

С.П. Лапоноз

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ, НАРОДЖЕНИХ В АСФІКСІЇ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ КРАНІОЦЕРЕБРАЛЬНУ ГІПОТЕРМІЮ

*Житомирський обласний перинатальний центр
відділення інтенсивної терапії новонароджених
(зав. – С.П. Лапоноз)*

Ключові слова: гіпотермія, частота серцевих скорочень, середній артеріальний тиск

Key words: hypothermia, heart rate, mean blood pressure

Резюме. При изучении особенностей функциональной активности сердечно-сосудистой системы у новорожденных на гипотермии установлено: более выраженная брадикардия во время сеанса охлаждения в сравнении с контрольной группой детей ($p < 0,0001$); отсутствие существенных изменений со стороны показателей артериального давления в группах сравнения, но более выраженная зависимость от симпатомиметиков новорожденных группы гипотермии.

Summary. Studying peculiarities of cardio-vascular system of functional activity it has been established that the newborns under cooling suffer from bradycardia in comparison with normothermia group ($p < 0,0001$), without serious deviation of blood pressure in investigation groups. The observation proves the more expressed dependence on sympathomimetic drugs in newborns of hypothermia group.

Ефекти гіпотермії на серцево-судинну систему вивчалися серед кардіохірургічних пацієнтів [8]. Під час охолодження відбуваються такі патофізіологічні зміни: вазоконстрикція, синусова брадикардія, серцева аритмія, гіпотензія та підвищення в'язкості крові [7, 6, 10]. Результати мета-аналізу ефективності застосування гіпотермії у новонароджених з тяжкою асфіксією, який був проведений S., Jacobs, не демонстрував тяжких несприятливих ефектів охолодження на серцево-судинну систему [5]. Але водночас були помічені такі ефекти: синусова брадикардія, потреба у інотропній підтримці дітей, які отримували гіпотермію, та відсутність значущого впливу гіпотермії на розвиток аритмії під час охолодження [5].

Найбільшу увагу науковців привертають зміни функціонального стану серцево-судинної системи під час охолодження та під час прогріву. Так, Thoresen and Whitelaw [10] демонстрували зміни частоти серцевих скорочень та середнього артеріального тиску у дев'яти немовлят з тяжкою асфіксією під час помірної гіпотермії (33 – 34 °С) та прогріву. Середній артеріальний тиск підвищувався на 10 mm Hg під час охолодження та зменшувався на 8 mm Hg під час прогріву. Частота серцевих скорочень зменшувалася на 34 уд. за 1 хвилину під час гіпотермії та підвищувалася на 32 уд. за 1 хвилину під час прогріву дитини. Fugelseth [3] займався вивченням сер-

цевого викиду серед новонароджених поросят, які зазнали тотальної гіпотермії протягом 24 годин та поступового прогріву, після моделі гіпоксико-ішемічного інсульту.

Гіпотермія сприяє синусовій брадикардії, яка характеризується подовженням інтервалу QT та PR. Такий ефект частіше спостерігався при сяганні ректальної температури 32,2 °С [2, 9]. Тяжка асфіксія призводить до міокардіальної дисфункції, зменшення серцевого викиду протягом двох діб після пологів [4]; терапевтична гіпотермія також має вплив на серцево-судинну систему упродовж 72-годинного сеансу охолодження.

Мета нашого дослідження – вивчення особливостей функціональної активності серцево-судинної системи у новонароджених під час гіпотермії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Загальна кількість дітей, які були включені у дослідження, становила 68: 35 немовлят групи гіпотермії та 33 немовлят групи нормотермії. Критерії включення у дослідження: ознаки асфіксії тяжкого ступеня в пологах, які складаються з А, В і С [1], були однаковими для обох груп.

Проведення дослідження було ухвалено етичним комітетом Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького. Батьки немовлят давали письмову згоду на

проведення селективної гіпотермії головного мозку. Відмов від застосування методики не було.

Охолодження немовлят ми проводили з застосуванням системи краніоцеребральної гіпотермії OLYMPIC COOL CAP, зареєстрованої в Україні, як прилад для лікування гіпоксическої енцефалопатії (ГІЕ) Olympic Cool-Cap (свідоцтво про державну реєстрацію №7878/2008 від 13.06.2008 року. Виробник - Olympic Medical Corp., USA).

