

Министерство Здравоохранения Республики Казахстан
Республиканский центр развития здравоохранения

Филиал корпоративного фонда «University Medical Center»
Национальный научный центр материнства и детства

Терапевтическая гипотермия в лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей

Методические рекомендации
Чувакова Т.К., Карин Б.Т.



Астана 2017 г.

**Министерство Здравоохранения Республики Казахстан
Республиканский центр развития здравоохранения**

**Филиал корпоративного фонда «University Medical Center»
Национальный научный центр материнства и детства**

«Согласовано»

Директор Департамента развития
медицинской науки и образования
РГП «Республиканский центр
Развития здравоохранения» МЗ РК

В. Койков

«__» _____ 2017 г

«Утверждаю»

Директор Департамента науки
и человеческих ресурсов
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

«__» _____ 2017 г.

**Терапевтическая гипотермия в лечении гипоксически-
ишемической энцефалопатии у новорожденных детей**

Методические рекомендации

Чувакова Т.К., Карин Б.Т.

Астана 2017 г.

УДК 616-053.2

ББК 57.3

Ч.

«Терапевтическая гипотермия в лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей». Методические рекомендации / Чувакова Т.К., Карин Б.Т.// Астана, Филиал корпоративного фонда «University Medical Center» Национальный научный центр материнства и детства, 2017. – 42 с.

ISBN

Данные методические рекомендации разработаны по инициативе Благотворительного фонда «АЯЛА». Фонд работает в сфере детской медицины 10 лет и содействует внедрению в практику здравоохранения инновационных методов лечения и профилактики критических состояний у новорожденных детей.

В методических рекомендациях представлены современные подходы к лечению гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей, разработанные с использованием публикаций, основанных на научных доказательствах.

Методические рекомендации предназначены для неонатологов родовспомогательных организаций, студентов медицинских ВУЗов, резидентов.

УДК 616-053.2

ББК 57.3

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом Министерством здравоохранения Республики Казахстан ().

© Чувакова Т.К., Карин Б.Т.

Содержание:

Введение	5
Энцефалопатия и гипоксия / ишемия	6
Патогенез ГИЭ	7
Диагностика ГИЭ	12
Клиническая картина ГИЭ	13
Стратегии лечения ГИЭ	16
Клинический опыт гипотермии головного мозга при гипоксически- ишемической энцефалопатии	17
Индуцированная терапевтическая гипотермия	20
Стратегии нейропротекции, направленные на уменьшение вторичного повреждения мозга	27
Список использованной литературы	31

Перечень сокращений:

АД – артериальное давление;

АТФ – аденозинтрифосфат;

аЭЭГ – амплитуд-интегрированная энцефалография;

ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия;

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание;

К⁺ – ионы калия;

КТ – компьютерная томография;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

Na⁺ – ионы натрия;

NO – оксид азота;

НЭК – некротический энтероколит;

ПЛГН – персистирующая легочная гипертензия новорожденных;

ПОЛ – перекисное окисление липидов;

РДС – респираторный дистресс синдром;

Ca²⁺ – ионы кальция;

ЭН – энцефалопатия новорожденных.

ЭЭГ – электроэнцефалограмма.

Введение

В докладе ВОЗ о состоянии здоровья в мире указывается, что асфиксия в родах является причиной 23% всех неонатальных летальных исходов. Кроме того, каждый год у 1 миллиона выживших новорожденных с диагностированной асфиксией в родах высок риск развития церебрального паралича, задержки умственного развития, затруднения в освоении навыков и прочие признаки инвалидности.

Следствием перенесенной перинатальной асфиксии является гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Данные методические рекомендации посвящены важным концептуальным подходам к диагностике и лечению новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

С 70-х годов прошлого столетия внимание ученых было обращено на диагностику перинатальной гипоксии/ишемии и ее связи с нервно-психическим развитием детей раннего возраста. В 90-е годы интерес сместился к изучению патогенеза повреждения головного мозга и на разработку возможных методов лечения. В настоящее время самой спорной проблемой относительно энцефалопатии является применение гипотермии при лечении новорожденных с критической гипоксией/ишемией. За последние 15 лет разработаны терапевтические подходы, целью которых является блокировка либо ослабление одного или нескольких компонентов каскада событий, запускаемых гипоксией/ишемией, которые вносят свой вклад в повреждение головного мозга.

Цель методических рекомендаций – привести обзор современной трактовки патогенеза гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных, что позволит понять направленность лечебных воздействий, обеспечивающих нейропротективный эффект в определенной фазе патологического процесса.

В методических рекомендациях освещаются имеющиеся в мире разработки по применению лечебной гипотермии при ГИЭ, основанные на контролируемых рандомизированных исследованиях. Собственный клинический опыт использования метода индуцированной терапевтической гипотермии у новорожденных с ГИЭ, позволяет рекомендовать его внедрение в практику родовспомогательных стационаров 3-го уровня как метода, способствующего выживанию детей с тяжелой формой ГИЭ и обеспечению им качества жизни.

Энцефалопатия и гипоксия/ишемия

Неонатальная энцефалопатия – это клинически определяемое состояние, при котором отмечаются затруднения начала и продолжения дыхания, сниженный уровень сознания и связанное с этим угнетение мышечного тонуса и рефлексов, а также судороги [1]. Энцефалопатия проявляется при рождении или вскоре после рождения, а также в первые дни жизни новорожденного.

В течение многих лет полагали, что первичной причиной энцефалопатии новорожденного является только гипоксия/ишемия. В настоящее время стало понятно, что неонатальная энцефалопатия (НЭ) – это неспецифическая реакция головного мозга на различные повреждения вследствие множества причин [2].

Частота встречаемости энцефалопатии новорожденных составляет 2-4 случая на 1000 родов, из которых в 30% случаев причиной энцефалопатии является гипоксически-ишемическое поражение структур мозга (гипоксически-ишемическая энцефалопатия – ГИЭ), однако могут быть и другие причины ее развития, обусловленные преимущественно метаболическими и генетическими нарушениями, инфекциями, действием лекарственных веществ, пороками развития головного мозга.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия – является следствием перенесенной перинатальной гипоксии/асфиксии, при которой повреждение головного мозга плода и новорожденного вызвано дефицитом кислорода в крови (гипоксемия) и слабой перфузией (ишемия) достаточной силы и продолжительности, чтобы привести к функциональным и биохимическим изменениям (активация анаэробного гликолиза, развитие лактатацидоза) и тяжелым нарушениям энергетического обмена. Следовательно, ГИЭ – процесс развивающийся, при котором наблюдается не только нарушение функции мозга, но и сердца, легких, печени, почек, кишечника, надпочечников, то есть полисистемное нарушение.

