



Белкин А.М.¹ ✉, Кизатова С.Т.², Устинович Ю.А.^{1,3}

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клинические аспекты гемодинамики новорожденных в неонатальном периоде

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция – Устинович Ю.А., Белкин А.М.; написание текста – Белкин А.М.; редактирование статьи – Кизатова С.Т., Устинович Ю.А.

Подана: 13.12.2023

Принята: 29.01.2024

Контакты: mr.artem.belkin@mail.ru

Резюме

Наиболее значительная и радикальная адаптация человека к изменениям условий жизни происходит за время первых вдохов, когда плод переходит из внутриутробной во внеутробную среду с существенной перестройкой гемодинамики. При доношенном сроке беременности успешный постнатальный переход осуществляется за счет снижения легочного сосудистого сопротивления после раскрытия легких, повышения системного сосудистого сопротивления в результате пережатия плаценты и последующего закрытия фетальных коммуникаций. Перенаправление кровотока, воздействие повышенного парциального давления кислорода в крови и нейроэндокринный всплеск способствуют значительному перераспределению системного и органного кровотока для удовлетворения метаболических и функциональных потребностей внеутробной жизни. У недоношенного ребенка на нормальный физиологический переход влияют несколько факторов, включая, в частности, незрелость систем органов, состояние матери и принимаемые ею препараты, время пережатия пуповины и реанимационные маневры. Понимание этого сложного процесса имеет решающее значение для выхаживания недоношенных новорожденных, особенно в условиях неонатальной интенсивной терапии.

Ключевые слова: гемодинамика, гемодинамический статус, недоношенный новорожденный

Belkin A.¹ , Kizatova S.², Ustsinovich Yu.^{1,3}

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Clinical Aspects of Newborn's Haemodynamics in the Neonatal Period

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept – Ustsinovich Yu., Belkin A.; writing the text – Belkin A.; editing an article – Kizatova S., Ustsinovich Yu.

Submitted: 13.12.2023

Accepted: 29.01.2024

Contacts: mr.artem.belkin@mail.ru

Abstract

The most significant and radical human adaptation to changes in living conditions occurs during the first breaths, when the foetus transitions from the intrauterine to the extrauterine environment with a significant restructuring of haemodynamics. In premature gestation, successful postnatal transition is due to a decrease in pulmonary-vascular resistance after lung opening, an increase in systemic vascular resistance as a result of placental constriction and subsequent closure of fetal communications. Redirection of blood flow, exposure to increased partial pressure of oxygen in the blood and neuroendocrine surge contribute to a significant redistribution of systemic and organ blood flow to meet the metabolic and functional needs of extrauterine life. In the preterm infant, several factors affect the normal physiological transition, including immaturity of organ systems, maternal condition and medications, timing of cord clamping and resuscitative manoeuvres, among others. Understanding this complex process is critical for nursing premature neonates, especially in the neonatal intensive care setting.

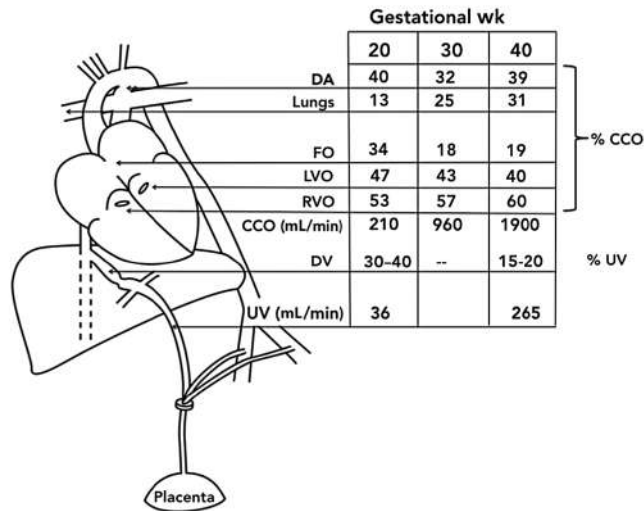
Keywords: haemodynamics, haemodynamic status, preterm neonate

Фетальные и постнатальные особенности кровообращения

Плацента является основным местом газообмена и важным органом метаболизма плода. Со стороны плода кровь поступает в плаценту и выходит из нее через пупочные сосуды. Внутри плаценты хориальные ворсины омываются смешанной артериовенозной материнской кровью с рО₂ около 55 мм рт. ст. [1], а газообмен происходит при движении крови по сосудам в дереве ворсин плода. В целом абсолютный плацентарно-умбиликальный кровоток увеличивается с гестационным возрастом, но при нормировании на массу плода наблюдается его умеренное снижение. В третьем триместре беременности он остается в диапазоне 110–125 мл/кг/мин, что позволяет удовлетворить метаболические потребности растущего плода [2]. Средний объем крови у доношенного ребенка после немедленного пережатия пуповины оценивается как 80 мл/кг [3]. По данным исследований, в которых использовалась оценка по весу или дилуционный метод, при задержке пережатия пуповины до 5 минут из плаценты в организм доношенного ребенка в результате плацентарной

трансфузии поступает дополнительно 20–35 мл/кг крови [4]. Объем плацентарной трансфузии зависит от времени; до 50% объема переливается в течение 1 минуты, и большая часть трансфузии завершается на 3-й минуте [3]. У недоношенных детей задержка пережатия пуповины также приводит к увеличению объема циркулирующей крови [5].

Отличительной особенностью фетального кровообращения является то, что в физиологических условиях оно направлено параллельно. Оба желудочка работают вместе, обеспечивая системный кровоток, в результате чего общий сердечный выброс почти вдвое превышает левожелудочковый выброс в постнатальном периоде. Действительно, у плода человека во второй половине беременности бивентрикулярный выброс плода, оцененный с помощью доплеровского ультразвука, остается достаточно постоянным в диапазоне 470–503 мл/кг/мин [6], что соответствует комбинированному сердечному выбросу около 450 мл/кг/мин, измеренному методом микросфер у плода ягненка [7]. Существование и проходимость фетальных коммуникаций являются ключевыми факторами для возможности параллельной схемы кровообращения. После получения относительно менее насыщенной кислородом крови из кавальных вен с преобладанием верхней полую вены (ВПВ) до 90% выброса правого желудочка шунтируется через артериальный проток (АП) в нисходящую аорту в модели животного. Таким образом, большая часть выброса правого желудочка минует нераскрытые легкие и обеспечивает кровоснабжение нижней части тела и плаценты. Однако у плода человека легочный кровоток по данным доплеровского ультразвукового исследования значительно выше [6]. Более того, увеличение легочного кровотока наблюдалось после 20 недель беременности и составляло примерно 22–25% от суммарного сердечного выброса в течение третьего триместра. Левый желудочек получает относительно богатую кислородом кровь, поступающую из пупочной вены по венозному протоку (ВП) через нижнюю полую вену и овальное окно. Такая конфигурация позволяет обеспечить преимущественный приток крови с наибольшим насыщением кислородом к левым отделам сердца, тем самым обеспечивая приоритетную доставку кислорода к коронарным артериям и мозгу. После 20 недель гестации правый желудочек становится преобладающим насосом и отвечает примерно за 60% суммарного сердечного выброса [6, 8]. В качестве важных факторов, способствующих преобладанию правого желудочка, называют несколько уменьшенный приток крови в левое предсердие вследствие снижения проходимости венозного протока и более рестриктивное овальное окно на поздних сроках беременности [9]. На рисунке показаны кровообращение плода и изменения кровотока соответственно в 20, 30 и 40 недель гестации. Функциональное состояние артериального протока поддерживается в основном оксидом азота и простагландинами, синтезируемыми в протоковой ткани в условиях низкого внутриутробного содержания кислорода. Преждевременное закрытие АП, как спонтанное, так и вызванное лекарственными препаратами, было зафиксировано как в единичных случаях, так и в сериях наблюдений. Это может привести к застою крови в малом круге кровообращения, стойкой легочной гипертензии в постнатальном периоде или гибели плода [10]. Роль венозного протока как критического канала плода менее очевидна. Относительно богатая кислородом кровь из плаценты возвращается в сердце, проходя через печень или шунтируя непосредственно в нижнюю полую вену через ВП. В середине беременности через ВП шунтируется около 30% пуповинной



