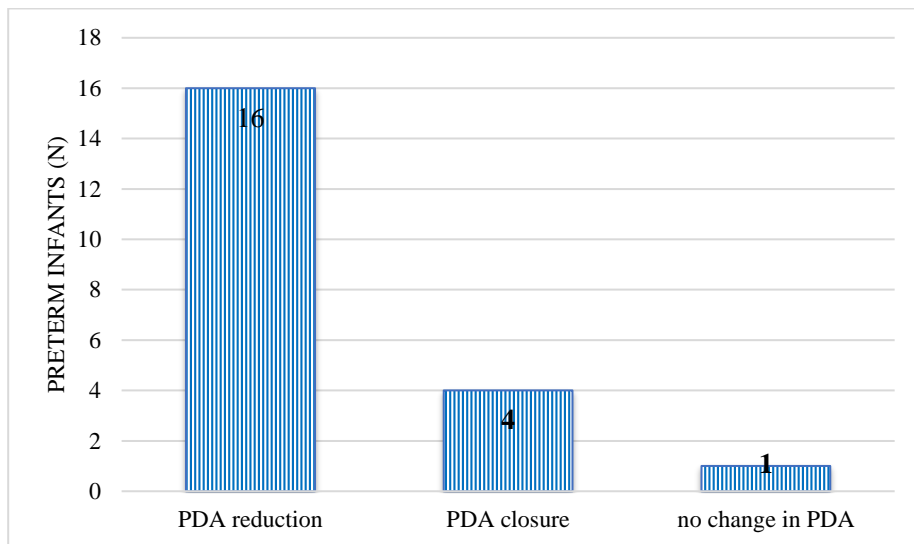


Figure 17. Post-treatment change in PDA

Echographic data before and after treatment

Preterm infants underwent echocardiography and cerebral neurosonography before and after medical treatment of hsPDA to assess the efficacy of treatment. There was a reduction in the ductal diameter ($p=0.0003$), a statistically significant change in the LA/Ao ratio ($p<0.0001$) and improvement in the RI of the ACA (0.0178) (Table 4).

Table 4. Means (\pm SD) of pre- and post-treatment echographic measurements

Echographic data	Before treatment of hsPDA Means (\pm SD)	After treatment of hsPDA Means (\pm SD)	p-value
DA diameter (cm)	0.25 (0.041)	0.16 (0.094)	0.0003
LA/Ao ratio	1.69 (0.188)	1.41 (0.243)	<0.0001
RI-ACA	0.85 (0.141)	0.75 (0.079)	0.0178

Systolic, diastolic and mean blood pressure measurements were taken before and after treatment, showing significant increases after the treatment. No changes in urine output were observed throughout the treatment (p=0.1108). There was a statistically significant decrease in blood lactate levels after the treatment (2.29 (0.80) and 1.85 (0.50)), p=0.0267 (Table 5).

Table 5. Pre- and post-treatment clinical data

Clinical data	Before treatment of hsPDA Means (\pm SD)	After treatment of hsPDA Means (\pm SD)	p-value
Systolic BP (mmHg)	52.7 (6.1)	59 (8.13)	0.0022
Diastolic BP (mmHg)	24.7 (5.96)	32 (6.2)	0.0004
Mean BP (mmHg)	32.8 (5.97)	40 (6.31)	<0.0001
Urine output ml/kg/h	3.46 (0.89)	3.89 (1.11)	0.1108
Lactates mmol/l	2.29 (0.80)	1.85 (0.50)	0.0267

2.6. Comparison of ibuprofen and paracetamol for the treatment of hsPDA

Preterm infants with hsPDA were administered medications for three days: ibuprofen was administered to eight preterm infants and paracetamol – to 13 preterm infants. There were no significant differences in the parameters of the clinical characteristics between the groups (Table 6).

Table 6. Clinical characteristics in the ibuprofen and paracetamol groups

	Ibuprofen ^{SEP} (N=8)	Paracetamol ^{SEP} (N=13)	p-value
Age at measurement (days), mean (\pm SD)	7.88 (2.031)	8.38 (3.176)	0.970
Gestational age (weeks), mean (\pm SD)	25.6 (1.92)	25.69 (2.136)	0.943
Birth weight (g), mean (\pm SD)	791.25 (272.000)	822.69 (191.383)	0.759
Male, %	4 (50.0)	5 (38.5)	0.673
Apgar score at 1 min.	6.13 (2.475)	5.69 (1.974)	0.663
Apgar score at 5 min.	7.63 (1.408)	7.15 (1.214)	0.353
Platelet ($\times 10^9/l$), mean (\pm SD)	302.00 (212.137)	255.50 (105.202)	0.579

Haemoglobin (g/l)	141.50 (30.956)	127.31 (22.500)	0.238
Haematocrit (%)	41.55 (8.086)	37.45 (6.412)	0.213
Pre-treatment systolic BP (mmHg)	54.00 (6.824)	51.92 (5.751)	0.463
Post-treatment systolic BP (mmHg)	57.71 (5.619)	59.62 (9.350)	0.631
	1	-	
Pre-treatment diastolic BP (mmHg)	25.00 (6.284)	24.54 (5.571)	0.827
Post-treatment diastolic BP (mmHg)	29.86 (4,525)	33.08 (6.837)	0.280
	1	-	
Pre-treatment mean BP (mmHg)	34.00 (5.732)	32.00 (6.218)	0.470
Post-treatment mean BP (mmHg)	38.57 (3.910)	40.77 (7.316)	0.472
	1	-	
FiO ₂	0.28 (0.036)	0.35 (0.101)	0.147
Pre-treatment urine output (ml/kg/h)	3.76 (0.986)	3.27 (0.808)	0.226
Post-treatment urine output (ml/kg/h)	3.91 (1.095)	3.88 (1.157)	0.945
	1	-	

There were no differences in echocardiographic data and RI-ACA measurements by neurosonography between the ibuprofen and paracetamol groups before and after treatment (Tables 7 and 8).

