

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Aušrinė  
PLIAUCKIENĖ

Naujagimio kraujotakos stebėseną  
neinvaziniu hemodinamikos  
monitoriumi ir jos pokyčiai sisteminės  
infekcijos metu

**DAKTARO DISERTACIJA**

Medicinos ir sveikatos mokslai,  
Medicina (M 001)

---

VILNIUS 2021

Disertacija rengta 2016 – 2020 metais Vilniaus universitete.  
Mokslinius tyrimus rėmė Lietuvos mokslo taryba.

**Mokslinis vadovas:**

**Prof. habil. dr. Vytautas Usonis** (Vilniaus Universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkė – **prof. dr. Janina Tutkuvienė** (Vilniaus Universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

(Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Prof. dr. Pranas Šerpytis

(Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Prof. dr. Rasa Tamelienė

(Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Dr. Tomas Zaremba

(Aalborg universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2021 m. mėn. rugsėjo 13 d. 14 val. Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose, Didžiojoje auditorijoje (A101), Santariškių g. 7, Vilnius.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu:

<https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.198>

<https://orcid.org/0000-0001-6112-6369>

VILNIUS UNIVERSITY

Aušrinė

PLIAUCKIENĖ

Non invasive monitoring of  
haemodynamics and its changes during  
systemic infection in neonatal patients

**DOCTORAL DISSERTATION**

Medicine and health sciences,  
Medicine (M 001)

---

VILNIUS 2021

This dissertation was written between 2016 and 2020 at Vilnius University. The research was supported by The Research Council of Lithuania.

**Academic supervisor:**

**Prof. Habil. dr. Vytautas Usonis** (Vilnius University, Medicine and health sciences, Medicine – M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – **Prof. dr. Janina Tutkuvienė** (Vilnius University, Medicine and health sciences, Medicine – M 001).

Members:

**Prof. dr. Augustina Jankauskienė** (Vilnius University, Medicine and health sciences, Medicine – M 001).

**Prof. dr. Pranas Šerpytis** (Vilnius University, Medicine and health sciences, Medicine – M 001).

**Prof. dr. Rasa Tamelienė** (Lithuanian University of Health Sciences, Medicine and health sciences, Medicine – M 001).

**Dr. Tomas Zaremba** (Aalborg University, Medicine and health sciences, Medicine – M 001).

The dissertation will be defended at the open session of the Dissertation Defence Panel at 12:00 on the th of , 2021 in the Auditorium Magnum of Children's Hospital, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos.

Address: Santariškių str. 7, LT-08406, Vilnius, Lithuania

The text of this dissertation can be accessed at the Vilnius University Library, as well as on the website of Vilnius University:

<https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

## TURINYS

SANTRUMPOS .....	8
1. ĮVADAS.....	9
1.1. Problematika ir mokslinis darbo naujumas .....	9
1.2. Tyrimo tikslas .....	10
1.3. Tyrimo uždaviniai .....	10
1.4. Ginamieji teiginiai .....	11
2. LITERATŪROS APŽVALGA .....	12
2.1. Naujagimio kraujotaka.....	12
2.2. Širdies veiklos ir sisteminės kraujotakos vertinimo būdai .....	13
2.2.1. Invaziniai kraujotakos stebėjimo ir vertinimo metodai .....	14
2.2.1.1. Plaučių arterijos kateterizavimas .....	14
2.2.1.2. Invazinis arterinio kraujospūdžio matavimas .....	15
2.2.1.3. Arterinio pulso bangos analizė .....	16
2.2.2. Neinvaziniai kraujotakos vertinimo metodai.....	17
2.2.2.1. Funkcinė echokardiografija .....	17
2.2.2.2. Bioimpedanso kardiografija .....	19
2.3. Audinių ir organų kraujotakos vertinimas .....	22
2.3.1. Artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopija.....	23
2.3.2. Perfuzijos indeksas .....	24
2.3.3. Elektroencefalograma.....	26
2.4. Multimodalinis naujagimio kraujotakos vertinimas .....	27
2.5. Neinvazinis ultragarsinis hemodinamikos monitorius .....	30
2.6. Doplerometrija kraujotakai stebėti ir vertinti.....	32
2.7. Funkcinės širdies echoskopijos ir USCOM metodų palyginimas .	38
2.8. Naujagimio sisteminio uždegiminio atsako sindromas ir sepsis...	41
2.9. Naujagimių sepsio klinikiniai požymiai .....	42
2.10. Laboratoriniai sepsio žymenys .....	43

2.10.1. Bendri klinikiniai kraujo tyrimai .....	44
2.10.2. Ūmios fazės baltymai .....	45
2.10.3. Citokinai ir chemokinai .....	47
2.10.4. Molekuliniai tyrimai .....	48
2.11. Kraujotakos sutrikimai ir jų diagnostika sisteminės infekcijos metu .....	48
Apibendrinimas .....	52
3. TIRIAMIEJI IR METODAI.....	53
3.1. Etikos aspektai .....	53
3.2. Tiriamųjų imties apskaičiavimas .....	53
3.3. Tiriamųjų atranka.....	54
3.3.1. Įtraukimo kriterijai .....	54
3.3.2. Neįtraukimo kriterijai .....	55
3.4. Tyrimo metodologija .....	56
3.5. Statistinė duomenų analizė .....	59
4. REZULTATAI.....	60
4.1. Tirtų grupių charakteristika.....	60
4.2. Funkcinės echokardiografijos ir kraujotakos vertinimo neinvaziniu ultragarsiniu monitoriumi palyginimas .....	65
4.3. Neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi išmatuotų kraujotakos rodiklių referentiniai dydžiai .....	70
4.4. Kraujotakos ypatumai sisteminės infekcijos metu.....	74
5. DISKUSIJA IR REZULTATŲ APTARIMAS .....	79
5.1. Funkcinės širdies echoskopijos ir neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi gautų rezultatų palyginimas .....	80
5.1.1. Aortos vožtuvo skersmens palyginimas .....	80
5.1.2. Laiko ir greičio integralo palyginimas .....	81
5.1.3. Sistolinio ir širdies minutinio tūrio palyginimas .....	81
5.2. Naujagimiams būdingos kraujotakos rodiklių vertės .....	82

5.3. Kraujotakos rodiklių pokyčiai sisteminės infekcijos metu .....	84
6. IŠVADOS.....	87
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	88
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	89
PRIEDAI .....	107
PADĖKA.....	109
DISERTACIJOS AUTORĖS PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI.....	110

## SANTRUMPOS

aEEG	integruotos amplitudės elektroencefalograma
AIRS	artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopija
AoSP	aortos vožtuvo skerspjūvio plotas
CRB	C reaktyvusis baltymas
DSN	didesnio nei 3000 g svorio naujagimis
EEG	elektroencefalograma
fECHO	funkcinė širdies echoskopija
HSN	hemodinamiškai stabilūs naujagimiai
ICC	tarpklasinės koreliacijos koeficientas
IKM	kompleksinės grandinės biovaržos (impedanso) kardiometrija
LGI	laiko ir greičio integralas
MSN	mažesnio nei 3000 g svorio naujagimis
PCT	prokalcitoninas
PGR	polimerazės grandininė reakcija
RKM	reaktyviosios biovaržos kardiometrija
SKR	sisteminis kraujagyslių rezistentiškumas
SN	standartinis nuokrypis
SSN	patvirtintu arba įtariamu sepsiu sergantys naujagimiai
ST	sistolinis tūris
ŠI	širdies indeksas
ŠMT	širdies minutinis tūris
ŠSD	širdies susitraukimų dažnis
USCOM	neinvazinis hemodinamikos monitorius
VAS	vidutinis arterinis kraujospūdis



# 1. ĮVADAS

## 1.1. Problematika ir mokslinis darbo naujumas

Naujagimystės laikotarpiu širdies ir kraujagyslių sistemos fiziologija tebesivysto, o širdies funkcija, ypač neišnešiotu naujagimio, gerokai skiriasi nuo vyresnių žmonių [1]. Nenuostabu, kad kraujotakos stebėjimas, įvertinimas ir jos sutrikimų gydymas tebėra vienas iš didžiausių iššūkių neonatologijoje. Širdies veiklos ir kraujotakos sutrikimai dažnai apsunkina naujagimio pagrindinę ligą, o kartais nulemia ir ligos baigtį. Tinkamas kraujotakos įvertinimas padeda suvokti centrinės ir periferinės kraujotakos pokyčius, parinkti laiką ir tinkamiausią gydymą konkrečioje klinikinėje situacijoje. Tam tikslui ilgą laiką aukso standartu klinikinėje praktikoje laikytas plaučių arterijos kateterizavimas. Tačiau šis invazinis metodas netinkamas naujagimių kraujotakai stebėti, nes gali sukelti įvairių komplikacijų ir būti pavojingas paciento sveikatai [2-4].

Naujos neinvazinės technologijos leidžia objektyviai ir be žalos pacientui įvertinti kraujotakos ypatybes ir nustatyti jos sutrikimus. Širdies echoskopija yra sunkiai sergančių pacientų širdies veiklai ir kraujotakai vertinti plačiausiai naudojamas instrumentinis tyrimas. Todėl sutarta širdies veiklos vertinimo klinikinio standartu laikyti klasikinę širdies echoskopiją [5]. Neonatologijoje sparčiai plinta neonatologo atliekama funkcinė širdies echoskopija (fECHO) prie paciento lovos. Jos metu naujagimio širdies veikla ir kraujotaka gali būti vertinama tiek dažnai, kiek reikia atsižvelgiant į klinikinę situaciją, tačiau tikslų ištyrimą atlikti gali tik echoskopuotojo patirties turintis gydytojas [6, 7]. Tradicinės širdies echoskopijos alternatyva galėtų būti neinvazinis širdies veiklos ir kraujotakos ultragarsinis, doplerio principu veikiantis monitorius USCOM (angl. *UltraSonic Cardiac Output Monitor*) (išsamiau 2.5 skyriuje). Jis itin naudingas esant ūminiams širdies ir kraujotakos sutrikimams, kai reikia greitai nustatyti svarbiausias tų sutrikimų priežastis ir parinkti tinkamiausią gydymą: numatyti lašinamų skysčių kiekį, nuspręsti, kokius širdies darbą ir kraujagysles veikiančius medikamentus ir jų dozes parinkti. Tai yra prietaisas, kuriuo galima vertinti visus pagrindinius širdies ir kraujagyslių sistemos rodiklius vienu metu. Tyrimas trunka vos kelias minutes, jo rezultatus nesudėtinga interpretuoti, be to, nereikia ypatingų įgūdžių. Jis palyginti neseniai sukurtas, plačiai naudojamas suaugusiųjų ir vaikų intensyviojoje terapijoje, tačiau tik skinasi kelių neonatologijoje. Iki šiol yra mažai nedidelės imties publikuotų klinikinių tyrimų su hemodinamiškai stabiliais naujagimiais, nepakanka sukauptų

duomenų objektyviai įvertinti tiek neišnešiotų, tiek išnešiotų naujagimių dinامينius kraujotakos pokyčius, atsižvelgiant į jų gestacinį amžių ir juolab jiems sergant sepsiu. Tad mūsų darbo siekis ir yra nustatyti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Neonatologijos centre gydomų ir slaugomų hemodinamiškai stabilių naujagimių kraujotakos ypatybes, o sergančiųjų sepsiu – kraujotakos pokyčius tiek ligos pradžioje, tiek ir eigoje. Vertinant naudos ir rizikos santykį akivaizdu, kad šis tyrimo metodas nesukelia rizikos bendrai naujagimio būklei, o tyrimo nauda yra neabejotina.

## 1.2. Tyrimo tikslas

Duomenų apie naujagimių kraujotaką stoka paskatino atlikti didesnės apimties klinikinį tyrimą ir įvertinti hemodinamiškai stabilių naujagimių kraujotakos ypatumus, bandant atsakyti į klausimą, ar neinvazinė ultragarsinė kraujotakos stebėseną USCOM monitoriumi gali būti alternatyvus funkcinės širdies echoskopijos metodas, siekiant įvertinti naujagimio širdies darbą ir kraujotaką. Be to, USCOM gamintojas pateikia tik rekomenduojamas vaikų ir apskaičiuotas tikėtinas naujagimių kraujotakos rodiklių normas, siūlydamas atlikti savo regiono populiacijos ištyrimą. O klinikinėje praktikoje stebint sisteminę infekcinę ligą sergančių pacientų ne tik bendros būklės, bet ir kraujotakos pokyčius, kilo mintis patyrinėti, kaip anksti organizmo kraujotaka ima reaguoti į infekciją ir kaip ji keičiasi ligos eigoje.

Taigi, šio biomedicininio tyrimo tikslas yra įvertinti hemodinamiškai stabilių ir sisteminę infekcinę ligą sergančių naujagimių centrinės ir regioninės kraujotakos ypatybes, pasitelkus neinvazinį ultragarsinį hemodinamikos monitorių.

## 1.3. Tyrimo uždaviniai

1. Palyginti funkcinės širdies echoskopijos ir neinvazinio hemodinamikos monitoriaus pateikiamus duomenis, vertinant naujagimio kraujotaką.
2. Nustatyti įvairaus postmenstruacinio amžiaus hemodinamiškai stabilių naujagimių, gydytų Neonatologijos centre, sisteminės kraujotakos rodiklių referentinius dydžius, išmatuotus neinvaziniu hemodinamikos monitoriumi USCOM.
3. Įvertinti sergančių sisteminę infekcija naujagimių centrinės ir regioninės kraujotakos svarbiausių rodiklių pokyčius.

#### 1.4. Ginamieji teiginiai

- Funkcinė širdies echoskopija ir neinvazinė ultragarsinė kraujotakos stebėseną USCOM monitoriumi yra vienodai tikslios.
- Hemodinamiškai stabiliems naujagimiams neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi nustatytais referentiniais dydžiais galima pasinaudoti vertinant sergančių naujagimių širdies veiklos ir kraujotakos pokyčius.
- Neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi galima tiksliai nustatyti naujagimių, sergančių sisteminė infekcija, ligos metu atsirandančius kraujotakos pokyčius.

## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

### 2.1. Naujagimio kraujotaka

*Mosby's* medicinos terminų žodyne hemodinamika (*hemo* – kraujas + gr. k. ž. *dynamis* – jėga) apibūdinama kaip fizikinių kraujotakos procesų – širdies ir periferinių kraujagyslių funkcijų – įvertinimas [8]. Kitaip tariant, hemodinamika – tai konkrečius žmogaus organus ir visą organizmą krauju aprūpinančių struktūrų ir mechanizmų visuma. Ką mes šiandien žinome apie naujagimio kraujotaką, kuri neabejotinai skiriasi nuo kūdikių ir vaikų? Kokios mūsų galimybės ją įvertinti prie ligonio lovos?

Jau daug metų bandoma rasti tokių neišnešiotų ar sergančio naujagimio širdies ir kraujotakos stebėsenos metodų, kurie leistų ne tik atskirti normą nuo patologijos, bet ir padėtų parinkti tinkamiausią gydymo būdą. Vertinant naujagimių kraujotaką, būtina ne tik atsižvelgti į įprastinius naujagimio nuolatinio stebėjimo rodmenis (elektrokardiogramą, neinvazyviai išmatuotą arterinį kraujospūdį, deguonies saturaciją), klinikinius požymius (odos spalvą, širdies susitraukimų dažnį, kapiliarų prisipildymo laiką, centrinės ir periferinės temperatūrų skirtumą, diurezę), laboratorinių tyrimų duomenis (kraujo laktatų kiekį, bazių deficitą), bet ir pasitelkti šiuolaikinius, neinvazinius ir informatyvius centrinės bei regioninės kraujotakos stebėjimo būdus. Tradiciniai paciento monitoriuje registruojami gyvybiniai rodikliai menkai atspindi naujagimio kraujotakos būseną. Dažnai arterinio kraujospūdis matavimas iki šiol išlieka pagrindiniu kraujotakos vertinimo kriterijumi, nors mažai ką pasako apie jos būklę [5, 9].

Kaip žinoma, kraujotaka ir organų aprūpinimas krauju visų pirma priklauso nuo širdies kaip siurblio darbo ir kraujagyslių būsenos. Nors širdis gali dirbti gerai, tačiau jeigu yra kraujagyslių tonuso pokyčių, konkretūs organai gali būti nepakankamai aprūpinami krauju, pirmiausia – deguonimi ir reikalingomis maisto medžiagomis. Kita vertus, jeigu širdies raumuo yra nusilpęs ar pažeistas dėl naujagimio ligos, širdis nebegali tinkamai atlikti savo kaip siurblio darbo, dėl to atsiranda periferinės kraujotakos nepakankamumas, nors kraujagyslių būseną gali būti ir normali [10]. Blogiausia, kai tuo pat metu yra sutrikęs normalus širdies darbas ir yra kraujagyslių tonuso pokyčių, kurie dar labiau pagilina hemodinaminius sutrikimus, blogina medžiagų apykaitą audiniuose. Taip dažniausiai atsitinka įvykus sunkiai asfiksijai gimstant, naujagimiui sergant sepsiu, kai kuriomis įgimtomis medžiagų apykaitos ligomis [1, 11, 12]. Neišnešiotų naujagimio hemodinamika, kurią lemia gestacinis amžius, miokardo ir plaučių nebrandumas, išlikęs atviras arterinis

latakas, širdies struktūros ypatybės, kitokia periferinių kraujagyslių struktūra, labai skiriasi nuo išnešiotų naujagimio kraujotakos [13]. Ligos, kurių metu išsiskiria toksinės ar kitos biologiškai aktyvios medžiagos, kiti nepalankūs veiksniai (hipoksemija, acidozė ir kt.) gali pažeisti miokardą, sukelti jo silpnumą, be to, paveikti plaučių ar periferinių kraujagyslių tonusą – sukelti jų spazmą ar visišką atsipalaidavimą [1, 14]. Tai gali iš esmės pakeisti ne tik centrinę, bet ir periferinę kraujotaką bei organų aprūpinimą krauju – medžiagų apykaitą audiniuose. Paprastai nukenčia jautriausi ir gyvybiškai svarbiausi organai, pirmiausia – smegenys ir pati širdis [15]. Retai kada būna pažeista tik viena kuri nors kraujotakos grandis, dažniausiai – tai kombinuotas pažeidimas.

Štai kodėl yra labai svarbu ne tik suprasti, kuri hemodinamikos grandis labiausiai kenčia, bet ir turėti bendrą sutrikusios kraujotakos vaizdą. Tai padeda suvokti, kurią kraujotakos grandį pirmiausia reikia pradėti gydyti ir koks tinkamiausias gydymo būdas (skysčių sušvirkštimas, širdies veiklą ir (ar) kraujagysles veikiančių vaistų skyrimas) turėtų būti pasirinktas. Maža to, hemodinamika gali labai keistis gydymo eigoje, todėl gali tekti nedelsiant koreguoti ir paskirtą gydymą.

Kaip jau buvo minėta, tradicinis naujagimio kraujotakos vertinimas, kurio tikslinės ribos, ypač neišnešiotiems naujagimiams, nėra tiksliai žinomos, pirmiausia paremtas neinvaziniu arterinio kraujospūdžio matavimu, neleidžia įvertinti nei konkrečių hemodinamikos pokyčių, nei bendro sutrikimų pobūdžio. Gydymas dažniausiai skiriamas empiriškai, derinant skysčių infuziją su įvairiais kraujagyslių būseną veikiančiais ir širdies veiklą skatinančiais vaistais, dažnai neatsižvelgiant į tų vaistų sąveiką. Apžvelgsime klasikinės ir naujas naujagimio hemodinamikos vertinimo galimybes, jų pranašumus ir trūkumus, aptarsime ateities perspektyvas.

## 2.2. Širdies veiklos ir sisteminės kraujotakos vertinimo būdai

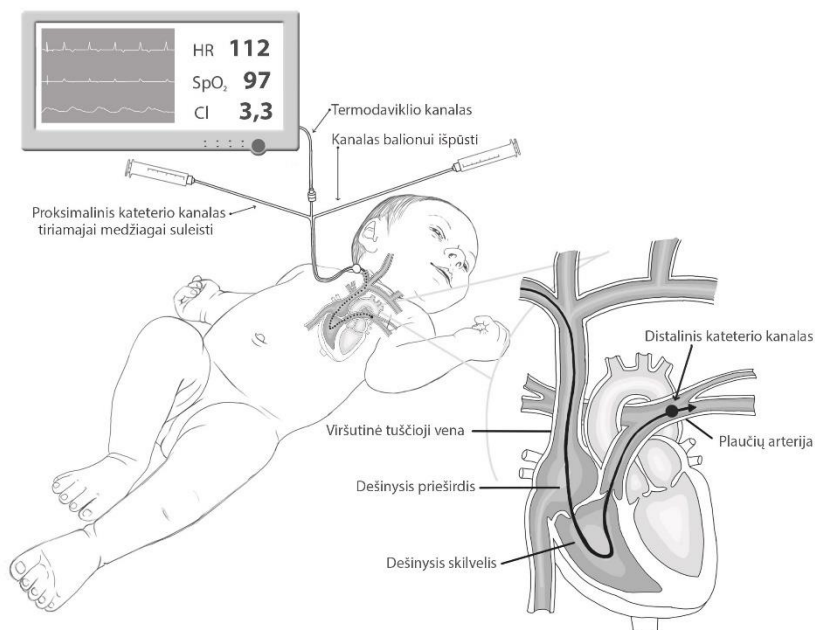
Pakankamą deguonies tiekimą į audinius užtikrina geras širdies minutinis tūris ir kraujagyslių tonusas, o dėl įvairių priežasčių jiems pakitus, sutrinka audinių ir organų kraujotaka [16]. Kadangi būtent širdies minutinis tūris yra vienas iš svarbiausių veiksnių, lemiančių kraujotakos stabilumą, todėl visi širdies veiklos ir kraujotakos vertinimo metodai yra grindžiami širdies minutinio tūrio ar jo dedamųjų matavimu, pirmiausia sunkiai sergantiems tiek suaugusiems pacientams, tiek vaikams ir naujagimiams. Idealus širdies veiklos ir kraujotakos vertinimo būdas, kurį galėtume laikyti aukso standartu, būtų toks, kuris nepriklaustų nuo paciento amžiaus, būtų paprastas naudoti,

nebrangus, neinvazinis, neskausmingas, parodantis širdies darbą ir kraujotaką realiu laiku ir būtų patogus naudoti prie paciento lovos. Deja, tokio idealaus prietaiso ar metodikos kol kas nėra, nors yra sukurta nemažai būdų stebėti širdies veiklą, bet kiekvienas būdas turi savo pranašumų ir trūkumų [17-20]. Vieni jų yra invaziniai (dar vadinami tiesioginiais), kuriuos taikant pažeidžiamas odos ir (ar) gleivinių vientisumas, reikia atlikti centrinių venų, arterijų kateterizavimą, o tam būtina papildomai nuskausminti ir seduoti, kiti – neinvaziniai, nereikia odos vientisumo pažeidimo hemodinamikos rodiklių registravimo metu [21]. Taigi širdies darbą galima stebėti ir vertinti kateterizavus plaučių arteriją (šis invazinis tyrimas ilgus metus buvo ir tebėra laikomas aukso standartu) Fiko, dažo praskiedimo, termodiliucijos metodu [20, 22, 23], analizuojant arterinio pulso bangos kreivę [24, 25], bioimpedanso kardiometrijos [26, 27], funkcinės širdies echoskopijos metu (fECHO) [28-30] bei neinvaziniu ultragarsiniu širdies veiklos ir kraujotakos monitoriumi (angl. *Ultrasonic Cardiac Output Monitor- USCOM*) [7, 31-33] doplerometriniu metodu (išsamiau žr. 2.5 skyrių). Kraujotaką audiniuose ir atskiruose organuose galima vertinti pasitelkus tą pačią neinvazinio hemodinamikos monitoriaus technologiją, artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopiją, elektroencefalografiją ar modernius pulsinius oksimetrus, apskaičiuojančius perfuzijos indeksą. Tačiau ne visi išvardyti širdies darbo ir kraujotakos stebėsenos būdai gali būti taikomi naujagimiams.

## 2.2.1. Invaziniai kraujotakos stebėjimo ir vertinimo metodai

### 2.2.1.1. Plaučių arterijos kateterizavimas

Ilgus metus suaugusiųjų intensyviojoje terapijoje pirmenybė buvo teikiama tiesioginiam sistolinio ir minutinio širdies tūrio stebėjimui ir vertinimui, įkišus kateterį į plaučių arteriją. Įvairios šio tyrimo atmainos yra pagrįstos **Fiko principu**, kuris teigia, kad, tekėdamas tam tikras skysčio kiekis per tam tikrą laiką (šiuo atveju minutinis širdies tūris), lygus tam tikros medžiagos, patekusios į kraują, kiekiui, padalytam iš tos medžiagos koncentracijos, išmatuotos tuo pačiu metu prieš ir už patekimo į kraują „vartų“ skirtumo [34]. Tiriamoji medžiaga gali būti deguonis, anglies dvideginis arba specialus dažas, pavyzdžiui, indociano žaliasis [35, 36]. Iš šios grupės tyrimų plačiausiai naudojamas invazinis intermituojančios termodiliucijos metodas, kurio metu per artimesnę plaučių arterijos kateterio angą tam tikru greičiu sušvirkščinama šalto tirpalo, o kateterio gale esantis termometras registruoja kraujo temperatūros pokyčius [17] (1 pav.).



**1 pav.** Plaučių arterijos kateterizavimas ir širdies minutinio tūrio stebėseną Fiko metodu

Šie ir kiti širdies veiklą vertinantys invaziniai metodai vis dar naudojami suaugusiųjų intensyviojoje terapijoje, tačiau yra visiškai netinkami naujagimiams. Atlikti centrinių venų, o tuo labiau arterijų kateterizavimą vien tyrimo tikslais yra neetiška, pavojinga, gali kelti grėsmę naujagimio sveikatai ir gyvybei. Kai kurios tyrimo naudojamos medžiagos gali būti toksiškos, o švirkščiamų medžiagų su skiedikliais kiekis – viršyti naujagimio fiziologinį skysčių poreikį. Be to, visi minėti metodai nėra tęstiniai, tad hemodinamikos vertinimas negali vykti nenutrūkstamai [20].

### 2.2.1.2. Invazinis arterinio kraujospūdžio matavimas

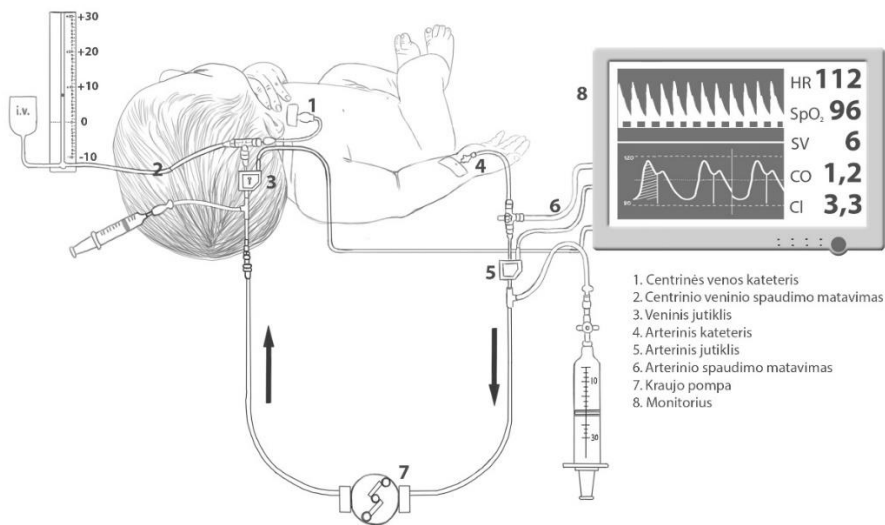
Invazinis arterinio kraujospūdžio matavimas yra vienintelis invazinis tyrimo metodas, kuris naudojamas naujagimių intensyviojoje terapijoje. Jis yra daug tikslesnis nei neinvazinis kraujospūdžio matavimas oscilometrinio metodu ir yra ypač aktualus sunkiai sergančiam naujagimiui pasireiškus ir progresuojant širdies nepakankamumui, prieš arba po įgimtų širdies ydų korekcijos operacijų. Pirmąją gyvenimo parą naujagimiui kateteris gali būti nesunkiai įkišamas į bambinę arteriją, tačiau vėlesniame amžiuje to padaryti

jau neįmanoma, todėl dažniausiai tenka kateterizuoti dilbio ar kitą arteriją. Prie kateterio prijungtoje sistemoje esantis slėgio jutiklis pulso bangą paverčia elektriniu signalu, kuris grafine ir skaitine išraiška pavaizduojamas monitoriaus ekrane – sistolinis, diastolinis ir vidutinis arterinis spaudimas matuojamas nenutrūkstamai. Kaip jau buvo minėta, šis arterinio kraujospūdžio matavimo būdas yra tiksliausias ir patikimiausias, tačiau gali sukelti techninio pobūdžio sunkumų ar komplikacijų: po kiekvieno paciento kūno padėties pakeitimo būtina kartotinė nulinė sistemos kalibracija, ilgalaikis kateterio buvimas arterijoje didina infekcijos riziką, gali sukelti kraujagyslės spazmą, jos trombozę, trombemboliją, kraujavimą į aplinkinius audinius, regioninės kraujotakos sutrikimus ir su jais susijusias komplikacijas [37]. Taigi, priimant sprendimą dėl invazinio arterinio kraujospūdžio matavimo naujagimiui, visada būtina atsižvelgti ne tik į šio metodo pranašumus, bet ir galimus pavojus ir komplikacijas.

### 2.2.1.3. Arterinio pulso bangos analizė

Arterinio pulso bangos kreivės (kontūro) analizė (angl. *arterial pulse contour analysis*) – dar vienas invazinis kraujotakos vertinimo būdas, kurio metu tiesiogiai matuojant arterinį spaudimą analizuojama pulsinė banga, pagal kurią apskaičiuojamas sistolinis ir širdies minutinis tūris. Šiam tyrimui reikia įkišti po kateterį į arteriją ir centrinę veną bei lašinti skysčius (2 pav.). Dėl to taip pat didėja infekcijos, kraujavimo į audinius, greta esančio nervo pažeidimo pavojus, gali įvykti kraujagyslių spazmas ir sutrikti kraujotaka audiniuose [38]. Be to, šio tyrimo naujagimiams patikimumas klinikiniais tyrimais iki šiol neįrodytas [39, 40].





**2 pav.** Arterinio pulso bangos vertinimas invaziniu būdu

## 2.2.2. Neinvaziniai kraujotakos vertinimo metodai

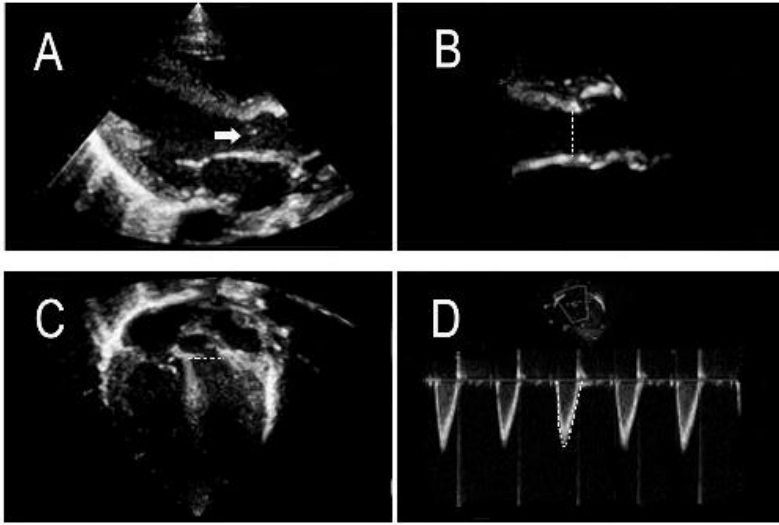
Naujagimių širdies veikla ir kraujotaka geriausiai gali būti vertinama pasitelkus tik neinvazinius metodus.

### 2.2.2.1. Funkcinė echokardiografija

Vis daugiau neonatologų visame pasaulyje naudoja echokardiografiją su doplerometrija, dar kitaip vadinama funkcinė echokardiografija (fECHO), ją atliekant galima prie paciento lovos stebėti širdies, kaip „kraujotakos variklio“, darbą, t. y. išmatuoti sistolinį ir apskaičiuoti širdies minutinį tūrį (3 pav.).

Kraujotakos tyrimo ultragarsu pagrindą sudaro doplerio metodas. Taikant šią technologiją spektriniu doplerio režimu registruojami kraujotakos dopleriniai signalai pasirinktoje kraujagyslės vietoje, nustatoma kraujotakos kryptis ir išmatuojamas kraujotakos greitis. Taip suformuojamas kraujotakos laiko ir greičio integralas (LGI). Jeigu žinomas matuojamo kraujo stulpelio skerspjūvio plotas (SP), nesudėtinga apskaičiuoti ir širdies sistolinį tūrį (ST).

$$ST = LGI \times SP.$$



**3 pav.** Echokardiografija leidžia išmatuoti aortos skerspjūvį (A, B), o doplerio metodu apskaičiuojamas kraujo tėkmės iš kairiojo skilvelio greičio ir laiko integralas (C, D)

Taigi, norint echoskopiškai išmatuoti kraujotaką  $Q$  tiriamoje kraujagyslėje, tereikia išmatuoti jos skerspjūvio plotą, kai  $SP = \pi \times (D/2)^2$ , padaugininti iš kraujotakos pro matuojamą kraujagyslę (LGI), dar iš širdies susitraukimų dažnio bei padalyti iš kūno masės [41] pagal šią formulę:

$$Q_{\text{ml/kg/min}} = \frac{\pi \times (D/2)_{\text{cm}}^2 \times \text{LGI}_{\text{cm}} \times \text{ŠSD}_{\text{k./min}}}{m_{\text{kg}}}$$

kai  $D = \text{AoD}$  – aortos skersmuo,  $\text{LGI}$  – kraujo tėkmės pro aortos vožtuvą laiko ir greičio integralas,  $\text{ŠSD}$  – širdies susitraukimų dažnis,  $m$  – kūno masė.

Doplerometriniu būdu išmatuotas kairiojo skilvelio minutinis tūris atspindi sisteminę kraujotaką. Tačiau šis metodas mažiau patikimas, kai vyksta kraujo nuosrūvis iš kairės į dešinę per atvirą arterinį lataką ir (ar) ovaliąją angą, o išlikusi vaisiaus kraujotaka yra hemodinamiškai reikšminga [42]. Sisteminę kraujotaką tokiu pačiu principu taip pat galima įvertinti matuojant kraujo tėkmę viršutine tuščiąja vena, kuriai mažai turi įtakos esamas kraujo nuosrūvis per atvirą arterinį lataką arba ovaliąją angą [43]. Yra atliktas ne vienas klinikinis tyrimas, siekiant validuoti funkcinę

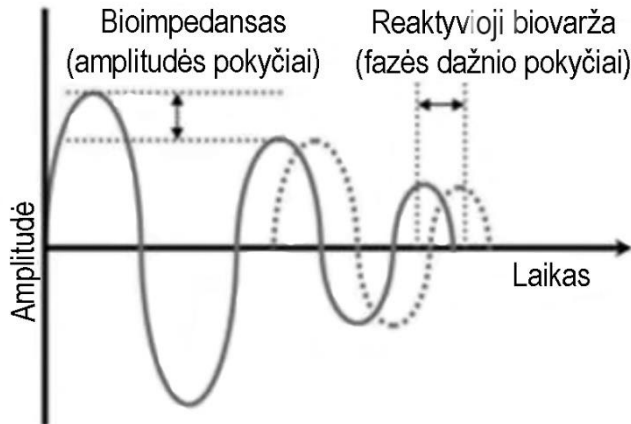
echokardiografiją pediatrijoje, lyginant gautus duomenis su aukso standartu vertinant hemodinamiką laikomais invaziniais metodais. *Ficial* su bendraautoriais naujagimio širdies minutinį tūrį matavo atlikdamas kardioechoskopiją ir kontrastinę magnetinio rezonanso tomografiją bei palygino gautus rezultatus. Širdies minutinio tūrio imties absoliučioji paklaida (angl. *bias*) buvo  $-9,6$  ml/kg/min., o absoliučios paklaidos 95 proc. pasikliautinis intervalas (angl. *limits of agreement*)  $\pm 70$  ml/kg/min., tad apskaičiuota atvejo procentinė paklaida (angl. *bias percentage*) buvo  $-3,8$  proc., o imties procentinė paklaida (angl. *error percentage*)  $\pm 28,2$  proc. [44]. *Chew* su bendraautoriais atliko širdies minutinio tūrio klinikinių validacijos tyrimų, kuriuose buvo lygintas kardioechoskopinis hemodinamikos vertinimo metodas su įvairiomis invazinėmis technologijomis vaikų populiacijoje, išplėstinę analizę. Apžvelgdami rezultatus autoriai konstatavo, kad echokardioskopijos atvejo procentinė paklaida, palyginti su kitais metodais, buvo  $< 10$  proc., o imties procentinė paklaida  $\pm 30$  proc. [45]. Pagal *Critchley* ir *Critchley*, tiriamasis metodas yra pakankamai tikslus, jei imties procentinė paklaida, palyginti su aukso standartu, yra  $\leq 30$  proc. [46]. Taigi, echokardioskopija yra pakankamai tikslus hemodinamikos vertinimo metodas, tačiau tai atlikti yra techniškai gana sudėtinga, reikia gydytojo echoskopuotojo patirties, kad įverčiai būtų tikslūs [47]. Funkcinės echokardiografijos tyrimui reikia ne tik kokybiško ir brangaus echoskopo, bet ir tinkamai pasirengusio atlikti šį tyrimą bei įvertinti jo rezultatus gydytojo. Be to, šis tyrimas ir rezultatai nėra tęstiniai, tik momentiniai [48], jį ne visada įmanoma atlikti prie paciento lovos ir tiek kartų, kiek reikia pagal klinikinę situaciją, ypač sunkiai sergančiam pacientui. [2].

