

СУРКОВ Д.М.

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ДОПЛЕРІВСЬКИХ ПОКАЗНИКІВ МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР», Дніпро

МЕТА РОБОТИ. Визначити діагностичну та прогностичну значущість доплерівських показників 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'72 годин після пологів. Проаналізований зв'язок показників RI та PI з оцінкою за шкалою коми Глазго, рівнем сироваткового протеїну S-100, виникненням судом, побудована прогностична модель розвитку неврологічних ускладнень у вигляді церебральної лейкомаляції.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ. В гострому періоді ГІЕ індекс резистентності мозкових судин (RI) та пульсаційний індекс (PI), виміряні в передній мозковій артерії на 3^й день лікування після закінчення періоду терапевтичної гіпотермії та реперфузії головного мозку, достовірно корелюють як з сироватковою концентрацією маркера ураження головного мозку протеїну S-100 ($r=-0,2$; $p=0,037$ та $r=-0,2$; $p=0,039$ відповідно), так і з вірогідністю розвитку церебральної лейкомаляції ($p=-0,13$; $p=0,016$). Побудована прогностична модель на підставі значення RI, PI, S-100 та ОШКГ з чутливістю 33% і специфічністю 100% передбачає при важкому перебігу ГІЕ ризик розвитку лейкомаляції у 32,7% – 42,1% випадків.

ВИСНОВКИ. Визначення Допплерівських індексів церебрального кровотоку RI та PI в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених має достовірне діагностичне та прогностичне значення і корелює з перебігом та клінічними наслідками ГІЕ.

Ключові слова: RI, PI, протеїн S-100, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, новонароджені

ВСТУП

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) у розвинених країнах зустрічається у 1-3 випадках на 1000 доношених немовлят, народжених живими, і є основною причиною неонатальної смертності та неврологічної інвалідності з дитинства [18]. При цьому вона пов'язується в цілому з усіма випадками смерті немовлят при пологах, а у країнах з середнім або низьким рівнем економічного розвитку її частка складає 96% з усіх 1,15 млн. зафіксованих у світі випадків ГІЕ [26].

На даний час єдиним методом для лікування новонароджених з ГІЕ, з емпірично доведеною ефективністю, є терапевтична гіпотермія, яка частково зменшує вторинне пошкодження нейронів через гальмування

активації каспаз [16]. Цей метод став еталоном інтенсивної терапії в 2009 році, після кількох великих багатоцентрових контрольованих досліджень, в яких було продемонстровано зниження смертності та покращення результатів лікування ГІЕ [4, 25, 28]. З огляду на діапазон можливих наслідків важкої ГІЕ, які коливаються від смерті, церебрального паралічу та глибокого інтелектуального дефіциту до більш м'яких форм (різні ступені моторної та когнітивної дисфункції), виявлення діагностичних та прогностичних маркерів перебігу гострого періоду ГІЕ, які будуть достатньо чутливими та специфічними, а також вчасними та економічно ефективними, є критичним для оптимального вибору і корекції інтенсивної терапії [10, 19, 29]. Крім того, такі маркери можуть бути

цінними для моніторингу власне ефективності лікування, та надати можливість відповідати батькам на вагоме питання прогнозу щодо можливих віддалених результатів.

Зниження швидкості церебрального кровотоку внаслідок системної артеріальної гіпотензії та синдрому низького серцевого викиду, а також втрата мозковими артеріями здатності до ауторегуляції судинного тонуусу, є потенційними чинниками вторинного ішемічного пошкодження мозку [11, 17, 20]. Тому моніторинг церебральної гемодинаміки протягом гострого періоду ГІЕ був запропонований рядом авторів як фізіологічний маркер для ідентифікації новонароджених з найбільшим ризиком важкої інвалідності та смерті [12, 13]. Стандартна нейросонографія із спектральним аналізом кривої мозкового кровотоку є неінвазійним, безпечним, повторюваним, економічно ефективним методом приліжкового моніторингу церебральної гемодинаміки, зокрема швидкості мозкового кровоплину та динаміки патерну перфузії в гострому періоді ГІЕ [9, 14, 15]. Нещодавні дослідження показали, що індекси церебральної гемодинаміки, отримані окремо: одразу після народження, та тільки протягом періоду лікувальної гіпотермії, – не мають такої ж прогностичної цінності, як ті, що досліджені в період зігрівання і розвитку реперфузії [22, 24]. Крім того, представляється доцільною оцінка зміни показників мозкового кровотоку протягом гострого періоду ГІЕ та їх зв'язку з іншими біомаркерами ураження головного мозку, а також діагностична та прогностична цінність можливих кореляційних залежностей, перш за все чутливість та специфічність цих патернів у якості предикторів несприятливого перебігу ГІЕ.

