

*Kovalova O., Pokhylko V., Cherniavska Y.,  
Hasiuk N., Bielorus A.*

***Justification of the algorithm for determining  
the indications for the use of medical correction of arterial  
hypotension in prematurely born infants with early  
bacterial infections***

**Abstract:** The article is devoted to studying the mechanisms of systemic hemodynamic and organ blood flow disorders in preterm infants with early onset sepsis by analyzing perinatal history, clinical manifestations, metabolic profile, echocardiographic and dopplerometric indicators in order to develop a diagnostic test to correctly determine the indication for hemodynamic support in prematurely born children with arterial hypotension.

**Keywords:** prematurely born children, early onset sepsis, hypotension, hemodynamic support.

***Обоснование алгоритма определения показаний  
к применению медикаментозной коррекции  
артериальной гипотензии у преждевременно  
рожденных детей с ранними  
бактериальными инфекциями***

**Аннотация:** Статья посвящена изучению механизмов развития нарушений системной гемодинамики и органного кровообращения у преждевременно рожденных детей с ранним неонатальным сепсисом путём анализа перинатального анамнеза, клинических проявлений, метаболического профиля, эхокардиографических и доплерометрических показателей с целью разработки диагностического теста для корректного определения показаний для гемодинамической поддержки при артериальной гипотензии у преждевременно рождённых детей.

**Ключевые слова:** преждевременно рождённые дети, ранний неонатальный сепсис, артериальная гипотензия, гемодинамическая поддержка.

**Введение.** Одним из самых частых клинических проявлений сепсиса в раннем неонатальном периоде являются нарушения гемодинамики, и именно с развитием сердечно-сосудистых изменений и шока связывают высокую смертность при данной патологии и неблагоприятные неврологические последствия. Диагностика и лечение артериальной гипотензии у преждевременно рожденных детей является одной из существенных проблем, с которыми сталкиваются врачи в своей ежедневной практике. Под клиническим значением термина «артериальная гипотензия» по мнению экспертов следует понимать три различных функциональных уровня – потерю ауторегуляции кровотока в органах, потерю функции и потерю целостности тканей (ишемический порог) [1, 2]. Существует много дискуссионных вопросов – как определить специфические параметры артериального давления у преждевременно рожденных детей, которые вызывают тяжелые патологические изменения именно у данной группы пациентов.

**Цель исследования.** Изучить механизмы развития нарушений системной гемодинамики и органного кровообращения у преждевременно рожденных детей с ранним неонатальным сепсисом путём анализа перинатального анамнеза, клинических проявлений, метаболического профиля, эхокардиографических и доплерометрических показателей с целью разработки диагностического теста для корректного определения показаний для гемодинамической поддержки при артериальной гипотензии у преждевременно рождённых детей.

**Материалы и методы.** Нами было проведено проспективное когортное исследование, в которое включено 120 преждевременно рождённых детей с ранним неонатальным сепсисом, у 58 детей течение заболевания сопровождалось артериальной гипотензией (АГ) и у 62 ребенка – нет. Все дети находились на лечении в отделениях интенсивной терапии новорождённых детских больниц г. Полтавы. Предмет исследования – клинические показатели, которые характеризуют системную гемодинамику, уровень суммарных нитратов и нитритов в моче, а также ряд эхокардиоскопических и доплерометрических показателей у преждевременно рождённых детей. Критерии включения в исследование: наличие клинических симптомов (тахикардии, тахипноэ, десатураций, апноэ, нарушения перфузии, судорог, проявлений шока) и лабораторных критериев

(количество лейкоцитов больше  $20 \times 10^9$  или меньше  $5 \times 10^9$  и повышенный уровень С-реактивного белка) сепсиса. Подтверждением сепсиса, но не обязательным критерием включения в основную группу, служило определение положительной культуры крови. Артериальная гипотензия выставлялась при наличии у ребёнка эпизодов сниженного артериального давления (АД) – среднее АД в миллиметрах ртутного столба меньше, чем гестационный возраст ребёнка в неделях, согласно записи в карте интенсивного наблюдения.

Постоянные переменные представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки (m), категориальные переменные – в виде абсолютного количества и процентов. Тест Стьюдента использовали для сравнения независимых выборок и критерий хи-квадрат для сравнения пропорций. Все статистические анализы были выполнены с использованием пакета лицензированной компьютерной программы STATA версии 11 для Windows (StataCorp, Техас, США).

