Влияние кардиореспираторного статуса на церебральную оксигенацию у новорожденных с дыхательными расстройствами

Санковец Д.Н.,
Витушко А.Н.

Государственное учреждение Республиканский научно-практический центр
«Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 220053,
г. Минск, Республика Беларусь

Цель – оценить влияние кардиореспираторного статуса на церебральную оксигенацию (ЦО) и выявить ее физиологические детерминанты у новорожденных с дыхательными расстройствами на фоне проводимой интенсивной терапии.

Материал и методы. В обсервационное когортное исследование были включены 74 новорожденных с дыхательными расстройствами (36 поздних недоношенных и 38 доношенных). В дополнение к стандартному кардиореспираторному мониторингу пациентам проводилось исследование ЦО с использованием тканевого оксиметра INVOS 5100C (Covidien, Medtronic, США). Все новорожденные, включенные в исследование, были распределены в 3 группы в зависимости от уровня гемодинамической поддержки: 1-я – новорожденные этой группы с целью коррекции гемодинамических нарушений получали комбинацию допамина в дозировке ≥ 10 мкг/кг в минуту и вазопрессора (адреналин либо норадреналин в дозировке $\geq 0,05$ мкг/кг в минуту), 2-я – допамин в дозировке ≥ 10 мкг/кг в минуту и 3-я – допамин в дозировке < 10 мкг/кг в минуту. Для выявления детерминант ЦО была выполнена одновременная множественная линейная регрессия.

Результаты. Уровень ЦО составил в 1-й группе 77 (67; 85)%, во 2-й – 87 (79; 92)% и в 3-й – 81 (76; 87)%, $p=0,0066$. Уровень церебральной фракционной экстракции кислорода (сFTOE – cerebral fractional tissue oxygen extraction) в исследуемых группах составил: 0,21 (0,12; 0,32) в 1-й; 0,12 (0,05; 0,23) во 2-й и 0,16 (0,10; 0,23) в 3-й, $p=0,0251$. Множественный регрессионный анализ показал наличие статистически значимой положительной корреляции между ЦО и парциальным давлением углекислого газа ($p\text{CO}_2$) ($p=0,0027$), сFTOE и содержанием лактата ($p=0,0186$) и отрицательной между ЦО, средним давлением в дыхательных путях (MAP – mean airway pressure) ($p=0,0479$) и содержанием лактата ($p=0,0091$); а также сFTOE и $p\text{CO}_2$ ($p=0,0006$). Уровень ЦО ≤ 66 у новорожденных на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и комбинированной терапии «допамин + вазопрессор» с чувствительностью 40% и специфичностью 100% ($\text{AUC}=0,670$, $p=0,0343$) может свидетельствовать о наличии гипоксии ($p\text{CO}_2 < 35$ мм рт.ст.).

Заключение. Для пациентов с наиболее скомпрометированным кардиореспираторным статусом характерны более низкий уровень ЦО и более высокий уровень сFTOE. Причина тому, как показал множественный регрессионный анализ, гипоксия в условиях проведения ИВЛ с относительно высокими значениями MAP на фоне тканевой гипоперфузии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Санковец Д.Н., Витушко А.Н. Влияние кардиореспираторного статуса на церебральную оксигенацию у новорожденных с дыхательными расстройствами // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 2. С. 13–20. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-13-20

Статья поступила в редакцию 23.04.2020. Принята в печать 04.06.2020.

Ключевые слова:

кардиореспираторный статус, церебральная оксигенация, новорожденный, интенсивная терапия

Cardiorespiratory status and cerebral oxygenation in neonates with respiratory disorders

Sankovets D.N., Vitushka A.M.

National Scientific Practical Centre "Mother and Child",
220053, Minsk, Republic of Belarus

Objective – to assess the relationship between the cardiorespiratory status and cerebral oxygenation and to identify physiological determinants of cerebral oxygenation (crSO_2) in newborns with respiratory disorders.

Material and methods. 74 newborns with respiratory disorders were included (36 late preterm and 38 full-term) in observational cohort study. Recording of crSO_2 using the INVOS 5100C tissue oximeter (Covidien, Medtronic, USA) was done along standard vital signs monitoring. Patients were assigned to three groups according the hemodynamic support: 1st – infants treated by the combination of dopamine (dose $\geq 10 \mu\text{g/kg min}$) and vasopressor (adrenaline or norepinephrine in a dose of $\geq 0.05 \mu\text{g/kg min}$), 2nd group received dopamine in dose of $\geq 10 \mu\text{g/kg min}$ and 3rd – dopamine in dose less than $10 \mu\text{g/kg min}$. Cardiorespiratory determinants of crSO_2 were found in a multiple linear regression.