МЕТА РОБОТИ

Визначити діагностичну та прогностичну значущість доплерівських показників мозкового кровотоку в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було проведено проспективне, одноцентрове когортне дослідження доплерівських показників мозкового кровотоку 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: уроджені 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^{гу}, 3^{тю} та 5^{ту} добу дослідження.

На всіх етапах дослідження немовлятам проводилась стандартна нейросонографія з визначенням лінійних швидкостей мозкового кровотоку (максимальна систолічна швидкість (Vs), см/с; максимальна діастолічна швидкість (Vd), см/с; та середня швидкість (Vm); см/с) в передній мозковій артерії (Arteria Cerebri Anterior, ACA) [2], з подальшим розрахунком індексів:

RI – індекс резистентності мозкових судин Пурсело (Pourcelot Resistive Index) [2]: $RI = (Vs - Vd) / Vs$

PI – пульсаційний індекс Гослінга мозкового кровотоку (Gosling Pulsatility Index) [2]: $PI = (Vs - Vd) / Vm$, де $Vm = (Vs + 2 \cdot Vd) / 3$

ЦПТ Aaslid – церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) за формулою Aaslid R. (1986) [2]: $ЦПТ = 1,1 \cdot (Vs - Vd) / PI - 5 \text{ mm Hg}$

ЦПТ Czosnyka – церебральний перфузійний тиск за формулою Czosnyka M. (1998) [7]: $ЦПТ = CAT \cdot (Vd / Vm) + 14$, де CAT – середній артеріальний тиск, мм рт.ст.

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

Був досліджений кореляційний зв'язок доплерівських показників церебральної перфузії з сироватковою концентрацією протеїну S-100 [23], оцінкою за шкалою коми Глазго, модифікованою для немовлят (шкала «Глазго – Санкт-Петербург», Йова А.С. із співав., 2005 р.) [1], та небажаним виникненням неврологічних ускладнень у вигляді неонатальних судом і/або церебральної лейкомаляції.

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 міри впливу на досліджуваний результативний показник кожного із введених у модель факторів при фіксованому положенні на середньому рівні інших факторів

Таблиця 1. Кореляційні зв'язки між рівнем протеїну S-100 та NSE і параметрами мозкового кровотоку в 3й день дослідження

Показник	NSE		S-100	
	r	p-value	r	p-value
RI	-0,1	0,1	-0,2*	0,037
PI	-0,1	0,108	-0,2*	0,039
ЦПТ Aaslid	-0,1	0,121	-0,05	0,34
ЦПТ Czosny ka	-0,05	0,344	0,2	0,898

* $p < 0,05$

ми використовували множинний лінійний регресійний аналіз. Отримане рівняння регресії ми використовували для прогнозування досліджуваного явища. Перед проведенням регресійного аналізу непараметричні дані трансформувалися у параметричні. Прогностична значущість досліджуваних доплерівських показників оцінювалась за аналізом кривої ROC (Receiver Operating Characteristic) та побудови моделі на підставі методу логістичної регресії.

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 ± 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%).

Низкою досліджень, проведених останнім часом, була доведена достовірна діагностична і прогностична значущість маркерів ураження головного мозку протеїну S-100 та NSE у доношених немовлят з проявами ГІЕ [3, 6, 8], тому наступним етапом було завдання виявити можливий зв'язок сироваткових концентрацій біомаркерів з патернами церебрального кровотоку.

За отриманими даними, статистично значущих кореляційних зв'язків між маркерами ураження головного мозку та показниками мозкового кровотоку у 1^й та 5^й день дослідження знайдено не було.