Изменения в распределении кровотока плода в процентах от суммарного сердечного выброса в зависимости от гестационного возраста
Changes in fetal blood flow distribution as a percentage of total cardiac output as a function of gestational age

венозной крови, а между 30 и 40 неделями гестации этот показатель снижается до 20%. Внутриутробное закрытие ВП у плода человека оказывает различное влияние на плод – от нормального роста плода до его гибели, в то время как экспериментальная обструкция ВП у плода ягненка оказывает минимальное влияние на сердечный выброс и доставку кислорода.

Переходное кровообращение

Сразу после рождения сердечно-сосудистые изменения переходного физиологического периода выражаются в первоначально значительном, а затем более постепенном снижении легочного сосудистого сопротивления после аэрации легких. Кроме того, при стандартной акушерской практике немедленного пережатия пуповины происходит резкое увеличение системного сосудистого сопротивления (ССС). Однако при физиологическом (отсроченном) пережатии пуповины, т. е. пережатии пуповины после установления эффективного венозного давления, происходит улучшение поддержания преднагрузки. Это обеспечивается увеличением легочного кровотока, который по мере сокращения работы сосудов пуповины постепенно замещает уменьшающийся плацентарный кровоток. Как следствие, ССС и постнагрузка увеличиваются постепенно (см. далее) [11]. Избежать резкого увеличения ССС очень важно, особенно для крайне недоношенных новорожденных, незрелый миокард которых не в состоянии преодолеть связанное с этим увеличение постнагрузки. При немедленном пережатии пуповины резкое увеличение постнагрузки в сочетании с уменьшением преднагрузки приводит к снижению у таких пациентов системного кровотока. Поэтому исследователи предполагают, что крайне недоношенные новорожденные, роды которых проходят без явной системной гипотензии, по

определению находятся во время переходного периода в компенсированной фазе шока [12]. Помимо утраты плацентарного кровообращения с низким сосудистым сопротивлением, в постнатальное увеличение ССС вносят вклад нейроэндокринные изменения, такие как увеличение выработки и выброса катехоламинов, ренина, ангиотензина и вазопрессина. Эти изменения инициируются в первую очередь периодическим снижением доставки кислорода, связанным с сокращениями матки во время родов. Как только системное давление превышает давление в легочной артерии, увеличение легочного кровотока приводит к увеличению возврата крови и давления в левом предсердии, фетальные коммуникации нивелируются и происходит перенаправление схемы кровообращения с параллельной на последовательную, хотя АП остается открытым. В результате увеличения эффективного легочного газообмена и циркуляторных изменений насыщение артериальной крови кислородом возрастает с 60–70% в первую минуту до более 90% в течение десятой минуты после родов [13]. Для завершения этого перехода, по крайней мере у доношенных новорожденных, открытый АП сужается в течение нескольких часов после рождения и у большинства здоровых новорожденных функционально закрывается к 48–72 часам жизни [14]. Однако у недоношенных детей закрытие протоков часто происходит со значительной задержкой.

Заживление пуповины

Одним из первых стандартных акушерских маневров после рождения недоношенного ребенка является пережатие пуповины. Как уже отмечалось выше, значительный объем плод-плацентарной крови остается в плаценте сразу после рождения [4, 5]. В настоящее время накапливается все больше данных, подтверждающих, что задержка пережатия пуповины у новорожденного на период раскрытия легких, спонтанная или инициированная медперсоналом, полезна для младенца, особенно для недоношенного. Как уже отмечалось, такая практика позволяет лучше поддерживать преднагрузку и направлять дополнительный объем крови от плаценты к недоношенному новорожденному [11, 15]. В зависимости от клинической практики объем плацентарной трансфузии оценивается примерно в 20–35 мл/кг у доношенных детей и 12–15 мл/кг у недоношенных [4]. Однако при экстраполяции объема крови новорожденного после отсроченного пережатия пуповины на объем крови, измеренный на 30-й минуте постнатальной жизни, расчетный объем плацентарной трансфузии оказывается значительно выше как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных [3]. Результаты метаанализов свидетельствуют о том, что отсроченное пережатие пуповины у недоношенных детей улучшает краткосрочные показатели: снижается частота развития позднего сепсиса, уменьшается количество гемотрансфузий, улучшается системное артериальное давление [16], что влечет за собой снижение нуждаемости в кардиотонической поддержке [17], и, что особенно важно, констатируется значительное снижение частоты кровоизлияний в головной мозг [18]. Как уже упоминалось ранее, потенциально неблагоприятные сердечно-сосудистые последствия немедленного пережатия пуповины включают: окклюзию пупочной вены с резким снижением венозного возврата правого желудочка и, соответственно, преднагрузки на 40–50% и окклюзию пупочной артерии, приводящей к прекращению кровотока в плацентарную циркуляцию с низким сопротивлением, что, в свою очередь, приводит к немедленному увеличению преднагрузки левого

желудочка. Как снижение преднагрузки, так и увеличение постнагрузки отрицательно влияют на сократительную способность сердца и его выброс. У недоношенных детей с ограниченным сердечным резервом такое резкое изменение гемодинамики после немедленного пережатия пуповины оказывает негативное влияние на постнатальную циркуляторную адаптацию. Действительно, у недоношенных детей после немедленного пережатия пуповины снижается выброс правого желудочка и уменьшается кровоток в ВПВ по сравнению с недоношенными детьми с отсроченным пережатием пуповины [19] или при сцеживании пуповины в течение первых 48 часов постнатальной жизни [16]. При отсроченном пережатии пуповины или сцеживании пуповины региональное насыщение головного мозга кислородом выше в первые 24–36 часов жизни по сравнению с немедленным пережатием пуповины [20]. Наконец, как уже отмечалось ранее, у недоношенных детей, перенесших отсроченное пережатие пуповины или сцеживание пуповины, исходное среднее артериальное давление выше [16] и они требуют меньшего применения вазопрессоров или введения жидкости для стабилизации объема циркулирующей крови (ОЦК) [17]. Хотя эти результаты обнадеживают, их точное клиническое значение, а также влияние на краткосрочные и долгосрочные исходы еще предстоит изучить в рандомизированных контролируемых исследованиях [11].

