

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 03.08.2020
Принята к печати 27.08.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-18-25

Применение тканевой оксиметрии при гемотрансфузии у детей массой тела при рождении менее 1500 г

Д.Р. Шарафутдинова^{1,2}, Е.Н. Балашова², О.В. Ионов^{1,2}, А.Р. Киртбая^{1,2},
Ю.М. Голубцова^{1,2}, А.Ю. Рындина^{1,2}, В.В. Зубков^{1,2}, Д.Н. Дегтярев^{1,2}

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Шарафутдинова Дияна Рашидовна, ассистент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4
E-mail: dikarush@gmail.com

Церебральная оксиметрия, или near-infrared spectroscopy (NIRS), – это неинвазивный метод, позволяющий оценить оксидативный статус (насыщение гемоглобина кислородом) главным образом в крови церебральных венозных сосудов, который все чаще применяется в клинической практике, в частности в неонатологии. Данный метод позволяет оценить не только перфузию тканей, но и определить различия между показателями церебральной и периферической оксигенации. В ряде исследований описано улучшение тканевой оксигенации, определяемой с помощью NIRS, после гемотрансфузии у недоношенных новорожденных. В нашем исследовании определены значения показателей тканевой оксиметрии до и после проведения заместительной трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 г ($n = 55$). Данное клиническое исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17.11.2016) и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №19 от 29.11.2016). Показано, что после проведения гемотрансфузии отмечалось статистически значимое повышение показателей оксигенации тканей головного мозга (CrSO_2), внутренних органов (SrSO_2), почек (RrSO_2), индекса SCOR и снижение C-FTOE, S-FTOE. Показано, что снижение показателей оксиметрии ($\text{SCOR} \leq 0,76$, $\text{C-FTOE} \geq 0,29$, $\text{CrSO}_2 \leq 64\%$, $\text{SrSO}_2 \leq 54\%$ и $\text{RrSO}_2 \leq 56\%$) может являться дополнительным неинвазивным критерием проявлений и нарастания тяжести анемии, позволяет зарегистрировать ухудшение показателя CrSO_2 на ранней доклинической стадии заболевания и использоваться в качестве дополнительного критерия при решении вопроса о проведении гемотрансфузии.

Ключевые слова: анемия недоношенных, церебральная оксиметрия

Шарафутдинова Д.Р. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 18–25. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-18-25

Application of near-infrared spectroscopy in extremely and very low birth weight infants for red blood cells transfusion

D.R. Sharafutdinova^{1,2}, E.N. Balashova², O.V. Ionov^{1,2}, A.R. Kirtbaya^{1,2}, J.M. Golubtsova^{1,2}, A.Yu. Ryndina^{1,2},
V.V. Zubkov^{1,2}, D.N. Degtyarev^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow

²National Medical Research Center for obstetrics, gynecology and perinatology named academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Near-infrared spectroscopy (NIRS), or cerebral oximetry, is a non-invasive method for assessing the oxidative status (saturation of hemoglobin with oxygen) mainly in the blood of cerebral venous vessels, which is increasingly used in clinical practice, in particular in neonatology. This method allows us to evaluate not only tissue perfusion, but also to determine the differences between the indicators of cerebral and peripheral oxygenation. Few studies have described improvements in tissue oxygenation indicators determined by NIRS after red blood cells transfusion in premature newborns. In our study we registered the oximetry indicators before and after red blood cells transfusion in extremely and very low birth weight infants ($n = 55$). This clinical study was approved by the Biomedical Research Ethics Committee (Protocol No. 19 dated 17 November 2016) and the Scientific Council of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Protocol No. 19 dated 29 November 2016). Our study demonstrated a statistically significant increase in CrSO_2 , SrSO_2 , RrSO_2 and SCOR and a decrease in C-FTOE, S-FTOE after a blood transfusion. The study also showed that a decrease in NIRS values ($\text{SCOR} \leq 0.76$, $\text{C-FTOE} \geq 0.29$, $\text{CrSO}_2 \leq 64\%$, $\text{SrSO}_2 \leq 54\%$, and $\text{RrSO}_2 \leq 56\%$) can serve as an additional non-invasive measure of anemia and its progression; it helps detect a decrease in cerebral oxygenation at an early, preclinical stage of disease, and can also be used as an additional indicator of the need for red blood cell transfusions.

Key words: anemia of prematurity, near-infrared spectroscopy

Sharafutdinova D.R., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 18–25.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-18-25

Correspondence:

Diana R. Sharafutdinova, assistant of the Department of Neonatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University); neonatologist of the Neonatal Intensive Care Unit named by professor A.G. Antonov of the Institute of neonatology and pediatrics National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation
Address: Russia, 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya st., 2, build. 4
E-mail: dikarush@gmail.com

Анемия недоношенных является широко распространенной проблемой среди новорожденных детей. Переливание эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК) крови при тяжелой анемии

является жизненно необходимой процедурой. Клинические исследования в течение последнего десятилетия по сравнению рестриктивных и либеральных стратегий переливания крови не показали стати-

стически значимых отличий в смертности и заболеваемости у недоношенных новорожденных [1–5]. При решении вопроса о проведении гемотрансфузии в большинстве случаев ориентируются на уровень гемоглобина периферической крови с учетом возраста ребенка и наличия респираторной терапии. В то же время гемотрансфузия может быть назначена при наличии симптомов анемии (апноэ, брадикардия, частые эпизоды лабильности сатурации, плохая прибавка массы тела), хотя они являются неспецифическими. Таким образом, необходим маркер, который отражает уровень оксигенации тканей и может быть использован для определения потребности в гемотрансфузии.