Results. crSO_2 was lowest in the 1st group – 77 (67; 85)% vs 87 (79; 92)% in 2nd and 81 (76; 87)% in 3rd groups, $p=0.0066$. Cerebral fractional oxygen extraction (cFTOE) was highest in 1st group 0.21 (0.12; 0.32) vs 0.12 (0.05; 0.23) and 0.16 (0.10; 0.23) in 2nd and 3rd respectively, $p=0.0251$. Multiple regression revealed significant positive correlation between crSO_2 and pCO_2 ($p=0.0027$), cFTOE and Lactate ($p=0.0186$) and negative between crSO_2 , MAP ($p=0.0479$) and Lactate ($p=0.0091$); as well as cFTOE and pCO_2 ($p=0.0006$). The level of $\text{crSO}_2 \leq 66\%$ in newborns on mechanical ventilation and dopamine + vasopressor may indicate hypocapnia ($\text{pCO}_2 < 35 \text{ mm Hg}$) with 40% sensitivity and 100% specificity ($\text{AUC}=0.670$, $p=0.0343$).

Conclusion. Patients with the most compromised cardiorespiratory status had lower levels of crSO_2 and higher levels of cFTOE because of hypocapnia and mechanical ventilation with relatively high MAP combined with tissue hypoperfusion.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Sankovets D.N., Vitushka A.M. Cardiorespiratory status and cerebral oxygenation in neonates with respiratory disorders. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2020; 8 (2): 13–20. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-13-20 (in Russian)

Received 23.04.2020. **Accepted** 04.06.2020.

Keywords:

cardiorespiratory status, cerebral oxygenation, newborn, intensive care

Дыхательные расстройства (англ. respiratory distress – дыхательные нарушения, расстройства дыхания) в настоящее время представляют собой одну из наиболее серьезных клинических проблем неонатального периода [1, 2]. Являясь ведущей причиной госпитализации в отделения интенсивной терапии в периоде новорожденности, именно дыхательные расстройства определяют вектор совершенствования медицинской помощи в неонатологии.

Течение патофизиологического процесса дыхательных нарушений нередко сопровождается дисбалансом между интенсивностью кровотока и доставкой кислорода к органам, в том числе к головному мозгу [3]. Экспериментальные модели и обсервационные исследования подтверждают, что пребывание новорожденного в условиях церебральной гипо- или гипероксии могут приводить к необратимому повреждению головного мозга [4–6]. Именно по этой причине новорожденные, нуждающиеся в протезировании респираторной функции, составляют группу высокого риска по развитию отдаленных неблагоприятных неврологических исходов.

Очевидно, что дальнейшие успехи в выхаживании этой категории пациентов могут быть достигнуты только в том случае, если мы как клиницисты будем иметь больше инфор-

мации о патологических процессах, протекающих в организме новорожденного в условиях интенсивной терапии дыхательного расстройства. Первым этапом в этом направлении представляется развитие возможности постоянного контроля значимых показателей клинического статуса пациента, что позволит проводить раннюю диагностику и своевременную коррекцию терапии. Непрерывное наблюдение за такими физиологическими параметрами, как температура тела, частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), насыщение артериальной крови кислородом методом пульсоксиметрии (SpO_2), электрическая активность мозга с помощью амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии, – уже имплементированы в программу мониторинга отделения интенсивной терапии для новорожденных. Однако необходимо признать, что такие методы оценки церебральной гемодинамики, как ультразвуковое исследование с доплерометрией, магнитно-резонансная томография (МРТ), не дают непрерывной информации об уровнях перфузии и оксигенации головного мозга новорожденных, а проведение МРТ и вовсе не всем и не всегда возможно.

Таким образом, в настоящий момент имеется определенная необходимость в наличии надежного и практичного диагностического метода, который бы позволял непрерывно

контролировать оксигенацию головного мозга новорожденного для своевременной диагностики состояний, способных привести к его повреждению. Перспективным методом является мониторинг церебральной оксигенации (ЦО) с помощью NIRS (near-infrared spectroscopy, спектроскопия в ближнем к инфракрасному спектре). Данная технология позволяет неинвазивно получать информацию сразу о нескольких показателях, характеризующих кислородный статус головного мозга: доставке и потреблении кислорода, соотношении доставки кислорода к его экстракции, так называемой церебральной фракционной экстракции кислорода [7–9]. Следовательно, теоретически эта система мониторинга может позволить проводить коррекцию терапии, влияющей в том числе на кровоснабжение и доставку кислорода к головному мозгу [10].

Цель исследования – оценить влияние кардиореспираторного статуса на ЦО и выявить ее физиологические детерминанты у новорожденных с дыхательными расстройствами на фоне проводимой интенсивной терапии (респираторной и гемодинамически активной).

Материал и методы

Данное наблюдательное исследование было выполнено на базе отделения анестезиологии-реанимации с палатами для новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с февраля 2013 г. по март 2016 г. Объект исследования – новорожденные. Наблюдение за младенцами начинали с первых часов жизни и динамически продолжали до конца 1-й недели.