#### 2.2.2.2. Bioimpedanso kardiografija

Vienas iš naujausių metodų, leidžiančių neinvaziniu būdu nustatyti širdies sistolinį tūrį, yra bioimpedanso kardiografija. Bioimpedanso metodu vertinti kraujotaką galima dviem būdais: atliekant kompleksinės grandinės biovaržos (impedanso) (IKM, angl. *electrical velocimetry*) arba reaktyviosios biovaržos (RKM, angl. *transthoracic bioreactance*) kardiometriją. Šios technologijos pasaulyje naudojamos suaugusiųjų ir vyresnių vaikų intensyviojoje terapijoje, tačiau stinga duomenų apie jų patikimumą naujagimių populiacijoje.

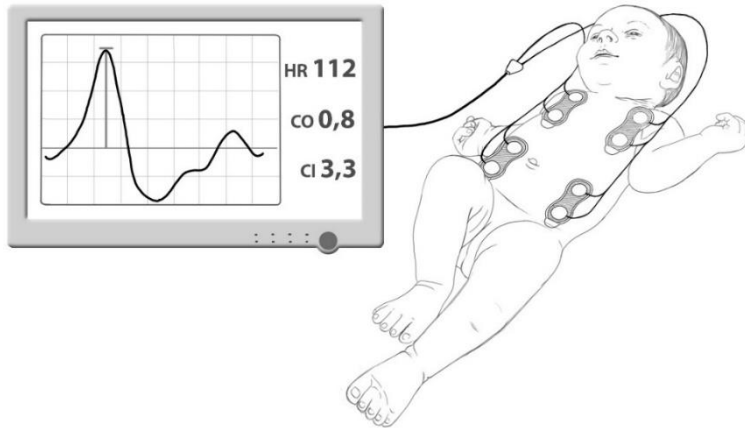
Abiem atvejais prie krūtinės odos klijuojami elektrodai, kuriais, tekant silpnai elektros srovei, jutikliai analizuoja skirtingus signalus:

impedanso kardiometrija – įtampos amplitudę, o reaktyviosios biovaržos kardiometrija – dažnio fazės [9] (4 pav.).

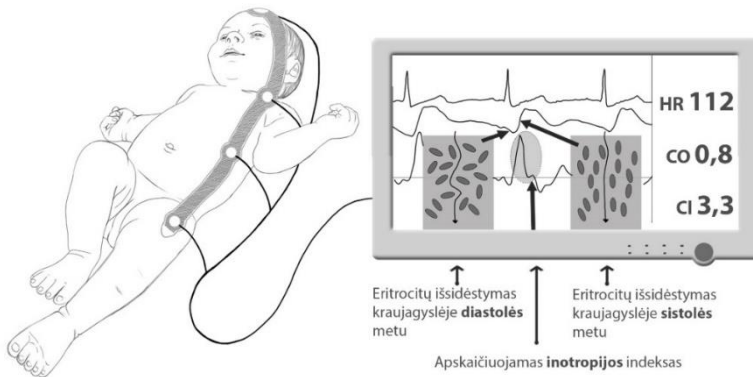


**4 pav.** Bioimpedanso metodu vertinti kraujotaką galima dviem būdais: atliekant kompleksinės grandinės biovaržos (impedanso) arba reaktyviosios biovaržos kardiometriją [49]

Impedanso kardiometrijos metu ant kairės pusės krūtinės odos klijuojami keturi standartiniai elektrokardiografijos elektrodai. Kadangi kraujas yra labai laidus elektros srovei, tad silpnai kintamajai elektros srovei tekant krūtinės ąsta, monitoriumi galima išmatuoti įtampų skirtumą kylančiojoje aortoje ties aortos vožtuvu kairiojo skilvelio sistolės ir diastolės metu, kai „susikoncentravę“ eritrocitai sistolės metu padidina varžą, o diastolės metu jiems „išsibarsčius“ – pagerėja laidumas [47] (5 pav.). Reaktyviosios biovaržos kardiometrijos metu ant krūtinės keturiuose priešinguose kampuose klijuojami aštuoni elektrodai ir jutikliai (6 pav.). Elektrodais nuolatinė elektros srovė plinta iki stambiųjų kraujagyslių (pulsuojančios aortos), o jutikliai fiksuoja skirtingų dažnių fazes sistolės ir diastolės metu. Kuo prieškrūvis mažesnis, tuo fazių dažnis mažesnis, o didėjant cirkuliuojančio kraujo tūriui, ilgėja atstumas ir kampas tarp fazių [9, 49]. Įrašius tiriamojo antropometrinius duomenis (ūgį, svorį, amžių), prietaisas apskaičiuoja kraujo tėkmės per aortos vožtuvą greitį, kairiojo skilvelio sistolinį tūrį, o iš jų – ir širdies minutinį tūrį. Šios neinvazinės širdies veiklos stebėsenos priemonės nenutrūkstamai teikia duomenis skaitine išraiška [20].



**5 pav.** Impedanso kardiometrijos metu 4 elektrodai klijuojami vienodais atstumais kairėje naujagimio kūno pusėje



**6 pav.** Reaktyviosios biovaržos kardiometrijos metu ant krūtinės keturiuose priešinguose kampuose klijuojami aštuoni elektrodai ir jutikliai

Atliktas ne vienas klinikinis tyrimas, kai bioimpedanso metodai lyginti su širdies echoskopijos metu išmatuotu kairiojo skilvelio sistoliniu tūriu. *Noori* su bendraautoriais [47] lygino kairiojo skilvelio sistolinį tūrį, išmatuotą impedanso kardiometrijos ir funkcinės kardioechoskopijos metodais. Atlikus per šimtą porinių tyrimų dvidešimčiai išnešiotų naujagimių, širdies minutinis tūris abiem metodais buvo panašus ( $534 \pm 105$  ir  $538 \pm 105$  ml/min.,  $p = 0,7$ ). *Weisz* su kolegomis [50] išmatavo ir palygino 97 porinių tyrimų duomenis, gautus atlikus reaktyviosios biovaržos kardiometriją ir

funkcinę echokardiografiją dešimčiai naujagimių. Kairiojo skilvelio sistolinis ir širdies minutinis tūris buvo mažesni bioimpedanso tyrimų grupėje, atitinkamai 2,6 ml (IQR 1,4–3,2) ir 3,5 ml (IQR 2,1–4,4) bei 400 (IQR 233–476) ir 559 ml/min. (IQR 386–652),  $p < 0,001$ . Šio klinikinio tyrimo duomenimis, reaktyviosios biovaržos kardiometrijos metu išmatuotas širdies minutinis tūris buvo vidutiniškai  $153 \pm 56$  ml/kg arba  $31 \pm 8$  proc. mažesnis nei išmatuotas funkcinės echokardiografijos metu, kiekvienu iš šių metodų gauti duomenys gerai koreliavo tarpusavyje ( $r = 0,95$ ,  $p < 0,001$ ), tačiau apskaičiuota imties procentinė paklaida buvo 31 procentas. Pagal *Critchley* ir *Critchley*, tiriamasis metodas yra pakankamai tikslus, jei imties procentinė paklaida, palyginti su aukso standartu, yra  $\leq 30$  proc. [46], tačiau visi iki šiol atlikti panašūs klinikiniai tyrimai su naujagimiais tiriamąjį metodą lygino su širdies echoskopijos, bet ne su invaziniais kraujotakos tyrimo duomenimis [49]. Šio, kaip ir kitų neinvazinių širdies ir kraujotakos vertinimo metodų, tikslumui gali turėti įtakos įvairūs veiksniai ir klinikinės naujagimio būklės, pavyzdžiui, neinvazinė ir invazinė kvėpuojamoji terapija, atviras arterinis latakas ir kt. Be to, su šiuo tyrimo metodu yra susiję ir daug techninių problemų: ne visada pavyksta tinkamai fiksuoti elektrodus, dėl ko sutrinka signalo kokybė ir iškraipomi matavimo rezultatai, elektrodai yra per dideli labai mažos kūno masės naujagimiams ir kt. Todėl šis neinvazinis širdies ir kraujotakos vertinimo būdas kol kas labiau naudojamas moksliniams tyrimams, bet ne kasdienėje klinikinėje praktikoje [51].

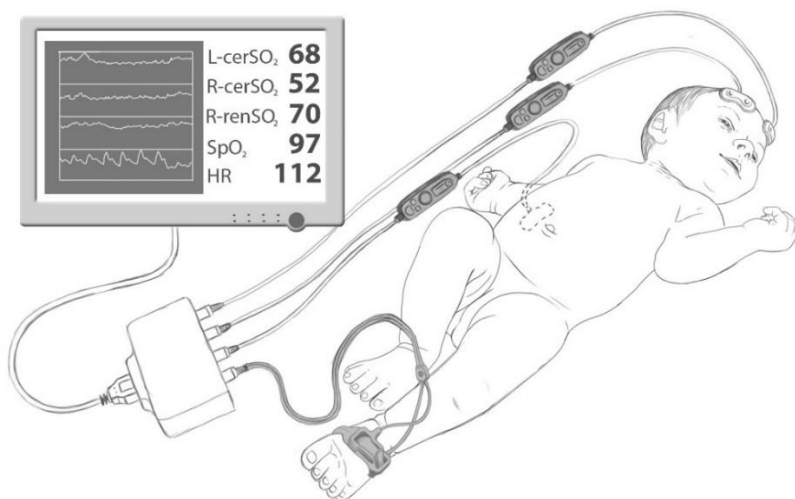
### 2.3. Audinių ir organų kraujotakos vertinimas

Kaip minėta, netiesioginis naujagimio, ypač neišnešioti ir sergančio, kraujospūdžio matavimas ir kraujotakos būklės vertinimas pagal apskaičiuotą vidutinį arterinį kraujospūdį yra labai netikslus. Pasitelkus širdies veiklos stebėsenos priemones, galima gana objektyviai įvertinti jos funkcinę būklę. Tačiau „normalus kraujospūdis“ ir „normali širdies veikla“ dar nieko nepasako apie kraujotaką konkrečiuose organuose, nes arterinis kraujospūdis priklauso ne vien nuo širdies minutinio tūrio, bet ir nuo sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo. Būtent jo pokyčiai gali lemti organų kraujotaką, netgi nesant pastebimų kraujospūdžio pokyčių. Pavyzdžiui, organų kraujotaka gali būti pakankama netgi esant sumažėjusiam arteriniam kraujospūdžiui, jei tuo metu yra padidėjęs sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas (rezistentiškumas). Ir atvirkščiai, dėl didelio sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo išmatuotas arterinis kraujospūdis gali atrodyti pakankamas, tačiau kraujo pritekėjimas į audinius arba gyvybiškai svarbius organus bus

nepakankamas [49]. Taigi, būtent regioninė (organų ir audinių) kraujotaka dažnai lemia naujagimio būklės sunkumą, vienų ar kitų organų (pirmiausia – smegenų) pažeidimą bei galimus vėliau pasireiškiančius padarinius. Nors įvertinti regioninę kraujotaką yra kur kas sunkiau nei sisteminę, tačiau tai padaryti nėra kiek ne mažiau svarbu, nei įvertinti pačios širdies darbą ar sisteminių kraujospūdį. Regioninei (periferinei) kraujotakai įvertinti dažniausiai pasitelkiami metodai, kurie netiesiogiai leidžia spręsti apie audinių ir organų kraujotakos būklę, tiesa, ir šių metodų yra labai nedaug.

### 2.3.1. Artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopija

Artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopijos (AIRS, angl. *NIRS – near infrared spectroscopy*) metu registruojamas audinių įsotinimas deguonimi bei vertinama kraujotaka juose (rSO<sub>2</sub>). Šviesos srautą audiniai geba sugerti arba atspindėti ir tai priklauso nuo audinio struktūros bei šviesos bangos ilgio. Infraraudonųjų spindulių diapazone žmogaus audiniai sugeria šviesą. Tačiau ją atspindi pigmentiniai junginiai, pavyzdžiui, hemoglobinas, tad šviesos sugertis audiniuose priklauso nuo oksigenacijos lygio juose [52] (7 pav.). Pakankamas audinių aprūpinimas deguonimi netiesiogiai rodo ir jų pakankamą kraujotaką. *Dix* su bendraautoriais [53] atliko klinikinį tyrimą ir nustatė, kad naujagimiams, turintiems hemodinamiškai reikšmingą atvirą arterinį lataką, artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopijos metodu registruotas mažesnis smegenų įsotinimas deguonimi. *Schat* su kolegomis [54] išmatavo naujagimių blužnies kraujotaką ir padarė išvadą, kad artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopija gali padėti numatyti nekrotizuojančio enterokolito tolesnę eigą. Taigi, šie ir kiti naujagimių klinikiniai tyrimai parodė, kad artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopija leidžia spręsti apie konkrečių organų ir audinių įsotinimą deguonimi, o kartu ir apie vietinę kraujotaką, padeda numatyti galimą ligos eigą ir baigtis, todėl tai naudingas ir perspektyvus metodas, turintis gerą naudojimo naujagimių intensyviosios terapijos skyriuje perspektyvą [55]. Šio metodo tikslumas labai priklauso nuo šviesos išsisklaidymo fenomeno, kraujo hemoglobino koncentracijos ir chromatoforų, tokių kaip antai melaninas ir bilirubinas [56].



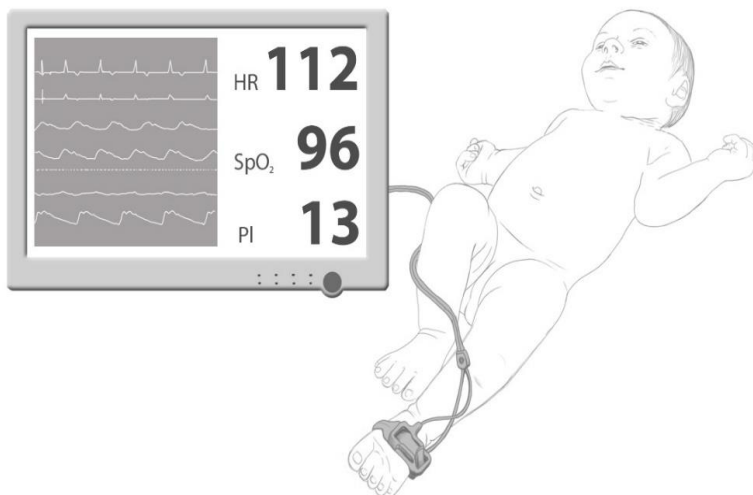
**7 pav.** Artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopijos metu matuojama deguonies saturacija po davikliu esančiuose audiniuose

Esant storesniam odos ir poodžio sluoksniui (pvz., dėl edemos, storo riebalinio odos ir poodžio sluoksniu) AIRS spindulys gali nepasiekti norimo organo. Naujagimio svoris turi menką įtaką AIRS rodmenims, tačiau kraujo hemoglobino pokyčiai pirmąją gyvenimo savaitę gali pakeisti rodmenis 30–50 procentų. AIRS rodmenys taip pat gali skirtis ir dėl gamintojų siūlomų skirtingų elektrodų [57]. Taigi, nors šis audinių ir organų oksigenacijos ir kraujotakos vertinimo būdas vis plačiau skinasi kelią kasdienėje klinikinėje praktikoje, tačiau juo ne visada galima pasikliauti.

### 2.3.2. Perfuzijos indeksas

Perfuzijos indeksas (PI, angl. *perfusion index*) yra pulsuojančios ir nepulsuojančios kraujo tėkmės, arba statinio kraujo periferiniuose audiniuose, santykis ir išreiškiamas procentais, todėl tiesiogiai rodo kapiliarinės (periferinės) kraujotakos būklę. Perfuzijos indekso dydį lemia pulsoksimetru registruojama fotopletizmografinė banga ir išmatuotos pulsinės bangos stiprumas, kuris padeda nustatyti ankstyvuosius naujagimio hemodinamikos pokyčius [58] (8 pav.).



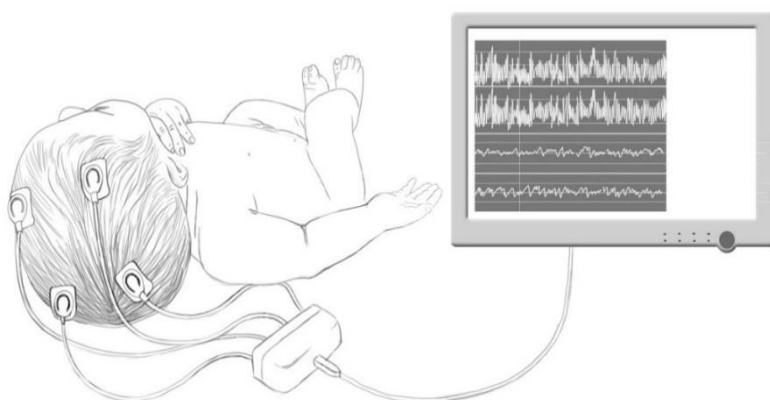


**8 pav.** Pulsoksimetru matuojamas pulsinės bangos stiprumas, apskaičiuojamas perfuzijos indeksas, kurio mažėjimas dinamikoje rodo trinkančią periferinę kraujotaką

Jei pacientui sumažėja kūno temperatūra, nuo kurios priklauso kapiliarų prisipildymo laikas, sumažėja ir perfuzijos indeksas [59]. Perfuzijos indeksui turi įtakos ir kiti veiksniai. *Granelli* su kolegomis [60] ištyrė 10 000 išnešiotų naujagimių per pirmas 300 gyvenimo valandų ir nustatė, kad jų vidutinis perfuzijos indeksas buvo 1,68, o tų, kuriems buvo diagnozuotas išlikęs arterinis latakas, šis indeksas buvo mažesnis. *Kinoshita* su bendraautoriais [61] paskelbė klinikinio tyrimo, kurio metu matavo perfuzijos indeksą jaunesniems nei 32 gestacijos savaitių naujagimiams, duomenis ir nustatė vidutinį 0,7 perfuzijos indeksą (IQR 0,29–1,35). Matydami didelį vidutinių pulsacijos indekso reikšmių išsibarstymą, *Van Laere* su kolegomis [62] nerekomenduoja vadovautis tam tikrais konkrečiais skaičiais, bet stebėti pulsinės bangos stiprumo kreivę, jos amplitudę ir pokyčius tendencijų lange. Nors šis periferinės kraujotakos įvertinimo būdas yra gana paprastas, leidžia stebėti audinių kraujotakos dinaminius pokyčius, tačiau ši nauja technologija yra galima tik naujausios kartos pulsiniuose oksimetrose, todėl klinikinėje praktikoje, tame tarpe ir naujagimiams, pradėta taikyti palyginti neseniai. Atlikus daugiau klinikinių tyrimų būtų gali rasti daugiau sąsajų su vėlyvosiomis baigtimis [49].

### 2.3.3. Elektroencefalograma

Daugeliu klinikinių tyrimų yra nustatytas neabejotinas smegenų kraujotakos, jų pažeidimo ir smegenų elektrinio aktyvumo ryšys. Atsiradus smegenų kraujotakos sutrikimams kartu dažnai būna hipoksinis – išeminis smegenų pažeidimas, kuris savo ruožtu sukelia smegenų elektrinio aktyvumo pokyčius, matomus elektroencefalogramoje. Kita vertus, smegenų kraujotaka dėl naujagimio autoreguliacijos mechanizmų nebrandumo labai priklauso nuo sisteminės kraujotakos būklės, sisteminio arterinio kraujospūdžio. Sumažėjus sisteminiam arteriniam kraujospūdžiui iki tam tikro kritinio lygio, sutrinka ir smegenų kraujotaka, galinti sukelti smegenų hipoksinį – išeminį pažeidimą.



**9 pav.** Integruotos amplitudės elektroencefalograma skirta tęstiniam smegenų veiklos monitoravimui

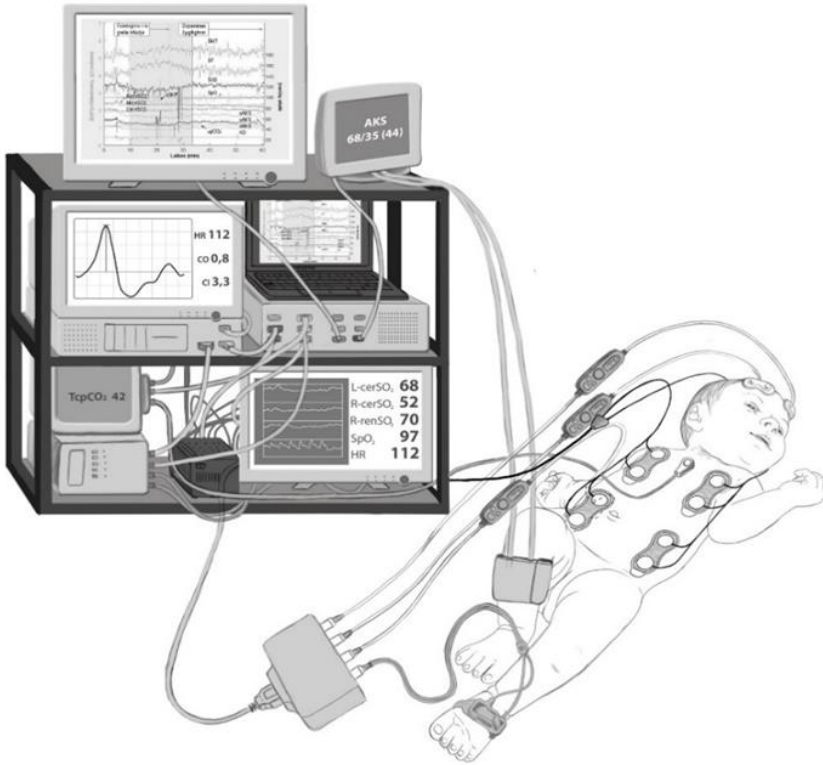
Štai kodėl elektroencefalograma (EEG) arba integruotos amplitudės elektroencefalograma (aEEG) vis dažniau naudojamos naujagimių intensyviojoje terapijoje, siekiant dinamiškai vertinti smegenų elektrinį aktyvumą, kartu smegenų kraujotakos pokyčius. Neišnešiotų naujagimių aEEG matomi ilgi mažos amplitudės epizodai, kuriuos staiga pakeičia didelės amplitudės įvairaus dažnio sujaudinimo banga. Naujagimiui bręstant, atsiranda pastovesnės smegenų veiklą rodančios bangos, išryškėja miego ir būdravimo fazės (9 pav.).

*West* su kolegomis [63] įrodė, kad mažas minutinis širdies tūris, žemas vidutinis kraujospūdis per pirmąsias 12 gyvenimo valandų lemia žemesnę EEG amplitudę ir tolydumą pirmąją gyvenimo parą. *Shah* su kolegomis [64], tyrė 92 pirmųjų parų naujagimius, matavo viršutinės tuščiosios venos tėkmę, dešiniojo skilvelio sistolinį tūrį ir kraujospūdį tam

tikrais laiko intervalais ir lygino juos su aEEG duomenimis. Tyrėjai nustatė neabejotiną nepakankamos kraujotakos ir smegenų veiklos aktyvumo ryšį, pažymėjo, kad gerokai žemesnė aEEG amplitudė buvo tų naujagimių, kuriems teko skirti širdies veiklą veikiančius preparatus. Taigi, EEG arba aEEG tyrimas padeda nustatyti sutrikusios kraujotakos ir smegenų veiklos aktyvumo ryšį, numatyti tą kritinę kraujotakos sutrikimų ribą, kurią peržengus gali įvykti naujagimio smegenų pažeidimas. Tačiau tyrimas gali būti minimaliai invazinis, t. y. atliekamas naudojant į galvos odą įduriamas elektrodų adateles, be to, tęsiant tyrimą gali formuotis pragulos, susidaryti vietinės infekcijos židinių. Alternatyvi yra hidrogeliu fiksuojamų elektrodų technologija, tačiau signalo kokybė būna prastesnė, o ir pats hidrogelis gali dirginti naujagimio odą [38].

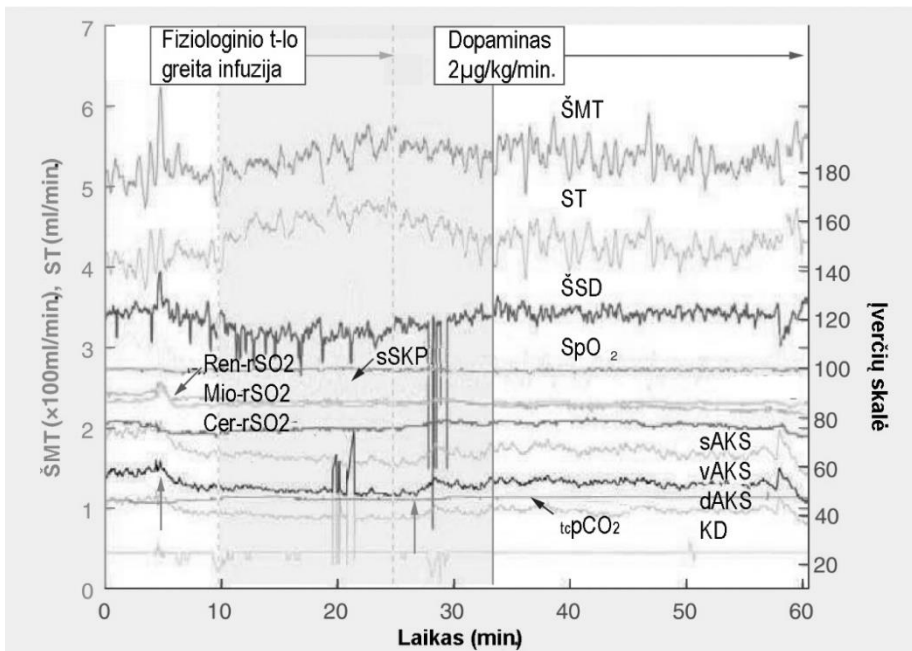
#### 2.4. Multimodalinis naujagimio kraujotakos vertinimas

Visi pirmiau išvardyti širdies ir kraujagyslių, organų kraujotakos vertinimo būdai suteikia vertingos, nors kartais ir prieštaringos informacijos. Be to, jie leidžia vertinti vieną ar kitą hemodinamikos aspektą, dažniausiai atskirai nuo kitų, todėl labai sunku matyti bendrą vaizdą. Jeigu būtų galima vienu metu vertinti ne tik tam tikrus parametrus, bet ir jų visumą, tai leistų daug aiškiau matyti atskirų dedamųjų sąsajas. Iš to ir kilo mintis pabandyti sujungti skirtingą įrangą ir skirtingus širdies ir kraujotakos vertinimo būdus į vieną visumą, sukurti savitą multimodalinę kraujotakos stebėsenos sistemą, kuri leistų vienu metu stebėti bei įvertinti svarbiausius širdies ir kraujotakos dėmenis: prieškrūvį, pokrūvį ir širdies inotropiją [20, 49]. Tokios daugiakomponentės paciento stebėjimo sistemos svarbiausias pranašumas tas, kad ji ne tik leidžia tuo pačiu metu įvertinti širdies veiklos, sisteminės, periferinės ir net atskirų organų kraujotakos būklę, bet ir nenutrūksta stebėti esamus ar naujai atsirandančius pokyčius. Taip galima geriau suprasti kraujotakos nepakankamumo mechanizmus, pastebėti ir išsiaiškinti patologinio proceso vyksmą, anksti atpažinti kraujotakos sutrikimus, laiku pradėti gydymą ir užkirsti kelią ligai progresuoti [18, 20]. *Soleymani* su kolegomis atliko klinikinį tyrimą, kurio metu vykdė nenutrūkstamą naujagimių širdies darbo ir kraujotakos stebėjimą, sujungę turimą aparatūrą į vadinamąjį bokštą (10 pav.).



**10 pav.** Multimodalinis naujagimio kraujotakos vertinimo bokštas

Duomenų kaupimo sistema viename monitoriaus lange tuo pačiu metu žymėjo įvairių rodiklių kitimus: širdies susitraukimo dažnį, arterinį kraujospūdį, deguonies saturaciją kraujyje, transkutaninio parcialinio deguonies ir anglies dvideginio kiekį kraujyje, bioimpedanso metodu registravo sistolinį ir minutinį širdies tūrį, o artimų infraraudonųjų spindulių spektroskopijos būdu stebėjo naujagimio kraujotaką smegenyse, raumenyse ir inkstuose (11 pav.).



sAKS – sistolinis arterinis kraujospūdis, mmHg; vAKS – vidutinis arterinis kraujospūdis, mmHg; dAKS – diastolinis arterinis kraujospūdis, mmHg; Ren-rSO<sub>2</sub> – inkstų išotininimas deguonimi, proc.; Mio-rSO<sub>2</sub> – raumenų išotininimas deguonimi, proc.; Cer-rSO<sub>2</sub> – smegenų išotininimas deguonimi, proc.; SpO<sub>2</sub> – deguonies saturacija kraujyje, proc.; tcpCO<sub>2</sub> – transkutaninio parcialinio anglies dvideginio slėgis kraujyje, mmHg; KD – kvėpavimo dažnis, k./min.; ST – sistolinis tūris, ml; ŠSD – širdies susitraukimo dažnis, k./min.; ŠMT – širdies minutinis tūris, l/min.; SKP – sisteminis kraujagyslių rezistentiškumas, mmHg × min/l.

**11 pav.** Multimodalinis, nenutrūkstamas, vienos valandos trukmės pirmos gyvenimo paros, 3000 g svorio, 36 gestacijos savaitių neišnešiotą naujagimio 12 hemodinamikos rodiklių monitoravimas [20]

Ir nors kiekvienas iš pirmiau išvardytų ir aptartų širdies veiklos ir kraujotakos stebėsenos ir vertinimo būdų jau šiandien gali būti taikomas kasdieniame darbe, tačiau juos sujungti į visumą kol kas vargu ar yra galima, tai labiau – klinikinis eksperimentas. Minėtas vadinamasis bokštas yra labai gremėzdiškas, jame naudojama skirtingų gamintojų įranga, kuri nėra verifikuota viena kitos atžvilgiu, įvairiems rodmenims registruoti reikia skirtingų daviklių ir jutiklių, o gautus duomenis nėra lengva apdoroti ir interpretuoti. Reikia tikėtis, kad netolimoje ateityje iš tiesų atsiras toks multimodalinis kraujotakos vertinimo monitorius, kuris tuo pačiu metu

registruos keletą įvairių kraujotakos dėmenų, bet bus gerokai paprastesnis ir tinkamas naudoti prie kiekvieno paciento lovos.

## 2.5. Neinvazinis ultragarsinis hemodinamikos monitorius

Šiuo metu į intensyviosios terapijos kasdienę praktiką vis plačiau diegiamas neinvazinis ultragarsinis širdies darbo ir kraujotakos stebėjimo ir vertinimo monitorius (angl. *UltraSonic Cardiac Output Monitor – USCOM*), kurio veikimo principas grindžiamas kraujo tėkmės per aortos arba plaučių arterijos vožtuvą doplerometriniu matavimu. Monitoriaus ekrane registruojamos pulsinės bangos padeda nustatyti svarbiausius širdies darbo ir kraujotakos dėmenis: prieškrūvį, pokrūvį ir širdies inotropiją. Šiuo monitoriumi atliekamas tyrimas padeda įvertinti širdies darbą ir kraujotakos būklę tiesiog prie ligonio lovos, skirti pacientui tinkamą gydymą ir realiu laiku stebėti jo veiksmingumą. Prieš tyrimą įrašius paciento antropometrinius ir įprastinius naujagimio nuolatinės stebėsenos rodmenis, monitoriumi automatiškai apskaičiuojama per 20 hemodinamikos parametrų (12 pav.).



**12 pav.** Neinvazinis širdies darbo ir kraujotakos vertinimo monitorius

Tai bene vienintelis prietaisas, kuriuo galima vertinti beveik visus svarbiausius kraujotakos dėmenis (prieškrūvį, pokrūvį ir sistolinę širdies funkciją) vienu metu. Tyrimo rezultatai pateikiami skaitine išraiška, juos nesudėtinga interpretuoti, tyrimui nereikia ypatingų įgūdžių, tačiau tyrimą būtina atlikti itin kruopščiai, kad apskaičiuoti rezultatai būtų pakankamai tikslūs. Tiesa, tyrimas taip pat nėra tęstinis, tačiau, periodiškai jį kartojant, galima stebėti pokyčius tendencijų lange.

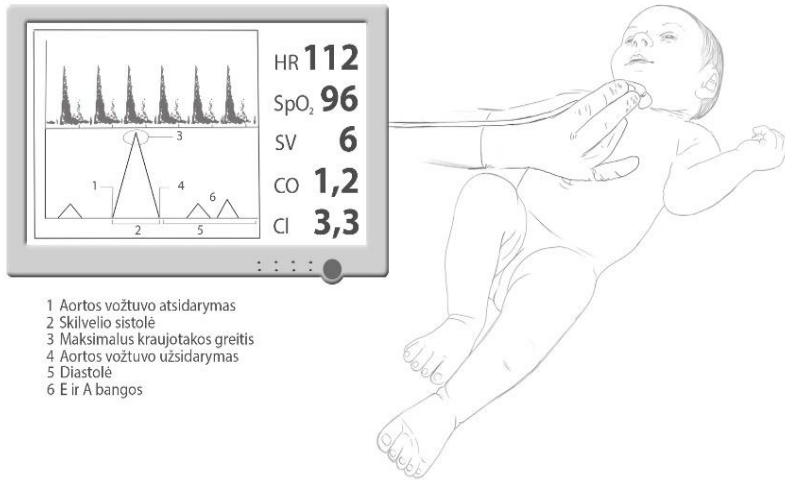


**13 pav.** Nedideliu doplerio davikliu manipuluojama jungo įlankoje, siekiant monitoriaus ekrane užfiksuoti kokybiškas pulsines bangas (nuotrauką panaudoti gautas tiriamojo tėvų leidimas)

Neinvazinis ultragarsinis hemodinamikos monitorius yra mobilus prietaisas, kurį sudaro ekranas ir daviklis. Tyrimui naudojamas nedidelis transkutaninis 2,2 MHz doplerio daviklis. Juo tyrėjas manipuluoja virš krūtinkaulio esančioje jungo įlankoje (lot. *incisura jugularis*) trimatėje erdvėje (13 pav.), kol išmatuojamas didžiausias kraujotakos greitis, o ekrane pavaizduojami aukščiausi, plačiausi ir simetriški laiko ir greičio integralai (LGI), atitinkantys kraujotakos pro aortos vožtuvą pulsinę bangą [6] (14 pav.). Atsidarius aortos vožtuvui prasideda sistolė, kuri diagramoje pavaizduota staigiu bangos kilimu. Kai doplerio daviklis nukreipiamas tiesiai į aortos vožtuvą, sistolinė kraujotaka suformuoja trikampį su lygiomis, beveik stačiai kylančiomis kraštinėmis. Susidariusio trikampio viršūnė rodo pasiektą maksimalų kraujo tėkmės pro aortos vožtuvą greitį. Diastolės pradžioje pulsinė banga nusileidžia iki pradinio lygio, suformuodama M formos nedidelę bangą, kuri atspindi ankstyvą kairiojo skilvelio prisipildymą ir prieširdžio sistolę [65]. Gautų duomenų analizei paprastai pasirenkami 3–5 taisyklingiausi, iš eilės einantys ciklai. Dėl ultragarsinės tęstinės bangos doplerio technologijų ir naudojamos programinės įrangos prietaise širdies minutinis tūris apskaičiuojamas pagal formulę:

$$\check{SMT} = LGI \times AoSP \times \check{SSD},$$

čia  $\check{SMT}$  – širdies minutinis tūris, ml/min.; LGI – laiko ir greičio integralas, cm; AoSP – aortos vožtuvo skerspjūvio plotas, cm;  $\check{SSD}$  – širdies susitraukimų dažnis, k./min.



**14 pav.** USCOM ekrane matomas kraujotakos pro aortos vožtuvą vaizdas (viršuje) ir pulsinės bangos paaiškinimas (apačioje)

Širdies susitraukimų dažnis bei laiko ir greičio integralas apskaičiuojami išmatavus doplerio bangos kontūrus, o kraujagyslės skerspjūvio plotas ties aortos vožtuvu yra numanomas pagal *Nidorf* su bendraautoriais sudarytas nomogramas [66]:

$$D = 0,010 \times \text{ūgis} + 0,25$$

$$\text{AoSP} = 0,785 \times D^2,$$

čia D – kraujagyslės skersmuo ties aortos vožtuvu, cm; ūgis, cm; AoSP – aortos vožtuvu skerspjūvio plotas, cm

## 2.6. Doplerometrija kraujotakai stebėti ir vertinti

Sistolinis ir širdies minutinis tūris, arterinis kraujospūdis yra nepriklausomi, fundamentalūs funkciniai širdies ir kraujagyslių sistemos rodikliai. Visi jie yra labai svarbūs norint suprasti visos sistemos fiziologiją, patofiziologiją, taikant skysčių terapiją, skiriant širdies darbą ir kraujagyslių būseną veikiančius medikamentus [67]. Klinikinėje praktikoje sistolinis tūris vietoje tikslių, bet invazinių metodų apskaičiuojamas iš sveikatai nepavojingų neinvazinių arterinio kraujospūdžio ir jo dėmenų matavimų. Tokie išvestiniai dydžiai vieni mažai parodo tikrąją kraujotakos būseną, perfuziją audiniuose ir



tai dažnai trukdo pasiekti gydymo tikslą [68, 69]. Negana to, aklaie siekiant tikslo nesunku pasirinkti netinkamą gydymą, sulaukti šalutinių reiškinių ar pasirinktas gydymas gali būti tiesiog nepakankamai efektyvus [70-73].