Важно своевременно диагностировать наличие гипоксии/ишемии, учитывая, что гипоксически-ишемическая энцефалопатия представляет потенциально управляемое состояние в противоположность другим причинам энцефалопатии. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия характеризуется клиническими и лабораторными признаками острого повреждения мозга. Диагноз подтверждается биохимическими тестами, ЭЭГ, методами нейровизуализации (МРТ, КТ) и результатами патологоанатомического исследования.

Частота рождения новорожденных в асфиксии составляет примерно 1–1,5 случая на 1000 родов и 0,5 случаев на 1000 родов при гестационном возрасте ≥ 36 недель. В докладе ВОЗ о состоянии здоровья в мире указывается, что асфиксия в родах является причиной 23% всех неонатальных летальных исходов. Установлено, что каждый год 814 тыс. летальных исходов у новорожденных связаны с интранатальными причинами. ГИЭ является ведущей причиной раз-

вития неблагоприятного нервно-психического исхода [3].

Время формирования гипоксически-ишемического повреждения

Несмотря на то, что установить конкретное время развития патологии нелегко, в таблице 1 предпринята попытка идентифицировать временной интервал гипоксически-ишемического повреждения и возможные его причины [4].

Таблица 1. Периоды формирования гипоксически-ишемического повреждения мозга новорожденного

Время формирования патологии	Приблизительная частота от общей величины в процентах	Возможные причины
Пренатальный период	20	Артериальная гипотензия у беременной с метроррагией, травма живота, задержка внутриутробного развития (ЗВУР), многоплодная беременность
Интранатальный период	35	Неправильное предлежание, применение акушерских щипцов, преждевременная отслойка плаценты, выпадение пуповины, гипертермия у роженицы
Интранатальный + пренатальный период	35	Стресс во время родов, трудности родоразрешения на фоне имеющейся патологии (сахарный диабет у матери, преэклампсия, ЗВУР)
Постнатальный период	10	Тяжелые эпизоды апноэ, врожденная патология сердца, ятрогенные причины

Патогенез ГИЭ

При ГИЭ повреждение мозга является следствием как недостаточного поступления кислорода в ткани мозга при его сниженном содержании в артериальной крови (гипоксемия), так и снижения мозгового кровотока (ишемия). Оба основных механизма патогенеза ГИЭ связаны с двумя фазами патологических событий – первичной и вторичной энергетической недостаточностью, основанных на особенностях состояния энергетики мозга [4-5].

Первоначально перинатальная гипоксия/асфиксия вызывает гипоксемию и гиперкапнию, что является важным и мощным стимулом, увеличивающим мозговой кровоток и, следовательно, доставку кислорода к мозгу. Для поддержания

мозгового кровотока происходит перераспределение гемодинамики с увеличением кровоснабжения сердца и головного мозга за счет подъема АД вследствие повышенного выброса адреналина и норадреналина (катехоламиновый всплеск)[5-6]. Глюкоза и кислород являются основными субстратами питания мозга. Нейроны коры не имеют запасов глюкозы и потребляют ее непосредственно из крови, поэтому они весьма чувствительны к гипогликемии и гипоксии.

Дальнейшее сохранение гиперкапнии и гипоксемии приводит к срыву ранних компенсаторных механизмов, к снижению артериального давления и скорости мозгового кровотока, что обуславливает уменьшение доставки кислорода и глюкозы в головной мозг. Мозговой кровоток снижается ниже критического уровня и развивается собственно гипоксия мозга, в результате которой возникает внутриклеточный энергетический кризис, ведущий к истощению энергетических запасов нервных клеток [6].

Нарастающая гипоксия ведёт к преобладанию более невыгодного энергетически, анаэробного гликолиза, следствием которого является снижение синтеза высокоэнергетических фосфатов, поставщиков энергии для нейрона – АТФ, креатинфосфата, происходит накопление молочной кислоты в клетке. Возникает лактатацидоз, который в сочетании с нарастающей гипоксией вызывает расстройство электролитного баланса нервных и глиальных клеток: выход ионов К из клетки во внеклеточное пространство и перемещение ионов Na, Ca и воды в клетку, что вызывает отек и набухание нейронов (цитотоксический отек), подавляется их возбудимость и снижается способность к проведению нервных импульсов [6-7].

Норадреналин, выделение которого при гипоксии вначале резко возрастает, активирует аденилатциклазную систему, стимулирующую образование аденозинмонофосфата (АМФ), что вызывает увеличение энергетического дефицита и приток ионов Ca в нервные клетки [7].

В условиях нарастающего энергодефицита происходит дальнейшее угнетение синтеза РНК, протеинов, фосфолипидов, а также нейротрансмиттеров. Угнетение синтеза нейротрансмиттеров нарушает связи между нейронами и углубляет метаболические нарушения в них.

Гипоксия/ишемия в течение определенного промежутка времени являются обратимыми процессами [рис.1]. Первичная энергетическая недостаточность может разрешиться (например, на фоне нормализации газового состава крови и гемодинамики у детей с острой асфиксией в родах после успешно проведенной реанимационных мероприятий). Но при хронизации процесса вслед за первичной может последовать вторичная энергетическая недостаточность, приводящая к дезинтеграции и дезорганизации деятельности мозга.

Реперфузионные нарушения – вторая составляющая в возникновении по-

вреждения мозга, когда после начальной фазы, наступает новая стадия повреждения нейронов, характеризующаяся апоптозом (программируемой клеточной смертью), иначе известная, как “отсроченное повреждение”. Эта фаза может длиться от нескольких дней до нескольких недель.