Під час лікування дітей обох груп проводився моніторинг стану серцево-судинної системи: динамічне спостереження за частотою серцевих скорочень (ЧСС) та середнім артеріальним тиском (САТ). З метою оцінки функціонального стану серцево-судинної системи ми проводили щогодинне моніторування показників ЧСС та САТ у новонароджених обох груп та порівнювали ці показники між обома групами протягом 72-годинного періоду. При спостереженні за дітьми з тяжкою асфіксією в обох групах дуже ретельно наглядали за показниками гемодинаміки та забезпечували її стабільність. Підтримували середній артеріальний тиск (САТ) вище рівня, що відповідає гестаційному віку новонародженого в тижнях. Якщо виникала артеріальна гіпотензія (САТ < гестаційного віку дитини у тижнях), розпочинали внутрішньовенне введення 0,9 % розчину натрію хлориду, призначали постійну внутрішньовенну інфузію допаміну, збільшували дозу допаміну до 20-30 мкг/кг/хв до нормалізації САТ; у разі неефективності допаміну в дозі 15-20 мкг/кг/хв розпочинали внутрішньовенну інфузію добутаміну в дозі 10-20 мкг/кг/хв під контролем показника САТ; за неефективності попередніх заходів використовували внутрішньовенне введення адреналіну або норадреналіну в дозі 0,5-1,0 мкг/кг/хв. При обробці даних дослідження розраховували середню потребу на добу в дофаміні або в добутаміні. Під час гіпотермії усі новонароджені отримували підтримуючу дозу фентанілу (0,5 – 4 мкг/кг/годину, стартове дозування та підтримуюча терапія 1-5 мкг/кг/годину); морфін, з метою синхронізації з ШВЛ та при індукції охолодження 0,5 – 1,0 мг/кг, при стабільній гемодинаміці. При наявності судомного синдрому немовлята отримували фенобарбітал, сібазон, діфенін, лідокаїн залежно від якостей судомного синдрому.

Одержані результати піддавали статистичній обробці з обчисленням середнього значення М та стандартного відхилення (SD) у випадку нор-

мального розподілу та обчисленням медіани, максимального та мінімального значення у випадку розподілу відмінного від нормального. Вірогідність даних оцінювали, використовуючи критерій t Ст'юдента для незалежних вибірок при нормальному розподілі; при ненормальному розподілі використовували тест Mann – Whitney. При проведенні парних порівнянь при нормальному розподілі використовували парний t – тест, за відсутності нормального розподілу використовували парний тест Wilcoxon. Пропорції порівнювали між собою за допомогою критерію χ^2 . Для оцінки взаємозв'язку ознак використовували коефіцієнт кореляції (r) для ознак з нормальним розподілом; за відсутності нормального розподілу використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмана; за наявності однієї ознаки з нормальним розподілом, другої з ненормальним використовували метод регресії (R^2). Використовували метод логістичної регресії для аналізу впливу різних факторів на прогноз. Використовували аналіз різноманітності для тестування різниці між значеннями різних підгруп (ANOVA). При нормальному розподіленні використовували однобічний дисперсійний аналіз та більш розширений тест, двобічний дисперсійний аналіз, тест аналізу коваріації. За відсутності нормального розподілу використовували: Kruskal – Wallis тест (H – тест). Дані неврологічного прогнозу оцінювали з використанням тесту Фішера, оцінки відносного ризику (RR), проводили вивчення виживання немовлят обох груп з використанням аналізу Каплана – Мейера. При оцінюванні результатів отримували: наявність суттєвої різниці між досліджувальними групами при $p < 0,05$, та при $p > 0,1$, відзначали відсутність різниці між вибірками. Використовували графічне відображення статистично значущих показників. Одержаний цифровий матеріал піддавали математично-статистичній обробці за допомогою програми MedCalc Software, Belgium, 2010, версія 11.4.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час лікування дітей обох груп було визначено відсутність суттєвої різниці в показниках середнього артеріального тиску у немовлят групи гіпотермії порівняно з групою нормотермії: $45,7 \pm 4,2$ та $47,3 \pm 5,0$ (ммНг) відповідно ($p = 0,19$, таблиця 1). Було визначено зниження частоти серцевих скорочень у дітей групи охолодження порівняно з дітьми контрольної групи: $120,7 \pm 9,0$ та $132,9 \pm 8,3$ уд. за 1 хвилину відповідно ($p < 0,0001$, рис. 1.).