Table 7. Echocardiographic data in the ibuprofen and paracetamol groups

	Ibuprofen ^[1] _[SEP] (N=8)	Paracetamol ^[1] _[SEP] (N=13)	p-value
Pre-treatment PDA diameter (cm)	0.25 (0.040)	0.25 (0.042)	0.584
Post-treatment PDA diameter (cm)	0.21 (0.053)	0.13 (0.102)	0.054
Pre-treatment LA/Ao ratio	1.76 (0.164)	1.65 (0.196)	0.202
Post-treatment LA/Ao ratio	1.51 (0.321)	1.36 (0.170)	0.169

Table 8. RI-ACA data in the ibuprofen and paracetamol groups

	Ibuprofen ^[SEP] (N=8)	Paracetamol ^[SEP] (N=13)	p-value
RI-ACA before treatment	0.82 (0.176)	0.87 (0.119)	0.245
RI-ACA after treatment	0.78 (0.100)	0.73 (0.059)	0.164

2.7. Assessment of outcomes in the no-DA, PDA and hsPDA groups at 36 weeks' gestation

During the study period, eight preterm infants died: four in the hsPDA group and two in the no-DA and PDA groups each. One newborn in the no-DA group died at >36 GW. Outcomes were assessed at 34-36 GW for 56 patients in the no-DA group, 39 in the PDA group and 17 in the hsPDA group. The cause of death was neonatal late sepsis and one neonate died of hypoxic brain injury.

The length of NICU stay in bed-days was 14.031 (\pm 11.358) in the no-DA group, 18.585 (\pm 14.505) in the PDA group and 36.905 (\pm 15.655) in the hsPDA group. The length of NICU stay was found to be significantly different between the no-DA and hsPDA groups and between the PDA and hsPDA groups (p <0.001) (Figure 18).

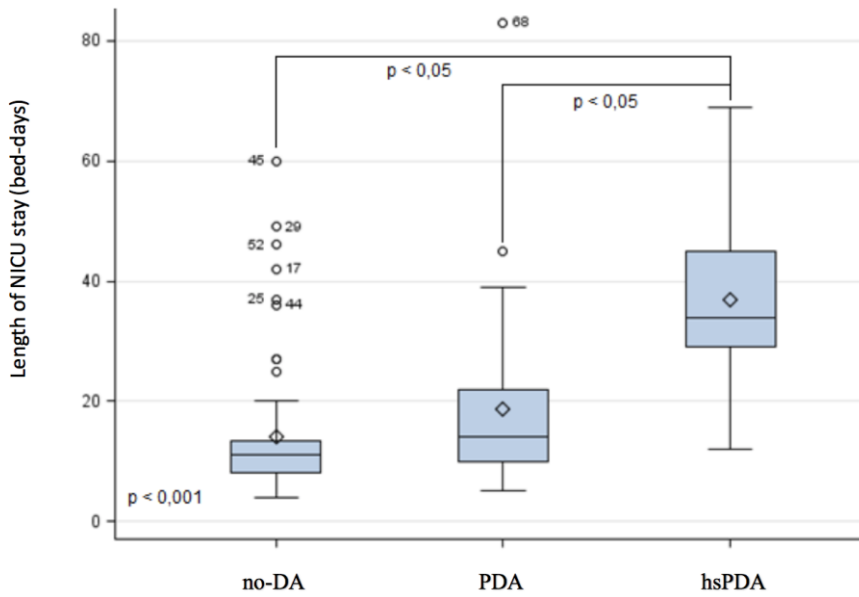


Figure 18. Distribution of length of NICU stay (bed-days) between the groups

Necrotising enterocolitis IIA-IIIIB according to Bell's staging was diagnosed in one preterm infant in the PDA group and one preterm infant in the hsPDA group.

More than one third of neonates in the hsPDA group were treated surgically for stage 3 retinopathy of prematurity, as compared with only 6.3% of the non-DA group and 12.8% of the PDA group. Statistically significant differences were found between the groups ($p=0.022$) (Figure 19).

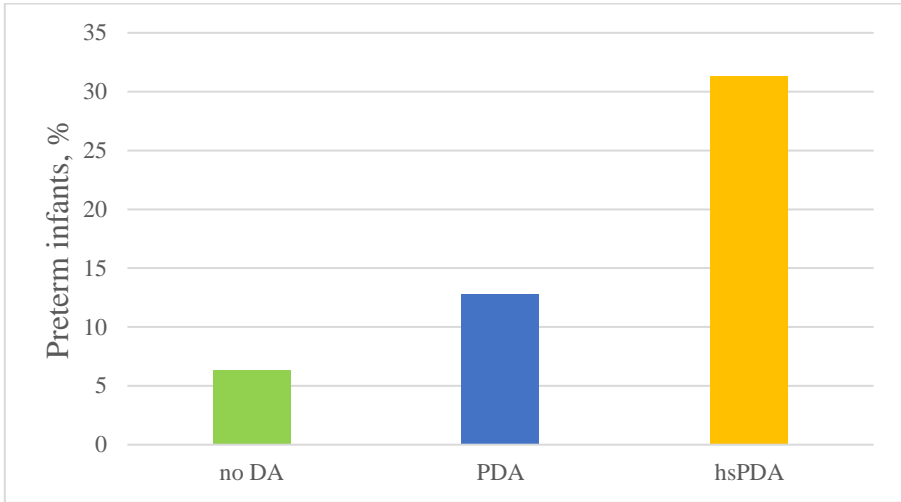


Figure 19. Comparison of retinopathy of prematurity (stage 3) rates between the groups

The assessment of the need for supplemental oxygen at 36 GW as a symptom of chronic lung disease in preterm infants showed statistically significant differences between the groups. 43.77% of patients in the hsPDA group required supplemental oxygen at 36 GW. The lowest percentage of preterm infants with supplemental oxygen requirements was 12.7% in the no-DA group and the percentage for the PDA group was 23.1% ($p=0.020$) (Figure 20).

