



Сурков Д.М.

## ВПЛИВ ІНОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ НА СТАН МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

*КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР», Дніпро*

**МЕТА РОБОТИ** - Визначити вплив допаміну та добутаміну на стан мозкового кровотоку в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Досліджено 205 доношених новонароджених з оцінкою по Апгар при народженні менше 7 балів та Sarnat II-III ст. в терміні д<sup>72</sup> годин після пологів. Проаналізований зв'язок показників середнього артеріального тиску, RI та PI із застосуванням добутаміну та допаміну протягом перших трьох діб гострого періоду важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

**РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ.** Протягом перших трьох днів лікування не знайдено достовірної відмінності середнього артеріального тиску та даних мозкового кровотоку при використанні з метою інотропної підтримки добутаміну або комбінації добутаміну з допаміном.

В гострому періоді ГЕ у порівнянні з добутаміном індекс резистентності мозкових судин (RI) негативно змінювався при застосуванні допаміну, а саме: введення допаміну в 1<sup>а</sup> день лікування призводило до зниження RI протягом першої доби лікування ( $p = 0,021$ ). Застосування допаміну на 2<sup>у</sup> добу призводило до зниження RI як на 2<sup>а</sup> день ( $p = 0,033$ ), так і на 3<sup>о</sup> день дослідження ( $p = 0,016$ ). Введення допаміну на 3<sup>о</sup> добу асоціювалось із зниження пульсаційного індексу PI у 3<sup>о</sup> день дослідження ( $p = 0,023$ ).

**ВИСНОВКИ.** Застосування допаміну в монотерапії або в комбінації з добутаміном призводить до погіршення церебральної перфузії, а саме достовірного зниження резистентності мозкових судин, що є несприятливою прогностичною ознакою щодо найближчих наслідків та ускладнень ГЕ.

**Ключові слова:** індекс резистентності, добутамін, допамін, гіпоксія, ішемія, енцефалопатія, новонароджені

### ВСТУП

Важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГЕ) наразі залишається основною причиною перинатальної смертності та розвитку неврологічного дефіциту різної важкості, таких як церебральний параліч, судоми, порушення зору, розумова відсталість, порушення здатності до навчання та епілепсія [16, 27, 30]. ГЕ проявляється клінічними та лабораторними ознаками гострого або підгострого ураження головного мозку. На клітинному рівні пошкодження нейронів розвивається у два етапи: початкова ішеміч-

на фаза, що характеризується смертю клітин у зонах недостатньої перфузії крові, та фаза реперфузії, яка розвивається через 2-6 годин і визначається апоптоетичною загибеллю нейронів та збільшенням ділянок ураження тканини мозку [5, 25]. Зниження швидкості церебрального кровотоку внаслідок системної артеріальної гіпотензії та синдрому низького серцевого викиду, а також втрата мозковими артеріями здатності до ауторегуляції судинного тону, є потенційними чинниками вторинного ішемічного пошкодження мозку [11, 18, 22, 29].

Традиційно у новонароджених для підтримки як артеріального тиску, так і серцевого викиду з метою досягнення інотропного та вазопресорного ефектів використовуються симпатоміметичні аміни, з яких у якості препаратів першої лінії застосовуються допамін та добутамін. Норадреналін (норепінефрин) та адреналін (епінефрин) є препаратами другої лінії у разі стійких порушень центральної гемодинаміки. [7, 20, 28]

Допамін є попередником норадреналіну і також виступає нейротрансмітером в деяких ділянках центральної нервової системи. Допаміну властиві позитивний хронотропний та інотропний кардіальні ефекти, в результаті чого підвищується частота серцевих скорочень і збільшується контрактильність міокарду. Він має безпосередній агоністичний вплив на серцеві  $\beta$ -адренорецептори та опосередковану дію на тонус артеріол, викликаючи пресинаптичне вивільнення норадреналіну в симпатичних нервових гангліях.