Критерии включения: срок гестации от 34 до 42 нед включительно; наличие респираторного расстройства, требующего проведения респираторной и гемодинамической поддержки; наличие артериального доступа для прямого мониторинга артериального давления и контроля кислотно-основного и газового состава крови; техническая возможность проведения мониторинга регионарной оксигенации.

Критерии исключения: новорожденные с тяжелой комбинированной патологией (множественные врожденные пороки развития, острая хирургическая патология, сепсис); диагностированные в раннем неонатальном периоде врожденные пороки сердца (ВПС) «синего» типа с веноартериальным сбросом; отказ родителей.

Регистрация показателей регионарной оксигенации проводилась при помощи тканевого оксиметра INVOS 5100C (Medtronic/Covidien, MI, США), с применением технологии NIRS. В ходе исследования применялись датчики Pediatric SomaSensor (SAFB-SM). Для оценки ЦО датчик оксиметра располагался на лбу.

ЦО, выраженная в процентах (от 15 до 95%), выводилась на экран монитора оксиметра в режиме реального времени. Величина ЦО отражает насыщение гемоглобина кислородом в исследуемом сосудистом компартменте. Так как данные морфометрического исследования показали, что 80% объема сосудистого русла головного мозга приходится на венозные сосуды, метод церебральной оксиметрии позволяет оценивать кислородный статус главным образом в крови церебральных вен [11].

На основании данных мониторинга ЦО и пульсоксиметрии производился расчет cFTOE:

$$\frac{SpO_2 - rSO_2}{SpO_2},$$

где $crSO_2$ – показатель ЦО.

Для минимизации влияния сторонних факторов мониторинг проводился в спокойном состоянии пациента при отсутствии фототерапии.

Коррекция кардиореспираторных нарушений проводилась в соответствии с показаниями и в объеме, отраженном в Клинических протоколах диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 января 2011 г. № 81).

Оценка церебральной гемодинамики производилась на основании показателей доплерометрии мозгового кровотока, проводимой на аппарате PHILIPS HD 11 XE (США). Регистрировался интегральный показатель сосудистого тонуса передней мозговой артерии – индекс резистентности (ИР ПМА).

Расширенный мониторинг гемодинамического статуса включал эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на ультразвуковой системе PHILIPS HD 11 XE. Для оценки глобальной систолической функции желудочков использовали традиционные показатели М-модального исследования – фракция укорочения (ФУ), фракция выброса (ФВ).

Определяли показатели кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава артериальной крови на радиометре ABL-835 Flex (Radiometer, Дания) в строгом соответствии с рекомендациями производителя для исключения ошибок во время преаналитической и аналитической фазы исследования [12]. Анализировали такие показатели артериальной крови, как парциальное давление кислорода (pO_2), общее содержание кислорода в крови (ctO_2), парциальное давление кислорода при уровне сатурации 50% ($p50$), содержание лактата, отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода (pH), парциальное давление углекислого газа (pCO_2).

Обрабатывали полученные данные с использованием статистических пакетов Excel, MedCalc 19.1. Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали тест Шапиро–Уилка. При несоответствии распределения количественного параметра нормальному распределению данные представлялись в виде медианы и квартилей [Me (25%; 75%)]. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2 , применяли двусторонний точный тест Фишера либо критерий χ^2 . При сравнении в группах количественных показателей, имеющих гауссово распределение, использовался дисперсионный анализ. В случае если значения количественных признаков не отвечали нормальному распределению, использовался тест Краскела–Уоллиса с последующим post hoc-анализом. Проверку на мультиколлинеарность перед построением модели множественной регрессии проводили на основе анализа фактора

инфляции дисперсии и корреляционной матрицы. Уровень $p < 0,05$ был использован для обозначения статистической значимости во всех тестах.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 74 новорожденных с клинико-лабораторными проявлениями дыхательного расстройства, требующего проведения респираторной и гемодинамической поддержки. Состояние всех обследованных новорожденных в период наблюдения и обследования оценивалось как тяжелое и крайне тяжелое. Тяжесть состояния детей была обусловлена легочно-сердечной недостаточностью.

В группу исследования вошли 38 (51,4%) доношенных и 36 (48,6%) поздних недоношенных новорожденных. Медиана оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 8 (6; 8) баллов. К 5-й минуте жизни 48 (64,9%) детей нуждались в проведении ИВЛ, при этом возраст на момент поступления в отделение составил 40 (30; 65) мин.

Распределение по полу выглядело следующим образом: 30 (40,5%) девочек и 44 (59,5%) мальчика. Через естественные родовые пути родились 22 (29,7%) ребенка, в 52 (70,3%) случаях проводилось оперативное родоразрешение.