Arterinė sistema – tai kintamo dydžio arterijų šakų tinklas. Skirtingo skersmens kraujagyslėse būna skirtingas kraujospūdis, pulsinės bangos greitis ir kraujo tėkmė [74]. Periferinių kraujagyslių tonusą reguliuoja autonominė nervų sistema kiekvieno dūžio metu. Šis faktas menkina išmatuoto periferinio kraujospūžio ir sistolinio tūrio lygiavertiškumo faktą. Būtent žinoti sistolinį tūrį intensyviosios terapijos gydytojui turėtų būti svarbiausia priimant sprendimą. *Guyton* su bendraautoriais dar 1955 metais teigė, kad vidutinis arterinis kraujospūdis (VAS) yra sistolinio tūrio (ST), širdies susitraukimų dažnio (ŠSD) ir sisteminio kraujagyslių rezistentiškumo (SKR) „produktas“ [67]:

$$\text{VAS} = (\text{ST} \times \text{ŠSD}) \times \text{SKR}.$$

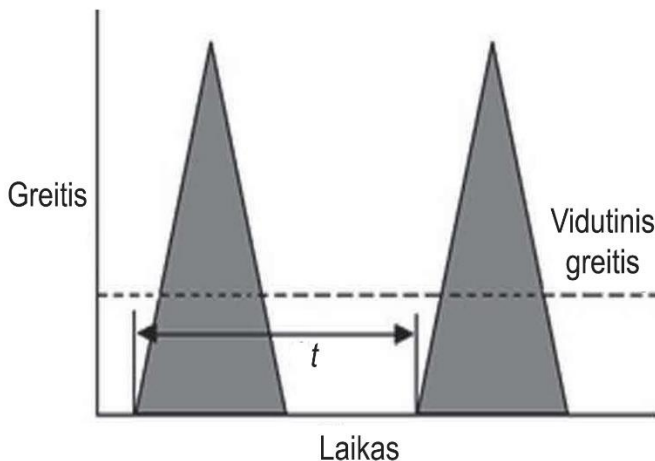
Suprasti, kas, kur ir kada matuojama, gali būti gyvybiškai svarbu vertinant trinkančią kraujotaką ir stebint gydymo efektyvumą [75]. Juk skysčių terapiją, širdies darbą ir kraujagyslių tonusą veikiančių preparatų paskirtis yra pakeisti sistolinį tūrį, todėl tiksliai jį išmatuoti yra itin svarbu.

Apibrėžime teigiama, kad sistolinis tūris – tai yra kraujo tūris, pratekantis pro skilvelį ir arteriją jungiantį vožtuvą (aortos arba plaučių arterijos) per vieną širdies ciklą. Istoriskai yra žinoma ne viena technologija, pagal kurias bandyta apskaičiuoti, išskaičiuoti sistolinį tūrį iš įvairių turimų išmatuotų parametrų. Tačiau kuo matavimai atliekami toliau nuo skilvelio-arterijos vožtuvo, tuo kraujo tėkmę labiau veikia autonominė nervų sistema ir sisteminių kraujagyslių tonuso skirtumai periferijoje, tuo gauti rezultatai yra mažiau tikslūs.

Plačiausiai klinikinėje praktikoje paplitęs ultragarsinis kraujotakos tyrimas doplerio metodu. Echokardiografijos metu šis metodas pateikia pakankamai tikslūs sistolinio tūrio, išmatuoto ties aortos vožtuvu, ir širdies minutinio tūrio matavimus [76-81]. Ultragarsinis širdies darbo ir kraujotakos vertinimo monitorius USCOM yra kilęs iš echokardiografijos, jis taip pat doplerio metodu matuoja sistolinį tūrį pro aortos ar plaučių arterijos vožtuvą, o papildomai išmatavęs širdies susitraukimo dažnį bei arterinį kraujospūdį neinvaziniu būdu, apskaičiuoja širdies minutinį tūrį ir sisteminį kraujagyslių rezistentiškumą [82-84].

Pirmą kartą kraujotakos tyrimo doplerio metodu galimybes dar 1961 metais aprašė *Franklin* su bendraautoriais [77]. Devintajame dvidešimto amžiaus dešimtmetyje neinvazinis ultragarsinis sistolinio tūrio matavimas doplerio metodu buvo patvirtintas klinikiniais tyrimais kaip jautrus, tikslus ir

patikimas metodas [81, 85-88]. Tik šiuo metodu sistolinį tūrį galima išmatuoti tēkmės daviklį uždėjus tiksliai toje vietoje, kur kraujo tēkmė prasideda iš karto už aortos ar plaučių arterijos vožtuvo. Jei daviklis nutolsta nuo šių vietų, matavimo tikslumas ima mažėti [84, 89-92]. Doplerio ultragarsas tiksliai matuoja greičio pokyčius per laiko vienetą [78, 79]. Eritrocitai labai efektyviai atspindi ultragarso bangą, siųsdami garso signalą davikliui atgal. Tad, jei ultragarso daviklis nejudinamas, jis tiksliai išmatuos didėjantį eritrocitų judėjimo greitį sistolės pradžioje ir lėtėjimą jai besibaigiant. Ekrane bus pavaizduota ultragarsinė banga. Kuo ultragarsas bus labiau nukreiptas statmenai vožtuvo plokštumai ir į lygia greta su už jo esančią kraujagyslę, tuo bangos atspindys ekrane bus statesnėmis, tiesesnėmis ir lygesnėmis kraštinėmis, o kartu – tikslesnis laiko ir greičio integralas (15 pav.).



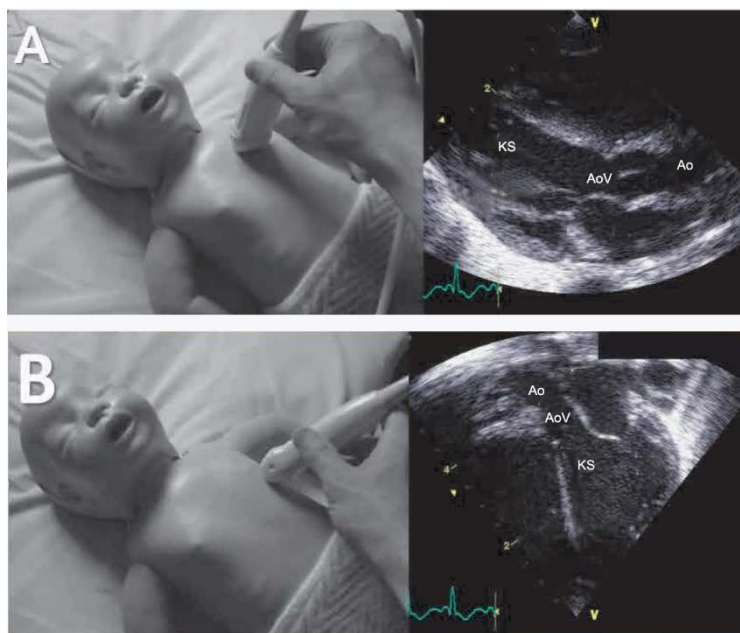
**15 pav.** Vertikalus doplerio bangos pro aortos vožtuvą pjūvis, formuojantis laiko ir greičio integralą [5]

Žinodami, kad kraujotakos greitis vožtuvui užsidarius lygus 0 m/s, o maksimalus apskaičiuotas naujagimiui būna 0,9–1,0 m/s, galime nesunkiai apskaičiuoti vidutinį kraujotakos pro aortos vožtuvą greitį. Taip pat pagal gautas kreives galima apskaičiuoti ir širdies ciklo laiką ( $t$ ) (15 pav.). Turint šiuos duomenis (sistolės laiką ir vidutinį kraujotakos greitį) apskaičiuojamas sistolės kelias, t. y. laiko ir greičio integralas, kuris naujagimiui yra lygus vidutiniškai 13–14 cm. Doplerio metodu dirbantys įrenginiai apskaičiuoja laiko ir greičio integralą funkcinės širdies echoskopijos metu bangos ribas apibrėžus žymekliu, o USCOM – automatiškai.

Sistolinis tūris apskaičiuojamas iš sistolinio kelio arba laiko ir greičio integralo ir aortos vožtuvo skerspjūvio ploto sandaugos:

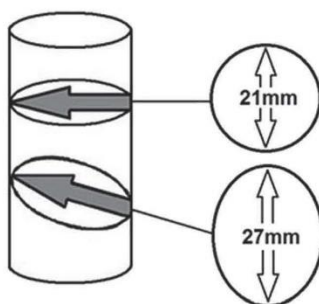
$$ST = LGI \times SP.$$

Kiekvienos kraujagyslės skerspjūvio plotą galima apskaičiuoti pagal  $SP = \pi r^2$  formulę. Aortos vožtuvo plotą galima išmatuoti echoskopiskai, išmatavus aortos skersmenį. Viena iš sąlygų yra ta, kad matuojamas skersmuo būtų tiksliai toje pačioje plokštumoje, kaip matuojant laiko ir greičio integralą. Tai negali būti visiškai užtikrinta, nes abu šie rodikliai matuojami skirtinguose echoskopiniuose languose (16 pav.).



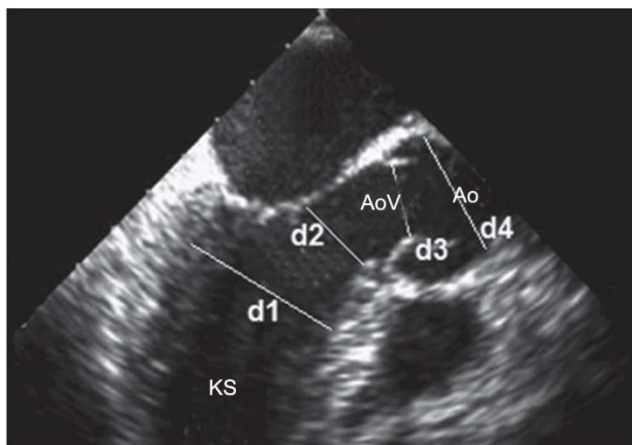
**16 pav.** Echokardiografijos langai: A – parasternaliai kairėje ilgosios ašies lange matuojamas aortos skersmuo; B – kraujotakos pro aortos vožtuvą laiko ir greičio integralas matuojamas širdies viršūnės lange, penkių širdies kamerų vaizde [93].

Kita vertus, aortos skersmenį tiesiogiai matuojant dviejų dimensijų plokštumoje, kyla pavojus bangos kryptį pakreipti kiek įstrižai. Tokia klaida lemtų netikslumus skaičiuojant aortos vožtuvo skerspjūvio plotą, o kartu – sistolinį tūrį (17 pav.) [5].



**17 pav.** Įstrižas cilindro pjūvis lemtų 65 proc. paklaidą, skaičiuojant sistolinį tūrį

Negana to, kairiojo skilvelio – aortos trakte matomas nepastovus kraujagyslės skersmuo. Ties aortos vožtuvu ji yra siauriausia, tad ir kraujo tėkmės greitis toje vietoje yra didžiausias (18 pav.).



**18 pav.** Kairiojo skilvelio dviejų kamerų vaizdas širdies viršūnės lange, kuriame matomas kairysis skilvelis (d1), jo išstūmimo traktas (d2), aortos vožtuvas (d3), aorta (d4) ir skirtingi skersmenys visuose taškuose [5]

Klinikinių tyrimų, kai buvo tiriami širdies (ir aortos vožtuvo) antropometriniai matmenys, duomenimis, buvo matoma tiesinė tirtų rodiklių priklausomybė nuo ūgio, svorio ir kūno paviršiaus ploto. Pritaikius morfometrinius algoritmus galima tiksliai numatyti, pavyzdžiui, aortos vožtuvo skersmenį pagal tiriamojo ūgį, kai jis yra didesnis nei 50 cm. Jei tiriamojo ūgis yra mažesnis nei 50 cm, numanomas aortos vožtuvo skersmuo skaičiuojamas pagal svorį [66, 94-98]. Tyrimais įrodyta, kad morfometrinių metodų pritaikymas leidžia tiksliau apskaičiuoti sistolinį tūrį [66, 97]. Tuo

pasinaudojo neinvazinio ultragarsinio hemodinamikos monitoriaus gamintojas, mažindamas klaidos tikimybę. Šio tyrimo metu, surašius tiriamojo antropometrinius duomenis į paciento kortelę, doplerio davikliu tereikia manipuluoti aortos vožtuvo lange – virš krūtinkaulio esančioje jungo įlankoje (lot. *incisura jugularis*), kol išmatuojamas didžiausias kraujotakos greitis, o ekrane pavaizduojami aukščiausi, plačiausi ir tiesiausi laiko ir greičio integralai.

Akivaizdu, tam, kad gauti rezultatai būtų tikslūs, aortos vožtuvo skerspjūvio ploto ir (ar) kraujotakos laiko ir greičio integralo matavimai turi būti atlikti itin kruopščiai.

Šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojami trys doplerio principu grįsti metodai.

Funkcinė echokardiografija – širdies sistolinis tūris matuojamas pulsinės bangos doplerio metodu. Šis instrumentinis tyrimas yra plačiausiai naudojamas, su juo atlikta daugiausiai klinikinių tyrimų, todėl laikomas klinikiniu neinvaziniu kraujotakos vertinimo standartu. Tačiau kad gauti rezultatai būtų tikslūs, echokardiografijai atlikti reikia nemenkų įgūdžių. Amerikiečių echokardiografijos asociacija rašytiniuose šaltiniuose teigia, kad echoskopija yra itin priklausoma nuo ją atliekančio specialisto patirties. Asociacija rekomenduoja mažiausiai dvejų metų specializuoto mokymosi kursą, kad būtų galima pasitikėti atliktų tyrimų rezultatais [2, 99].

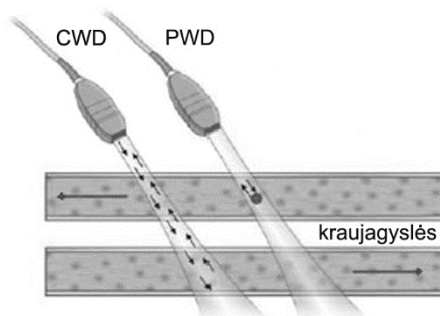
Transezofaginis monitoravimas doplerio metodu – „Deltex“ sukurtas kraujotakai vertinti perioperaciniu laikotarpiu. Vienkartinis ultragarsinis daviklis turi būti įkištas į tiriamojo stemplę, kur būtų matuojama kraujotaka nusileidžiančiojoje aortos dalyje. Šiai procedūrai reikia ne tik paciento sedacijos, bet ir parengti specialistą. Be to, dėl techninių savybių ji nėra tinkama naujagimiams tirti [68, 100].

Neinvazinis ultragarsinis hemodinamikos monitorius tęstine doplerio banga kraujotaką matuoja tiesiogiai ir apskaičiuoja sistolinį tūrį tiek aortoje, tiek plaučių arterijoje. Monitoriumi paprasta naudotis, tyrimais įrodyta, kad tikslūs matavimai galimi jau po 20 atliktų ištyrimų, o pats tyrimas trunka vos kelias minutes. Rezultatai pateikiami skaitine išraiška, o kraujotaką apibūdinančių rodiklių pokyčių dinamiką galima matyti tendencijų lange [83, 89, 101, 102]. *Critchley* su bendraautoriais teigia, kad USCOM technologija leidžia tiksliai išmatuoti tiek didelį, tiek mažą tūrį, todėl tinkama tiek suaugusiųjų, tiek vaikų ir naujagimių kraujotakai vertinti [101].

## 2.7. Funkcinės širdies echoskopijos ir USCOM metodų palyginimas

Funkcinės širdies echoskopijos ir neinvazinio ultragarsinio hemodinamikos monitoriaus kraujotakos tyrimo pagrindą sudaro doplerio metodas. Šia technologija matuojamas kraujotakos greitis pro aortos vožtuvą ir suformuojamas kraujotakos greičio ir laiko integralas. Išmatavus aortos ties vožtuvu skerspjūvio plotą, galima apskaičiuoti širdies sistolinį tūrį, o iš jo – širdies minutinį tūrį. Jei naujagimiui vaisiaus kraujotaka nėra išlikusi (nebefunkcionuoja arterinis latakas, pasikeitusi nuosrūvio kryptis pro ovaliąją angą), kraujotaka iš kairiojo skilvelio pro aortos vožtuvą atspindi sisteminę kraujotaką.

Pagrindinis šių metodų skirtumas yra tas, kad USCOM naudoja nepertraukiamų bangų (angl. *Continuous Wave Doppler – CWD*), o echokardioskopijos metu naudojama pulsinės bangos (angl. *Pulse Wave Doppler – PWD*) doplerometrija (19 pav.).



**19 pav.** Nepertraukiamų ir pulsinių bangų doplerometrijos veikimo principo skirtumai

Nepertraukiamų doplerio bangų daviklis nenutrūkstamai siunčia ultragarso signalą, pereidamas audinius plinta kūgio pavidalu. Tam tikro dažnio garso banga plinta iki tam tikro gylio audiniuose. Ultragaras puikiai skrodžia skystį (kraują), o pakeliui sutikti eritrocitai atspindi garsą, kuris atsimušęs grįžta atgal. Kuo daugiau eritrocitų prateka pro garso spindulį, tuo didesnis išmatuojamas greitis. Yra tikimybė, kad gali būti išmatuota, susumuota ir greta esančių kraujagyslių tėkmė. Tai sudaro prielaidą, kad USCOM išmatuojamas didesnis kraujotakos greitis. Tačiau greičio pro aortos vožtuvą matavimo lange aorta yra arčiausiai daviklio esanti kraujagyslė, tad kraujotakos kitose kraujagyslėse įtaka, jei gali būti, tai minimali, kai davikliu

nustatytame lange manipuluojama tol, kol gaunamas geros kokybės vaizdas, būdingas kraujotakai pro aortos vožtuvą. Naujagimių širdis ir stambiosios kraujagyslės anatomicškai santykinai yra labai arti ultragarsinio daviklio.

Pulsinės bangos doplerio metodas yra kiek kitoks. Juo tam tikro dažnio garso signalas į eritrocitus siunčiamas tam tikrą laiką, ir daviklis laukia sugrįžtančio jo aido. Taip išmatuojamas jo greitis. Jei pakeliui nepasitaiko kliūčių ar trikdžių, t. y. ultragarso signalas nukreipiamas tiesiai pro aortos vožtuvą, gaunamas tikslus tėkmės greitis, tačiau šiam tikslui pasiekti reikalingi daug įdirbio reikalaujantys įgūdžiai.

Nemažai klinikinių tyrimų su suaugusiais, vaikais įrodė, kad neinvaziniu hemodinamikos monitoriumi gauti rezultatai gerai koreliuoja su echokardiografijos duomenimis, o tyrimai su gyvūnais – ir su invaziniais metodais išmatuotos kraujotakos gautais rezultatais. Tiesa, literatūroje randama ir kitokių atsiliepimų, nurodančių, kad, naudojant USCOM, kai yra tam tikrų klinikinių būklių, gauti tyrimų rezultatai nėra pakankamai tikslūs [19, 103-105]. Tyrimai, kuriuose šiuo hemodinamikos monitoriumi gauti duomenys lyginti su kitais invaziniais ir neinvaziniais hemodinamikos ištyrimo metodais, [106] daugiausiai skirti vaikų ir suaugusiųjų amžiaus grupėms. Tačiau tėra keletas darbų, kuriuose tirti naujagimiai. Klinikiniai tyrimai su naujagimiais, kurių metu buvo lyginti skirtingais metodais išmatuoti tie patys hemodinamikos rodmenys, buvo arba nedidelės imties, arba tirti tik išnešioti ar sergantys naujagimiai, dėl įvairių priežasčių gydyti naujagimių intensyviosios terapijos skyriuose [5, 41, 107].

Tam, kad būtų galima palyginti tą patį parametą, išmatuotą skirtingais būdais, reikia porinių matavimų – tam pačiam tiriamajam tuo pačiu ar labai artimu metu. Paprastai tokie tyrimai atliekami turint patvirtintą atskaitos tašką, vadinamąjį aukso standartą ir alternatyvų, naują jo „pakaitalą“. Aukso standartu vertinant kraujotaką laikomas invazinis termodiliucijos metodas, kateterizavus plaučių arteriją, tačiau techniniu požiūriu jis yra praktiškai neįmanomas, o ir etiniu požiūriu vargu ar priimtinas naujagimiams, todėl šioje amžiaus grupėje yra nenaudojamas. Kadangi klinikiniai tyrimai parodė, kad aukso standarto rezultatai puikiai koreliuoja su funkcinės echokardioskopijos metu gautais rezultatais, o pastarąją įprasta laikyti savitu klinikiniu standartu neonatologijoje, todėl racionalu ir pagrįsta neinvaziniu ultragarsiniu hemodinamikos monitoriumi nustatytus hemodinamikos rodiklius naujagimiams lyginti su tais pačiais rodmenimis, gautais ištyrus mažylį kardioechoskopijos metu. Nors tokio pobūdžio tyrimuose rezultatai gali puikiai sietis tarpusavyje, tačiau galima didelė absoliuti paklaida. Paklaidos dydis lemia, ar naujasis metodas yra toks pat tikslus ir gali būti senojo alternatyva. Šį būdą dar 1983 metais pasiūlė *Bland*

ir *Altman* [108]. *Bland–Altman* analizės principas pagrįstas absoliučios paklaidos apskaičiavimu, kai sklaidos diagramos ordinačių ašyje pažymimas porinio matavimo skirtumas, o absisių ašyje – to paties matavimo vidurkis. Skaičiuojama kiekvieno atvejo (porinio matavimo) absoliučioji paklaida, kuri lygi naujojo tyrimo metodo atstumui nuo porinio matavimo vidurkio, t. y. taškas sklaidos diagramoje (34 pav.). Visų atvejų paklaidos vidurkis vadinamas imties absoliučios paklaidos vidurkiu. Kuo šis dydis yra arčiau nulio, tuo naujasis metodas yra tikslesnis. Jei absoliuti imties paklaida yra -11,9 ml/kg/min., o 95 proc. pasikliautinis intervalas – nuo -62 iki 38 ml/kg/min., reiškia naujasis būdas yra tikslus, tik jo vertės yra didesnės nei aukso standarto, galbūt dėl pačios metodologijos. Iš turimų duomenų galima apskaičiuoti imties procentinę paklaidą. Naujasis metodas tinkamas naudoti, jei imties procentinė paklaida yra mažesnė nei 30 procentų [46]. Šiuo atveju imties procentinė paklaida lygi  $8,4 \pm 6,9$  procentai.

Neinvazinio ultragarsinio hemodinamikos monitoriaus gamintojas, pagal nedidelio regiono gyventojų kraujotakos tyrimą, pateikia tik rekomendacines normas. Tačiau į šį tyrimą nebuvo įtraukti naujagimiai – jų hemodinamikos rodikliai buvo apskaičiuoti pagal tam tikrus algoritmus. Todėl gamintojas (USCOM Ltd.) rekomenduoja atlikti savo regiono populiacijos kraujotakos tyrimą, kurio duomenimis medikai galėtų vadovautis vertindami paciento būklę.

Tiek suaugusiųjų, tiek ir vaikų praktikoje yra aprašyta bandymų palyginti kraujotaką, tiriant USCOM ir echokardiografijos būdu. *Elgendy* su kolegomis [107] palygino 120 suaugusių pacientų atliktus hemodinamikos matavimus funkcinės echokardioskopijos ir USCOM metodais. Įvertinę sistolinį tūrį, tėkmės pro aortos vožtuvą greitį, prieškrūvio parametrus ir širdies inotropiją, autoriai nustatė, kad tarp sistolinio tūrio, išmatuoto abiem minėtais būdais, statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo ( $p = 0,52$ ). *Cattermole* su kolegomis ištyrė kinų vaikus ir suaugusius bei sudarė hemodinamiką atspindinčių rodiklių normas pagal amžių ir svorį [65, 106]. Tačiau su naujagimiais tyrimų atlikta mažai [109, 110]. Be to, juose stebėti ir vertinti hemodinamikos pokyčiai per pirmąsias tris naujagimio kraujotakos adaptacijos periodo paras. Deja, vyresnių nei pirmųjų gyvenimo parų, skirtingos gestacijos naujagimių svarbiausių hemodinamikos rodmenų tyrimų rasti nepavyko. Tai paskatino mus ištirti hemodinamiškai stabilus, Neonatologijos centre gydomus ir slaugomus, įvairaus gestacinio ir postkonceptinio amžiaus naujagimius po kraujotakos adaptacinio laikotarpio (vyresnius nei 7 parų, kuriems nebebuvo išlikusios vaisiaus kraujotakos požymių) ir nustatyti jų kraujotakos parametrų normalius dydžius.



## 2.8. Naujagimio sisteminio uždegiminio atsako sindromas ir sepsis

Pagal tarptautinį susitarimą, sepsis – tai sisteminis uždegiminis atsakas į infekciją, t. y. gyvybei grėsminga būklė, kai organizmo atsakas į infekciją pažeidžia paties organizmo audinius ir organus. Jam būdingas sisteminio uždegiminio atsako sindromas (angl. *systemic inflammatory response syndrome – SIRS*) kartu su įtariama ar patvirtinta sisteme infekcija [111]. Naujagimiui sisteminio uždegiminio atsako sindromas pasireiškia šerdinės temperatūros, širdies susitraukimo, kvėpavimo dažnio bei leukocitų kiekio kraujyje nuokrypiais, t. y. bent dviem iš šių požymių, kurių bent vienas yra kūno temperatūros ar leukocitų kiekio pokytis [112]:

- Šerdinė kūno temperatūra  $> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  arba  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$  [113-116].
- Leukocitų kiekis: leukopenija  $< 5 \times 10^9/l$  arba leukocitozė  $> 34 \times 10^9/l$  (0–7 gyvenimo paros), ar  $> 19,5 \times 10^9/l$  (7–28 gyvenimo paros).
- Širdies susitraukimų dažnis: tachikardija  $> 180$  k./min. arba bradikardija  $< 100$  k./min.
- Kvėpavimo dažnis  $> 50$  k./min. arba / ir naujai stebimos apnėjos.

Biocheminiai uždegimo žymenys – C reaktyvusis baltymas, interleukinas 6 ir 8, prokalcitoninas – jautrūs, tačiau nespecifiniai sisteminio uždegiminio atsako, sukkelto infekcijos, požymiai [117-126]. Sepsio diagnozė patvirtinama, kai bakterijų, virusų, grybelių ar riketsijų randama kraujo pasėlyje, aptinkama audiniuose arba patvirtinama polimerazės grandininės reakcijos testu. Tačiau sepsis gali būti diagnozuojamas ir nenustačius sukėlėjo, kai klinikiniai ligos požymiai, pavyzdžiui, tokie: randama leukocitų normaliai steriliame audinių skystyje, staiga įvykusi žarnos perforacija, pneumonija, kai krūtinės ląstos rentgenogramoje matoma infiltracija plaučių audinyje, ar odoje išplitę taškiniai (petechiniai) bėrimo elementai, leidžia įtarti sisteminę infekciją [112, 127].

Sepsis yra viena iš svarbiausių naujagimių sergamumo ir mirtingumo priežasčių, ir nors pastaraisiais dešimtmečiais sergamumas juo mažėja, tačiau išlieka vis dar pakankamai didelis. Jungtinėse Amerikos Valstijose ankstyvasis naujagimių sepsis diagnozuojamas bent vienu atveju tūkstančiui gyvų gimusiųjų [128], Lietuvoje – 0,5–0,8 (<https://sam.lrv.lt>). Sergamumas bakteriologiškai patvirtintu sepsiu yra atvirkščiai proporcingas naujagimio svoriui, o kartu ir gestaciniam amžiui: 10,96 atvejo tūkstančiui gimusių mažesnio nei 1500 g gimimo svorio naujagimiams, 1501–2500 g svorio grupėje – 1,38 iš tūkstančio gimusių, o daugiau kaip 2500 g svorio – 0,57 atvejo tūkstančiui gimusių [128]. Bendras naujagimių mirštamumas nuo

sepsio įvairiose šalyse svyruoja tarp 10 ir 20 procentų [128-131]. Naujagimis sepsio sukėlėją gali gauti iš motinos gimdymo takų ar kraujo arba iš aplinkos – jeigu ligoninėje, tai iš jos aplinkos – su sveikatos priežiūra susijusi (hospitalinė) infekcija, jeigu namų aplinkoje – bendruomenėje įgyta infekcija. Klinikinė ligos eiga priklauso nuo naujagimio imuninės sistemos būklės, patogeno virulentiškumo, inokuliacijos (infekcinės dozės) dydžio ir poveikio laiko. Imunologinis naujagimio, o ypač neišnešiotu, nebrandumas, perteklinis antibiotikų vartojimas, ilgas buvimas ligoninėje didina riziką susirgti hospitaline infekcija. Klinikiniu požiūriu sepsis, sukeltas nustatyto patogeno, ir sepsis, kurį sukelia nežinomas sukėlėjas, dažnai skiriasi [131].

Motinos rizikos veiksnių ir naujagimio klinikinės būklės tinkamas įvertinimas, racionali naujagimio priežiūra stacionare, ankstyva sepsio diagnostika ir racionalus gydymas gali sumažinti ne tik naujagimių mirtingumą, bet ir nepalankių vėlyvųjų liekamųjų reiškinių tikimybę [129, 132].

## 2.9. Naujagimių sepsio klinikiniai požymiai

Naujagimių sisteminės infekcijos klinika gali būti labai įvairi – nuo subklinikinės formos (bakteremijos) iki sunkios židininės ar sisteminės ligos požymių. Yra žinoma, kad bakterijos, patekusios į kraują, sukelia sisteminę uždegiminę reakciją, kuri savo ruožtu lemia įvairių organizmo sistemų ir organų pažeidimą. Viena iš svarbiausių sistemų – širdies ir kraujagyslių, kurios įtraukimas į infekcinį procesą dažnai lemia sepsio baigtį. Tiksliai nurodyti laiką, kada naujagimiui pasireikš pirmieji kraujo infekcijos požymiai, labai sunku, o gal net ir neįmanoma. Dažnai klinikiniai požymiai išryškėja tik ligai pažengus. Ne vienerius metus bandoma rasti tokius žymenis, kurie leistų anksti įtarti ir patvirtinti pirmuosius sepsio požymius. Vienas iš jų galėtų būti širdies susitraukimų variabilumas ir jo analizė, kuri leidžia nustatyti bendrą klinikinių gyvybinių funkcijų rodiklių pokyčius dar prieš savaitę iki sepsio diagnozės [133, 134]. Ilgalaikis (dienas ar net savaites) širdies susitraukimų variabilumo registravimas leidžia pastebėti susitraukimų amplitudės suploktėjimą, ilgainiui atsirandančius staigius tachikardijos, besikeičiančios su santykinę bradikardija, epizodus. Pastarasis vaizdas monitoriaus ekrane leidžia įtarti beprasidedantį sepsį ir paskirti papildomą naujagimio ištyrimą. Tyrėjai ir straipsnių autoriai, kurie naudojo šį naujagimio monitoravimo būdą, teigia, jog staigus širdies susitraukimo dažnio kreivės pasikeitimas yra lyg sepsio „aura“, kurios metu, prasidėjus šeimininko ir patogeno sąveikai, yra slopinama autonominė nervų sistema [129, 133-137].

Būtent autonominė nervų sistema yra atsakinga už fiziologinę organizmo adaptaciją, ji reguliuoja širdies ritmą, virškinimą, kvėpavimo dažnį, palaiko reikiamą kūno temperatūrą, arterinį kraujospūdį, medžiagų apykaitos greitį ir kita [133]. Naujagimiui pirmieji beprasidedančios ligos požymiai ir yra šių sutrikusių funkcijų atspindys. Labai neišnešiotiems naujagimiams yra būdingas mažesnis vidutinis arterinis kraujospūdis, besikartojantys kvėpavimo sustojimai (apnėjos) su bradikardijos epizodais arba be jų, tachikardija, labili kūno temperatūra, pasikeitusi odos spalva, neurologiniai sutrikimai, tokie kaip mieguistumas, vangumas arba padidėjęs dirglumas, ir kt. Pasikeitus naujagimio būklei ir atsiradus vienokio ar kitokio pobūdžio pokyčių, visada turėtų būti nedelsiant aiškinamasi jų kilmė [138]. Naujagimiams, ypač neišnešiotiems, labai sunku numatyti sepsio eigą ir atsirandančius sutrikimus: jiems gali išryškėti tachipnėja arba kartotis atkaklios apnėjos, dažniau būdinga hipotermija nei febrilus karščiavimas, atsiranda kintantis širdies ritmas nuo tachikardijos iki bradikardijos epizodų [136, 139-144]. Sepsio metu naujagimiams gali sutrikti kvėpavimas, atsirasti papildomo deguonies poreikis, sutrikti virškinimo sistemos darbas, pasireiškiantis maisto netoleravimu, atpylinėjimu, atsisakymu žįsti, jie gali tapti vangūs arba dirglūs, sumažėja jų raumenų tonusas, ima trikti mikrocirkuliacija audiniuose (pakinta kapiliarų prisipildymo laikas, odos spalva). Esant sunkiai ligos eigai išryškėja širdies ir kraujagyslių sistemos nepakankamumo požymiai: mažėjantis arterinis kraujospūdis, progresuojanti oligurija ir/ arba anurija. Išryškėjęs hemodinamikos sutrikimas gali rodyti ligos dekompenсуotą fazę, kuri gali prasidėti staiga ir progresuoti audringai [131].

## 2.10. Laboratoriniai sepsio žymenys

Aukso standartu naujagimio sepsio diagnostikoje išlieka teigiamas kraujo pasėlis [145]. Tačiau esama veiksnių, kurie naujagimiui sumažina šio tyrimo vertę: per mažas paimto kraujo mėginio kiekis, dar prieš paimant kraujo pasėlį pradėtas gydymas antibiotikais, nepastovi bakteremija, gimdymo metu motinai skirti antibiotikai ir kt. [146, 147]. Be kraujo pasėlio ir sepsio sukėlėjo išskyrimo, labai svarbūs ir kiti laboratoriniai sepsio žymenys, kurie, deja, dažnai nėra labai specifiniai ir / arba jautrūs. Gerai žinoma, kad vienas kuris nors laboratorinis sepsio žymuo nėra ir negali būti svarus argumentas, diagnozuojant sepsį tiek naujagimiams, tiek ir kitų amžiaus grupių pacientams. Todėl labai svarbu, kad ankstyvojo ar vėlyvojo naujagimių sepsio diagnostikoje būtų tinkamai ir laiku parenkamas vienas ar

kitas laboratorinis sisteminės infekcijos žymuo, kad racionaliai būtų derinama klinika, gautų laboratorinių tyrimų rezultatų ir instrumentinio naujagimių ištyrimo duomenys. Tik kompleksinis gautų duomenų derinimas paprastai duoda geriausią rezultatą.

### 2.10.1. Bendri klinikiniai kraujo tyrimai

Po gimimo persitvarko ne tik naujagimio kraujotaka, bet vyksta ir kraujo kūnelių pokyčiai, kurie būdingi tam tikram gestaciniam amžiui ir į juos turėtų būti atsižvelgiama vertinant sepsio tikimybę [145]. *Christensen* su kolegomis tiriamiesiems naujagimiams per pirmas 72 valandas po gimimo surinko daugiau nei trisdešimt tūkstančių kraujo mėginių bendro kraujo tyrimui. Išanalizavę gautus duomenis nustatė, kad jaunesniems nei 28 gestacijos savaitių naujagimiams didžiausia neutrofilų koncentracija kraujyje būna apie 24 valandą, o vyresniems ji didžiausia – tarp 6 ir 8 valandos po gimimo [148]. Gimimas natūraliais takais ir moteriška naujagimio lytis taip pat lemia didesnę neutrofilų kiekį kraujyje [148]. *Manroe* su bendraautoriais aprašė tokių motinos būklių, kaip antai karščiavimas ir hipertenzija gimdymo metu, bei įvairių naujagimio būklių – mekonijaus apsiracijos, asfiksijos, pneumotorakso, periventrikulinės hemoragijos, hemolizinės ligos – įtaką naujagimio neutrofilų skaičiui [149]. *Newman* su kolegomis, ištyrę per šešiasdešimt tūkstančių naujagimių ir išanalizavę jų kraujo mėginius, nustatė, kad leukopenija ( $< 5000/\text{mm}^3$ ) ir absoliutus neutrofilų sumažėjimas ( $< 1000/\text{mm}^3$ ) buvo būdingesnis kraujo pasėliu patvirtintam naujagimio sepsiui nei leukocitozė ( $\geq 20000/\text{mm}^3$ ) ir neutrofilija ( $\geq 10000/\text{mm}^3$ ) [150]. Aštuntajame XX amžiaus dešimtmetyje sepsio diagnostika buvo paremta bendro kraujo tyrimo nuodugnia analize [151]. Atlikta daug klinikinių tyrimų, kurių metu buvo analizuojamas bendras leukocitų, neutrofilų ir jaunų jų formų kiekis, skaičiuojamas neutrofilų subrendimo indeksas, tiriami morfologiniai ir degeneraciniai leukocitų pokyčiai, t. y. neutrofilų vakuolizacija, toksinė granuliacija, branduolių hipersegmentacija, eozinofiluose randami *Döhle* kūneliai ar intraląstelinės bakterijos, taip pat trombocitų skaičius [152-158]. Šių darbų rezultatai apėmė plačias ribas, o jautrumas ir specifiškumas svyravo atitinkamai nuo 17 iki 90 procentų ir nuo 31 iki 100 procentų [155]. Tačiau nustatyta, kad trombocitopenija ir kartu morfologiniai neutrofilų pokyčiai buvo būdingi uždelstai ir sunkiai infekcijai [153, 156, 159]. Nurodoma, kad kaulų čiulpuose gaminamas neutrofilų proliferaciją ir diferenciaciją skatinantis granulocitų koloniją stimuliuojančio veiksnio koncentracijos padidėjimas galėtų būti geras ankstyvas bakterinio arba grybelinio naujagimių

sepsio žymuo, pasižymintis 95 procentų jautrumu ir 99 procentų neigiama prognostine reikšme [160, 161]. Sunkaus sepsio metu tiek suaugusiems, tiek ir naujagimiams būna kraujo krešėjimo sutrikimų, pasireiškiančių hemoragijomis ar trombų formavimusi. Klinikinių tyrimų nustatyta, kad sergančiojo kraujyje randama gerokai padidėjusi trombino – antitrombino III komplekso, plazminogeno aktyvatoriaus 1 inhibitoriaus, audinių plazminogeno aktyvatoriaus, fibrinogeno ir D – dimerų koncentracija, palyginti su sveikų naujagimių tyrimų duomenimis [162-165].