Дані, наведені в таблиці 1, демонструють негативну статистично достовірну кореляцію

між S-100 та показниками PI та RI церебральної перфузії, виміряними на 3^й день дослідження. Чим вище S-100, тим нижче показники PI та RI. Кореляція підтверджує, що рівень протеїну S-100 відображує реальний стан церебральної гемодинаміки і, отже, ступінь пошкодження мозку. Оскільки вже доведено, що S-100 достовірно відображує ураження нейронів в гострому періоді ГПЕ, то наявність підтверженої кореляції між параметрами PI та RI і рівнем S-100 дозволяє використовувати ультразвукове доплерівське дослідження мозкового кровообігу у якості оцінки тяжкості ураження головного мозку та збереження його здатності до ауторегуляції кровотоку.

З огляду на те, що вимірювання показників мозкової гемодинаміки показали достовірний зв'язок з сироватковими біомаркерами пошкодження мозку, наступним питанням в дослідженні було з'ясувати, чи існують будь-які зв'язки між RI та PI з таким небажаним ускладненням ГПЕ як лейкомаляція, що виявляється за допомогою нейросонографії та/або

МРТ (КТ). Результати порівнювального аналізу представлені у таблиці 2.

Дані, представлені в таблиці 2, показують, що новонароджені, у яких у подальшому була діагностована лейкомаляція, мали статистично нижчі показники RI та PI в 1^й та 3^й дні проведення інтенсивної терапії. Зв'язок між цими перемінними також підтверджується кореляційним аналізом Кендала-Тау:

Рівень RI у 1^й день негативно корелює з розвитком лейкомаляції ($r=-0,12$; $p=0,018$), а також RI на 3^й день ($p=-0,13$; $p=0,016$). Слабкість описаної кореляції пояснюється непередбачуваним станом ауторегуляції мозкового кровотоку у новонароджених з ГПЕ під час лікувальної гіпотермії та наявності анте- / інтранатальних чинників, що впливають на розвиток лейкомаляції.

Дані в таблиці 3 демонструють, що серед новонароджених, які мали судомні в терміні до 7^{го} дня лікування, показники RI та PI на 3^й день були значно нижчими порівняно з малюками, в яких судом не було.

Таблиця 2. Порівняння показників центральної та церебральної гемодинаміки в 1й та 3й дні дослідження у немовлят, в яких у подальшому виявлена / не виявлена церебральна лейкомаляція

Показники центральної та церебральної гемодинаміки		Без лейкомаляції (n=180)	Лейкомаляція (n=25)	p-value
		Медіана (25%-75%)		
День 1	CAT, mm Hg	55 (47-60)	53 (42-63)	0,842
	ACA Vs, cm/c	21 (16-28)	21(17,4-28,2)	0,671
	ACA Vm, cm/c	11,6 (8,1-15,6)	13 (10-17,5)	0,244
	RI	0,68 (0,59-0,75)	0,62 (0,55-0,69)	0,037*
	PI	1,2(0,99-1,5)	1,0 (0,84-1,22)	0,006*
	ЦПТ Aaslid	7,8 (4,2-11,5)	8,9 (5,75-13,85)	0,232
	ЦПТ Czosnyka	45,4 (40-51,4)	48,2 (42,35-59,7)	0,074
День 3	CAT, mm Hg	60 (52-69,3)	54 (50-58,8)	0,053
	ACA Vs, cm/c	26 (20,1-33)	26 (18,8-34,5)	0,854
	ACA Vm, cm/c	14 (11-18)	16,5 (10,8-19,8)	0,336
	RI	0,67 (0,61-0,73)	0,6 (0,5-0,76)	0,033*
	PI	1,2 (1,0-1,4)	1,0 (0,75-1,5)	0,042*
	ЦПТ Aaslid	10,4 (6,7-15,2)	12,5 (6,6-16,8)	0,418
	ЦПТ Czosnyka	49 (40,1-55,9)	46,0 (36,4-55,5)	0,418

