

Л. Д. Ворона^{1,2}, Ю. Л. Ишутина¹, Г. Г. Прокопьев¹, Я. С. Соловьева¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ АСФИКСИЮ ПРИ РОЖДЕНИИ

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

L. D. Vorona^{1,2}, Yu. L. Ishutina¹, G. G. Prokopiev¹, Ya. S. Solovyova¹

THE RESULTS OF THE APPLICATION OF THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN NEWBORN INFANTS WHO SUFFERED SEVERE ASPHYXIA AT BIRTH

¹ V. F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Childre. 38, Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovitianov str., Moscow, 117997, Russia

Резюме

Одной из наиболее перспективных методик, позволяющих снизить неблагоприятные последствия гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у новорожденных, является терапевтическая гипотермия. В данном исследовании на основании анализа 27 историй болезней новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, мы проводили сравнительную оценку степени тяжести гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, длительности пребывания и состояния здоровья на момент выписки из стационара у детей с терапевтической гипотермией и без нее в составе комплексной терапии. У детей, получивших терапевтическую гипотермию, степень гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы оказалась менее выраженной, нарушения слуха и проводящих путей зрительного анализатора встречались в 2 раза реже, а продолжительность пребывания в стационаре была значительно меньшей. Полученные данные позволяют подтвердить высокую ценность терапевтической гипотермии

Abstract

One of the most promising methods to reduce the adverse effects of hypoxic-ischemic damage to the central nervous system in newborns is therapeutic hypothermia. In our study we conducted a comparative assessment of the severity of hypoxic-ischemic damage to the central nervous system, the duration of stay and the state of health at the time of discharge from the hospital in children who received and did not receive therapeutic hypothermia as a part of complex therapy based on the analysis of 27 medical histories of newborns who suffered severe asphyxia at birth. In children who received therapeutic hypothermia the degree of hypoxic-ischemic damage to the central nervous system was less pronounced, hearing and conduction pathways of the visual analyzer were 2 times less frequent and the duration of hospital stay was significantly less. The data obtained allow us to confirm the high value of therapeutic hypothermia as a method that improves the best neurological outcomes in surviving children born with severe asphyxia.

в качестве метода, улучшающего неврологические исходы у выживших детей, рожденных в тяжелой асфиксии.

Ключевые слова: новорожденные дети, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, терапевтическая гипотермия.

Для цитирования: Ворона Л. Д., Ишутина Ю. Л., Прокопьев Г. Г., Соловьева Я. С. Результаты применения терапевтической гипотермии у новорожденных детей, перенесших тяжелую асфиксию при рождении // *Quantum Satis*. 2022; 1–2 (5): 34–39.

Keywords: newborns, hypoxic-ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia.

For citation: Vorona L. D., Ishutina Yu. L., Prokopiev G. G., Solovyova Ya. S. The results of the application of therapeutic hypothermia in newborn infants who suffered severe asphyxia at birth // *Quantum Satis*. 2022; 1–2 (5): 34–39.

Новорожденные с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ), возникшей вследствие асфиксии, перенесенной при рождении, составляют группу высокого риска развития тяжелых неврологических нарушений и летального исхода. По данным мировой статистики частота тяжелой ГИЭ у новорожденных составляет от 0,37 до 3 случаев на 1000 родившихся живыми, причем 10–15% таких детей умирают в неонатальном периоде, а у 25–30% развиваются тяжелые неврологические последствия [1–3].

Тяжелая асфиксия – это состояние, характеризующееся низкой оценкой по шкале Апгар и комплексом клинико-лабораторных признаков нарушения состояния ребенка.

Американская коллегия акушеров и гинекологов выделяет обязательные и дополнительные критерии диагностики тяжелой асфиксии при рождении.

К обязательным критериям относятся:

- $ph < 7,0$ и дефицит оснований (ВЕ не менее 16 ммоль/л);
- ранние неврологические осложнения;
- церебральный паралич при исключении другой патологии (травма, нарушения свертывающей системы крови, инфекции, генетические заболевания).

Дополнительные критерии:

- эпизоды гипоксии до или во время родов;
- внезапная и продолжающаяся брадикардия или отсутствие вариабельности сердечного ритма плода при продолжающейся гипоксии;
- оценка по шкале Апгар 0–3 балла более 5 минут [3–5].

ГИЭ у новорожденного – это динамично развивающийся процесс, инициированный эпизодом гипоксии, приводящим к нарушению мозгового кровотока (первичное повреждение или фаза ишемии) с последующим его восстановлением и развитием вторичного повреждения (фаза реперфузии) через 2–12 часов после первичного повреждения. Вторичные нарушения обусловлены активацией ряда патологических механизмов

(глутаматного и кальциевого стресса, свободнорадикального повреждения, асептического воспаления), приводящих к дополнительному апоптозу и увеличению объема нейронального поражения, ухудшению прогноза для жизни и здоровья [6–11].