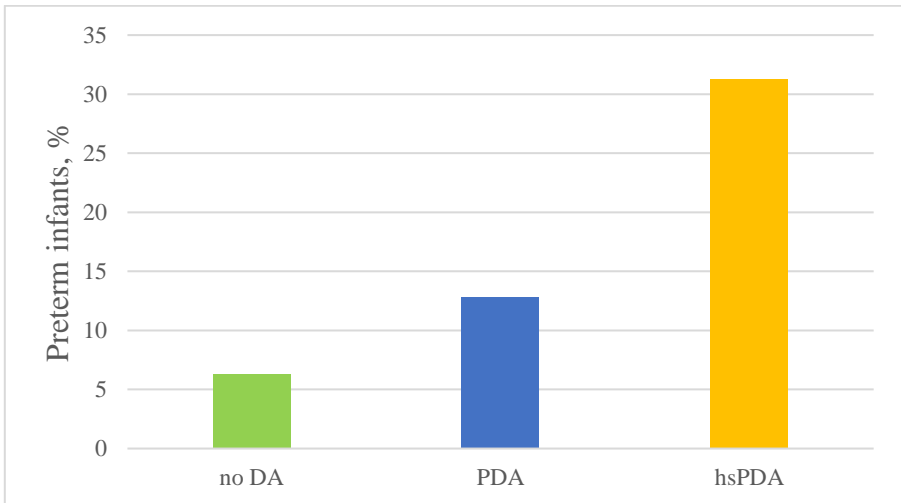


Figure 20. Comparison of supplemental oxygen requirements between the groups at 36 GW

16 preterm infants with the DA patency were discharged home. The DA subsequently opened in five preterm infants out of 55 in whom no ductal shunt was detected at the time of measurement; they were discharged with the hemodynamically insignificant PDA. The DA failed to close in nine of 39 preterm infants in the PDA group and in two of 17 preterm infants in the hsPDA group ($p=0.111$) (Figure 21).

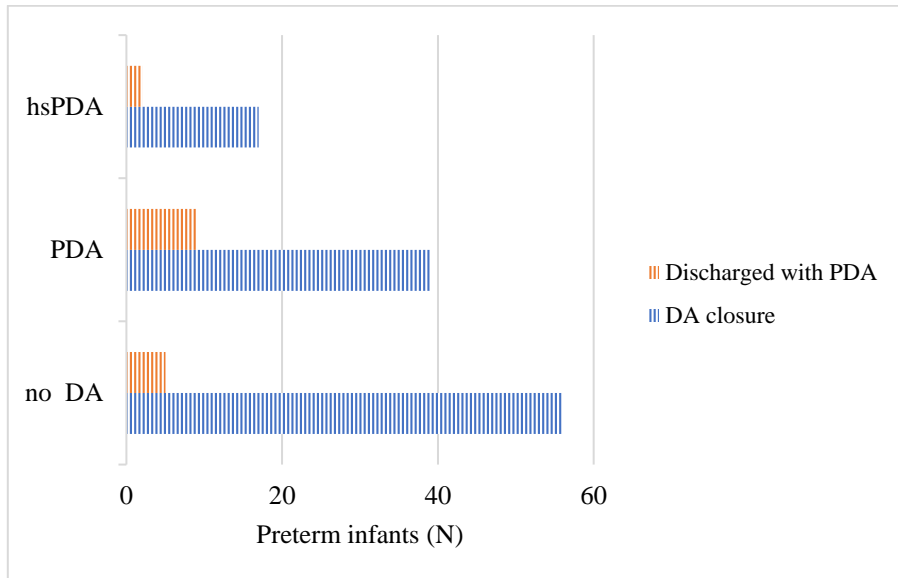


Figure 21. Comparison of PDA status between the groups of preterm infants at discharge

DISCUSSION

Our study aimed at evaluating changes in cerebral and renal regional tissue oxygenation in preterm infants with PDA at <32 weeks' gestation, <1500 g birth weight, older than 72 hours of life. The changes were recorded using near-infrared spectroscopy. The study included PIs with no DA, those with PDA and those with hsPDA who were treated with medications.

The incidence of postnatal PDA in preterm infants born <32 GW ranges from 20% to 50% and is about 60% for those born <29 GW (9).

Our study showed that cerebral oxygenation is significantly lower in preterm infants (<32 weeks' gestation) older than 72 hours of life with the echocardiographic symptoms of a hemodynamically significant PDA, i.e. PDA diameter >0.2 cm and LA/Ao ratio >1.4, than in those with no DA or with a hemodynamically insignificant PDA. There was no difference in cerebral oxygenation between preterm infants with hemodynamically insignificant PDA and those with no DA. Regional oxygen saturation reflects the amount of oxygen consumed by the tissue. According to our findings, cerebral rSpO₂ is much lower in the hsPDA group than in the no-DA group, which is supported by the study of Chock et al. where cerebral regional oxygenation has been found to be lower in the hsPDA group (68 ± 2%) than in the insignificant PDA and no-PDA groups (73 ± 3%), although statistical significance was not achieved (p=0.24) (5). Other authors, however, have found the opposite: no difference in cerebral regional oxygenation between the groups with PDA, hsPDA and no PDA. One of these studies, carried out by van der Laan et al., found no difference in cerebral oxygenation and blood flow between preterm infants with and without hsPDA at 77 hours postpartum (6). This finding could be explained by lower SpO₂ in the hsPDA group, even though they received a higher percentage of supplemental oxygen and invasive respiratory support. Yet, there was no significant difference in cerebral FTOE in our study cohorts, which is in line with the results of the above studies. In theory, lower cerebral rSpO₂ should result in higher cerebral FTOE which, according to published research, is indicative of impaired cerebral perfusion (10-12). Intact cerebral autoregulation ensures stable blood flow despite fluctuations in blood pressure. Previous studies have shown that autoregulation disorders are relatively common in preterm neonates (13). Our study excluded preterm infants who required dopamine, because dopamine has been shown to impair cerebral autoregulation (14). Large-diameter PDAs have also been shown to adversely affect cerebral blood flow in preterm infants, which can lead to a reduction in regional cerebral oxygen supply (15).