В течение первых часов жизни всем обследованным детям с целью проведения инотропной и вазоактивной терапии был обеспечен центральный венозный доступ. В 73 (98,6%) случаях для этих целей выполнена катетеризация пупочной вены, у одного пациента – перкутанная катетеризация центральных вен конечностей.

Клинический диагноз у новорожденных исследуемой группы чаще включал сочетание нескольких основных заболеваний. Ведущей патологией была врожденная пневмония с развитием дыхательной недостаточности II–III степени, которая отмечалась у 37 (50%) новорожденных, в 27 (36,5%) случаях наблюдалось сочетание врожденной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома новорожденных (болезнь гиалиновых мембран), внутриутробная инфекция

неуточненной этиологии была диагностирована у 6 (8,1%) пациентов, у 4 (5,4%) пациентов – только респираторный дистресс-синдром новорожденных.

С целью оценки влияния гемодинамического статуса на ЦО и гемодинамику было сформировано 3 группы: 32 пациента 1-й группы для коррекции гемодинамических нарушений получали комбинацию: допамин в дозировке ≥ 10 мкг/кг в минуту и адреналин либо норадреналин в дозировке $\geq 0,05$ мкг/кг в минуту; 20 пациентов 2-й группы получали допамин в дозировке ≥ 10 мкг/кг в минуту; 22 пациента 3-й группы – допамин в дозировке < 10 мкг/кг в минуту. Медианы терапевтической дозы вазопрессоров (адреналин/норадреналин) статистически значимо не различались и составляли 0,20 (0,15; 0,50) мкг/кг в минуту для норадреналина и 0,30 (0,14; 0,40) мкг/кг в минуту для адреналина, $p = 0,9521$.

Исследуемые группы не различались ни по гестационному возрасту [1-я – 37 (35; 39), 2-я – 36 (35; 39) и 3-я – 37 (33; 38) нед соответственно, $p = 0,6787$], ни по массе тела при рождении [1-я – 3140 (2695; 3525) г, 2-я – 3320 (2722; 3600) и 3-я – 2835 (1950; 3390) г соответственно, $p = 0,1169$]. Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы исследуемых новорожденных в зависимости от группы гемодинамической поддержки отражены в табл. 1.

По данным табл. 1, новорожденные, требовавшие для стабилизации гемодинамического статуса комбинированную терапию «допамин + вазопрессор» (1-я группа), характеризовались статистически значимо более высокими значениями ЧСС и среднего АД. Обращает на себя внимание и тот факт, что эти же пациенты, несмотря на наиболее высокий уровень среднего АД, имели близкие к минимальным физиологическим значениям уровни ФВ и ФУ [13]. Принимая во внимание дозозависимый эффект используемых катехоламинов, данное обстоятельство могло быть обусловлено их преимущественным воздействием на α -рецепторы сосудов, результатом которого являются вазоконстрикция и увеличение постнагрузки [3].

Таблица 1. Показатели кардиореспираторного статуса у новорожденных с дыхательными расстройствами в зависимости от группы гемодинамической поддержки, Ме (25%; 75%)

Показатель	Группа гемодинамической поддержки			p
	1-я (n=32)	2-я (n=20)	3-я (n=22)	
Гемодинамический статус				
ЧСС, в минуту	149 (133; 170)	143 (122; 157)	137 (124; 150)	0,0038
Среднее АД, мм рт.ст.	55 (48; 63)	52 (43; 57)	47 (42; 55)	0,0002
ФВ, %	59 (52; 67)	72 (65; 73)	66 (60; 68)	0,0587
ФУ, %	29 (25; 34)	38 (33; 39)	34 (29; 35)	0,0541
Респираторный статус				
Респираторная поддержка:				<0,0001
CMV, n	14	19	21	
HFO, n	18	1	1	
MAP, мм вод.ст.	9 (7; 15)	10 (7; 12)	7 (5; 9)	0,0002
FiO ₂ , %	38 (25; 53)	30 (25; 50)	25 (21; 31)	0,0027
SpO ₂ , %	97 (95; 99)	98 (95; 99)	97 (95; 98)	0,9028

Примечание. CMV (controlled mandatory ventilation) – управляемая принудительная вентиляция; HFO – высокочастотная осцилляторная вентиляция; FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; SpO₂ – сатурация кислородом; расшифровка остальных аббревиатур дана в тексте.