Добутамін, аналог ізопротеренолу, є синтетичним симпатоміметичним аміном, який був розроблений для лікування застійної серцевої недостатності. На відміну від допаміну, добутамін є відносно кардіоселективним агентом, який впливає на  $\alpha_1$ - і  $\beta_1$  /  $\beta_2$ -адренорецептори, що проявляється прямим інотропним ефектом та обмеженою хронотропною дією. Оскільки добутамін містить асиметричний атом вуглецю, існують два енантомери препарату. Доступний фармакологічний препарат являє собою рацемічну суміш (-) і (+) енантомерів 1:1. Проте афінність адренорецепторів двох оптичних ізомерів істотно відрізняється. (-) добутамін є високо селективним агоністом  $\alpha_1$ -адренорецепторів, а (+) добутамін має сильний і селективний стимулюючий ефект відносно  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів. Крім того, (+) 3-О-метилдобутамін, (+) оптичний ізомер основного метаболіту добутаміну, є відносно потужним і високоселективним блокаторм  $\alpha_1$ -адренорецепторів. [20]

Якщо застосування допаміну для лікування критичної артеріальної гіпотензії, в першу чергу у недоношених малюків, є без-

заперечним, то порівняльний вплив допаміну та добутаміну на стан мозкової перфузії у новонароджених з важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією поки залишається контроверсійним. [2, 10, 12]

## МЕТА РОБОТИ

Визначити вплив допаміну та добутаміну на стан мозкового кровотоку в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було проведено проспективне одноцентрове когортне дослідження доплерівських показників мозкового кровотоку на фоні застосування добутаміну та допаміну у доношених немовлят, які у 2012–2016 рр. перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених (ВАІТН) КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР» з діагнозом «Важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» (P91.6 за МКХ-10).

**Критерії включення:** доношені новонароджені гестаційного віку 37-42 тижнів та масою тіла  $\geq 2500$  г. із оцінкою по Апгар при народженні менше 7 балів та оцінкою по Sarnat II-III ст., післянатальний вік до 72 годин після пологів.

**Критерії виключення:** вроджені вади розвитку серця та центральної нервової системи, гестаційний вік  $< 37$  тижнів, маса тіла при народженні  $< 2500$  г., післянатальний вік більше 72 годин після пологів.

Діагноз «Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» встановлювався відповідно до Наказу МОЗ України від 08.06.2007 року №312 «Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим», та Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року №225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомоги новонародженим в Україні» за шкалою Sarnat (H.B. Sarnat, M.S. Sarnat, 1976 в модифікації A. Hill, I.I. Volpe, 1994).

**Етапи дослідження:** доплерівські показники мозкового кровотоку вимірювались

в перший день лікування, на 2<sup>гу</sup>, 3<sup>тю</sup> та 5<sup>ту</sup> добу дослідження.

На всіх етапах дослідження немовлятам проводилась стандартна нейросонографія з визначенням лінійних швидкостей мозкового кровотоку (максимальна систолічна швидкість ( $V_s$ ), см/с; максимальна діастолічна швидкість ( $V_d$ ), см/с; та середня швидкість ( $V_m$ ); см/с) в передній мозковій артерії (Arteria Cerebri Anterior, ACA), з подальшим розрахунком індексів RI та PI [1, 13, 23]:

RI – індекс резистентності мозкових судин Пурсело (Pourscelot Resistive Index) [1]:  
 $RI = (V_s - V_d) / V_s$

PI – пульсаційний індекс Гослінга мозкового кровотоку (Gosling Pulsatility Index) [1]:  
 $PI = (V_s - V_d) / V_m$ , де  $V_m = (V_s + 2 \cdot V_d) / 3$

Всім дітям проводилась рутинна інтенсивна терапія відповідно до Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року №225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні», що включала раннє застосування терапевтичної гіпотермії 33–35°C протягом 72 годин.

Підтримка системної гемодинаміки здійснювалась титрованим підбором доз добутаміну (5–20 мкг/кг/хв.) та допаміну (5–10 мкг/кг/хв.) під контролем середнього артеріального тиску (САТ) та трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ) з метою корекції гіпотензії та низького серцевого викиду до досягнення нормальних референтних величин [8, 19]. За необхідності проводилась корекція гіповолемії під контролем ЕхоКГ [17].

Для оцінки впливу на мозковий кровотік був досліджений кореляційний зв'язок між застосуванням добутаміну та/або допаміну та доплерівськими показниками церебральної перфузії RI та PI [21, 26].

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням пакету програмного забезпечення JASP 0.9.0.1 (Amsterdam, The Netherlands, 2018) у відповідності із загальноприйнятими стандартами математичної статистики.

Перед статистичною обробкою всі дані були перевірені на нормальність розподілу із застосуванням W тесту Шапіро-Вілкса.

Для непараметричних даних первинна статистична обробка даних включала розрахунок медіани M, 25 та 75 перцентилів. Для статистичного порівняння значень досліджуваних груп використовували U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test). Для визначення кореляційного зв'язку використовувався r-критерій Спірмана та аналіз Кендала-Тау.

