



## Церебральна ауторегуляція та цереброваскулярні ураження у передчасно народжених дітей: сучасні погляди на патогенез, діагностику і превентивні стратегії

For cite: Zdorov'є Rebenka. 2018;13(2):204-214. doi: 10.22141/2224-0551.13.2.2018.129555

**Резюме.** Представлений огляд наукових джерел спрямований на висвітлення досягнень у розумінні особливостей ауторегуляції церебральної перфузії у передчасно народжених дітей, встановлення значення сучасних методів її моніторингу та визначення загальних підходів до профілактики цереброваскулярних порушень. У статті розглянуто історію дослідження реактивності церебральних судин, висвітлено функцію внутрішнього нейропротективного фізіологічного феномену — церебральної ауторегуляції відповідно до новітніх міжнародних досліджень. Проведений огляд комплексу інтегрованих механізмів церебральної ауторегуляції. Наведені результати досліджень ролі міогенних, нейрогенних і метаболічних механізмів у здійсненні церебральної ауторегуляції, а також можливий генез їх розладів у передчасно народжених дітей. Відповідно до наведених у дослідженнях даних незрілість ауторегуляційних механізмів, анатомічні особливості мозкової тканини, численні внутрішні та зовнішні фактори, що впливають на цереброваскулярні структури, обумовлюють високий ризик уражень центральної нервової системи у передчасно народжених дітей. Зусилля дослідників спрямовані на розвиток неінвазивних діагностичних технологій, які можуть допомогти тривалий час проводити моніторинг церебральної оксигенації, сприяти своєчасній корекції терапевтичних підходів. Парайнфрачервона спектроскопія є відносно новим у інтенсивній неонатології методом, який вже довів свою безпечність та ефективність при прийнятті тактичних рішень під час виходжування передчасно народжених дітей. У огляді наведено отримані дослідниками референтні значення для передчасно народжених дітей різного гестаційного віку, які можна використовувати у практиці інтенсивної неонатології для оптимізації інфузійної терапії та респіраторної підтримки немовлят на доклінічному етапі розвитку цереброваскулярних уражень. У статті розглянуто питання щодо діагностики гіпотензії у недоношених новонароджених, окремі фармакологічні підходи до профілактики та лікування порушень церебрального кровообігу.

**Ключові слова:** передчасно народжена дитина; церебральна ауторегуляція; парайнфрачервона спектроскопія; церебральна регіональна оксигенація; цереброваскулярні ураження мозку; патогенез; діагностика, огляд

Передчасне народження для дитини є надзвичайним фактором ризику розвитку несприятливих порушень функцій органів і систем, а внутрішньошлунчкові крововиливи (ВШК) та перивентрикулярну лейкомаляцію (ПВЛ) серед передчасно народжених (до 32 тижнів гестаційного віку (ГВ)) вважають основною причиною розвитку стійких небажаних наслідків.

Зважаючи на величезне соціальне та фінансове навантаження уражень мозку у передчасно народжених дітей, клініцисти та науковці спрямували свої зусилля на впровадження інформативних і неінвазивних діагностичних методів у галузі нейробіології та заснованих на них профілактично-лікувальних стратегій. Проте, на сучасному етапі розвитку інтенсивної неонатології можна відмітити значний

розрив між нашими фундаментальними знаннями нейрофізіології та клінічними завданнями, спрямованими на раціональну, орієнтовану на уражений мозок, терапію.

**Метою** представленого огляду наукових джерел є висвітлення особливостей ауторегуляції церебральної перфузії у передчасно народжених дітей, встановлення значення сучасних методів її моніторингу та визначення загальних підходів до профілактики цереброваскулярних порушень.

Цереброваскулярні порушення у передчасно народжених дітей найчастіше мають наслідок у вигляді розвитку ВШК, периінтравентрикулярного крововиливу (ПВК), що обумовлено незрілістю мікросудин гермінального матриксу [1]. Найчастіше ВШК прогресують саме у перші 24–48 годин, сягаючи 90 % свого можливого об'єму. Поява або значне прогресування ВШК після десятої доби життя свідчить про недостатню адекватність інтенсивного виходжування або появу критичних ускладнень, включаючи ятрогенні ушкодження.

Підвищенню ризику ураження мозку у передчасно народжених дітей можуть сприяти численні фактори через декілька різних патогенетичних шляхів: патологія ангиогенезу, порушений контроль церебрального кровообігу у незрілому мозку, запалення, оксидативне ураження, порушення коагуляції та стану тромбоцитарної ланки [2].

Поява поняття ауторегуляції мозкового кровообігу у передчасно народжених дітей, розкриття механізмів її потенційної вразливості з відповідними змінами в інтенсивних підходах виходжування, сприяло зменшенню частоти ВШК і ПВЛ наприкінці ХХ сторіччя [3].

Церебральна ауторегуляція — це внутрішній нейропротективний фізіологічний феномен, здатність мозку підтримувати відносно постійний церебральний кровообіг, незважаючи на коливання церебрального перфузійного тиску [2]. Основною функцією системи церебральної ауторегуляції є забезпечення мозку киснем і субстратами для метаболізму навіть під час коливань артеріального тиску як у самому мозку, так і в організмі в цілому.

Концепція церебральної судинної реактивності на фізіологічні стимули була створена у 1890 р. професором патології Кембриджського університету Чарльзом Роєм і нейробіологом, лауреатом Нобелівської премії (1932) з фізіології та медицини за відкриття «функції нейронів» Чарльзом Шерингтоном, які виявили зв'язок між нейрональною активністю та церебральним кровообігом [4]. Пізніше, у ХІХ сторіччі Зігмунд Мейер доповнив дані про регуляцію кровообігу при обстеженні спонтанних ритмічних осциляцій діаметра судин з періодичністю 0,1 Hz. Сучасні комп'ютерні технології довели, що ауторегуляційні системи послаблюють ефекти низькохвильових коливань кров'яного тиску, ефективно працюючи як фільтри високих частот. Такі коливання діаметра судин, що виникають внаслідок змін вазомоторного тону артеріальних судин

у всьому тілі та контролюються автономною нервовою системою, мають назву мейєрівських хвиль [2].

У нормі церебральна ауторегуляція здійснюється комплексом інтегрованих систем через міогенні, нейрогенні та метаболічні механізми [5]. У регуляції церебрального кровообігу беруть участь як паракринні сигнали до гладеньких м'язів опірних судин від однієї чи більше точок нейроваскулярної системи (нейронів, астроцитів, серицитів, ендотелію), так і аутокринні сигнали, які можуть бути тригерами від самих гладеньких м'язів [6]. Вазоактивні паракринні субстанції включають вазодилататори (окис азоту, простаноїди, аденозини, монооксид вуглецю) та вазоконстриктори (ендотелін, тромбоксан та ін.). Вазодилататори продукуються у відповідь на гіпотензію, гіпоксемію, гіпербарію [5, 6]. Паракринні субстанції стимулюють формування циклічних нуклеотидів (цГМФ і цАМФ) у гладеньких м'язових клітинах із зворотними змінами проникності кальцієвих каналів [6].

Фінальний загальний механізм для всіх форм цереброваскулярної реактивності складається зі змін у тонусі гладеньких м'язів та калібрі церебральних опірних судин при змінах трансмурального тиску. Базальний тонус опірних судин підтримується шляхом тонічної регуляції швидкості реполяризації-деполяризації мембран через зміни проникності іонних (переважно кальцієвих) каналів. Ці канали є центральним компонентом патогенетичних шляхів, які регулюються вазоактивними субстанціями, зокрема аденозином. Нейрогенні механізми в основному полягають в ауторегуляційному ефекті на церебральні артеріоли [7].