**Порівняння показників артеріального тиску та частоти
серцевих скорочень у новонароджених обох груп**

Показник	Гіпотермія (N=35)	Нормотермія (N=33)	p
Значення САТ, серед ± SD, ммHg	45,7 ± 4,2	47,3 ± 5,0	0,19*
Значення ЧСС, серед ± SD, уд за 1 хв	120,7 ± 9,0	132,9 ± 8,3	<0,0001*

Примітка. * - t-тест.

При обробці даних дослідження розраховували середню потребу на добу в дофаміні або в добутаміні. З 35 немовлят групи гіпотермії 4

дітей (11,5 %) отримували адреналін у дозі 0,5 – 1,0 мкг/кг/хв, у групі нормотермії – 1 дитина (3,0 %), p = 0,38.

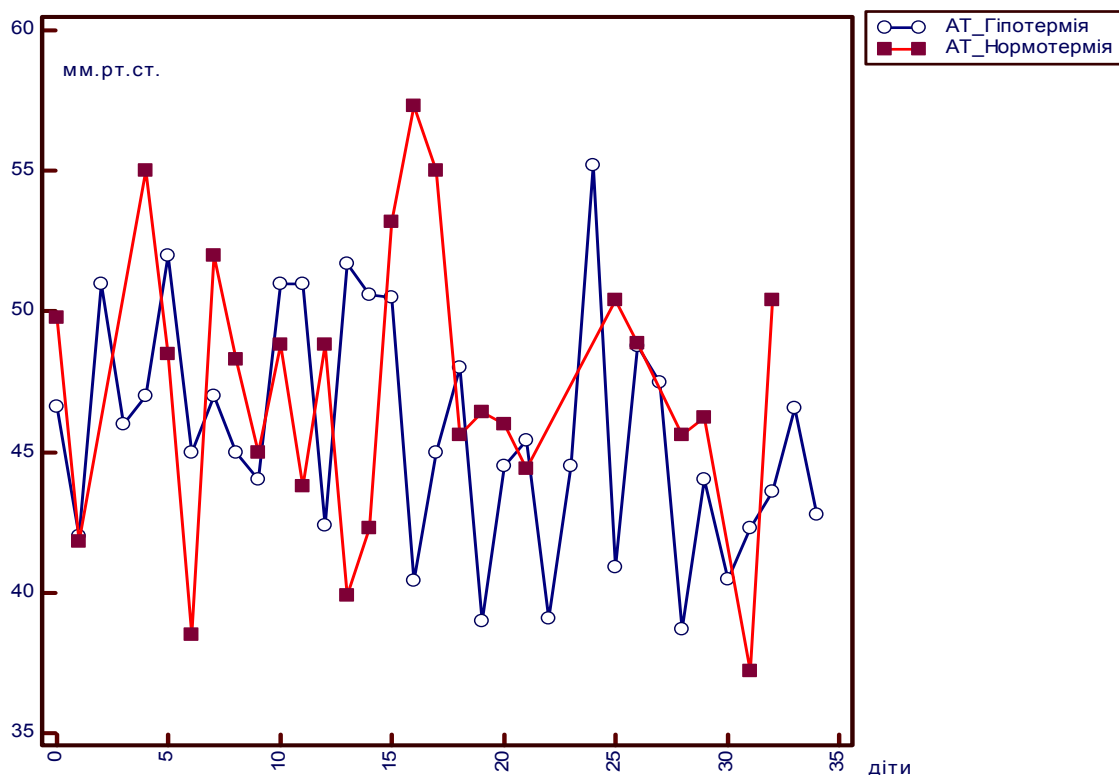


Рис. 1. Зміни АТ у немовлят обох груп

При порівнянні використання симпатоміметичних засобів у першу добу життя не відмічалось суттєвої різниці в дозуваннях добутаміну в обох групах: 10,0 [3 - 20] (мкг/кг/хвилину) у групі охолодження та 9,1 [5-20] (мкг/кг/хвилину) у групі нормотермії, (p = 0,83, Mann-Whitney

тест), дивись рисунок 2. Знайдено тенденцію до збільшення дози дофаміну у немовлят, які отримували охолодження, порівняно з немовлятами контрольної групи: 5,0 [2,5-30] та 5,0 [2,5-20] (мкг/кг/хвилину) відповідно, (p = 0,127, Mann-Whitney тест), дивись рисунок 3.