Переход на анаэробный гликолиз, недостаточность Na⁺- и K⁺-зависимой АТФазы ведёт к деполяризации пресинаптических нейронов и увеличению выброса в постсинаптическую щель аминокислоты глутамат, обладающую свойствами возбуждающего нейромедиатора. Кроме того, нарастающий лактатацидоз блокирует обратный захват глутамата. Таким образом, происходит накопление возбуждающего нейромедиатора в межклеточном пространстве, что ведёт к развитию «глутаматной эксайтотоксичности», т.е. возбуждению клеток глутаматом. Последний воздействует на нейронные рецепторы N-метил – D-аспартат (NMDA – рецепторы), контролирующие кальциевые каналы. Их перевозбуждение приводит к «шоковому» раскрытию ионных кальциевых каналов и дополнительному избыточному притоку ионов Ca²⁺ из межклеточного пространства в нейроны и его накоплению.

Избыточное внутриклеточное накопление ионов Ca²⁺ ведёт к активации внутриклеточных ферментов: липазы, протеазы, эндонуклеазы, фосфолипазы и превалированию катаболических процессов в нервной клетке. Под влиянием фосфолипаз происходит распад фосфолипидных комплексов в мембранах митохондрий, внутриклеточных органеллах (лизосомах) и в наружной мембране. Распад их усиливает перекисное окисление липидов (ПОЛ). Конечными продуктами ПОЛ являются: малоновый диальдегид, ненасыщенные жирные кислоты (особенно арахидоновая) и свободные радикалы кислорода. Свободные радикалы повреждают эндотелий капилляров, активируются тромбоциты, усиливается агрегация тромбоцитов и коагуляционные сдвиги гемостаза, ишемия прогрессирует [8-9]. Кроме того, поток Ca²⁺ в эндотелий мозговых сосудов провоцирует вазоспазм и усугубление ишемии мозга, создавая порочный круг.

При усиленном ПОЛ образуется чрезмерное количество перекисей и продуктов свободнорадикального окисления токсически действующих на клеточные структуры, белки, нуклеиновые кислоты и на мембраны, в которых образуются микродефекты. Эти процессы усиливаются возросшим гидролизом фосфолипидов, вследствие чего происходит значительное образование свободных жирных кислот (СЖК) из фосфолипидов нейрональных мембран. Накопление СЖК в клетке ведет к дальнейшему повреждению внутренних и внешних мембран нейрона и внутриклеточных органелл (в частности, митохондрий), что обуславливает нарушение деятельности митохондрий и возникновение вторичного энергетического дефицита [10].

Активированные нарастающей гипоксией клетки микроглии синтезируют потенциально нейротоксические факторы: провоспалительные цитокины

(интерлейкины 1,6,8), факторы некроза опухоли, лиганды для глутаматного NMDA-рецепторного комплекса, протеазы, супероксидный анион и др. Возбуждение NMDA-рецепторов приводит к активации фермента NO-синтетазы, участвующей в образовании окиси азота (NO) из аргинина. Вследствие повышения Ca²⁺-активируемой активности NO-синтетазы образуется значительное количество NO, что рассматривается как одно из ключевых звеньев в механизме гибели нейронов. NO, обладая свободно радикальными свойствами, в комбинации с супероксидными радикалами формирует токсический пероксинитрит, который распадаясь, дает гидроксильный радикал (OH⁻) и свободный NO₂-радикал, во много раз активнее, чем сама NO. Окись азота выделяется из нейрона и действует токсически на соседние нейроны, вовлекая их в патологический процесс [9].

Разрушение фосфолипидного комплекса нервных клеток ведёт к выработке антител к ним. Выброс противовоспалительных и вазоактивных веществ из ишемизированной ткани мозга приводит к проникновению нейроспецифических белков в кровь, что влечёт развитие аутоиммунной реакции и выработку антител нервной ткани, запускается генетически запрограммированный механизм гибели клеток – апоптоз [7-10].

Таким образом, изложенные данные о внутриклеточных процессах, возникающих в нейроне после ишемии мозга, глутаматного удара, свидетельствуют о том, что эти патогенные воздействия являются триггерными механизмами запуска комплекса патогенетически связанных процессов, которые, в конце концов, приводят к гибели нейрона. На отдаленных стадиях патологического процесса, вызванных патогенным воздействием гипоксемии/ишемии, при его хронизации появляется новый комплекс вторичных изменений в мозге: дегенеративно-дистрофические процессы, нарушения ферментных систем, повреждения внутриклеточных органелл, сосудистые изменения, образование антител к мозговой ткани, аутоиммунная агрессия. Эти процессы приводят не только к гибели нейронов, но и к дезинтеграции и дезорганизации деятельности мозга, они составляют патогенетическую основу постишемической энцефалопатии.

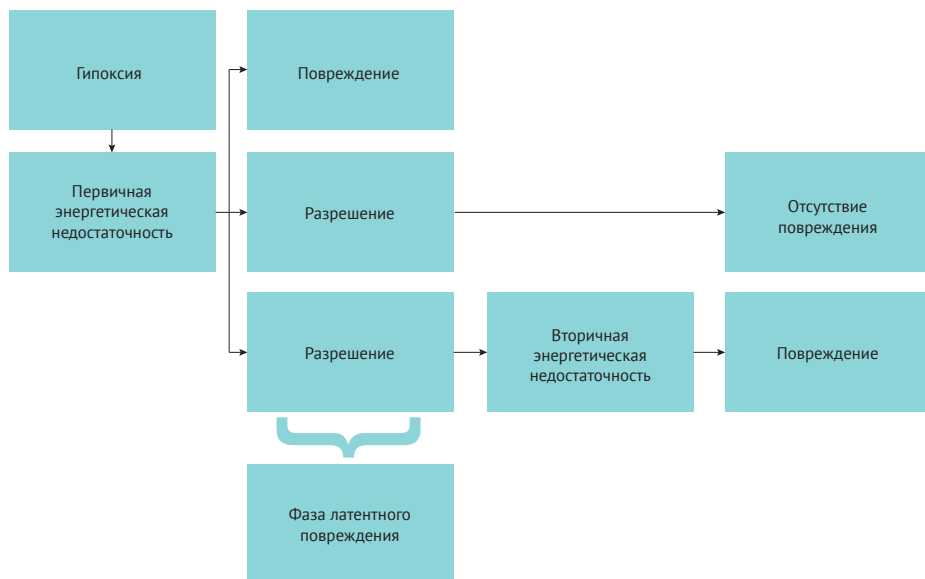
Интервал между первичной и вторичной энергетической недостаточностью представляет латентную фазу, которая соответствует терапевтическому «окну». Экспериментальные исследования на животных показали, что начало лечения в латентную фазу дает хорошие результаты в плане уменьшения повреждения головного мозга, что подтвердило наличие терапевтического «окна» [10-11]. Продолжительность терапевтического «окна» у почти доношенного плода овцы составляет приблизительно 6 часов, что было продемонстрировано при проведении нейропротекции с помощью гипотермии головного мозга, которую начинали через различные интервалы времени после ишемии мозга [11-13]. Продолжительность терапевтического «окна» зависит от режима гипотермии

(времени начала, длительности и степени) [14-18].