* $p<0,05$

Таблиця 3. Порівняння показників центральної та церебральної гемодинаміки в 1й та 3й дні лікування у немовлят, в яких протягом всього періоду дослідження до 7го дня були зареєстровані судоми *

Показники центральної та церебральної гемодинаміки		Без судом (n=196)	Судоми (n=9)	p-value
		Медіана (25%-75%)		
День 1	CAT, mm Hg	55 (47-61)	52 (47,5-60,5)	0,386
	ACA Vs, cm/c	21 (16-28)	21(17,8-25,5)	0,681
	ACA Vm, cm/c	11 (8,7-15)	11 (9,8-14,5)	0,592
	RI	0,67 (0,59-0,74)	0,62 (0,57-0,73)	0,209
	PI	1,2(0,95-1,47)	1 (0,9-1,4)	0,21
	ЦПТ Aaslid	8 (4,5-11,9)	7,5(5,8-13,35)	0,611
	ЦПТ Czosny ka	45,6(40-52,4)	44,5 (42,2-52,5)	0,648
День 3	CAT, mm Hg	60 (52-69,3)	54 (50-58,8)	0,056
	ACA Vs, cm/c	26 (20,1-33)	25 (19,2-40)	0,662
	ACA Vm, cm/c	14 (11-18)	17,9 (14,7-23,9)	0,968
	RI	0,67 (0,61-0,74)	0,6 (0,49-0,65)	0,005
	PI	1,2 (1,0-1,4)	1,0 (0,71-1,35)	0,006
	ЦПТ Aaslid	10,45 (6,7-15,5)	13,7 (8-21,25)	0,881
	ЦПТ Czosny ka	49 (40,18-55,98)	45,3 (36,65-54,9)	0,243

*Mann-Whitney U-тест

Таким чином, визначення RI та PI у 1й день при надходженні до ВАІТН та, особливо, на 3й день лікування на стадії завершення лікувальної гіпотермії, зігрівання та реперфузії головного мозку, є ефективним неінвазивним діагностичним методом оцінки ступеня пошкодження головного мозку, та предиктором розвитку судом і важкого ускладнення ГІЕ у вигляді лейкомаляції.

Наступним етапом було визначити вплив перинатальних факторів ризику та етіологічних чинників ГІЕ на стан порушення церебральної гемодинаміки. Був проведений порівняльний аналіз індексів RI та PI між малюками, яким проводилась неонатальна реанімація при народженні, та без проведення СЛР; між немовлятами, у яких діагностовано синдром дистресу плоду та без нього. Дані представлені в таблицях 4 і 5 відповідно.

Обидва показники, і RI, і PI, були на 3й день дослідження достовірно нижче у немовлят, яким проводилась реанімація при народженні (p=0,001 та p=0,002 відповідно). Також RI та

PI були нижчими в цій групі при надходженні до ВАІТН в 1й день, але не значно.

Новонароджені з дистресом плоду мали на 2й день дослідження достовірно нижчі показники RI та PI (p=0,002 та p=0,005 відповідно). PI також був нижчим в перший день лікування, але не значно.

Цікаво, що лише 29% пацієнтів з встановленим діагнозом синдрому дистресу плоду після народження проводилась неонатальна реанімація (p=0,232). Очевидно це означає, що перинатальний (до пологів) та інтранатальний (під час пологів) механізми гіпоксії-ішемії можуть незалежно один від одного призводити до ураження головного мозку, що буде відображатись, в тому числі, у порушенні церебральної гемодинаміки в гострому періоді ГІЕ.

Взаємозв'язок між системною та церебральною гемодинамікою у доношених новонароджених в гострому періоді ГІЕ

Був проведений кореляційний аналіз впливу величини середнього артеріального тиску на показники церебральної гемодинаміки: ACA Vs,

Таблиця 4. Порівняння індексів RI та PI між малюками, яким не проводилась неонатальна реанімація при народженні (група 1) та проводилась СЛР після пологів (група 2)