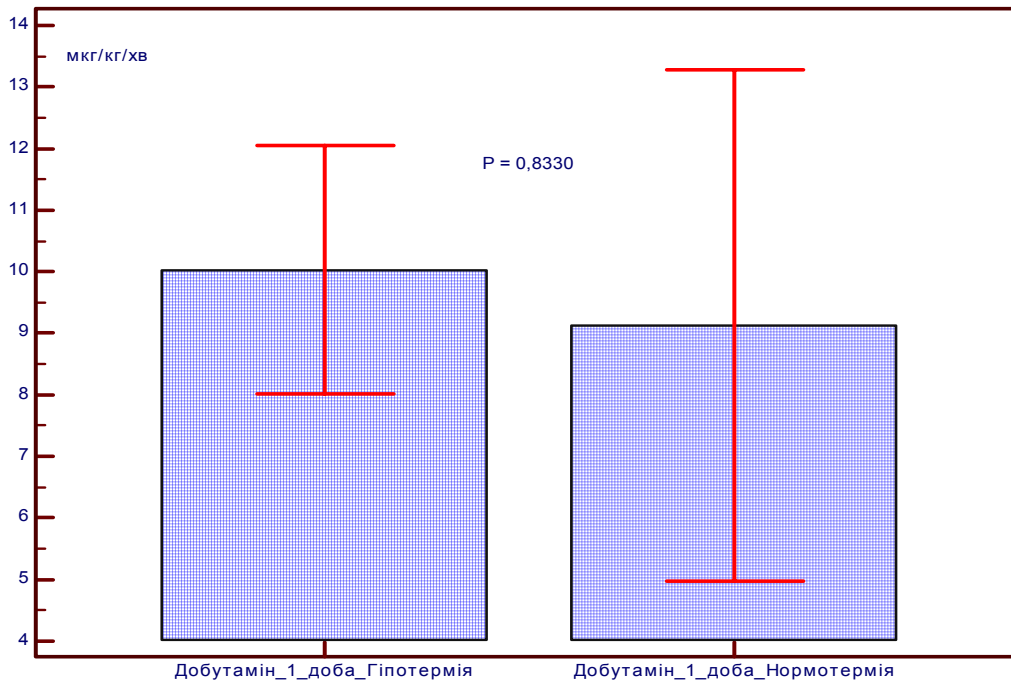


Рис. 2. Порівняння використання добутаміну в першу добу життя в обох групах

При порівнянні використання симпатоміметичних засобів у другу добу життя знайдено тенденцію до збільшення дози добутаміну у немовлят, які отримували краніоцеребральну гіпотермію, порівняно з немовлятами контрольної групи: $12,1 \pm 7,1$ та $7,5 \pm 3,5$ (мкг/кг/хвилину)

відповідно ($p = 0,1152$, t - тест), дивись рисунок 4. Виявлено значно більшу дозу дофаміну у немовлят, які отримували охолодження, порівняно з немовлятами контрольної групи: $10 [2,5 - 30]$ та $5,0 [2,5-15]$ (мкг/кг/хвилину) відповідно ($p = 0,0063$, Mann-Whitney тест), дивись рисунок 5.