Клинические проявления ГИЭ не дают ответа на вопрос, когда завершаются биохимические нарушения в головном мозге новорожденного, вызванные первичной энергетической недостаточностью или когда началась латентная фаза. Следовательно, в настоящее время нет клинически доступных маркеров, которые коррелируют с энергетическим состоянием головного мозга.

Необходимо отметить, что ранний (сразу после рождения) цитотоксический отек мозга, механизм которого описан выше, на фоне нормализации газового состава крови и гемодинамики у детей с острой асфиксией в родах самостоятельно, (без медикаментозного лечения) разрешается в первые часы жизни. У детей же с асфиксией в родах, развившейся на фоне хронической внутриутробной гипоксии или при сохранившейся на 5-й минуте после рождения оценке по шкале Апгар 3 балла и менее, интенсивность мозгового кровотока остается существенно сниженной как в связи с его не восстановлением из-за повышенного сосудистого сопротивления мозга, так и в результате более низкого системного давления. Это, в сочетании с тяжелым метаболическим ацидозом (рН менее 7,0, ВЕ менее – 12 ммоль/л), описанными выше метаболическими нарушениями приводит к развитию второй стадии отека мозга – вазогенному отеку, опуханию мозга, клинически проявляющемуся неврологическими нарушениями умеренной или тяжелой степени (по Sarnat & Sarnat) после рождения. (рис.1).

Рис. 1. Последствия гипоксии/ишемии в различные фазы энергетической недостаточности.



На рис.1 показано, что первичная энергетическая недостаточность может разрешиться (например, на фоне нормализации газового состава крови и гемодинамики у детей с острой асфиксией в родах после успешно проведенной реанимации), но за ней может последовать вторичная энергетическая недостаточность, приводящая к дезинтеграции и дезорганизации деятельности мозга.

Диагностика ГИЭ

Диагностика ГИЭ основывается на тщательном анализе данных, отражающих последовательность событий [17-18], включающих наличие неблагоприятных антенатальных/интранатальных факторов риска (см. табл.1), определение степени нарушения газообмена в плаценте, нарушение адаптации при рождении, необходимость реанимации, низкая оценка по шкале Апгар, наличие дисфункции других органов и систем.

Для подтверждения тяжести перенесенной перинатальной гипоксии и асфиксии при рождении у ребенка от матери с анте - /интранатальными факторами риска проводится забор артериальной крови из пережатой пуповины для определения ее газового состава (стабильность газового состава забранной крови сохраняется в пластиковом шприце в течение 30 минут!).

Согласно первой рекомендации Американской Академии педиатрии и Американской коллегии акушеров-гинекологов [19] маркерами перенесенной тяжелой перинатальной асфиксии являются:

- выраженный метаболический ацидоз (в крови пупочной артерии $pH < 7,0$);
- оценка по шкале Апгар ≤ 3 баллов на 5-й минуте;
- клинические неврологические расстройства, проявляющиеся в ранние сроки после рождения (судороги, гипотония, кома – энцефалопатия новорожденных (ЭН));
- признаки полиорганного повреждения в ранние сроки после рождения.

Вторая рекомендация [20], одобренная Международной целевой группой по церебральному параличу в 1999 году, включала 3 основных и 5 дополнительных критериев.

А) основные критерии:

- выраженный метаболический ацидоз в пробе крови, взятой сразу после рождения из пупочной вены младенца ($pH < 7,0$ и дефицит оснований $BE \geq 12$ ммоль/л);
- клинические проявления умеренной или тяжелой энцефалопатии;
- церебральный паралич (спастическая квадриплегия дискинетического или смешанного типа).

Б) дополнительные критерии:

- дозорное событие

- серьезные изменения сердечного ритма плода;
- оценка по шкале Апгар <6 баллов на 5-й минуте;
- мультисистемные повреждения;
- ранние доказательства.

Третья рекомендация [21] была разработана Американской коллегией акушеров-гинекологов и Американской Академией педиатрии в 2003 году включала 4 основных и 5 дополнительных критериев.

А) основные критерии:

- выраженный метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7.0$ дефицит оснований $\text{BE} \geq 12$ ммоль/л) в крови пупочной артерии;
- клинические проявления умеренной или тяжелой энцефалопатии;
- церебральный паралич (спастическая квадриплегия дискинетического или смешанного типа).
- другие причины.

Б) дополнительные критерии:

- дозорное событие;
- резкие изменения сердечного ритма плода;
- оценка по шкале Апгар ≤ 3 баллов на 5-й минуте;
- мультисистемные нарушения, выявляемые в первые 72 часа после рождения;
- ранние доказательства.

Во всех трех рекомендациях основными маркерами перинатальной гипоксии и асфиксии при рождении являются: наличие в крови пупочной артерии и вены тяжелого метаболического ацидоза ($\text{pH} < 7,0$ и дефицита оснований ≥ 12 ммоль/л) у новорожденного, имеющего ранние признаки умеренной или тяжелой энцефалопатии. Обязательное исследование проб как артериальной, так и венозной пуповинной крови обосновано тем, что первая (артериальная) отражает степень тяжести гипоксии/асфиксии плода, а вторая (венозная) — маточно-плацентарный обмен кислорода.

Клиническая картина гипоксически-ишемической энцефалопатии

Для прогнозирования состояния доношенного ребенка с ГИЭ наиболее часто применяется классификация Sarnat & Sarnat (22), которая основана на клинических данных и параметрах ЭЭГ и позволяет в течение первых 24–48 часов после рождения отнести новорожденного с ГИЭ к одной из 3 прогностических групп (см. табл. 2). Степени тяжести ГИЭ, представленные в этой таблице, отражают непрерывный спектр клинических состояний новорожденного с гестационным возрастом свыше 36 недель.

Таблица 2. Классификация степени тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии по Sarnat & Sarnat.