Показники		Група 1 (n=150)	Група 2 (n=55)	p-value
День 1	RI	0,67 (0,6-0,75)	0,66 (0,56-0,72)	0,076
	PI	1,2 (0,99-1,5)	1,17 (0,89-1,39)	0,099
День 2	RI	0,7 (0,64-0,77)	0,69 (0,56-0,78)	0,273
	PI	1,31 (1,43-1,59)	1,29 (0,89-1,62)	0,236
День 3	RI	0,68 (0,61-0,75)	0,61 (0,56-0,67)	0,001**
	PI	1,2 (1,0-1,48)	1,0 (0,88-1,23)	0,002**

* p<0,05, ** p<0,01

ACA Vd, ACA Vm, ЦПТ Aaslid, RI та PI. Формула розрахунку ЦПТ Czosnyka M. (1998) не була врахована в кореляційному аналізі, оскільки містить значення середнього артеріального тиску власне у якості перемінної у рівнянні. При проведенні статистичного аналізу не було знайдено достовірного зв'язку між величиною середнього артеріального тиску та індексами церебральної гемодинаміки ні у 1^й, ні у 3^й день дослідження.

З цього аналізу можна зробити декілька узагальнень. На відміну від дорослих церебральний перфузійний тиск у новонароджених не залежить від артеріального тиску. Це пов'язане як з більшим впливом інших фізіологічних факторів (PaCO₂, серцевий викид), так і з особливостями регуляції центральної гемодинаміки у немовлят і дітей раннього віку, в яких зовнішня робота серця є переважно ізотонічною, а не ізоволемічною. Ці дані збігаються з результатами досліджень останніх років щодо регуляції мозкового кровообігу у неонатальному періоді [27]. Очевидно, що у

новонароджених присутній феномен ауто-регуляції церебрального кровотоку, який спростовує нещодавні уявлення щодо пасивної залежності мозкового кровоплину від величини артеріального тиску [5, 13, 21]. Наостаннє, розрахункові формули церебрального перфузійного тиску Aaslid R. (1986) та Czosnyka M. (1998) не виявили достовірної діагностичної та прогностичної значущості, їх застосування у новонароджених в якості розрахункових індексів стану церебральної гемодинаміки представляється суперечливим.

Модель розвитку церебральної лейкомаляції

Оскільки ризик важкого ускладнення ГІЕ у вигляді церебральної лейкомаляції пов'язаний із стійкими несприятливими наслідками щодо неврологічного і психічного розвитку дитини, при аналізі отриманих в ході дослідження даних було вирішено визначити модель для прогнозування вірогідності розвитку цього ускладнення, виходячи з наступних тверджень:

Таблиця 5. Порівняння індексів RI та PI між малюками, у яких не було синдрому дистресу плода (група 1) та був фетальний дистрес при пологах (група 2)

Показники		Група 1 (n=169)	Група 2 (n=36)	p-value
День 1	RI	0,67 (0,6-0,75)	0,62 (0,54-0,73)	0,684
	PI	1,2 (0,99-1,5)	1,0 (0,84-1,39)	0,082
День 2	RI	0,7 (0,64-0,77)	0,69 (0,56-0,78)	0,002**
	PI	1,31 (1,43-1,59)	1,29 (0,89-1,62)	0,005**
День 3	RI	0,68 (0,61-0,75)	0,61 (0,56-0,67)	0,681
	PI	1,2 (1,0-1,48)	1,0 (0,88-1,23)	0,289

* p<0,05, ** p<0,01

1. Виявлена достовірна кореляція між проведенням реанімації при народженні та наявністю синдрому дистресу плоду, і подальшим розвитком лейкомаляції.

2. Ступінь пошкодження головного мозку корелює з сироватковою концентрацією протеїну S-100 в 1^й день після народження, рівень якого має прогностичне значення щодо ризику розвитку церебральної лейкомаляції.

3. Величина індексів церебральної гемодинаміки RI та PI наприкінці 72 годин терапевтичної гіпотермії має значний кореляційний зв'язок з подальшим розвитком лейкомаляції у новонароджених.

Описання моделі:

$\chi^2 = 22,3$; $p = 0,004$; McFadden $R^2 = 0,327$; Nagelkerke $R^2 = 0,421$

Аналіз кривої ROC очікуваної моделі AUC (площа під кривою) = 0,860, з чутливістю 0,333 та специфічністю 1,000.