Nors sisteminė infekcija turi įtakos įvairių kraujo forminių elementų pokyčiams, juos taip pat gali sukelti ir daug kitų su infekcija nesusijusių veiksnių, todėl bendro kraujo tyrimo sepsiui įtarti arba patvirtinti nepakanka [145]. Ir dar, kaip parodė daugelis klinikinių tyrimų, kraujo forminių elementų skaičius priklauso nuo naujagimio gestacinio ir postnatalinio amžiaus, įvairių naujagimio būklių, pavyzdžiui, asfiksijos, mekonijaus aspiracijos, intracerebrinių kraujosrūvų ir pan. Kita vertus, morfologiniai leukocitų ir trombocitų bei minėtų biologiškai aktyvių medžiagų koncentracijos pokyčiai gali būti būdingi sepsiui, patvirtinti ligos sunkumą ar tikėtiną baigtį.

### 2.10.2. Ūmios fazės baltymai

Ūmios fazės baltymų koncentracija kraujo plazmoje padidėja kaip atsakas į uždegimą. Tai nėra specifiniai žymenys, rodantys infekciją, labiau – jos sukeltą uždegimą. Iš ūmios fazės baltymų naujagimiams labiausiai yra ištirti C reaktyvusis baltymas (CRB) ir prokalcitoninas (PCT) [145]. CRB kiekis pradeda didėti šeštą – aštuntą valandą nuo infekcijos ar audinių pažeidimo pradžios, o didžiausia jo koncentracija būna antrą – trečią ligos dieną [166]. Šio ūmios fazės baltymo koncentracijos padidėjimas yra gerokai jautresnis ir specifiskesnis naujagimių sepsio diagnostikoje nei neutrofilų kiekio ar jų formos pokyčiai. [155]. Ištyrę 401 naujagimį, kuriems buvo įtartas vėlyvasis naujagimių sepsis, *Ohlin* su kolegomis konstatavo, kad CRB padidėjimas patikimai prognozavo ligą, kurią vėliau patvirtino teigiamas kraujo pasėlis [140]. *Ehl* su bendraautoriais, ištyrę 176 didesnio nei 1500 g svorio naujagimius, nustatė, kad pakartotinis CRB tyrimas leidžia anksti paneigti įtariamą ankstyvą naujagimio sepsį ir taip sumažinti antibiotikų vartojimą [167]. Daugelio klinikinių tyrimų rezultatai patvirtina, kad CRB yra pakankamai specifinis, bet vėlyvas infekcijos žymuo, kuris gali būti itin naudingas vertinant ligos eigą ir / arba antibiotikų terapijos efektyvumą [154, 168-172].

Kito ūmios fazės baltymo – prokalcitonino – koncentracija kraujo serume pirmąsias gyvenimo dienas būna labai įvairi [165, 173, 174]. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad naujagimio organizme nesant infekcijos prokalcitonino koncentracija tuoj po gimimo būna palyginti nedidelė ( $< 0,08$  ng/ml), tačiau laipsniškai didėja per pirmąsias 21–24 gyvenimo valandas, pasiekia 0,6 ng/ml, tačiau iki 48 gyvenimo valandos vėl grįžta į pradinės koncentracijos lygį [173]. Iki šiol nėra žinoma šio „fiziologinio“ fenomeno priežastis, tačiau, manoma, kad tuos pokyčius lemia greita bakterijų kolonizacija naujagimio žarnyne ir su tuo susijusi bakterijų endotoksinų translokacija per žarnyno sienelę [151]. PCT koncentracija taip pat gali padidėti, kai yra kitų naujagimio būklių – perinatalinės asfiksijos, kvėpavimo distreso, intrakranijinio kraujavimo, kraujotakos nepakankamumo, pneumotorakso ar naujagimio gaivinimo [166], tačiau naujagimio gestacinis amžius PCT koncentracijos pokyčiams neturi įtakos [165, 173]. Tiesa, nesant infekcijos šis koncentracijos padidėjimas turi kitokį pobūdį ir skiriasi nuo infekcijos sukeltų pokyčių, todėl būtina įvertinti galimą kitą PCT padidėjimo kilmę [175]. Dėl infekcijos prokalcitonino koncentracijos didėjimas dažniausiai būna staigus ir prasideda jau ketvirtą valandą, piką pasiekia taip pat 18–24 valandą ir išlieka padidėjęs arba didėjantis dar kurį laiką [176]. Pagal kartojamų tyrimų rezultatus galima vertinti infekcinės ligos sunkumą, jos gydymo efektyvumą ir tikėtinas baigtis [173, 177]. Keleto klinikinių tyrimų duomenys įrodė didelį prokalcitonino jautrumą ir specifiskumą, diagnozuojant vėlyvąjį naujagimių sepsį [173, 176].

Infekcija ar uždegimas organizme skatina kepenų ląstelėse aktyviai gamintis apolipoproteiną, serumo amiloidą A, kurio jautrumas ir specifiskumas, diagnozuojant ankstyvąjį naujagimių sepsį, siekia net 96 procentus [178-180]. Tačiau serumo amiloido A koncentracija taip pat gali padidėti dėl kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimo, esant nepakankamam enteriniam maitinimui, todėl nėra tinkamas vėlyvojo naujagimių sepsio diagnostikai [181]. Daugelio kitų ūmios fazės baltymų –  $\alpha_1$  antitripsino [152], fibronektino [157], haptoglobino [152], laktoferino [182], neopterino [183] ir orosomukoido koncentracija taip pat padidėja infekcinių ligų metu, tačiau nė vieno šių peptidų tyrimai nėra atliekami kasdienėje klinikinėje praktikoje [151].

Nors ūmios fazės baltymų tyrimas šiuo metu plačiausiai naudojamas naujagimių sepsio diagnostikoje, tačiau jie labiau rodo infekcijos ar kitų veiksnių sukeltą uždegimą, bet nėra specifiniai pačios infekcijos žymenys. Reikia prisiminti ir tai, kad ūmios fazės baltymų koncentracija kraujyje gali keistis priklausomai nuo naujagimio gestacinio ir postnatalinio amžiaus, daugelio kitų veiksnių, jų absoliučios vertės, rodančios reakciją į infekcinį

agentą, padidėja ir sumažėja skirtingu laiku, todėl juos ne visada paprasta interpretuoti.

### 2.10.3. Citokinai ir chemokinai

Plačiai paplitusią nuomonę, kad tiek neišnešiotų, tiek išnešiotų naujagimių imuninė sistema yra nebrandi ir jos atsakas į infekciją gali būti nevisavertis, keičia įrodymai apie citokinus. Citokinai yra sisteminio uždegiminio atsako mediatoriai, kuriuos sekretuoja organizmo ląstelės (trofoblastas, chorionas, amnionas, mononuklearai), reaguodamos į egzogeninį patogeną – prasideda uždegiminių ir priešuždegiminių mediatorių gamyba bei paleidžiama sisteminio uždegiminio atsako kaskada [159, 184, 185]. Uždegiminių mediatorių (IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) užduotis yra inicijuoti efektyvią gynybą nuo egzogeninio patogeno. Tačiau per didelę jų gamybą gali būti kenksminga organizmui – prasideda audinių žalojimas. Šį procesą reguliuoja priešuždegiminiai mediatoriai IL-4 ir IL-10, kurių hipersekrecija gali sukelti imunodeficitinę būklę. Taigi, tiek vienu, tiek ir kitų mediatorių neadekvati sekrecija, kurią lemia bakterinio ar kito infekcinio proceso sukėlėjo savybės, gali iš esmės pakeisti organizmo atsaką į patogeną ir nulemti ligos baigtį. Ištyrus šių citokinių koncentraciją ar jų santykį kraujo serume galima numatyti ligos eigą ir baigtį [184, 185]. Daugeliu tyrimų patvirtinta, kad uždegiminių mediatorių hiperprodukcija su nepakankama priešuždegiminių mediatorių kompensacija sukelia šoką, daugiųjų organų disfunkcijos sindromą ir mirtį. Ng su kolegomis, ištyrę labai neišnešiotų naujagimių uždegimo kaskadoje dalyvaujančių citokinių koncentracijas, teigia, kad imuninio atsako mechanizmas susiformuoja labai anksti, nes sepsiu sergančių su pasireiškusiu diseminuotos intravaskulinės koagulopatijos sindromu labai neišnešiotų naujagimių serume rasta itin didelės uždegiminių mediatorių koncentracijos ar jų santykio su priešuždegiminiais mediatoriais pokyčiai [159]. Tiesa, ligos pradžioje aukšti citokinių titrai ne visada lemia blogą ligos baigtį, o padeda slopinant organizme esančią infekciją. Taikant laiku ir adekvatų specifinį gydymą sisteminio uždegiminio atsako kaskada gali būti valdoma ir uždegiminis procesas pažabotas [151]. Įdomu tai, kad nors ir sunkios, bet lokalsios infekcijos (pneumonijos, giliųjų audinių absceso, ventrikulito) atveju citokinių koncentracija kraujo serume nebūna pakitusi [168, 186, 187].

Nors citokinių ir chemokinių ištyrimas galėtų duoti papildomos naudingos informacijos diagnozuojant naujagimių sepsį, tačiau šie tyrimai dar vis yra gana brangūs ir klinikiniam praktiniam darbe nėra plačiai taikomi.

#### 2.10.4. Molekuliniai tyrimai

Molekulinis naujagimio sepsį sukėlusio patogeno nustatymas, *in vitro* gausinant sukėlėjo DNR molekules polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu, yra greitas ir pakankamai jautrus. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad patogeną šiuo metodu pavyksta nustatyti net tada, kai per dvylika valandų nuo antibiotikų terapijos pradžios kraujo pasėlis jau būna sterilus [188, 189]. *Dutta* su kolegomis tyrė PGR keliems šimtams naujagimių prieš antibiotikų skyrimą bei praėjus 12 ir 24 valandoms po antibiotikų terapijos pradžios. Autoriai nustatė, kad keliems naujagimiams, kurių kraujo pasėlis buvo neigiamas, teigiamas PGR tyrimas buvo dar iki pirmosios antibiotikų dozės, kitiems PGR buvo (išliko) teigiamas ir po 12 valandų, tačiau nė vienam jis nebuvo teigiamas praėjus 24 valandoms nuo gydymo antibiotikais pradžios [189]. *Liu* su kolegomis, ištyrė septynių šimtų naujagimių kraujo mėginius, nustatė, kad kraujo pasėliai buvo teigiami 13,5, o PGR – 17,4 procentais atvejų [190]. Keletas autorių aprašė retai pasitaikančius klaidingai teigiamų ir neigiamų tyrimų rezultatus, nurodė, kad klaidas lėmė PGR inhibitoriaus naudojimas, ruošiant preparatą, prastos kokybės ar mažos bakteremijos mėginys ir (ar) jo kontaminacija [191]. Tačiau, *Reier-Nilsen* su bendraautoriais teigimu, net ir didelio jautrumo PGR tyrimas derinant su kraujo pasėliu, vienas ar kitas iš jų buvo teigiami tik 35 procentais kliniškai diagnozuotų sepsio atvejų [192].

Minėta, kad infekcinio agento kraujyje ar kituose organizmo skysčiuose nustatymas yra labai svarbi sepsio diagnostikos sudedamoji dalis, tačiau tą padaryti pavyksta toli gražu ne visada. Tik kompleksinis naujagimio ištyrimas ir įvertinimas – ligos klinikos, bendrojo kraujo tyrimo, bakteriologinių ir biocheminių tyrimų atlikimas laiku ir jų kartojimas – leidžia anksti įtarti ir diagnozuoti ligą, ne tik vertinti, bet ir kontroliuoti sepsio eigą [193].

#### 2.11. Kraujotakos sutrikimai ir jų diagnostika sisteminės infekcijos metu

Yra žinoma, kad bakterijos, patekusios į kraują, sukelia sisteminę uždegiminę reakciją, kuri savo ruožtu lemia įvairių organizmo sistemų ir organų pažeidimą. Vienos iš svarbiausių sistemų – širdies ir kraujagyslių – įtraukimas į infekcinį procesą dažnai lemia sepsio baigtį. Tiek vaikų, tiek suaugusiųjų intensyviosios terapijos gydytojai dažnai susiduria su manifestavusio sepsio klinikine išraiška – „šaltuoju“ arba „šiltuoju“ sepsiniu šoku – vėlyvu dekompenzuotos kraujotakos požymiu [194]. Tačiau klinikinėje praktikoje dekompenzuotos kraujotakos požymiai jau gali atspindėti



pavėluotą ar nepakankamą gydymą, todėl labai svarbu pastebėti ankstyvus sutrikusios kraujotakos simptomus, kurie leistų pradėti tinkamą gydymą ir sustabdytų ligos progresavimą. Beveik nieko nėra žinoma apie tai, ar esama kraujotakos sutrikimų ligos pradžioje, jeigu taip, kaip tuos pokyčius reikėtų vertinti ir panaudoti kasdienėje praktikoje, anksti nustatant sepsį, numatant jo eigą ir jį gydant. Kadangi progresuojantis širdies ir kraujotakos nepakankamumas, galiausiai pasibaigiantis dekompensuotu šoku, yra svarbiausia mirties priežastis, labai svarbu kuo anksčiau numatyti ir įspėti kraujotakos nepakankamumo progresavimą, parinkti laiku tikslingą gydymą. Tai neabejotinai galėtų padidinti ne tik naujagimių išgyvenamumą, bet ir sumažinti vėlyvų liekamųjų reiškinų tikimybę tarp išgyvenusiųjų [129].

Suaugusiesiems sepsio metu kraujotakos nepakankamumas pasireiškia sumažėjusiu sisteminių kraujagyslių rezistentiškumu, absoliučiu cirkuliuojančio kraujo kiekiu sumažėjimu (hipovolemija) ir dažnai skysčiams refrakteriniu šoku [130, 195, 196]. Vaikų sepsiniam šokui taip pat būdinga sunki hipovolemija, tačiau atsakas į šio pataloginio veiksnio gydymą gali būti skirtingas, priklauso nuo ligos sukėlėjo [197]. Vaikams visuomenėje įgytos infekcijos sukeltas skysčiams refrakterinis šokas dažniausiai pasireiškia hipodinamine (sumažėjusios tėkmės) kraujotaka, kurios nepakankamumas progresuoja per pirmąsias 48 susirgimo valandas ir paprastai jį galima gydyti širdies darbą ir kraujagyslių tonusą veikiančiais medikamentais. [198]. Tačiau meningokokcemijos atveju ar prasidėjus hospitalinei infekcijai būdinga hiperdinaminė (padidėjusios tėkmės) kraujotaka ir mažas sisteminių kraujagyslių rezistentiškumas rezistentyvumas, todėl jiems geriau tinka kitas gydymas [194]. Tiek suaugusiųjų, tiek ir vaikų sepsiui yra būdinga fazinė ligos eiga, o ligai progresuojant vis labiau neigiamai veikiama širdies ir kraujagyslių sistema. Dėl didelių pokyčių kapiliarinėje kraujotakoje sepsio pradžia būdingą mažą širdies minutinį tūrį ima keisti hiperdinaminė širdies veikla. Greitai besikeičianti kraujotaka ir progresuojantys hemodinaminiai sutrikimai sisteminės infekcijos metu sukelia sunkumų pasirinkti tinkamą gydymą. Vienoje ligos fazėje buvęs veiksmingas gydymas gali tapti nebeveiksmingu kitoje. Todėl hemodinaminių pokyčių supratimas ir tinkamas įvertinimas kiekvienoje ligos fazėje teikia daugiau galimybių valdyti šios sunkios ligos eigą.

Pirmuosius kraujotakos pokyčius lemia bakterijų antigenų aktyvinti sisteminio uždegiminio atsako mediatoriai IL-1, IL-6 [199]. Sepsio metu įvyksta audringa šių citokinų hipersekrecija, sukianti ne tik kapiliarų endotelio, bet ir kitų ląstelių sienelių vientisumo pažeidimą. Uždegiminį atsaką natūraliai slopina priešuždegiminiai mediatoriai IL-4 ir IL-10, kurių

gamyba sepsio metu vėluoja, todėl negali pakankamai neutralizuoti audringo uždegiminio proceso. Uždegimo mediatorių pusiausvyrą ar tai, kad jos nėra, sisteminės infekcijos metu iš esmės ir lemia ligos baigtį. Dėl viso kūno kapiliarų sienelių vientisumo pažeidimo ima didėti jų pralaidumas, lemiantis skysčių išėjimą į intersticinį tarpą ir progresuojančią hipovolemiją [151, 200]. Šioje ligos stadijoje gelbsti greita skysčių infuzija. Lokali infekcija atveju uždegimą skatinantys ir palaikantys mediatoriai sukelia intensyvesnę kraujotaką pažeistoje zonoje, tačiau sepsio metu suintensyvėja visa sisteminė kraujotaka. Tam, kad būtų užtikrinta pakankama periferinių audinių ir organų kraujotaka, širdis turi intensyviau dirbti: padidėja sistolinis tūris, širdies susitraukimų dažnis – taip kuriam laikui užtikrinamas širdies minutinis tūris. Tačiau ligai progresuojant prasideda vazodilatacija, smulkiųjų kapiliarų obstrukcija dėl besiformuojančių mikrotrombų, kurie sutrikdo perfuziją audiniuose, sukelia jų hipoksiją. Uždegiminiai mediatoriai, metabolinė acidozė ir didėjanti audinių hipoksija sukelia azoto oksido koncentracijos kraujyje padidėjimą, kuris savo ruožtu dar labiau sumažina kraujagyslių pasipriešinimą, galiausiai pasireiškiantį vazodilataciniu šoku ir mirtimi.

Vyresniems vaikams ir suaugusiems būdingi sepsio sukelti kraujotakos pokyčiai ir ligos faziškumas nėra tokie ryškūs naujagimiams. Tiek išnešiotų, tiek ir neišnešiotų naujagimių hemodinamikos sutrikimai būna labai įvairūs, trunka ir kinta nenusipėjamai greitai [201]. Neabejotinos įtakos tam turi kraujotakos persitvarkymas po gimimo, ribotos sistolinio tūrio ir širdies susitraukimų dažnio padidėjimo galimybės, o neišnešiotiems naujagimiams – ir kardiomiocitų struktūrinės bei funkcinės ypatybės. Atviras arterinis latakas, persistuojanti plautinė hipertenzija ir didelės apimties skysčių terapija, reikalinga arteriniam kraujospūdžiui palaikyti, gali lemti perkrovą skysčiais, plaučių edemą ir antrinę širdies nepakankamumą. Kita vertus, iki šiol nėra iki galo žinoma, koks turėtų būti naujagimio normalus arterinis kraujospūdis ir koks yra arterinio kraujospūdžio ir sisteminės kraujotakos, garantuojančios pakankamą audinių perfuziją, ryšys. Vienais atvejais sepsio metu naujagimių arterinis kraujospūdis išlieka „normalus“, tačiau būna lydimas tachikardijos ir sutrikusios audinių perfuzijos, kitais – gali būti hipotenzija ir normali ar nedaug sutrikusi audinių perfuzija [202]. Dažnai numatyti ligos eigą labai sunku, todėl priemonės, leidžiančios dinamiškai stebėti ir vertinti kraujotaką, jos pokyčius, gydymo efektyvumą, yra neabejotinai vertingos geriausiam sepsio gydymo rezultatui.

Minėta, kad yra atlikta labai nedaug klinikinių tyrimų naujagimių hemodinamikai įvertinti sepsio metu. Pirmiausia tai susiję su tuo, kad dinamiškai stebėti ir vertinti naujagimio kraujotaką prie ligonio lovos yra nepaprastai sunku ir tai galima padaryti tik pasitelkus neinvazinius širdies ir

kraujotakos monitoravimo būdus. Dažniausiai – tai ultragarsiniai tyrimo metodai, kurie leidžia ne tik įvertinti anatomines struktūras, bet ir pačią kraujotaką. *De Waal* su bendraautoriais, ištyrę 575 mažesnės nei 34 gestacijos savaitių naujagimius, 13 procentų iš jų diagnozavo vėlyvąjį naujagimių sepsį – pastariesiems buvo atliekamas kartotinis kraujotakos echoskopinis ištyrimas [130]. Penkiems tiriamiesiems buvo hipodinaminė kraujotaka su didėjančiu sisteminiu kraujagyslių pasipriešinimu, tačiau išliekančiu sumažėjusiu arteriniu kraujospūdžiu. Jie mirė per pirmąsias aštuoniolika ligos valandų, nepaisant jiems skiriamų didelių širdies veiklą ir kraujagyslių tonusą veikiančių vaistų dozių. Tyrimo autoriai progresuojančią hipodinaminę kraujotaką siejo su bloga ligos baigtimi [203-208]. Pasveikusiems naujagimiams kraujotakos sutrikimo arba apskritai nebuvo, arba buvo laipsniškai didėjantis arterinis spaudimas ir sisteminis kraujagyslių rezistentiškumas, kartu mažėjant tachikardijai ir normalizuojantis širdies susitraukimų dažniui. Autoriai pažymi, kad šie teigiami širdies veiklos ir kraujotakos pokyčiai ir gera ligos baigtis galėjo būti ir dėl tinkamo gydymo. *Brierley* su kolegomis, kurie kraujotakai monitoruoti naudojo USCOM monitorių, ištyrę dėl sepsinio šoko gydomus vaikus, pateikė labai panašius darbo rezultatus [194]. Daugelis tyrėjų nurodo, kad vienu ar kitu hemodinamiką atspindinčių tų pačių rodiklių diapazonas gali būti labai platus, kaip ir labai skirtinga pati ligos eiga. Reikia sutikti su *de Waal* ir kolegomis, kad vienodų ligos scenarijų nėra ir būti negali. Todėl pabrėžiama, kad labai svarbu turėti prietaisus, kuriuose specialistas galėtų stebėti hemodinamiką, vertinti ligos eigą ir laiku bandyti nukreipti ją norima linkme [42, 48, 209]. Toks galėtų būti ir mūsų tyrime naudotas prietaisas – neinvazinis ultragarsinis hemodinamikos monitorius USCOM, kuriuo yra paprasčiau naudotis nei atlikti funkcinę širdies echoskopiją. Prietaisu nesunkiai gali naudotis kraujotakos fiziologiją suprantantis medicinos darbuotojas, net neturintis echoskopuotojo patirties [210, 211], monitoriaus ekrane galima stebėti kraujotakos rodiklių pokyčius tendencijų lange. Nors ir nurodoma, kad USCOM monitoriumi išmatuota kraujotaka yra didesnė, nei matuojant echokardiografijos būdu [31, 103] dėl skirtingų matavimo metodų [32], tačiau neabejotina, kad neinvazinis hemodinamikos monitorius gali būti naudingas dinamiškai stebėti paciento kraujotaką, ypač besikeičiant ligos eigai [7, 197, 212, 213], parenkant tinkamiausią ir laiku gydymą.

## Apibendrinimas

Naujagimių, ypač sergančių ir neišnešiotų, hemodinamikos supratimas ir įvertinimas vis dar yra didelis iššūkis neonatologams. Tradiciniai širdies veiklos ir kraujotakos vertinimo būdai (matuojant arterinę kraujospūdį oscilometriniu metodu, širdies susitraukimų dažnį, deguonies saturaciją ir kitus), kurie iki šiol dažniausiai naudojami, neatspindi realių širdies darbo ir kraujotakos pokyčių, yra nepakankamai informatyvūs ir tikslūs, mažai padeda priimant svarbius gydymo sprendimus. Dauguma suaugusiųjų praktikoje naudojamų invazinių hemodinamikos tyrimo ir vertinimo būdų bei metodų neįmanomi arba pavojingi naujagimio gyvybei, todėl šioje amžiaus grupėje negali būti naudojami. Neonatologijoje, ypač naujagimių intensyviojoje terapijoje, plačias perspektyvas turi nauji neinvaziniai hemodinamikos vertinimo metodai, kelių jų tarpusavio derinimas. Ypač svarbu, kad visapusiškas naujagimio širdies darbo ir kraujotakos stebėjimas būtų galimi prie ligonio lovos, kad būtų įmanomas ne vienkartinis, bet tęstinis vertinimas, kad paciento ištyrimą ir stebėjimą galėtų atlikti gydantis neonatologas. Tinkamas širdies darbo ir kraujotakos vertinimas sergant naujagimių sepsiu yra labai svarbus laiku pastebėti ligos progresavimą, parinkti tinkamiausią gydymą ir sumažinti mirštamumą. Šalia kitų neinvazinių hemodinamikos vertinimo metodų USCOM gali ir turi užimti deramą vietą kasdienėje praktikoje.

### 3. TIRIAMIEJI IR METODAI

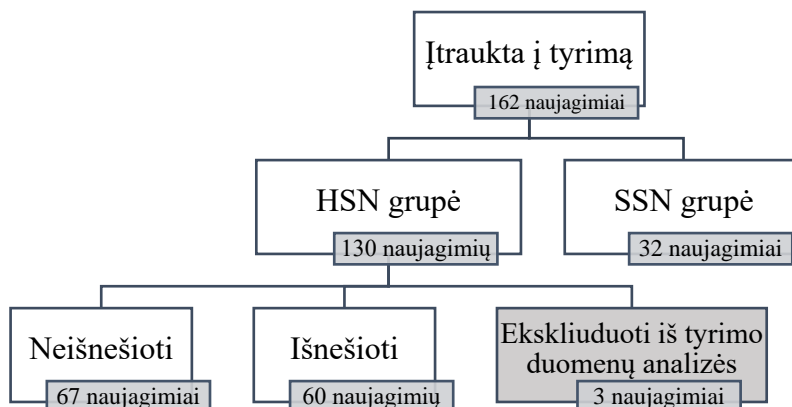
Disertacijoje pateiktas prospektyvinis biomedicininis tyrimas buvo atliekamas 2016–2020 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinikoje. Naujagimių kraujotakos tyrimai buvo atliekami viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Neonatologijos centre nuo 2017 metų rugsėjo 12 dienos iki 2020 metų rugsėjo 30 dienos.

#### 3.1. Etikos aspektai

Biomedicininis tyrimas atliktas, gavus Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimą 2017 m. rugsėjo 12 d. Nr. 158200-17-910-452 (priedas nr. 1). Naujagimių skyriuose gydomų, slaugomų ir stebimų naujagimių tėvams ar globėjams buvo išsamiai paaiškunami tyrimo tikslai ir eiga. Tėvai ar globėjai, savanoriškai sutikę ir pasirašę informuoto asmens sutikimo formą, galėjo dalyvauti jų naujagimių kraujotakos tyrime. Negavus tėvų ar globėjų sutikimo, naujagimiai į tyrimą nebuvo įtraukiami.

#### 3.2. Tiriamųjų imties apskaičiavimas

95 procentų patikimumui ir 5 procentų patikimumo intervalui apskaičiuotas tyrimo imties dydis yra 150 naujagimių – po 60 neišnešiotų ir išnešiotų hemodinamiškai stabilių (HSN) ir 30 patvirtinta arba įtariama sisteminė infekcija sergančių naujagimių (SSN).



**20 pav.** Grafinis tyrimo imties pavaizdavimas. HSN – hemodinamiškai stabilūs naujagimiai, SSN – patvirtintu arba įtariamu sepsiu sergantys naujagimiai

Į šį tyrimą buvo įtraukti 162 naujagimiai. 130 naujagimių dalyvavo HSN grupės tyrime. Šioje grupėje vieno naujagimio, patyrusio asfiksiją gimstant, stebėti sutrikusios centrinės kraujotakos reiškiniai, dviejų naujagimių nepavyko techniškai kokybiškai atlikti ištyrimo, todėl tolesnėje analizėje jie nedalyvavo. Turimi 67 neišnešiotų ir 60 išnešiotų naujagimių duomenys buvo panaudoti pirmiems dviem tikslams įgyvendinti – 2 metodams palyginti ir referentiniams dydžiams nustatyti, ir buvo lyginamoji grupė tiriant 32 naujagimius, kuriems buvo įtarta sisteminė infekcija (20 pav.).

### 3.3. Tiriamųjų atranka

Pagal biomedicininio tyrimo protokolą hemodinamiškai stabilių naujagimių grupės tyrime dalyvavo bet kokio gestacinio amžiaus nuo septintos gyvenimo paros tiek išnešioti, tiek neišnešioti naujagimiai, kuriems vaikų kardiologas buvo atlikęs širdies anatomijos echoskopiją ir nenustatyta įgimtų širdies ydų nei išlikusios, hemodinamiškai reikšmingos vaisiaus kraujotakos (atviro arterinio latako ar (ir) pro ovaliąją angą pakitusios nuosrūvio krypties ar (ir) persistuojančios plautinės hipertenzijos). Taip pat šioje grupėje nebuvo naujagimių, kuriems kliniškai ir (ar) laboratoriskai nebuvo nustatyta ar įtarta infekcija. Hemodinamiškai stabilių naujagimių kraujotaka buvo tirta, siekiant nustatyti su naujagimio amžiumi susijusius kraujotakos ypatumus, taip pat palyginti dvi skirtingas naujagimių kraujotakos tyrimo metodikas. Šios grupės tiriamųjų duomenys taip pat buvo panaudoti kaip lyginamieji, vertinant įtariama arba patvirtinta sisteminė infekcija sergančių naujagimių kraujotakos pokyčius.

#### 3.3.1. Įtraukimo kriterijai

Į hemodinamiškai stabilių naujagimių (HSN) grupę buvo įtraukti naujagimiai:

- kurių informuotų tėvų buvo gautas rašytinis sutikimas;
- vyriškos ir moteriškos lyties, neišnešioti ir išnešioti naujagimiai, nuo 24 gestacijos savaitės, kurių chronologinis amžius atrankos metu buvo nuo septynių iki 140 dienų;
- kurie tyrimo metu nesirgo širdies ir kraujagyslių ligomis ir/ arba buvo praėję ne mažiau kaip dvi savaitės po persirgtos infekcinės ligos.

Į patvirtinta arba įtariama sisteminė infekcija sergančių naujagimių (SSN) grupę buvo įtraukti tos pačios gestacijos ir postmenstruacinio amžiaus

naujagimiai kaip HSN grupėje, kuriems buvo įtarta arba diagnozuota sisteminė infekcija pagal bent vieną laboratorinį ir bent du toliau išvardytus klinikinius kriterijus:

*Klinikiniai kriterijai:*

- hipotermija (kūno temperatūra  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) arba karščiavimas ( $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ );
- tachikardija  $> 180\text{ k./min.}$  arba bradikardija  $< 100\text{ k./min.}$ , arba širdies ritmo nestabilumas;
- šlapimo išskyrimas  $< 1\text{ ml/kg/val.}$  arba hipotenzija (vertinama pagal postmenstruacinį amžių), arba marmuruota oda, arba pailgėjęs kapiliarų prisipildymo laikas ( $> 4\text{ s}$ );
- hemoraginis odos ir (ar) gleivinių bėrimas;
- naujai prasidėję arba pasunkėję apnėjų epizodai, arba tachipnėja, arba didėjantis papildomo deguonies poreikis, arba progresuojantis kvėpavimo nepakankamumas, dėl kurio reikėjo intensyvesnės kvėpuojamosios terapijos;
- enterinio maitinimo netoleravimas arba vangus čiulpimas, arba vangėjanti žarnyno peristaltika;
- naujagimio dirglumas arba vangumas;
- sumažėjęs raumenų tonusas.

*Laboratoriniai kriterijai:*

- bendrame kraujo tyrime – leukopenija  $< 5 \times 10^9/\text{L}$  arba leukocitozė  $> 34 \times 10^9/\text{L}$  (0–7 gyvenimo paros), ar  $> 19,5 \times 10^9/\text{L}$  (7–28 gyvenimo paros);
- nesubrendusių neutrofilų ir bendro neutrofilų kiekio santykis  $> 0,21$ ;
- trombocitų kiekis  $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ ;
- C reaktyviojo baltymo (CRB) kiekis  $> 15\text{ mg/L}$  arba prokalcitonino koncentracija  $\geq 2\text{ ng/ml}$ ;
- hiperglikemija arba hipoglikemija;
- metabolinė acidozė;
- kraujo pasėlyje rastas bakterijų augimas ir (ar) polimerazės grandininės reakcijos tyrimo nustatytas patogenas.

### 3.3.2. Neįtraukimo kriterijai

Į tyrimą nebuvo įtraukiami:

HSN grupėje:

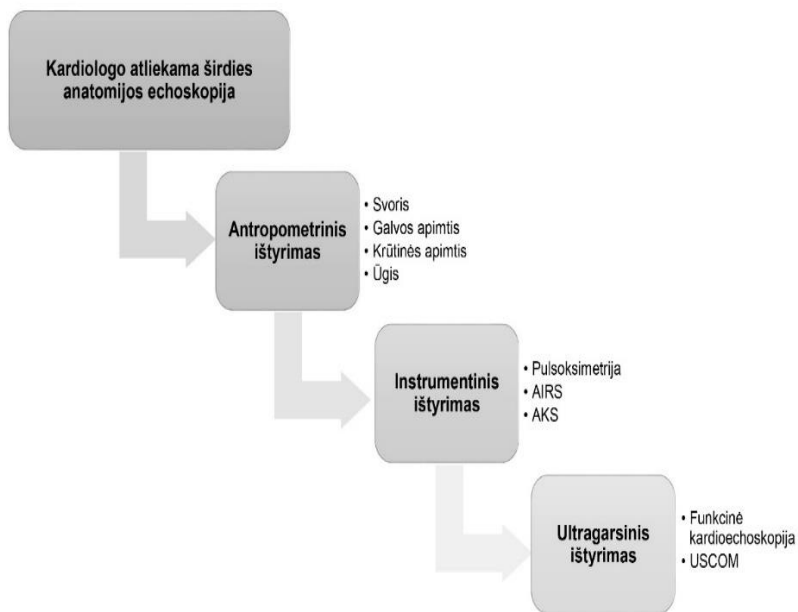
- įtraukimo metu sergantieji bet kokia infekcine liga;
- buvo hemodinamiškai reikšminga išlikusi vaisiaus kraujotaka;
- hemodinamai stabilizuoti naudojami širdį ir / arba kraujagyslių būseną veikiančys preparatai.

#### HSN ir SSN grupėse:

- turintieji apsigimimų, įgimtų širdies ydų, kraujagyslių anomalijų;
- sergantieji paveldimomis medžiagų apykaitos ligomis;
- jei nebuvo tėvų rašytinio sutikimo dalyvauti šiame tyrime.

### 3.4. Tyrimo metodologija

Pagal šią organogramą buvo atliekamas tiriamo naujagimio ištyrimas (21 pav.).



**21 pav.** Naujagimio tyrimo organograma

Po vaikų kardiologo atliktos širdies anatomijos echoskopijos nedidžiosios įgimtos širdies ydos nei hemodinamiškai reikšmingo nuosrūvio ir pakitusios jo krypties, įtraukimo kriterijus atitikęs



hemodinamiškai stabilus naujagimis galėjo būti įtrauktas į tyrimo HSN tiriamųjų grupę.



**22 pav.** Naujagimių tyrimų vieta, tyrimui naudota aparatūra ir priemonės

Tyrimo dieną neonatologas atlikdavo antropometrinių naujagimio ištyrimą (22 pav.): tiriamojo ūgis ir svoris buvo matuojamas elektroninėmis svarstyklėmis SECA 233/374 (*SECA GmbH & Co.*, Vokietija) su integruota ūgio matuokle, o krūtinės ir galvos apimtis – naudojant vienkartinę SECA matavimo juostelę. Širdies susitraukimų dažnis ir deguonies saturacija buvo matuojami Masimo SET LNCS (*Masimo Corp.*, Kalifornija, JAV) pulsoksimetro juoste, apjuosus tiriamojo pėdą. Arterinis kraujospūdis neinvaziniu būdu buvo matuojamas ant dešiniojo žasto GE DINAMAP (*GE Medical Systems Information Technologies*, Viskonsinas, JAV) kraujospūžio matuokliu. Trijų matavimų vidurkis buvo įrašomas į paciento duomenų kortelę (2 priedas). Joje taip buvo pažymima tiriamojo pagrindinė diagnozė pagal TLK-10-AM sisteminį ligų sąrašą, kvėpuojamosios terapijos, papildomo deguonies poreikis ir suskirstymas į pogrupius pagal postmenstruacinį tiriamojo amžių (I – < 28 sav., II – 28–32 sav., III – 32–36 sav., IV – > 37 sav.). Toliau tyrėjas artimų infraraudonųjų spindulių

spektroskopo NONIN Equanox 7600 (*Nonin Medical Inc.*, Masačusetas, JAV) daviklius, apjuosęs elastinga medvilnine juosta, tvirtino kaktos dešinėje ir dešiniojo inksto projekcijoje ant juosmens. Taip buvo pradedamas regioninės kraujotakos monitoravimas, matuojant smegenų žievės ir dešiniojo inksto deguonies saturaciją.

Naujagimiui esant ramybės būklės neonatologas, turintis naujagimių širdies echoskopavimo patirties, GE LOGIQ S8 XDclear 2.0 (*GE Ultrasound Korea Ltd*, Gyeonggi-do, Korėja) echoskopu su S4-10-D (3–9 MHz) davikliu atlikdavo funkcinę širdies echoskopiją. Parasternaliai kairėje, ilgosios ašies lange aortos skersmuo buvo matuojamas ties aortos vožtuvo prisitvirtinimo vieta prieš pat kairiojo skilvelio susitraukimą, t. y. diastolės pačioje pabaigoje. Kraujotakos pro aortos vožtuvą laiko ir greičio integralas buvo matuojamas širdies viršūnės lange, penkių širdies kamerų vaizde, naudojant pulsines bangos doplerį. Gauta aukščiausio integralo ilgis buvo įrašomas į paciento duomenų kortelę ir vėliau naudojamas kairiojo skilvelio sistoliniam ir širdies minutiniam tūriui apskaičiuoti pagal formulę  $\dot{SMT} = LGI \times AoSP \times \dot{SSD}$ , kai  $\dot{SMT}$  – širdies minutinis tūris, ml/min.; LGI – laiko ir greičio integralas, cm; AoSP – aortos vožtuvo skerspjūvio plotas, cm;  $\dot{SSD}$  – širdies susitraukimų dažnis, k./min.