Таблица 2. Показатели кислотно-основного и газового состава артериальной крови новорожденных в зависимости от группы гемодинамической поддержки, Ме (25%; 75%)

Показатель	Группа гемодинамической поддержки			p
	1-я (n=32)	2-я (n=20)	3-я (n=22)	
pH	7,46 (7,41; 7,52)	7,46 (7,41; 7,49)	7,46 (7,42; 7,53)	0,6957
pCO ₂ , мм рт.ст.	30,7 (24,3; 35,0)	35,4 (30,0; 38,1)	34,5 (28,3; 40,3)	0,0045
pO ₂ , мм рт.ст.	102,0 (80,3; 142,0)	86,1 (67,8; 127,0)	90,2 (70,8; 124,0)	0,0277
p50, мм рт.ст.	19,5 (18,1; 20,9)	19,2 (18,5; 21,6)	19,2 (17,4; 20,5)	0,4399
Лактат, ммоль/л	3,8 (2,4; 6,6)	1,9 (1,3; 2,4)	2,0 (1,5; 2,8)	<0,0001
ctO ₂ , мл/дл	20,3 (17,5; 23,6)	21,2 (17,8; 23,2)	20,1 (18,5; 22,0)	0,9857

Примечание. Здесь и в табл. 3: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Сложные анатомо-физиологические связи между сердечно-сосудистой и дыхательной системами обуславливали наличие статистически значимых различий параметров респираторной поддержки в исследуемых группах.

Как видно из табл. 1, вне зависимости от уровня гемодинамической поддержки показатель SpO₂ не выявил статистически значимых различий между группами. В то же время вид и параметры респираторной поддержки продемонстрировали статистически значимые межгрупповые различия. Исходя из того, что среднее давление в дыхательных путях (MAP – mean airway pressure) представляет собой интегральный показатель параметров ИВЛ, который совместно с FiO₂ (фракционным содержанием кислорода во вдыхаемой смеси газов) определяет возможность влиять на оксигенацию пациента, полученные результаты можно расценивать как признаки более тяжелого течения дыхательных расстройств у пациентов 1-й группы.

При изучении показателей КОС и газового состава проб артериальной крови было установлено, что исследуемые группы статистически значимо различались по уровню лактата, pCO₂ и pO₂ (табл. 2).

Более высокие уровни лактата артериальной крови в группе комбинированной терапии можно объяснить двумя причинами: наличием более тяжелых исходных гемодинамических нарушений, а также метаболическим эффектом вазопрессора (стимуляция β₂-адренорецепторов в печени и в скелетных мышцах, приводящее к увеличению выработки лактата, вызванному торможением высвобождения инсулина и усилением гликогенолиза). Как видно из табл. 2, у всех пациентов наблюдалась склонность к эпизодам гипероксии, однако, несмотря на статистически значимые различия по показателю pO₂, уровень ctO₂ в исследуемых группах статистически значимо не различался.

Также исходя из данных табл. 2 следует, что вне зависимости от уровня гемодинамической поддержки все пациенты характеризовались наличием респираторного алкалоза. При

этом исследуемые группы не различались по уровню показателя p50. Последний, как известно, отражает положение кривой диссоциации гемоглобина, тем самым характеризуя его сродство к кислороду, а следовательно, может теоретически повлиять на экстракцию кислорода тканями головного мозга и уровень ЦО [14].

В ходе исследования кислородного статуса головного мозга было установлено, что отличительными особенностями пациентов 1-й группы являются наименьшие значения ЦО при наиболее высоком уровне cFTOE (табл. 3).

Несмотря на то что режим дозирования катехоламинов у пациентов 1-й и 2-й групп предполагал наличие α-адренергической стимуляции, показатель ИР ПМА в группах статистически значимо не отличался, что свидетельствует об отсутствии статистически значимой церебральной вазоконстрикции (см. табл. 3). Аналогичные результаты были получены ранее А. Pellicer в исследовании у недоношенных новорожденных [15]. Более того, в эксперименте на недоношенных поросятах и ягнятах было показано, что титрование допамина в дозировке 40 и даже 75 мкг/кг в минуту не приводило к вазоконстрикции церебральных артерий и сдвигу кривой ауторегуляции вправо [16, 17].

Особого внимания заслуживает анализ показателей ЦО, системной и церебральной гемодинамики пациентов 1-й группы. С одной стороны, данные пациентов этой группы подтверждают положение о том, что «нормальный» и даже «сверхнормальный» уровень среднего АД не всегда говорит о наличии достаточной перфузии и эффективного кровотока в приоритарных органах. С другой, полученные результаты свидетельствуют об α-адренорецептор-опосредованной периферической вазоконстрикции, которая способствовала близким к минимальным физиологическим значениям ФВ и ФУ, но не приводила к спазму церебральных артерий. Косвенным подтверждением последнего являются данные, представленные в табл. 3.