Розвиток системи ауторегуляції та здатності церебральних судин реагувати на зовнішні та внутрішні стимули починається з кінця 20-го тижня вагітності, тому порушення ауторегуляції мозкового кровообігу у глибоко та екстремально недоношених дітей є проблемою, яку практично дуже важко корегувати медикаментозними засобами [8]. Саме нездатність системи цереброваскулярної регуляції підтримати стабільний церебральний кровообіг обумовлює чергування циклів ішемії-реперфузії, що є патогенетичними механізмами ураження мозку у вигляді внутрішньочерепних крововиливів та ураження білої речовини [2]. Незрілість механізмів ауторегуляції у передчасно народжених дітей лишає їх майже беззахисними у перехідний період від внутрішньоутробного існування з різкими змінами у кисневому та субстратному забезпеченні функціональних систем організму, особливо з огляду на таку саму незрілу кардіореспіраторну систему [1, 8].

Класичне описання системи ауторегуляції церебрального кровообігу як фізіологічного механізму представлено сигмоїдальною кривою зі стабільним церебральним кровообігом (cerebral blood flow — CBF) у межах нормального кров'яного тиску та нестабільним — при коливаннях артеріального тиску поза межі норми [2]. Плато церебрального кровообігу підтримується внутрішніми цереброваскуляр-

ними механізмами у певному діапазоні церебрального перфузійного тиску (градієнту між значенням артеріального тиску та венозного церебрального тиску). Як тільки зовнішній тиск виходить за межі ауторегуляційного плато, церебральна циркуляція стає інертною до тиску [2, 3].

У дорослої людини процеси ауторегуляції стабільно працюють у великому діапазоні значень системного тиску від 60 до 160 мм рт.ст., однак також можуть дезорганізуватися при дуже низьких або дуже великих значеннях. Остаточний консенсус відповідно до ступеня надійності системи ауторегуляції у недоношених дітей практично відсутній [9]. Якщо судини не здатні до ауторегуляції (вазопараліч), церебральний кровообіг стає залежним від системного кров'яного тиску, який визначається середнім артеріальним тиском (mean arterial pressure — MAP).

При зниженні MAP менше 30 мм рт.ст. здатність до ауторегуляції у новонародженої дитини знижується, що підвищує вірогідність ураження мозку [10]. У зрілому мозку крива дисоціації оксигемоглобіну підтримує вміст артеріального кисню на постійному рівні до досягнення артеріального тиску 50 мм рт.ст., нижче якого екстракція кисню прогресивно збільшується [2, 3, 10].

Межі ауторегуляційного плато не є фіксованими та можуть бути змінені будь-якими факторами, що впливають на анатомію, реактивність і калібр опірних судин [11]. Існує велика кількість фізіологічних і патологічних стимулів, здатних викликати судинну відповідь мозку, однак для новонароджених дітей головними є п'ять специфічних стимулів: зміни церебрального перфузійного тиску, зміни концентрації циркулюючих кисню, вуглецю та глюкози, нейрональна активація. Клінічними факторами, що призводять до дисфункції системи церебральної ауторегуляції у постнатальному періоді, є гіпотензія, гіпоксія-ішемія, судоми, інотропні препарати та пренатальні ВШК [12–15].

Найбільш вагомий вплив на церебральний кровообіг мають концентрація вуглецю та вміст кисню у крові новонароджених. Відповідь церебральних судин на концентрацію вуглецю є найбільш вираженою та становить +31 % на кожний кПа змін його парціального тиску і виражається у дилатації артеріол зі збільшенням парціального тиску вуглецю та у прогресуванні вазоконстрикції при його зменшенні [16]. Вплив концентрації кисню є менш вираженим: надзвичайно низький парціальний тиск кисню може збільшити СВФ до 500 %, але коливання його у діапазоні 6–13 кПа не призводить до значних змін центрального кровообігу. Водночас вазодилатація на гіпоксемію є більш сильною та нівелює гіпокапічну вазоконстрикцію [17, 18].

Значними модуляторами коливань церебрального кровообігу є система циклогеназ і простагландинів. Експресія циклогеназ стимулюється гіпоксією, гіпотензією, епідермальним фактором росту та трансформуючим фактором росту  $\beta$ , медіаторами

запалення, включаючи інтерлейкіни ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$ , фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) та нуклеарний фактор  $\kappa$ B [19].

У результаті дослідження дилеційного поліморфізму генів був встановлений ряд мутацій, які призводять до цереброваскулярних уражень, незважаючи на стан системи ауторегуляції та оксигенацію мозкових структур. Так, дані щодо тромбофілічних проявів, асоційованих з V фактором Лейдена та мутаціями генів G20210A, підтримують теорію про наявність генів-кандидатів для ініціації крововиливів у мозок. Також із ВШК і розвитком поренцефалії у немовлят пов'язують зміни колагену ІV $\alpha$ 1. А при обстеженні дорослих, які мають внутрішньомозкові крововиливи, виявлена висока частота носійства алелей алілопротеїну E $_4$  та E $_2$  [20].

Поліморфізм прозапальних цитокінів ІЛ-6 також вважають можливим генетичним модифікатором церебрального кровообігу та чинником крововиливів у мозок. Доведено, що продукція ІЛ-6 є вищою у новонароджених із СС-генотипом у позиції 174 геному, що обумовлює статистично вірогідне значне збільшення частоти ВШК, ураження білої мозкової речовини та подальшої інвалідності через розвиток дитячого паралічу у порівнянні з немовлятами з GG- або GC-генотипом [21].

Через незрілість системи церебральної ауторегуляції, інших функціональних систем, особливо серцево-судинної системи, у передчасно народжених дітей у провідних міжнародних рекомендаціях наголошено на необхідності визначення меж нормального артеріального тиску, який забезпечує адекватний перфузійний тиск мозку, та чіткому визначенні гіпотензії, що потребує своєчасної корекції [22]. На жаль, дійсні рекомендації стратегії ведення гіпотензії у недоношених дітей у перші дні життя не поєднуються з кількісною інформацією щодо органної перфузії кожної з функціональних систем, включаючи центральну нервову систему [23, 24]. Зазвичай визначення гіпотензії у новонародженої дитини базується на значенні середнього артеріального тиску (MAP), який становить менше 30 мм рт.ст. або менше, ніж гестаційний вік у дитини в тижнях [24, 25]. Якщо використовувати ці критерії, то понад 50 % недоношених дітей у перехідну фазу перебувають у стані гіпотензії, тому активне виявлення цього стану та лікування дійсно призводить до покращення перфузії органів і оптимізації наслідків [25].

Останніми роками з'явилися дослідження щодо необхідності моніторингу органного кровообігу, зокрема, церебрального, для підтримки адекватного системного артеріального тиску [26]. Одноставною думкою дослідників є те, що критичним у забезпеченні оптимального церебрального кровообігу є не окремих моніторинг і штучне підтримання MAP, а пряме визначення СВФ, оцінка здатності дитини підтримувати ауторегуляцію церебрального кровообігу та коригування терапії для адекватної церебральної перфузії [26, 27]. Більше того, за да-

ними R.S. Garner та співавт. [27], не виявлено підвищення церебрального кровообігу при лікуванні гіпотензії у немовлят із ГВ менше 30 тижнів та масою тіла менше 1500 г, яке базувалося винятково на вимірюванні артеріального тиску ( $\leq 30$  мм рт.ст.), що автори пояснюють знаходженням більшості дітей у зоні ауторегуляції навіть при низькому MAP.