Результат аналізу моделювання представлений в таблиці 6.

Як статистично значущі, до побудови моделі прогнозування розвитку церебральної лейкомаляції були включені наступні фактори: RI та PI, рівень протеїну S-100 та оцінка за шкалою коми Глазго у 1^й та 3^й дні. Крива ROC використовувалася для визначення якості прогностичної цінності визначеної моделі. Для класифікації точності діагностичного тесту, яка базується на вимірюванні площі під кривою (AUC), групи були розподілені за традиційною академічною шкалою балів:

0,9-1,0 = відмінно (A)

0,8-0,9 = добре (B)

0,7-0,8 = справедливо (C)

0,6-0,7 = погано (D)

0,5-0,6 = невдача (F)

В ході аналізу отриманих даних було встановлено, що AUC дорівнювала 0,86, що говорить про прогностичну значущість запропонованої моделі. Чутливість, що склала 33,3% (відсоток в групі дітей, які мали церебральну лейкомаляцію, і вона точно була ідентифікована за прогностичною моделлю), і специфічність на рівні 100% (відсоток з групи малюків без лейкомаляції, котрі були вірно ідентифіковані за моделлю), – передбачають можливість розвитку лейкомаляції у 32,7% – 42,1% випадків у новонароджених з важкою ГІЕ.

Для перевірки рівняння ми використали наступну формулу для перевірки результату логістичного регресії:

$p = 1/1 + e^z$, де $z = b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_n \cdot X_n + a$,

де b – коефіцієнт регресії, X – вимірювання незалежних змінних, a – постійна, e – постійна, яка є базою натурального логарифму і становить 2,71. Якщо $p < 0,5$ (значення розподілу), – він вважається негативним (відсутність лейкомаляції), в протилежному випадку він буде позитивним (лейкомаляція присутня).

Наприклад, ми обговорюємо «пацієнта №84» з групи без лейкомаляції:

$Z = 26,754 + (-58,894 \cdot 0,71) + (17,464 \cdot 1,36) + (0,241 \cdot 0,999) + (2,429 \cdot 1) + (1,1017 \cdot 0) + (-0,874 \cdot 8) + (-0,796 \cdot 10) = -3,832$

Таким чином, використання в клінічній практиці визначення комбінації вищевказаних параметрів у 1^й та 3^й дні інтенсивної терапії

Таблиця 6. Логістичний регресійний аналіз розвитку церебральної лейкомаляції

	Оцінка результату	Стандартна похибка	p
(Intercept)	26,754	9,965	0,007
RI, День 3	-58,894	25,072	0,019
PI, День 3	17,464	7,733	0,024
S-100, День 1	0,241	0,108	0,027
Дистрес плоду	2,429	1,319	0,066
Неонатальна реанімація	1,017	0,972	0,295
ОШКГ, День 1	-0,874	0,415	0,035
ОШКГ, День 3	-0,796	0,452	0,078

ОШКГ – оцінка за шкалою коми Глазго. Лейкомаляція (0 – ні, 1 – так), рівень 1 кодується як клас 1

дозволяє прогнозувати розвиток ускладнення важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у вигляді церебральної лейкомаляції.

ВИСНОВКИ

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія новонароджених є патологічним станом, що розвивається в найближчий термін після перенесеної гострої гіпоксії-ішемії, і має сполучену етіологію, а саме може залежати як від перенесеного синдрому дистресу плоду, так і від інтранатальної асфіксії, а також поєднання цих факторів. Необхідність проведення реанімації при народженні є окремим незалежним фактором ризику розвитку важких ускладнень ГІЕ, таких як неонатальні судоми та церебральна лейкомаляція.

Серед усіх стандартних патернів церебрального кровотоку у доношених новонароджених в гострому періоді ГІЕ найбільш інформативними є індекс резистентності мозкових судин Пурсело (RI) та пульсаційний індекс Гослінга (PI), виміряні в передній мозковій артерії. Визначення цих показників у 1^й день після перенесеної перинатальної гіпоксії-ішемії та у 3^й день після завершення періоду терапевтичної гіпотермії і розвитку реперфузії мозку достовірно корелює, з одного боку, з рівнем сироваткових біомаркерів ушкодження головного мозку (протеїн S-100), а з іншого – з ризиком виникнення у доношених новонароджених важких небажаних неврологічних ускладнень перебігу ГІЕ.