Церебральная оксиметрия (ЦО), или near-infrared spectroscopy (NIRS), – это неинвазивный метод определения степени насыщения кислородом тканей головного мозга [6, 7].

В 1977 г. F.F. Jobsis впервые использовал NIRS для измерения оксигенации тканей у новорожденных [7]. В зависимости от различий спектральных свойств окисленного (оксигемоглобина) и восстановленного (дезоксигемоглобина) гемоглобина с помощью NIRS можно мониторировать и получать объективную информацию об изменениях оксигенации тканей головного мозга (CrSO_2), а также других внутренних органов (SrSO_2), таких как кишечник, печень, почки и мышцы [8–11].

Метод NIRS в настоящее время все чаще применяется в клинической практике, в частности в неонатологии, для оценки состояния церебральной и периферической оксигенации [12]. Так, ЦО применялась во время проведения реанимационных мероприятий недоношенным детям для анализа гипо- и гипероксигенации [13] и при нерегулярном дыхании у доношенных новорожденных [14]. Также проводились исследования по применению ЦО в неонатальной хирургии [15].

Ряд исследований, в которых изучалась возможность применения показателей NIRS в качестве критериев для проведения гемотрансфузии, доказывают перспективность использования данного метода в неонатальной практике [4, 8–11, 16].

В исследовании S.M. Bailey и соавт. ($n = 30$) после проведения гемотрансфузии было выявлено улучшение показателей CrSO_2 и тканевой оксигенации внутренних органов, в частности, кишечника. При этом было показано, что соотношение SrSO_2 и CrSO_2 (SCOR) может также являться показателем для проведения гемотрансфузии. Дети с анемией недоношенных имели низкие значения SCOR ($\leq 0,73$), которые статистически значимо повышались после проведения заместительной трансфузии ЭСК крови [8]. В исследовании S.P. Wardle и соавт. было показано, что повышение уровня FTOE $> 0,47$ у недо-

ношенных детей может являться дополнительным критерием для проведения заместительной трансфузии ЭСК крови [17].

Цель исследования: разработать показания к проведению заместительной трансфузии ЭСК крови у недоношенных новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела при рождении на основании определения CrSO_2 и SrSO_2 .

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное нами клиническое исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17.11.2016) и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №19 от 29.11.2016).

На базе клинических отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с декабря 2017 г. по февраль 2019 г. был проведен анализ 55 случаев выхаживания недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, которым потребовалось проведение 1 заместительной трансфузии ЭСК крови и более в течение госпитализации.

В исследование не включались недоношенные дети с множественными пороками развития, врожденными пороками сердца, хромосомными патологиями, метаболическими заболеваниями, гемолитической болезнью новорожденных, врожденной анемией, фето-фетальным трансфузионным синдромом, монохориальные двойни, недоношенные, которым проводились гемотрансфузии в первые 7 суток жизни; недоношенные, умершие до проведения 1-й гемотрансфузии.

Гестационный возраст новорожденных детей составил от 26 до 33 недель.

Диагноз «анемия» выставлялся при снижении концентрации гемоглобина и/или гематокрита более чем на 2 стандартных отклонения от средних значений показателей, установленных для данного постнатального возраста (таблица 1) [18].

В отличие от детей более старшего возраста показания к заместительной гемотрансфузии в периоде новорожденности определялись с учетом степени дыхательной недостаточности, а также методов и режимов проводимой респираторной терапии. У детей с тяжелой дыхательной недостаточностью, требовавшей проведения традиционной или высокочастотной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с «жесткими режимами» ($\text{MAP} > 8$ см H_2O и $\text{FiO}_2 > 0,4$), гемотрансфузия проводилась при снижении концентрации в венозной крови гемоглобина ниже 115 г/л и/или гематокрита ниже 35%. У недоношенных детей на традиционной ИВЛ при $\text{MAP} < 8$ см вод. ст. или при необходимости неинва-

Таблица 1

Параметры красной крови у новорожденных и детей первых 2 месяцев жизни

Table 1

Red blood cell parameters in neonates and infants in the first 2 months of life

Параметр Parameter	Гемоглобин, г/дл Hemoglobin, g/dL		Гематокрит, % Hematocrit, %	
	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD
Пуповина Umbilical cord	16,5	13,5	51	42
Возраст: Age:				
1–3 дня 1–3 days	18,5	14,5	56	45
1 неделя 1 week	17,5	13,5	54	42
2 недели 2 weeks	16,5	12,5	51	39
1 месяц 1 month	14,0	10,0	43	31
2 месяца 2 months	11,5	9,0	35	28

Примечание. Mean – среднее значение; SD – стандартное отклонение.
Note. SD – standard deviation.