Використання інотропних препаратів для підтримання артеріального тиску у вікових межах для недоношеної дитини є неоднозначним. З одного боку, призначення інотропів для підтримки MAP є ефективним, але водночас і небезпечним саме для CBF через можливу периферійну вазоконстрикцію [27, 28]. Дослідженнями [28] встановлено, що допамін для лікування ранньої системної гіпотензії підвищує церебральну перфузію й оксигенацію. Однак автори попереджають про можливе підвищення постнавантаження, яке може порушувати скоротливість незрілого міокарда, а в подальшому погіршувати церебральну перфузію.

Клініко-інструментальні дослідження є базою для розвитку напрямку математичного моделювання церебральної ауторегуляції в різних умовах, що у майбутньому може допомогти прогнозувати точні порушення тиску у васкулярній мережі мозку. Інформація про довжину, радіус, товщину стінки судини допоможе виявити судини, які максимально піддаються стресу [29]. Але широке впровадження цих технологій у реальну клінічну практику на сьогодні є неможливим.

Розуміння основ функціонування церебральної ауторегуляції стало можливим завдяки розвитку інноваційних технологій оцінки церебральної перфузії. Такі інструментальні дослідження, як доплерівське визначення швидкості кровообігу (TCD) та параінфрачервона спектроскопія (NIRS), вже широко використовуються в клінічній практиці для дослідження церебральної ауторегуляції кровообігу у пацієнтів різних вікових груп, включаючи новонароджених дітей. У наш час обидва методи є технологіями, що здатні реєструвати негайні зміни церебрального кровообігу та використовуються для детальної оцінки ауторегуляції.

TCD впроваджується у практику з 1982 р. і надає дані щодо якісних змін мозкового кровообігу, його швидкості, значення цереброваскулярної резистентності та нижчого порогу ауторегуляції церебрального кровообігу.

Параінфрачервона спектроскопія може використовуватися у ліжка дитини для проведення тривалого моніторингу як церебрального кровообігу, так і для оцінки ауторегуляції [30, 31]. Вперше можливість проникнення світла у спектрі, близького до інфрачервоного, у тканини та абсорбції його певними хроматофорами у 1985 р. продемонстрували M. Ferrari та співавт. [32], коли було доведено, що випромінювання світла з довжиною хвилі, специфічного для піків абсорбції оксигемоглобіном (920 нм) та загальним гемоглобіном (760 нм), може бути використано для вимірювання оксигенації тканин.

Натепер існує ціла низка систем моніторингу на підставі технології параінфрачервоної спектроскопії, що готові для клінічного використання без спеціальної підготовки медичного персоналу та є доступними методами визначення стану системи церебральної ауторегуляції та сатурації (оксигенації) тканин мозку [33, 34]. На міжнародному ринку представлено декілька приладів, які використовують різні джерела світла у потрібному сегменті спектра, який проходить через шкіру та череп у церебральні тканини на глибину до 8 см, а також різні відстані між датчиками та алгоритми розрахунку церебральної оксигенації: FORESIGHT, INVOS, NIRO, InSpectra, O2C, OM-220, OxiplexTS, TOx, та TRS-20 [35, 36]. Найбільш цінним при клінічному використанні параінфрачервоної спектроскопії з моніторингом церебральної оксигенації є проведення надійного неінвазивного та тривалого моніторингу у найбільш незрілих і нестабільних новонароджених без необхідності часто турбувати дитину [38]. Доведено, що використання NIRS сприяє покращенню клінічних наслідків, проведенню цільової медикаментозної корекції [37, 38].

Способи оцінки церебральної оксигенації за допомогою NIRS можуть бути розподілені на дві категорії: вимірювання мозкової активності через оцінку динаміки відносних змін у регіональному кровообігу та відображення мозкової активності як функції часу [11, 39, 40]. Цільові та порогові значення регіональної церебральної оксигенації ( $crSO_2$ ) можуть надаватися числовими значеннями або відносним показником змін від базової лінії. Церебральна регіональна оксигенація коливається у типовому діапазоні 60–80 од. Нормальні значення церебральної сатурації у здорових доношених новонароджених визнані в межах 76–78 % у ранньому неонатальному періоді. При цьому зниження  $crSO_2$  до  $\leq 50$  од. або 20 % від базової лінії є тригером для проведення загальних втручань;  $\leq 45$  од. або 25 % нижче базової лінії є критичним значенням [40].

У нормальному мозку дорослого церебральний кровообіг (CBF), об'єм церебральної крові (CBV) та церебральна екстракція кисню значно вищі у сірій речовині, ніж у білій, в той час як співвідношення екстракції кисню (співвідношення споживання та надходження кисню) становить приблизно 0,37 та 0,41 для сірої та білої речовини відповідно [18, 41, 42].

Підтримка регіональної церебральної оксигенації при зниженому мозковому кровообігу на початкових етапах компенсується через збільшення екстракції кисню. Соматична оксигенація (вісцеральна, абдомінальна сатурація) визначається значеннями на 5–15 пунктів вище за церебральну  $crSO_2$ , та може значно змінюватися залежно від патології [33, 43].

До недавнього часу широке практичне застосування NIRS для оцінки церебральної оксигенації у дітей різного гестаційного віку обмежувалося недо-

статністю даних щодо референтних меж або високими розбіжностями в окремих дослідженнях.

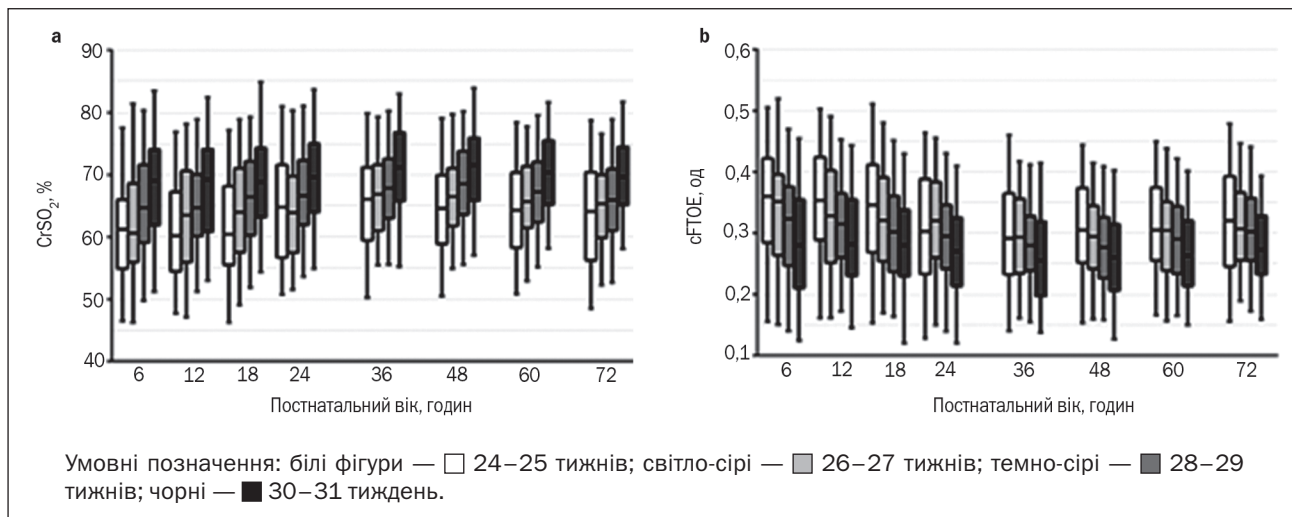
Фундаментальними дослідженнями надійного дизайну великої групи авторів [44] було встановлено референтні межі  $crSO_2$  та фракційної тканинної екстракції кисню ( $cFTOE$ ;  $(SaO_2 - crSO_2)/SaO_2$ ) при проведенні NIRS у передчасно народжених дітей протягом перших 72 годин життя. Авторами дослідження були використані апарати INVOS 4100 та 5100с з неонатальними датчиками (рис. 1).