Интересно, что у детей с асфиксией трансплацентарный переход крови, по-видимому, происходит внутриутробно, поскольку ОЦК у них выше, чем у детей, родившихся без асфиксии, после отсроченного пережатия пуповины [21]. Однако для определения роли физиологического пережатия пуповины у недоношенных детей, которые могут оказаться в состоянии асфиксии и нуждаются в немедленной реанимации, необходимы дополнительные исследования.

Артериальная гипотензия у недоношенных детей в переходном периоде

У недоношенных детей дезадаптация кровообращения чаще всего клинически проявляется в виде гипотонии, когда компенсаторные механизмы подавлены или отсутствуют. Хотя исследования показали, что ранняя гипотония связана с внутричерепными кровоизлияниями (ВЧК) и неблагоприятным исходом неврологического развития у крайне недоношенных детей [22], ретроспективные исследования показали, что последующие усилия по поддержанию артериального давления внутри «нормального диапазона» с помощью антигипотензивных средств не улучшили клинические исходы [23]. Однако ни одно правильно спланированное проспективное исследование не сравнивало лечение гипотонии с плацебо (отсутствием лечения). Интересно, что результаты проспективного исследования свидетельствуют о том, что новорожденные, реагирующие на введение дофамина или эпинефрина с повышением артериального давления и оксигенации мозговой ткани, с точки зрения неврологического статуса развиваются так же хорошо, как и их сверстники, не получавшие антигипотензивные средства.

Самое главное заключение этих исследований состоит в том, что использование только артериального давления без информации о системном и органном кровотоке для установления диагноза компенсированного или декомпенсированного шока и начала лечения не приведет к решению этой проблемы [24].

Одной из причин этой клинической загадки является то, что гипотонию по-прежнему трудно определить у недоношенных детей [25]. Как уже упоминалось

ранее, в клинических условиях мы часто описываем гемодинамический статус новорожденного, измеряя только частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Из-за своей доступности и простоты измерения артериальное давление оценивается регулярно и ошибочно само по себе может использоваться в качестве суррогатной меры сердечно-сосудистой функции. По данным популяционных исследований, в которых приводились нормативные значения артериального давления у недоношенных и доношенных новорожденных, среднее артериальное давление повышается по мере увеличения гестационного и постнатального возраста. Опять же, необходимо понимать ограничения такого подхода, поскольку артериальное давление является зависимой переменной, а именно: артериальное давление зависит от двух других, математически независимых переменных, сердечного выброса и ССС. Соответственно, артериальное давление может оставаться в пределах «нормального диапазона», даже если сердечный выброс может быть снижен, но компенсирован повышенным ССС. Аналогично артериальное давление может быть «нормальным», когда вазомоторный тонус низкий, но он компенсируется увеличением сердечного выброса. Кроме того, важно отметить, что нормальное артериальное давление не гарантирует нормальный кровоток в органах и тканях. Несмотря на «нормальное артериальное давление», перфузия органов может быть нарушена, поскольку компенсированная фаза шока вот-вот уступит место декомпенсированной фазе. Два новорожденных с одинаковым сроком гестации могут иметь одинаковые значения «нормального» артериального давления, но основное состояние их органного кровотока может принципиально отличаться друг от друга, в зависимости от их способности компенсировать шок путем изменения сердечного выброса и/или местного сосудистого сопротивления внутренних органов. Таким образом, невозможность точной оценки органного кровотока на рутинной основе делает гемодинамическую оценку сложной в клинических условиях.

Косвенные показатели перфузии органов обычно включаются в клиническую оценку у постели больного, чтобы определять дальнейшее ведение конкретного пациента. В большинстве случаев к ним относятся время наполнения капилляров (симптом бледного пятна – СПБ), уровень молочной кислоты и темп диуреза. Время наполнения капилляров более 3 секунд обычно считается ненормальным. Следует отметить, что на СПБ могут влиять место проведения оценки, температура окружающей среды (более высокая температура приводит к сокращению СПБ) и лекарственные препараты. Что касается места оценки, то наиболее подходящими местами для оценки перфузии считаются грудина и лоб. Кроме того, сообщалось, что СПБ имеет 55%-ную чувствительность и 81%-ную специфичность при выявлении снижения кровотока в ВПВ у недоношенных новорожденных с гестацией менее 30 недель в течение раннего переходного периода [26]. Лактат-ацидоз развивается, когда перфузия тканей снижается до такой степени, что повышенная экстракция кислорода не может обеспечить дальнейшую потребность тканей в энергии и активизируется анаэробный метаболизм.

Это обычно происходит, когда компенсаторные механизмы исчерпаны и шок достигает своей декомпенсированной фазы. Более того, когда перфузия органов сильно нарушена и практически «отключается» в данном органе, молочная кислота накапливается локально и не проявляется до тех пор, пока кровообращение не улучшится и не произойдет феномен «вымывания молочной кислоты». Таким образом,

в случаях, когда кровообращение улучшилось, повышение уровня молочной кислоты может быть признаком реперфузии органа и восстановления гемодинамической стабильности. В отличие от молочнокислого ацидоза, развитие олигурии является ранней находкой при неонатальном шоке, поскольку она возникает в начале компенсированной фазы. В ранний переходный период после рождения концентрация гормонов стресса, таких как аргинин, вазопрессин, эпинефрин, норэпинефрин и ренин-ангиотензин сыворотки крови, повышена и в значительной степени объясняет уменьшение выделения мочи, наблюдаемое у здоровых доношенных и относительно здоровых недоношенных новорожденных в течение первых 24 часов постнатальной жизни. У недоношенных детей незрелые почечные канальцы не способны поглощать электролиты и воду, несмотря на снижение скорости гломерулярной фильтрации, что приводит к более высокой фракционной экскреции жидкости и, следовательно, к относительно большему выделению мочи. Следовательно, объем мочи может неточно отражать перфузию почек и может ложно успокаивать врача, пока пациент находится только в компенсированной фазе шока.

Функциональная эхокардиография все чаще используется для прикроватной оценки сердечной функции, такой как сократимость миокарда и сердечный выброс. Важно отметить, что из-за наличия фетальных каналов выходной объем правого и левого желудочков не просто равен легочному и системному кровотоку соответственно. Выброс правого желудочка представляет собой системный возврат крови плюс межпредсердный сброс крови через открытое овальное окно, в то время как выброс левого желудочка олицетворяет системный кровоток при наличии лево-правого протокового шунта. Действительно, недоношенный ребенок способен увеличить объем выброса левого желудочка намного выше 300 мл/кг/мин, чтобы компенсировать кровоток через гемодинамически значимый открытый артериальный проток в попытке поддержать системный и, что важно, мозговой кровоток [27]. Еще одной настороженностью является то, что даже у недоношенных детей с закрытым артериальным протоком корреляция между артериальным давлением и выбросом левого желудочка в течение первых 24 часов после рождения слабая [28]. При наличии фетальных шунтов в качестве более точной суррогатной меры системного кровотока по сравнению с одними только показателями желудочкового выброса используется кровоток в ВПВ – оценка крови, возвращающейся из верхней части тела и мозга [29]. Хотя сообщалось о значительной связи между низким током крови в ВПВ и аномальным исходом развития в возрасте 3 лет, не было обнаружено связи между лечением этих пациентов инотропом или вазопрессором-инотропом и долгосрочными последствиями [30].