	1-ая степень (легкое поражение)	2-ая степень (умеренное поражение)	3-я степень (тяжелое поражение)
1	2	3	4
Уровень сознания	Возбуждение, повышенная раздражимость	Летаргия	Ступор, кома
Нейромышечный контроль	Норма	Уменьшение спонтанных движений	Уменьшение или отсутствие спонтанных движений
Мышечный тонус	Норма	Небольшая гипотония	Вялый паралич
Поза	Небольшая флексия в периферических суставах	Выраженная флексия в периферических суставах	Интермиттирующая децеребрация
Рефлексы на растяжение	Гиперактивность	Гиперактивность, растормаживание	Снижены или отсутствуют
Сегментарный миоклонус	Присутствует или отсутствует	Присутствует	Отсутствует
Сложные рефлексы	Норма	Угнетение	Отсутствуют
Сосательный рефлекс	Слабый	Слабый или отсутствует	Отсутствует
Рефлекс Моро	Сильный, низкий порог	Слабый, неполный; высокий порог	Отсутствует
Окуловестибулярный рефлекс	Норма	Гиперактивный	Слабый или отсутствует
Шейный тонический рефлекс	Легкий	Выраженный	Отсутствует
Вегетативные функции	Генерализованный симпатический рефлекс	Генерализованный парасимпатический рефлекс	Угнетение обеих систем
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Непостоянный размер, часто асимметрия, недостаточная реакция на свет
Дыхание	Спонтанное	Спонтанное, иногда апноэ	Периодическое, апноэ
Частота сердечных сокращений	Тахикардия	Брадикардия	Переменная
Секретция бронхиальных желез	Недостаточная	Обильная	Переменная

1	2	3	4
Перистальтика ЖКТ	Норма или снижение	Усиление, диарея	Переменная
Судороги	Нет	Частые, фокальные или многоочаговые	Нечастые (за исключением децеребрации)
Результаты ЭЭГ	Норма (бодрствование)	Ранние: низкий вольтаж с непрерывными дельта- и тетра-волнами. Поздние: периодический паттерн (бодрствование); фокальные или многоочаговые судороги; «пик-волна» от 1,0 до 1,5 Гц	Ранние: периодический паттерн с изолинией (отсутствии активности). Поздние: тотальная изолинейность записи
Продолжительность	<24 часов	2–14 дней	Часы – недели
Исход	Приблизительно в 100% – нормальный	В 80% случаев нормальный; патология, если симптомы персистируют более 5–7 дней – с остаточными явлениями	Около 50% умирают; у остальных – тяжелые последствия

При перинатальной гипоксии и асфиксии при рождении кроме повреждения головного мозга с различной тяжестью могут поражаться и другие органы. Уязвимость различных органов и систем, клинические проявления и способность к восстановлению представлены в таблице 3.

Таблица 3. Полиорганное / полисистемное поражение при перинатальной гипоксии/асфиксии при рождении.

Орган/система	Уязвимость	Клинические проявления	Способность к восстановлению
Головной мозг	++++	Апноэ, гипоксия, энцефалопатия, кома, судороги	+
Почки	+++	Острая почечная недостаточность	+++
Легкие	+++	ПЛГН, РДС, легочное кровотечение	++++
Печень	++	Патологически измененные печеночные ферменты, коагулопатия	++++

Сердце	++	Кардиогенный шок, регургитация (клапанная недостаточность)	++++
Кровь	++	тромбоцитопения, ДВС	++++
Сосудистая система	++	Повышенная проницаемость капилляров, гиперемия конъюнктивы	++++
ЖКТ	++	Непереносимость пищи, НЭК	++++

Стратегии лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии

За последние 15 лет были разработаны специфические терапевтические подходы, целью которых является блокировка либо ослабление одного или нескольких компонентов каскада событий, запускаемых гипоксией/ишемией, которые вносят свой вклад в повреждение головного мозга.

Единственным методом, относительно широко используемым у детей, перенесших умеренную (среднетяжелую) и тяжелую асфиксию в родах, является контролируемая гипотермия. Это прототип неспецифической нейропротекции, которая влияет на многочисленные процессы, ведущие к повреждению головного мозга. В настоящее время в лабораторных условиях получены обнадеживающие результаты нейропротекции при умеренном охлаждении головного мозга. Так, сравнительно небольшое снижение температуры головного мозга (1-60С) у новорожденных животных ассоциировалось с улучшением энергетического статуса головного мозга во время и сразу после ишемии [23], с ингибированием высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров [24], изменением морфологической картины апоптоза [25,26]. Другие нейропротективные эффекты гипотермии головного мозга были продемонстрированы на взрослых животных: нормализация синтеза белка [27], уменьшение образования свободных радикалов [28], снижение продукции цитокинов [29]. Суммарное действие умеренной гипотермии на многочисленные пути патогенеза заключается в снижении вторичной энергетической недостаточности [30] и отражается в гистологической картине нейропротекции [11,12, 14-16, 31-32]. На эффективность гипотермии как нейропротектора у взрослых животных влияют время ее начала, длительность и глубина [14-16].

Нейропротекция в результате умеренного охлаждения головного мозга была смоделирована на новорожденных животных многих видов (грызунах, свиньях, овцах) в различные периоды развития организма (от плода до взрослого состояния) [33]. Было показано, что нейропротекция эффективна, если ох-

лаждение начинают в первые 5,5 часов после воздействия гипоксии/ишемии [12].

Изучение экспериментальной модели асфиксии на животных показало, что начало охлаждения до 1,5 часов от момента воздействия гипоксии снижает количество погибших нервных клеток на 70%, при старте гипотермии до 5,5 часов количество погибших нервных клеток снижается на 50%, а при начале после 6 часов оно не является статистически значимым [34].

Клинический опыт гипотермии головного мозга при гипоксически-ишемической энцефалопатии

Обнадеживающие результаты нейропротекции при умеренном охлаждении головного мозга, полученные в лабораторных условиях, легли в основу клинических исследований доношенных и почти доношенных новорожденных с ГИЭ. В многочисленных пилотных исследованиях, проведенных на небольшом количестве новорожденных (менее 25 в каждом)

была установлена возможность идентификации пациентов для вмешательства и время начала лечения (в первые 6 часов с момента рождения) [35-39]. В каждом пилотном исследовании использовали различные критерии для идентификации новорожденных с ГИЭ, все они были основаны на корреляции между нарушениями газообмена в плаценте и неврологическими отклонениями при осмотре. В пилотных исследованиях использовали как охлаждение тела, так и охлаждение тела и головы. Результаты исследования показали, что охлаждение не было связано с большим риском для новорожденного по сравнению с новорожденными, у которых поддерживали обычную температуру, но этот вывод имеет ограничения из-за небольшого количества новорожденных в каждом пилотном исследовании.