Prieš naujagimio ištyrimą neinvazinio ultragarsinio kraujotakos monitoriaus ekrane įrašęs tiriamojo antropometrinius duomenis, tas pats tyrėjas atlikdavo kraujotakos vertinimą iškart po funkcinės echokardioskopijos. Tyrimui buvo naudojamas nedidelis transkutaninis 2,2 MHz doplerio USCOM daviklis. Juo tyrėjas manipuliavo virš krūtinkaulio esančioje jungo įlankoje (lot. *incisura jugularis*) trijų krypčių erdvėje, kol būdavo išmatuojamas didžiausias kraujotakos greitis, o ekrane pavaizduojami aukščiausi, plačiausi ir simetriški laiko ir greičio integralai, atitinkantys kraujotakos pro aortos vožtuvą pulsinę bangą [6]. Aortos vožtuvo skersmuo ties žiedu yra numanomas pagal patvirtintas nomogramas [5]. Pagal turimus duomenis programa apskaičiuodavo ir kitus pagrindinius kraujotakos rodiklius, atspindinčius prieškrūvį, pokrūvį, širdies darbą, bei pateikdavo juos skaitine išraiška.

SSN grupės tiriamųjų kraujotakos tyrimas buvo atliekamas tik neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi. Tyrimas buvo kartojamas po 24 valandų ir vėliau tiems pacientams, kuriems pirmojo ir kito ištyrimo metu buvo tyrimo duomenų nuokrypių ir (ar) ligos eigoje klinikinė paciento būklė negerėjo. Gauti duomenys buvo pateikiami statistinei analizei.

### 3.5. Statistinė duomenų analizė

Tyrimo duomenims analizuoti naudoti programų paketai *Statistical Package for Social Science (SPSS)*, 26 versija (*IBM Corp*, Niujorkas, JAV), *R programme*, 3.5.2 versija (*The R Foundation*, Viena, Austrija) ir *Microsoft Office Excel 2013*. Kiekybinėms tyrimo imties charakteristikoms vertinti skaičiuotos minimalios ir maksimalios kintamojo reikšmės, vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai (SN), kai duomenys buvo pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, o neatitikę normaliojo skirstinio duomenys – išreikšti medianomis ir 10-50-90 procentiliais.

Pagal normalųjį skirstinį pasiskirsčiusių kintamųjų ryšiui įvertinti taikytas tarpklasinės koreliacijos koeficientas (angl. *ICC – intraclass correlation coefficient*). Dviem nepriklausomiems kintamiesiems palyginti naudotas *Student's t* kriterijus, kai kintamojo skirstinys tenkino normalumo prielaidą, ir neparimetrinis *Mann–Whitney U* testas, kai skirstinys normalumo prielaidos netenkino.

*Bland–Altman* metodas naudotas apskaičiuoti surinktų duomenų atvejo bei imties procentinę ir absoliučią paklaidą su 95 proc. pasikliautinoju intervalu.

Chi kvadrato ( $\chi^2$ ) testas taikytas nustatant statistiškai reikšmingus grupių skirtumus. Jei duomenų dažnių lentelėje nors vienas tikėtinas stebėjimų skaičius buvo mažesnis nei penki, papildomai skaičiuotas tikslusis Fišerio (*Fisher's exact*) kriterijus.

Tikrinant statistines hipotezes apskaičiuoti kriterijaus reikšmingumo lygmenys ( $p$ ), kad būtų išvengta pirmosios rūšies klaidų, t. y. tikimybės atmesti teisingą teiginį. Statistinė prielaida laikyta reikšminga, kai  $p < 0,05$ .

Dėl apvalinimo kai kurios procentinės išraiškos suma nesiekia arba viršija šimtą procentų.

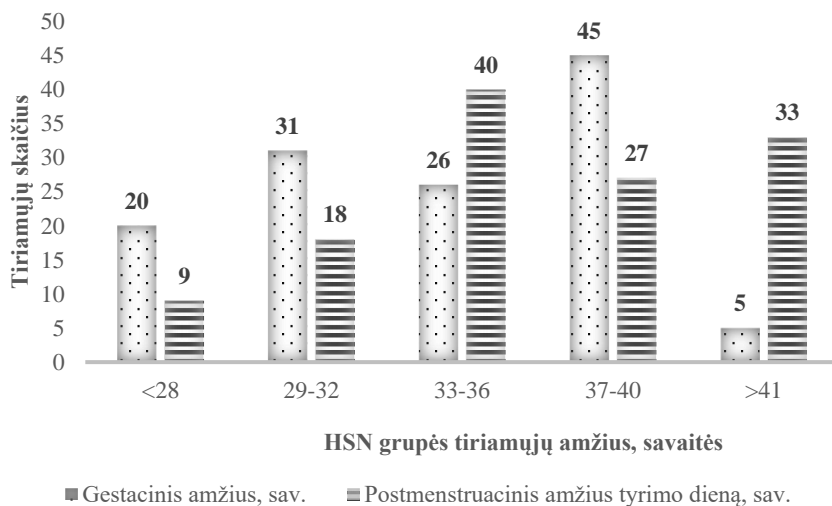
## 4. REZULTATAI

### 4.1. Tirtų grupių charakteristika

Nuo 2017 metų lapkričio 21 dienos iki 2020 metų rugsėjo 15 dienos į tyrimą buvo įtraukti 162 įvairaus gestacinio amžiaus tiek išnešioti, tiek neišnešioti naujagimiai. Trijų tiriamųjų duomenys nebuvo įtraukti į analizę dėl sutrikusios centrinės kraujotakos arba nepavykus techniškai kokybiškai atlikti ištyrimo.

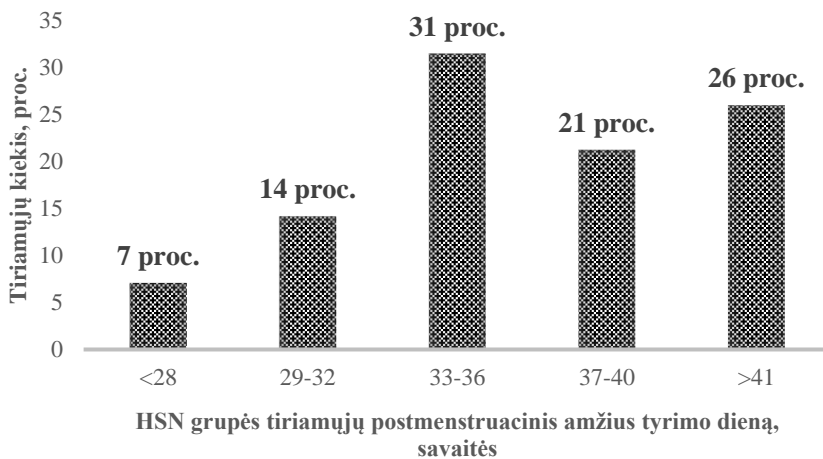
#### **Hemodinamiškai stabilių naujagimių (HSN) grupė**

HSN grupės tyrime dalyvavo 127 naujagimiai – 53,5 proc. mergaičių ( $n = 68$ ) ir 46,5 proc. berniukų ( $n = 59$ ). Pagal dalyvių lytį šioje grupėje statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo ( $p = 0,535$ ). Tiriamųjų gestacinio amžiaus vidurkis (SN; min – max) buvo 34,0 (4,9; 23–41) savaitės. Jų postmenstruacinio amžiaus vidurkis (SN; min – max) tyrimo dieną buvo 36,4 (4,7; 27–44) savaitės (23 pav.).



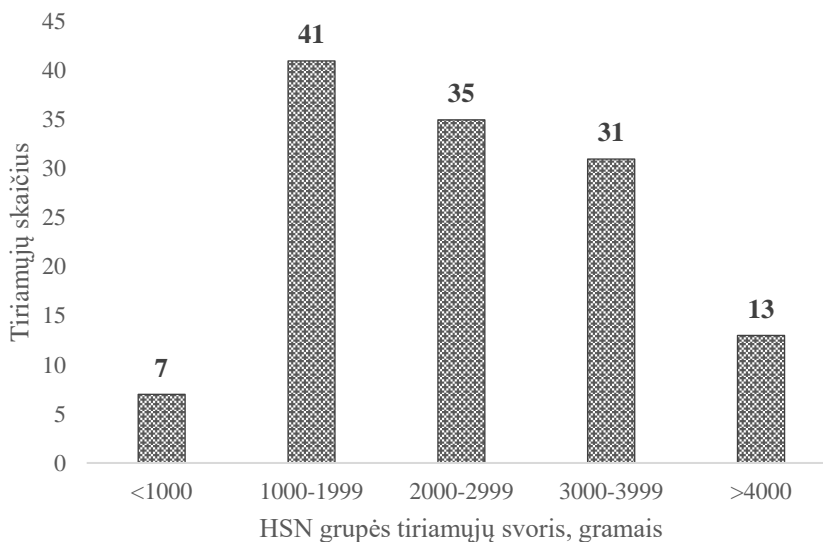
#### **23 pav.** HSN grupės tiriamųjų ( $n = 127$ ) pasiskirstymas pagal amžių

HSN grupėje buvo 52,8 proc. ( $n = 67$ ) neišnešiotų ir 47,2 proc. ( $n = 60$ ) išnešiotų naujagimių, statistiškai pasiskirstę vienodai ( $p = 0,528$ ). Pagal postmenstruacinį amžių (procentais) tiriamųjų pasiskirstymas pateikiamas 24 paveiksle.



**24 pav.** HSN grupės tiriamųjų (n = 127) tyrimo dieną pasiskirstymas pagal amžių, procentais

Tirtų HSN grupės naujagimių svorio vidurkis (SN; min – max) tyrimo dieną buvo 2530 (1106; 805–4980) gramai. Pasiskirstymo duomenys pateikiami 25 paveiksle.

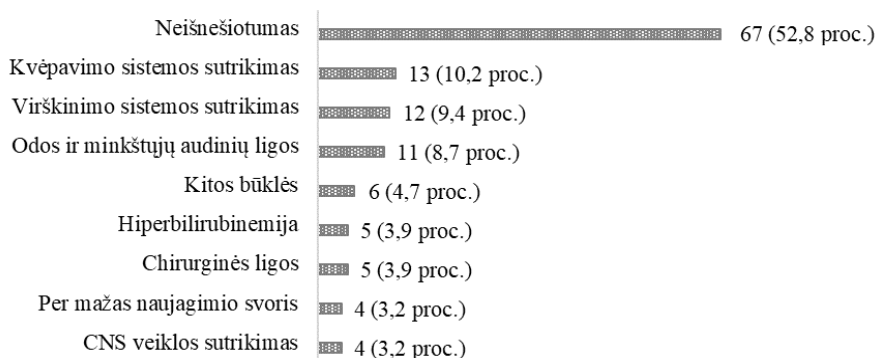


**25 pav.** HSN grupės tiriamųjų (n = 127) pasiskirstymas pagal svorį tyrimo dieną

HSN grupės tyrimo dalyvių gydymo stacionare priežastys nurodytos 26 paveiksle. Jame pateiktos diagnozės hospitalizuojant pacientą gydyti, iširti, stebėti ar slaugai. Tyrimo metu visi tiriamieji buvo hemodinamiškai

stabilūs, nebuvo ir hemodinamiškai reikšmingos kraujotakos intrakardiniais šuntais. Minimali neinvazinė kvėpuojamoji terapija buvo taikoma 6 mažiausiems tyrimo dalyviams. Tyrimo metu ji buvo sustabdyta, kvėpavimo nepakankamumo požymių neišryškėjo, tad galima teigti, kad teigiamo slėgio kvėpavimo takuose įtakos tiriamųjų kraujotakai nebuvo.

Daugiau nei pusės (53 proc.) tyrimo dalyvių pagrindinė diagnozė buvo neišnešiotumas. Gretutinių ligų įvairovė, jei tai ne sisteminė infekcinė liga ar hemodinamiškai reikšminga būklė, pateiktuose duomenyse neatsispindi. Išnešiotų naujagimių pogrupyje vyravo kvėpavimo sistemos sutrikimai hospitalizacijos metu, tačiau tyrimo metu tiriamieji kvėpavimo nepakankamumo požymių nebeturėjo. Dėl virškinimo sistemos sutrikimų tirti naujagimiai hospitalizuoti dėl nepakankamos mitybos, hematemezės (vėmimo dėl nuryto su pienu motinos kraujo), maitinimo netoleravimo, persirgę nekrotizuojančiu enterokolitu. Vienuolika tiriamųjų buvo gydomi dėl lokaliai odos ar minkštųjų audinių infekcijos (konjunktyvito, landuonies, omfalito, mastito). Penkiems naujagimiams reikėjo įgimtos formavimosi ydos (įvairių žarnyno segmentų atrezijos) ar po gimimo išsivysčiusios būklės (kirkšnies išvaržos, hemangiomos) chirurginio gydymo pirminiame stacionarizavimo etape. Gelta hospitalizacijos metu buvo penkiems naujagimiams. Dėl per mažo gimimo svorio ir jo augimo į tyrimą buvo įtraukti keturi naujagimiai. Tiek pat jų buvo stebima ar gydoma dėl centrinės nervų sistemos sudirginimo ar slopinimo požymių. Kiti šeši naujagimiai buvo hospitalizuoti ištirti ar gydyti dėl anemijos, paratrofijos (per didelio gimimo svorio), po gimdymo traumas, buvusio springimo epizodo. Visi išnešiotų naujagimių pogrupo dalyviai tyrimo metu buvo hemodinamiškai stabilūs ir sveiko nuo pagrindinės hospitalizacijos ligos ar būklės.



**26 pav.** Tyrimo dalyvių hospitalizavimo priežastys

## Įtariama ar patvirtinta sisteminė liga sirgusių naujagimių (SSN) grupė

SSN grupės tyrime dalyvavo 32 įvairaus gestacinio ir postmenstruacinio amžiaus naujagimiai, kuriems pagal bent vieną laboratorinį ir bent du klinikinius kriterijus buvo įtarta arba diagnozuota sisteminė infekcija. Jiems tyrimas buvo atliekamas iš karto po hospitalizacijos arba hospitalizuotam pacientui pasireiškus pirmiems galimos infekcinės ligos požymiams, dar iki specifinio gydymo pradžios.

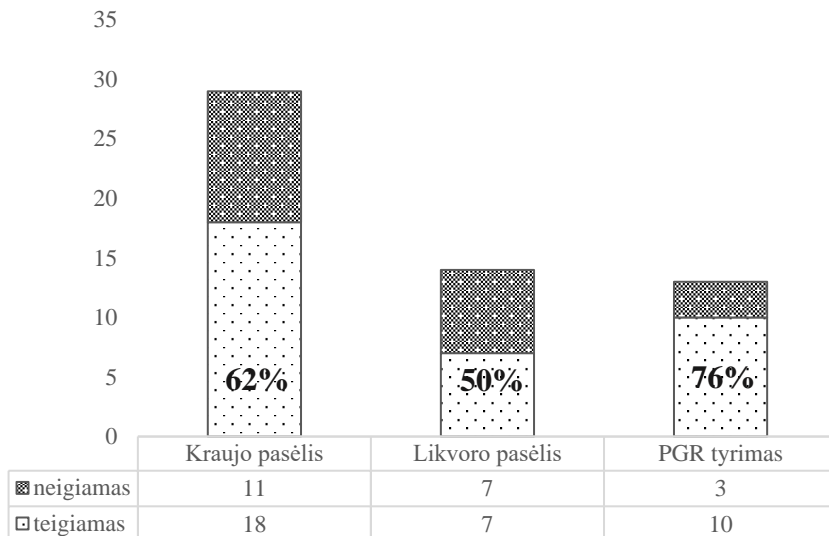
SSN grupėje kraujotakos stebėsenos tyrimai buvo atliekami 11 neišnešiotų ir 21 išnešiotam naujagimiui per pirmas dvi gyvenimo savaites. Aštuoniems šios grupės pacientams (25 proc.) buvo taikoma dirbtinė plaučių ventiliacija. Vienas išnešiotas ir trys mažiausio svorio, neišnešioti tyrime dalyvavę pacientai (iš viso 12,5 proc.) nuo sepsio sukeltų komplikacijų mirė. Ligos sukėlėjas buvo nustatytas 59,4 proc. sirgusiųjų (1 lentelė).

**1 lentelė.** SSN grupės tiriamųjų charakteristika

Charakteristika	SSN grupė	Nenustatyto sukėlėjo pogrūpis	Nustatyto sukėlėjo pogrūpis	Mirė
	n = 32	n = 13	n = 19	n = 4
Gestacinis amžius, sav. (MD; min – max)	39; 24-41	39,5; 28-40	39; 24-41	29; 24-39
Gimimo svoris, g (MD; min – max)	2800; 650-3900	2805; 1020-3900	3460; 650-3840	680; 660-3500
Vyriška lytis, proc.	44,8	50	40	75
Postmenstruacinis amžius, sav. (MD; min – max)	39; 26-44	40; 29-43	39; 26-44	30; 26-39
Svoris tyrimo dieną, g (MD; min – max)	3310; 730-3950	2902; 1020-3900	3460; 730-3950	800; 730-3500
Sukėlėjas nustatytas, proc.	59,4	0	100	100
Dirbtinė plaučių ventiliacija, proc.	25	8,3	35	100

Diagnozei patvirtinti buvo atliekami kraujo, likvoro ir(ar) šlapimo pasėliai, polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimai, taip pat bendrieji klinikiniai kraujo ir C reaktyviojo baltymo tyrimai. Kraujo pasėliai atlikti 90,6 proc. (n = 29) tiriamųjų, 9,4 proc. atvejų (n = 3) – tik PGR tyrimas. Dešimčiai tiriamųjų (40,6 proc.) buvo atliktas ir kraujo pasėlis, ir PGR tyrimas. Kraujo pasėlyje išauginti patogeną pavyko 62 proc. atvejų (n = 18), vienuolikoje pasėlių bakterijų augimo nebuvo. Polimerazės grandininės reakcijos tyrimai

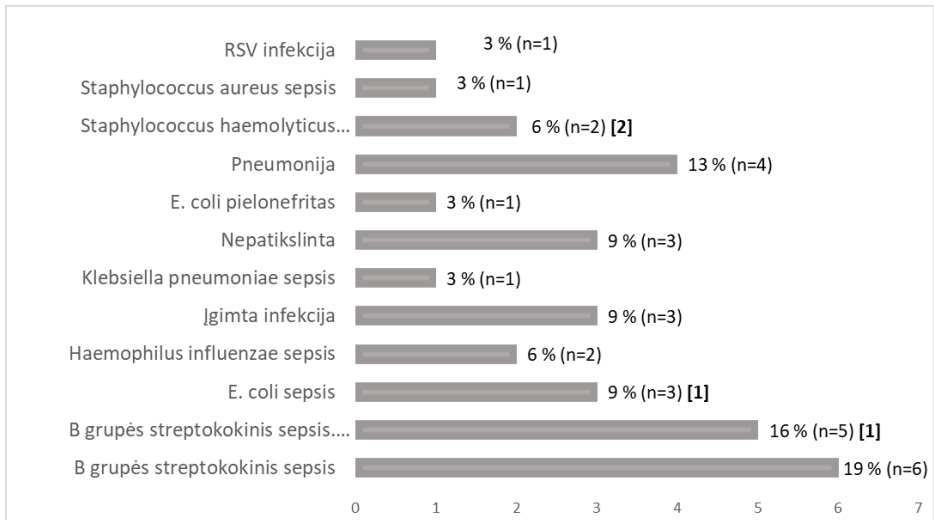
atlikti 42 proc. (n = 13) sirgusių naujagimių, 7,1 proc. (n = 3) atvejų dažniausiai naujagimių sepsį sukeliančių patogenų nerasta, dešimčiai sukėlėją pavyko nustatyti. Juosmeninė punkcija ir likvoro pasėlis atliktas 83,3 proc. (n = 15) naujagimių, gavus teigiamą kraujo pasėlį, o likusiems trims juosmeninė punkcija neatlikta kliniškai gerėjant jų būklei (27 pav.).



**27 pav.** Sukėlėjui nustatyti naudoti laboratoriniai būdai ir tyrimų rezultatai

Trečdaliui (n = 11) sirgusiųjų patvirtintas B grupės streptokoko (*Streptococcus agalactiae*) sukeltas sepsis, penkiems jų – kartu su meningitu. Analizei pateikta trys žarnyno lazdelių (*E. coli*), po du *Haemophilus influenzae*, meticilinui atsparaus hemolizinio stafilokoko, sukėlusio meningitą, atvejus. Taip pat po vieną auksinio stafilokoko, *Klebsiella pneumoniae* sepsio ir respiracinio sincitijaus viruso infekcijos atvejį. Vienuolikai tiriamųjų sukėlėjo, antikūnų ar antigenų kraujyje rasti nepavyko: keturiems diagnozuota ūminė pneumonija, vienam – ūminis pielonefritas. Šešiams sergantiems naujagimiams nei infekcijos židinio, nei sukėlėjo nustatyti nepavyko, tačiau jie buvo įtraukti į SSN grupę pagal klinikinius ir laboratorinius infekcijos kriterijus. Sukėlėjai ir jų sukeltos ligos nurodytos 28 paveiksle.





**28 pav.** SSN grupės tiriamiesiems nustatytų diagnozių pasiskirstymas; [n] – mirties atvejai

#### 4.2. Funkcinės echokardiografijos ir kraujotakos vertinimo neinvaziniu ultragarsiniu monitoriumi palyginimas

Funkcinės echokardiografijos ir neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi USCOM surinktų duomenų statistinė analizė parodė, kad statistiškai reikšmingas skirtumas yra visų rodiklių, išskyrus aortos skersmenį. Akivaizdu, kad USCOM pateiktos reikšmės yra didesnės nei išmatuotos echokardiografijos metu (2 lentelė). Tačiau atlikus duomenų analizę *Bland–Altman* metodu gauta minimali absoliučioji imties paklaida su 95 proc. pasikliautinoju intervalu (angl. *minimal bias with acceptable limits of agreement*).

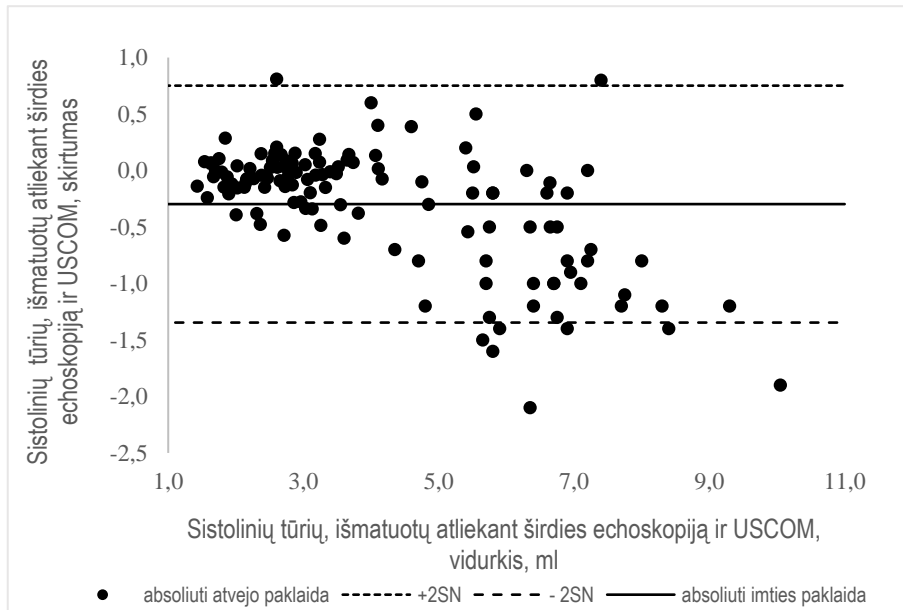
**2 lentelė.** Sistolinio tūrio, laiko ir greičio integralo, aortos vožtuvo skersmens ir širdies minutinio tūrio palyginimas, atlikus širdies echoskopiją ir USCOM tyrimą.

Rodiklis	ECHO (SN)	USCOM (SN)	<i>p</i> reikšmė	ICC*	Imties procentinė paklaida (SN)
Sistolinis tūris (ST), ml	3,96 (1,89)	4,25 (2,22)	<0,001	0,98	8,5 (7,2)
Laiko ir greičio integralas (LGI), cm	12,6 (2,0)	13,4 (2,2)	<0,001	0,80	10,2 (7,2)

Rodiklis	ECHO (SN)	USCOM (SN)	<i>p</i> reikšmė	ICC*	Imties procentinė paklaida (SN)
Aortos vožtuvo skersmuo (AoD), cm	0,61 (0,12)	0,62 (0,14)	0,773	0,96	5,3 (3,8)
Širdies minutinis tūris (ŠMT), ml/min.	604 (280)	640 (321)	<0,001	0,98	8,4 (6,9)
Širdies minutinis tūris (ŠMT), ml/kg/min.	243 (46)	255 (53)	<0,001	0,88	8,3 (6,9)

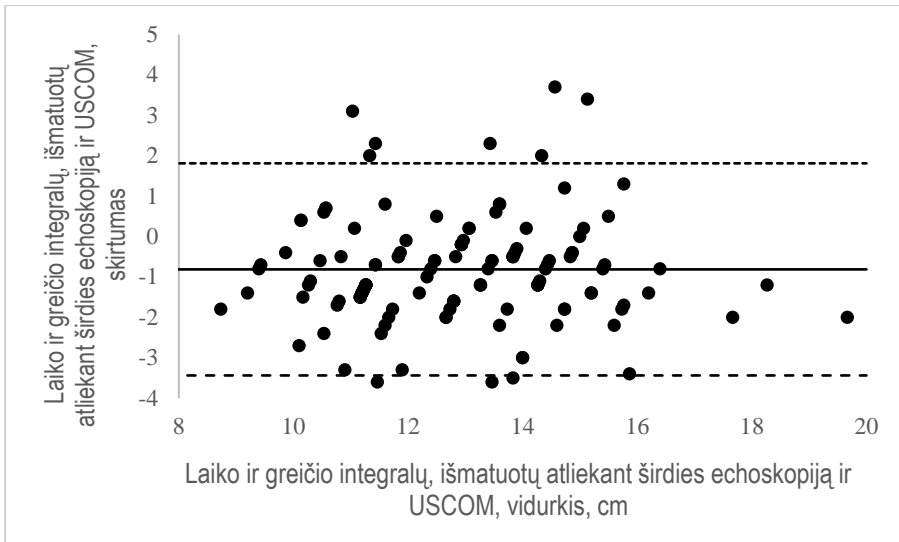
\* ICC – tarpklasienės koreliacijos koeficientas

Echoskopiškai išmatuotas vidutinis sistolinis tūris statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo išmatuoto neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi, atitinkamai  $3,96 \pm 1,89$  ml ir  $4,25 \pm 2,22$  ml, kai  $p < 0,001$ , tačiau šie dydžiai stipriai koreliavo porose – tarpklasienės koreliacijos koeficientas (angl. ICC) buvo 0,98. *Bland–Altman* metodu apskaičiuota vidutinė absoliučioji imties paklaida buvo -0,3ml, o 95 proc. pasikliautinis intervalas – nuo -1,35 iki 0,75 ml (2 lentelė, 29 pav.).



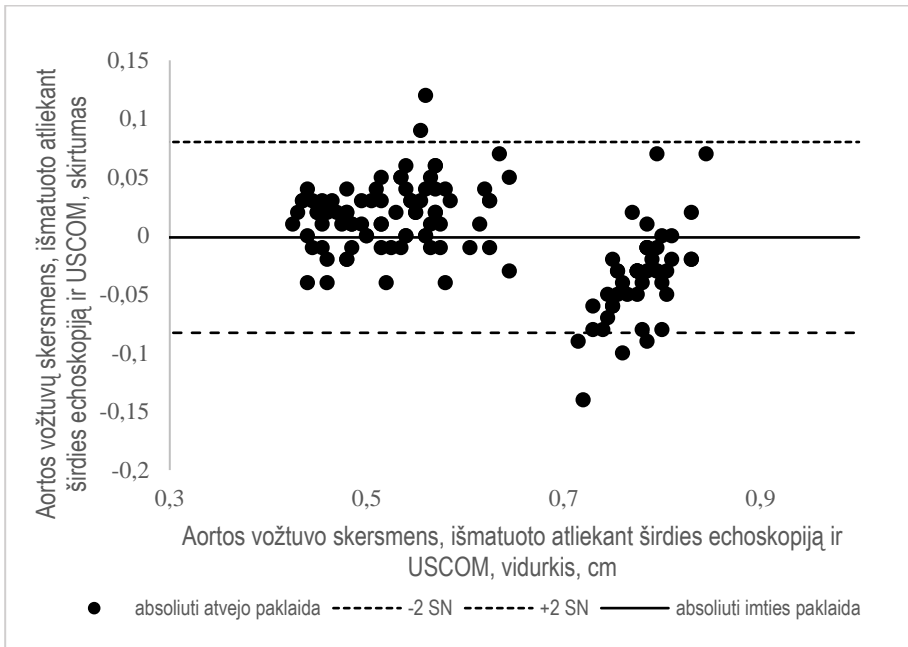
**29 pav.** Sistolinio tūrio (ml), išmatuoto širdies echoskopijos metu ir naudojantis USCUM, *Bland–Altman* sklaidos diagrama

Kraujotakos greitis pro aortos vožtuvą, išmatuotas tęstinės bangos doplerio metodu su USCOM, buvo taip pat didesnis, nei išmatuotas pulsinės bangos dopleriu naudojantis echoskopija. Laiko ir greičio integralas gautas atitinkamai  $13,4 \pm 2,2$  cm ir  $12,6 \pm 2,0$  cm, kai  $p < 0,001$ . Abiem būdais išmatuoti dydžiai stipriai koreliavo porose. *Bland–Altman* metodu apskaičiuota vidutinė absoliučioji imties paklaida buvo  $-0,8$  cm, o 95 proc. pasikliautinis intervalas nuo  $-3,4$  iki  $1,8$  cm (2 lentelė, 30 pav.).



**30 pav.** Laiko ir greičio integralų, išmatuotų širdies echoskopijos metu ir naudojantis USCOM, *Bland–Altman* sklaidos diagrama

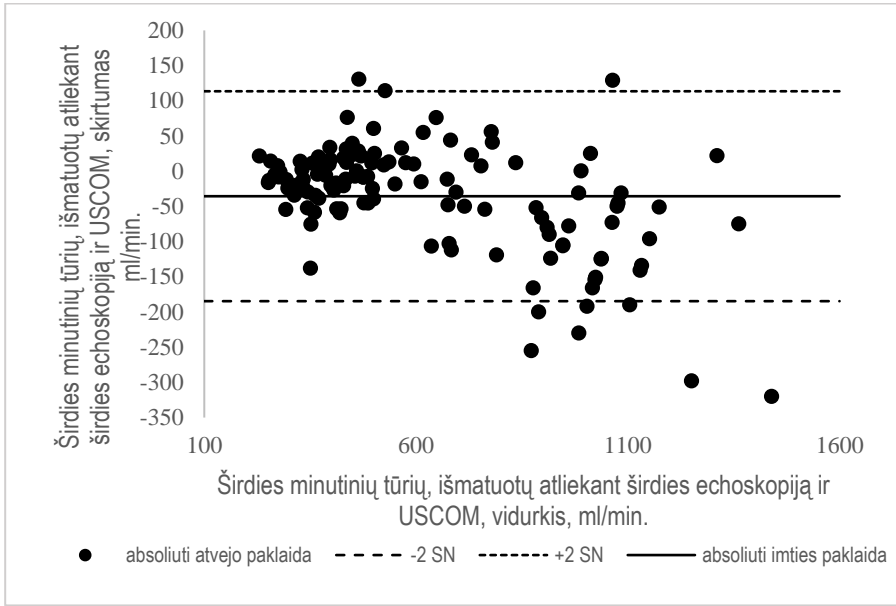
Echokardiografijos metu išmatuotas kairiojo skilvelio išstūmimo trakto, t. y. aortos vožtuvo, skersmuo stipriai koreliavo su neinvazinio ultragarsinio kraujotakos stebėsenai skirtu prietaisu naudojamais, pagal *Nidorf* su bendraautoriais sudarytas nomogramas, išskaičiuotais dydžiais. Tarp šių dydžių nebuvo statistiškai reikšmingo skirtumo – atitinkamai  $0,61 \pm 0,12$  cm ir  $0,62 \pm 0,14$  cm, kai  $p = 0,773$ . *Bland–Altman* metodu apskaičiuota vidutinė absoliučioji imties paklaida buvo  $0,001$  cm, o 95 proc. pasikliautinis intervalas nuo  $-0,08$  iki  $0,08$  cm (2 lentelė, 31 pav.).



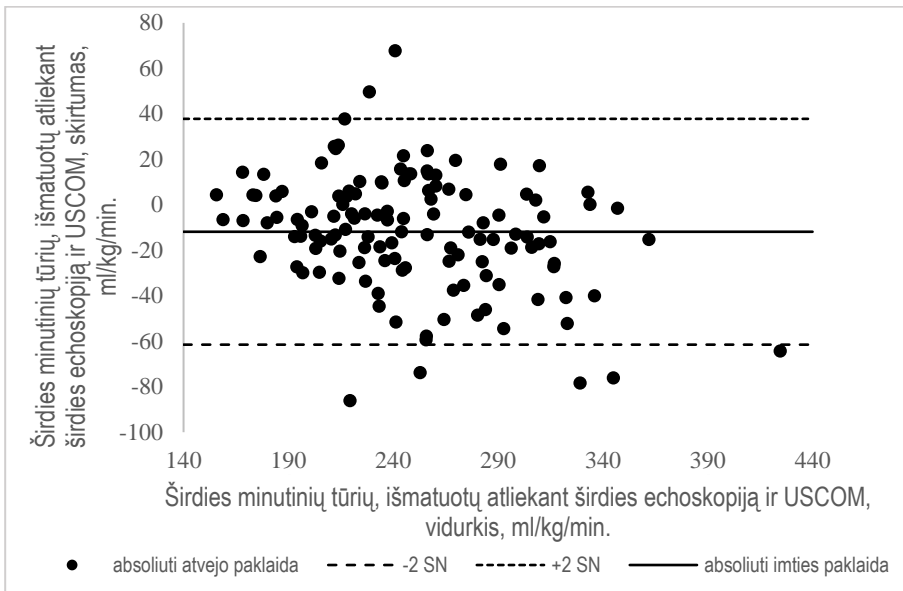
**31 pav.** Aortos vožtuvo skersmens, išmatuoto širdies echoskopijos metu ir naudojantis USC, *Bland–Altman* sklaidos diagrama

Statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas tarp širdies minutinio tūrio, išmatuoto abiem metodais. Šis rodiklis, išmatuotas atliekant širdies echoskopiją, buvo mažesnis, nei apskaičiuotas atlikus USC tyrimą:  $604 \pm 280$  ml/min. echokardiografinio tyrimo grupėje ir atitinkamai  $640 \pm 321$  ml/min. neinvazinio ultragarsinio kraujotakos monitoriaus grupėje ( $p < 0,001$ ) arba  $243 \pm 46$  ml/kg/min. ir atitinkamai  $255 \pm 53$  ml/kg/min. ( $p < 0,001$ ). Tačiau porose širdies minutinis tūris stipriai koreliavo išmatuotas abiem metodais. *Bland–Altman* metodu apskaičiuota širdies minutinio tūrio vidutinė absoliučioji imties paklaida buvo  $-36$  ml/min., o 95 proc. pasikliautinis intervalas buvo nuo  $-185$  iki  $114$  ml/min. (2 lentelė, 32 pav.), arba  $-11,9$  ml/kg/min., o 95 proc. pasikliautinis intervalas – nuo  $-62$  iki  $38$  ml/kg/min. (33 pav.). Didesnė vidutinė absoliučioji imties paklaida buvo, kai širdies minutinis tūris didesnis.

Visos imties širdies minutinio tūrio procentinė paklaida buvo  $8,4 \pm 6,9$  procento. Visų rodiklių dydžiai, išmatuoti echokardiografijos metu, buvo mažesni, nei pateikti neinvazinio ultragarsinio kraujotakos monitoriaus USC, ypač matuojant kraujotakos greitį pro aortos vožtuvą ir skaičiuojant laiką ir greičio integralą.



**32 pav.** Širdies minutinio tūrio (ml/min.), išmatuoto širdies echoskopijos metu ir naudojantis USCOM, *Bland–Altman* sklaidos diagrama



**33 pav.** Širdies minutinio tūrio (ml/kg/min.), išmatuoto širdies echoskopijos metu ir naudojantis USCOM, *Bland–Altman* sklaidos diagrama

#### 4.3. Neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi išmatuotų kraujotakos rodiklių referentiniai dydžiai

Šioje biomedicininio tyrimo dalyje taip pat dalyvavo hemodinamiškai stabilių naujagimių (HSN) grupės tiriamieji. Analizuodami surinktus duomenis tarp lyčių neradę statistiškai reikšmingo skirtumo nė pagal vieną tirtą rodiklį ( $p = 0,366 - 0,941$ ), tiriamuosius dalijome į grupes pagal jų postmenstruacinį amžių (mažiau kaip 32 savaitės, 32–36 savaitės bei 37 ir daugiau savaičių) ir svorį tyrimo dieną (mažiau kaip 1500 g, 1500–2999 g bei 3000 g ir daugiau), bet nepriklausančias nuo lyties. Tačiau indeksuotų rodiklių statistiškai reikšmingų skirtumų nustatyta tik tarp mažiausių ir didžiausių pagal amžių ir svorį, bet ne tarp greta esančių grupių. Be to, tiek berniukų, tiek mergaičių ūgis didesnis nei 50 cm ir svoris daugiau kaip 3000 g būdingas daugumai vyresnių nei 37 gestacijos savaičių (išnešiotų) naujagimių [214]. Neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi USCOM aortos vožtuvo skersmuo apskaičiuojamas pagal tiriamojo ūgį, kai jis didesnis nei 50 cm. Tačiau jei tiriamojo ūgis yra mažesnis nei 50 cm, prietaisas aortos skersmenį apskaičiuoja pagal jo svorį [66]. Taigi, tiek šis neinvazinio ultragarsinio kraujotakos monitoriaus techninis, tiek tiriamojo naujagimio fiziologiniai veiksniai lėmė, kad referentiniams dydžiams nustatyti tiriamuosius suskirstėme į dvi – mažiau ir daugiau kaip 3000 g svėrusių naujagimių grupes. Mažo svorio naujagimių (MSN) susidarė 83, o didelio (DSN) – 44 naujagimių grupė.