**Результаты исследования.** В ходе исследования не выявлено достоверных связей между развитием АГ и соматическим статусом матери, особенностями антенатального и интранатального периодов, кроме анемии во время беременности (ОШ=0,17,  $p=0,008$ ) и преждевременным излитием околоплодных вод в женщины (ОШ=0,35,  $p=0,007$ ), что, наиболее вероятно, связано с внутриутробным инфицированием, которое проявляется у ребенка развитием сепсиса с АГ. Изучение медико-демографических показателей пациентов обследованных групп показало, что гестационный возраст, мужской пол, а также показатели, характеризующие физическое развитие при рождении (среднее значение массы и длины тела, окружности головы ниже 10 перцентиль) не ассоциируются с развитием АГ у преждевременно рожденных детей с ранним неонатальным сепсисом.

Таким образом, отсутствие достоверных различий по основным показателям, которые могут быть потенциальными конфаундингами, в группах позволила нам проводить дальнейшие исследования и корректно сравнивать его результаты.

Изучение состояния ребенка сразу после рождения показало, что у детей как с артериальной гипотонией, так и без нее, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах, частота применения отдельных мер по первичной реанимации новорожденных были также одинаковыми, что подтверждает мнение о несоответ-

ствии шкалы Апгар для оценки состояния недоношенных детей сразу после их рождения.

Анализ клинических проявлений АГ со стороны сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей с ранним неонатальным сепсисом показал, что среднее значение максимальной ЧСС на 1 и 2 сутки у детей с АГ достоверно не отличалось от аналогичных показателей у новорожденных без АГ ( $p=0,429$ ,  $p=0,341$  соответственно). Частота эпизодов тахикардии, брадикардии и олигурии в группах обследованных детей также достоверно не отличалась ( $p=0,068$ ,  $p=0,232$ ,  $p=0,397$  соответственно). Более детальное изучение диуреза в течение первых трех суток жизни также продемонстрировало отсутствие достоверных различий между детьми обследованных групп. Таким образом, у большинства детей при наличии у них артериальной гипотензии отсутствуют другие симптомы со стороны ССС, то есть не у всех детей артериальная гипотензия обязательно проявляется снижением диуреза и изменениями в ЧСС.

Вполне логично, что дети с АГ для поддержания гемодинамики получали дофамин и добутамин – препараты, которые повышают инотропную и хронотропную функцию миокарда. Но следует обратить внимание на назначение 29,0% детей дофамина без АГ, что свидетельствует об отсутствии четких показаний к назначению медикаментозной поддержки гемодинамики.

Важным показателем, характеризующим состояние гемодинамики у преждевременно рожденных детей, является изучение доплерографических показателей, анализирующих сократительную функцию сердца и общее периферическое сопротивление. Из всех показателей, подлежащих исследованию и представленных в табл. 1, только ударный индекс левого желудочка (УИРЛЖ), характеризующий насосную функцию сердца, достоверно ассоциировался с развитием АГ и был достоверно меньше у преждевременно рожденных детей с АГ, чем у детей без АГ ( $1,1\pm 0,11$  г/с\*м<sup>2</sup> и  $1,9\pm 0,19$  г/с\*м<sup>2</sup> соответственно, ОШ = 0,3,  $p=0,005$ ).

Таким образом, одной из причин развития АГ у преждевременно рожденных детей может быть снижение сократительной способности миокарда левого желудочка.

Считается, что низкое АД является причиной потребности ребенка в ИВЛ. Как показали результаты исследований, количество детей, которым проводилась ИВЛ, была одинаковой в группах детей с АГ и без нее (63,8% и 54,8%,

$p=0,319$ ). Достоверно не отличалась и количество детей с АГ и без АГ, которым вводился сурфактант (25,86 % и 12,9 % соответственно,  $p=0,076$ ), препарат, который, по данным литературы, может снижать АД у преждевременно рожденных детей [3].

Таблица 1

**ЭХО-кардиографические и доплерографические показатели,  
характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы  
у преждевременно рожденных детей,  $M \pm m$**