Таким образом, терапевтическая цель поддержания артериального давления в пределах референсного диапазона чрезмерно упрощает динамику кровообращения у новорожденных и может ввести в заблуждение клинициста. Однако спор о том, следует ли лечить аномальное артериальное давление или кровообращение, не имеет смысла, поскольку именно понимание их взаимосвязи поможет клиницисту составить физиологически значимый план лечения.

Миокард недоношенных в переходном периоде

В нормальных условиях сразу после рождения левый желудочек значительно увеличивается за счет увеличения частоты сердечных сокращений, увеличения

конечного диастолического объема левого желудочка вследствие усиления легочного кровотока, повышения инотропии под действием циркулирующих катехоламинов и улучшения податливости стенок левого желудочка вследствие снижения систолической и диастолической нагрузки на правый желудочек [31]. У здорового новорожденного в первые 1–2 дня после рождения по мере сужения открытого артериального протока и уменьшения венозного возврата в левое предсердие высокая частота сердечных сокращений постепенно снижается, как и повышенная производительность левого желудочка. Левый желудочек принимает на себя роль доминантного желудочка с последующим увеличением размера и количества кардиомиоцитов в процессе развития. У недоношенных новорожденных, несмотря на сохранение закона Франка – Старлинга и более высокую сократимость, свойства незрелого миокарда делают эту популяцию более уязвимой к циркуляторной компрометации в ранний адаптационный период. К ним относятся меньшее количество сократительных клеток, более высокое содержание воды, большее отношение поверхности к объему, а также зависимость от кальциевых каналов L-типа, которые используют внеклеточный кальций, а не саркоплазматический ретикулум (внутриклеточные запасы кальция) в качестве источника второго субстрата, вызывающего сокращение кардиомиоцитов. Более ранние исследования показали, что в первые 24 часа после родов более трети недоношенных детей, родившихся в сроке менее 30 недель гестации, имеют сниженный ток крови в ВПВ. Однако к 48 часам постнатальной жизни ток ВПВ оставался низким только у 5% таких новорожденных [32]. Интересно, что в более поздних исследованиях сниженный ток в ВПВ отмечался у меньшей доли крайне недоношенных новорожденных. Хочется предположить, что причиной такого результата может быть улучшение акушерской и неонатальной кардиореспираторной помощи. В недавнем исследовании, посвященном изучению артериального давления у экстремально недоношенных детей (23–26 недель гестации) в течение первых 24 часов постнатальной жизни, было выявлено, что артериальное давление было самым низким в течение первых 5 часов, после чего наблюдалось его стабильное повышение со скоростью 0,2 мм рт. ст. в час [33]. По-видимому, в раннем переходном периоде при немедленном пережатии пуповины резкое увеличение ССС превышает возможности незрелого миокарда по поддержанию адекватной сократимости и производительности. Миокард адаптируется в течение первых 24–48 часов по мере нормализации кровотока в ВПВ, производительности правого желудочка и артериального давления. Появляются новые данные о том, что степень уязвимости в этот начальный период создает основу для цикла гипоперфузии-реперфузии и у части недоношенных детей для повреждения недоношенного, незрелого мозга [22, 34].

Ранние гемодинамические эффекты при незакрытии артериального протока

ОАП возникает в результате неспособности протока спонтанно закрываться в раннем постнатальном периоде, что приводит к постоянному шунтированию крови между системным и легочным кровообращением. Направление и величина шунтирования зависят от размера ОАП, разницы между системным и легочным давлением и сопротивлением в этих двух системах кровообращения. У новорожденных с экстремально низкой массой тела ОАП спонтанно закрывается без лечения в 50% случаев [35]. Клинические проблемы связаны с тем, что наши возможности предсказать

спонтанное закрытие ОАП у конкретного пациента весьма ограничены, а также с тем, что гемодинамические последствия ОАП становятся клинически очевидными обычно только через несколько дней после рождения. Это создает ложное представление о том, что в раннем транзиторном периоде ОАП не имеет гемодинамической значимости. Данные показывают, что большой диаметр протока ассоциируется со снижением тока крови в ВПВ в течение первых 5 часов постнатальной жизни, однако этот эффект уже не проявляется через 24–48 часов после родов [32]. Чтобы компенсировать снижение системного кровотока в результате шунтирования слева направо через ОАП, миокард недоношенного ребенка адаптируется с помощью увеличения сократимости и выброса левого желудочка (LVO). Однако, несмотря на значительное компенсаторное увеличение левого желудочка (ЛЖ), системная перфузия в нижней части тела остается сниженной [36]. Этот эффект проявлялся уже через 4 часа после родов и почти у половины новорожденных к 24-часовому возрасту. Аналогичные результаты были получены у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом [37]. У этих пациентов гемодинамически значимый ОАП, определяемый как диаметр протока $\geq 1,5$ мм при цветной доплерографии и соотношение левого предсердия к основанию аорты $\geq 1,4$, ассоциировался с увеличением LVO и снижением кровотока в брюшной аорте. Доплерографические измерения тока крови в бедренной, верхней брыжеечной и почечной артериях также показали снижение средней скорости тока и увеличение индекса сопротивления. Однако параметры кровотока в передней мозговой артерии, используемые в качестве сурrogата мозгового кровотока, оставались такими же, как и в контрольной группе без гемодинамически значимого ОАП (ГЗОАП). После медикаментозного закрытия ОАП появились различия в LVO и региональном органном кровотоке. Во многих случаях нелеченого ГЗОАП, когда легочное сосудистое сопротивление продолжает снижаться, способность повышенного LVO поддерживать адекватный системный кровоток ограничена. В свою очередь, признаки легочной гипертензии постепенно становятся все более очевидными и могут привести к развитию геморрагического отека легких [38]. В ряде исследований была отмечена связь между ОАП и различными неблагоприятными исходами у недоношенных новорожденных [38–40]. Однако ни одно из клинических исследований не продемонстрировало улучшения долгосрочных исходов после лечения ОАП [41]. В профилактических испытаниях исследователи использовали наиболее агрессивный подход к лечению всех недоношенных новорожденных, исходя из заранее определенного гестационного возраста или массы тела при рождении. Самое крупное рандомизированное клиническое исследование – Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterm Infants [36] – было направлено на использование внутривенного индометацина в качестве профилактического средства для лечения ГЗОАП у всех новорожденных с массой тела при рождении от 500 до 999 г в группе «лечение». Это исследование и последующий метаанализ профилактического лечения ОАП показали сходные результаты: уменьшилась общая частота ОАП и ВЧК III и IV степени, но не было выявлено существенных различий в частоте бронхолегочной дисплазии, общей смертности, смерти или тяжелых нарушений нервно-психического развития в возрасте 18 и 36 месяцев у детей с проведенной медикаментозной коррекцией ОАП [35, 42]. Однако остается ряд сомнений относительно обобщенности результатов исследования по профилактике ОАП индометацином у недоношенных детей [43].