живной вентиляции легких с $FiO_2 \leq 0,4$ – при снижении концентрации в венозной крови гемоглобина менее 100 г/л и/или гематокрита менее 30%. У недоношенных детей, которым требовалась респираторная поддержка методами СРАР/ВПК, решение о проведении заместительной трансфузии ЭСК крови принималось при снижении концентрации в венозной крови гемоглобина менее 85 г/л и/или гематокрита менее 25%, а также в случаях, если у ребенка сохранялась зависимость от дополнительного кислорода и имелся хотя бы 1 из следующих симптомов: сохраняющаяся более 24 ч тахикардия (частота сердечных сокращений более 180 уд/мин); тахипноэ (частота дыхательных движений более 80/мин); прибавка массы тела менее 10 г/кг/сут в течение 4 дней, несмотря на калорийность питания более 100 ккал/кг/сут; учащение кратковременных апноэ или появление апноэ, сопровождающихся брадикардией; повышение концентрации лактата в периферической крови более 2,5 ммоль/л. Выявление концентраций в венозной крови гемоглобина менее 70 г/л и гематокрита менее 20% являлось абсолютным показанием для проведения заместительной трансфузии ЭСК крови.

Концентрации в венозной крови гематокрита и гемоглобина определялись при проведении клинического анализа крови, который выполнялся на анализаторе Sysmex XT 4000i. Кровь в объеме 0,2 мл набиралась в пробирку для клинического анализа крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой.

В процессе клинического наблюдения особое внимание уделялось следующим клиническим признакам анемии: бледность кожных покровов, учащение эпизодов кратковременных апноэ или появление апноэ, сопровождающихся брадикардией, повышение потребности в дополнительной дотации кислорода на 10% и выше, тахикардия более 180 уд/мин, снижение динамики прибавки массы

тела (прибавка менее 10 г/кг/сут в течение 4 дней, несмотря на калорийность питания более 100 ккал/кг/сут), а также лабораторным признакам: снижение концентрации в венозной крови гемоглобина и гематокрита, повышение концентрации лактата.

Всем новорожденным проводилась оценка показателей оксиметрии с помощью NIRS до и после заместительной трансфузии ЭСК крови. Регистрировались такие параметры оксиметрии, как $CrSO_2$, тканевая оксигенация почек ($RrSO_2$), $SrSO_2$. Для оценки ЦО ($CrSO_2$) датчик ставился поперечно на середину лба ребенка, для оценки $RrSO_2$ – продольно по парастернальной линии в проекции почек справа и слева (высчитывалось среднее арифметическое значение), для оценки уровня $SrSO_2$ – поперечно в субумбиликальную область. Мониторинг в указанные сроки проводился в течение 6–24 ч. В целях защиты нежной кожи детей делали перерывы в измерении каждые 3 ч в течение 30 мин. Проводился расчет фракции экстракции кислорода (Fractional Tissue Oxygen Extraction, FTOE), которая отвечает за баланс между поступлением кислорода в ткани и его потреблением, данный показатель вычислялся по формулам:

$$\text{Cerebral FTOE (C-FTOE)} = (SpO_2 - CrSO_2)/SpO_2;$$

$$\text{Renal FTOE (R-FTOE)} = (SpO_2 - RrSO_2)/SpO_2;$$

$$\text{Splanchnic FTOE (S-FTOE)} = (SpO_2 - SrSO_2)/SpO_2.$$

Соотношение $SrSO_2$ и $CrSO_2$ (индекс SCOR) вычислялся по формуле:

$$SCOR = SrSO_2/CrSO_2.$$

По данным литературы, параметры NIRS: FTOE > 0,47, SCOR ≤ 0,73 и $CrSO_2 \leq 55\%$ свидетельствуют о нарушении оксигенации тканей.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы SPSS v.17.0. Для каждого количественного параметра были определены медиана (Me), 25-й и 75-й квартили (LQ;UQ). При проведении сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах ввиду отсутствия нормального распределения данных применялись методы непараметрической статистики: тест Крускала–Уоллиса для сравнения данных в нескольких группах, U-критерий Манна–Уитни для 2 групп. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости) при попарном сравнении. С помощью ROC-анализа были определены наиболее значимые диагностические маркеры, а также оценивалось качество бинарной классификации. Качество модели в зависимости от AUC (площадь под кривой) определялось исходя из следующей градации: 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; до 0,6 – неудовлетворительное. Оценка прогностической значимости исследуемых показателей проводилась по результатам ROC-анализа. Сравнение связанных между собой

Таблица 2

Сравнение клинических признаков анемии у пациентов до и после проведения заместительной трансфузии ЭСК крови

Table 2

A comparison of clinical signs of anemia in patients before and after a replacement transfusion of red blood cells

Параметр Parameter	Перед гемотрансфузией Before blood transfusion	6–24 ч после гемотрансфузии 6–24 hours after blood transfusion	p
Клинические признаки анемии, n Clinical signs of anemia, n	21 (38,2%)	5 (9,1%)	< 0,001*
Бледность кожных покровов, n Pale skin, n	21 (38,2%)	2 (3,6%)	< 0,001*
Апноэ, n Apnea, n	10 (18,2%)	3 (5,5%)	< 0,001*
Повышение потребности в дополнитель- ной дотации O ₂ на 10% и более, n An increase in need for additional oxygen supply by ≥ 10 %, n	10 (18,2%)	2 (3,6%)	0,025*
Тахикардия выше 180 уд/ мин, n Tachycardia > 180 bpm, n	8 (14,5%)	2 (3,6%)	0,039*

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note. Here and in Tables 3 and 4: * – statistically significant difference between the parameters (p < 0.05).