| Прогностические переменные  | Дети с АГ<br>n=58 | Дети без АГ<br>n=62 | ОШ 95% ДИ        | p     |
|---|-------------------|---------------------|------------------|-------|
| Сердечный выброс (мл/мин)   | 580,6±43,4        | 599,9±50,9          | 1,0 (1,0-1,0)    | 0,768 |
| Ударный индекс работы левого желудочка (г/с*м <sup>2</sup> )            | 1,1±0,11          | 1,9±0,19            | 0,30 (0,13-0,70) | 0,005 |
| Сердечный индекс (л/мин*м <sup>2</sup> )                                | 3,8±0,24          | 4,0±0,29            | 0,89 (0,65-1,22) | 0,472 |
| КСР(см)   | 0,9±0,03          | 0,9±0,04            | 0,19 (0,01-3,05) | 0,239 |
| КДР( см)  | 1,4±0,04          | 1,5±0,04            | 0,33 (0,04-2,85) | 0,312 |
| КДО( мл)  | 5,4±0,38          | 5,9±0,46            | 0,92 (0,75-1,12) | 0,398 |
| Ударный объём (мл)  | 3,8±0,29          | 4,0±0,32            | 0,92 (0,7-1,21)  | 0,557 |
| Фракция выброса (%)   | 70,6±1,35         | 69,3±1,65           | 1,02 (0,97-1,07) | 0,530 |
| Сократительная способность миокарда (%)                                 | 37,6±1,10         | 36,6±1,30           | 1,02 (0,95-1,09) | 0,579 |
| КСО (мл)  | 1,4±0,14          | 1,8±0,22            | 0,74 (0,47-1,17) | 0,198 |
| Общее периферическое сосудистое сопротивление (дин/с*см <sup>-5</sup> ) | 4597,4±421,6      | 5760,7±496,7        | 1,0 (1,0-1,0)    | 0,088 |

Адекватная нутритивная поддержка преждевременно родившегося ребенка является важным аспектом в его выживании. Дети с имеющимися эпизодами АГ и без таких начинали получать энтеральное питание почти в одинаковое время – на вторые сутки жизни ( $1,9 \pm 0,28$  суток и  $1,8 \pm 0,19$  суток,  $p=0,919$ ) из грудного молока (53,9 % детей и 68,3 % детей соответственно,  $p=0,125$ ) и с одинаковым временем перевода на полный объем энтерального питания (8,87 и 8,91 суток,  $p=0,965$ ). При этом органная гемодинамика как у детей с АГ, так и у детей без АГ не страдала, что подтверждается одинаковыми средними значениями индекса резистентности верхней брыжеечной артерии ( $0,71 \pm 0,03$  и  $0,67 \pm 0,05$ ,  $p=0,439$ ). Таким образом, эпизоды пониженного АД у недоношенных детей с ранним сепсисом в течение первых суток жизни не является фактором, который может вызвать в дальнейшем развитие пищевой интолерантности.

Изучение неврологического статуса недоношенных детей с ранними бактериальными инфекциями показало, что у 3,5 % детей с артериальной гипотонией и у 3,2 % детей без артериальной гипотензии зафиксировано коматозное состояние, у 75,9 % и у 77,4 % детей – синдром угнетения, а так же у 6,9 % и у 8,1 % детей – судорожный синдром. Однако, доплерометрическое измерение индекса резистентности средней мозговой артерии выявило достоверные различия в его значениях между группами, в частности у детей с АГ указанный показатель был достоверно ниже показателя у детей без АГ ( $0,66 \pm 0,02$  против  $0,81 \pm 0,04$ ,  $p=0,012$ ). По нашему мнению, это может вызвать развитие дальнейших неврологических осложнений, поэтому считаем целесообразным измерять индекс резистентности средней мозговой артерии у преждевременно рождённых детей с ранними бактериальными инфекциями.

Ввиду отсутствия специфических клинических симптомов при снижении АД у преждевременно рожденных детей, проведено исследование связи между АГ и показателями метаболического профиля. Нами было обнаружено достоверную связь АГ с уровнем глюкозы меньше 2,8 ммоль/л (17,2 % и 4 % детей соответственно,  $ОШ=4,63$ ,  $p=0,013$ ) и уровнем мочевины ( $5,4 \pm 0,42$  ммоль/л против  $3,7 \pm 0,23$  ммоль/л,  $ОШ=1,51$ ,  $p=0,002$ ), что свидетельствует о метаболическом компоненте формирования АГ у недоношенных детей с ранними бактериальными инфекциями. Исследование показало, что, в отличие от взрослых, у преждевременно рождённых детей уровень оксида азота в крови не играет решающей роли в модуляции артериального давления, поскольку исследование

суммарного уровня нитратов и нитритов мочи ( $\text{NO}_2+\text{NO}_3$ ), которые косвенно свидетельствуют об уровне оксида азота в крови человека, не выявило достоверных различий между детьми обследованных групп в его средних значениях ( $74,5\pm 9,62$  ммоль/л и  $64,5\pm 7,84$  ммоль/л,  $p=0,413$ ).

Одним из осложнений снижения АД у преждевременно рожденных детей является нарушение микроциркуляции и развитие ацидоза. Дети с АГ имели более низкий уровень рН, чем дети с ранними бактериальными инфекциями без артериальной гипотензии ( $7,28\pm 0,02$  против  $7,33\pm 0,012$ ,  $\text{ОШ}=0,002$ ,  $p=0,05$ ), и хотя эти различия имеют не высокую степень достоверности, считаем, что именно снижение рН может быть тем признаком, который свидетельствует о метаболической реализации пониженного АД.