Dalis hemodinamikos rodiklių nebuvo, o kita dalis – buvo pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį. Todėl gauti rezultatai išreikšti vidurkiais  $\pm$  standartinis nuokrypis bei medianomis ir procentiliais. Patogumo dėlei visi gauti rezultatai pateikiami vienoje 3 lentelėje.

**3 lentelė.** Pagal naujagimių svorį kraujotaką apibūdinančių referentinių dydžių lentelė

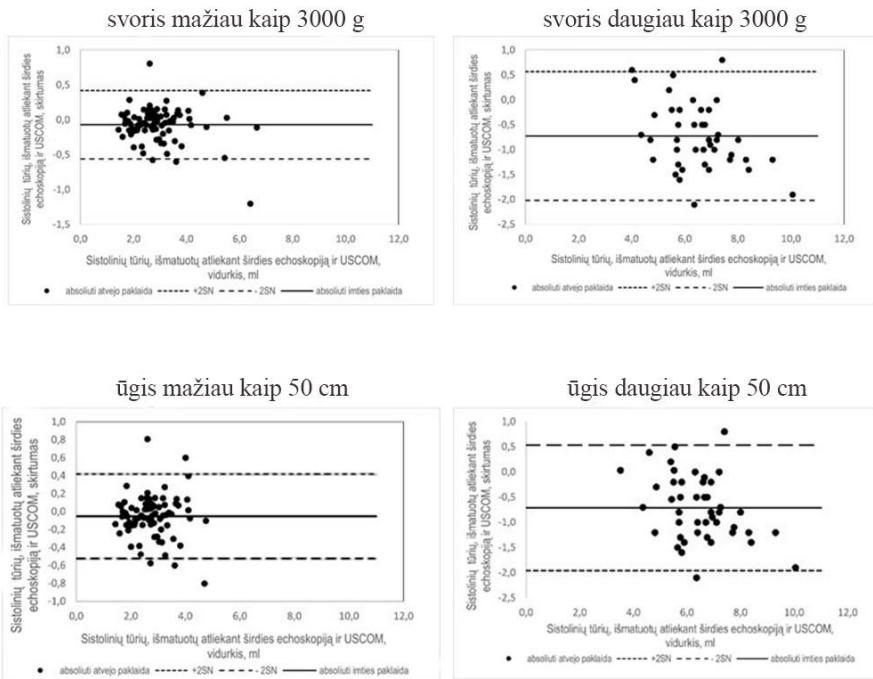
Rodiklis	Vidurkis (SN)	<3000g svoris (MSN), procentiliai (n=83)			Vidurkis (SN)	≥3000g svoris (DSN), procentiliai (n=44)			p reikšmė	U reikšmė
		10	50	90		10	50	90		
Aortos vožtuvo skersmuo, cm	<b>0,53 (0,08)</b>	0,44	0,51	0,61	<b>0,79 (0,05)</b>	0,76	0,79	0,83	<0,001	43
Laiko ir greičio integralas, cm	<b>13 (2)</b>	10	13	16	<b>14 (2)</b>	10	14	17	0,043	1431
Kraujotakos greitis pro aortos vožtuvą, m/s	<b>0,9 (0,1)</b>	0,75	0,88	1,1	<b>0,95 (0,2)</b>	0,74	0,96	1,2	0,031	1401,5
Koreguotas širdies darbo ciklas, ms	<b>382 (36)</b>	338	377	431	<b>382 (36)</b>	341	381	427	0,634	1732
Sistolinis tūris, ml	<b>2,9 (1,1)</b>	1,7	2,7	4,1	<b>6,8 (1,4)</b>	5,1	6,9	8,7	<0,001	77,5
Sistolinis tūris, ml/kg	<b>1,6 (0,3)</b>	1,2	1,6	2,1	<b>1,8 (0,3)</b>	1,4	1,8	2,2	0,002	1222,5
Sistolinio tūrio indeksas, ml/m <sup>2</sup>	<b>19 (4)</b>	15	19	24	<b>27 (5)</b>	21	27	34	<0,001	345

Rodiklis	Vidurkis (SN)	<3000g svoris (MSN), procentiliai (n=83)			Vidurkis (SN)	≥3000g svoris (DSN), procentiliai (n=44)			p reikšmė	U reikšmė
		10	50	90		10	50	90		
Minutinis kelias, m/min.	<b>21 (3)</b>	16	21	24	<b>21 (4)</b>	14	21	25	0,861	1791,5
Širdies minutinis tūris, ml/min.	<b>450 (163)</b>	280	420	672	<b>997 (226)</b>	705	1000	1250	<0,001	109,5
Širdies minutinis tūris, ml/kg/min.	<b>251 (54)</b>	192	244	326	<b>260 (53)</b>	191	257	346	0,406	1662
Širdies indeksas, L/m <sup>2</sup> /min.	<b>3 (0,6)</b>	2,3	3,0	3,8	<b>4 (0,8)</b>	2,8	4,1	5,1	<0,001	616,5
Sisteminio kraujagyslių rezistentiškumo indeksas, d/s/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup>	<b>1370 (344)</b>	939	1340	1844	<b>1240 (296)</b>	884	1194	1700	0,024	1381
Smith-Madigan inotropijos indeksas, W/m <sup>2</sup>	<b>0,6 (0,2)</b>	0,4	0,56	0,74	<b>0,9 (0,2)</b>	0,65	0,94	1,25	<0,001	268



Didėjant kūno masei didėjo aortos vožtuvo skersmuo – 83 MSN grupėje buvo  $0,53 \pm 0,08$  ir  $0,79 \pm 0,05$  cm 44 DSN grupėje ( $p < 0,001$ ), taip pat didėjo sistolinis ir minutinis širdies tūris –  $-2,9 \pm 1,1$  ml ir  $6,8 \pm 1,4$  ml,  $p < 0,001$  bei atitinkamai  $450 \pm 163$  ir  $997 \pm 226$  ml/min.,  $p < 0,001$ . Tačiau laiko ir greičio integralas, kraujotakos greitis pro aortos vožtuvą, širdies ciklo laikas, minutinis kelias ir sisteminio kraujagyslių rezistentiškumo indeksas ir širdies minutinis tūris kūno svoriui išliko pastovūs neatsižvelgiant nei į naujagimio gestacinį amžių, nei jo svorį (3 lentelė). Naujagimiui augant, o kartu stiprėjant ir širdies raumenims, buvo statistiškai didesni rodiklių indeksai: *Smith–Madigan* inotropijos indeksas MSN grupėje buvo  $0,6 \pm 0,2$  ir atitinkamai  $0,9 \pm 0,2$  W/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$  DSN grupėje, sistolinis tūris kūno svoriui  $1,6 \pm 0,3$  ml/kg ir  $1,8 \pm 0,3$  ml/kg,  $p = 0,002$ . Sistolinio tūrio indeksas buvo  $19 \pm 4$  ir atitinkamai  $27 \pm 5$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ , o širdies indeksas atitinkamai  $3 \pm 0,6$  ir  $4 \pm 0,8$  L/m<sup>2</sup>/min.,  $p < 0,001$ .

*Bland–Altman* analizė parodė, kad sistolinio tūrio imties absoliučiosios paklaidos skirtumas yra tarp MSN (svoris mažiau kaip 3000 g arba ūgis mažiau kaip 50 cm) ir DSN (svoris daugiau kaip 3000 g arba ūgis daugiau kaip 50 cm) grupių tiek pagal ūgį, tiek pagal svorį, tačiau nei pagal ūgį, nei pagal svorį abiejose grupėse skirtumo nebuvo (34 pav.). Be to, MSN grupėje nustatyta artimesnė nuliui imties absoliučioji paklaida ir siauresnis 95 proc. pasikliautinis intervalas nei DSN grupėje. Tad naujagimio kraujotakos rodikliai būtų tikslesni skaičiavimams naudojant jo svorį.

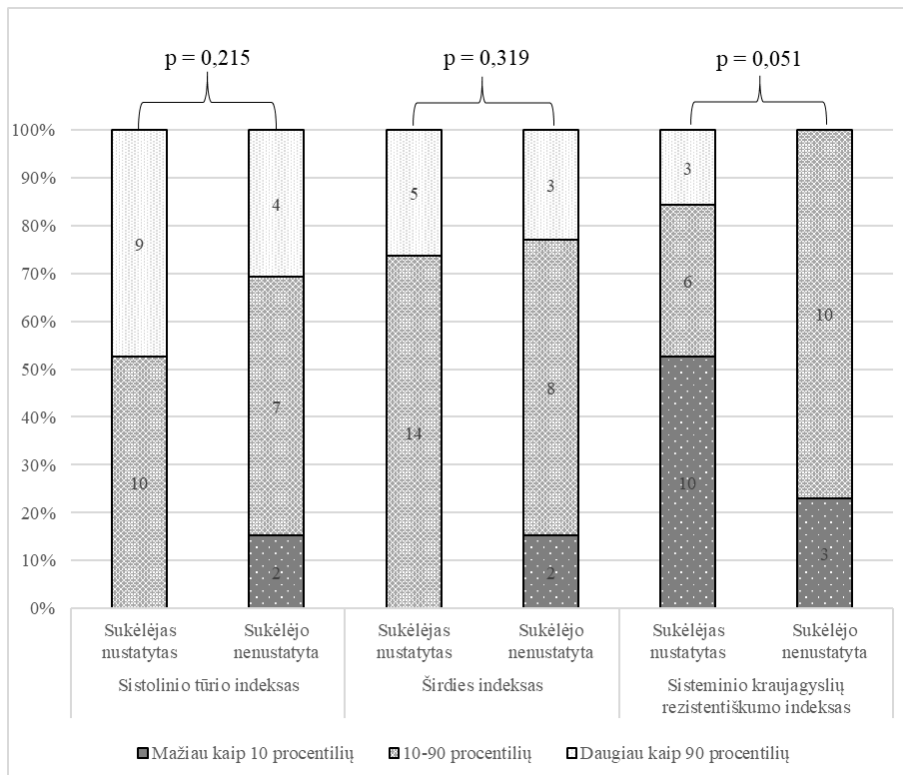


**34 pav.** Sistolinio tūrio (ml), išmatuoto širdies echoskopijos metu ir naudojantis USCOM, *Bland–Altman* sklaidos diagrama MSN ir DSN grupėse pagal svorį ir ūgį

#### 4.4. Kraujotakos ypatumai sisteminės infekcijos metu

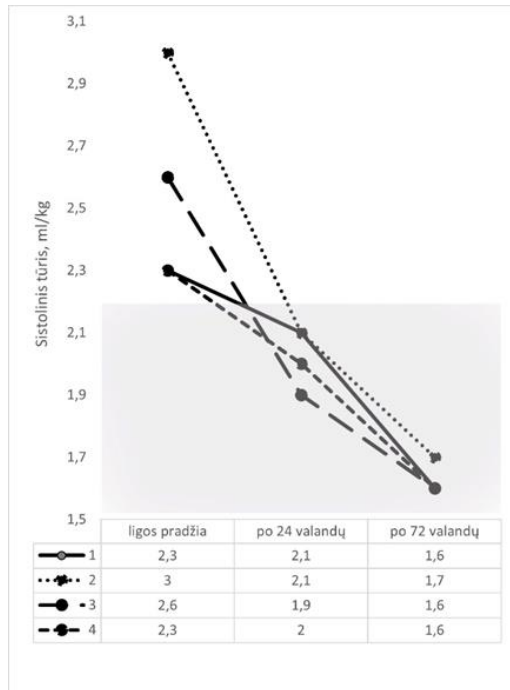
Siekiant aptikti pirmuosius kraujotakos pokyčius, trisdešimt dviem naujagimiams, turėjusiems klinikinių sisteminės infekcijos požymių, buvo atliekami laboratoriniai uždegimo, ligos sukėlėjo nustatymo tyrimai ir kraujotakos vertinimas neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi USCOM dar iki specifinio gydymo pradžios. Šis tyrimas buvo kartojamas po 24 valandų ir vėliau tiems pacientams, kuriems pirmojo ir kito ištyrimo metu buvo tyrimo duomenų nuokrypių ir (ar) ligos eigoje klinikinė paciento būklė negerėjo. Ankstyvasis naujagimių sepsis buvo įtartas 37,5 procento ( $n = 12$ ) pacientų. Bakteriologiškai ar kitais laboratoriniais metodais sepsio diagnozė buvo pavirtinta 59,4 procento ( $n = 19$ ) pacientų. Analizuojant pagrindinius sisteminę kraujotaką apibūdinančius neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi surinktus duomenis (35 pav.) – sistolinio tūrio, širdies ir sisteminio kraujagyslių rezistentiškumo indeksus – tiek bakteriologiškai nepatvirtinto, tiek ir patvirtinto sepsio grupėse buvo nustatyta širdies ir kraujagyslių būsenos nuokrypių nuo normos (ypač kraujagyslių), jų buvo ryškesnių nustatyto sukėlėjo grupėje. Nors dėl santykinai nedidelės imties tarp

abiejų grupių statistinio reikšmingumo pasiekta nebuvo, tačiau matoma akivaizdi tendencija, kad nustatyto sukėlėjo grupėje vyraavo mažesnis sisteminis kraujagyslių rezistentiškumas (indeksas, atitinkantis < 10 procentilį) bei didesnis sistolinis ir širdies minutinis tūris (indeksas, viršijantis 90 procentilį).




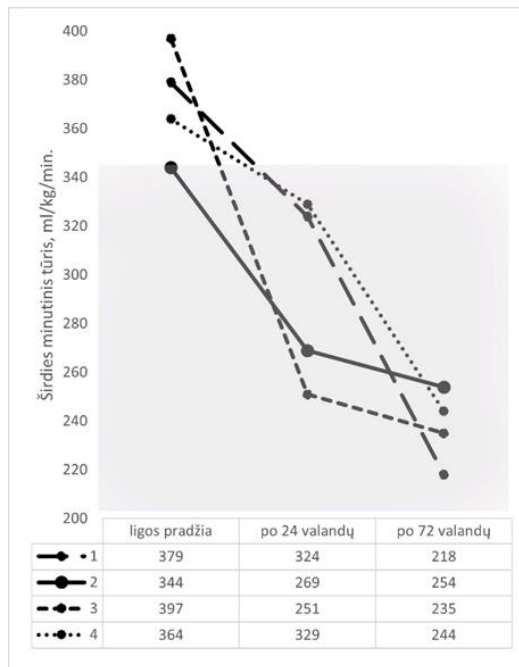
**35 pav.** Sistolinio tūrio, širdies ir sisteminio kraujagyslių rezistentiškumo indeksų pasiskirstymas nustatyto ir nenustatyto sukėlėjo pogrupiuose

Tiriamųjų kohortoje buvo aštuoni kliniškai sunkios ligos atvejai, kai jau pirmojo tyrimo metu nustatyti sutrikusios sisteminės kraujotakos požymiai – sumažėjęs sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas ir kartu padidėjęs sistolinis ir širdies minutinis tūris. Visais šiais atvejais sepsis patvirtintas bakteriologiškai, be to, buvo ryškūs kraujo uždegiminiai ir klinikiniai ligos požymiai. Hipovolemiją koregavus skysčių infuzija, keturiems šių pacientų kraujotaka tapo stabili, jiems nebuvo širdies veiklą ir kraujagyslių tonusą veikiančių medikamentų poreikio. Pakartojus kraujotakos tyrimą po paros ir vėliau, dinamika buvo teigiama – pagerėjo sisteminis kraujagyslių tonusas (39 pav.), iki normalaus sumažėjo sistolinis ir minutinis širdies tūris (36–38 pav.).

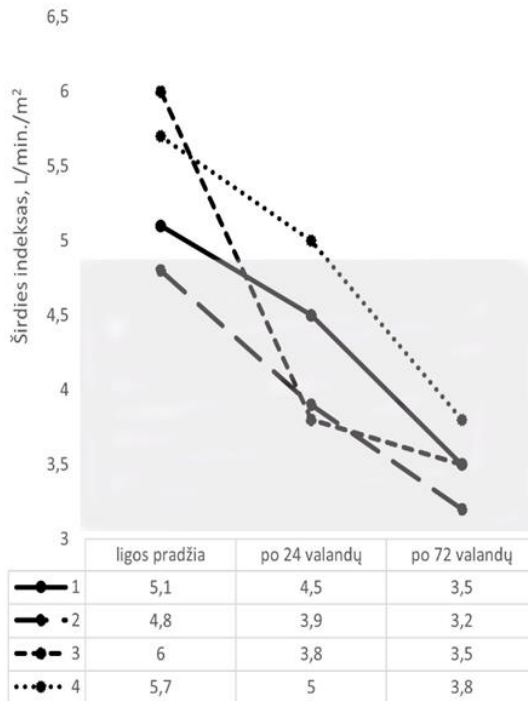


**36 pav.** Sistolinio tūrio pokyčiai ligos eigoje.

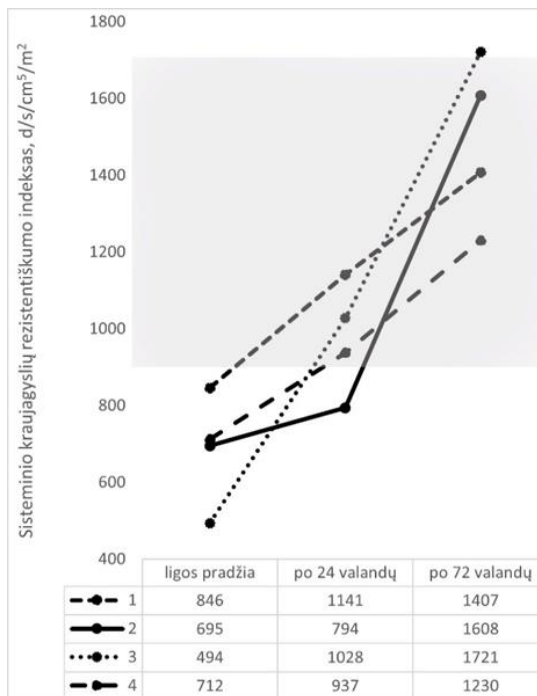
 - šio tyrimo metu apskaičiuotų referentinių dydžių ribos



**37 pav.** Širdies minutinio tūrio pokyčiai ligos eigoje

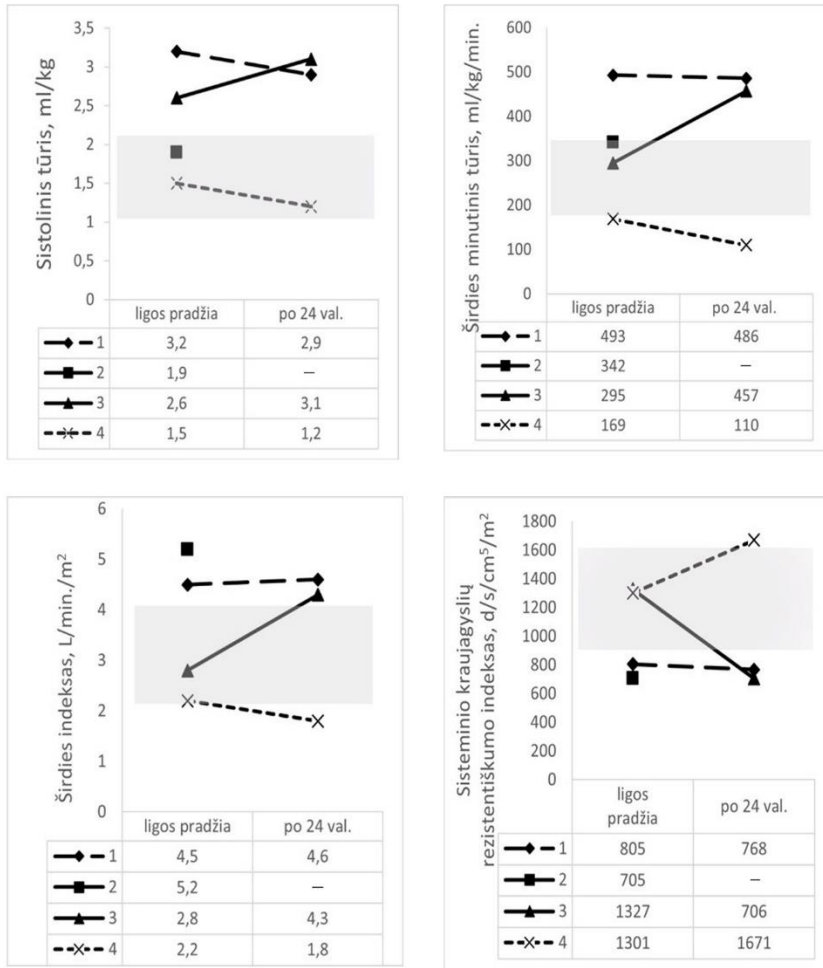


**38 pav.** Širdies indekso pokyčiai ligos eigoje



**39 pav.** Sisteminio kraujagyslių rezistentiškumo pokyčiai ligos eigoje

Tačiau kitiems keturiems – neišgyvenusiems – pacientams, taikant intensyvų širdies darbo ir kraujotakos gydymą, būklė negerėjo, išsivystė skysčiams refrakterinis šokas. Jiems buvo išliekanti ir gydymui nepasiduodanti hipotenzija, sutrikusi perfuzija audiniuose, pasibaigusi mirtimi per pirmas ligos dienas (40 pav.).



▭ - šio tyrimo metu apskaičiuotų referentinių dydžių ribos

**40 pav.** Nuo sepsio mirusių pacientų kraujotakos rodiklių pokyčiai

## 5. DISKUSIJA IR REZULTATŲ APTARIMAS

Funkcinė širdies echoskopija, kaip klinikinis standartas neonatologijoje, rutiniškai naudojama klinikinėje praktikoje, vertinant širdies darbą ir kraujotaką [41, 215]. Tyrimas yra pakankamai tikslus, tačiau ne visada įmanoma jį atlikti prie paciento lovos ir tiek kartų, kiek reikia pagal klinikinę situaciją, ypač sunkiai sergančiam pacientui [107]. Tiksliai atlikti tyrimą gali tik specialistas, dažniausiai – vaikų kardiologas, turintis naujagimių echokardiografijos patirtį ir specialų pasiruošimą [6]. Neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi USCOM tyrimas atliekamas paprasčiau, išmokti juo naudotis ir vertinti gautus rezultatus gali kiekvienas gydytojas, suprantantis širdies ir kraujagyslių fiziologiją. Šis prietaisas yra validuotas ir naudojamas tiek suaugusiųjų, tiek ir vaikų, ypač sunkiai sergančių, hemodinamai monitoruoti daugiau nei 10 metų [106]. Prie paciento lovos atliekant kartotinę ištyrimą galima stebėti hemodinamikos pokyčius taikant intensyvų širdies veiklos ir kraujotakos gydymą intensyviojoje terapijoje, vertinti gydymo efektyvumą ir jo poreikį [216]. Tačiau iki šiol trūko įrodymų, kad neinvazinis ultragarsinis kraujotakos monitorius USCOM gali būti toks pat tikslus kaip ir klasikinė širdies echoskopija, vertinant įvairaus gestacinio amžiaus naujagimių širdies veiklą ir sisteminę kraujotaką. Todėl visų pirma išskėlėme sau uždavinį palyginti naujagimių hemodinamikos rodiklius, gautus pasitelkus klasikinę echokardiografiją, ir neinvazinį ultragarsinį kraujotakos monitorių, t. y. išsiaiškinti, ar USCOM galėtų iš dalies pakeisti klasikinę echokardiografiją prie ligonio lovos, kai nėra galimybės pagal poreikį kartoti echoskopinį tyrimą. Dar viena problema yra ta, kad neinvazinio ultragarsinio kraujotakos monitoriaus gamintojo pateiktos naujagimių normos yra apskaičiuotos remiantis tam tikromis formulėmis ir algoritmais, o ne pateiktos ištyrus konkrečią populiaciją. Tai paskatino mus ištirti hemodinamiškai stabilių, įvairaus gestacinio amžiaus naujagimių, gydytų ar slaugytų Neonatologijos centre, svarbiausius hemodinamikos rodiklius ir nustatyti jų referentinius dydžius, būdingus šiam konkrečiam tyrimo metodui. Turėdami šių rodiklių vertes vėliau galėjome lyginti jas su sisteminė infekcija sergančių naujagimių hemodinamikos svarbiausiais rodikliais ir nustatyti šių ligonių kraujotakai būdingus pokyčius.

## 5.1. Funkcinės širdies echoskopijos ir neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi gautų rezultatų palyginimas

Šiam perspektyviam klinikiniam tyrimui buvo atrinkti išnešioti ir neišnešioti hemodinamiškai stabilūs naujagimiai, kuriems vaikų kardiologas nustatė anatomiškai normalią širdį, be įgimtų ydų ir intrakardinių nuosrvių. Taip pat tyrimo metu tiriamiesiems nebuvo kvėpavimo nepakankamumo ir sisteminės infekcijos požymių, kurie galėtų daryti įtaką širdies darbui, kraujotakai ir (ar) kraujagyslių tonusui. Taigi, atsižvelgiant į pirmiau išvardytus atrankos kriterijus, tiriamieji sudarė pakankamai homogenišką grupę.

Klinikiniai tyrimai, kuriuose USCOM prietaisu tą patį pacientą tyrė keli tyrėjai, parodė, kad tai neturėjo didesnės įtakos tyrimų rezultatams, netiesiogiai patvirtinama, kad lignonio ištyrimas neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi yra gana paprastas ir gali būti plačiai naudojamas prie lignonio lovos [65, 211, 217, 218]. *Dey* su bendraautoriais patvirtino, kad jau po 20 atliktų tyrimų šiuo monitoriumi gaunami tikslūs matavimai [219]. Kad USCOM metodiką lengva perprasti, nurodė ir kiti tyrėjai [211, 217, 220]. Šio biomedicininio tyrimo metu naujagimio hemodinamikos vertinimą atliko vienas tyrėjas – neonatologas – intensyviosios terapijos gydytojas, turintis naujagimio širdies echoskopijos pagrindus ir klinikinėje praktikoje besinaudojantis šiuo neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi. Manome, kad tai padidino esamo tyrimo vertę ir iki minimumo sumažino galimų tyrimo paklaidų tikimybę.

### 5.1.1. Aortos vožtuvo skersmens palyginimas

Pirmiausiai palyginome aortos skersmenį ties vožtuvu – vienintelės anatominės struktūros matmenį vertinant kraujotaką – išmatuotą echokardiografu ir apskaičiuotą neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi. Šio, kaip ir daugelio kitų atliktų tyrimų, duomenys rodo, kad nėra statistiškai reikšmingo skirtumo, tik minimali absoliučioji imties paklaida tarp kairiojo skilvelio išstūmimo trakto skersmens, išmatuoto echokardiografijos metu, ir neinvazinio ultragarsinio kraujotakos monitoriaus numatyto skerspjūvio ploto pagal iš anksto įrašytas *Nidorf* su bendraautoriais sudarytas nomogramas pagal paciento ūgį. Jei tiriamojo ūgis yra mažesnis nei 50 cm, numanomas aortos vožtuvo skersmuo skaičiuojamas pagal jo svorį [66, 83]. Penkiasdešimties centimetrų ūgis maždaug atitinka 3000 g naujagimio svorį. 32 paveikslo aortos vožtuvo skersmens sklaidos diagramoje matomos



dvi ryškios duomenų sankaupos (klasteriai). Detalesnė surinktų duomenų analizė parodė, kad imtyje buvo vos keli tiriamieji, kurių svoris nuo 2400 g iki 3000 g, o tai atitinka 0,6–0,76 cm aortos skersmenį ties vožtuvu. Manome, kad šie sutapimai lėmė tokį išsibarstymą, matomą sklaidos diagramoje. Nepaisant šio išsibarstymo, vienu ir kitu metodu nustatytas aortos vožtumo skersmuo beveik nesiskyrė.

### 5.1.2. Laiko ir greičio integralo palyginimas

Tyrimo metu laiko ir greičio integralas, išmatuotas neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi, statistiškai reikšmingai buvo didesnis nei išmatuotas echokardiografijos metu ( $13,4 \pm 2,2$  ir  $11,8 \pm 2,4$  cm,  $p < 0,001$ ), tačiau absoliuti imties paklaida buvo minimali (31 pav.). Šią tendenciją nurodė ir kiti tyrėjai [218, 220, 221], kurie tokį skirtumą bandė aiškinti galima tyrėjo klaida – ne visai tiksliai uždėtu echoskopo davikliu, sukeliančiu netikslių doplerio bangos siuntimo kampą [221], arba pačių prietaisų skirtingu veikimo principu – USCOM naudoja nepertraukiamų bangų, o echokardioskopijos metu naudojama pulsinės bangos doplerometrija (19 pav.) [220]. Naujagimio anatomija lemia tai, kad jo širdis, kartu ir aorta bei jos vožtuvas atsiduria santykinai arti echoskopo daviklio aortos vožtuvo echoskopiniame lange. Todėl tikėtina mažesnė šalia esančių organų kraujotakos, taip pat ir kitų kraujagyslių įtaka laiko ir greičio integralo matavimams [218] ir mažesnė nei suaugusiųjų matavimuose gauta absoliuti imties paklaida.

### 5.1.3. Sistolinio ir širdies minutinio tūrio palyginimas

Echoskopiškai išmatuotas vidutinis sistolinis tūris buvo mažesnis ir statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo išmatuoto neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi, atitinkamai  $3,96 \pm 1,89$  ir  $4,25 \pm 2,22$  ml, kai  $p < 0,001$  (30 pav.).

Statistiškai reikšmingas skirtumas buvo ir abiem metodais išmatuoto širdies minutinio tūrio. Šis rodiklis, nustatytas atliekant širdies echoskopiją, taip pat buvo mažesnis, nei apskaičiuotas atlikus USCOM tyrimą:  $604 \pm 280$  ml/min. kardioechoskopinio tyrimo grupėje ir atitinkamai  $640 \pm 321$  ml/min. neinvazinio ultragarsinio kraujotakos monitoriaus grupėje ( $p < 0,001$ ) arba  $243 \pm 46$  ml/kg/min. ir atitinkamai  $255 \pm 53$  ml/kg/min. ( $p < 0,001$ ) (33, 34 pav.).

Tačiau abiem metodais išmatuotų tūrių porų koreliacija buvo stipri, o *Bland–Altman* metodu apskaičiuota vidutinė absoliuti atvejo paklaida

nedidelė, nors ji buvo didesnė, kai buvo didesnis sistolinis ir širdies minutinis tūris.

Žinoma, kad naujagimio ramybė ar būdravimas gali turėti įtakos jo pulso pokyčiams. Tyrimo metu manipuliavimas davikliu paprastai nesukeldavo tiriamajam diskomforto (jis panašus į tą, kurį sukelia arterinio kraujospūdžio matavimas manžete), tačiau dalis naujagimių tyrimo metu būdravo, o tai galėjo turėti įtakos tiriamojo pulso dažniui. Kaip žinoma, širdies susitraukimo dažnis yra vienas iš širdies minutinį tūrį lemiančių veiksnių net esant stabiliam sistoliniam tūriui [220]. Taigi šie veiksniai gali mažiau ar daugiau lemti tiek skirtingų matavimo metodų, tiek ir kartotinių matavimų tuo pačiu būdu skirtumus. Kadangi šio klinikinio tyrimo metu nustatytas stiprus statistinis širdies minutinio tūrio, išmatuoto abiem metodais, ryšys, o visų tūrių absoliuti paklaida yra beveik tokia pati, galima teigti, kad šių veiksnių įtakos galutiniams mūsų duomenims nėra.

Pritartume *Cattermole* ir bendraautoriams [106], kad galbūt neverta diskutuoti dėl negaunamų visiškai vienodų verčių, naudojant skirtingas matavimo metodikas ir skirtingus prietaisus. Tikėtina, kad skirtingais metodais išmatuotas tas pats rodmuo bus kitokio dydžio. Daug svarbiau būtų turėti jų normas ir mokslinėje bei klinikinėje praktikoje vadovautis tomis, kurios būdingos konkrečiam prietaisui. Be to, ypač klinikinėje praktikoje dažnai būna svarbi ne tiek vieno ar kito rodiklio absoliuti vertė, kiek to vertės dinaminiai pokyčiai, atspindintys ligos eigą, gydymo efektyvumą ir kt.

## 5.2. Naujagimiams būdingos kraujotakos rodiklių vertės

Šiame klinikiniam tyrime dalyvavo panašus skaičius mergaičių ir berniukų, taip pat išnešiotų ir neišnešiotų naujagimių. Kaip jau buvo minėta, USCOM aortos vožtuvo skersmuo yra nustatomas pagal *Nidorf* su bendraautoriais sudarytas aortos dydžio nuo ūgio priklausančias nomogramas [66]. Tačiau jei tiriamojo ūgis yra mažesnis nei 50 centimetrų, prietaisas aortos skersmenį apskaičiuoja pagal jo svorį. Penkiasdešimties centimetrų ūgis yra dažnas 3000 g sveriančio naujagimio. Be to, tiek berniukų, tiek mergaičių ūgis didesnis nei 50 cm ir svoris daugiau kaip 3000 g būdingas daugeliui išnešiotų naujagimių [214], o tarp lyčių neradę statistiškai reikšmingo skirtumo nė pagal vieną tirtą rodiklį ( $p = 0,366 - 0,941$ ), tiriamuosius padalijome į dvi nuo svorio priklausančias, bet nepriklausančias nuo lyties grupes.

Mūsų žiniomis, tai – pirmasis klinikinis tyrimas, kuriame naujagimių kraujotaka buvo vertinama jau pasibaigus adaptaciniam kraujotakos periodui

po gimimo, t. y. vėliau nei pirmąją gyvenimo savaitę, kada jau įvykęs kraujotakos persitvarkymas ir pasibaigę kiti svarbūs organizmo pokyčiai pereinant iš intrauterinio į ekstrauterinį gyvenimą. Apie šio gyvenimo tarpsnio naujagimių kraujotakos ypatumus yra ypač mažai duomenų. Naujagimių kraujotaką ištyrus neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi ir išanalizavus gautus rezultatus buvo nustatyta, kad naujagimiui augant stiprėja miokardo galia. Ši tendencija matoma iš sistolinio ir širdies minutinio tūrio bei išvestinių *Smith–Madigan* inotropijos indeksuotų rodiklių, atitinkamai  $19 \pm 4$  ir  $27 \pm 5$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ,  $3 \pm 0,6$  ir  $4 \pm 0,8$  L/m<sup>2</sup>/min,  $p < 0,001$  bei  $0,6 \pm 0,2$  ir  $0,9 \pm 0,2$  W/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$  (3 lentelė). Tačiau retėjant širdies susitraukimo dažniui stabilus išlieka širdies minutinis tūris kūno svoriui, jis nepriklauso nei nuo naujagimio amžiaus, nei nuo jo svorio. Tą nustatė ir kiti autoriai, echoskopiškai tirdami įvairaus gestacinio amžiaus naujagimių hemodinamikos rodiklius [222, 223]. Mūsų tyrimas patvirtina išsakytą prielaidą, kad po gimimo tebevyksta širdies raumens brendimas ir stiprėjimas [224]. *Cattermole* su bendraautoriais neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi tirdami tiek kūdikius, vyresnius vaikus, tiek ir suaugusius nustatė, kad širdies indeksas didėja iki paauglystės, o vyresniame amžiuje išlieka pastovus [65, 106]. Autoriai padarė išvadą, kad širdies indeksas didėja intensyviausio augimo ir fizinio aktyvumo periodu, kai audiniuose būna didžiausias deguonies poreikis [106]. Gerai žinoma, kad naujagimystės periodu augimas yra intensyviausias, tad matoma akivaizdžiai stiprėjanti širdies raumens galia. Tačiau laiko ir greičio integralo, maksimalaus kraujotakos greičio pro aortos vožtuvą, koreguota širdies ciklo trukmė, minutinis kelias ir sisteminio kraujagyslių rezistentiškumo indeksuotas dydis išlieka pastovūs nepriklausomai nei nuo naujagimio gestacinio amžiaus, nei nuo jo svorio. Tuos pačius pokyčius savo darbuose pažymėjo ir *Zheng* su bendraautoriais [224]. Šių rodiklių pokyčiai pirmiausiai matomi sutrikus širdies veiklai, dėl sisteminės infekcijos ar medikamentų poveikio. Atlikę mūsų surinktų duomenų statistinę analizę nustatėme, kad, didėjant naujagimio gestaciniam amžiui, tuo pačiu – ir jo svoriui, stiprėja ne tik širdies raumens jėga, bet auga ir anatinė širdies struktūros, iš jų ir aortos vožtuvas – aortos vožtuvo skersmuo lygus  $0,53 \pm 0,08$  cm sveriančių mažiau kaip tris kilogramus grupėje (MSN) ir atitinkamai  $0,79 \pm 0,05$  cm,  $p < 0,001$  didesnių (DSN) grupėje. Gauti rezultatai neprieštaruoja *Calado* su bendraautoriais echoskopiškai tirtų itin mažo svorio naujagimių aortos šaknies skersmens duomenims [225].

Ši klinikinio tyrimo dalis buvo svarbi visų pirma tuo, kad, pasitelkę neinvazinį ultragarsinį kraujotakos monitorių, nustatėme skirtingo amžiaus stabilios būklės naujagimių referentinius širdies darbo ir kraujotakos

svarbiausių rodiklių dydžius, kuriuos galėjome panaudoti kaip lyginamuosius, tirdami sisteminę infekciją sergančius naujagimius. Remdamiesi USCOM atliktais matavimais papildomai apskaičiavome sistolinio ir minutinio širdies tūrio kūno svoriui rodiklius (3 lentelė), jie galėtų būti naudingi vertinant ne tik sisteminę infekciją sergančių, bet ir kitų sunkios būklės naujagimių hemodinamiką ir priimant neatidėliotinus gydymo sprendimus [19, 101, 194, 226].