В настоящее время в мировой практике не известен ни один лекарственный нейропротективный препарат, чьи терапевтические свойства могли бы существенно уменьшить повреждающее действие гипоксии с эффективностью, подтвержденной в клинических исследованиях высокого уровня [3, 6]. Одной из наиболее перспективных методик, позволяющих снизить неблагоприятные последствия гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (ГИП ЦНС), является терапевтическая гипотермия (ТГ). Суть метода – контролируемое понижение центральной температуры тела у больного до 33–34 °С.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 27 историй болезней детей с ГИЭ, возникшей вследствие перенесенной асфиксии при рождении. Все они лечились в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы» (НПЦ) в 2018–2019 гг. Все дети были доношенными со сроком гестации 38–41 неделя, переведены на второй этап выхаживания преимущественно в возрасте 5–15 суток жизни. Возраст на момент выписки из стационара не превышал трех месяцев. Оценка по шкале Апгар 1/3 балла была выставлена 16 новорожденным, 3/5 баллов – 11. После рождения всем детям проводилась искусственная вентиляция легких и терапия кардиотоническими препаратами. У 73% из них отмечались проявления врожденной пневмонии, потребовавшие проведения антибактериальной терапии.

При оценке неврологического статуса в остром и раннем восстановительном периоде 100% детей име-

ли проявления судорожного синдрома, дисфагии, нарушения мышечного тонуса (гипотония, гипертонус, дистонии), гиперкинезии (локальные и общий патологический тремор). У 90% детей отмечались двигательные нарушения центрального типа (диплегии, гемиплегии, тетрапарезы). Степень тяжести ГИЭ определяли по модифицированной шкале Н. Sarnat, М. Sarnat (1976) в модификации В. Stoll, R. Kliegman (2004).

В состав комплексной терапии ГИЭ входили противосудорожные препараты (вальпроевая кислота, леветирacetам, фенобарбитал); нейротрофные (левокарнитин); ноотропные (гопантеновая кислота) и дополнительные методы терапии – позиционные укладки, лечебная физкультура (ЛФК) в щадящем режиме для профилактики ранних контрактурных осложнений, моторной активации, сегментарный массаж с целью функциональной активации физиологического вскармливания.

Детей разделили на 2 группы. В первую (n = 15) включили получивших в первые 6 часов жизни ТГ (общую – 12, краниocereбральную – 3 ребенка) продолжительностью 72 часа. Во вторую группу (n = 12) вошли дети, перенесшие тяжелую асфиксию при рождении, но не получавшие ТГ.

Проведена сравнительная оценка степени тяжести ГИП ЦНС, длительности пребывания на койке в стационаре и состояния здоровья на момент выписки из НПЦ детей с ТГ и без нее в составе комплексной терапии.

Результаты

Показатели оценки степени тяжести ГИЭ у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, отражены в табл. 1.

Как видно из нее, у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении и не получавших в составе комплексной терапии ТГ, более тяжелая степень ГИП ЦНС обнаруживается в 2 раза чаще. Также в 2 раза чаще (у 10 из 12 детей из этой группы) встречаются признаки глубокого ишемического поражения вещества головного мозга в стадии кистозной дегенерации и ГИП подкорковых структур по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного



Рис. Л. Д. Ворона и Г. Г. Прокопьев во время осмотра пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии

мозга по сравнению с новорожденными, получившими ТГ (6 из 15 детей). При этом диффузный характер гипоксически-ишемических изменений головного мозга по результатам МРТ характерен для всех детей, перенесших тяжелую интранатальную асфиксию.

По результатам электроэнцефалографии (ЭЭГ) случаев типичной эпилептиформной активности, судорожных приступов не было выявлено ни у одного ребенка. Однако практически у всех пациентов отмечалось диффузное нарушение формирования биоэлектрической активности коры головного мозга в виде превалирования диффузной медленно-волновой активности, отсутствия или снижения зональных различий, задержки формирования биоэлектрической активности сна (на фоне антиконвульсивной терапии).

При этом у четырех детей из группы без ТГ выявлены паттерн «вспышка – подавление», чередование асинхронных вспышек «тета – дельта» с включением пиковых, спайковых и островолновых компонентов.

При осмотре глазного дна офтальмологом органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора у новорожденных с ГИП ЦНС третьей степени встречается в 2 раза чаще у не получавших ТГ (58%), чем у подвергшихся этой процедуре (20%). Примерно такое же соотношение отмечается при проведении теста отоакустической эмиссии. Отрицательный тест получен у 58% новорожденных с ГИП ЦНС третьей степени из второй группы и у 33% из первой группы.