Таблица 3

Сравнение лабораторных параметров перед и после проведения заместительной трансфузии ЭСК крови (Me (LQ;UQ))

Table 3

A comparison of laboratory parameters before and after a replacement transfusion of red blood cells (Me (LQ;UQ))

Параметр Parameter	Перед гемотрансфузией Before blood transfusion	6–24 ч после гемотрансфузии 6–24 hours after blood transfusion	p
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L	1,9 (1,6;2,2)	1,9 (1,3;2,3)	0,381
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	84 (75,5;91,5)	143 (136;158)	< 0,001*
Гематокрит, % Hematocrit, %	25 (23;28,2)	39 (37;43,7)	< 0,001*

Таблица 4

Сравнение показателей оксиметрии перед, во время и после проведения заместительной трансфузии ЭСК крови (Me (LQ;UQ))

Table 4

A comparison of oximetry values before, during and after a replacement transfusion of red blood cells (Me (LQ;UQ))

Параметр Parameter	Перед гемотрансфузией Before blood transfusion	Во время гемотрансфузии During blood transfusion	6–24 ч после гемотрансфузии 6–24 hours after blood transfusion	p
CrSO ₂	68,5 (67;72)	78 (74;82)	74 (72;78)	< 0,001*
SrSO ₂	55 (53;60)	66(62;66)	63 (62;64)	< 0,001*
RrSO ₂	56 (55;58)	67 (62;66)	64 (62;66)	< 0,001*
C-FTOE	0,26 (0,24;0,30)	0,17 (0,15;0,25)	0,19 (0,16;0,28)	< 0,001*
S-FTOE	0,40 (0,38;0,42)	0,28 (0,26;0,29)	0,32 (0,30;0,34)	< 0,001*
R-FTOE	0,38 (0,36;0,40)	0,29 (0,28;0,31)	0,32 (0,30;0,33)	< 0,001*
SCOR	0,79 (0,73;0,84)	0,84 (0,80;0,86)	0,86 (0,82;0,87)	< 0,001*

совокупностей (анализ «до–после»; одни и те же пациенты на разных этапах наблюдения) при оценке количественных параметров проводилось с помощью критерия Уилкоксона. При сравнении связанных между собой совокупностей (одни и те же пациенты на 3 этапах наблюдения) применялся критерий Фридмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем недоношенным новорожденным (n = 55), включенным в исследование, проводился анализ изменения клинко-лабораторных показателей и параметров оксиметрии до и после проведения заместительной трансфузии ЭСК крови (таблицы 2–4).

Перед проведением заместительной трансфузии ЭСК крови у 21 (38,2%) ребенка отмечались следующие клинические признаки анемии: бледность кожных покровов, учащение эпизодов кратковременных апноэ или появление апноэ, сопровождающихся брадикардией, повышение потребности в дополнительной дотации кислорода на 10% и более, тахикардия более 180 уд/мин, снижение динамики прибавки массы тела (прибавка менее 10 г/кг/сут в течение 4 дней, несмотря на калорийность питания более 100 ккал/кг/сут). После проведения заместительной трансфузии ЭСК крови частота клинических признаков анемии статистически значимо уменьшилась (таблица 2).

После проведения гемотрансфузии отмечалось статистически значимое повышение уровней гемоглобина и гематокрита, что, очевидно, и свидетельствует о лабораторной эффективности проведенной заместительной гемотрансфузии. Концентрация лактата периферической крови до и после заместительной трансфузии ЭСК крови статистически значимо не отличалась, что затрудняет применение данного параметра для определения показаний к проведению гемотрансфузии (таблица 3).

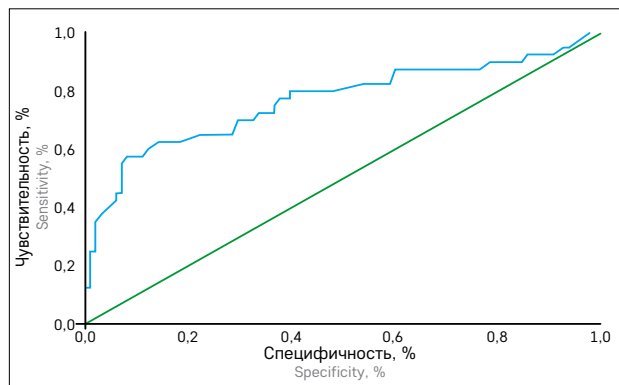
После проведения заместительной трансфузии ЭСК крови отмечалось статистически значимое изменение таких показателей оксиметрии, как CrSO₂, SrSO₂, RrSO₂, SCOR и снижение C-FTOE, S-FTOE (таблица 4).

Рисунок 1

ROC-кривая логистической регрессии, соответствующей взаимосвязи уровней гематокрита 24% и SCOR $\leq 0,73$ перед заместительной трансфузией ЭСК крови

Figure 1

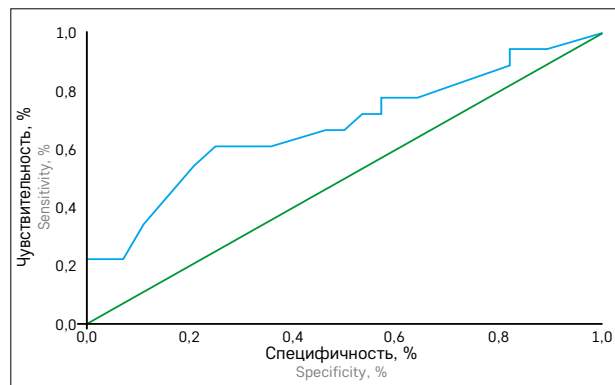
ROC curve of logistic regression corresponding to the relationship between hematocrit level of 24% and SCOR ≤ 0.73 before a replacement transfusion of red blood cells