Відповідно до результатів дослідження середнє значення  $crSO_2$  становило 65 % при надходженні у відділення інтенсивної терапії новонароджених, збільшуючись із ГВ у межах 1 % на тиждень. Фракційна тканинна екстракція кисню має подібні, але протилежні тенденції. Отже, щодо практичного застосування запропоновані криві референтних зна-

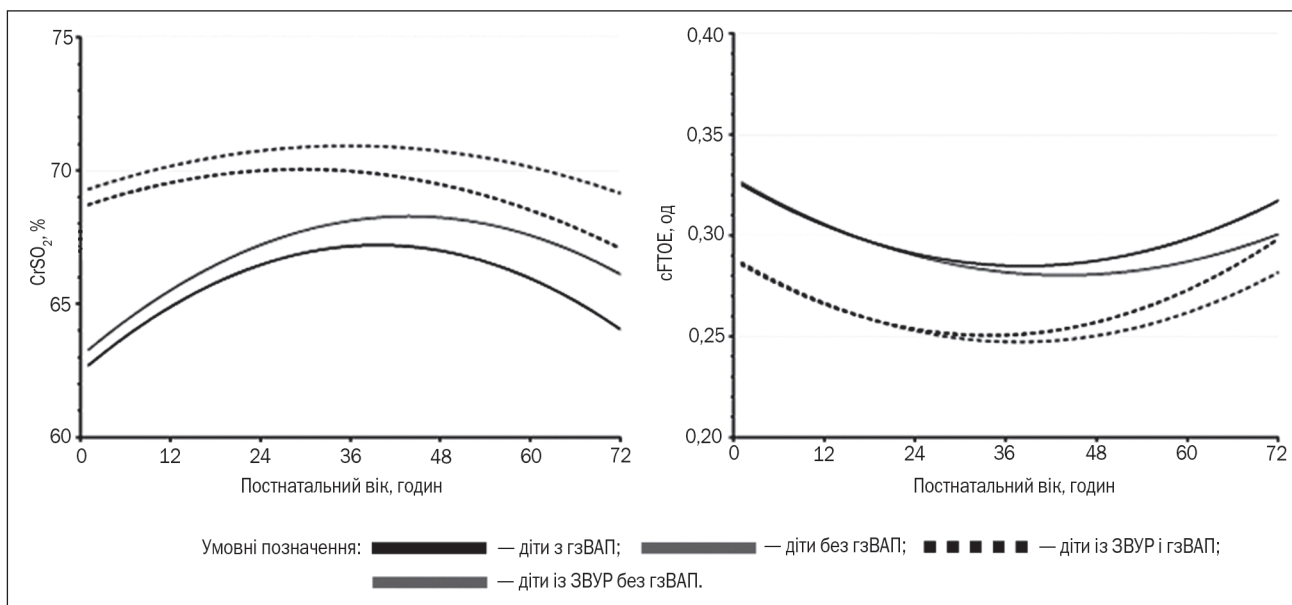
чень відносно  $crSO_2$  та  $cFTOE$  для передчасно народжених дітей різного гестаційного віку [44].

Для використання у практиці інтенсивної неонатології за результатами вищенаведеного дослідження також запропоновано референтні криві для регіональної церебральної сатурації та фракційної екстракції кисню тканинами у передчасно народжених дітей із гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою (гзВАП) і синдромом затримки внутрішньоутробного росту (ЗВУР), тому що такі стани є найбільш поширеними серед цієї когорти немовлят (рис. 2) [44].

Діти, які мали гзВАП до 84 годин життя, відрізнялися нижчими значеннями  $crSO_2$  з гострим зниженням після 24 години. При народженні дітей із ЗВУР спостерігалось більш високе значення  $crSO_2$  з помірним зниженням показника на 72 години, в той час як діти з адекватною на ГВ масою тіла мали



**Рисунок 1.** Коливання  $crSO_2$  та  $cFTOE$  для передчасно народжених дітей різного гестаційного віку за період 72 години після народження з інтервалом 6 годин (Alderliesten Th. et al., 2016)



**Рисунок 2.** Графічне подання дії гзВАП і ЗВУР у перші 72 години життя на  $crSO_2$  та  $cFTOE$  у передчасно народжених дітей (Alderliesten Th. et al., 2016)

вищі показники на 72 години у порівнянні з 1 годиною після народження. Така різниця між новонародженими з адекватною та малою масою тіла зменшувалася протягом часу, але зберігалася на кінець 3-ї доби життя [44].

Також у практиці можна використовувати перцентильні графіки зміни церебральної оксигенації впродовж перших трьох діб життя для 4 груп передчасно народжених дітей залежно від гестаційного віку (рис. 3) [44].

Авторами рандомізованого клінічного дослідження, що певним чином перекликається з попереднім, оцінка регіональної оксигенації проводиться залежно від того, як близько до межі двох стандартних відхилень (2 SD) вона знаходиться. Автори вважають, що зміни у межах 33–44 % асоціюються з функціональними ураженнями мозку [38].