Для визначення достовірності впливу на досліджуваний результативний показник кожного із факторів в динаміці, був використаний мультиваріантний тест ANOVA.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Всього проаналізовані результати лікування 205 доношених новонароджених, середній гестаційний вік у тижнях склав  $39,6 \pm 1,4$  (37–42), вага при народженні у грамах  $3573 \pm 549$  (2440–5300). За статевою ознакою 128 немовлят (62,4%) були хлопчики та 77 (37,6%) – дівчатка. У перші 0-6 годин від народження до відділення надійшли 47 дітей (22,9%), в період 6-24 години – 136 (66,3%), 24–72 години – 19 (9,3%) та 3 немовлят (1,5%) надійшли у термін понад 72 години. 28-денна летальність склала 3 з 205 дітей (1,46%).

За використанням препаратів інотропної / вазопресорної дії немовлята розподілились наступним чином: із застосуванням тільки добутаміну 93,9% ( $p = 0,030$ ), із застосуванням допаміну разом з добутаміном 36,7% ( $p = 0,649$ ). Решта новонароджених не вимагали підтримки симпатоміметичними амінами.

Протягом перших трьох діб гострого періоду ГЕ добутамін та/або допамін застосовувались в залежності від стану гемодинаміки. Доза добутаміну (медіана 25–75%) склала в 1<sup>й</sup> день 10 (10–15) мкг/кг/хв., в 2<sup>й</sup> день 15 (10–15) мкг/кг/хв., і в 3<sup>й</sup> день – 15 (10–15) мкг/кг/хв. Доза допаміну (медіана [25–75%]) склала в 1<sup>й</sup> день 7,5 (7,5–10) мкг/кг/хв., в 2<sup>й</sup> день 7,5 (5–10) мкг/кг/хв. і в 3<sup>й</sup> день 7,5 (6–10) мкг/кг/хв. Характеристика системної та церебральної гемодинаміки в залежності від призначення тільки добутаміну або комбінації добутаміну з допаміном представлена у таблицях 1–3.

**Таблиця 1.** Стан центральної та церебральної гемодинаміки на 1<sup>у</sup> та 2<sup>у</sup> день дослідження у немовлят, які отримували симпатоміметичні аміни у 1<sup>у</sup> день лікування.

| Показники центральної та церебральної гемодинаміки |                      | Без допаміну (n=109) | Допамін (n=71)   | p-value |
|--|----------------------|----------------------|------------------|---------|
|  |                      | Медіана (25–75%)     |                  |         |
| День 1   | CAT, mm Hg           | 53 (45–57,5)         | 57 (49–64)       | 0,007   |
|  | RI                   | 0,68 (0,60–0,75)     | 0,65 (0,57–0,74) | 0,349   |
|  | PI                   | 1,24 (1,0–1,55)      | 1,14 (0,9–1,45)  | 0,225   |
|  | Температура ядра, °C | 34,9 (33,8–36,2)     | 35 (34,1–36,2)   | 0,739   |
| День 2   | CAT, mm Hg           | 57 (51–65)           | 54 (46–64)       | 0,138   |
|  | RI                   | 0,70 (0,62–0,77)     | 0,70 (0,65–0,77) | 0,667   |
|  | PI                   | 1,31 (1,03–1,60)     | 1,31 (1,18–1,62) | 0,879   |
|  | Температура ядра, °C | 34,4 (34–35)         | 34,3 (33,9–35)   | 0,628   |

**Таблиця 2.** Стан центральної та церебральної гемодинаміки на 2<sup>у</sup> та 3<sup>у</sup> день дослідження у немовлят, які отримували симпатоміметичні аміни у 2<sup>у</sup> день лікування.

| Показники центральної та церебральної гемодинаміки |                      | Без допаміну (n=91) | Допамін (n=89)   | p-value |
|--|----------------------|---------------------|------------------|---------|
|  |                      | Медіана (25%-75%)   |                  |         |
| День 2   | CAT, mm Hg           | 58 (53-65)          | 54 (47-64)       | 0,101   |
|  | RI                   | 0,74 (0,65-0,79)    | 0,68(0,60-0,76)  | 0,056   |
|  | PI                   | 1,46 (1,12-1,65)    | 1,24 (1,03-1,54) | 0,066   |
|  | Температура ядра, °C | 34,4 (34,1-35)      | 34,4 (33,9-34,9) | 0,463   |
| День 3   | CAT, mm Hg           | 58 (52-67)          | 58 (50-71)       | 0,722   |
|  | RI                   | 0,67 (0,61-0,75)    | 0,66 (0,57-0,71) | 0,157   |
|  | PI                   | 1,22 (1,03-1,35)    | 1,2 (0,93-1,35)  | 0,142   |
|  | Температура ядра, °C | 34,4 (33,9-35)      | 34,2 (33,9-34,8) | 0,153   |