**Рисунок 2**

ROC-кривая логистической регрессии, соответствующей взаимосвязи уровней гематокрита $\leq 20\%$ и SCOR $\leq 0,76$

Figure 2

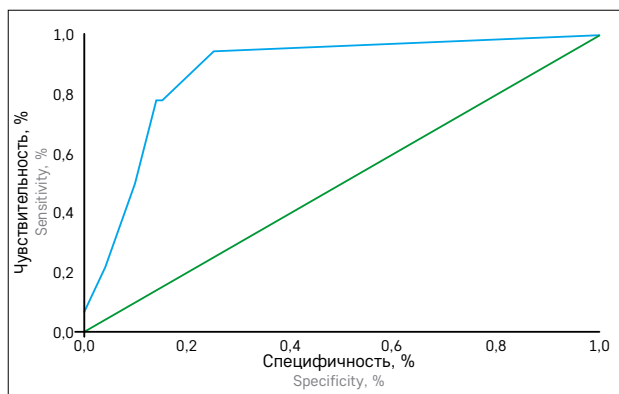
ROC curve of logistic regression corresponding to the relationship between hematocrit level $\leq 20\%$ and SCOR ≤ 0.76

**Рисунок 3**

ROC-кривая логистической регрессии, соответствующей взаимосвязи уровней гематокрита $\leq 20\%$ и C-FTOE $\geq 0,29$

Figure 3

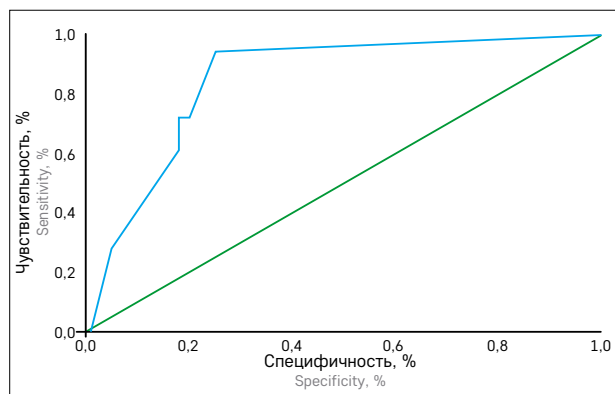
ROC curve of logistic regression corresponding to the relationship between hematocrit level $\leq 20\%$ and C-FTOE ≥ 0.29

**Рисунок 4**

ROC-кривая логистической регрессии, соответствующей взаимосвязи уровней гематокрита $\leq 20\%$ и CrSO₂ $\leq 64\%$

Figure 4

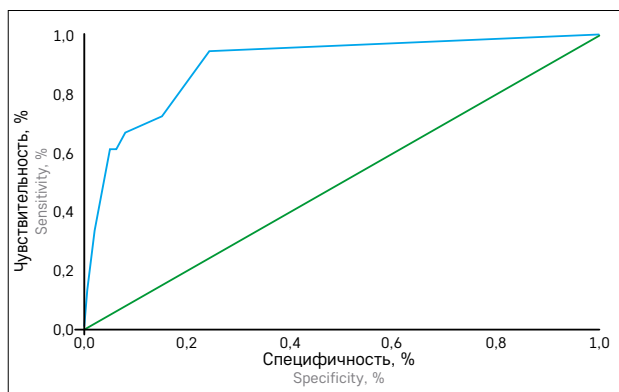
ROC curve of logistic regression corresponding to the relationship between hematocrit level $\leq 20\%$ and CrSO₂ $\leq 64\%$

**Рисунок 5**

ROC-кривая логистической регрессии, соответствующей взаимосвязи уровней гематокрита $\leq 20\%$ и SrSO₂ $\leq 54\%$

Figure 5

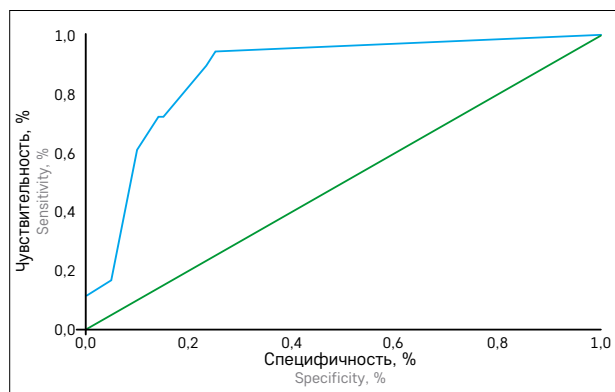
ROC curve of logistic regression corresponding to the relationship between hematocrit level $\leq 20\%$ and SrSO₂ $\leq 54\%$

**Рисунок 6**

ROC-кривая логистической регрессии, соответствующей взаимосвязи уровней гематокрита $\leq 20\%$ и RrSO₂ $\leq 56\%$

Figure 6

ROC curve of logistic regression corresponding to the relationship between hematocrit level $\leq 20\%$ and RrSO₂ $\leq 56\%$



При проведении регрессионного анализа было выявлено, что значения $SCOR \leq 0,73$ перед гемотрансфузией (нижняя граница, по данным ряда исследований) соответствуют уровню гематокрита 24%, гемоглобину 82 г/л (рисунки 1). $AUC = 0,776$. Стандартная ошибка 0,051; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,667–0,866; $p < 0,001$. Чувствительность 72,5%, специфичность 70,4%.