Обязательными условиями выписки из стационара детей, перенесших ГИП ЦНС, считались:

- отсутствие очагов инфекции;
- купирование судорог;
- регресс дисфагических расстройств или адаптация родителей к уходу за зондом.

Результаты сравнительной оценки длительности пре-

Таблица 1. Распределение пациентов по степени тяжести ГИП ЦНС

Группы	ГИП ЦНС 2-й ст.	ГИП ЦНС 2–3 ст.	ГИП ЦНС 3-й ст.
1. Получившие ТГ (n = 15)	3	8	4
2. Получившие терапию без ТГ (n = 12)	1	2	9

Таблица 2. Длительность пребывания в стационаре

Средний койко-день	Получившие ТГ (n = 15)	Получившие терапию без ТГ (n = 12)
	группа 1	группа 2
10–14	8	–
15–20	3	2
20–30	3	3
Более 30	1	7

бывания в стационаре пациентов двух групп представлены в табл. 2.

Согласно данным из табл. 2, у получивших ТГ значительно быстрее происходило улучшение состояния, что позволило раньше выписать их из стационара.

Обсуждение

Так как тяжелая асфиксия при рождении запускает цепочку эндогенных процессов, приводящих к острой и отсроченной гибели нейронов, то по истечении раннего неонатального периода необходимо уточнение характера и выраженности структурного поражения головного мозга с помощью методов нейровизуализации. Одним из объективных методов, позволяющих проводить оценку качественных макроструктурных изменений в ЦНС, является МРТ. Проведение МРТ головного мозга у новорожденных дает возможность на раннем этапе выявлять структурные изменения, не всегда соответствующие клиническим проявлениям, но определяющие последующий неврологический исход. Известно также, что 70–80% случаев поражения головного мозга сопровождаются поражением проводящих путей зрительного анализатора.

Признаки глубокого ишемического поражения вещества головного мозга в стадии кистозной дегенерации и ГИП подкорковых структур, поражение проводящих путей зрительного анализатора в нашем исследовании были выявлены в обеих сравниваемых группах. Однако у детей, получивших ТГ, данные признаки встречались в 2 раза реже, а купирование клинических проявлений судорожного синдрома и синдрома дисфагии происходило быстрее, что способствовало более ранней вы-

писке их из стационара. Следует отметить, что более грубые структурные изменения в головном мозге по результатам МРТ у детей, получивших ТГ в составе комплексной терапии, были выявлены в тех случаях, когда решение о проведении ТГ принималось с запозданием – через 5–6 часов после рождения.

Сокращение отсроченной гибели нейронов и уменьшение очагов поражения в головном мозге – вот основные цели нейропротективного лечения. В многочисленных экспериментальных работах было показано, что гипотермия способствует снижению метаболических потребностей организма [12, 13], уменьшению вторичного энергодифицита клеток [14], блокированию высвобождения глутамата [15] и синтеза свободнорадикальных частиц [16], ингибированию воспаления и апоптоза [17, 18].

Клинические исследования, посвященные использованию ТГ у новорожденных, систематизированные в Кокрейновском обзоре, включавшем 11 работ и 1505 пациентов, демонстрируют значительное снижение летальности и тяжелых неврологических нарушений в 18–22 месяца жизни, а также в более старшем возрасте (7 лет). При этом риск развития выраженного неврологического дефицита у детей, перенесших умеренную и тяжелую асфиксию при рождении и прошедших ТГ, снижается на 20–25% [3, 19].

Заключение

Результаты проведенного исследования показывают, что судороги, дисфагические расстройства, нарушения мышечного тонуса и гиперкинезии являются основными неврологическими синдромами в неонатальном периоде у детей с ГИП ЦНС, возникшим вследствие асфиксии при рождении. У большинства пациентов, преимущественно к концу первого месяца жизни, становится более заметным формирование двигательных нарушений центрального типа.

Несмотря на малый размер выборки и ранний возраст при оценке результатов лечения, полученные данные позволяют подтвердить, что терапевтическая гипотермия является методом, улучшающим неврологические исходы у выживших детей, рожденных в тяжелой асфиксии. Уникальный нейропротективный эффект гипотермии достигается воздействием на широкий спектр патологических процессов и способствует снижению тяжести инвалидизации.