### 5.3. Kraujotakos rodiklių pokyčiai sisteminės infekcijos metu

Žinoma, kad jau nuo pat sisteminės infekcijos pradžios išsiskiria įvairios biologiškai aktyvios medžiagos, uždegimo mediatoriai, kurie veikia tiek sisteminę, tiek periferinę kraujotaką. Ligai progresuojant šios biologiškai aktyvios medžiagos gali visiškai išbalansuoti kraujotakos reguliavimo mechanizmus. Tiek vaikų ir naujagimių, tiek suaugusiųjų intensyviosios terapijos gydytojai dažnai susiduria su manifestavusio sepsio klinicine išraiška – „šaltuoju“ arba „šiltuoju“ sepsiniu šoku – vėlyvu, dekompensuotos kraujotakos požymiu [194]. Kadangi progresuojantis širdies ir kraujotakos nepakankamumas, galiausiai pasibaigiantis skysčiams refrakteriniu šoku, yra svarbiausia naujagimių mirties priežastis, todėl labai svarbu numatyti ir neleisti progresuoti kraujotakos nepakankamumui, parinkti laiku ir tikslingą gydymą. Tai neabejotinai galėtų padidinti ne tik naujagimių išgyvenamumo galimybę, bet ir padėtų sumažinti vėlyvųjų liekamųjų reiškinų tikimybę tarp išgyvenusiųjų [129]. Pasitelkus į šiuolaikinius prietaisus įdiegtas inovatyvias technologijas galima stebėti bendrų klinikinių gyvybinių funkcijų rodiklių, pavyzdžiui, širdies susitraukimo dažnio, pokyčius dar iki kliniškai pasireiškiant sisteminėi infekcinei ligai [129, 130]. Yra žinoma, kad kliniškai matomi sepsio požymiai yra pažengusios ligos išraiška, todėl ypač svarbu kuo anksčiau diagnozuoti sisteminę infekciją ir tinkamai įvertinti organizme vykstančius pokyčius, iš jų ir hemodinaminius. Nors literatūroje yra daug informacijos apie įvairius biocheminius kraujo žymenis, kurie galėtų padėti ankstyvajai sepsio diagnostikai, tačiau mums nepavyko rasti duomenų, kaip šie žymenys ligos pradžioje galėtų būti susiję su hemodinamikos pokyčiais. Būtų idealu tuos hemodinamikos pokyčius nustatyti dar iki atsirandant sepsio klinikiniams požymiams ir/ arba išryškėjant biocheminiams infekcijos žymenims. Tačiau tokiu atveju tektų stebėti visus naujagimius arba bent jau tuos, kuriems yra didesnė sepsio rizika, dar iki pasireiškiant pirmiesiems klinikiniams ir/ arba laboratoriniams sepsio požymiams. Teoriškai tai padaryti

jau tampa įmanoma, tačiau klinikinėje praktikoje kol kas vargu ar įgyvendinama.

Viena iš pradinių mūsų klinikinio tyrimo hipotezių buvo ta, kad naujagimiui, sergančiam sisteme infekcija, labai anksti atsiranda hemodinamikos pokyčių, kuriuos laiku nustatčius būtų galima ne tik anksti diagnozuoti sepsį, bet ir jį valdyti. Šiame tyrime pacientus stengėmės įtraukti kuo anksčiau, pasireiškus pirmiesiems galimos ligos požymiams. Sepsio ankstyvosios diagnostikos sunkumai neleido laiku ir pakankamai tiriamųjų įtraukti į šį tyrimą. Nėgana to, daliai tiriamųjų sisteminės infekcijos diagnozė nepasitvirtino – jiems buvo diagnozuota lokali infekcija (pneumonija, šlapimo organų ar minkštųjų audinių infekcija) ar net širdies ritmo sutrikimas, kliniškai imitavęs ankstyvąjį naujagimių sepsį. Visų šiomis ligomis sirgusių pacientų kraujotakos rodikliai atitiko amžiaus normas. Tačiau tiriamųjų tiek bakteriologiškai patvirtinto, tiek ir nepatvirtinto sepsio grupėse, analizuojant sistolinį tūrį, širdies ir sisteminio kraujagyslių rezistentiškumo indeksus buvo nustatyti širdies ir kraujagyslių būsenos nuokrypiai nuo normos (ypač kraujagyslių), jie buvo didesni nustatyto sukėlėjo grupėje. Dėl santykinai nedidelės imties tarp abiejų grupių statistinio reikšmingumo nebuvo pasiekta, tačiau buvo akivaizdi tendencija, kad nustatyto sukėlėjo grupėje vyravo mažesnis sisteminis kraujagyslių rezistentyvumas bei didesnis sistolinis ir širdies minutinis tūris. *Deep, de Waal* su bendraautorais taip pat nurodo, kad naujagimių sepsiui būdingesnė hiperdinaminė širdies veikla, bent ligos pradžioje, o vėlesnė eiga priklauso nuo ligos sukėlėjo [84, 130]. Apibendrinant šios tyrimo dalies rezultatus reikėtų pažymėti, kad kraujotakos sutrikimai nėra būdingi ankstyvai ligos stadijai. Iš 19 tiriamųjų, kuriems buvo nustatytas sisteminės ligos sukėlėjas, tik aštuoniems jų jau pirmojo tyrimo metu buvo kraujotakos pokyčiai – pirmiausiai sisteminio kraujagyslių rezistentiškumo, ir kiek vėliau – širdies sistolinio ir minutinio tūrio nuokrypiai nuo normos. Visais šiais atvejais sepsis patvirtintas bakteriologiškai, be to, buvo ryškūs kraujo uždegiminiai ir klinikiniai ligos požymiai. Dėl sumažėjusio kraujagyslių pasipriešinimo buvo hipovolemija, kurią, koregavus skysčių infuzija, keturiems šių pacientų kraujotaka tapo stabili, jiems nebuvo širdies veiklą ir kraujagyslių tonusą veikiančių medikamentų poreikio. Pakartojus kraujotakos tyrimą po paros ir vėliau, buvo teigiama dinamika – pagerėjo sisteminis kraujagyslių tonusas, sumažėjo sistolinis ir minutinis širdies tūris. Tačiau keturiems pacientams, nors taikytas intensyvus širdies darbo ir kraujotakos gydymas, būklė negerėjo, išsivystė skysčiams refrakterinis šokas, jie neišgyveno. Jiems buvo išliekanti ir gydymui nepasiduodanti hipotenzija, sutrikusi perfuzija audiniuose. Kiti autoriai, stebėję sepsių sergančius ligonius, nurodo, kad kuo ilgiau trunka šoko būseną,

tuo mažesnė tikimybė išgyventi ir pasveikti [198, 227]. Užtrukus hiperdinaminiam širdies darbui reikia daugiau papildomos energijos, be to, ima trikti diastolinė širdies funkcija, lemianti nepakankamą koronarinę kraujotaką ir greitai besivystantį širdies nepakankamumą [228, 229].

Nors mūsų tyrime dalyvavusių pacientų imtis buvo palyginti nedidelė, tačiau gauti rezultatai ir matomos tendencijos yra panašios net ir naudojant skirtingas širdies veiklos ir kraujotakos monitoravimo priemones. Daugelis tyrėjų nurodo, kad vienu ar kitu hemodinamiką atspindinčių tų pačių rodiklių diapazonas gali būti labai platus, labai skirtinga ir pati ligos eiga. Reikia sutikti su *de Waal* ir kolegomis, kad vienu ligos scenarijų nėra ir būti negali. Todėl labai svarbu turėti prietaisus, kuriais specialistas galėtų stebėti hemodinamiką, vertinti ligos eigą ir laiku nukreipti ją norima linkme [42, 48, 209]. Neinvazinis ultragarsinis kraujotakos monitorius USCOM yra pakankamai paprastas, greitai įsisavinamas naujagimio širdies ir kraujotakos tyrimo prietaisas, kuris gali būti sėkmingai naudojamas prie ligošios lovos. Prietaisu nesunkiai gali naudotis kraujotakos fiziologiją suprantantis medicinos darbuotojas, neturintis echoskopuotojo ir (ar) vaikų kardiologo patirties [210, 211], kuris monitoriaus ekrane gali stebėti kraujotaką atspindinčių rodiklių pokyčius tendencijų lange, ypač keičiantis ligos eigai [7, 197, 212].

## 6. IŠVADOS

1. Lyginant funkcinės echokardiografijos ir USCOM išmatuotus laiko ir greičio integralą, širdies sistolinį ir minutinį tūrį, sisteminių kraujagyslių rezistentiškumą nustatyta stipri koreliacija, minimali absoliuti ir priimtina procentinė imties paklaida tarp nurodytų rodiklių, tai patvirtina, kad abu metodai yra tikslius.
2. USCOM išmatuotais hemodinamiškai stabilių naujagimių svarbiausių hemodinamikos rodiklių referentiniais dydžiais galima pasinaudoti vertinant sergančių ir neišnešiotų naujagimių hemodinamikos savitumus, atsižvelgiant į tai, kad aortos skersmenį apskaičiuojant pagal naujagimio svorį gaunamas siauresnis absoliučios paklaidos 95 % pasikliautinis intervalas, nei apskaičiuojant jį pagal naujagimio ūgį.
3. Daugumai ligonių, kuriems įtariama arba nustatyta sisteminė infekcija, ligos pradžioje nebuvo širdies veiklos ir kraujotakos sutrikimų, jų svarbiausi hemodinamikos rodikliai atitiko lyginamosios grupės referentinius dydžius, tačiau anksti atsirandantys ir ligos eigoje išliekantys kraujotakos pokyčiai rodo ligos sunkumą ir galimą baigtį.

## 7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

- Neinvaziniu ultragarsiniu kraujotakos monitoriumi naudotis gali kiekvienas gydytojas, suprantantis širdies ir kraujagyslių fiziologiją. Šiuo prietaisu galima vertinti svarbiausius kraujotakos dėmenis (cirkuliuojančio kraujo tūrį, kraujagyslių būseną ir sistolinę širdies funkciją) vienu metu. Tyrimo rezultatai pateikiami skaitine išraiška, juos nesudėtinga interpretuoti.
- Prieš tyrimą surašius tiriamojo antropometrinius duomenis į paciento kortelę, doplerio davikliu tereikia manipuliuoti aortos vožtuvo lange – virš krūtinkaulio esančioje jungo įlankoje (lot. *incisura jugularis*), kol išmatuojamas didžiausias kraujotakos greitis, o ekrane pavaizduojami aukščiausi, plačiausi ir tiesiausi laiko ir greičio integralai.
- Gautų duomenų analizei pasirinkti 3–5 taisyklingiausius, iš eilės einančius ciklus.
- Naujagimio kraujotakos rodikliams interpretuoti rekomenduojama naudotis šio biomedicininio tyrimo metu sudaryta referentinių dydžių lentele (2 lentelė).
- Sistolinio ir minutinio širdies tūrio kūno svoriui rodikliai (3 lentelė) galėtų būti naudingi vertinant sunkios būklės naujagimių hemodinamiką ir priimant neatidėliotinus gydymo sprendimus.



## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Barrington, K.J., Common Hemodynamic Problems in the Neonate. *Neonatology*, 2013. 103(4): p. 335-340.
2. Mertens, L., et al., Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiogr*, 2011. 12(10): p. 715-36.
3. El-Khuffash, A.F. and P.J. McNamara, Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2011. 16(1): p. 50-60.
4. Hyttel-Sørensen, S., et al., Clinical use of cerebral oximetry in extremely preterm infants is feasible. *Dan Med J*, 2013. 60(1): p. A4533.
5. Phillips, R.A., B.E. Smith, and V.M. Madigan, Stroke Volume Monitoring: Novel Continuous Wave Doppler Parameters, Algorithms and Advanced Noninvasive Haemodynamic Concepts. *Curr Anesthesiol Rep*, 2017. 7(4): p. 387-98.
6. Singh, Y., et al., Education, training, and accreditation of Neonatologist Performed Echocardiography in Europe-framework for practice. *Pediatr Res*, 2018. 84(Suppl 1): p. 13-17.
7. Smith, B.E. and V.M. Madigan, Non-invasive method for rapid bedside estimation of inotropy: theory and preliminary clinical validation. *Br J Anaesth*, 2013. 111(4): p. 580-8.
8. revision editor, K.N.A., et al., *Mosby's medical, nursing, and allied health dictionary*. 1994: Fourth edition. St. Louis, MO : Mosby, [1994] ©1994.
9. El-Khuffash, A. and P.J. McNamara, Hemodynamic Assessment and Monitoring of Premature Infants. *Clin Perinatol*, 2017. 44(2): p. 377-393.
10. Noori, S. and I. Seri, Evidence-based versus pathophysiology-based approach to diagnosis and treatment of neonatal cardiovascular compromise. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015. 20(4): p. 238-45.
11. Tomerak, R.H., et al., Echocardiogram done early in neonatal sepsis: what does it add? *J Investig Med*, 2012. 60(4): p. 680-4.
12. Abdel-Hady, H.E., M.K. Matter, and M.M. El-Arman, Myocardial dysfunction in neonatal sepsis: a tissue Doppler imaging study. *Pediatr Crit Care Med*, 2012. 13(3): p. 318-23.

13. Kim, M.Y., et al., Expression of adrenoceptor subtypes in preterm piglet heart is different to term heart. *PLoS One*, 2014. 9(3): p. e92167.
14. Dokainish, H., Left ventricular diastolic function and dysfunction: Central role of echocardiography. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2015. 2015.
15. Szpecht, D., et al., Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. *Childs Nerv Syst*, 2016. 32(8): p. 1399-404.
16. Saugel, B. and J.-L. Vincent, Cardiac output monitoring: how to choose the optimal method for the individual patient. *Current Opinion in Critical Care*, 2018. 24(3): p. 165-172.
17. de Boode, W.P., Cardiac output monitoring in newborns. *Early Hum Dev*, 2010. 86(3): p. 143-8.
18. Soleymani, S., M. Borzage, and I. Seri, Hemodynamic monitoring in neonates: advances and challenges. *J Perinatol*, 2010. 30 Suppl: p. S38-45.
19. Nusmeier, A., J.G. van der Hoeven, and J. Lemson, Cardiac output monitoring in pediatric patients. *Expert Rev Med Devices*, 2010. 7(4): p. 503-17.
20. Soleymani, S., et al., Neonatal hemodynamics: monitoring, data acquisition and analysis. *Expert Rev Med Devices*, 2012. 9(5): p. 501-11.
21. Mathews, L. and R.K. Singh, Cardiac output monitoring. *Ann Card Anaesth*, 2008. 11(1): p. 56-68.
22. Tibby, S.M., Indirect Fick principle: Great idea, but can we use it in critical care?\*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2006. 7(3): p. 284-285.
23. de Boode, W.P., et al., Cardiac output measurement using a modified carbon dioxide Fick method: a validation study in ventilated lambs. *Pediatr Res*, 2007. 61(3): p. 279-83.
24. Maus, T.M. and D.E. Lee, Arterial Pressure-Based Cardiac Output Assessment. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 22(3): p. 468-473.
25. Mayer, J., et al., Continuous arterial pressure waveform-based cardiac output using the FloTrac/Vigileo: a review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009. 23(3): p. 401-6.
26. Norozi, K., et al., Electrical velocimetry for measuring cardiac output in children with congenital heart disease. *Br J Anaesth*, 2008. 100(1): p. 88-94.

27. Osthaus, W.A., et al., Comparison of electrical velocimetry and transpulmonary thermodilution for measuring cardiac output in piglets. *Paediatr Anaesth*, 2007. 17(8): p. 749-55.
28. Mellander, M., et al., Doppler determination of cardiac output in infants and children: comparison with simultaneous thermodilution. *Pediatr Cardiol*, 1987. 8(4): p. 241-6.
29. Notterman, D.A., et al., A comparison of thermodilution and pulsed Doppler cardiac output measurement in critically ill children. *The Journal of Pediatrics*, 1989. 115(4): p. 554-560.
30. Alverson, D.C., et al., Noninvasive pulsed Doppler determination of cardiac output in neonates and children. *J Pediatr*, 1982. 101(1): p. 46-50.
31. Zorko, D.J., et al., Urgent ultrasound guided hemodynamic assessments by a pediatric medical emergency team: a pilot study. *PLoS One*, 2013. 8(6): p. e66951.
32. Wongsirimetheekul, T., A. Khositseth, and R. Lertbunrian, Non-invasive cardiac output assessment in critically ill paediatric patients. *Acta Cardiol*, 2014. 69(2): p. 167-73.
33. Hodgson, L.E., et al., Measuring the cardiac output in acute emergency admissions: use of the non-invasive ultrasonic cardiac output monitor (USCOM) with determination of the learning curve and inter-rater reliability. *J Intensive Care Soc*, 2016. 17(2): p. 122-128.
34. Shapiro, E., Adolf Fick--forgotten genius of cardiology. *Am J Cardiol*, 1972. 30(6): p. 662-5.
35. Jaffe, M.B., Partial CO<sub>2</sub> rebreathing cardiac output--operating principles of the NICO system. *J Clin Monit Comput*, 1999. 15(6): p. 387-401.
36. Levy, R.J., et al., An Evaluation of a Noninvasive Cardiac Output Measurement Using Partial Carbon Dioxide Rebreathing in Children. *Anesthesia & Analgesia*, 2004. 99(6): p. 1642-1647.
37. Di Biase, M., A. Casani, and L. Orfeo, Invasive arterial blood pressure in the neonatal intensive care: a valuable tool to manage very ill preterm and term neonates. *Ital J Pediatr*, 2015. 41(Suppl 1): p. A9.
38. Ramasethu, J. and S. Seo, *MacDonald's Atlas of Procedures in Neonatology*. 6th ed. 2019.: Lippincott Williams & Wilkins (LWW). 366-86.
39. Romano, S.M. and M. Pistolesi, Assessment of cardiac output from systemic arterial pressure in humans. *Crit Care Med*, 2002. 30(8): p. 1834-41.

40. Rhodes, A. and R. Sunderland, Arterial Pulse Power Analysis: The LiDCO $\mathcal{M}$  plus System, in *Functional Hemodynamic Monitoring*, M.R. Pinsky and D. Payen, Editors. 2005, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 183-192.
41. Singh, Y., *Echocardiographic Evaluation of Hemodynamics in Neonates and Children*. *Front Pediatr*, 2017. 5: p. 201.
42. de Waal, K. and M. Kluckow, Functional echocardiography; from physiology to treatment. *Early Hum Dev*, 2010. 86(3): p. 149-54.
43. Kluckow, M. and N. Evans, Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2000. 82(3): p. F182-7.
44. Ficial, B., et al., Validation study of the accuracy of echocardiographic measurements of systemic blood flow volume in newborn infants. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013. 26(12): p. 1365-71.
45. Chew, M.S. and J. Poelaert, Accuracy and repeatability of pediatric cardiac output measurement using Doppler: 20-year review of the literature. *Intensive Care Med*, 2003. 29(11): p. 1889-94.
46. Critchley, L.A. and J.A. Critchley, A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput*, 1999. 15(2): p. 85-91.
47. Noori, S., et al., Continuous non-invasive cardiac output measurements in the neonate by electrical velocimetry: a comparison with echocardiography. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012. 97(5): p. F340-3.
48. Kluckow, M., I. Seri, and N. Evans, Functional Echocardiography: An Emerging Clinical Tool for the Neonatologist. *The Journal of Pediatrics*. 150(2): p. 125-130.
49. Dempsey, E.M. and A.F. El-Khuffash, Objective cardiovascular assessment in the neonatal intensive care unit. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 2017.
50. Weisz, D.E., et al., Non-invasive cardiac output monitoring in neonates using bioreactance: a comparison with echocardiography. *Neonatology*, 2012. 102(1): p. 61-7.
51. O'Neill, R., et al., Non-invasive Cardiac Output Monitoring in Neonates. *Frontiers in Pediatrics*, 2021. 8(941).
52. Victor, S. and M. Weindling, Chapter 7 - Near-Infrared Spectroscopy and Its Use for the Assessment of Tissue Perfusion in the Neonate A2 - Kleinman, Charles S, in *Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies (Second Edition)*, I. Seri, Editor. 2012, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 151-172.

53. Dix, L., et al., Cerebral oxygenation and echocardiographic parameters in preterm neonates with a patent ductus arteriosus: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2016.
54. Schat, T.E., et al., Near-Infrared Spectroscopy to Predict the Course of Necrotizing Enterocolitis. *PLoS One*, 2016. 11(5).
55. Nicklin, S.E., et al., The light still shines, but not that brightly? The current status of perinatal near infrared spectroscopy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003. 88(4): p. F263-8.
56. Dix, L.M., F. van Bel, and P.M. Lemmers, Monitoring Cerebral Oxygenation in Neonates: An Update. *Front Pediatr*, 2017. 5: p. 46.
57. Sorensen, L.C., et al., Neonatal cerebral oxygenation is not linked to foetal vasculitis and predicts intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Acta Paediatr*, 2008. 97(11): p. 1529-34.
58. Lima, A. and J. Bakker, Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med*, 2005. 31(10): p. 1316-26.
59. Lima, A.P., P. Beelen, and J. Bakker, Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med*, 2002. 30(6): p. 1210-3.
60. Granelli, A. and I. Ostman-Smith, Noninvasive peripheral perfusion index as a possible tool for screening for critical left heart obstruction. *Acta Paediatr*, 2007. 96(10): p. 1455-9.
61. Kinoshita, M., et al., Perfusion index in the very preterm infant. *Acta Paediatr*, 2013. 102(9): p. e398-401.
62. Van Laere, D., et al., Decreased Variability and Low Values of Perfusion Index on Day One Are Associated with Adverse Outcome in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr*, 2016. 178: p. 119-124.e1.
63. West, C.R., et al., Early low cardiac output is associated with compromised electroencephalographic activity in very preterm infants. *Pediatr Res*, 2006. 59(4 Pt 1): p. 610-5.
64. Shah, D., M. Paradisis, and J.R. Bowen, Relationship between systemic blood flow, blood pressure, inotropes, and aEEG in the first 48 h of life in extremely preterm infants. *Pediatr Res*, 2013. 74(3): p. 314-20.
65. Cattermole, G.N., et al., The normal ranges of cardiovascular parameters in children measured using the Ultrasonic Cardiac Output Monitor. *Crit Care Med*, 2010. 38(9): p. 1875-81.
66. Nidorf, S.M., et al., New perspectives in the assessment of cardiac chamber dimensions during development and adulthood. *J Am Coll Cardiol*, 1992. 19(5): p. 983-8.

67. Guyton, A.C., A.W. Lindsey, and B.N. Kaufmann, Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. *Am J Physiol*, 1955. 180(3): p. 463-8.
68. Meng, L. and P.M. Heerdt, Perioperative goal-directed haemodynamic therapy based on flow parameters: a concept in evolution. *Br J Anaesth*, 2016. 117(suppl 3): p. iii3-iii17.
69. Asfar, P., et al., High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*, 2014. 370(17): p. 1583-93.
70. Thacker, J.K., et al., Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations. *Ann Surg*, 2016. 263(3): p. 502-10.
71. Arikan, A.A., et al., Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*, 2012. 13(3): p. 253-8.
72. Doherty, M. and D.J. Buggy, Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth*, 2012. 109(1): p. 69-79.
73. Le Manach, Y., et al., Can Changes in Arterial Pressure be Used to Detect Changes in Cardiac Output during Volume Expansion in the Perioperative Period? *Anesthesiology*, 2012. 117(6): p. 1165-1174.
74. LB, R., *Human Cardiovascular Control*. 1993: Oxford University Press 209.
75. Phillips, R.A., B.E. Smith, and V.M. Madigan, Stroke Volume Monitoring: Novel Continuous Wave Doppler Parameters, Algorithms and Advanced Noninvasive Haemodynamic Concepts. *Curr Anesthesiol Rep*, 2017. 7(4): p. 387-398.
76. Zhang, J., L.A. Critchley, and L. Huang, Five algorithms that calculate cardiac output from the arterial waveform: a comparison with Doppler ultrasound. *Br J Anaesth*, 2015. 115(3): p. 392-402.
77. Franklin, D.L., W. Schlegel, and R.F. Rushmer, Blood flow measured by Doppler frequency shift of back-scattered ultrasound. *Science*, 1961. 134(3478): p. 564-5.
78. Huntsman, L.L., et al., Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. *Circulation*, 1983. 67(3): p. 593-602.
79. Tyler, T.D., *Doppler ultrasound in cardiology*, By L. Hatle and B. Angelsen, Philadelphia, Lea and Febiger, 1982, 238 pages. *Journal of Clinical Ultrasound*, 1984. 12(4): p. 244-244.

80. Haites, N.E., et al., Assessment of cardiac output by the Doppler ultrasound technique alone. *Br Heart J*, 1985. 53(2): p. 123-9.
81. Moulinier, L., et al., Measurement of aortic blood flow by Doppler echocardiography: day to day variability in normal subjects and applicability in clinical research. *J Am Coll Cardiol*, 1991. 17(6): p. 1326-33.
82. Thiel, S.W., M.H. Kollef, and W. Isakow, Non-invasive stroke volume measurement and passive leg raising predict volume responsiveness in medical ICU patients: an observational cohort study. *Crit Care*, 2009. 13(4): p. R111.
83. Phillips, R., et al., Cardiac output measurement in preterm neonates: validation of USCOM against echocardiography. *Crit Care*, 2006. 10(Suppl 1): p. P343.
84. Deep, A., et al., Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med*, 2013. 39(9): p. 1602-9.
85. Gillam, Which cardiac valve provides the best Doppler estimate of cardiac output in humans. *Circulation*, 1985. 72: p. 99.
86. McLennan, F.M., et al., Reproducibility of linear cardiac output measurement of Doppler ultrasound alone. *British Heart Journal*, 1986. 55: p. 25-31.
87. Ihlen, H., et al., Reproducibility of cardiac stroke volume estimated by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*, 1987. 59(9): p. 975-8.
88. Kusumoto, F.M., et al., Measurement of aortic blood flow by Doppler echocardiography: temporal, technician and reader variability in normal subjects and the application of generalizability theory in clinical research. *J Am Soc Echocardiogr*, 1995. 8: p. 647-53.
89. Phillips, R.A., et al., Pulmonary Artery Catheter (PAC) Accuracy and Efficacy Compared with Flow Probe and Transcutaneous Doppler (USCOM): An Ovine Cardiac Output Validation. *Crit Care Res Pract*, 2012. 2012: p. 621496.
90. Su, B.C., et al., Reliability of a new ultrasonic cardiac output monitor in recipients of living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 2008. 14(7): p. 1029-37.
91. Smith, B.E., et al., Decreased mortality, morbidity and emergency transport in septic shock; a new protocol based on advanced noninvasive haemodynamics (USCOM) and early antibiotics. *Crit Care Med*, 2012. 40(12).

92. Walker, A., et al., Accuracy of spectral Doppler flow and tissue velocity measurements in ultrasound systems. *Ultrasound Med Biol*, 2004. 30(1): p. 127-32.
93. Breatnach, C.R., et al., Novel Echocardiography Methods in the Functional Assessment of the Newborn Heart. *Neonatology*, 2016. 110(4): p. 248-260.
94. Boyd, E., *The growth of the surface area of the human body*. 1935: Minneapolis: University of Minnesota Press.
95. Tanner, J.M., Fallacy of per weight and per surface area standards and their relation to spurious correlation. *J Applied Physiol*, 1949. 2(1): p. 1-15.
96. Gutgesell, H.P. and C.M. Rembold, Growth of the human heart relative to body surface area. *Am J Cardiol*, 1990. 65(9): p. 662-8.
97. Sheil, M.L., O. Jenkins, and G.F. Sholler, Echocardiographic assessment of aortic root dimensions in normal children based on measurement of a new ratio of aortic size independent of growth. *Am J Cardiol*, 1995. 75(10): p. 711-5.
98. Capps, S.B., R.C. Elkins, and D.M. Fronk, Body surface area as a predictor of aortic and pulmonary valve diameter. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000. 119(5): p. 975-82.
99. Porter, T.R., et al., Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015. 28(1): p. 40-56.
100. Singer, M., J. Clarke, and E.D. Bennett, Continuous hemodynamic monitoring by esophageal Doppler. *Crit Care Med*, 1989. 17(5): p. 447-52.
101. Critchley, L.A., et al., Testing the reliability of a new ultrasonic cardiac output monitor, the USCOM, by using aortic flow probes in anesthetized dogs. *Anesth Analg*, 2005. 100(3): p. 748-53, table of contents.
102. Phillips, R.A., et al., Transcutaneous continuous wave Doppler cardiac output monitoring is feasible producing reliable and reproducible signals. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39: p. 283.
103. Knirsch, W., et al., Cardiac output measurement in children: comparison of the Ultrasound Cardiac Output Monitor with thermodilution cardiac output measurement. *Intensive Care Med*, 2008. 34(6): p. 1060-4.



104. Dark, P.M. and M. Singer, The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults. *Intensive Care Med*, 2004. 30(11): p. 2060-6.
105. Compton, F. and J.H. Schäfer, Noninvasive cardiac output determination: broadening the applicability of hemodynamic monitoring. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009. 13(1): p. 44-55.
106. Cattermole, G.N., et al., The normal ranges of cardiovascular parameters measured using the ultrasonic cardiac output monitor. *Physiol Rep*, 2017. 5(6).
107. Elgendy, A., I.M. Seppelt, and A.S. Lane, Comparison of continuous-wave Doppler ultrasound monitor and echocardiography to assess cardiac output in intensive care patients. *Crit Care Resusc*, 2017. 19(3): p. 222-229.
108. Blohm, M.E., et al., Impedance cardiography (electrical velocimetry) and transthoracic echocardiography for non-invasive cardiac output monitoring in pediatric intensive care patients: a prospective single-center observational study. *Crit Care*, 2014. 18(6): p. 603.
109. He, S.R., et al., Measurement of systemic oxygen delivery and inotropy in healthy term neonates with the Ultrasonic Cardiac Output Monitor (USCOM). *Early Hum Dev*, 2013. 89(5): p. 289-94.
110. He, S.R., et al., Accuracy of the ultrasonic cardiac output monitor in healthy term neonates during postnatal circulatory adaptation. *Chin Med J (Engl)*, 2011. 124(15): p. 2284-9.
111. Goldstein, B., B. Giroir, and A. Randolph, International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*, 2005. 6(1): p. 2-8.
112. Bone, R.C., C.L. Sprung, and W.J. Sibbald, Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med*, 1992. 20(6): p. 724-6.
113. Baraff, L.J., Management of the febrile child: a survey of pediatric and emergency medicine residency directors. *Pediatr Infect Dis J*, 1991. 10(11): p. 795-800.
114. Baraff, L.J., et al., Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med*, 1993. 22(7): p. 1198-210.
115. Kline, M.W. and M.I. Lorin, Bacteremia in children afebrile at presentation to an emergency room. *Pediatr Infect Dis J*, 1987. 6(2): p. 197-8.
116. Bonadio, W.A., Incidence of serious infections in afebrile neonates with a history of fever. *Pediatr Infect Dis J*, 1987. 6(10): p. 911-4.

117. Han, Y.Y., et al., Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med*, 2003. 4(1): p. 21-5.
118. Enguix, A., et al., Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*, 2001. 27(1): p. 211-5.
119. Casado-Flores, J., et al., Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med*, 2003. 4(2): p. 190-5.
120. Resch, B., W. Gusenleitner, and W.D. Müller, Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr*, 2003. 92(2): p. 243-5.
121. Franz, A.R., et al., Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J*, 1999. 18(8): p. 666-71.
122. Toikka, P., et al., Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000. 19(7): p. 598-602.
123. Bonac, B., et al., Interleukin-8 and procalcitonin in early diagnosis of early severe bacterial infection in critically ill neonates. *Pflugers Arch*, 2000. 440(5 Suppl): p. R72-4.
124. Gendrel, D., et al., Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J*, 1999. 18(10): p. 875-81.
125. Mehr, S., et al., Mehr SS, Doyle LW, Rice GE, et al: Interleukin-6 and interleukin-8 in newborn bacterial infection. *American journal of perinatology*, 2001. 18: p. 313-24.
126. Leclerc, F., R. Cremer, and O. Noizet, Procalcitonin as a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*, 2003. 4(2): p. 264-6.
127. Carcillo, J.A. and A.I. Fields, Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*, 2002. 30(6): p. 1365-78.
128. Stoll, B.J., et al., Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*, 2011. 127(5): p. 817-26.

129. Fairchild, K.D., Predictive monitoring for early detection of sepsis in neonatal ICU patients. *Current opinion in pediatrics*, 2013. 25(2): p. 172-179.
130. de Waal, K. and N. Evans, Hemodynamics in preterm infants with late-onset sepsis. *J Pediatr*, 2010. 156(6): p. 918-922.e1.
131. Shane, A.L., P.J. Sánchez, and B.J. Stoll, Neonatal sepsis. *Lancet*, 2017. 390(10104): p. 1770-1780.
132. Rivers, E., et al., Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001. 345(19): p. 1368-77.
133. Griffin, M.P., et al., Abnormal heart rate characteristics preceding neonatal sepsis and sepsis-like illness. *Pediatr Res*, 2003. 53(6): p. 920-6.
134. Moorman, J.R., D.E. Lake, and M.P. Griffin, Heart rate characteristics monitoring for neonatal sepsis. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2006. 53(1): p. 126-32.
135. Cao, H., et al., Increased nonstationarity of neonatal heart rate before the clinical diagnosis of sepsis. *Ann Biomed Eng*, 2004. 32(2): p. 233-44.
136. Griffin, M.P., et al., Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis. *Pediatr Res*, 2007. 61(2): p. 222-7.
137. Moorman, J.R., et al., Mortality reduction by heart rate characteristic monitoring in very low birth weight neonates: a randomized trial. *J Pediatr*, 2011. 159(6): p. 900-6.e1.
138. Sullivan, B.A. and K.D. Fairchild, Predictive monitoring for sepsis and necrotizing enterocolitis to prevent shock. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015. 20(4): p. 255-61.
139. Cabal, L.A., et al., Factors affecting heart rate variability in preterm infants. *Pediatrics*, 1980. 65(1): p. 50-6.
140. Ohlin, A., et al., Clinical signs and CRP values associated with blood culture results in neonates evaluated for suspected sepsis. *Acta Paediatr*, 2010. 99(11): p. 1635-40.
141. Vallbona, C., et al., CARDIODYNAMIC STUDIES IN THE NEWBORN. II. REGULATION OF THE HEART RATE. *Biol Neonat*, 1963. 5: p. 159-99.
142. Nelson, J.C., et al., Probing the order within neonatal heart rate variability. *Pediatr Res*, 1998. 43(6): p. 823-31.
143. Coggins, S.A., et al., Heart rate characteristic index monitoring for bloodstream infection in an NICU: a 3-year experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2016. 101(4): p. F329-32.

144. Griffin, M.P. and J.R. Moorman, Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics*, 2001. 107(1): p. 97-104.
145. Iroh Tam, P.Y. and C.M. Bendel, Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res*, 2017. 82(4): p. 574-583.
146. Connell, T.G., et al., How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics*, 2007. 119(5): p. 891-6.
147. Schelonka, R.L., et al., Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*, 1996. 129(2): p. 275-8.
148. Christensen, R.D., et al., The CBC: reference ranges for neonates. *Semin Perinatol*, 2009. 33(1): p. 3-11.
149. Manroe, B.L., et al., The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*, 1979. 95(1): p. 89-98.
150. Newman, T.B., et al., Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*, 2010. 126(5): p. 903-9.
151. Ng, P.C., Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004. 89(3): p. F229-35.
152. Speer, C., A. Bruns, and M. Gahr, Sequential determination of CRP, alpha 1-antitrypsin and haptoglobin in neonatal septicaemia. *Acta Paediatr Scand*, 1983. 72(5): p. 679-83.
153. Seibert, K., et al., The value of C-reactive protein measurement in the diagnosis of neonatal infection. *J Paediatr Child Health*, 1990. 26(5): p. 267-70.
154. Berger, C., et al., Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr*, 1995. 154(2): p. 138-44.
155. Da Silva, O., A. Ohlsson, and C. Kenyon, Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J*, 1995. 14(5): p. 362-6.
156. Rodwell, R.L., A.L. Leslie, and D.I. Tudehope, Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*, 1988. 112(5): p. 761-7.
157. Gerdes, J.S. and R.A. Polin, Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin. *Pediatr Infect Dis J*, 1987. 6(5): p. 443-6.

158. Howard, M.R. and R.A. Smith, Early diagnosis of septicaemia in preterm infants from examination of peripheral blood films. *Clin Lab Haematol*, 1999. 21(5): p. 365-8.
159. Ng, P.C., et al., Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003. 88(3): p. F209-13.
160. Kennon, C., et al., Granulocyte colony-stimulating factor as a marker for bacterial infection in neonates. *J Pediatr*, 1996. 128(6): p. 765-9.
161. Gessler, P., et al., Serum concentrations of granulocyte colony-stimulating factor in healthy term and preterm neonates and in those with various diseases including bacterial infections. *Blood*, 1993. 82(10): p. 3177-82.
162. Ng, P.C., et al., Combined use of alcohol hand rub and gloves reduces the incidence of late onset infection in very low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 2004. 89(4): p. F336-F340.
163. Mautone, A., et al., Coagulation and fibrinolytic systems in the ill preterm newborn. *Acta Paediatr*, 1997. 86(10): p. 1100-4.
164. Raaphorst, J., et al., Early inhibition of activated fibrinolysis predicts microbial infection, shock and mortality in febrile medical patients. *Thromb Haemost*, 2001. 86(2): p. 543-9.
165. Guibourdenche, J., et al., Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting. *Ann Clin Biochem*, 2002. 39(Pt 2): p. 130-5.
166. Altunhan, H., et al., Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis*, 2011. 15(12): p. e854-8.
167. Ehl, S., et al., C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics*, 1997. 99(2): p. 216-21.
168. Ng, P.C., et al., Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1997. 77(3): p. F221-7.
169. Wasunna, A., et al., C-reactive protein and bacterial infection in preterm infants. *Eur J Pediatr*, 1990. 149(6): p. 424-7.
170. Kawamura, M. and H. Nishida, The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta Paediatr*, 1995. 84(1): p. 10-3.