Оценка эффективности и безопасности гипотермии головного мозга была проведена в более крупном многоцентровом пилотном исследовании [40-41]. Новорожденные с ГИЭ были рандомизированы в группу гипотермии всего тела (330С в прямой кишке, n=32), которую начинали через 6 часов после рождения и проводили в течение 48 час, и в группу нормотермии (370С в прямой кишке, n=33) [40]. При включении в это исследование у 77% новорожденных диагностирована тяжелая энцефалопатия (III степень по Sarnat), 75% детей были рождены вне госпиталя, в котором проводили исследование.

Охлаждение начинали с того, что пластиковые пакеты, заполненные льдом и обернутые в махровую ткань, прикладывали к голове и телу ребенка на 2 часа, а затем перекладывали ребенка на охлаждающее одеяло (гипер/гипотермическая система CSZ Blanketrol) с сервоконтролем ректальной температуры. Через 12 месяцев было обследовано 76% детей из группы с нормотермией и

84% – из группы с гипотермией. Смерть или тяжелые двигательные нарушения отмечались достоверно реже ($p=0,019$) в группе детей, которым проводилась гипотермия (52%) по сравнению с группой детей с нормотермией (84%). Различий по частоте когнитивных нарушений не было. Побочные явления (более длительная зависимость от вазопрессоров, более высокое протромбиновое время, более низкое количество тромбоцитов и судороги) чаще наблюдались в группе детей, которым проводилась гипотермия, но они не были настолько выражены, чтобы прекратить гипотермию [41].

Результаты проведенных исследований [40-41] подтвердили доступность и безопасность применения гипотермии и предполагают благоприятный результат, но эти выводы ограничены небольшим числом наблюдений.

Затем были проведены два больших многоцентровых клинических исследования эффективности и безопасности различных способов охлаждения головного мозга новорожденных с энцефалопатией предположительно гипоксически-ишемического генеза. В исследовании сравнивали результаты избирательного охлаждения головы (Cool Cap) с системной гипотермией и традиционной терапией [42].

Для участия в исследовании новорожденные должны были соответствовать всем этапам постановки диагноза: иметь клиническую картину гипоксии/ишемии с последующим развитием умеренной (средней тяжести) или тяжелой энцефалопатии (модифицированная оценка по Sarnat), а также патологическую амплитудно-интегрированную электроэнцефалограмму (аЭЭГ). Режим охлаждения в группе гипотермии ($n=116$) приведен в табл. 4. В группе традиционной терапии ($n=118$) осуществляли сервоконтроль абдоминальной кожной температуры под источником лучистого тепла для поддержки ректальной температуры в пределах от 36,8 до 37,20С.

Первичный исход удалось оценить у 93% новорожденных из группы наблюдения. Смерть или тяжелая инвалидизация зарегистрированы в 66% случаев в группе контроля и в 55% – в группе гипотермии (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,34-1,09; $p=0,1$). После поправки на тяжесть изменений на аЭЭГ и возраст, в котором проводили рандомизацию, выявилась значительная тенденция к снижению неблагоприятного исхода в группе детей с гипотермией (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,32-1,01; $p=0,05$).

National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) провел исследование, которое включало 208 почти доношенных и доношенных новорожденных с умеренной и тяжелой энцефалопатией и сравнил результаты в группе детей, которым проводилось охлаждение всего тела ($n=102$, основная группа) и в контрольной группе ($n=106$) [43]. Режим охлаждения, использованный у детей основной группы представлен в табл.4.

Детей контрольной группы выхаживали под источником лучистого тепла

с сервоконтролем абдоминальной кожной температуры, которая соответствовала стандартному протоколу ухода за новорожденными. Первичный исход (смерть или инвалидизация) регистрировали у 44% детей основной группы и у 62% – в группе контроля (ОР 0,72; 95% ДИ 0,54-0,95; p=0,01). Вторичный исход (смерть или инвалидизация) у детей с энцефалопатией средней тяжести регистрировали в 32% случаев в основной группе и в 48% – в контрольной группе (ОР 0,69; 95% ДИ 0,44-1,07; p=0,09).

Таблица 4. Режимы охлаждения при гипотермии новорожденных [42-43]

	Cool Cap [42]	Системная гипотермия[43]
Способ охлаждения	Голова и тело	Тело
Оборудование	Охлаждающая шапочка и источник лучистого тепла	Охлаждающее одеяло
Главная цель: температура	33,0-34,0°C	33,5°C
Главная цель: место	Прямая кишка	Пищевод
Контроль температуры на месте наложения	Сервоконтроль температуры кожи живота*	Сервоконтроль температуры пищевода
Возраст начала охлаждения	Менее 6 час	5±1,1 час
Время достижения целевой температуры после начала охлаждения	2 часа	≈1,5 час**
Длительность охлаждения	72 часа	72 часа
Скорость согревания	0,5°C/час	0,5°C/час

Смерть или инвалидизацию у детей с тяжелой энцефалопатией регистрировали у 72% детей основной группы и у 85% – контрольной группы (ОР 0,85; 95% ДИ 0,64-1,13; p=0,24).

Оба исследования демонстрируют положительный эффект гипотермии. Анализ результатов исследования Cool Cap показал более значимую эффективность (ДИ 0,34-1,09). Коррекция данных относительно различий в тяжести нарушений на аЭЭГ при рандомизации в исследовании Cool Cap (ДИ 0,32-1,01) также дает большую уверенность в пользу гипотермии.

В действующих рекомендациях по реанимации новорожденных (Клинические рекомендации Американской ассоциации кардиологов по сердечно-легочной реанимации и экстренной кардиологической помощи – 2010г) указано: «В ряде рандомизированных контролируемых многоцентровых исследований было показано, что применение индуцированной терапевтической гипотермии (33,5-34,50С) у новорожденных, родившихся на сроке гестации ≥ 36 недель, со средней или тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией способствует снижению уровня летальности и уменьшению неврологической инвалидизации в возрасте 18 месяцев [42-44]. В нескольких рандомизированных исследованиях были показаны сопоставимые результаты применения различных методов терапевтической гипотермии (селективной и системной) [41-45].