**Таблиця 3.** Стан центральної та церебральної гемодинаміки на 3<sup>у</sup> день дослідження у немовлят, які отримували симпатоміметичні аміни у 3<sup>у</sup> день лікування.

| Показники центральної та церебральної гемодинаміки |                      | Без допаміну (n=109) | Допамін (n=76)   | p-value |
|--|----------------------|----------------------|------------------|---------|
|  |                      | Медіана (25%-75%)    |                  |         |
| День 3   | CAT, mm Hg           | 59 (52-68)           | 57 (50-70)       | 0,750   |
|  | RI                   | 0,68 (0,62-0,75)     | 0,66 (0,56-0,71) | 0,054   |
|  | PI                   | 1,24 (1,04-1,48)     | 1,2 (0,87-1,35)  | 0,023   |
|  | Температура ядра, °C | 34,4 (33,9-35)       | 34,2(33,9-34,7)  | 0,072   |

За даними таблиці 1, лише величина середнього артеріального тиску була достовірно вище в 1<sup>й</sup> день дослідження. Значущих відмінностей церебральної гемодинаміки між двома групами не знайдено.

У подальшому серед 71 новонароджених, які отримували допамін в перший день, 59 (83%) немовлятам продовжували введення допаміну і на другий день ( $p < 0,001$ ). Однак додатково на другий день лікування ще 30 пацієнтам було розпочате застосування допаміну. Загалом на 2<sup>й</sup> день 89 новонароджених отримували інфузію допаміну. Відповідно, зменшилась кількість дітей, яким застосовувався добутамін в монотерапії. Аналіз системної

та церебральної гемодинаміки серед пацієнтів, які отримували допамін на 2<sup>й</sup> день дослідження, представлений в таблиці 2.

Як свідчать дані таблиці 2, достовірної відмінності показників системної та церебральної гемодинаміки на 2<sup>й</sup> та 3<sup>й</sup> дні лікування між малюками, яким застосовувався допамін на 2<sup>й</sup> день, не знайдено.

Аналізуючи дані таблиці 3, ми дійшли висновку, що показник PI був на 3<sup>й</sup> день достовірно нижче в групі немовлят, яким у 3<sup>й</sup> день вводився допамін. Також нижчим був відповідно показник RI, але різниця між групами виявилась недостовірною, хоча й близькою до такої.

**Таблиця 4.** Вплив введення допаміну в 1<sup>й</sup> день лікування на показник RI протягом 1<sup>го</sup> та 2<sup>го</sup> дня дослідження:

| Перемінні   | Sum of Squares | df | Mean Square | F     | p-value |
|---|----------------|----|-------------|-------|---------|
| Ефекти всередині груп пацієнтів                           |                |    |             |       |         |
| Динаміка RI   | 0,068          | 1  | 0,068       | 5,462 | 0,021   |
| Динаміка RI · Допамін в 1 <sup>й</sup> день (0-ні, 1-так) | 0,005          | 1  | 0,005       | 0,416 | 0,520   |
| Ефекти між групами пацієнтів                              |                |    |             |       |         |
| Допамін в 1 <sup>й</sup> день (0-ні, 1-так)               | 0,003          | 1  | 0,003       | 0,188 | 0,666   |

**Таблиця 5.** Вплив введення допаміну в 2<sup>й</sup> день лікування на показник RI протягом 2<sup>го</sup> та 3<sup>го</sup> дня дослідження

| Перемінні   | Sum of Squares | df | Mean Square | F     | p-value |
|---|----------------|----|-------------|-------|---------|
| Ефекти всередині груп пацієнтів                           |                |    |             |       |         |
| Динаміка RI   | 0,046          | 1  | 0,046       | 4,646 | 0,033   |
| Динаміка RI · Допамін в 2 <sup>й</sup> день (0-ні, 1-так) | 6,195e -5      | 1  | 6,195e -5   | 0,006 | 0,937   |
| Ефекти між групами пацієнтів                              |                |    |             |       |         |
| Допамін в 2 <sup>й</sup> день (0-ні, 1-так)               | 0,079          | 1  | 0,079       | 5,900 | 0,016   |