Таблица 3. Показатели кислородного статуса головного мозга и индекса резистентности передней мозговой артерии у новорожденных с дыхательными расстройствами в зависимости от группы гемодинамической поддержки, Ме (25%; 75%)

Показатель	Группа гемодинамической поддержки			p
	1-я (n=32)	2-я (n=20)	3-я (n=22)	
crSO ₂ , %	77 (67; 85)	87 (79; 92)	81 (76; 87)	0,0066
cFTOE	0,21 (0,12; 0,32)	0,12 (0,05; 0,23)	0,16 (0,10; 0,23)	0,0251
ИР ПМА	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,7)	0,7 (0,5; 0,7)	0,2722

Таблица 4. Множественный регрессионный анализ взаимосвязи параметров кардиореспираторного статуса и уровня церебральной оксигенации

$R^2=0,38$, $F(8,83) = 6,24$, $p<0,0001$	Коэффициент (β)	SE	t	p
pCO ₂ , мм рт.ст.	0,5396	0,1747	3,089	0,0027
МАР, мм вод.ст.	-0,4765	0,2373	-2,008	0,0479
Лактат, ммоль/л	-1,0997	0,4119	-2,670	0,0091
ctO ₂ , мм рт.ст.	0,1486	0,3703	0,401	0,6893
Среднее АД, мм рт.ст.	0,1685	0,1280	1,317	0,1916
ЧСС, минуту	-0,0096	0,0625	-0,153	0,8786
Срок гестации, нед	0,3747	0,4772	0,785	0,4346
Потребность в вазопрессорах	-2,4711	2,9446	-0,839	0,4038

Примечание. F – критерий Фишера; R^2 – коэффициент детерминации; SE – стандартная ошибка коэффициента регрессии; t – критерий Стьюдента. Расшифровка остальных аббревиатур дана в тексте.

Следует отметить, что вариант селективной системной вазоконстрикции, когда на фоне применения допамина, добутамина или вазопрессоров церебральный кровоток (в отличие от кровотока в других органах) оставался интактным, был впервые описан только в 2011 г. в экспериментальной работе R. Nachar [18].

С целью определения наиболее значимых предикторов уровня ЦО был проведен множественный регрессионный анализ. В первоначальную модель было включено максимальное количество потенциальных детерминант ЦО (pCO₂, p50, pH, содержание лактата, ctO₂, среднее АД, ЧСС, потребность в вазопрессорах, доза допамина, ФВ и ФУ, тип ИВЛ, МАР, срок гестации). Результаты отражены в табл. 4 и 5.

Как видно, полученная регрессионная модель описывает менее половины дисперсии значений показателей ЦО и сFTOE ($R^2=0,38$), однако целью исследования являлось не столько выведение уравнения прогнозирования, сколько проверка гипотезы о наличии взаимосвязи/влияния. В такой ситуации высокая точность не так важна, и поэтому когда в модель включены все доступные переменные, может не иметь значения тот факт, насколько малой является доля дисперсии [19].

Исходя из данных табл. 4 и 5 следует, что в случае с ЦО установлено наличие статистически значимой взаимосвязи с такими показателями, как МАР, pCO₂ и содержание лактата, а в случае с сFTOE – только с pCO₂ и уровнем лактата.

Информация о том, что pCO₂ является одним из наиболее важных параметров, способных влиять на перфузию головного мозга, сегодня не подвергается сомнению [20]. Данные табл. 4 и 5 подтверждают это положение. Кроме того,

ROC-анализ показал, что уровень ЦО $\leq 66\%$ у новорожденных на фоне ИВЛ и комбинированной терапии «допамин + вазопрессор» с чувствительностью 40,0% и специфичностью 100% ($AUC=0,670$, $p=0,0343$) может свидетельствовать о наличии гипокании (pCO₂ <35 мм рт.ст.).

Действительно, как гипокания, так и гиперкания способны вызывать более значимые изменения мозгового кровотока, чем уровень артериального давления, выходящий за пределы диапазона ауторегуляции [21]. Гипокания напрямую уменьшает мозговой кровоток, вызывая сужение сосудов, и, таким образом, уменьшая ЦО и увеличивая сFTOE, тогда как гиперкания вызывает расширение сосудов с повышением ЦО и снижением значений сFTOE. Несмотря на многочисленные исследования, физиологические механизмы, лежащие в основе цереброваскулярного ответа на pCO₂, еще не полностью выяснены, а прямое действие pCO₂ и различных других медиаторов на стенку церебрального сосуда остается спорным [22].

Установленную отрицательную взаимосвязь ЦО с уровнем лактата можно объяснить исходя из положения о том, что концентрация лактата артериальной крови – маркер гипоперфузии и тканевой гипоксии, следовательно, рост лактата может сопровождаться снижением доставки кислорода к тканям и увеличением его экстракции. Вместе с тем потребность в титровании вазопрессоров не коррелирует с уровнем ЦО и сFTOE.