Таким образом, новорожденным, родившимся на сроке гестации ≥ 36 недель, с умеренной (средней) или тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией рекомендуется выполнять терапевтическую гипотермию» [46].

Индуцированная терапевтическая гипотермия

Индуцированная терапевтическая гипотермия – контролируемое снижение центральной температуры тела (до 33,5-34,50С) у новорожденных детей, перенесших перинатальную гипоксию и асфиксию в родах (перинатальную асфиксию) с целью снижения поражения мозга. Суть методики заключается в создании гипотермического воздействия, позволяющего не допустить развитие второй фазы гипоксически-ишемического повреждения и снизить количество погибших клеток в результате вторичного энергетического дефицита/апоптоза. Принципиальным моментом является время начала гипотермии в первые 6 часов после рождения, соответствующее терапевтическому «окну».

Согласно результатам многоцентровых рандомизированных исследований метод доказал свою безопасность. Его использование рекомендуется в родовспомогательных организациях 3-го уровня, имеющих условия для всестороннего клинико-лабораторного контроля, исчерпывающего мониторинга жизненно важных функций, в том числе мониторинга функционального состояния ЦНС.

Эффекты индуцированной терапевтической гипотермии.

Экспериментальные исследования показали, что терапевтическая гипотермия может ограничить повреждение, индуцированное нарушениями, лежащими в основе патогенеза ГИЭ. Мета-анализ 10 рандомизированных клинических исследований, включавших 1320 новорожденных с гестационным возрастом ≥ 36 недель, выявил положительное влияние умеренной гипотермии (33-340С),

проводимой в течение 72 часов, на исходы (табл. 5) [47].

Таблица 5. Эффекты умеренной гипотермии (33-340С), проводимой в течение 72 часов

	Относительный риск (95% ДИ)	(95% ДИ)
Летальный исход или тяжелая инвалидность	0,81 (от 0,71 до 0,93)	9 (от 5 до 17)
Выживаемость с нормальным исходом	1,53 (от 1,22 до 1,93)	8 (от 5 до 17)
Смертность	0,78 (от 0,66 до 0,93)	14 (от 8 до 47)
Тяжелая инвалидность среди выживших	0,71 (от 0,56 до 0,91)	9 (от 5 до 30)
Церебральный паралич у выживших	0,69 (от 0,54 до 0,89)	8 (от 5 до 24)

*ДИ – доверительный интервал.

Критерии отбора новорожденных детей для проведения индуцированной терапевтической гипотермии

1. Гестационный возраст новорожденного ребенка ≥ 36 недель;
2. Эпизод острой перинатальной гипоксии/асфиксии
3. Наличие хотя бы одного критерия, свидетельствующего о перенесенной перинатальной асфиксии:
 - оценка по шкале Апгар 0-3 балла на 5-й минуте;
 - потребность в ИВЛ с положительным давлением после рождения ребенка;
 - выраженный метаболический ацидоз в крови пупочной артерии, взятой у новорожденного сразу после рождения ($\text{pH} < 7,0$ и дефицит оснований $\text{BE} \geq 12$ ммоль/л).
4. Если имеется хотя бы один из перечисленных выше критериев перинатальной асфиксии, следует определить степень кинических неврологических расстройств, указывающих на умеренную или тяжелую энцефалопатию (по шкале Sarnat & Sarnat).
5. Данные амплитуд-интегрированной энцефалографии (аЭЭГ) в течение 20 минут, указывающие либо на умеренную/резко выраженную патологию биотоков мозга, либо на приступы.
6. Постнатальный возраст ребенка менее 6 часов.

Противопоказания к проведению индуцированной терапевтической гипотермии:

- гестационный возраст менее 36 недель;
- задержка внутриутробного развития (масса тела при рождении \leq 1800 г);
- внутрочерепные кровоизлияния;
- повреждение мягких тканей головы или переломы костей свода черепа;
- серьезные пороки развития;
- тяжелое повреждение мозга на аЭЭГ;
- постнатальный возраст новорожденного младенца старше 6 часов.

Различают два вида индуцированной терапевтической гипотермии:

1. Селективное охлаждение головы (Cool Cap).
2. Системная гипотермия (всего тела), которая проводится с использованием специального аппарата, либо, при его отсутствии – пластиковых пакетов с сухим льдом или охлаждающего одеяла.

Этапы проведения индуцированной терапевтической гипотермии

Терапевтическую гипотермию следует начинать в первые 6 часов после перенесенной асфиксии в родах (в терапевтическое «окно»), помня, что чем раньше начата терапевтическая гипотермия, тем лучше результат, так как чем тяжелее асфиксия, тем короче терапевтическое «окно». Во многих странах рекомендуется начинать терапевтическую гипотермию сразу после проведения новорожденному реанимационных мероприятий.

Согласно существующему протоколу по уходу за новорожденным в родильном зале, состояние каждого новорожденного оценивается в первые 30 секунд после рождения для решения вопроса о его нуждаемости в проведении реанимационных мероприятий. Если имеются показания, ребенок немедленно отделяется от матери и ему проводятся реанимационные мероприятия согласно рекомендациям ILCOR-2010 [46]. При безуспешности реанимационных мероприятий в течение 20 минут и наличии хотя бы одного дополнительного критерия, свидетельствующего о перенесенной перинатальной асфиксии, а также результатов аЭЭГ (по возможности) и оценки степени тяжести неврологических нарушений по Sarnat & Sarnat, решается вопрос о необходимости проведения гипотермии.

Действия медицинского персонала при решении о проведении терапевтической гипотермии:

- отключить обогреватель;
- не накрывать ребенка;
- поставить ректальный температурный датчик для контроля целевой температуры каждые 15 минут;

- мониторинг температуры кожи живота;
- мониторинг жизненно важных показателей (ЧСС, ЧД);
- мониторинг диуреза;
- следить, фиксировать и вовремя информировать врача о любых изменениях в состоянии ребенка.