Литература

1. Hayakawa M., Ito Y., Saito S., Mitsuda N., Nosono S., Yoda H., Cho K. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan // *Pediatr. Int.* 2014; 2 (56): 215–221. DOI: 10.1111-12233.
2. Kurinczuk J. J., White-Koning M., Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy // *Early Hum. Dev.* 2010; 6 (86): 329–338. DOI: 10.1016. 2010.05.010.
3. Володин Н. Н., Дегтярев Д. Н., Крючко Д. С. Клинические рекомендации. Неонатология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 320 с. ISBN 978-5-9704-4946-2.
4. Дегтярев Д. Н., Ионов О. В., Курбатая А. Р. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография и селективная гипотермия в неонатологической практике. М.: Локус-Станди, 2013. 60 с.
5. Use and abuse of the APGAR score. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics and Gynecologists // *Pediatrics.* 1996; 1 (98): 141–142.
6. Задворнов А. А., Голомидов А. В., Григорьев Е. В. Неонатальная терапевтическая гипотермия: как она работает? // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2016; 1: 49–54.
7. Дегтярева М. Г. Терапевтическая гипотермия при оказании помощи доношенным детям, рожденным в тяжелой асфиксии // *Status Praesens. Педиатрия и неонатология.* 2018; 1 (46): 71–79.
8. Johnston M. V., Hoon A. Possible mechanisms for selective basal ganglia damage in infants from asphyxia, kernicterus or mitochondrial encephalopathy // *J. Child Neurol.* 2000; (15): 588–591. DOI: 10.1177/088307380001500904.
9. Jonston M. V., Trescher W. H., Ishida A., Nakagim aW. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain // *Pediatr. Res.* 2001; 6 (49): 735–741. DOI: 10.1203/00006450-200106000-00003.
10. Barkovich A. J., Westmark K., Partridge C. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1995; (16): 427–438.
11. Volpe J. J. *Neurology of the newborn.* W. B. Saunders Company. 5 ed. Philadelphia. 2008. P. 1120. ISBN: 9781437720792.
12. Laptook A. R., Corbett R. J., Sterett R., Garcia D., Tollefsbol G. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using ³¹P and ¹H magnetic resonance spectroscopy // *Pediatr. Res.* 1995; 6 (38): 919–925. DOI: 10.1203/00006450-199512000-00015.
13. Williams G. D., Dardzinski B. J., Buckalew A. R. Modest hypothermia preserves cerebral energy metabolism during hypoxia-ischemia and correlates with brain damage: a ³¹P nuclear magnetic resonance study in unanesthetized neonatal rats // *Pediatr. Res.* 1997; 5 (42): 700–708. DOI: 10.1203/00006450-199711000-00024.
14. Thoresen M., Simmond M., Satas S., Tooley J., Silver I. A. Effective selective head cooling during posthypoxic hypothermia in newborn piglets // *Pediatr. Res.* 2001; (49): 594–599. DOI: 10.1203/00006450-200104000-00024.
15. Bruno V. M., Goldberg M. P., Dugan L. L., Giffand R. G., Choi D. W. Neuroprotective effect of hypothermia in cortical culture exposed to oxygen glucose deprivation or excitatory amino acid // *J. Neurochem.* 1994; 4 (63): 1398–1406. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1994.63041398.x.
16. Kil H. Y., Zhang J., Piantadosi C. A. Brain temperature alters hydroxyl radical production during cerebral ischemia/reperfusion in rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1996; 1 (16): 100–106. DOI: 10.1097/00004647-199601000-00012.
17. Goss J. R., Styren S. D., Miller P. D., Kochanek P. M., Palmer A. M., Marion D. W., Dekosky S. T. Hypothermia attenuates the normal increase in interleukin 1 beta RNA and nerve growth factor following traumatic brain injury in the rat // *J. Neurotrauma.* 1995; 2 (12): 159–167. DOI: 10.1089/neu.1995.12.159.
18. Fukuda H., Tomimatsu T., Watanabe N., Mu J. W., Kohzaki M., Endo M., Fuil E., Kanzaki T., Murata Y. Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia // *Brain Res.* 2001; 1–2 (910): 187–191. DOI: 10.1016/s0006-8993(01)02659-2.
19. Shankaran S., Abbot R., Laptook A. R., Richard A., Ehrenkranz R. A. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // *N. Engl. J. Med.* 2005; 15 (353): 1574–1584. DOI: 10.1056/NEJMcp050929.

ВОРОНА <i>Любовь Дмитриевна</i>	Кандидат медицинских наук, неонатолог, ведущий научный сотрудник научного отдела ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». Ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина РНИМУ им. Н. И. Пирогова. ORCID: 0000-0003-0336-5761. E-mail: ldvorona@mail.ru
ИШУТИНА <i>Юлия Леонидовна</i>	Неонатолог, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: 0000-0002-2561-7491. E-mail: ishutina.yuliya@mail.ru
СОЛОВЬЕВА <i>Янина Сергеевна</i>	Неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: 0000-0002-2543-3326. E-mail: argoand11@gmail.com
ПРОКОПЬЕВ <i>Геннадий Германович</i>	Анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: 0000-0002-7148-5637. E-mail: gprokopiev@gmail.com