Таким образом, у преждевременно рождённых детей с АГ по сравнению с детьми без АГ, на фоне отсутствия достоверных различий в клинических проявлениях указанного состояния наблюдаются достоверно ниже средние значения УИРЛЖ, IR СМА, уровня рН, а также достоверно более высокий уровень мочевины в сыворотке крови и удельный вес детей с гипогликемией. Однако, множественным логистическим регрессионным анализом установлена достоверная связь АГ только с УИРЛЖ ( $p=0,027$ ) и отсутствие такой связи между артериальной гипотензией и метаболическими факторами, что свидетельствует об определяющей роли именно УИРЛЖ в прогнозировании развития АГ, а развитие ацидоза, гипогликемии и повышение мочевины могут быть как причиной, так следствием АГ. Операционные характеристики прогностической модели, которая включает УИРЛЖ, рН, уровень глюкозы  $<2,8$  ммоль/л достаточно высокими – чувствительность – 83,33 %, специфичность – 100 %, ППС – 100 %, НПЗ – 80,0 %, площадь под ROC-кривой – 0,9676.

**Таблица 2**

**Прогностическая клиническая модель развития артериальной гипотензии у преждевременно рожденных детей с ранними бактериальными инфекциями**

| Прогностические переменные     | $\beta$ | m     | p     | Площадь под ROC-кривой |
|--------------------------------|---------|-------|-------|------------------------|
| УИРЛЖ                          | -7,034  | 3,17  | 0,027 |                        |
| рН                             | -0,365  | 8,61  | 0,966 |                        |
| Уровень глюкозы $<2,8$ ммоль/л | 3,79    | 3,79  | 0,317 |                        |
| _cons                          | 11,141  | 62,14 | 0,858 | 0,9676                 |

**Выводы и обсуждения.** Общепринятым является такое определение артериальной гипотензии у преждевременно рожденных детей: уровень среднего артериального давления ниже, чем значение постконцепционного возраста ребенка или 30 мм, так как считается, что именно такие цифры являются критическими для поражения головного мозга [4, 5]. Но эти определения базируются на принципах физиологии незрелой сердечно-сосудистой системы и не интерпретируют того, чем на самом деле является гипотония и её клинически значимые последствия для ребёнка. Существуют исследования, которые свидетельствуют об отсутствии связи между уровнем мозгового кровотока и системным артериальным давлением у преждевременно рожденных [6, 7] и предполагают наличие интактного мозгового кровотока у таких пациентов при критических цифрах системного артериального давления [8]. Для решения вопроса необходимости использования агрессивного врачебного вмешательства надо оценивать артериальную гипотензию в комплексе с остальными показателями клинического состояния новорожденного, – мы предлагаем использование диагностического теста, включающего цифровое значение уровня среднего артериального давления, выраженное в мм.рт.ст., меньше значения гестационного возраста ребенка в неделях, уровень рН меньше 7,2, уровень глюкозы крови ниже 2,8 ммоль/л, а также ударный индекс работы левого желудочка, меньше возрастной нормы.

#### **Список литературы:**

1. McClean C. W. Cerebral circulation and hypotension in the premature infant: diagnosis and treatment / C. W. McClean, R. G. Cayabyab, S.Noori [et al.] // Neonatology questions and controversies: neurology. Philadelphia: Saunders. – 2008. – P. 3-26.2.
2. Nuntnarumit P. Blood pressure measurements in the newborn / P. Nuntnarumit, W. Yang, H. S. Bada-Ellzey // Clin Perinatol. – 1999. – Vol. 26. – P. 981-986.
3. Thiel M. Is there a normal blood pressure in neonates? / M. Thiel // J Hypertens (Los Angel). – 2015. – Vol. 4. – P. 3.
4. Kluckow M. Low superior vena cava flow and intraventricular hemorrhage in preterm infants / M. Kluckow, N. Evans // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2000. – Vol. 82. – P. 188-194.



5. Miall-Allen V. M. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions / V. M. Miall-Allen, L. S. de Vries, A. G. Whitelow // Arch Dis Child. – 1987. – Vol. 62. – P. 1068-1069.
6. Watkins A. M. Blood pressure and cerebral hemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants / A. M. Watkins, C. R. West, R. W. Cooke // Pediatrics. 2001. – Vol. 10. – P. 221-241.
7. Noori S. Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after birth / S. Noori, T. A. Stavroudis, I. Seri // Clin Perinatol. – 2009. – Vol. 36. – P. 723-736.