Відсутність кореляційних зв'язків між показниками мозкового кровотоку та величиною САТ дозволяє стверджувати про наявність ауторегуляції тонуусу церебральних артерій у новонароджених, навіть у гострому періоді ГІЕ.

Прогностично несприятливою щодо розвитку церебральної лейкомаляції та судом за даними проведеного дослідження є величина індексу резистентності менше 0,5-0,6 наприкінці 72 годинного періоду лікувальної гіпотермії. Ці висновки збігаються з результатами досліджень Elstad M. et al. (2011) і Gerner G.J. et al. (2016) [9, 10].

Побудована прогностична модель ризику розвитку лейкомаляції головного мозку у доношених новонароджених з важкою ГІЕ включає в себе визначення RI та PI, рівню протеїну S-100 і оцінку за шкалою коми Глазго у 1^й та 3^й дні гострого періоду ГІЕ, та із чутливістю 33% і специфічністю 100% передба-

чає вірогідність розвитку церебральної лейкомаляції у 32,7% – 42,1% при несприятливому збігу істотного відхилення зазначених параметрів від референтних нормативних значень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Иова А.С. Оценка тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. – 2005. – http://www.airspb.ru/persp_31.shtml
2. Aaslid R. Transcranial Doppler sonography. – 1986. – Wien: Springer-Verlag – 39 p.
3. Abbasoglu A. Serum neuron-specific enolase levels in preterm and term newborns and in infants 1-3 months of age / A. Abbasoglu, F. Sarialioglu, N. Yazici, N. Bayraktar, A. Haberal, A. Erbay // *Pediatrics and Neonatology*. – 2015. – 56(2). – P. 114-119. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.07.005
4. Azzopardi D.V. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy / D.V. Azzopardi, B. Strohm, A.D. Edwards, L. Dyet, H.L. Halliday, E. Juszczak // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – 361(14). – P.1349-1358.
5. 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
6. Chaparro-Huerta V. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns / V. Chaparro-Huerta, M.E. Flores-Soto, M.E. Merin Sigala [et al.] // *Pediatrics and Neonatology*. – 2017. – 58(1). – P. 70-76.
7. Czosnyka M. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography / M. Czosnyka, B.F. Matta, P. Smielewski, P.J. Kirkpatrick, J.D. Pickard // *Journal of Neurosurgery*. – 1998. – 88(5). – P. 802-808.
8. Douglas-Escobar M. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns / M. Douglas-Escobar, M.D. Weiss // *Frontiers in Neurology*. – 2012. – 3. – P. 144. doi: 10.3389/fneur.2012.00144
9. 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
10. Gerner G.J. Transfontanelar 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
11. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies / G. Greisen // *Early Human Development*. – 2005. – 81(5). – P.423-428.
12. Gunn A.J. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy / A.J. Gunn, J.S. Wyatt, A. Whitelaw, J. Barks, D. Azzopardi, R. Ballard // *Journal of Pediatrics*. – 2008. – 152(1). – P. 55-58.
13. 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
14. Ilves P. Cerebral blood-flow velocities in predicting outcome of asphyxiated newborn infants / P. Ilves, M. Lintrop, T. Metsvaht, U. Vaher, T. Talvik // *Acta Paediatrica*. – 2004. – 93(4). – P.523-528.
15. 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.