В исследованиях, посвященных лечению пресимптоматического и симптоматического ОАП, были получены сходные результаты в отношении долгосрочных исходов. В рандомизированном клиническом исследовании, в котором оценивалась эффективность и безопасность ибупрофена по сравнению с плацебо [44], в одну из групп лечения были включены крайне недоношенные дети до 72 часов постнатальной жизни, у которых на ЭхоКГ были выявлены признаки протокового шунтирования, но отсутствовали клинические симптомы ОАП. Исследователи обнаружили, что доля новорожденных с симптоматическим ОАП, требующих дополнительного лечения, после получения ибупрофена была значительно ниже, чем после индометацина. Однако частота хирургического лигирования ОАП была одинаковой в группах ибупрофена и плацебо. Различий в смертности, частоте развития ретинопатии недоношенных, некротизирующего энтероколита, ВЧК и бронхолегочной дисплазии между двумя группами не было. В другом рандомизированном исследовании сравнивалось раннее (в возрасте 3 дней) и позднее (в возрасте 7 дней) лечение индометацином ОАП, выявленного при эхокардиографии. Авторы выявили общее улучшение показателей закрытия в ранней группе к 9-му постнатальному дню. Однако различий в частоте хирургического лигирования, смертности и других заболеваний (некротизирующий энтероколит, сепсис, прогрессирование ВЧК) не было, как не было отмечено и респираторного преимущества в группе раннего лечения [45]. Хотя авторы сообщили о более высокой частоте почечных осложнений в группе раннего лечения, менее половины новорожденных, включенных в группу позднего лечения, действительно подвергались воздействию индометацина. При раздельном анализе предикторов закрытия ОАП в качестве независимых предикторов незакрытия протока были выделены: позднее лечение, меньший гестационный возраст, больший диаметр ОАП, меньшая скорость шунта слева направо на 3-й постнатальный день и антенатальное воздействие индометацина в течение 48 часов до родов.

Таким образом, основной клинической проблемой, связанной с ОАП, является вопрос о необходимости лечения ОАП, и если его лечить, то когда и каким образом. Хотя имеющиеся в литературе данные остаются противоречивыми, по мнению экспертов, раннее лечение тех подгрупп недоношенных новорожденных, у которых с большей вероятностью могут развиваться осложнения ОАП, является оправданным и может привести к улучшению как краткосрочных, так и долгосрочных результатов. В пользу такого подхода свидетельствуют ограниченные наблюдения в исследовании DETECT [46]. Гемодинамические детерминанты ГЗОАП, такие как диаметр протока $>1,5$ мм, отношение левого предсердия к основанию аорты $>1,4$, картина протокового шунта и реверсия диастолического тока в нисходящей аорте, оцененные в первые 6–12 часов постнатальной жизни, потенциально могут выявить пациентов с высоким риском. Непрерывная оценка органного кровотока с помощью комплексных систем гемодинамического мониторинга, дополненная точечной доплерографической ультразвуковой оценкой системного, церебрального, почечного и мезентериального кровотока, может способствовать дальнейшему расширению диагностических возможностей, а также отслеживанию реакции на вмешательство у таких пациентов.

Цереброваскулярная ауторегуляция

Адекватный мозговой кровоток (МК) имеет решающее значение для оксигенации и снабжения мозга питательными элементами, а также для удаления CO_2 и отходов

метаболизма. В норме МК поддерживается на относительно постоянном уровне в диапазоне артериального давления путем изменения тонуса артерий и артериол с помощью сложных механизмов ауторегуляции [47]. Ауторегуляция церебрального кровотока у здоровых доношенных и здоровых недоношенных детей, по-видимому, не нарушена, однако диапазон ауторегуляторного плато узок, а верхнее и нижнее значения артериального давления являются предметом споров. В некоторых исследованиях показано, что у недоношенных детей, получающих интенсивную терапию, постоянный кровоток поддерживается на уровне среднего артериального давления (25–30 мм рт. ст. и выше) [48, 49]. Опять же, считается, что плато ауторегуляции у экстремально недоношенных детей гораздо уже, чем у доношенных, и ослаблено или отсутствует у больных и новорожденных с РДС [50, 51]. Также вероятно, что диапазон ауторегуляторного артериального давления меняется по мере изменения состояния пациента и что ауторегуляция МК не является «включением или выключением». Таким образом, в зависимости от степени незрелости пациента и основной патологии ауторегуляция может быть ослаблена или отсутствовать у данного пациента в тот или иной момент времени. Вероятно, пассивность давления играет определенную роль в развитии ВЧК и черепно-мозговой травмы у тяжелобольных недоношенных новорожденных с колебаниями артериального давления и МК [52]. При оказании помощи врачом часто устанавливаются целевые показатели по артериальному давлению в попытке поддержать адекватный МК и предотвратить ишемию/реперфузию. Однако без знания того, в какой точке цереброваскулярной ауторегуляторной кривой находится ребенок в реальном времени, цель по артериальному давлению становится «движущейся мишенью». Кроме того, ослабленная или отсутствующая ауторегуляция МК быстро не восстанавливается. Поэтому неправильное титрование препаратов, используемых для управления артериальным давлением, скорее всего, будет способствовать значительным колебаниям МК, поскольку артериальное давление быстро изменяется при неадекватном повышении и/или отмене используемых препаратов [53–55]. Слабый ток крови в ВПВ в первые 24 часа также ассоциируется с ВЧК (степень 2 и более) и развитием нежелательных отдаленных последствий в возрасте 3 лет; в то же время была обнаружена лишь ограниченная связь между средним артериальным давлением в первые 24 часа и отдаленными последствиями [56, 57]. Хотя кровоток в ВПВ является привлекательным гемодинамическим параметром, необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, снижает ли поддержание адекватного тока крови в ВПВ частоту и тяжесть внутрижелудочковых кровоизлияний [30, 58].

Другими модификаторами МК являются парциальное давление углекислого газа (pCO_2), pH и pO_2 . Углекислый газ является наиболее мощным регулятором МК. В отличие от бикарбоната, CO_2 легко проникает через гематоэнцефалический барьер и быстро уравнивается между артериальной кровью и спинномозговой жидкостью. Быстрая диффузия CO_2 изменяет pH СМЖ и периваскулярной ткани и воздействует на сосудистый эндотелий, вызывая церебральную вазодилатацию или вазоконстрикцию в условиях острой гиперкапнии (ацидоз) или гипокапнии (алкалоз) соответственно [59]. Колебания pCO_2 часто происходят в раннем постнатальном периоде, когда ребенок находится на аппарате искусственной вентиляции легких. В этом случае лечение респираторного дистресс-синдрома или других заболеваний может оказаться сложной задачей. Было установлено, что гиперкапния нарушает

церебральную ауторегуляцию у новорожденных с очень низкой массой тела, снижая врожденные защитные механизмы для поддержания относительно стабильного уровня МК [60]. Более того, экстремальные отклонения в значении раСО_2 в первые три постнатальных дня у недоношенных новорожденных были связаны с ВЧК и неблагоприятным исходом неврологического развития [61, 62]. Интересно отметить, что в проспективном исследовании скорость МК оценивалась с помощью доплеровского ультразвука во время анализа газов крови у недоношенных новорожденных с гестацией менее 30 недель в течение первых трех постнатальных суток, и было обнаружено, что раСО_2 практически не связано с показателями МК в первый постнатальный день [63]. Ожидаемая связь между скоростью МК и раСО_2 наблюдалась только на 3-й постнатальный день. Точка отсчета, при которой раСО_2 ассоциировалось с быстрым изменением скорости мозгового кровотока, составляла примерно 51–53 мм рт. ст. для всего набора данных [63]. Авторы объяснили свои результаты тем, что накапливаются данные о том, что сосудистая система переднего мозга недоношенного новорожденного не функционирует как «жизненно важный орган» сразу после родов [19]. Поскольку все эти пациенты, как считается, находятся в компенсированной фазе шока при рождении, у них максимально суженные церебральные сосуды перекрывают вазоактивные эффекты периваскулярных изменений рН [12].