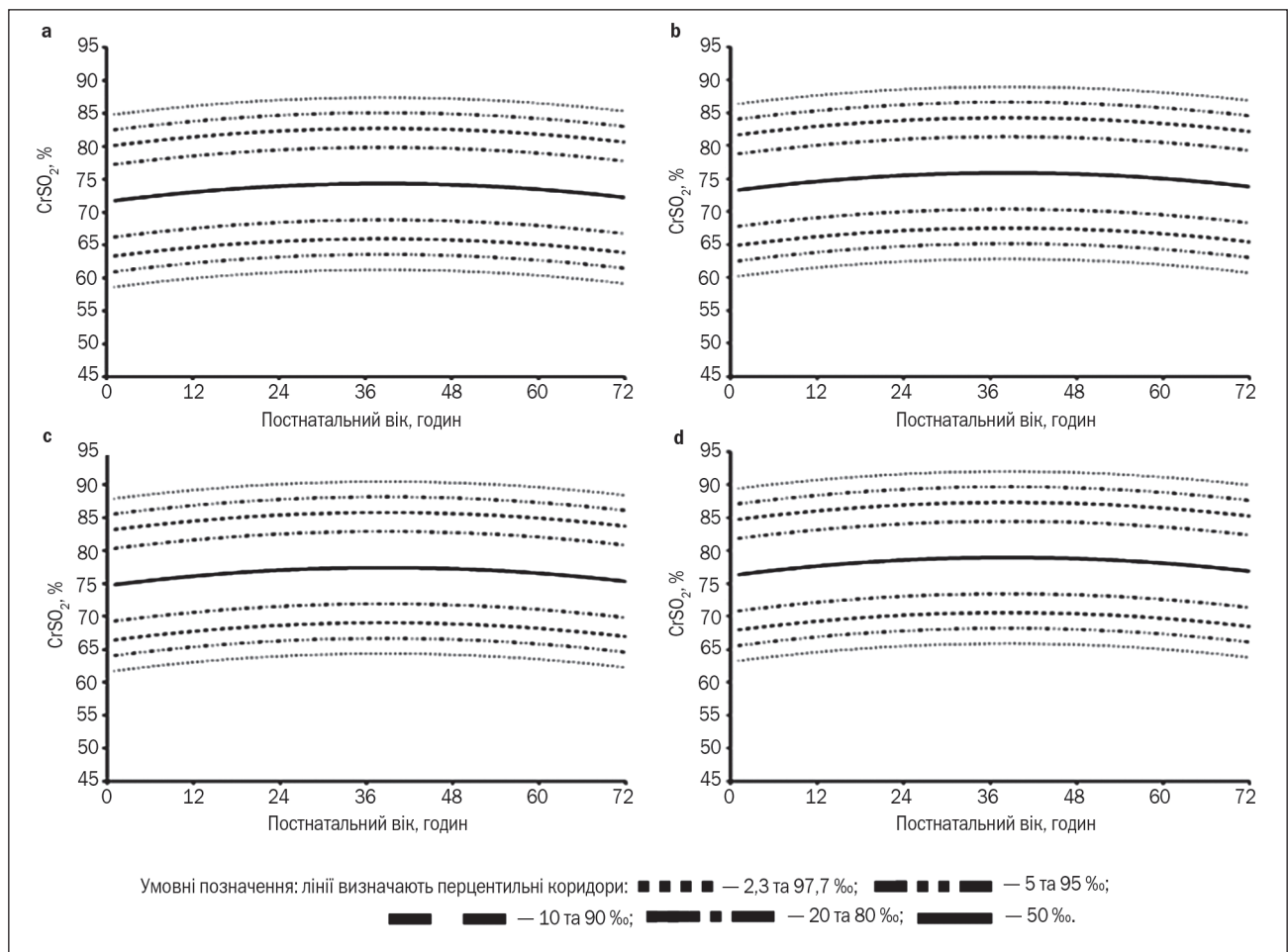
У 2013 р. були оприлюднені результати ще одного рандомізованого клінічного дослідження, метою якого було встановлення референтних показників для передчасно народжених дітей (Safeguarding the Brains of our smallest Children — SafeBoosC) [45]. Автори відзначили, що раптові зміни  $crSO_2 \geq 7\%$  (1 SD) повинні спонукати до оцінки та перевірки клінічних параметрів (параметри вентиляції, рівень гемоглобіну, наявність гемодинамічно значущої

ВАП, лікарські засоби, використання нейросонографії, турбування дитини). Коливання  $crSO_2$  у межах  $\pm 2$  SD є тригером оцінки стану серцево-судинної системи відповідно до запропонованого алгоритму (табл. 1).

Існування тісних зв'язків між судинами та клітинами мозку сприяє зростанню регіонального мозкового метаболізму при зростанні регіонального кровообігу. Судомні зміни мозкових клітин супроводжують уривчасті епізоди інтенсивної синаптической активації, що призводять до виражених відхилень церебрального кровообігу. Швидко осцилюючі тренди церебральної регіональної сатурації можуть успішно використовуватися для визначення судомної активності у вентильованих, седованих пацієнтів і для моніторингу відповіді на протисудомну терапію.

Наявність внутрішньочерепного крововиливу призводить до розвитку артеріального вазоспазму, що викликає локальну гіперперфузію зі зниженням кровообігу у ділянці ураження. Як і при судомній активності, дестабілізована гемодинамічна відповідь може призводити до швидких осциляцій у трендах  $crSO_2$ .

При гідроцефалії церебральна регіональна оксигенація універсально пов'язана з внутрішньочереп-



**Рисунок 3. Референтні криві  $crSO_2$ , отримані для новонароджених (а) 24–25 тиж., (б) 26–27 тиж., (с) 28–29 тиж., (д) 30–31 тиж. ГВ (Alderliesten Th. et al., 2016)**

ним тиском. При цьому внутрішньочерепна гіпертензія асоціюється зі значною редуцією кисневого забезпечення клітин мозку. Але слід пам'ятати, що одночасна наявність внутрішньочерепного крововиливу, який може бути чинником розвитку гідроцефалії, може змінювати результати вимірювань через секвестрацію фотонів інфрачервоного випромінювання. Також слід усвідомлювати, що дані регіонарної оксиметрії, отримані від помираючого або мертвого мозку, є дуже високими. Це явище допомагає пояснити відсутність лінійного співвідношення між церебральним кровообігом та  $crSO_2$  (рис. 4).

Великий інтерес до впровадження у клінічну практику технології парайнфрачервоної спектроскопії сприяє подальшим дослідженням її можливостей у діагностиці уражень мозку та удосконаленню самої методики. Більше того, у новітніх дослідженнях А. Саїседо та співавт. [46] зауважено, що система ауторегуляції церебрального кровообігу є лише одним із багатьох тісно пов'язаних механізмів, які також впливають на гемодинаміку мозку. Подальша розробка систем моніторингу церебральної ауторегуляції у режимі реального часу може бути ваговою частиною успішної стратегії нейропротекції [46]. Ефективною також вважається інтеграція вторинних джерел інформації, таких як амплітуд-інтегрована ЕЕГ, що допоможе диференційовано підходити до корекції коливань артеріального тиску, уникнути надлишкового лікування гіпотензії та збільшити ефективність розпізнавання цереброваскулярних порушень у немовлят з «нормальним» артеріальним тиском [2].

Неадекватне забезпечення мозку киснем і субстратами (глюкозою) є кінцевим наслідком всіх типів цереброваскулярних уражень при прямому ушкодженні мозку або внаслідок кардіореспіраторних розладів. Недостатня оксигенація клітин і дефіцит глюкози для метаболізму клітин є тригерами

патофізіологічних каскадів, які призводять до загибелі нейронів [47]. Методи нейропротекції спрямовані на переривання цих каскадів: нейропротекція, анестезія, пастки вільних радикалів, антагоністи ексайтотоксичних амінокислот, блокатори кальцієвих каналів, стероїди, продукти генної інженерії. Однак немає фармакологічних підходів, для яких доведена доцільність застосування у людини, причиною цього є наявність численних механізмів цереброваскулярних уражень людського мозку.

Фармакологічні стратегії щодо профілактики ВШК, ПІВК розвиваються досить давно та включали призначення таких препаратів як фенобарбітал, панкуронія бромід, вітамін Е, етамзилат, індометацин, ібупрофен та рекомбінований активуючий фактор УІа.

Клінічні дослідження з урахуванням принципів доказової медицини проведені багато років тому щодо призначення панкуронію броміду, вітаміну Е та етамзилату, не дали впевнених позитивних результатів, тому вищенаведені препарати широко не використовуються у неонатальній практиці.