16. Jacobs S.E. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy / S.E. Jacobs, M. Berg, R. Hunt [et al.] // *Cochrane Database System Revue.* – 2013. – 31(1). – CD003311.
17. 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.
18. 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.
19. Massaro A.N. Biomarkers S100b and NSE predict outcome in hypothermia-treated encephalopathic newborns / A.N. Massaro, T. Chang, S. Baumgart, R. McCarter, K.B. Nelson, P. Glass // *Pediatric Critical Care Medicine.* – 2014. – 15(7). – P. 615–622.
20. 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.
21. 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
22. 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.
23. Simon-Pimmel J. Reference ranges for serum S100B neuroprotein specific to infants under four months of age / J. Simon-Pimmel, F. Lorton, D. Masson, D. Bouvier, M. Hanf, C. Gras-Le Guen // *Clinical Biochemistry.* – 2017. – 50(18). – P. 1056–1060. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.08.014
24. 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.
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. 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.
27. Vutskits L. Cerebral blood flow in the neonate / L. Vutskits // *Pediatric Anesthesia.* – 2014. – 24. – P. 22–29. doi:10.1111/pan.12307
28. 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.
29. Zaigham M. Protein S100B in umbilical cord blood as a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborns / M. Zaigham, F. Lundberg, P. Olofsson // *Early Human Development.* – 2017. – 112. – P. 48–53.

СУРКОВ Д.Н.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДОППЛЕРОВСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОЗГОВОГО КРОВотоКА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Определить диагностическую и прогностическую значимость доплеровских показателей мозгового кровотока в остром периоде ГИЭ у доношенных новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 205 доношенных новорожденных с оценкой по Апгар при рождении менее 7 баллов и Sarnat II-III вв. в сроке д⁷² часов после родов. Проанализирована связь показателей протеина S-100 RI та PI с оценкой по шкале комы Глазго, уровнем сывороточного протеина S-100, возникновением судорог, подтвержденных по данным аЭЭГ, построена прогностическая модель развития нежелательных неврологических осложнений в виде церебральной лейкомаляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В остром периоде ГИЭ индекс резистентности мозговых сосудов (RI) и пульсационный индекс (PI), измеренные в передней мозговой артерии на 3^й день лечения после окончания периода терапевтической гипотермии и реперфузии головного мозга, достоверно коррелируют как с сывороточной концентрацией маркера поражения головного мозга протеина S-100 ($r=-0,2$; $p=0,037$ и $r=-0,2$; $p=0,039$ соответственно), так и с вероятностью развития церебральной лейкомаляции ($p=-0,13$; $p=0,016$). Построенная прогностическая модель на основании значений RI, PI, S-100 и ОШКГ с чувствительностью 33% и специфичностью 100% предполагает при тяжелом течении ГИЭ риск развития лейкомаляции в 32,7% – 42,1% случаев.

ВЫВОДЫ. Определение Допплеровских индексов церебрального кровотока RI и PI в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных имеет достоверное диагностическое и прогностическое значение и коррелирует с течением и клиническими последствиями ГИЭ.

Ключевые слова: RI, PI, протеин S-100, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, новорожденные

SURKOV D.

DIAGNOSTIC AND PREDICTABLE VALUES FOR DOPPLER INDICES OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN ACUTE PERIOD OF SEVERE HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN TERM INFANTS

OBJECTIVE. To determine diagnostic and predictable values for Doppler indices of 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 was collected during d⁷² hours of life. The correlation between RI and PI indices and Glasgow Coma Scale, serum protein S-100, seizures, confirmed by the aEEG, was analyzed, as well as prognostic model for unwanted development of neurological complications such as cerebral leukomalacia.

RESULTS AND DISCUSSION. In the acute period of HIE Resistive Index (RI) and Pulsatile Index (PI), measured in the anterior cerebral artery on Day 3 after the end of the therapeutic hypothermia and brain reperfusion, reliably correlate with the serum concentration of brain damage marker protein S-100 ($r=-0,2$; $p=0,037$ and $r=-0,2$; $p=0,039$ respectively) as well as risk of cerebral leukomalacia ($p=-0,13$; $p=0,016$). The prognostic model based on the values of RI, PI, S-100 and GCS with sensitivity of 33% and 100% specificity predicts potential risk of leukomalacia after severe HIE in 32.7% – 42.1%.

CONCLUSION. The evaluation of Doppler indices of cerebral blood flow RI and PI in the acute period of hypoxic ischemic encephalopathy in the term newborns has a significant diagnostic and predictable value and correlates with the severity and short-term clinical follow-up of HIE.

Key words: RI, PI, protein S-100, hypoxic ischemic encephalopathy, neonates.