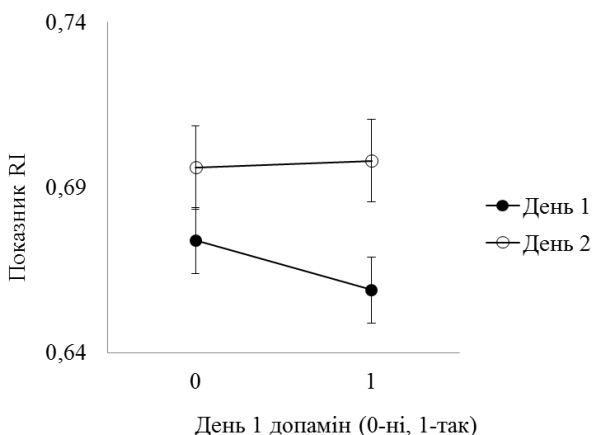
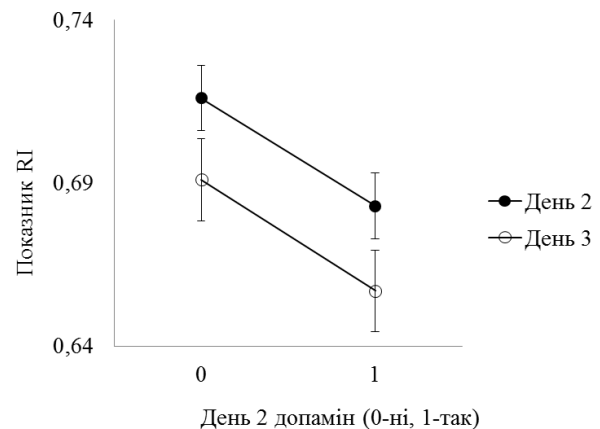
Таким чином, попередній аналіз з одного боку не виявив істотної різниці величини середнього артеріального тиску між новонародженими, яким застосовувався лише добутамін та такими, яким вводилась комбінація добутаміну з допаміном. З іншого боку, виявлене достовірне зниження показника церебральної перфузії PI та близьке до достовірного зменшення індексу RI у дітей, яким проводилась додаткова інфузія допаміну.

Для остаточного з'ясування можливості та ступеня впливу допаміну на стан мозкового кровотоку був застосований мультиваріантний тест ANOVA. Він передбачав можливість відкинути нульову гіпотезу (0 –

допамін не вводився), або прийняти альтернативну (1 – допамін вводився), порівняння статистичної значущості відмінності між ними, та підтвердження або заперечення того факту, що ці відмінності є саме результатом використання допаміну, а не випадковим збігом обставин.

Вплив застосування допаміну на динаміку показника RI у 1<sup>й</sup> та 2<sup>й</sup> дні дослідження представлений в таблиці 4 та на малюнку 1.

Наведені вище результати аналізу ANOVA продемонстрували, що існує значна різниця між показниками RI, виміряними на 1<sup>й</sup> та 2<sup>й</sup> дні дослідження ( $p = 0,021$ ) всередині груп пацієнтів, які отримували і не отримували

**Малюнок 1.** Ефект від введення допаміну в 1<sup>й</sup> день лікування на показник RI протягом 1<sup>го</sup> та 2<sup>го</sup> дня дослідження.**Малюнок 2.** Ефект від введення допаміну в 2<sup>й</sup> день лікування на показник RI протягом 2<sup>го</sup> та 3<sup>го</sup> дня дослідження.

допаміну. Однак застосування допаміну призводило до аналогічних змін рівня RI як у 1<sup>й</sup>, так і 2<sup>й</sup> дні лікування ( $p = 0,520$ ). При цьому рівень RI істотно не відрізнявся між пацієнтами, які отримували і не отримували допамін ( $p = 0,666$ ).

Наведений на малюнку 1 графік демонструє негативну динаміку показника RI з 1<sup>го</sup> по 2<sup>й</sup> день дослідження на фоні введення допаміну у 1<sup>у</sup> добу лікування.

Вплив застосування допаміну на динаміку показника RI у 2<sup>й</sup> та 3<sup>й</sup> дні дослідження представлений в таблиці 5 та на малюнку 2.