Учитывая, что абсолютным показанием для проведения гемотрансфузии является снижение концентрации гематокрита в венозной крови менее 20%, были рассчитаны показатели оксиметрии, соответствующие данному значению.

Согласно данным нашего исследования, концентрации гематокрита в венозной крови менее 20% (абсолютное показание для проведения заместительной трансфузии ЭСК крови) соответствовало значению $SCOR \leq 0,76$, $p = 0,043$ (рисунки 2). $AUC = 0,679$. Стандартная ошибка 0,085; 95% ДИ: 0,512–0,845. Чувствительность 61,1%, специфичность 72,0%. При этом концентрация гемоглобина в венозной крови составляла от 73,5 до 86 г/л.

Концентрации гематокрита в венозной крови менее 20% перед заместительной трансфузией ЭСК крови соответствовало значению $C\text{-FTOE} \geq 0,29$, $p < 0,001$ (рисунки 3). $AUC = 0,874$. Стандартная ошибка 0,041; 95% ДИ: 0,793–0,955. Чувствительность 77,8%, специфичность 85,9%.

Концентрации гематокрита в венозной крови менее 20% перед заместительной гемотрансфузией соответствовало значению $CrSO_2 \leq 64\%$, $p < 0,001$ (рисунки 4). $AUC = 0,847$. Стандартная ошибка 0,043. 95% ДИ: 0,762–0,931. Чувствительность 88,9%, специфичность 75,8%.

По данным нашего исследования, концентрации гематокрита в венозной крови менее 20% перед заместительной гемотрансфузией соответствовало значению $SrSO_2 \leq 54\%$ (рисунки 5). $AUC = 0,898$. Стандартная ошибка 0,040; 95% ДИ: 0,819–0,978, $p < 0,001$. Чувствительность 94,4%, специфичность 75,8%.

Концентрации гематокрита в венозной крови менее 20% перед заместительной гемотрансфузией соответствовало значению $RrSO_2 \leq 56\%$ (рисунки 6). $AUC = 0,871$. Стандартная ошибка 0,042; 95% ДИ: 0,790–0,953, $p < 0,001$. Чувствительность 88,9%, специфичность 76,8%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Существующие протоколы и рекомендации по проведению гемотрансфузий не стандартизированы, могут существенно отличаться в различных отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и в большинстве случаев не отражают

истинную потребность ребенка в проведении данной процедуры. В настоящее время отсутствуют достоверные клинические или лабораторные маркеры, используемые при решении вопроса о проведении гемотрансфузии, за исключением значений гемоглобина и гематокрита [19–23]. При этом создание протоколов переливания, уменьшение пороговых значений гемоглобина при решении вопроса о трансфузии и следование им врачами приводит к снижению частоты и объема трансфузий (уровень доказательности 1+, рекомендаций А).

Такие клинические признаки, как тахикардия, апноэ, эпизоды снижения сатурации, вид респираторной терапии, повышение потребности в дополнительной дотации кислорода, увеличение концентрации лактата являются неспецифичными для недоношенных новорожденных. Например, эпизоды лабильности сатурации, апноэ и тахикардия могут быть связаны с другими патологическими состояниями, такими как гастроэзофагеальный рефлюкс, респираторный дистресс-синдром, апноэ недоношенных, течение инфекционного процесса. В результате очень часто у таких детей после проведения гемотрансфузии не отмечается улучшение состояния. Изменение концентрации лактата – продукта анаэробного метаболизма – свидетельствует о тканевой гипоксии и, соответственно, тканевой гипоперфузии. Согласно исследованию L.K. Fredrickson и соавт., концентрация лактата может снижаться после проведения гемотрансфузии [24]. Однако ввиду того, что лактат – это прежде всего маркер нарушенной тканевой перфузии, изменение его концентрации помимо анемии недоношенных может наблюдаться при сердечной недостаточности, неонатальном сепсисе, неадекватной вентиляции легких, использовании таких инотропных препаратов, как адреналин, при нестабильной гемодинамике. По результатам нашего исследования изменение концентрации лактата не является специфическим маркером ухудшения периферической перфузии и его изолированное повышение нецелесообразно использовать при решении вопроса о необходимости проведения трансфузии ЭСК крови.

В последние годы появляются новые способы и критерии оценки показаний и эффективности гемотрансфузии. Одним из них является метод определения тканевой оксигенации с помощью NIRS. Данный метод позволяет оценить различия между показателями церебральной и периферической оксигенации [17, 25]. В ряде исследований описано улучшение показателей тканевой оксигенации, определенных с помощью NIRS, после заместительной трансфузии ЭСК крови у недоношенных новорожденных [8, 9, 24, 26]. В частности, в исследовании G. Sandal и соавт., в которое были включены 23 новорожденных

гестационного возраста менее 30 недель с установленным диагнозом «анемия недоношенных», проводилась оценка изменений показателей тканевой оксигенации до и после гемотрансфузии [27]. По результатам проведенного исследования были выявлены улучшение церебральной и периферической оксигенации и повышение показателя SCOR после проведения гемотрансфузии вне зависимости от ее длительности.