In our study, the hsPDA group consisted of the smallest and most critically ill newborns, the majority of whom required mechanical ventilation. Previous research has shown that respiratory distress syndrome adversely affects cerebral autoregulation in neonates, which might explain the lack of correlation between cerebral rSpO₂ and FTOE in our patients (16). However, Schwarz et al. (8) have found higher cerebral FTOE without lower rSpO₂, whereas Arman et al. (17) and Poon & Tagamolila (18) have reported significantly lower cerebral rSpO₂ and higher cerebral FTOE in preterm infants with hsPDA before medical and/or surgical PDA closure.

Our study also demonstrated significantly lower renal saturation levels and higher FTOE in neonates with PDA and hsPDA compared with neonates with no PDA. These findings are consistent with those of Chock et al., where renal saturation below 66% was associated with hsPDA (5). The PDA is presumed to have a negative effect on renal blood flow regardless of the DA size and hemodynamic significance. Van der Laan has shown that PDA, irrespective of whether it is hemodynamically significant, does not affect regional cerebral and renal oxygenation, but reported higher renal saturation and lower renal FTOE in infants without DA, which is in line with our findings (6). A study by Petrova et al. has demonstrated no differences in renal regional saturation or renal FTOE between moderate- and large-sized PDAs (19). These findings reflect the ductal steal phenomenon leading to a significantly reduced blood flow distal of the PDA, including the kidneys. In contrast, preserved cerebral autoregulation is likely to explain the greater sensitivity of renal rSpO₂ and FTOE than cerebral measurements in infants with hsPDA (5). Despite the effects on renal rSpO₂ and FTOE, urine output was within the range of normal in all three groups. We failed to find any correlation between the RI of the ACA and cerebral rSpO₂, but Arman et al. found that Doppler and NIRS measurements of cerebral blood flow correlated significantly (17).

There are several reasons for the contrasting findings. Some of the studies evaluated only ductal size and did not evaluate potential volume overload (19, 20). Moreover, there were significant timing variations of NIRS monitoring among different studies – most of them used NIRS up to one hour, and only Chock et al., Arman et al. and Poon & Tagamolila used NIRS for 24 hours or more. In addition, infants receiving vasopressor medications were more often included in hsPDA groups than in control groups in some studies, which could influence cerebral oxygenation (20, 21). Furthermore, the timing of inclusion also differed, and most studies involved NIRS monitoring in the first 72 hours after birth, which might be considered a transitional period (6, 19). Finally, as is typical in neonatal clinical trials, most studies involved

relatively small sample sizes, which may have reduced the ability to obtain significant differences.

There were no differences in other laboratory parameters between the hsPDA, PDA or no-DA groups. The lactate level was similar between the groups. Elevated lactate may be due to a number of factors: sepsis, shock, seizures, medication or metabolic disorders. Previous studies have shown that lactate levels are a poor predictor of hemodynamic significance of PDA. This may be due to the fact that peripheral tissue perfusion in the presence of hsPDA does not deteriorate enough to cause an increase in anaerobic metabolism (22).

Platelet counts did not differ between our groups, although some studies suggest an association between PDA and thrombocytopenia. An updated meta-analysis showed a strong correlation between thrombocytopenia and PDA/hsPDA, but low platelet counts may be an epiphenomenon related to immaturity and clinical stability in preterm infants, rather than a factor in the pathogenesis of PDA (23). A study by Mitra et al. showed that low platelet counts were associated with higher odds of failure of ibuprofen or indomethacin treatment for PDA (24).

The cerebral-to-renal oxygenation ratio allows a comparison of renal oxygenation with cerebral oxygenation. Renal oxygenation levels are more sensitive to changes in cardiac output than cerebral oxygenation. In our study, a significant change in the CROR was observed in the PDA and hsPDA groups, with a decrease in this ratio reflecting greater effects of the DA on renal oxygenation than on cerebral. The results obtained in the van der Laan's study are not indicative of a change in the CROR between the no-DA, PDA and hsPDA groups because, as already mentioned, no changes in cerebral and renal oxygenation were found by NIRS monitoring (6). We presume that it is important to monitor several sites in order to detect hemodynamically significant changes caused by PDA as early as possible.

In this study, 21 preterm infants with hsPDA were administered treatment with paracetamol or ibuprofen for PDA closure. Although positive effects were achieved for the majority of patients, only four patients demonstrated complete DA closure. There is still controversy over when to start treatment, which drugs are most appropriate and what the initial dose should be (25-27). Studies have shown that hsPDA treatment in the first week of life is associated with a higher rate of successful ductal closure compared with later treatment (28, 29). In older preterm infants, hsPDA treatment with ibuprofen with a standard dosing scheme of 10-5-5 mg is less successful (30). It is also known that a double dose of ibuprofen result in higher rates of PDA

closure without increasing the risk of side effects than a usual dose (30, 31). Several systematic reviews and meta-analyses have shown that administration of ibuprofen per os is associated with higher success rates for PDA closure than intravenous administration (32, 33). However, a recent systematic review and meta-analysis showed that 38% of PDA closures occur in preterm infants without any treatment (32). Some authors have reported higher rates of spontaneous PDA closure (up to 78-98%) in preterm infants >28 GW and >1000 g birth weight (34, 35). It is therefore recommended to delay medical treatment beyond 7-10 days of life, and conservative approach (without any medical treatment) is suggested even more frequently than preventive PDA treatment for preterm infants with hsPDA (36).

Ibuprofen and paracetamol reduced the ductal diameter and LA/Ao ratio in patients without significant differences. Systematic reviews and meta-analyses have also shown a similar effect of paracetamol and ibuprofen in PDA closure (32, 37-44). On the other hand, paracetamol is used more often in our daily practice due to its fewer side effects (fewer cases of renal failure and gastrointestinal bleeding as well as lower serum bilirubin and creatinine levels) (37, 38) and lower prices compared with intravenous ibuprofen. Given the later initiation of medical treatment of hsPDA in our study (mean day of life at treatment initiation was 8.2) and the use of standard doses of intravenous ibuprofen and paracetamol, we can speculate that all these factors may have contributed to a low rate of complete PDA closure in our patients.