Таким образом, в адаптационном периоде у недоношенных и больных новорожденных снижается системный и мозговой кровоток под влиянием целого ряда факторов. Действительно, миокард недоношенного ребенка испытывает резкое увеличение постнагрузки после отделения от плаценты и немедленного пережатия пуповины. Кроме того, вскоре после родов миокард вынужден генерировать значительно больший сердечный выброс в условиях наличия ОПСС. Другие факторы, такие как вентиляция с положительным давлением, нарушающая венозный возврат, вегетативная незрелость, относительная недостаточность функции надпочечников и перинатальная асфиксия, вероятно, также вносят свой вклад в трудности гемодинамической адаптации. Предполагается, что при улучшении системного кровотока в течение последующих 24–72 часов может произойти гипоксия-реперфузия и развиться ВЧК [34, 64, 65].

Другие факторы, влияющие на функцию миокарда в переходном периоде

Перинатальная асфиксия. Помимо незрелости миокарда, на развитие дисфункции миокарда у недоношенных и доношенных новорожденных влияют и другие факторы. Гипоксический инсульт при перинатальной асфиксии может оказывать негативное влияние на сердце новорожденного. Угнетается функция сердца, снижается ударный объем и сердечный выброс [54]. При тяжелой степени поражения может развиваться кардиогенный шок. Тяжесть сердечной дисфункции после перинатальной асфиксии коррелирует с повышением уровня сердечных ферментов в сыворотке крови (АСТ, КФК-МВ, тропонин-И) [55]. Следует отметить, что, хотя ацидоз отрицательно влияет на функцию миокарда у взрослых людей и животных, миокард недоношенных детей способен переносить ацидоз до рН 7,02 без изменений сократительной способности миокарда в течение первых двух постнатальных недель [66]. Это наблюдение ставит под сомнение общепринятый подход к агрессивной терапии ацидоза для предотвращения депрессии миокарда у недоношенных детей. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, улучшает ли коррекция ацидоза

с помощью ощелачивающих препаратов функцию миокарда у данной группы пациентов.

Неонатальный сепсис и синдром воспалительного ответа плода. Неонатальный сепсис влияет на вазомоторный тонус новорожденного, что при тяжелом течении и некомпенсированном увеличении сердечного выброса приводит к системной гипоперфузии и шоку. Гистологический хориоамнионит – частая находка при преждевременных родах, особенно при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) [67]. Синдром воспалительной реакции плода (СВРП) – внутриутробное состояние, характеризующееся повышением уровня провоспалительных цитокинов у плода и связанное с неблагоприятными неонатальными прогнозами [68]. Данные о влиянии хориоамнионита или СВРП на функцию миокарда плода в литературе немногочисленны. В одном ретроспективном исследовании с использованием не прямых доплерэхокардиографических маркеров функции и скорости кровотока было выявлено изменение диастолической функции коронарных сосудов у плодов с ПРПО, выраженное в увеличении комплайенса левого желудочка по сравнению с плодами без ПРПО [69]. Этот эффект был более выражен, если анализ амниотической жидкости был положительным на наличие микроорганизмов. В другом ретроспективном исследовании у недоношенных детей со сроком беременности менее 25 недель с гистопатологическим подтверждением воспаления плаценты или пуповины частота сердечных сокращений была выше в первые 24 часа постнатальной жизни, они получали больше кардиологической поддержки и болюсной терапии, но имели схожую фракцию выброса по сравнению с недоношенными без воспалительных изменений [70]. Для выяснения влияния хориоамнионита или СВРП на гемодинамические изменения в адаптационном периоде у недоношенных детей необходимы дополнительные исследования.

Недоношенные дети с сепсисом после начальной объемной поддержки имеют относительно высокий «левый» и «правый» сердечные выбросы и низкий кровоток в ВПВ, как и взрослые пациенты. Проспективное исследование 30 детей с шоком, поступивших в педиатрическое отделение интенсивной терапии, показало, что дети с внутрибольничным катетер-ассоциированным сепсисом имели высокий сердечный индекс и низкий показатель ВПВ. Такая картина не наблюдалась при внутрибольничном сепсисе, при котором преобладал нормальный или низкий сердечный индекс [71]. Среднее значение RVO, LVO и кровотока ВПВ у стабильных недоношенных детей в возрасте до 32 недель гестации при минимальной респираторной поддержке и отсутствии сердечно-сосудистой поддержки после адаптационного периода оценивается в 430 (100), 300 (75) и 90 (30) мл/кг/мин соответственно [72]. Снижение RVO или LVO более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем ассоциируется с высокой летальностью. Невозможность улучшения сердечной деятельности характерна и для взрослых пациентов с септическим шоком, которые не выжили [73, 74]. У детей с менингококковой инфекцией дисфункция миокарда, определяемая по фракции выброса левого желудочка, также ассоциируется с повышенной летальностью [75–77]. На нее влияют преднагрузка, постнагрузка, форма и движение желудочка. У недоношенных детей форма левого желудочка изменена, а движение стенок аномально, что сохраняется в течение первых недель жизни и снижает точность измерения фракции выброса у недоношенных детей [78]. Сердечный выброс включает преднагрузку, сократимость и постнагрузку и является хорошим

маркером сердечной дисфункции у недоношенных детей [79]. Компенсаторные механизмы поддержания стабильного кровотока к мозгу могут объяснить относительно нормальный поток в ВПВ. В сочетании с относительно высоким уровнем LVO это может означать и увеличение венозного возврата из нижней полой вены. Это также может быть эффектом лечения. Функциональная эхокардиография на сегодняшний день является единственным диагностическим инструментом, позволяющим получить дополнительную информацию о состоянии гемодинамики у новорожденных [80]. Существует широкая индивидуализированная вариабельность гемодинамических изменений, которую невозможно оценить только по клиническому сценарию. Данные подтверждают необходимость мониторинга гемодинамики у пациентов с септическим шоком, особенно если артериальная гипотензия не реагирует на вводимый объем жидкости и дофамин. Функциональная эхокардиография позволяет клиницисту подобрать лечение в соответствии с состоянием гемодинамики. Эмпирически правильная терапия для одной ситуации будет неправильной для другой. При снижении кровотока может оказаться полезным уменьшение вазопрессорной терапии и добавление средств, снижающих постнагрузку. Возможна и обратная ситуация.