В исследовании J.C. van Hoften и соавт. было продемонстрировано повышение показателя CrSO₂ и снижение FTOE после проведения гемотрансфузии [16].

По данным S.M. Bailey и соавт., такие параметры NIRS, как C-FTOE > 0,47, SCOR ≤ 0,73 и CrSO₂ ≤ 55% свидетельствуют о нарушении оксигенации.

В нашем исследовании было показано, что после проведения гемотрансфузии статистически значимо повышаются показатели оксиметрии CrSO₂, SrSO₂, RrSO₂, SCOR и снижаются C-FTOE, S-FTOE.

В ходе нашего исследования были получены результаты показателя SCOR, сопоставимые с литературными данными. Значения SCOR ≤ 0,73 перед гемотрансфузией соответствовали концентрации гематокрита венозной крови 24%, гемоглобину 82 г/л ($p < 0,001$).

Изменения значений, свидетельствующие о нарушении ЦО (C-FTOE > 0,47, CrSO₂ ≤ 55%), у детей в нашем исследовании не отмечались, вероятно, это обусловлено тем, что гемотрансфузии с учетом уровня гематокрита, гемоглобина, параметров вентилиции и клинического состояния детей проводились при более высоких значениях ЦО (CrSO₂) и более низких значениях C-FTOE.

Учитывая, что абсолютным показанием для проведения гемотрансфузии является снижение концентрации в венозной крови гематокрита менее 20%, были рассчитаны показатели оксиметрии, соответствующие данному значению гематокрита. Согласно нашему исследованию, концентрации в венозной крови гематокрита менее 20% (абсолютное показание для проведения заместительной трансфузии ЭСК крови) перед трансфузией соответствовало значению SCOR ≤ 0,76 ($p = 0,043$). При этом концентрация гемоглобина венозной крови составляла от 73,5 до 86 г/л. Концентрации в венозной крови гематокрита менее 20% перед трансфузией соответствовали значениям C-FTOE ≥ 0,29 и CrSO₂ ≤ 64% ($p < 0,001$).

В ряде исследований показано, что снижение показателя оксиметрии органов брюшной полости и SCOR свидетельствуют об ишемии кишечника у недоношенных новорожденных [27–29]. В исследовании K. Braski и соавт. [30] проводилась оценка уровня SCOR у недоношенных детей с анемией до и после

проведения энтерального питания. Перед проведением энтерального питания в среднем значение SCOR соответствовало 0,72, после энтерального питания – 0,69, уровни SrSO₂ – 47% и 45% соответственно. Авторы предположили, что у недоношенных новорожденных гестационного возраста менее 32 недель с анемией (гематокрит венозной крови менее 28%) отмечается гипоперфузия кишечника, которая может ухудшиться после энтерального питания, потенциально увеличивая риск развития непереносимости кормления или некротизирующего энтероколита.

По данным нашего исследования, концентрации гематокрита в венозной крови перед заместительной гемотрансфузией менее 20% соответствовали следующие значения тканевой оксиметрии: SrSO₂ ≤ 54% и RrSO₂ ≤ 56% ($p < 0,001$). У исследуемых детей во время и после проведения гемотрансфузии не отмечалось признаков непереносимости энтерального питания, а также случаев некротизирующего энтероколита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, снижение показателей оксиметрии может свидетельствовать о нарастании тяжести анемии и использоваться в качестве дополнительного критерия для проведения гемотрансфузии. Абсолютными показаниями для проведения заместительной гемотрансфузии являются следующие значения ЦО и периферической оксиметрии: SCOR ≤ 0,76, C-FTOE ≥ 0,29, CrSO₂ ≤ 64%, SrSO₂ ≤ 54% и RrSO₂ ≤ 56%. Определение концентрации лактата в периферической крови не является специфическим критерием анемии, требующим проведения гемотрансфузии. Однако для оценки прогностической эффективности и более широкого применения в клинической практике метода тканевой оксиметрии у недоношенных новорожденных требуются дальнейшие исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Sharafutdinova D.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-5481>