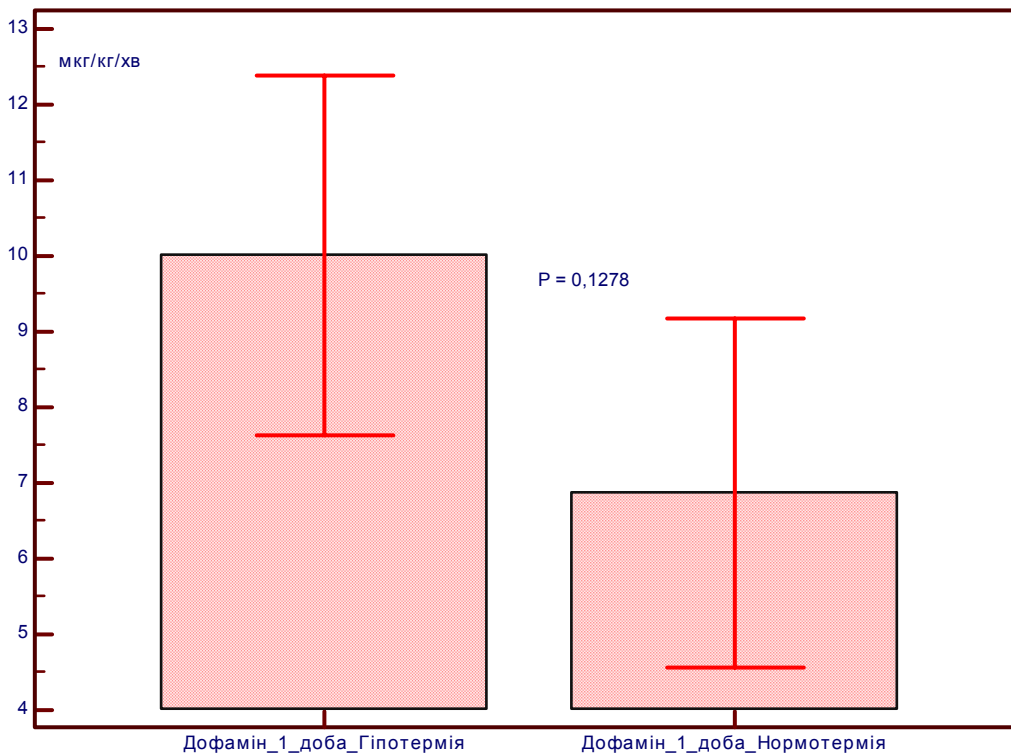


Рис. 3. Порівняння використання дофаміну в першу добу життя в обох групах

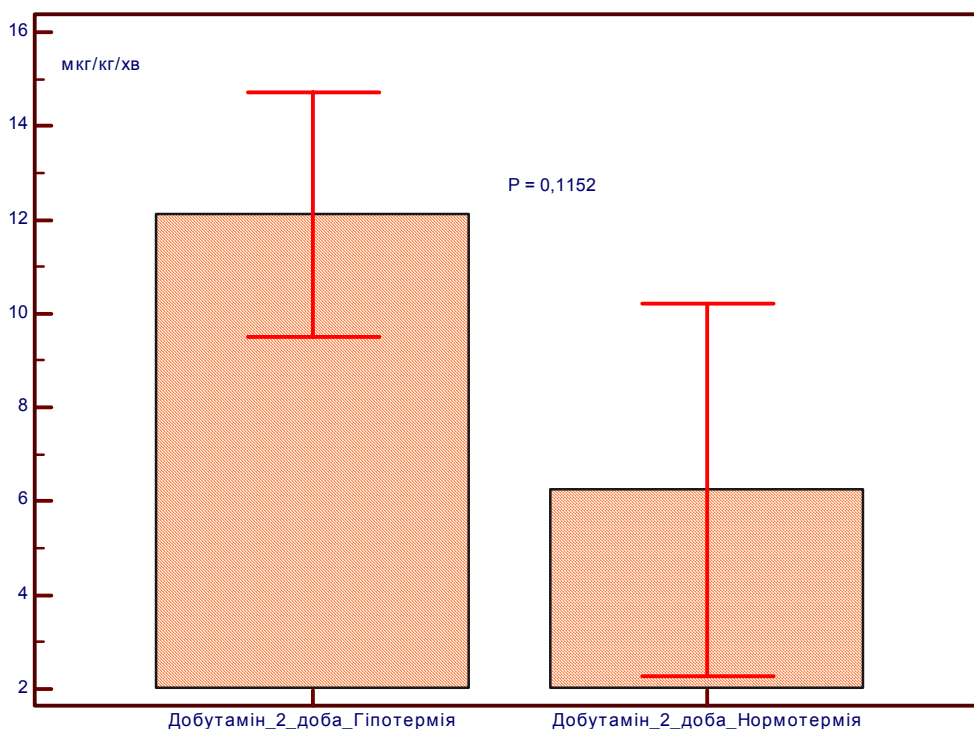


Рис. 4. Порівняння використання добутаміну у другу добу життя в обох групах

При порівнянні використання симпатомітичних засобів на третю добу життя виявлено значно більшу потребу у добутаміні у немовлят, які отримували краніоцеребральну гіпотермію, порівняно з немовлятами контрольної групи: $10,7 \pm 5,8$ та $6,3 \pm 2,3$ (мкг/кг/хвилину) відповідно

($p = 0,0041$, t - тест), дивись рисунок 6. Констановано значно більшу дозу дофаміну у немовлят, які отримували охолодження, порівняно з немовлятами контрольної групи: $10,0 [2,5 - 30]$ та $5,0 [2,5-5]$ (мкг/кг/хвилину) відповідно ($p = 0,01$, Mann-Whitney тест), дивись рисунок 7.