171. Franz, A.R., et al., Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics*, 1999. 104(3 Pt 1): p. 447-53.
172. Franz, A.R., et al., Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr*, 2001. 90(9): p. 1025-32.
173. Chiesa, C., et al., Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*, 1998. 26(3): p. 664-72.
174. Monneret, G., et al., Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr*, 1997. 86(2): p. 209-12.
175. Gendrel, D., et al., Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*, 1996. 128(4): p. 570-3.
176. Mussap, M., et al., Biochemical markers for the early assessment of neonatal sepsis: the role of procalcitonin. *J Chemother*, 2007. 19 Suppl 2: p. 35-8.
177. Whicher, J., J. Bienvenu, and G. Monneret, Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem*, 2001. 38(Pt 5): p. 483-93.
178. Lannergård, A., et al., Serum amyloid A (SAA) protein and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in healthy newborn infants and healthy young through elderly adults. *Acta Paediatr*, 2005. 94(9): p. 1198-202.
179. Arnon, S., et al., The prognostic virtue of inflammatory markers during late-onset sepsis in preterm infants. *J Perinat Med*, 2004. 32(2): p. 176-80.
180. Arnon, S., et al., Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis. *J Perinatol*, 2007. 27(5): p. 297-302.
181. Yamada, T., et al., Further characterization of serum amyloid A4 as a minor acute phase reactant and a possible nutritional marker. *Clin Chem Lab Med*, 2001. 39(1): p. 7-10.
182. Scott, P.H., Plasma lactoferrin levels in newborn preterm infants: effect of infection. *Ann Clin Biochem*, 1989. 26 ( Pt 5): p. 412-5.
183. Jurges, E.S. and D.C. Henderson, Inflammatory and immunological markers in preterm infants: correlation with disease. *Clin Exp Immunol*, 1996. 105(3): p. 551-5.
184. van Dissel, J.T., et al., Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet*, 1998. 351(9107): p. 950-3.
185. Taniguchi, T., et al., Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic

- inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*, 1999. 27(7): p. 1262-4.
186. Ng, P.C., et al., Central nervous system candidiasis in preterm infants: limited value of biochemical markers for diagnosis. *J Paediatr Child Health*, 2000. 36(5): p. 509-10.
  187. Ng, P.C., et al., Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. *Pediatr Res*, 2002. 51(3): p. 296-303.
  188. Pammi, M., et al., Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 2011. 128(4): p. e973-85.
  189. Dutta, S., et al., Diagnosis of neonatal sepsis using universal primer polymerase chain reaction before and after starting antibiotic drug therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009. 163(1): p. 6-11.
  190. Liu, C.L., et al., Comparison of 16S rRNA gene PCR and blood culture for diagnosis of neonatal sepsis. *Arch Pediatr*, 2014. 21(2): p. 162-9.
  191. Mancini, N., et al., The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev*, 2010. 23(1): p. 235-51.
  192. Reier-Nilsen, T., et al., Comparison of broad range 16S rDNA PCR and conventional blood culture for diagnosis of sepsis in the newborn: a case control study. *BMC Pediatr*, 2009. 9: p. 5.
  193. Hofer, N., et al., An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*, 2012. 102(1): p. 25-36.
  194. Brierley, J. and M.J. Peters, Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics*, 2008. 122(4): p. 752-9.
  195. Beale, R.J., et al., Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 2004. 32(11 Suppl): p. S455-65.
  196. Marik, P.E. and J. Varon, The hemodynamic derangements in sepsis: implications for treatment strategies. *Chest*, 1998. 114(3): p. 854-60.
  197. Brierley, J., et al., Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*, 2009. 37(2): p. 666-88.

198. Ceneviva, G., et al., Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*, 1998. 102(2): p. e19.
199. Ahrens, T., Hemodynamics in sepsis. *AACN Adv Crit Care*, 2006. 17(4): p. 435-45.
200. Hasibeder, W.R., Fluid resuscitation during capillary leakage: does the type of fluid make a difference. *Intensive Care Medicine*, 2002. 28(5): p. 532-534.
201. Wynn, J.L. and H.R. Wong, Pathophysiology of Neonatal Sepsis. *Fetal and Neonatal Physiology*, 2017: p. 1536-1552.e10.
202. Wynn, J.L. and H.R. Wong, Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*, 2010. 37(2): p. 439-79.
203. Lee, L.A., et al., Left ventricular mechanics in the preterm infant and their effect on the measurement of cardiac performance. *J Pediatr*, 1992. 120(1): p. 114-9.
204. Metrangolo, L., et al., Early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med*, 1995. 23(12): p. 1971-5.
205. Etchecopar-Chevreuil, C., et al., Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. *Intensive Care Med*, 2008. 34(2): p. 250-6.
206. Boucek, M.M., et al., Myocardial dysfunction in children with acute meningococemia. *J Pediatr*, 1984. 105(4): p. 538-42.
207. Hagmolen of ten Have, W., et al., Life-threatening heart failure in meningococcal septic shock in children: non-invasive measurement of cardiac parameters is of important prognostic value. *European Journal of Pediatrics*, 2000. 159(4): p. 277-282.
208. Makwana, N. and P.B. Baines, Myocardial dysfunction in meningococcal septic shock. *Curr Opin Crit Care*, 2005. 11(5): p. 418-23.
209. de Waal, K.A., The methodology of Doppler-derived central blood flow measurements in newborn infants. *Int J Pediatr*, 2012. 2012: p. 680162.
210. Chong, S.W. and P.J. Peyton, A meta-analysis of the accuracy and precision of the ultrasonic cardiac output monitor (USCOM). *Anaesthesia*, 2012. 67(11): p. 1266-71.
211. Dhanani, S., et al., Intra- and inter-observer reliability using a noninvasive ultrasound cardiac output monitor in healthy anesthetized children. *Paediatr Anaesth*, 2011. 21(8): p. 858-64.
212. Wu, Y., et al., [Clinical observation of non-invasive ultrasonic cardiac output monitor combined passive leg raising test in predicting the



- children volume responsiveness]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2014. 26(1): p. 46-50.
213. Cai, H.-B., et al., [Clinical application of cardiac output monitoring in children with severe hand-foot-mouth disease]. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*, 2012. 14 4: p. 271-5.
  214. Mečėjus, G., Lietuvos naujagimių ūgio ir svorio pagal nėštumo laiką naujieji standartai (Lithuanian national birthweight standards by gestational age). *Medicinos teorija ir praktika*, 2004. 3(39): p. 178-181.
  215. Vieillard-Baron, A., et al., Echocardiography in the intensive care unit: from evolution to revolution? *Intensive Care Med*, 2008. 34(2): p. 243-9.
  216. Chaiyakulsil, C., et al., Comparison of three non-invasive hemodynamic monitoring methods in critically ill children. 2018. 13(6): p. e0199203.
  217. Meyer, S., D. Todd, and B. Shadboldt, Assessment of portable continuous wave Doppler ultrasound (ultrasonic cardiac output monitor) for cardiac output measurements in neonates. *J Paediatr Child Health*, 2009. 45(7-8): p. 464-8.
  218. Fraga, M.V., et al., Cardiac Output Measurement Using the Ultrasonic Cardiac Output Monitor: A Validation Study in Newborn Infants. *Neonatology*, 2019: p. 1-9.
  219. Dey, I. and P. Sprivulis, Emergency physicians can reliably assess emergency department patient cardiac output using the USCOM continuous wave Doppler cardiac output monitor. *Emerg Med Australas*, 2005. 17(3): p. 193-9.
  220. Beltramo, F., et al., Validation of an Ultrasound Cardiac Output Monitor as a Bedside Tool for Pediatric Patients. *Pediatr Cardiol*, 2016. 37(1): p. 177-83.
  221. Patel, N., M. Dodsworth, and J.F. Mills, Cardiac output measurement in newborn infants using the ultrasonic cardiac output monitor: an assessment of agreement with conventional echocardiography, repeatability and new user experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2011. 96(3): p. F206-11.
  222. Ciccone, M.M., et al., Different functional cardiac characteristics observed in term/preterm neonates by echocardiography and tissue doppler imaging. *Early Hum Dev*, 2011. 87(8): p. 555-8.

223. Negrine, R.J., et al., Assessment of myocardial function in neonates using tissue Doppler imaging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012. 97(4): p. F304-6.
224. Zheng, M.L., et al., Measurement of inotropy and systemic oxygen delivery in term, low- and very-low-birth-weight neonates using the Ultrasonic Cardiac Output Monitor (USCOM). *J Perinat Med*, 2020. 48(3): p. 289-295.
225. Calado, C., et al., Reference Echocardiographic Measurements in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Am J Perinatol*, 2019. 36(3): p. 303-310.
226. Nguyen, H.B., et al., Cardiac index measurements by transcutaneous Doppler ultrasound and transthoracic echocardiography in adult and pediatric emergency patients. *J Clin Monit Comput*, 2010. 24(3): p. 237-47.
227. Pollack, M.M., A.I. Fields, and U.E. Ruttimann, Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock. *Crit Care Med*, 1985. 13(6): p. 454-9.
228. Han, Y.Y., et al., Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*, 2003. 112(4): p. 793-9.
229. Groeneveld, A.B., W. Bronsveld, and L.G. Thijs, Hemodynamic determinants of mortality in human septic shock. *Surgery*, 1986. 99(2): p. 140-53.

## PRIEDAI

**1 priedas.** Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-17-910-452.



**VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS**  
Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@er.vu.lt.  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.  
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,  
el. p. mf@mf.vu.lt  
**VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS**  
M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

### LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2017-09-12 Nr.158200-17-910-452

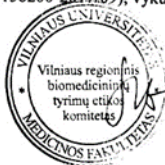
Tyrimo pavadinimas:

**Neinvazinis naujagimių centrinės ir periferinės kraujotakos įvertinimas**

Protokolo Nr.:	NCPKV-2017
Versija:	05
Data:	2017-08-31
Informuoto asmens sutikimo forma:	05 2017-08-31
Pagrindinis tyrėjas:	<b>Aušrinė Pliauckienė</b>
Įstaigos pavadinimas:	Vaikų ligoninė, VUL SK filialas
Adresas:	Santariškių g. 7, LT-08661 Vilnius, Lietuva
Leidimas galioja iki:	<b>2020-09</b>

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2017.09), vykusio 2017 m. rugsėjo 12 d. sprendimu.

Pirmininkas



Saulius Vosylus

## 2 priedas. Paciento duomenų kortelė

Tyrimo Nr. NCPKV-  Tiriamojo ID:  Data:

Kontrolinė grupė\*: I p.  II p.  III p.  IV p.  Tiriamoji grupė

Gestacinis amžius, sav.  Chronologinis amžius, sav.

Diagnozės (TLK-10):

Kvėpuojamoji terapija   $FiO_2$   OKSIGENOTERAPIJA

DPV SIMV-PSV  DDOV  CPAP  DTNK

Paciento ūgis, cm  Paciento svoris, g  Hb, g/l

AKS, mmHg   $SpO_2$ , %  ŠSD, k./min.

**NIRS:** Cer-  $rSO_2$ , %  Ren-  $rSO_2$ , %

### USCOM:

VTI	<input type="text"/>	CO, l/min.	<input type="text"/>
Vpk, m/s	<input type="text"/>	CI, l/min./m <sup>2</sup>	<input type="text"/>
SVV, %	<input type="text"/>	SVR, d.s.cm <sup>-5</sup>	<input type="text"/>
FTc, ms	<input type="text"/>	SVRI, d.s.cm <sup>-5</sup> m <sup>2</sup>	<input type="text"/>
SV, cm <sup>3</sup>	<input type="text"/>	SMII, W/m <sup>2</sup>	<input type="text"/>
SVI, ml/m <sup>2</sup>	<input type="text"/>	PKR	<input type="text"/>
MD, m/min.	<input type="text"/>		

Kontrolinė grupė pagal chronologinį amžių*	
I pogrupis	<28 sav.
II pogrupis	28-32 sav.
III pogrupis	32-36 sav.
IV pogrupis	>36 sav.

**fECHO:**  $LVO = 3,14 \times (Ao\ d/2)^2 \times VTI \times \check{S}SD$

Ao d \_\_\_\_\_ cm VTI \_\_\_\_\_  $\check{S}SD$  \_\_\_\_\_ k./min

$LVV = 3,14 \times (\text{_____}/2)^2 \times \text{_____} =$

$LVO = \text{_____} \times \text{_____} = \text{_____} \text{ ml/min.}$

### PASTABOS:

## PADEKA

Tariu nuoširdžiausią AČIU už pagalbą visiems padėjusiems rengiant šią disertaciją-

Darbo vadovui profesoriui **Vytautui Usoniui** už nuolatinį palaikymą ir skatinimą nesustoti, už pagalbą visuose disertacinio darbo etapuose, už vertingas pastabas ir pasiūlymus.

Docentui **Arūnui Liubšiiui** – mano Mokytojui, įskjėpėjusiam meilę naujagimiui, padėjusiam pažinti trapiausių intensyviosios terapijos subtilybes, nestokojančiam naujų idėjų ir pagalbą kartu įgyvendinant visas jas, už nuolatinę paramą patikėti šio darbo sėkme.

Profesorei Dianai Ramašauskaitei, Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinikos kolegėms Jelenai Rascon ir Ramunei Vankevičienei už skirtą laiką disertacijos rankraščio skaitymui, profesorėms Nijolei Drazdienei, Augustinai Jankauskienei ir visiems už pateiktas vertingas pastabas, kad darbo vertė būtų visiems suprantama.

Santaros klinikų Neonatologijos centro kolegomis už palaikymą, bendradarbiavimą, organizuojant pacientų ištyrimą.

Įstabiai dailininkei Rūtai Dumalakaitei už kantrybę ir kruopštumą kuriant grafinius paveikslus.

Mano šeimai – vyrui Aivarui, sūnams Adomui ir Vytautui, tėvams ir artimiesiems – Jūsų artumas, rūpestis, tikėjimas ir neišsenkanti kantrybė labai padėjo nueiti šį kelią.

## DISERTACIJOS AUTORĖS PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI

### Publikacijos

- Pliauckienė, A., Liubšys, A. Neišnešiotų naujagimių kraujotaka. Naujas požiūris. *Lietuvos akušerija ir ginekologija*. Kaunas: Vitae litera, 2016, t. 19, Nr. 3, p. 186–196.
- Pliauckienė, A., Liubšys, A., Usonis, V. Comparison of two non-invasive neonatal cardiac output measurements. *Acta Medica Lituanica*, 2018; 25(Suppl.), p. 71–72.
- Pliauckienė, A., Liubšys, A., Usonis, V. Naujagimio kraujotaka: Naujos įvertinimo galimybės ir iššūkiai. *Lietuvos akušerija ir ginekologija*. Kaunas: Vitae litera, 2018, t. 21, Nr. 1, p. 76–83.
- Pliauckiene, A., Liubsys, A., Vankeviciene, R., Usonis, V. Ultrasonic cardiac output monitor provides effective non-invasive bedside measurements of neonatal cardiac output. *J Clin Monit Comput*. 2021 Apr 30. doi: 10.1007/s10877-021-00711-2. Epub ahead of print. PMID: 33929641.
- Pliauckienė, A., Liubšys, A., Usonis, V. Naujagimio kraujotakos pokyčiai sisteminės infekcijos metu. *Lietuvos akušerija ir ginekologija*. Kaunas: Vitae litera, 2021, t. 24, Nr. 2, p. 108–115.

### Pranešimai

- Early Onset of Sepsis and Septic Shock in Premature Baby: Stabilization of Hemodynamics Based On Non-Invasive Ultrasonic Cardiac Output Monitoring (USCOM<sup>®</sup>) – Case Presentation. A. Pliauckienė. VIIIth Recent Advances in Neonatal Medicine, 2017 m. spalio, Viurcburgas, Vokietija.
- Comparison of two non-invasive neonatal cardiac output measurements. A. Pliauckienė, A. Liubšys, V. Usonis. International conference „Evolutionary medicine: health and diseases in changing environment“, 2018 m. birželis, Vilnius.
- Can alternative to conventional echocardiography non-invasive methods be useful in assessing cardiac output in neonates? A. Pliauckienė. 4th BALTIC PAEDIATRIC CONGRESS, 2019 m. gegužė, Vilnius.
- Comparison of USCOM and echocardiographic measurements to assess cardiac output in neonates. A. Pliauckienė. 30th Annual Meeting of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC), 2019 m. birželis, Zalcburgas, Austrija.
- Neišnešiotų naujagimio hemodinamika: ką apie ją žinome? A. Pliauckienė. Lietuvos neonatologijos asociacijos konferencija „Naujagimio klinikinė fiziologija – racionalios slaugos ir gydymo pagrindas“, 2019 m. gegužė, Vilnius.

Publikacija

**Ultrasonic cardiac output monitor provides effective non-invasive  
bedside measurements of neonatal cardiac output**

**Pliauckiene, A., Liubsys, A., Vankeviciene, R., Usonis, V.**

*J Clin Monit Comput.* 2021 Apr 30.

doi: 10.1007/s10877-021-00711-2.



# Ultrasonic cardiac output monitor provides effective non-invasive bedside measurements of neonatal cardiac output

Ausrine Pliauckiene<sup>1</sup> · Arunas Liubsys<sup>1</sup> · Ramune Vankeviciene<sup>1</sup> · Vytautas Usonis<sup>1</sup>

Received: 3 December 2020 / Accepted: 22 April 2021  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature B.V. 2021

## Abstract

This study determined the accuracy and validity for the haemodynamic parameters of haemodynamically stable neonates after postnatal circulatory adaptation using the ultrasonic cardiac output monitor (USCOM) in comparison with echocardiography. We conducted a prospective, observational study of neonates born at 23–41 weeks of gestation. They all underwent both echocardiography and USCOM assessments for comparison purposes. The 127 neonates were examined at the median of postmenstrual age of 35 weeks and there was a very high correlation between the cardiac output measurements provided by both methods. The mean difference in cardiac output was  $-12 \pm 25$  ml/kg/min, with percentage error of  $8.3 \pm 6.9\%$ . A larger bias was observed in cases with higher left ventricular output. Bland–Altman analysis confirmed no significant bias, with acceptable limits of agreement between these two methods. There was a very good correlation between the USCOM and echocardiographic methods when we used them to measure cardiac output in neonates.

**Keywords** Bedside · Echocardiography · Neonate · Non-invasive measurements · Ultrasonic cardiac output monitor

## 1 Introduction

Pulmonary artery catheterisation has long been accepted as the gold standard for clinical measurements of cardiac performance and circulation [1]. However, this invasive method is not appropriate for haemodynamic monitoring in neonates. In adult and paediatric medicine two-dimensional echocardiography is the most commonly used method for assessing cardiac function [1] and it is increasingly used by neonatologists [2]. However, clinicians need comprehensive training before they can assess cardiac function [3].

The USCOM 1A non-invasive Doppler ultrasound cardiac output monitor (USCOM Ltd, Sydney, Australia) can be used as an alternative to assess cardiac output. It is widely used in adult and paediatric intensive care. However, the use of USCOM is less established in neonatal medicine. The main technical difference between the two methods is that the USCOM uses continuous wave Doppler and echocardiography is based on the pulse wave Doppler principle. Several clinical trials in adults and children have shown that

the USCOM results correlated well with echocardiographic findings [1, 4–6]. In addition, animal trials demonstrated high correlations when circulation was measured with invasive methods [7]. A few clinical studies of preterm and term neonates measured using the USCOM have been published, but they have had small sample sizes [8–11]. This encouraged us to carry out a larger observational study to assess the particular features of blood flow in haemodynamically stable neonates. We wanted to find out whether the USCOM could provide an alternative to echocardiography for assessing cardiac output in newborn infants and compare our findings to other published studies.

## 2 Materials and methods

This study was carried out at the Centre of Neonatology of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos. The prospective study was authorised by the Biomedical Research Ethics Committee and parental consent was obtained for all subjects. In accordance with the protocol, we enrolled preterm and full-term newborn infants of any gestational age, starting at the seventh day after birth. They were included if anatomical echocardiography had been performed by a paediatric cardiologist after their circulatory adaptation period and had

✉ Ausrine Pliauckiene  
ausrine.pliauckiene@santa.lt

<sup>1</sup> Clinic of Children Diseases, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania



no underlying congenital heart defects. On the day of examination some of the smallest subjects had minimal respiratory support (high-flow nasal cannula (HFNC) oxygen therapy), but none had infection identified by clinical examination or laboratory tests or haemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA). According to the guidelines for diagnostics and treatment of patent ductus arteriosus in our center, hsPDA is defined by moderate-to-large ductus with internal diameter  $\geq 1.5$  mm, left atrium-to-aortic root (LA/Ao) ratio  $\geq 1.6$  and, and/or ductal flow velocity  $\leq 2.5$  m/s or mean pressure gradient across the ductus  $\leq 8$  mm Hg and, and/or left pulmonary artery diastolic flow velocity  $> 0.2$  m/sec and, and/or reversed diastolic flow in the descending aorta. Patient with constricted PDA, with no PFO, VSD or ASD could be included into the study. A functional echocardiography and cardiac output assessment using the USCOM was performed by an intensive care neonatologist. Echocardiography was performed with a GE LOGIQ S8 XDclear 2.0 ultrasound system with an S4-10-D (3–9 MHz) probe (GE Ultrasound Korea Ltd, Gyeonggi-do, Korea). During this procedure the left ventricular outflow tract diameter was measured three times between the basal aortic valve hinge points at end-systole in the parasternal long-axis view. The velocity time integral (VTI) was calculated from an apical five-chamber view by pulsed wave Doppler at the aortic valve and the maximum values obtained were stored [2]. The same operator then assessed cardiac output (CO) using the USCOM straight after the functional echocardiography. Continuous wave Doppler flow curves were obtained by placing the 2.2 MHz transducer at the suprasternal notch and repositioned until best flow profile was obtained [12]. The five highest and most complete consecutive Doppler curves were chosen by the operator for the automatic blood flow calculation [9, 13]. The USCOM software calculates stroke volume from the VTI and cross-sectional area and then calculates CO [9]. Even more information about haemodynamics can be assessed, as the USCOM monitor provides data about preload, inotropy and afterload all in one. The findings then underwent statistical analysis using SPSS Statistics, version 26 (IBM Corp, New York, USA). Continuous data were summarised as means and standard deviations (SD). The statistical association between the concurrent measurements was estimated using the intraclass

correlation coefficient. We compared the paired variables using the dependent samples t-test. Agreement was assessed using Bland – Altman analysis, expressed as bias, limits of agreement and percentage error (PE)  $\pm 1.96$ SD. A  $p$  value of  $< 0.05$  was considered as statistically significant.

### 3 Results

From 21 November 2017 to 25 April 2020, we enrolled 127 infants, with 46.5% male and 47.2% term neonates. The median of the gestational age was 34 weeks (range 23–41 weeks), the median of the postmenstrual age on the day of examination was 35 weeks (range 27–44 weeks) and the median of the weight was 2305 g (range 805–4980 g). All the infants were healthy of infection, with no intracardiac shunting, but some of them were receiving minimal respiratory support (high-flow nasal cannula oxygen/air therapy) at the time of their examination. 52.8% of the cohort were premature infants of different postmenstrual age. The diagnoses of examined term infants were respiratory insufficiency at the time of admission, gastrointestinal and surgical illnesses, soft tissue infection, some of them were treated for jaundice, being small for gestational age, or inspected for irritability after birth.

There was a significant difference between all the echocardiography and the USCOM measurements. The USCOM tended to produce higher mean estimates than echocardiography (Table 1). Despite this, there was minimal bias on the Bland – Altman analysis.

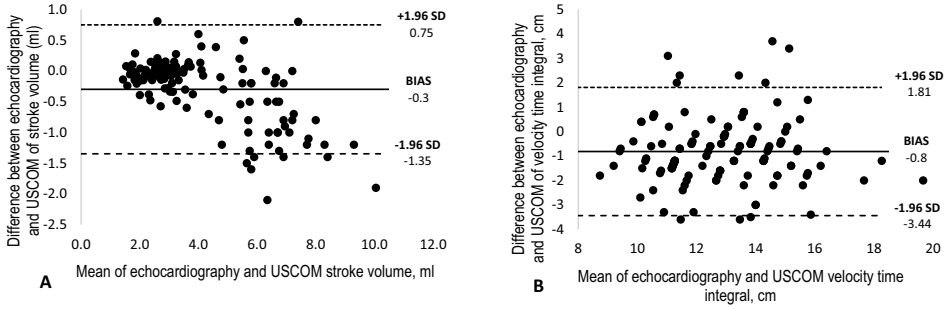
There was a significant difference between the stroke volume measurements obtained by echocardiography and the USCOM. The stroke volume showed a very high correlation between the USCOM and echocardiographic measurements. The mean bias was small, but with wide limits of agreement (Table 1 and Fig. 1a).

The aortic valve peak velocity of the left ventricular outflow tract was larger when measured with continuous wave Doppler by the USCOM than when measured with pulse wave Doppler by echocardiography. The VTI measurements obtained by the two methods showed high correlation. The Bland—Altman plot showed that the difference between the VTI, as measured by the USCOM and

**Table 1** Comparison of stroke volume, velocity time integral, cardiac outputs between echocardiography and the USCOM

	ECHO (SD)	USCOM (SD)	$p$ value	ICC	BIAS (SD)	LOA	PE (%) (SD)
Stroke volume (SV), ml	3.96 (1.89)	4.25 (2.22)	$< 0.001$	0.98	- 0.3 (0.54)	- 1.35 to 0.75	8.5 (7.2)
Velocity time integral (VTI), cm	12.6 (2.0)	13.4 (2.2)	$< 0.001$	0.80	- 0.8 (1.34)	- 3.44 to 1.81	10.2 (7.2)
Left ventricular output (LVO), ml/min	604 (280)	640 (321)	$< 0.001$	0.98	- 35.6 (76.1)	- 184.7 to 113.6	8.4 (6.9)
Left ventricular output (LVO), ml/kg/min	243 (46)	255 (53)	$< 0.001$	0.88	- 11.9 (25.3)	- 61.5 to 37.8	8.3 (6.9)

ICC The intraclass correlation coefficient, LOA Limits of agreement, PE percentage error



**Fig. 1** Bland—Altman plot for echocardiography and the USCOM measured stroke volume (a) and velocity time integral (b)

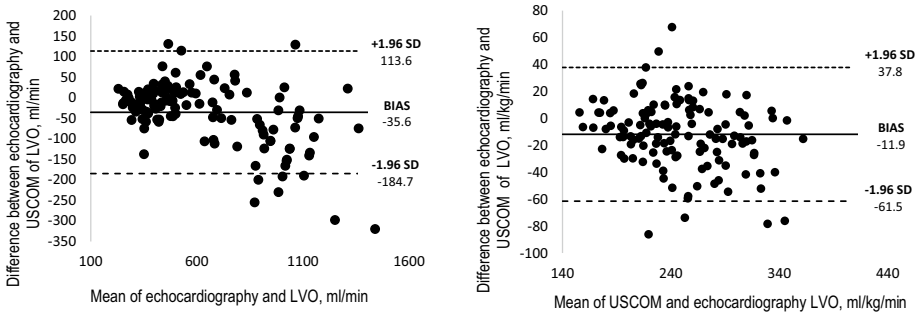
echocardiography, had also small mean bias, but rather wide limits of agreement (Table 1 and Fig. 1b).

There was a significant difference between the cardiac outputs calculated from both sets of measurements (Table 1). The left ventricular outputs showed a high correlation between the USCOM and echocardiographic measurements (Table 1 and Fig. 2). There was an increased mean bias with higher left ventricular output, as seen on the Bland—Altman plot (Fig. 2).

Overall, when cardiac output was monitored with the USCOM using continuous wave Doppler, it overestimated the pulse wave Doppler echocardiographic measurements, especially when it came to measuring aortic valve peak velocity.

### 4 Discussion

Functional echocardiography is routinely used in clinical practice to assess cardiac function [2, 14]. Although it is an accurate non-invasive method, it is not always possible to perform echocardiography at the patient’s bedside as frequently as needed because of availability of adequately trained personnel for the whole shift [1]. Accurate echocardiography requires adequate training, so these measurements can only be obtained by a clinician experienced in neonatal echocardiography [3]. The USCOM, which is also a non-invasive method for cardiac output monitoring, is a simpler method and any physician with knowledge of cardiovascular physiology can learn how to use it and evaluate the findings. This method has been validated and commonly used in adults and children for more than 10 years [15]. Repeated USCOM examinations at the patient’s bedside can be used to monitor changes in their haemodynamic status when they are



**Fig. 2** Bland—Altman plot for echocardiography and the USCOM measured left ventricular outputs in ml/min and in ml/kg/min

receiving intensive cardiovascular treatment. Clinicians can also use the USCOM to assess the need for treatment and its effectiveness [4]. A number of studies on the USCOM have confirmed a high degree of inter-rater reliability when different operators measured cardiac output in the same patient. [8, 11, 16, 17]. To our knowledge, this is the largest study to date determining the accuracy of USCOM measurements of cardiac output compared to echocardiography in newborn infants. Our hospital has used USCOM daily in paediatric and neonatal intensive care units for more than five years. According to Dey et al., operators can be proficient in the use of the USCOM after examining 20 patients [12] and this finding has been supported by other studies [11, 17, 18].

Several studies have compared USCOM findings with other invasive and non-invasive methods for assessing the haemodynamic status [15] in children and adults. However, there have only been a few studies in neonates and they were either small samples or only examined term-born neonates or sick neonates treated in neonatal intensive care units [1, 19]. Our study comprised haemodynamically stable preterm and full-term neonates, who were enrolled just after a paediatric cardiologist confirmed that they had normal cardiac anatomy, with no congenital cardiac defects nor intracardiac shunts after their circulatory adaptation period. We only included subjects who did not show any signs of respiratory failure or received minimal respiratory support, with no signs of systemic infection during the study, as these factors could affect cardiac output and, and/or, vascular tone. The study cohort was thus quite homogenous.

The velocity time integral in our study was statistically significantly higher with the USCOM when it was compared to echocardiography, as observed by other researchers [8, 10, 18]. Patel et al. argued that this difference could be explained by the operator error when the echocardiography was carried out. This could happen because of inaccurate positioning of the ultrasonic transducer, an uncorrected angle of the Doppler wave transmission or inaccurate manual tracing of the velocity–time integral [10]. However, the reason for the differences may also be due to the principles of the methods used. The USCOM uses continuous wave Doppler, which identifies and measures the highest velocity time integrals along the entire path of the measurement. In contrast, echocardiography uses pulse wave Doppler measurements, where the cursor measures the velocity obtained at the valve annulus. As there is no two-dimension Doppler in the USCOM, there is no need to guide the placement of the beam and a number of signals from other vessels can be identified [18]. The neonatal heart, including the aorta and its valve, appear at a relatively short distance from the ultrasonic transducer at the suprasternal notch. Therefore, velocity time integral measurements are likely to be less affected by the blood flow in adjacent organs, as well as by other blood vessels.

Nevertheless, our study confirmed that the USCOM overestimated left ventricular output as compared to echocardiography. We agree with Cattermole et al. [15] that it might not be necessary to place too much emphasis on obtaining absolutely identical values with different methods. It is likely that different methods will produce different values for the same parameter and it is much more important to establish their normal ranges in scientific and clinical practices. Then we can monitor our results against the ranges that are typical for that specific technology.

#### 4.1 Limitations

There are several limitations to our study. It was a single-centre study on haemodynamically stable infants of different postmenstrual ages. The haemodynamic status on the day of examination was assessed by the same intensive care neonatologist for functional echocardiography and USCOM examination. During the study, the researcher was blinded at the data analysis, but not during the data collection, that could represent a limitation.

The USCOM has its own limitations. It uses continuous wave Doppler to identify and measure the highest VTI along the entire path of the measurement, while in traditional pulse wave Doppler echocardiography the cursor is set to measure the velocity obtained at the valve annulus. It is important that there is no other way to determine the proper angle of insonation when obtaining USCOM measurements other than the Doppler wave tracing morphology. This may account for lack of accuracy and sometimes the significant error. An aortic outflow tract diameter is measured during echocardiography, but estimated by the USCOM based on the prognostic nomograms patient's length from Nidorf equations [13]. If the length of the patient is less than fifty centimetres, USCOM calculated it basing on the weight [9, 13]. The length of fifty centimetres is parallel to approximately 3000 g weight. At least two-thirds of the subjects in our cohort weighed less, so the majority of aortic outflow tract diameters were estimated not from the strongest predictor of the heart dimension [13].

There are some temporal factors that can influence the results of serial measurements. Inflation of the blood pressure cuff can awaken the infant or make him cry which may result in fluctuations in BP and HR. Cool and wet echo gel applied to the skin, movements of the transducer can also cause some alertness, producing elevation in the heart rate and SV. [18]. All these factors may result in measurement differences between methods and also on repeated measurements using the same method. As our study showed strong statistical relationship between the cardiac outputs obtained using both methods, the influence of the temporal factors on the final data can be considered insignificant.

## 5 Conclusion

Despite the limitations, to our knowledge this is the biggest observational study showing good correlation between USCOM and echocardiography measurements of cardiac output in a population of stable preterm and term infants without hemodynamic compromise or intra/extra cardiac shunting. Our findings indicate that the USCOM could provide a valuable tool for evaluating neonatal cardiac output at the bedside. In addition to providing consistent measurements, the USCOM can be used by any physician with a knowledge of cardiovascular physiology and it is particularly suitable for cases when frequent measurements are required. Further clinical trials are necessary to identify reference values for even more USCOM supplied parameters that reflect neonatal cardiac performance and circulation.

**Acknowledgements** Not applicable.

**Funding** Not applicable.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** The study was authorised by the Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee (12/09/2017, Identifier: 158200–17-910–452) and retrospectively registered with ClinicalTrials.gov (16/12/2019, Identifier: NCT04200807).

**Informed consent** Written informed consent was obtained from the parents of all individual participants included in the study.

## References

- Elgendy A, Seppelt IM, Lane AS. Comparison of continuous-wave Doppler ultrasound monitor and echocardiography to assess cardiac output in intensive care patients. *Crit Care Resusc.* 2017;19(3):222–9.
- Singh Y. Echocardiographic Evaluation of Hemodynamics in Neonates and Children. *Front Pediatr.* 2017;5:201.
- Singh Y, Roehr CC, Tissot C, Rogerson S, Gupta S, Bohlin K, et al. Education, training, and accreditation of Neonatologist Performed Echocardiography in Europe-framework for practice. *Pediatr Res.* 2018;84(Suppl 1):13–7.
- Chaiyakulsil C, Chantra M, Katanyuwong P, Khositseth A, Anantatit N. Comparison of three non-invasive hemodynamic monitoring methods in critically ill children. 2018;13(6):e0199203.
- Nguyen HB, Banta DP, Stewart G, Kim T, Bansal R, Anholm J, et al. Cardiac index measurements by transcutaneous Doppler ultrasound and transthoracic echocardiography in adult and pediatric emergency patients. *J Clin Monit Comput.* 2010;24(3):237–47.
- Brierley J, Peters MJ. Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics.* 2008;122(4):752–9.
- Critchley LA, Peng ZY, Fok BS, Lee A, Phillips RA. Testing the reliability of a new ultrasonic cardiac output monitor, the USCOM, by using aortic flowprobes in anesthetized dogs. *Anesth Analg.* 2005;100(3):748–53.
- Fraga MV, Dysart KC, Rintoul N, Chaudhary AS, Ratcliffe SJ, Fedec A, et al. Cardiac Output Measurement Using the Ultrasonic Cardiac Output Monitor: A Validation Study in Newborn Infants. *Neonatology.* 2019:1–9.
- Phillips R, Paradisi M, Evans N, Southwell D, Burstow D, West M. Cardiac output measurement in preterm neonates: validation of USCOM against echocardiography. *Crit Care.* 2006;10(Suppl 1):P343.
- Patel N, Dodsworth M, Mills JF. Cardiac output measurement in newborn infants using the ultrasonic cardiac output monitor: an assessment of agreement with conventional echocardiography, repeatability and new user experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(3):F206–11.
- Meyer S, Todd D, Shadboldt B. Assessment of portable continuous wave Doppler ultrasound (ultrasonic cardiac output monitor) for cardiac output measurements in neonates. *J Paediatr Child Health.* 2009;45(7–8):464–8.
- Dey I, Sprivilis P. Emergency physicians can reliably assess emergency department patient cardiac output using the USCOM continuous wave Doppler cardiac output monitor. *Emerg Med Australas.* 2005;17(3):193–9.
- Nidorf SM, Picard MH, Triulzi MO, Thomas JD, Newell J, King ME, et al. New perspectives in the assessment of cardiac chamber dimensions during development and adulthood. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(5):983–8.
- Vieillard-Baron A, Slama M, Cholley B, Janvier G, Vignon P. Echocardiography in the intensive care unit: from evolution to revolution? *Intensive Care Med.* 2008;34(2):243–9.
- Cattermole GN, Leung PY, Ho GY, Lau PW, Chan CP, Chan SS, et al. The normal ranges of cardiovascular parameters measured using the ultrasonic cardiac output monitor. *Physiol Rep.* 2017;5(6).
- Cattermole GN, Leung PY, Mak PS, Chan SS, Graham CA, Rainer TH. The normal ranges of cardiovascular parameters in children measured using the Ultrasonic Cardiac Output Monitor. *Crit Care Med.* 2010;38(9):1875–81.
- Dhanani S, Barrowman NJ, Ward RE, Murto KT. Intra- and inter-observer reliability using a noninvasive ultrasound cardiac output monitor in healthy anesthetized children. *Paediatr Anaesth.* 2011;21(8):858–64.
- Beltramo F, Menteer J, Razavi A, Khemani RG, Szmuszkovicz J, Newth CJ, et al. Validation of an ultrasound cardiac output monitor as a bedside tool for pediatric patients. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(1):177–83.
- Phillips RA, Smith BE, Madigan VM. Stroke volume monitoring: novel continuous wave doppler parameters, algorithms and advanced noninvasive haemodynamic concepts. *Curr Anesthesiol Rep.* 2017;7(4):387–98.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla  
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius  
El. p. [info@leidykla.vu.lt](mailto:info@leidykla.vu.lt), [www.leidykla.vu.lt](http://www.leidykla.vu.lt)  
Tiražas 15 egz.