Результати аналізу ANOVA за даними таблиці 5 показують, що існує значна різниця між RI, виміряним у 1<sup>й</sup> та 2<sup>й</sup> дні ( $p = 0,033$ ) всередині груп пацієнтів, які отримували і не отримували допамін. При цьому застосування допаміну призвело до аналогічних до наведених в таблиці 4 змін рівня RI на 2<sup>му</sup> та 3<sup>му</sup> днях лікування ( $p = 0,937$ ). Також рівень RI істотно відрізнявся між немовлятами, які отримували і не отримували допамін ( $p = 0,016$ ).

Графік на малюнку 2 відображує достовірну негативну динаміку показника RI протягом 2<sup>го</sup> та 3<sup>го</sup> дня дослідження у новонароджених, яким у 2<sup>й</sup> день лікування вводився допамін ( $p = 0,016$ ).

Узагальнюючи отримані дані, треба відзначити, що застосування допаміну, як препарату інотропної та вазопресорної дії, не тільки не покращує мозковий кровоток, а й навпаки, призводить до негативної динаміки доплерівських індексів церебральної перфузії, які на думку Elstad M. et al. (2011) і Gerner G.J. et al. (2016) є найбільш прогностично значущими щодо подальших наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених немовлят [6, 9].

До подібних висновків щодо переваги застосування добутамина над допаміном також дійшли Noori S. et al. (2004), Evans N. (2006), Gupta S., Donn S.M. (2014) [7, 10, 20]. Це можна пояснити, з одного боку, збереженням механізмів ауторегуляції церебрального кровотоку у доношених новонароджених в гострому періоді важкої ГІЕ і його незалежністю від величини артеріального

тиску (Burton V.J. et al., 2015; Lee J.K. et al., 2017; Carrasco M. et al., 2018) [3, 4, 18], а з іншого – більшим впливом на мозкову перфузію немовлят в ранньому неонатальному періоді зовнішньої роботи серця (Kuebler W.M et al., 1998; Kusaka T. et al., 2005) [15, 17].

На додаток, необхідно також зазначити, що до сьогодні дискусійним залишається питання дефініції артеріальної гіпотензії у новонароджених (Kent A.L., Chaudhari T., 2013; Samanta M. et al., 2015) [14, 24] та необхідності і доцільності її корекції за відсутності ознак шоку (Evans N., 2006; Bhayat S.I. et al., 2016) [2, 7].

## ВИСНОВКИ

1. В гострому періоді важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених за наявності ознак синдрому низького серцевого викиду та артеріальної гіпотензії після контрольованого досягнення нормоволемії препаратом вибору для збільшення хвилинного об'єму серця є добутамина.
2. Застосування допаміну в монотерапії або в комбінації з добутаминам призводить до погіршення церебральної перфузії, а саме достовірного зниження резистентності мозкових судин, що є несприятливою прогностичною ознакою щодо найближчих наслідків та ускладнень ГІЕ.
3. Недоцільно при виборі кардіотропної терапії за відсутності ознак системної гіперперфузії орієнтуватись лише на величину артеріального тиску у зв'язку з наявністю ауторегуляції мозкового кровотоку у новонароджених в ранньому неонатальному періоді.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Aaslid R. *Transcranial Doppler sonography*. – 1986. – Wien: Springer-Verlag – 39 p.
2. Bhayat S.I. *Should dopamine be the first line inotrope in the treatment of neonatal hypotension? Review of the evidence* / S.I. Bhayat, H.M. Gowda, M. Eisenhut // *World Journal of Clinical Pediatrics*. – 2016. – 5(2). – P. 212–222. doi: 10.5409/wjcp.v5.i2.212
3. Burton V.J. *A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia* / V.J. Burton, G. Gerner, E. Cristofalo [et al.] // *BMC Neurology*. – 2015. – 15. – P. 209. doi: 10.1186/s12883-015-0464-4