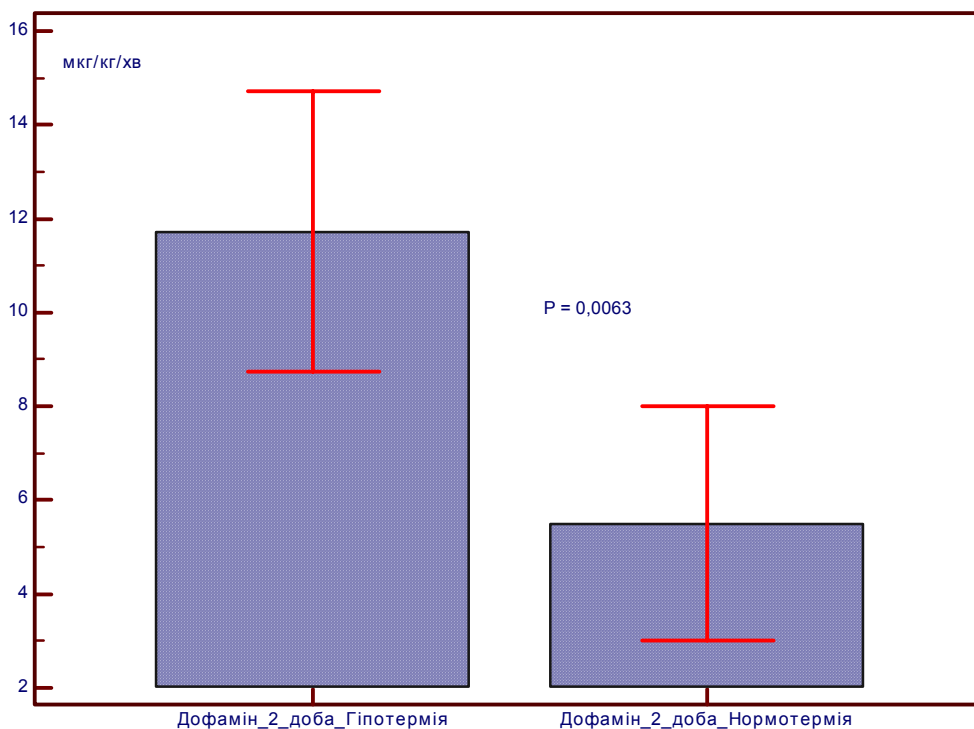


Рис. 5. Порівняння використання дофаміну у другу добу життя в обох групах

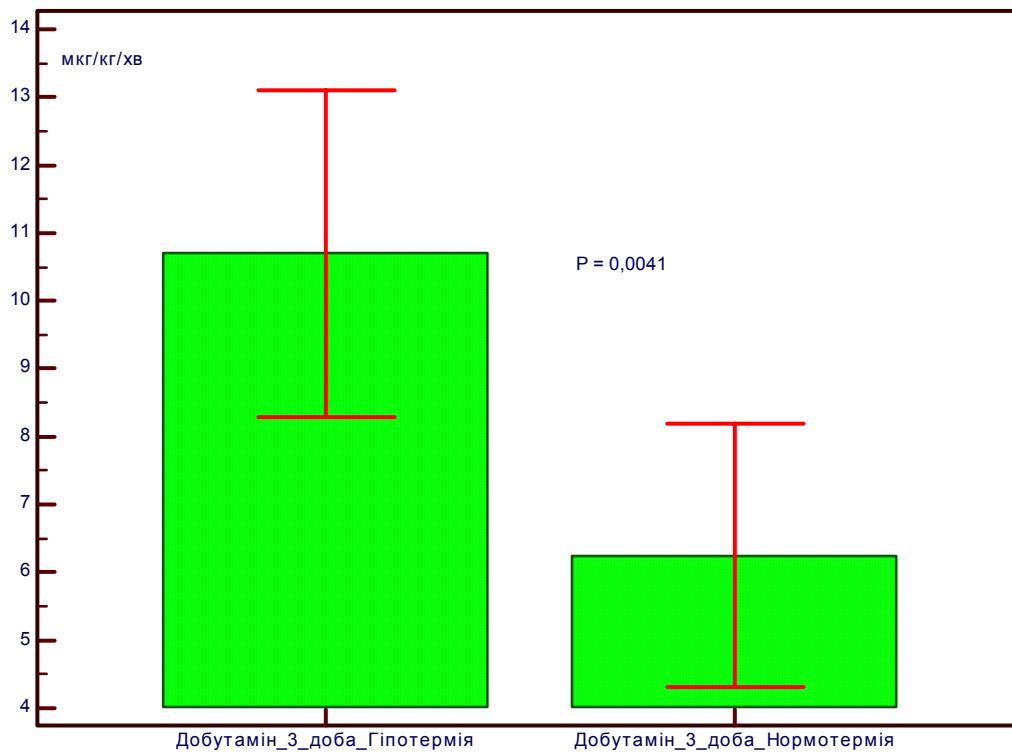


Рис. 6. Порівняння використання добутаміну в третю добу життя в обох групах

Відмічається відсутність статистичної різниці між середньодобовим дозуванням дофаміну на 5 добу в обох групах (Mann-Whitney test, $p = 0,43$), дивись рисунок 8.