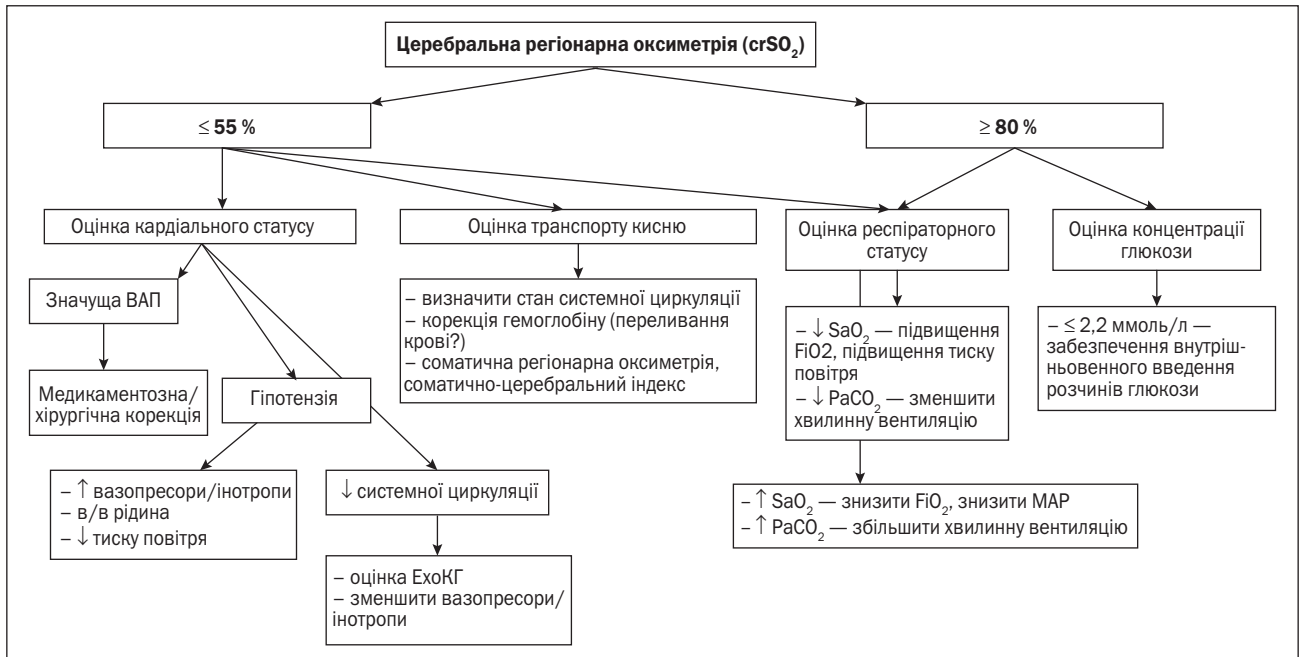
Фенобарбітал має здатність до стабілізації кров'яного тиску та потенційні властивості щодо захисту від вільних радикалів. Через зміни кров'яного тиску, подальші зміни церебрального кровообігу та небезпечність накопичення вільних форм кисню у періоді реперфузії, які роблять вагомий внесок у розвиток ВШК і ПІВЛ, фенобарбітал був запропонований як можлива превентивна стратегія, що відображено у Кохранівському огляді 2013 року [48].

Останнім часом індометацин пропонується для попередження ВШК внаслідок неспецифічного пригнічення основних та індукованих лізоформ циклооксигенази з подальшим зниженням синтезу простагландинів, сприяння дозріванню базальної мембрани судин. Призначення індометацину зменшує гіперемію у відповідь на подразнюючі фактори та покращує церебральну ауторегуляцію [49].

**Таблиця 1. Внесок даних церебральної регіональної оксигенації у діагностичні рішення (Plomgaard A.M. et al., 2016)**

Дані досліджень	Патофізіологічні механізми
$crSO_2$ прямо корелює зі змінами АТ	Дизрегуляція
$crSO_2$ та підвищення АТ зворотно корелює	Вазоконстрикція з гіпоперфузією
$crSO_2$ та зниження АТ не корелюють	Неадекватність вентиляції Порушення режимів вентиляції (гіпокапнія) Кардіореспіраторна дисфункція Кровотеча/гемодилуція Непульсуюча перфузія Підвищення температури мозку Внутрішньочерепна гіпертензія
$crSO_2$ та підвищення АТ не корелюють	Церебральна гіперемія Церебральна гіпотермія Ппульсуюче відновлення перфузії Низький запас $O_2$ з підвищенням $crSO_2$ вище 5 %
$crSO_2$ швидко коливається (осциляції)	Судомна активність Церебральний вазоспазм

**Примітка:**  $crSO_2$  – регіональна церебральна оксигенація; АТ – артеріальний тиск.



**Рисунок 4. Алгоритм використання церебральної оксиметрії у недоношених новонароджених (модифіковано за Denault A., Deschamps A., Murkin J.M., 2007)**

На сьогодні доведено безпечність та ефективність використання рекомбінантного активуючого фактора YIIa (rFVIIa, ептаког альфа, октоког альфа), який здатний активувати систему гемостазу через стимуляцію каскаду згортання, сприяти формуванню згортка, попереджувати його фібриноліз і поновлення кровотоку [50].

Стандартні рекомендації з профілактики церебральних уражень у передчасно народжених немовлят в основному базуються на перевірці, корекції стану серцево-судинної системи, враховуючи клінічні дані, наявні у рутинній клінічній практиці (артеріальний тиск, концентрація лактату, час наповнення капілярів, кількість сечі й ін.) та результати інструментальних обстежень. Основним профілактичним напрямком є впровадження алгоритмів дій персоналу при реєстрації певних змін церебральної оксигенації, зразком якого може бути підхід, який початково був запропонований для використання під час кардіохірургічних втручань [51] (алгоритм 1).

Відкрита артеріальна протока є визначальним фактором редистрибуції крові, що викликає зниження артеріального тиску та церебральної оксигенації, підвищує фракційну кисневу екстракцію. Проте, на сьогодні відсутні доказові дані щодо кореляції між розміром протоки та церебральною оксигенацією, а хірургічне закриття ВАП, про ефективність якого поширюється думка у неонатальній спільноті, не здійснює стійкого впливу на церебральну циркуляцію та оксигенацію [38].

## Висновки та рекомендації

Стан системи церебральної ауторегуляції та встановлення факторів впливу на церебральну регі-

ональну оксигенацію є предметом підвищеної уваги з боку фахівців, які задіяні у сфері виходжування передчасно народжених дітей.

Незрілість ауторегуляційних механізмів, анатомічні особливості мозкової тканини, численність факторів, які впливають на цереброваскулярні структури, обумовлюють високий ризик уражень центральної нервової системи у передчасно народжених дітей. Зусилля дослідників спрямовані на розвиток неінвазивних діагностичних технологій, які можуть допомогти тривалий час проводити моніторинг церебральної оксигенації та сприяти своєчасній корекції терапевтичних підходів.

Параінфрачервона спектроскопія є відносно новим у інтенсивній неонатології методом, який вже довів свою безпечність та ефективність при прийнятті тактичних рішень під час виходжування передчасно народжених дітей. Отримані референтні значення для передчасно народжених дітей різного гестаційного віку можна використовувати у практиці інтенсивної неонатології для оптимізації інфузійної терапії та респіраторної підтримки немовлят на доклінічному етапі розвитку цереброваскулярних уражень.

Метод параінфрачервоної спектроскопії має переваги як технологія для постійного тривалого неінвазивного моніторингу церебральної регіональної оксигенації, починаючи з перших хвилин життя, та є потенційним методом для обґрунтування тактики лікування, визначення ступеня тяжкості цереброваскулярних порушень і ефективності застосованих інтенсивних втручань.

Подальшим напрямком для клінічного впровадження параінфрачервоної спектроскопії при



виходжуванні передчасно народжених дітей є проведення великих рандомізованих контрольованих досліджень для встановлення впливу на показники церебральної регіональної оксигенації широкого кола втручань у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених і розробки алгоритмів корекції лікування залежно від результатів моніторингу.