По данным табл. 4, уровень ЦО находится в обратной зависимости от показателя МАР. Негативное влияние МАР на церебральную гемодинамику обусловлено тем, что повышение внутригрудного давления может, с одной сто-

Таблица 5. Множественный регрессионный анализ взаимосвязи параметров кардиореспираторного статуса и уровня сFTOE

$R^2=0,38$, $F(8,82) = 6,24$, $p<0,0001$	Коэффициент (β)	SE	t	p
pCO ₂ , мм рт.ст.	-0,0061	0,0017	-3,551	0,0006
МАР, мм вод.ст.	0,0041	0,0023	1,770	0,0805
Лактат, ммоль/л	0,0097	0,0040	2,401	0,0186
ctO ₂ , мм рт.ст.	-0,0020	0,0036	-0,557	0,5793
Среднее АД, мм рт.ст.	-0,0017	0,0013	-1,303	0,1962
ЧСС, в минуту	-0,0002	0,0006	-0,358	0,7214
Срок гестации, нед	-0,0032	0,0047	-0,683	0,4967
Потребность в вазопрессорах	0,0293	0,0288	1,017	0,3124

Примечание. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

роны, снижать преднагрузку и, следовательно, сердечный выброс, а с другой – затруднять венозный отток от головного мозга [23].

Отсутствие взаимосвязи уровня среднего АД с ЦО и сFTOE в настоящем исследовании может быть связано с сохраненной ауторегуляцией мозгового кровотока при регистрируемых показателях АД (см. табл. 1). Поддержание адекватного уровня среднего АД имеет жизненно важное значение для обеспечения достаточного мозгового кровотока у младенцев с риском пассивного кровообращения, вне зависимости от того, является утрата ауторегуляции естественной причиной (дети с экстремально низкой массой тела) или обусловлена течением заболевания. По данным научной литературы, приблизительный диапазон нижнего предела ауторегуляторного плато у новорожденных, нуждающихся в интенсивной терапии, составляет от 24 до 40 мм рт.ст. [24, 25]. В то же время, по мнению N. Evans, главной проблемой церебральной гемодинамики является потенциально низкий мозговой кровоток с нормальным уровнем среднего АД. При оценке церебральной гемодинамики при неотложных состояниях в неонатологии, по его мнению, должны учитываться не только показатели АД, но и дезадаптация миокарда к высокому сосудистому сопротивлению, а также положительное внутригрудное давление на фоне респираторной поддержки [26].

Тот факт, что показатели ЦО и сFTOE не зависели от срока гестации, можно объяснить контингентом пациентов, включенных в исследование. Предполагается, что поздние недоношенные и доношенные новорожденные могут иметь одинаковый объем мозгового кровотока и уровень ЦО [27].

В настоящем исследовании не выявлено статистически значимой связи между уровнем ЦО и ctO_2 . В условиях, когда $SpO_2 > 90\%$, а pO_2 превышает 80 мм рт.ст., кривая диссоциации оксигемоглобина становится относительно плоской и дальнейшее увеличение pO_2 оказывает сравнительно незначительное влияние на уровень сатурации крови кислородом, а следовательно, и его общее содержание [2]. Поскольку медианные значения SpO_2 и pO_2 значительно выше ранее упомянутых пороговых значений (см. табл. 1, 2),

частично это может объяснять отсутствие статистически значимой взаимосвязи показателей. Вдобавок, как уже говорилось ранее, показания ЦО на 80% отражают сатурацию венозной крови, оттекающей от головного мозга.

Заключение

Как следует из настоящего исследования, интенсивная терапия новорожденных пациентов с дыхательными расстройствами была сопряжена с наличием таких негативных явлений, как гипероксия и гипокания.

Установлено, что для пациентов с наиболее скомпрометированным кардиореспираторным статусом характерны более низкий уровень ЦО и более высокий уровень сFTOE. Причиной тому, как показал множественный регрессионный анализ, являлась гипокания в условиях проведения ИВЛ с относительно высокими значениями MAP на фоне тканевой гипоперфузии.

Следует отметить, что данное исследование имеет ряд ограничений. К примеру, проводилось оно в одном центре, а относительно небольшое количество пациентов не исключает наличия ошибки второго рода. В дополнение существует вероятность, что некоторые клинические показатели, не изучаемые в настоящей работе (температура тела, его положение, уровень сознания), также потенциально могли влиять на ЦО.

Кроме того, количественная оценка сердечного выброса пациента, а не регистрация только ЧСС и показателей систолической функции левого желудочка, могли бы дать дополнительную информацию относительно взаимосвязи доставки кислорода с уровнем ЦО.

Однако, несмотря на эти ограничения, выявленные в ходе исследования определенные предикторы снижения ЦО дают информацию о потенциальных способах влияния на нее при проведении интенсивной терапии у новорожденных. С другой стороны, изменения уровня ЦО могут предупредить клинициста о вероятно негативных сдвигах pCO_2 , что, в свою очередь, открывает возможность для их своевременного выявления и коррекции.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Санковец Дмитрий Николаевич (Dmitriy N. Sankovets) – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами для новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

E-mail: d.sankovets@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0981-1315>

Витушко Андрей Николаевич (Andrej M. Vitushka) – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами для новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

E-mail: andrej.vitushka@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6118-7329>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sun B., Ma L., Liu X., Gao X., Ni L. Development of neonatal respiratory and intensive care: Chinese perspectives. *Neonatology*. 2012; 101 (2): 77–82.
2. Gleason S.A., Juul S.E., Avery's diseases of the newborn. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018: 1950 p.
3. Kleinman C.S., Seri I. Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2012: 576 p.