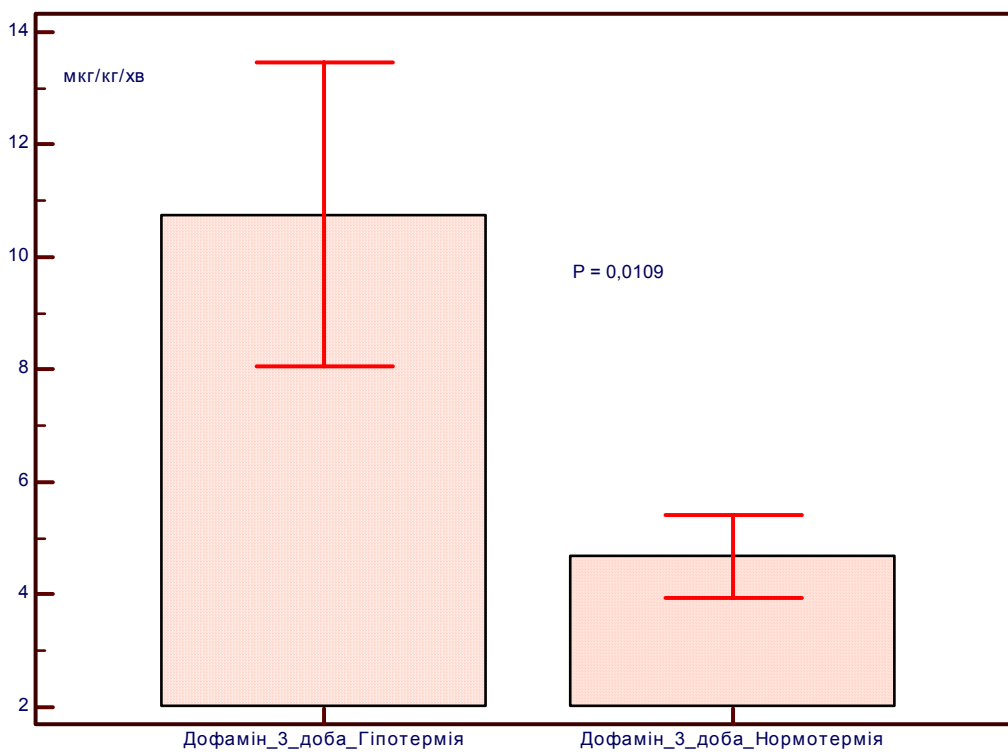


Рис. 7. Порівняння використання дофаміну в третю добу життя в обох групах

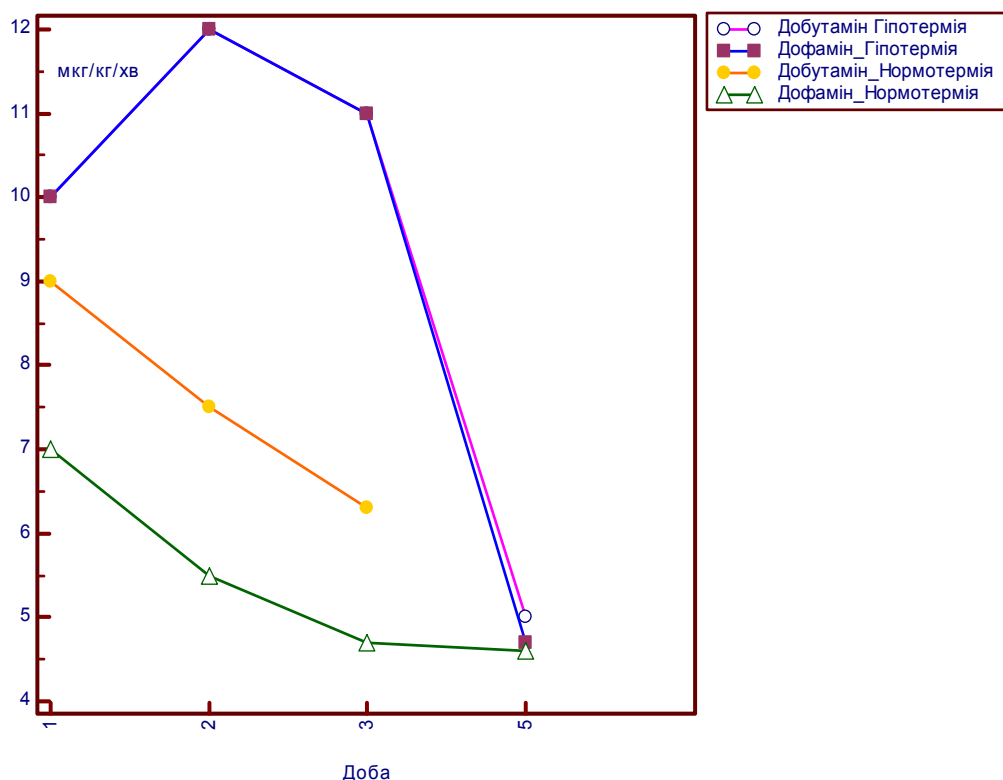


Рис. 8. Загальна порівняльна характеристика призначень симпатоміметичних засобів в обох групах (наведені середні значення доз дофаміну та добутаміну протягом 72 годин)

ПІДСУМОК

У результаті вивчення особливостей функціонування серцево-судинної системи у новонароджених на гіпотермії встановлено: більш виражена брадикардія під час сеансу охолодження порівняно з контрольною групою ($p < 0,0001$);

відсутність суттєвих змін з боку артеріального тиску під час 72-годинного періоду охолодження ($p = 0,19$), але більша залежність від симпатоміметичних засобів, яка переважно виражена в 2 та 3 добу охолодження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коржинський Ю.С. Національні медичні стандарти лікувально-профілактичної допомоги новонародженим / Ю.С. Коржинський, С.П. Лапоног // Роль керованої гіпотермії в лікуванні у немовлят, народжених в асфіксії.: наук.-практ. конф.: матеріали конф. – Львів, 2009. – С.10 – 18.
2. A prospective evaluation of the electrocardiographic manifestations of hypothermia / S. U. Vassallo, K. Delaney, R. S. Hoffman [et al.] // Acad Emerg Med. – 1999. – N 6. – P. 1121 – 1126.