**Конфлікт.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## References

- Rhee CJ, Fraser CD, Kibler K, et al. The ontogeny of cerebrovascular pressure autoregulation in premature infants. *J Perinatol*. 2014 Dec;34(12):926-31. doi: 10.1038/jp.2014.122.
- Vesoulis ZA, Mathur AM. Cerebral Autoregulation, Brain Injury, and the Transitioning Premature Infant. *Front Pediatr*. 2017 Apr 3;5:64. doi: 10.3389/fped.2017.00064. eCollection 2017.
- Donnelly J, Aries MJ, Czornyka M. Further understanding of cerebral autoregulation at the bedside: possible implications for future therapy. *Expert Rev Neurother*. 2015 Feb;15(2):169-85. doi: 10.1586/14737175.2015.996552.
- Roy C, Sherrington C. On the regulation of the blood supply of the brain *J Physiol*. 1890 Jan;11(1-2):85-158.17.
- Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophoton*. 2016;3(3):031411. doi: 10.1117/1.NPh.3.3.031411.
- Dammann O, O'Shea TM. Cytokines and Perinatal Brain Damage. *Clin Perinatol*. 2008 Dec;35(4):643-63, v. doi: 10.1016/j.clp.2008.07.011.
- Tan CO, Taylor JA. Integrative physiological and computational approaches to understand autonomic control of cerebral autoregulation. *Exp Physiol*. 2014 Jan;99(1):3-15. doi: 10.1113/exp-physiol.2013.072355.
- Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE. Brain Injury and Altered Brain Growth in Preterm Infants: Predictors and Prognosis. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e444-53. doi: 10.1542/peds.2013-2336.
- Goadsby PJ. Autonomic nervous system control of the cerebral circulation. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:193-201. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00016-X.
- Brew N, Walker D, Wong FY. Cerebral vascular regulation and brain injury in preterm infants. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014 Jun 1;306(11):R773-86. doi: 10.1152/ajp-regu.00487.2013.
- Tsalach A, Ratner E, Lokshin S, et al. Cerebral Autoregulation Real-Time Monitoring. *PLoS One*. 2016 Aug 29;11(8):e0161907. doi: 10.1371/journal.pone.0161907. eCollection 2016.
- Massaro AN, Govindan RB, Vezina G, et al. Impaired cerebral autoregulation and brain injury in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Neurophysiol*. 2015 Aug;114(2):818-24. doi: 10.1152/jn.00353.2015.
- Tian F, Tarumi T, Liu H, Zhang R, Chalack L. Wavelet coherence analysis of dynamic cerebral autoregulation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neuroimage Clin*. 2016 Jan 25;11:124-32. doi: 10.1016/j.nicl.2016.01.020. eCollection 2016.
- Hahn GH, Hyttel-Sorensen S, Petersen SM, Pryds O, Greisen G. Cerebral effects of commonly used vasopressor-inotropes: a study in newborn piglets. *PLoS One*. 2013 May 20;8(5):e63069. doi: 10.1371/journal.pone.0063069.
- Vesoulis ZA, Liao SM, Trivedi SB, Ters NE, Mathur AM. A novel method for assessing cerebral autoregulation in preterm infants using transfer function analysis. *Pediatr Res*. 2016 Mar;79(3):453-9. doi: 10.1038/pr.2015.238.
- Yoon SH, Zuccarello M, Rapoport M. pCO<sub>2</sub> and pH regulation of cerebral blood flow. *Front Physiol*. 2012 Sep 14;3:365. doi: 10.3389/fphys.2012.00365. eCollection 2012.
- Ogoh S, Nakahara H, Ainslie PN, Miyamoto T. The effect of oxygen on dynamic cerebral autoregulation: critical role of hypocapnia. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Mar;108(3):538-43. doi: 10.1152/jappphysiol.01235.2009.
- Back SA. Cerebral white and gray matter injury in newborns: New insights into pathophysiology and management. *Clin Perinatol*. 2014 Mar;41(1):1-24. doi: 10.1016/j.clp.2013.11.001.
- Leviton A, Gressens P, Wolkenhauer O, Dammann O. Systems approach to the study of brain damage in the very preterm newborn. *Front Syst Neurosci*. 2015 Apr 14;9:58. doi: 10.3389/fn-sys.2015.00058. eCollection 2015.
- Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, et al. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science*. 2005 May 20;308(5725):1167-71. doi:10.1126/science.1109418.
- Gopel W, Hartel C, Ahrens P, et al. Interleukin-6-174-genotype, sepsis and cerebral injury in very low birth weight infants. *Genes Immun*. 2006 Jan;7(1):65-8. doi:10.1038/sj.gene.6364264.
- Batton B. Etiology, clinical manifestations, evaluation, and management of low blood pressure in extremely preterm infants. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-manifestations-evaluation-and-management-of-low-blood-pressure-in-extremely-preterm-infants>. Accessed: Mar 29, 2018.
- Alderliesten T, Lemmers PM, van Haastert IC, et al. Hypotension in preterm neonates: low blood pressure alone does not affect neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2014 May;164(5):986-91. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.042.
- Dempsey EM. Challenges in Treating Low Blood Pressure in Preterm Infants. *Children (Basel)*. 2015 Jun 15;2(2):272-88. doi: 10.3390/children2020272.
- Batton B, Li L, Newman NS, et al. Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. *J Perinatol*. 2014 Apr;34(4):301-5. doi: 10.1038/jp.2014.6.
- Costa CS, Czornyka M, Smielewski P, Mitra S, Stevenson GN, Austin T. Monitoring of Cerebrovascular Reactivity for Determination of Optimal Blood Pressure in Preterm Infants. *J Pediatr*. 2015;167(1):86-91. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.041.
- Garner RS, Burchfield DJ. Treatment of presumed hypotension in very low birthweight neonates: effects on regional cerebral oxygenation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Mar;98(2):F117-21. doi: 10.1136/archdischild-2011-301488.
- Barrington KJ, Janailac M. Treating hypotension in extremely preterm infants: The pressure is mounting. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 May;101(3):F188-9. doi: 10.1136/archdischild-2015-309814.
- Lampe R, Botkin N, Turova V, Blumenstein T, Alves-Pinto A. Mathematical Modeling of Cerebral Blood Circulation and Cerebral Autoregulation: Towards Preventing Intracranial Hemorrhages in Preterm Newborns. *Comput Math Methods Med*. 2014;2014:965275. doi: 10.1155/2014/965275.
- Naulaers G, Caicedo A, van Huffel S. Use of Near Infrared Spectroscopy in the Neonatal Intensive Care Unit. In: Chen W, editor. *Neonatal Monitoring Technologies: Design for Integrated Solutions*. USA: IGI Global; 2012. 56-83pp. doi:10.4018/978-1-4666-0975-4.ch004.
- Yu Y, Lu Y, Meng L, Han R. Monitoring cerebral ischemia using cerebral oximetry: pros and cons. *J Biomed Res*. 2016;30(1):1-4. doi:10.7555/JBR.30.20150096.
- Ferrari M, Giannini I, Sideri G, Zanette E. Continuous non-invasive monitoring of human brain by near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol*. 1985;191:873-82. doi:10.1007/978-1-4684-3291-688.
- Steppan J, Hogue CW. Cerebral and Tissue Oximetry. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014 Dec;28(4):429-39. doi: 10.1016/j.bpa.2014.09.002.