Despite the low closure rate, there was a significant post-treatment decrease in the DA diameter and LA/Ao ratio in the majority of the patients. Although it is known that late medical treatment for hemodynamically significant patent ductus arteriosus is less effective than early (targeted or preventive) treatment, it nonetheless reduces the DA diameter and the need for surgical ligation of the PDA (45). El-Khuffash et al. have found that late administration of intravenous paracetamol was associated with only 25% of successful ductal closures, but it significantly reduced the need for surgical treatment of PDAs (46).

Measuring the RI in cerebral arteries, especially in the ACA, is one of the most commonly used and simplest methods for assessing cerebral blood flow in both term and preterm infants. PDA is considered to be a usual cause for the elevated RI in preterm infants (47, 48). In line with our study, Pees et al. have found a significant decrease in the IR-ACA in preterm infants with hsPDA after treatment with ibuprofen (49).

Another finding of our study was a significant increase in systolic and diastolic blood pressure after medical treatment for hsPDA. According to Rios

et al., hsPDA may be associated with circulatory insufficiency and hypotension, and medical treatment can normalise the blood flow and blood pressure in preterm infants (50). This was also confirmed by other authors who analysed the effect of medical treatment on blood pressure in preterm infants with PDA (51, 52).

HsPDA is known to cause regional oxygenation and circulatory changes in vital organs such as the brain and kidneys (33, 34). A hypothesis raised in this study was that medical treatment could significantly improve regional cerebral and renal oxygenation and blood flow, if it reduced PDA-induced hemodynamic changes. On the other hand, regional improvements in cerebral and renal oxygenation and blood flow could be used for evaluating the success of PDA treatment. Our study demonstrated a significant improvement in renal SpO₂, and a tendency to improve renal FTOE after 24–48 h from the initiation of medical treatment, although this statistical significance subsequently disappeared. However, treatment had no effect on cerebral oxygenation and regional blood flow, even though there was a statistically significant post-treatment reduction in the RI of the ACA, reflecting better cerebral blood flow.

The presence of hsPDA leads to a faster and marked deterioration of renal oxygenation and blood flow, as compared with no effect or less apparent effect on cerebral oxygenation and perfusion (5). It is therefore likely that medical treatment-related closure or constriction of PDA primarily improves renal oxygenation and blood circulation. Upper body circulation has been found to remain normal in neonates with PDA, which would support the argument that cerebral blood flow may not improve with PDA closure (53). Cerebral rSpO₂ is primarily affected by pre-ductal systemic perfusion and cerebral oxygen extraction, while renal oxygenation is impacted by post-ductal diastolic steal (54).

Some studies demonstrated increased cerebral SpO₂ and reduced FTOE after successful PDA closure (17, 18), while others showed an increase in the FTOE only, without any effect on regional oxygenation (8). Poon et al. have recently reported significant improvements in cerebral SpO₂ and FTOE after PDA closure but, in contrast to our study, they did not find significant changes in renal rSpO₂ after PDA closure. Neither had they observed any correlation between cerebral and renal rSpO₂ and PDA size (18). Dani et al. have found no changes in cerebral oxygenation after treatment of PDA with paracetamol and ibuprofen (55).

The differences above may have been caused by a number of factors, such as different age and weight of preterm infants enrolled in the studies, different PDA diameters before treatment, different time of initiation of the

treatment, and different medications and doses used, etc. For most of the patients included in our study, the PDA did not close completely but only narrowed, and this could have resulted in no effect of treatment on cerebral SpO₂ and cerebral FTOE. It can be assumed that if the PDA were completely closed for most of our patients, the effect of medical treatment on cerebral oxygenation and blood circulation would be more evident. On the other hand, even the narrowing of PDA related to medical treatment of hsPDA had effects on renal oxygenation and blood circulation detected by NIRS monitoring of the renal site. Our findings suggest that renal rSpO₂, but not cerebral rSpO₂, measured by continuous NIRS could help to predict the efficacy of medical treatment for hsPDA in preterm infants.

The absence of changes in cerebral oxygenation and blood flow after medical PDA treatment might be directly related to the failure of complete ductal closure. A relatively small sample size of the study population did not allow revealing more clear associations between PDA closure and/or constriction after medical treatment and cerebral and/or renal oxygenation.

The length of NICU stay in days was significantly longer in the hsPDA group (36.905 (±15.655)) compared with the no-DA and PDA groups (14.031 (±11.358) and 18.585 (±14.505), respectively). This could be associated with the need for respiratory therapy in the presence of hsPDA and younger gestational age of PIs (56).

Only one PI in the PDA group and one in the hsPDA group were diagnosed with NEC. This is in line with a study by Terrin et al. where NEC was not associated with PDA (56). Previous studies, which were often retrospective, have linked NEC to the persistent PDA and its effects (57). Borrás-Novell has found that the reduction in the incidence of NEC was associated with the use of donor breast milk for PIs' enteral feeding instead of adapted formula, but not with PDA and its treatment (58). In our study, all participants were fed their own mothers' breast milk or donor breast milk.

Stage 3 ROP requiring avascular retina to be destroyed by cryotherapy or laser photocoagulation was significantly more common in the hsPDA group. This supports the hypothesis that hsPDA in preterm infants may increase the risk of ROP due to hemodynamic instability which, in turn, may influence the development of immature retinal vasculature (59). In addition, oxygen is known to regulate the production of regulators of retinal angiogenesis. Therefore, supplemental oxygen therapy may be responsible for the retinal damage associated with the pathogenesis of ROP (60).