4. Carrasco M. Cerebral autoregulation and conventional and diffusion tensor imaging magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / M. Carrasco, J. Perin, J.M. Jennings // *Pediatric Neurology*. – 2018. – 82. – P. 36–43. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.004
5. Chiang M.C. Mechanism of caspase-3 activation during hypoxia in the cerebral cortex of newborn piglets / M.C. Chiang, Q.M. Ashraf, J. Ara, O.P. Mishra, M. Delivoria-Papadopoulos // *Neuroscience Letters*. – 2007. – 421. – P. 67–71.
6. Elstad M. Cerebral resistance index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns / M. Elstad, A. Whitelaw, M. Thoresen // *Acta Paediatrica*. – 2011. – 100. – P. 1344–1349
7. Evans N. Which inotrope for which baby? / N. Evans // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. – 2006. – 91(3). – P. 213–220. doi: 10.1136/adc.2005.071829
8. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 10th Edition / R.J. Martin, A.A. Fanaroff, M.C. Walsh // Elsevier. – 2015. – 2024 p.
9. Gerner G.J. Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia / G.J. Gerner, V.J. Burton, Poretti A. [et al.] // *Journal of Perinatology*. – 2016. – 36 (3). – P. 202–206. doi: 10.1038/jp.2015.169
10. Gupta S. Neonatal hypotension: dopamine or dobutamine? / S. Gupta, S.M. Donn // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2014. – 19(1). – P. 54–59. doi: 10.1016/j.siny.2013.09.006
11. Howlett J.A. Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / J.A. Howlett, F.J. Northington, M.M. Gilmore, A. Tekes, T.A. Huisman, C. Parkinson // *Pediatric Research*. – 2013. – 74(5). – P. 525–535. doi: 10.1038/pr.2013.132
12. Ilves P. Changes in cerebral and visceral blood flow velocities in asphyxiated term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy / P. Ilves, M. Lintrop, I. Talvik, K. Muug, L. Maipuu // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2009. – 28(11). – P. 1471–1480.
13. Jongeling B.R. Cranial ultrasound as a predictor of outcome in term newborn encephalopathy / B.R. Jongeling, N. Badawi, J.J. Kurinczuk, S. Thonell, L. Watson, G. Dixon // *Pediatric Neurology*. – 2002. – 26(1). – P. 37–42.
14. Kent A.L. Determinants of neonatal blood pressure / A.L. Kent, T. Chaudhari // *Current Hypertension Reports*. – 2013. – 15(5). – P. 426–432.
15. Kuebler W.M. Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy and indocyanine green / W.M. Kuebler, A. Sckell, O. Habler // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 1998. – 18(4). – P. 445–456.
16. Kurinczuk J.J. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy / J.J. Kurinczuk, M. White-Koning, N. Badawi // *Early Human Development*. – 2010. – 86(6). – P. 329–338.
17. Kusaka T. Cerebral distribution of cardiac output in newborn infants / T. Kusaka, K. Okubo, K. Nagano, K. Isobe, S. Itoh // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. – 2005. – 90. – P. 77–78.
18. Lee J.K. Optimizing cerebral autoregulation may decrease neonatal regional hypoxic-ischemic brain injury / J.K. Lee, A. Poretti, J. Perin [et al.] // *Developmental Neuroscience*. – 2017. – 39. – P. 248–256. doi: 10.1159/000452833
19. Mertens L. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: Practice Guidelines and Recommendations for Training / L. Mertens, I. Seri, J. Marek // *European Journal of Echocardiography*. – 2011. – 12. – P. 715–736. doi:10.1093/ejehocard/yer181
20. Noori S. Pharmacology review / S. Noori, P. Friedlich, I. Seri. // *NeoReviews*. – 2004. – 5(1). – e22–e26. doi: 10.1542/neo.5-1-e22
21. Orman G. Neonatal head ultrasonography today: a powerful imaging tool / G. Orman, J.E. Benson, C.F. Kweldam, T. Bosemani, A. Tekes, M.R. de Jong // *Journal of Neuroimaging*. – 2015. – 25(1). – P.31–55.
22. Pardo A.C. Autoregulation in infants with neonatal encephalopathy / A.C. Pardo // *Pediatric Neurology Briefs*. – 2015. – 29(10). – P. 75. doi: 10.15844/pedneurbriefs-29-10-2
23. Perlman J.M. The relationship between systemic hemodynamic perturbations and periventricular-intraventricular hemorrhage – a historical perspective / J.M. Perlman // *Seminars in Pediatric Neurology*. – 2009. – 16(4). – P. 191–199.
24. Samanta M. Blood pressure variation with gestational age and birth weight in Indian newborn / M. Samanta, R. Mondal, S. Ray // *Journal of Tropical Pediatrics*. – 2015. – 61(3). – P. 197–205. doi: 10.1093/tropej/fmv019
25. Shankaran S. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy / S. Shankaran, A.R. Laptook, R.A. Ehrenkranz, J.E. Tyson, S.A. McDonald, E.F. Donovan // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – 353(15). – P. 1574–1584.
26. Skranes J.H. Hypothermia makes cerebral resistance index a poor prognostic tool in encephalopathic newborns / J.H. Skranes, M. Elstad, M. Thoresen, F.M. Cowan, T. Stiris, D. Fugelseth // *Neonatology*. – 2014. – 106(1). – P. 17–23.
27. Tagin, M. Neuroprotection for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy in low- and middle-income countries / M. Tagin, H. Abdel-Hady, S. Rahman, D.V. Azzopardi, A.J. Gunn // *Journal of Pediatrics*. – 2015. – 167(1). – P. 25–28.
28. Vutskits L. Cerebral blood flow in the neonate / L. Vutskits // *Pediatric Anesthesia*. – 2014. – 24. – P. 22–29. doi:10.1111/pan.12307
29. Wintermark P. Brain perfusion in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia / P. Wintermark, A. Hansen, M.C. Gregas, J. Soul, M. Labrecque, R.L. Robertson // *American Journal of Neuroradiology*. – 2011. – 32(11). – P. 2023–2029.
30. Wyckoff M.H. Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care / M.H. Wyckoff, K. Aziz, M.B. Escobedo [et al.] // *Circulation*. – 2015. – 132. – P. 543–560.