4. Kurth C.D., McCann J.C., Wu J., Miles L., Loepke A.W. Cerebral oxygen saturation-time threshold for hypoxic-ischemic injury in piglets. *Anesth Analg*. 2009; 108 (4): 1268–77.
5. 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.
6. Toet M.C., Flinterman A., Laar I., Vries J.W., Bennink G.B., Uiterwaal C.S., et al. Cerebral oxygen saturation and electrical brain activity be-

fore, during, and up to 36 hours after arterial switch procedure in neonates without pre-existing brain damage: its relationship to neurodevelopmental outcome. *Exp Brain Res*. 2005; 165 (3): 343–50.

7. Pellicer A., Bravo Mdel C. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011; 16 (1): 42–9.

8. Lemmers P.M.A. The clinical use of near infrared spectroscopy-monitored cerebral oxygen saturation and extraction in the preterm infant [Electronic resource]. Netherlands: Utrecht University Repository, 2010: 144 p. URL: <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/40574> (date of access October 10, 2014).

9. Dix L.M., van Bel F., Lemmers P.M. Monitoring Cerebral Oxygenation in Neonates: An Update. *Front Pediatr*. 2017; 5: 46.

10. Pellicer A., Greisen G., Benders M., Claris O., Dempsey E., Fumagalli M., et al. The SafeBoosC phase II randomised clinical trial: a treatment guideline for targeted near-infrared-derived cerebral tissue oxygenation versus standard treatment in extremely preterm infants. *Neonatology*. 2013; 104 (3): 171–8.

11. Kreeger R.N., Ramamoorthy C., Nicolson S.C., Ames W.A., Hirsch R., Peng L.F., et al. Evaluation of pediatric near-infrared cerebral oximeter for cardiac disease. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94 (5): 1527–33.

12. The blood gas handbook. In: Radiometer Medical ApS. Bronshoj, 2011: 112 p.

13. Singh Y. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in neonates and children. *Front Pediatr*. 2017; 5: 201.

14. Andersen C.C., Hodyl N.A., Kirpalani H.M., Stark M.J.A Theoretical and practical approach to defining “adequate oxygenation” in the preterm newborn. *Pediatrics*. 2017; 139 (4): e20161117.

15. Pellicer A., Valverde E., Elorza M.D., Madero R., Gaya F., Quero J., et al. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics*. 2005; 115 (6): 1501–12.

16. Eriksen V.R., Rasmussen M.B., Hahn G.H., Greisen G. Dopamine therapy does not affect cerebral autoregulation during hypotension in newborn piglets. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0170738.

17. Gleason C.A., Robinson R., Harris A.P., Mayock D.E., Traystman R.J. Cerebrovascular effects of intravenous dopamine infusions in fetal sheep. *J Appl Physiol* (1985). 2002; 92 (2): 717–24.

18. Nachar R.A., Booth E.A., Friedlich P., Borzage M., Soleymani S., Wider M.D., et al. Dose-dependent hemodynamic and metabolic effects of vasoactive medications in normotensive, anesthetized neonatal piglets. *Pediatr Res*. 2011; 70 (5): 473–9.

19. Peacock J.L., Peacock P.J. *Oxford Handbook of Medical Statistics*. 1st ed. New York: Oxford University Press, 2011: 544 p.

20. Vanderhaegen J., Naulaers G., Vanhole C., De Smet D., Van Huffel S., Vanhaesebrouck S., et al. The effect of changes in tPCO₂ on the fractional tissue oxygen extraction – as measured by near-infrared spectroscopy – in neonates during the first days of life. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13 (2): 128–34.

21. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Dev*. 2005; 81 (5): 423–8.

22. Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T., de Vries L.S., du Plessis A.J., Neil J.J., et al. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018: 1950 p.

23. Milan A., Freato F., Vanzo V., Chiandetti L., Zaramella P. Influence of ventilation mode on neonatal cerebral blood flow and volume. *Early Hum Dev*. 2009; 85 (7): 415–9.

24. Munro M.J., Walker A.M., Barfield C.P. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics*. 2004; 114 (6): 1591–6.

25. Tsuji M., Saul J.P., 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.

26. Evans N., Osborn D., Kluckow M. Preterm circulatory support is more complex than just blood pressure. *Pediatrics*. 2005; 115 (4): 1114–5; author reply 1115–6.

27. Demel A., Feilke K., Schoning M., Wolf M., Poets C.F., Franz A.R. Healthy term and moderately preterm infants have similar cerebral oxygen saturation and cerebral blood flow volumes during early post-natal transition. *Acta Paediatr*. 2015; 104 (8): e330–6.