Historically, based on retrospective studies, PDA has been associated with chronic lung disease with medical or surgical DA closure being

considered standard treatment. In our study, more than 40% of neonates in the hsPDA group required supplemental oxygen at 36 GW. Correlations between hsPDA and CLD, including GW and birth weight, have been reported in one study (56). However, randomised clinical trials examining the relationship between PDA and CLD have not found any relationship between the two factors (61). In addition, it is known that prolonged mechanical ventilation may also be a predictor of increased risk of CLD in neonates exposed to hsPDA. As described by Willis et al., prolonged mechanical ventilation in preterm infants may lead to alveolar changes that increase the likelihood of developing CLD (62). CLD is a multifactorial disease. Epidemiological studies have shown a strong relationship between the presence of PDA and the development of CLD, but a causal link has yet to be proven; moreover that such an association with the development of CLD has not been reported in studies on medical or surgical PDA treatment. It is possible that PDA treatment is only beneficial in selected patients who are extremely premature, have hsPDA at the first week of life and undergo mechanical ventilation. However, existing therapies may also independently increase the risk of CLD in this high-risk group of preterm infants. Future research could help to clarify this by standardising therapies and considering the role of new treatments (62).

The association between hsPDA and IVH has been described in previous retrospective studies. However, it is also known that about 50% of all IVH cases occur during the first day of life, when PDA is usually not hemodynamically significant. In our study, a higher proportion of PIs in the hsPDA group were diagnosed with grade 3 or 4 IVH. In addition, PIs in this group had a shorter gestational age and a lower birth weight, which are also risk factors for developing IVH. The analysis carried out by Terrin et al. showed that hsPDA is a risk factor for IVH associated with gestational age and birth weight. Further studies are needed to determine the causal relationship between the hemodynamic consequences of PDA and the development of IVH (56).

Semberova et al. have found that spontaneous closure of the PDA before hospital discharge occurred in 56% of neonates and 93% by 12 months of age (63). We do not have data on neonates with PDA closure before 12 months of age, but the 16 PIs who were discharged home with a PDA account for 14.9%, which means that spontaneous PDA closure before discharge occurred in 85.71% of PIs in our study. Our results confirm that spontaneous PDA closure occurs in the majority of cases (63, 64).

Although there are currently no definitive recommendations on the timing or need for PDA closure in preterm infants, it is necessary to develop

an outpatient follow-up system for high-risk infants with persistent PDA shunt. Standardised assessment of hemodynamic significance, apart from single-point measurements of PDA diameter and/or relatively subjective assessment of left ventricular volume load, may allow differentiation of shunt based on detailed echocardiographic markers of effects on the pulmonary and systemic circulation, moreover that the incidence of spontaneous hsPDA closure is lower and the risk of lung disease is higher (65, 66).

Late (later than 7 days after birth) hsPDA treatment with paracetamol or ibuprofen resulted in a complete ductal closure only in a small proportion of preterm infants, despite statistically significant reductions in the DA diameter, LA/Ao ratio and RI of the ACA. Continuous NIRS measurements may help to predict the efficacy of medical treatment of hsPDA in preterm infants. Further prospective studies are needed to ascertain that renal and cerebral oxygenation measured by NIRS can be used as a reliable tool for evaluating the efficacy of hsPDA treatment.

Our study was not without limitations. Firstly, the sample size of the hsPDA group was relatively small and may have been underrepresented. This did not allow us revealing clearer associations between post-treatment PDA closure or constriction and cerebral or renal oxygenation. Likewise, the amount of physiological fluids administered, which may have an impact on the persistence of PDA and the efficacy of the treatment, was not evaluated.

Nevertheless, the results of our study suggest that cerebral and renal regional oxygenation measurements by NIRS may provide additional information for hsPDA evaluation and treatment decisions. Further prospective multicentre studies could clarify the role of NIRS in PDA management.

CONCLUSIONS

1. In preterm infants less than 32 weeks of gestational age and less than 1500 g weight at birth, blood shunt affects regional renal oxygenation and blood flow even in the presence of hemodynamically insignificant PDA, although it does not change regional cerebral oxygenation measured by NIRS.
2. In preterm infants less than 32 weeks of gestational age and less than 1500 g weight at birth, hemodynamically significant PDA impairs regional renal and cerebral oxygenation as measured by NIRS.
3. Preterm infants less than 32 weeks of gestational age and less than 1500 g weight at birth, in whom medical hsPDA treatment results in a reduced blood flow through the PDA, demonstrate improvement in renal oxygenation and unchanged cerebral oxygenation as measured by NIRS.
4. Preterm infants less than 32 weeks of gestational age and less than 1500 g weight at birth with a hemodynamically significant PDA, compared with those with no PDA or a hemodynamically insignificant PDA, have worse outcomes at 36 weeks of gestation: they stay longer at NICU, are more likely to have a diagnosis of stage 3 retinopathy of prematurity, and require supplemental oxygen more frequently.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

As a non-invasive method of recording regional oxygenation, NIRS is simple, requires no special skills and provides additional information on regional oxygenation and blood flow in preterm infants.

Monitoring by NIRS can help to decide on the hemodynamic significance of PDA and the need for treatment.

In preterm neonates receiving medical therapy, NIRS measurements help to assess the efficacy of the treatment administered, while avoiding PDA-related poor outcomes.

We recommend the use of NIRS in preterm infants with PDA or at high risk of DA opening treated in the neonatal intensive care unit, as well as the use of NIRS to monitor regional oxygenation in preterm infants receiving hsPDA treatment.

LIST OF PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS BY THE AUTHOR OF THE DOCTORAL DISSERTATION

Publications

- Navikienė J., Liubšys A., Jankauskienė A. Artimo infraraudoniesiems spinduliams diapazono spektroskopija (Near-infrared spectroscopy in neonatal intensive care). Lietuvos akušerija ir ginekologija. Kaunas: Vitae litera, 2019, vol. 22, No. 1, p. 52–59.
- Navikiene J, Virsilas E, Vankevičienė R, Liubšys A, Jankauskiene A. Brain and renal oxygenation measured by NIRS related to patent ductus arteriosus in preterm infants: a prospective observational study. *BMC Pediatrics*. 2021; 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-03036-w>.
- Navikienė J, Liubšys A, Viršilas E, Žvirblis T, Jankauskienė A. Impact of Medical Treatment of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus on Cerebral and Renal Tissue Oxygenation Measured by Near-Infrared Spectroscopy in Very Low-Birth-Weight Infants. *Medicina*. 2022; 58(4):475. <https://doi.org/10.3390/medicina580404>.