Задержка внутриутробного роста плода (ЗВУР). Ограничение роста плода ассоциируется с ремоделированием и дисфункцией миокарда. Ремоделирование функции сердца может быть адаптивной попыткой в условиях возрастающего плацентарного сопротивления и гипоксии доставить больше оксигенированной крови к мозгу и сердцу. Действительно, эхокардиографические исследования плода при ЗВУР показывают снижение податливости желудочков, что свидетельствует о «жесткости» левого желудочка и, как следствие, диастолической дисфункции [81]. Постнатально у новорожденных со ЗВУР наблюдается относительно гипертрофированная желудочковая перегородка и дилатация левого желудочка. Концентрация натрийуретического гормона в сыворотке крови также повышена в первые дни у новорожденных со ЗВУР [82]. Если у новорожденных соответствующего гестационного возраста в первые 5 дней постнатальной жизни увеличивается сердечный выброс и ударный объем левого желудочка, снижается индекс выброса левого желудочка и частота сердечных сокращений, то у новорожденных со ЗВУР подобная картина постнатальной адаптации не наблюдается. Напротив, ударный объем остается неизменным, а сердечный выброс поддерживается преимущественно за счет более высокой общей частоты сердечных сокращений по сравнению с контрольной группой новорожденных соответствующего гестационного возраста [83]. Таким образом, недоношенные дети со ЗВУР рождаются со сниженным миокардиальным резервом и демонстрируют аномальную постнатальную гемодинамическую адаптацию.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя изменения сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей в переходном периоде динамичны и сложны, поскольку в них взаимосвязаны сердечный выброс, системный кровоток, артериальное давление, мозговой кровоток, недоношенные дети рождаются с ограниченными возможностями адаптации к гемодинамическим вызовам в раннем неонатальном периоде. Все большее количество данных свидетельствует о том, что нарушение системного кровотока связано с развитием ряда краткосрочных и долгосрочных осложнений, таких как ВЧК и ДЦП. Стало

также очевидным, что только определенные подгруппы пациентов имеют значительно более высокий риск развития осложнений. Именно эти подгруппы в наибольшей степени выиграют от целенаправленных профилактических и/или терапевтических вмешательств. Таким образом, раннее распознавание осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и соответствующая поддержка кровообращения в переходном периоде имеют решающее значение. Непрерывная оценка системной и региональной перфузии органов в режиме реального времени, а также непрерывная оценка изменений функции мозга – это следующий логический шаг, который позволит клиницисту разработать и впоследствии скорректировать индивидуализированный план ведения, патофизиологически обоснованный и наиболее эффективный для конкретного пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Soothill P.W., Nicolaides K.H., Rodeck C.H., Gamsu H. Blood gases and acidbase status of the human secondtrimester fetus. *Obstet Gynecol.* 1986;68:173.
2. Sutton M.S., Theard M.A., Bhatia S.J., Plappert T., Saltzman D.H., Doubilet P. Changes in placental blood flow in the normal human fetus with gestational age. *Pediatr Res.* 1990;28:383.
3. Usher R., Shephard M., Lind J. The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. *Acta Paediatr.* 1963;52:497–512.
4. Farrar D., Airey R., Law G.R., Tuffnell D., Cattle B., Duley L. Measuring placental transfusion for term births: weighing babies with cord intact. *BJOG.* 2011;118:70.
5. Aladangady N., McHugh S., Aitchison T.C., Wardrop C.A., Holland B.M. Infants blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery. *Pediatrics.* 2006;117:93–98.
6. Rasanen J., Wood D.C., Weiner S., Ludomirski A., Huhta J.C. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation.* 1996;94:1068.
7. Rudolph A.M., Heymann M.A. The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res.* 1967;21:163.
8. Mielke G., Benda N. Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation.* 2001;103:1662.
9. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10:493–503.
10. Auer M., Brezinka C., Eller P., Luze K., Schweigmann U., Schwärzler P. Prenatal diagnosis of intrauterine premature closure of the ductus arteriosus following maternal diclofenac application. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:513.
11. Hooper S.B., Te Pas A.B., Lang J., van Vonderen J.J., Roehr C.C., Kluckow M., et al. Cardiovascular transition at birth: a physiological sequence. *Pediatr Res.* 2015;77:608–614.
12. Noori S., Seri I. Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20:7.
13. Saugstad O.D. Oxygen saturations immediately after birth. *J Pediatr.* 2006;148:70.
14. Walther F.J., Benders M.J., Leighton J.O. Early changes in the neonatal circulatory transition. *J Pediatr.* 1993;123:32.
15. Raju T.N. Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25:180–187.
16. Katheria A.C., Leone T.A., Woelkers D., Garey D.M., Rich W., Finer N.N. The effects of umbilical cord milking on hemodynamics and neonatal outcomes in premature neonates. *J Pediatr.* 2014;164:50.
17. Patel S., Clark E.A., Rodriguez C.E., Metz T.D., Abbaszadeh M., Yoder B.A. Effect of umbilical cord milking on morbidity and survival in extremely low gestational age neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211:519.
18. Backes C.H., Rivera B.K., Haque U., Bridge J.A., Smith C.V., Hutchon D.J., et al. Placental transfusion strategies in very preterm neonates: a systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol.* 2014;124:47–56.
19. Sommers R., Stonestreet B.S., Oh W., Laptok A., Yanowitz T.D., Raker C., et al. Hemodynamic effects of delayed cord clamping in premature infants. *Pediatrics.* 2012;129:667–72.
20. Takami T., Suganami Y., Sunohara D., Kondo A., Mizukaki N., Fujioka T., et al. Umbilical cord milking stabilizes cerebral oxygenation and perfusion in infants born before 29 weeks of gestation. *J Pediatr.* 2012;161:742–7.
21. Yao A.C., John Lind. Placental transfusion. *American Journal of Diseases of Children.* 1974;127.1:128–141.
22. Fanaroff A.A., Fanaroff J.M. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Semin Perinatol.* 2006;30:151.
23. Batton B., Li L., Newman N.S., Das A., Watterberg K.L., Yoder B.A., et al. Use of antihypotensive therapies in extremely preterm infants. *Pediatrics.* 2013;131:73.
24. Pellicer A., Bravo M.C., Madero R., Salas S., Quero J., Cabañas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics.* 2009;123:76.
25. Wu T.W., Noori S., Seri I. Neonatal hypotension. In: Polin RA, Yoder MC, editors. *Workbook in practical neonatology.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2014:230–43.
26. Osborn D.A., Evans N., Kluckow M. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and centrelperipheral temperature difference. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:168–73.
27. Shimada S., Kasai T., Konishi M., Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr.* 1994;125:270–277.
28. Kluckow M., Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1996;129:506.