## SURKOV D.

### IMPACT OF INOTROPES ON CEREBRAL BLOOD FLOW IN ACUTE PERIOD OF SEVERE HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN TERM INFANTS

**OBJECTIVE.** To determine impact of dopamine and dobutamine administration on cerebral blood flow in acute period of severe hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates.

**MATERIALS AND METHODS.** Data of 205 term infants with Apgar score at birth of 7 or less and Sarnat stage II-III collected during d<sup>72</sup> hours of life. The relationships between mean blood pressure, RI and PI using dopamine and dobutamine during the first three days of the acute period of severe hypoxic-ischemic encephalopathy were analyzed.

**RESULTS AND DISCUSSION.** During first three days of treatment no significant difference was found in mean blood pressure and cerebral blood flow administering dobutamine or combination of dobutamine and dopamine as inotropic support. In the acute period of HIE comparing to dobutamine if dopamine administered Resistant Index of cerebral arteries (RI) changed negatively, namely: dopamine administration on Day 1 of treatment led to decrease in RI during the first day of treatment ( $p = 0.021$ ). The use of dopamine in 2<sup>nd</sup> day led to decrease in RI on 2<sup>nd</sup> day ( $p = 0.033$ ) as well as on the 3<sup>rd</sup> day of the study ( $p = 0.016$ ). The using of dopamine during the 3<sup>rd</sup> day was associated with decrease in the Pulsatile Index (PI) in the 3<sup>rd</sup> day of the study ( $p = 0.023$ ).

**CONCLUSIONS.** The administration of single dopamine or in combination with dobutamine leads to deterioration of cerebral perfusion, namely, a significant decrease in the resistance of the cerebral vessels, which is an unwanted prognostic sign for the short-term outcomes and complications of HIE.

**KEY WORDS:** resistance, index, dobutamine, dopamine, hypoxia, ischemia, encephalopathy, newborns

**СУРКОВ Д.Н.**

#### **ВЛИЯНИЕ ИНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВотоКА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ.** Определить влияние допамина и добутамина на состояние мозгового кровотока в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Исследовано 205 доношенных новорожденных с оценкой по Апгар при рождении менее 7 баллов и Sarnat II-III ст. в сроке d<sup>72</sup> часов после рождения. Проанализирована связь показателей среднего артериального давления, RI и PI на фоне применения добутамина и допамина в течение первых трех суток острого периода тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В течение первых трех дней лечения не найдено достоверного различия среднего артериального давления и показателей мозгового кровотока при использовании с целью инотропной поддержки добутамина или комбинации добутамина с допамином.

В остром периоде ГИЕ по сравнению с добутином индекс резистентности мозговых сосудов (RI) негативно менялся при применении допамина, а именно: введение допамина в 1<sup>й</sup> день лечения приводило к снижению RI течение первых суток лечения ( $p = 0,021$ ). Применение допамина на 2<sup>е</sup> сутки приводило к снижению RI как на 2<sup>й</sup> день ( $p = 0,033$ ), так и на 3<sup>й</sup> день исследования ( $p = 0,016$ ). Введение допамина на 3<sup>й</sup> сутки ассоциировалось с снижением пульсационного индекса PI в 3<sup>й</sup> день исследования ( $p = 0,023$ ).

**ВЫВОДЫ.** Применение допамина в монотерапии или в комбинации с добутином приводит к ухудшению церебральной перфузии, а именно достоверному снижению резистентности мозговых сосудов, что является неблагоприятным прогностическим признаком относительно ближайших последствий и осложнений ГИЕ.