Presentations

- Jūratė Navikienė, Arūnas Liubšys, Augustina Jankauskienė. Evaluation of cerebral oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm infants with natural evolution of ductus arteriosus. International conference Evolutionary Medicine: Health and Diseases in Changing Environment, June 2018, Vilnius.
- Jūratė Navikienė, Arūnas Liubšys, Augustina Jankauskienė. Evaluation of the brain and renal oxygenation using near infrared spectroscopy in very low birth weight (VLBW) infants with patent ductus arteriosus. International Congress of joint European Neonatal Societies (3rdJENS), Maastricht.
- Cerebral oxygenation measurement using near-infrared spectroscopy (NIRS) in preterm infants with patent ductus arteriosus. 4th Baltic Paediatric Congress, May 2019, Vilnius.
- Navikienė J. Naujagimių atviras arterinis latakas – ar tikrai žinome, ką su juo daryti (Neonatal patent ductus arteriosus - do we really know what to do about it). Conference of the Lithuanian Neonatology Association, March 2021, Vilnius.

ABOUT THE AUTHOR

First name: Jūratė

Surname: Navikienė

E-mail: jurate.navikiene@santa.lt

Education:

1990–1996 Kaunas Medical Academy, Master's degree of medicine

1996–1997 Kaunas Medical Academy, General Residency

1997–2000 Kaunas Medical Academy, Pediatric disease residency

2000–2001 Vilnius University, Neonatology residency

Work experience:

2002 Neonatologist, Neonatal Intensive Care Unit, Vilnius University
Hospital Santaros Klinikos

2001-2000 Neonatologist, Vilnius St. Jacob's Hospital

Other academic experience:

2011-2014 Investigator in the clinical trial: NeoMero – 1, NeoMero – 2

2014 Scholar observership in C.S Mott Children's Hospital University
of Michigan

LIST OF REFERENCES

1. Clyman RI. Mechanisms Regulating the Ductus Arteriosus. *Neonatology*. 2006; 89(4):330-5.
2. de Boode WP, Kluckow M, McNamara PJ, Gupta S. Role of neonatologist-performed echocardiography in the assessment and management of patent ductus arteriosus physiology in the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018; 23(4):292-7.
3. Singh Y, Fraise 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; 8:573627.
4. Singh Y. Echocardiographic Evaluation of Hemodynamics in Neonates and Children. *Frontiers in pediatrics*. 2017; 5:201-.
5. Chock VY, Rose LA, Mante JV, Punn R. Near-infrared spectroscopy for detection of a significant patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2016; 80(5):675-80.
6. van der Laan ME, Roofthoof MT, Fries MW, Berger RM, Schat TE, van Zoonen AG, et al. A Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus Does Not Affect Cerebral or Renal Tissue Oxygenation in Preterm Infants. *Neonatology*. 2016; 110(2):141-7.
7. Als H, Lawhon G, Duffy FH, McAnulty GB, Gibes-Grossman R, Blickman JG. Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant. Medical and neurofunctional effects. *Jama*. 1994; 272(11):853-8.
8. Schwarz CE, Preusche A, Wolf M, Poets CF, Franz AR. Prospective observational study on assessing the hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus with frequency domain near-infrared spectroscopy. *BMC Pediatr*. 2018; 18(1):66.
9. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2020; 146(5).
10. Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage. *J Pediatr*. 2013; 162(4):698-704 e2.
11. <Cerebral tissue oxygenation index in very premature infants G Naulaers.pdf>.

12. Naulaers G. Cerebral tissue oxygenation index in very premature infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2002; 87:F189-F192.
13. Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics*. 2000; 106(4):625-32.
14. Eriksen VR, Hahn GH, Greisen G. Dopamine therapy is associated with impaired cerebral autoregulation in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2014; 103(12):1221-6.
15. Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL, Brady JP. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1982; 101(4):587-93.
16. Lemmers PM, Toet M, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome. *Exp Brain Res*. 2006; 173(3):458-67.
17. Arman D, Sancak S, Gursoy T, Topcuoglu S, Karatekin G, Ovali F. The association between NIRS and Doppler ultrasonography in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2020; 33(7):1245-52.
18. Poon WB, Tagamolila V. Cerebral perfusion and assessing hemodynamic significance for patent ductus arteriosus using near infrared red spectroscopy in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 34(10):1645-50.
19. Petrova A, Bhatt M, Mehta R. Regional tissue oxygenation in preterm born infants in association with echocardiographically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2011; 31(7):460-4.
20. Kim ES, Kaiser JR, Rios DR, Bornemeier RA, Rhee CJ. Cerebral Hemodynamics Are Not Affected by the Size of the Patent Ductus Arteriosus. *Neonatology*. 2020; 117(2):182-8.
21. Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics*. 2008; 121(1):142-7.
22. Okur N, Tayman C, Buyuktiryaki M, Kadioglu Simsek G, Ozer Bekmez B, Altug N. Can lactate levels be used as a marker of patent ductus arteriosus in preterm babies? *J Clin Lab Anal*. 2019; 33(2):e22664.
23. Gonzalez-Luis G, Ghiradello S, Bas-Suarez P, Cavallaro G, Mosca F, Clyman RI, et al. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2020; 8:613766.

24. Mitra S, Chan AK, Paes BA, Thrombosis, Hemostasis in Newborns G. The association of platelets with failed patent ductus arteriosus closure after a primary course of indomethacin or ibuprofen: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(2):127-33.
25. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92(6):F498-502.
26. Benitz WE, Committee on F, Newborn AAOA. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016; 137(1).
27. Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Clin Perinatol.* 2016; 43(1):113-29.
28. Smith IJ, Goss I, Congdon PJ. Intravenous indomethacin for patent ductus arteriosus. *Archives of Disease in Childhood.* 1984; 59(6):537-41.
29. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdeve O, Bulbul A, Hakansson S, et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr.* 2019; 205:41-8 e6.
30. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, Langhendries JP, Marguglio A, Eisinger MJ, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65(5):629-36.
31. Desfrere L, Zohar S, Morville P, Brunhes A, Chevret S, Pons G, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *J Clin Pharm Ther.* 2005; 30(2):121-32.
32. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018; 319(12):1221-38.
33. Neumann R, Schulzke SM, Bühner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2012; 102(1):9-15.
34. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol.* 2008; 25(10):661-6.

35. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006; 117(4):1113-21.
36. Park J, Yoon SJ, Han J, Song IG, Lim J, Shin JE, et al. Patent ductus arteriosus treatment trends and associated morbidities in neonates. *Sci Rep*. 2021; 11(1):10689.
37. Huang X, Wang F, Wang K. Paracetamol versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(16):2216-22.
38. Jasani B, Weisz DE, McNamara PJ. Evidence-based use of acetaminophen for hemodynamically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Semin Perinatol*. 2018; 42(4):243-52.
39. Terrin G, Conte F, Oncel MY, Scipione A, McNamara PJ, Simons S, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016; 101(2):F127-36.
40. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 4(4):Cd010061.
41. Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2020.
42. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 1(1):Cd010061.
43. Bagheri MM, Niknafs P, Sabsevari F, Torabi MH, Bahman Bijari B, Noroozi E, et al. Comparison of Oral Acetaminophen Versus Ibuprofen in Premature Infants With Patent Ductus Arteriosus. *Iran J Pediatr*. 2016; 26(4):e3975.
44. Pranata R, Yonas E, Vania R, Prakoso R. The efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm neonates - A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J*. 2020; 72(3):151-9.
45. Mashally S, Banihani R, Jasani B, Nield LE, Martins FF, Jain A, et al. Is late treatment with acetaminophen safe and effective in avoiding surgical ligation among extremely preterm neonates with persistent patent ductus arteriosus? *J Perinatol*. 2021:1-7.

46. EL-Khuffash A, James AT, Cleary A, Semberova J, Franklin O, Miletin J. Late medical therapy of patent ductus arteriosus using intravenous paracetamol. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2015; 100(3):F253-F6.
47. Lowe LH, Bailey Z. State-of-the-art cranial sonography: Part 1, modern techniques and image interpretation. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 196(5):1028-33.
48. Ecury-Goossen GM, Raets MM, Camfferman FA, Vos RH, van Rosmalen J, Reiss IK, et al. Resistive indices of cerebral arteries in very preterm infants: values throughout stay in the neonatal intensive care unit and impact of patent ductus arteriosus. *Pediatr Radiol*. 2016; 46(9):1291-300.
49. Pees C, Walch E, Obladen M, Koehne P. Echocardiography predicts closure of patent ductus arteriosus in response to ibuprofen in infants less than 28 week gestational age. *Early Hum Dev*. 2010; 86(8):503-8.
50. Rios DR, Bhattacharya S, Levy PT, McNamara PJ. Circulatory Insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates. *Frontiers in Pediatrics*. 2018; 6(62).
51. Evans N, Iyer P. Change in blood pressure after treatment of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Archives of disease in childhood*. 1993; 68(5 Spec No):584-7.
52. Han UJ, Cho HJ, Cho YK, Choi YY, Ma JS. Change in blood pressure and pulse pressure in preterm infants after treatment of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Korean Circ J*. 2011; 41(4):203-8.
53. Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Finnemore AE, Edwards AD, et al. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR Biomed*. 2013; 26(9):1135-41.
54. Altit G, Bhombal S, Chock VY. End-organ saturations correlate with aortic blood flow estimates by echocardiography in the extremely premature newborn - an observational cohort study. *BMC Pediatr*. 2021; 21(1):312.
55. Dani C, Poggi C, Cianchi I, Corsini I, Vangi V, Pratesi S. Effect on cerebral oxygenation of paracetamol for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(4):533-9.
56. Terrin G, Di Chiara M, Boscarino G, Metrangolo V, Faccioli F, Onesta E, et al. Morbidity associated with patent ductus arteriosus in preterm newborns: a retrospective case-control study. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1):9.

57. Saldeno YP, Favareto V, Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *J Perinatol.* 2012; 32(12):953-8.
58. Borrás-Novell C, Riverola A, Aldecoa-Bilbao V, Izquierdo M, Domingo M. Clinical outcomes after more conservative management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr (Rio J).* 2020; 96(2):177-83.
59. Abu-Shaweesh JM, Almidani E. PDA: Does it matter? *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine.* 2020; 7(1):11-4.
60. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaelli G, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(1):2-20.
61. Clyman RI. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin Perinatol.* 2018; 42(4):235-42.
62. Willis KA, Weems MF. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Congenit Heart Dis.* 2019; 14(1):27-32.
63. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g. *Pediatrics.* 2017; 140(2).
64. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100(1):F55-8.
65. Bischoff AR, Cavallaro Moronta S, McNamara PJ. Going Home with a Patent Ductus Arteriosus: Is it Benign? *J Pediatr.* 2022; 240:10-3.
66. Rios DR, Martins FdF, El-Khuffash A, Weisz DE, Giesinger RE, McNamara PJ. Early Role of the Atrial-Level Communication in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2021; 34(4):423-32.e1.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my special thanks of gratitude to everyone who helped me in writing my dissertation:

- Prof. Dr. Augustina Jankauskienė, my PhD thesis supervisor, for her professional help, insightful observations and support;
- Assoc. Dr. Arūnas Liubšius for his assistance preparing the publications of articles and his belief in the success of this thesis;
- Dr. Ramunė Vankevičienė and Dr. Audronė Černiauskaitė for the cardioechographic and neurosonoscopic measurements in this study;
- Dr. Tadas Žvirblis for his help with the statistical analysis of the data and contribution to the preparations of the publications of articles;
- the entire staff of the Neonatal Intensive Care Unit for the assistance conducting the research and help whenever needed;
- the staff of the Clinic of Children's Diseases for reading the manuscript, discussions and valuable comments and suggestions;
- my family for their support and belief in me.

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 20 egz.