34. Ferrari M, Quaresima V. Near infrared brain muscle oximetry: from the discovery to current applications. *J Near Infrared Spectrosc.* 2012;20(1):1-14. doi: 10.1255/jnirs.973.
35. Ionita N, Dima M, Ilie C, Agoston-Vas AE, Nyiredi A. Near infrared spectroscopy in neonatal intensive care unit — a literature review. *J Pediatriului.* 2013;16(64):70-3.
36. Kenosi M, Naulaers G, Ryan C, Dempsey E. Current research suggests that the future looks brighter for cerebral oxygenation monitoring in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2015;104(3):225-31. doi:10.1111/apa.12906.
37. da Costa CS, Greisen G, Austin T. Is near-infrared spectroscopy clinically useful in the preterm infant? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Nov;100(6):F558-61. doi: 10.1136/archdischild-2014-307919.
38. Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ.* 2015 Jan 5;350:g7635. doi:10.1136/bmj.g7635.
39. Scheeren TWL, Bendjelid K. *Journal of clinical monitoring and computing 2014 end of year summary: near infrared spectroscopy (NIRS).* *J Clin Monit Comput.* 2015 Apr;29(2):217-20. doi: 10.1007/s10877-015-9689-4.
40. Riera J, Cabanas F, Serrano JJ, et al. New time-frequency method for cerebral autoregulation in newborns: predictive capacity for clinical outcomes. *J Pediatr.* 2014 Nov;165(5):897-902.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.008.
41. Vutskits L. Cerebral blood flow in the neonate. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(1):22-29. doi:10.1111/pan.12307.
42. Kusaka T, Isobe K, Yasuda S, et al. Evaluation of cerebral circulation and oxygen metabolism in infants using near-infrared light. *Brain Dev.* 2014 Apr;36(4):277-83. doi: 10.1016/j.braindev.2013.05.011.
43. Cerbo RM, Cabano R, Di Comite A, Longo S, Maragliano R, Stronati M. Cerebral and somatic rSO<sub>2</sub> in sick preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Oct;25 Suppl 4:97-100. doi: 10.3109/14767058.2012.715030.
44. Alderliesten T, Dix L, Baerts W, et al. Reference values of regional cerebral oxygen saturation during the first 3 days of life in preterm neonates. *Pediatr Res.* 2016;79(1-1):55-64. doi: 10.1038/pr.2015.186.
45. Plomgaard AM, van Oeveren W, Petersen TH, et al. The SafeBoosC II randomized trial: treatment guided by near-infrared spectroscopy reduces cerebral hypoxia without changing early biomarkers of brain injury. *Pediatr Res.* 2016 Apr;79(4):528-35. doi: 10.1038/pr.2015.266.
46. Caicedo A, Alderliesten T, Naulaers G, Lemmers P, van Bel F, Van Huffel S. A new framework for the assessment of cerebral hemodynamics regulation in neonates using NIRS. *Adv Exp Med Biol.* 2016;876:501-509. doi: 10.1007/978-1-4939-3023-4\_63.
47. Klein KU, Engelhard K. Perioperative neuroprotection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010 Dec;24(4):535-49. doi: 10.1016/j.bpa.2010.10.008.
48. Smit E, Odd D, Whitelaw A. Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 13;(8):CD001691. doi: 10.1002/14651858.CD001691.pub3.
49. Mirza H, Oh W, Luptook A, Vohr B, Tucker R, Stonestreet BS. Indomethacin Prophylaxis to Prevent Intraventricular Hemorrhage: Association between Incidence and Timing of Drug Administration. *J Pediatr.* 2013 Sep;163(3):706-10.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.030.
50. Dang CN, Katakam LI, Smith PB, et al. Recombinant Activated Factor VIIa Treatment for Refractory Hemorrhage in Infants. *J Perinatol.* 2011 Mar;31(3):188-92. doi: 10.1038/jp.2010.85.
51. Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007 Dec;11(4):274-81. doi: 10.1177/1089253207311685.

Отримано 13.01.2018 ■

Курилина Т.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

## Церебральная ауторегуляция и цереброваскулярные повреждения у преждевременно рожденных детей: современные взгляды на патогенез, диагностику и профилактические стратегии

**Резюме.** Представленный обзор научных источников направлен на освещение достижений в понимании особенностей ауторегуляции церебральной перфузии у преждевременно рожденных детей, установление значения современных методов ее мониторинга и определение общих подходов к профилактике цереброваскулярных нарушений. В статье рассмотрена история исследования реактивности церебральных сосудов, освещена функция внутреннего нейротективного физиологического феномена — церебральной ауторегуляции в соответствии с новейшими международными исследованиями. Проведен обзор комплекса интегрированных механизмов церебральной ауторегуляции. Представлены исследования роли миогенных, нейрогенных и метаболических механизмов, а также их нарушения у преждевременно рожденных детей. В соответствии с представленными в исследованиях данными, незрелость ауторегуляционных механизмов, анатомические особенности мозговой ткани, многочисленные внутренние и внешние факторы, которые влияют на цереброваскулярные структуры, обуславливают высокий риск повреждений центральной нервной системы у преждевременно рожденных детей. Усилия исследователей направлены на развитие неинвазивных диагностических технологий, которые мо-

гут помочь длительное время проводить мониторинг церебральной оксигенации и способствовать своевременной коррекции терапевтических подходов. Параинфракрасная спектроскопия является относительно новым в интенсивной неонатологии методом, который уже доказал свою безопасность и эффективность при принятии тактических решений во время выхаживания преждевременно рожденных детей. В обзоре представлены полученные исследователями референтные значения церебральной оксигенации для преждевременно рожденных детей разного гестационного возраста, которые можно использовать в практике интенсивной неонатологии для оптимизации инфузионной терапии и респираторной поддержки детей на доклиническом этапе развития цереброваскулярных повреждений. В статье рассмотрены вопросы диагностики гипотензии у недоношенных новорожденных, отдельные фармакологические подходы для профилактики и лечения нарушений церебрального кровообращения.

**Ключевые слова:** преждевременно рожденный ребенок; церебральная ауторегуляция; параинфракрасная спектроскопия; церебральная региональная оксигенация; цереброваскулярные поражения мозга; патогенез; диагностика; обзор

*T.V. Kurilina*

*Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

### **Cerebral autoregulation and cerebrovascular injury in preterm infants: modern views on pathogenesis, diagnosis and preventive strategies**

**Abstract.** The review of scientific sources is directed at covering the achievements in understanding the features of cerebral perfusion autoregulation in prematurely born children, establishing the scope of modern methods of its monitoring and determining common approaches to the prevention of cerebrovascular disorders. The article deals with the history of investigation of cerebral vascular reactivity and the function of internal neuroprotective physiological phenomenon — cerebral autoregulation, in accordance with the latest international studies. A set of integrated mechanisms of cerebral autoregulation is reviewed. Studies about the role of myogenic, neurogenic and metabolic mechanisms, as well as their disorders in prematurely born children are presented. According to the data presented in the studies, immaturity of autoregulatory mechanisms, anatomical features of the brain tissue, plenty of internal and external factors affecting cerebrovascular structures cause a high risk of damage to the central nervous system in preterm infants. Efforts of researchers are directed at

the development of non-invasive diagnostic technologies that can help to monitor cerebral oxygenation for a long time and promote timely correction of therapeutic approaches. Near-infrared spectroscopy is relatively new method in intensive neonatology, which already proved its safety and effectiveness in tactical decision making during the care of prematurely born children. Reference values of cerebral oxygenation obtained for preterm infants of different gestational age, which can be used in the practice of intensive neonatology to optimize infusion therapy and respiratory support of children at the preclinical stage of cerebrovascular damage, are presented in the review. The article considers issues about the diagnosis of hypotension in premature newborns, certain pharmacological approaches for the prevention and treatment of cerebral circulatory disorders.

**Keywords:** preterm infant; cerebral autoregulation; near-infrared spectroscopy; cerebral regional oxygenation; cerebrovascular injuries; pathogenesis; diagnosis; review