Balashova E.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

Ionov O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4153-133X>

Kirtbaya A.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7628-8157>

Ryndin A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5560-8759>

Zubkov V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-5208>

Degtyarev D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

Литература

- Holst L.B., Petersen M.W., Haase N., Perner A., Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2015; 350: h1354. DOI: 10.1136/bmj.h1354
- Holst L.B., Haase N., Wetterslev J., Wernerman J., Guttormsen A.B., Karlsson S., et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371 (15): 1381–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1406617
- Murphy G.J., Pike K., Rogers C.A., Wordworth S., Stokes E.A., Angelini G.D., et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 372 (11): 997–1008. DOI: 10.1056/NEJMoa1403612
- Nielsen N.D., Martin-Loeches I., Wentowski C. The Effects of red Blood Cell Transfusion on Tissue Oxygenation and the Microcirculation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Transfus Med Rev* 2017; 31 (4): 205–22. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.07.003
- Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Голубцова Ю.М., Зубков В.В. и др. Эффективность применения различных схем терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином у детей с очень и экстремально низкой массой тела. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019; 18 (2): 75–82.
- Highton D. Noninvasive cerebral oximetry: is there light at the end of the tunnel? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23 (5): 576–81. DOI: 10.1097/aco.0b013e32833e1536
- Jobsis F.F. Non-invasive, infra-red monitoring of cerebral O₂ sufficiency, blood volume, HbO₂-Hb shifts and blood flow. *Acta Neurol Scand Suppl* 1977; 64: 452–3.
- Bailey S.M., Hendricks-Munoz K.D., Wells J.T., Mally P. Packed red blood cell transfusion increases regional cerebral and splanchnic tissue oxygen saturation in anemic symptomatic preterm infants. *Am J Perinatol* 2010; 27 (6): 445–53. DOI: 10.1055/s-0030-1247598
- Bailey S.M., Hendricks-Munoz K.D., Mally P. Splanchnic-cerebral oxygenation ratio (SCOR) values in healthy term infants as measured by near-infrared spectroscopy (NIRS). *Pediatr Surg Int* 2013; 29 (6): 591–5. DOI: 10.1007/s00383-013-3285-9
- Bailey S.M., Hendricks-Munoz K.D., Mally P. Splanchnic-cerebral oxygenation ratio as a marker of preterm infant blood transfusion needs. *Transfusion* 2012; 52 (2): 252–60. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03263.x
- Murkin J.M., Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009; 103 Suppl 1: i3–13. DOI: 10.1093/bja/aep299
- Aktas S., Ergenekon E., Ozcan E., Aksu M., Unal S., Hirfanoglu I.M., et al. Effects of blood transfusion on regional tissue oxygenation in preterm newborns are dependent on the degree of anaemia. *J Paediatr Child Health* 2019; 55 (10): 1209–13. DOI: 10.1111/jpc.14378
- Baerts W., Lemmers P.M., van Bel F. Cerebral oxygenation and oxygen extraction in the preterm infant during desaturation: effects of increasing FiO₂ to assist recovery. *Neonatology* 2011; 99 (1): 65–72. DOI: 10.1159/000302717
- Urlesberger B., Pichler G., Gradnitzer E., Reiterer F., Zobel G., Müller W. Changes in cerebral blood volume and cerebral oxygenation during periodic breathing in term infants. *Neuropediatrics* 2000; 31 (2): 75–81. DOI: 10.1055/s-2000-7477
- Giliberti P., Mondì V., Conforti A., Haywood Lombardi M., Sgrò S., Bozza P., et al. Near infrared spectroscopy in newborns with surgical disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24 (Suppl 1): 56–8. DOI: 10.3109/14767058.2011.607673
- Van Hoften J.C., Verhagen E.A., Keating P. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95 (5): F352–8. DOI: 10.1136/adc.2009.163592
- Wardle S.P., Garr R., Yoxall C.W. A pilot randomized controlled trial of peripheral fractional oxygen extraction to guide blood transfusions in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86 (1): 22–7. DOI: 10.1136/fn.86.1.f22
- Dallman P.R. Blood and blood-forming tissues. In: Rudolph A., ed. *Pediatrics*. 16th ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1977. P. 1111.
- Неонатология: клинические рекомендации. Под ред. Володина Н.Н., Дегтярева Д.Н., Крючко Д.С. М.: Гэотар-Медиа; 2019. С. 95–170.
- Неонатология: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Володина Н.Н. М.: Гэотар-Медиа; 2013. С. 548–59.
- Детская гематология: клинические рекомендации. Под ред. Румянцев А.Г., Масчана А.А., Жуковской Е.В. М.: Гэотар-Медиа; 2015. С. 182–92.
- Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни. Пер. с англ. Под ред. Румянцев А.Г. М.: Логосфера; 2013. С. 408.
- Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Павлович С.В., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Леньошкина А.А. и др. Эффективность профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у новорожденных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2017; 16 (4): 13–20.
- Fredrickson L.K., Bell E.F., Cress G.A., Johnson K.J., Zimmerman M.B., Mahoney L.T., et al. Acute physiological effects of packed red blood cell transfusion in preterm infants with different degrees of anaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 96 (4): 249–53. DOI: 10.1136/adc.2010.191023
- Takahashi D., Matsui M., Shigematsu R. Effect of transfusion on the venous blood lactate level in very low-birthweight infants. *Pediatr Int* 2009; 51 (3): 321–5. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2008.02733.x
- Höller N., Urlesberger B., Mileder L., Baik N., Schwaberg B., Pichler G. Peripheral Muscle Near-Infrared Spectroscopy in Neonates: Ready for Clinical Use? A Systematic Qualitative Review of the Literature. *Neonatology* 2015; 108 (4): 233–45. DOI: 10.1159/000433515
- Sandal G., Oguz S.S., Erdevi O., Akar M., Uras N., Dilmen U. Assessment of red blood cell transfusion and transfusion duration on cerebral and mesenteric oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm infants with symptomatic anemia. *Transfusion* 2014; 54 (4): 1100–5. DOI: 10.1111/trf.12359
- Fortune P.M., Wagstaff M., Petros A.J. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1401–7. DOI: 10.1007/s001340100994
- Patel A.K., Lazar D.A., Burrin D.G., Smith E.O., Magliaro T.J., Stark A.R., et al. Abdominal near-infrared spectroscopy measurements are lower in preterm infants at risk for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 735–41. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000211
- Braski K., Weaver-Lewis K., Loertscher M., Ding Q., Shen X., Baserga M. Splanchnic cerebral oxygenation ratio decreases during enteral feedings in anemic preterm infants: Observations under near infrared spectroscopy. *Neonatology* 2018; 113 (1): 75–80. DOI: 10.1159/000481396