3. Cardiac output, pulmonary artery pressure, and patent ductus arteriosus during therapeutic cooling after global hypoxia-ischaemia / D. Fugelseth, S.Satas, P. A.Steen, M. Thoresen // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2003. – Vol. 88. – F223-F228.
4. Changes in cerebral hemodynamics and oxygenation in the first 24 hours after birth asphyxia / F. van Bel, C. A. Dorrepaal, M. J. Benders [et al.] // Pediatrics. – 1993. – Vol. 92. – P. 365-372.
5. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy / S. Jacobs, R. Hunt, W. Tarnow-Mordi [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews Issue. – 2008. – CD003311.
6. Pilot study of treatment with whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy / D. Azzopardi, N.J. Robertson, F.M. Cowan [et al.] // Pediatrics. – 2000. – Vol. 106. – P. 684-694.
7. Schubert A. Side effects of mild hypothermia / A. Schubert // J. Neurosurg. Anesthesiol. – 1995. – N 7. – P. 139-147.
8. The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery / M.E. Lewis, A.H. Al-Khalidi, J.N. Townsend [et al.] // J. Am. Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 102-108.
9. The Osborn wave in hypothermia / L.Gould, C. Gopaldaswamy, B. S. Kim, C. Patel // Angiology. – 1985. – Vol. 36. – P. 125-129.
10. Thoresen M. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / M. Thoresen, A. Whitelaw // Pediatrics. – 2000. – Vol. 106. – P. 92-99.