29. Kluckow M., Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82:182.
30. Osborn D.A., Evans N., Kluckow M., Bowen J.R., Rieger I. Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. *Pediatrics.* 2007;120:372–80.
31. Anderson P.A. The heart and development. *Semin Perinatol.* 1996;20:482–509.
32. Kluckow M., Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82:188–94.
33. Batton B., Li L., Newman N.S., Das A., Watterberg K.L., Yoder B.A., et al. Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. *J Perinatol* 2014;34:301–5.
34. Noori S., McCoy M., Anderson M.P., Ramji F., Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri-/ intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2014;164:264–70.
35. Schmidt B., Davis P., Moddemann D., Ohlsson A., Roberts R.S., Saigal S., et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001;344:1966–72.
36. Groves A.M., Kuschel C.A., Knight D.B., Skinner J.R. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? *Pediatr Res.* 2008;63:89–94.
37. Shimada S., Kasai T., Hoshi A., Murata A., Chida S. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int.* 2003;45:255–62.
38. Kluckow M., Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr.* 2000;137:68–72.
39. Clyman R.J., Couto J., Murphy G.M. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol.* 2012;36:123–9.
40. Noori S., McCoy M., Friedlich P., Bright B., Gottipati V., Seri I., et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics.* 2009;123:138–44.
41. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: a continuing conundrum for the neonatologist? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20:272–7.
42. Fowlie P.W., Davis P.G., McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD000174.
43. Clyman R.J., Saha S., Jobe A., Oh W. Indomethacin prophylaxis for preterm infants: the impact of 2 multicentered randomized controlled trials on clinical practice. *J Pediatr* 2007;150:46–50.
44. Aranda J.V., Clyman R., Cox B., Van Overmeire B., Wozniak P., Sosencio I., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol.* 2009;26:235–45.
45. Van Overmeire B., Van de Broek H., Van Laer P., Weyler J., Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 2001;138:205–11.
46. Kluckow M., Jeffery M., Gill A., Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99:99–104.
47. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Dev.* 2005;81:423–8.
48. Pryds O., Andersen G.E., Friis-Hansen B. Cerebral blood flow reactivity in spontaneously breathing, preterm infants shortly after birth. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79:391–6.
49. Munro M.J., Walker A.M., Barfield C.P. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics.* 2004;114:1591–6.
50. Soul J.S., Hammer P.E., Tsuji M., Saul J.P., Bassan H., Limperopoulos C., et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res.* 2007;61:467–73.
51. Tsuji M., Saul J.P., du Plessis A., Eichenwald E., Sobh J., Crocker R., et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics.* 2000;106:625–32.
52. Miall-Allen V.M., de Vries L.S., Dubowitz L.M., Whitelaw A.G. Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in the preterm infant of less than 31 weeks' gestation. *Pediatrics.* 1989;83:657–61.
53. Noori S., Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. *Clin Perinatol.* 2012;39:221–38.
54. Cavalli C., Dorizzi R.M., Lanzoni L., Caputo M., Biban P. How much and for how long does the neonatal myocardium suffer from mild perinatal asphyxia? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17:85–86.
55. Trevisanuto D., Picco G., Golin R., Doglioni N., Altinier S., Zaninotto M., et al. Cardiac troponin I in asphyxiated neonates. *Biol Neonate.* 2006;89:190–3.
56. Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev.* 2005;81:429–37.
57. Alderliesten T., Lemmers P.M., van Haastert I.C., de Vries L.S., Bonestroo H.J., Baerts W., et al. Hypotension in preterm neonates: low blood pressure alone does not affect neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2014;164:986–91.
58. Paradisis M., Evans N., Kluckow M., Osborn D. Randomized trial of milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in very preterm infants. *J Pediatr.* 2009;154:189–95.
59. Wolf M.E. Functional TCD: regulation of cerebral hemodynamics- cerebral autoregulation, vasomotor reactivity, and neurovascular coupling. *Front Neurol Neurosci.* 2015;36:40–56.
60. Kaiser J.R., Gauss C.H., Williams D.K. The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2005;58:931–5.
61. Kaiser J.R., Gauss C.H., Pont M.M., Williams D.K. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006;26:279–85.
62. McKee L.A., Fabres J., Howard G., Peralta-Carcelen M., Carlo W.A., Ambalavanan N. PaCO₂ and neurodevelopment in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2009;155:217–21.
63. Noori S., Anderson M., Soleymani S., Seri I. Effect of carbon dioxide on cerebral blood flow velocity in preterm infants during postnatal transition. *Acta Paediatr.* 2014;103:334–9.
64. Greisen G. Autoregulation of vital and nonvital organ blood flow in the preterm and term neonate. In: Kleinman C., Seri I., editors. *Neonatology questions and controversies: hemodynamics and cardiology.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012:29–47.
65. Noori S., Stavroudis T.A., Seri I. Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after premature birth. *Clin Perinatol.* 2009;36:723–36.

66. Noori S, Wu T.W., Seri I. pH effects on cardiac function and systemic vascular resistance in preterm infants. *J Pediatr*. 2013;162:951.
67. Mueller-Heubach E., Rubinstein D.N., Schwarz S.S. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol*. 1990;75:622–6.
68. Hofer N., Kothari R., Morris N., Müller W., Resch B. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:542.
69. Romero R., Espinoza J., Gonçalves L.F., Gomez R., Medina L., Silva M., et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16:146–57.
70. Furukawa S., Sameshima H., Ikenoue T. Circulatory disturbances during the first postnatal 24 hours in extremely premature infants 25 weeks or less of gestation with histological fetal inflammation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34:27–33.
71. Brierley J., Peters M.J. Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics*. 2008;122:752–9.
72. Sloot S.C. Normal values of central blood flow in preterm infants after the transitional period. *Arch Dis Child*. 2008;93:40.
73. Metrangolo L., Fiorillo M., Friedman G., Silance P.G., Kahn R.J., Novelli G.P. Early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med*. 1995;23:1971–5.
74. Etchecopar-Chevreuil C., François B., Clavel M., Pichon N., Gastinne H., Vignon P. Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. *Intensive Care Med*. 2008;34:250–6.
75. Boucek M.M., Boerth R.C., Artman M., Graham T.P. Jr., Boucek R.J. Jr. Myocardial dysfunction in children with acute meningococcemia. *J Pediatr*. 1984;105:538–42.
76. Hagmolen W., Wiegman A., van den Hoek G.J., Vreede W.B., Derkx H.H. Life-threatening heart failure in meningococcal septic shock in children: noninvasive measurement of cardiac parameters is of important prognostic value. *Eur J Pediatr*. 2000;159:277–82.
77. Makwana N., Baines P.B. Myocardial dysfunction in meningococcal septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:418–23.
78. Lee L.A., Kimball T.R., Daniels S.R., Khoury P., Meyer R.A. Left ventricular mechanics in the preterm infant and their effect on the measurement of cardiac performance. *J Pediatr*. 1992;120:114–9.
79. Evans N. Assessment and support of the preterm circulation. *Early Hum Dev*. 2006;82:803–10.
80. Kluckow M., Seri I., Evans N. Functional echocardiography: an emerging clinical tool for the neonatologist. *J Pediatr*. 2007;150:125–33.
81. Crispi F., Hernandez-Andrade E., Pelsers M.M., Plasencia W., Benavides-Serralde J.A., Eixarch E., et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:254.
82. Leipa J.A., Boldt T., Turpeinen U., Vuolteenaho O., Fellman V. Cardiac hypertrophy and altered hemodynamic adaptation in growth-restricted preterm infants. *Pediatr Res*. 2003;53:989–93.
83. Fouzas S., Karatza A.A., Davlourous P.A., Chrysis D., Alexopoulos D., Mantagos S., et al. Neonatal cardiac dysfunction in intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*. 2014;75:651–7.