Метод селективной гипотермии (Cool Cap) относится к умеренной гипотермии, целью которого является поддержание ректальной температуры в диапазоне 33,0-34,00С (34,5±0,5°С) в течение 72 часов путем искусственного охлаждения головного мозга через наружные покровы головы при помощи специального аппарата или охлаждающей шапочки. Через 72 часа от начала гипотермии начинается согревание. Цель этого этапа – повышение ректальной температуры со скоростью 0,5°С в час таким образом, чтобы оно заняло 4-6 часов. Согревание не должно быть быстрым, в противном случае это может привести к дистрибутивным гемодинамическим нарушениям и/или провоцированию судорог.

Таблица 6. Режимы охлаждения при гипотермии новорожденных [42-43]

	Cool Cap [42]	Системная гипотермия[43]
Способ охлаждения	Голова и тело	Тело
Оборудование	Охлаждающая шапочка и источник лучистого тепла	Охлаждающее одеяло
Главная цель: температура	33,0-34,0°С	33,5°С
Главная цель: место	Прямая кишка	Пищевод
Контроль температуры на месте наложения	Сервоконтроль температуры кожи живота*	Сервоконтроль температуры пищевода
Возраст начала охлаждения	Менее 6 час	5±1,1 час
Время достижения целевой температуры после начала охлаждения	2 часа	≈1,5 час**
Длительность охлаждения	72 часа	72 часа
Скорость согревания	0,5°С/час	0,5°С/час

Показания к преждевременному прекращению процедуры:

- Невозможность достичь целевой ректальной температуры при снижении температуры охлаждающего колпака до предельно минимальной.
- Стойкое снижение ректальной температуры ниже 33°C при повышении температуры охлаждающего колпака до 12°C.
- Стойкая брадикардия <80 уд/мин.
- Отказ родителей от процедуры.

Системная гипотермия, при отсутствии специального аппарата, проводится путем применения пластиковых пакетов, заполненных льдом и обернутых в махровую ткань. Пакеты прикладываются к голове и телу ребенка.

Рекомендуемое количество пакетов для охлаждения

Ректальная температура (°C)	Количество пакетов	Место наложения пакетов
Более 37,0	4	Голова, шея, плечи, туловище
36,1-37,0	3	Шея, плечи, туловище
35,1-36,0	2	Плечи, туловище
34,1-35,0	1	Туловище
33,0-34,0	0	

К потенциальным системным неблагоприятным эффектам гипотермии у новорожденных детей относятся:

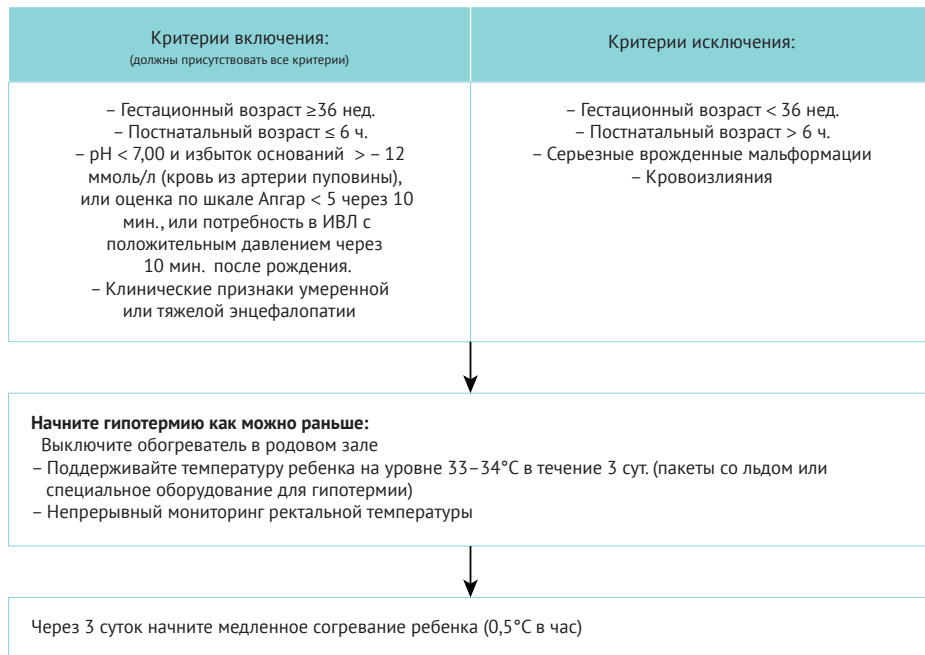
- увеличение интервала Q-T, синусовая брадикардия;
- дисфункция миокарда – снижение контрактильности и сердечного выброса;
- гипотензия;
- тромбоцитопения, коагулопатия, гипокоагуляция;
- повышение вязкости крови;
- легочная гипертензия;
- гипогликемия;
- повышенный риск инфекций.

Другие патологические состояния, сопровождающие гипотермию, как проявление основного заболевания:

- судороги;
- нарушение функции почек;
- сепсис;
- нарушение функции печени;

- коагулопатии;
- нарушение сердечной функции, требующей терапевтического воздействия;
- гипотензия;
- тромбоцитопения;
- гипогликемия, гипокалиемия.

Алгоритм терапевтической системной гипотермии [47]



Место амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) в мониторинге гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Особо важное место при определении показаний к терапевтической гипотермии и в ходе ее проведения является оценка электрофизиологического статуса головного мозга при помощи аЭЭГ.

Амплитудно-интегрированная ЭЭГ подразумевает регистрацию биоэлектрической активности головного мозга новорожденного с использованием малого количества электродов. При определении показаний к началу гипотермии необходимо проводить запись аЭЭГ в течение не менее 20 минут и диагностировать следующие варианты:

А. Норма: Нижняя граница полосы сигналов амплитудно-интегрированной ЭЭГ превышает 7,5 микровольт (мВ); верхняя выше 10 мВ.

Б. Слабо выраженная патология: Нижняя граница полосы сигналов ампли-

тудно-интегрированной ЭЭГ превышает 5 мВ; отсутствует циклическая смена фаз сна и бодрствования. При таких вариантах аЭЭГ охлаждение проводить только в случае приступов.

В. Умеренно выраженная патология: Верхняя граница полосы сигналов амплитудно-интегрированной ЭЭГ превышает 10 мВ, а нижняя граница проходит на уровне менее 5 мВ.

Г. Резко выраженная патология: Верхняя граница полосы сигналов амплитудно-интегрированной ЭЭГ проходит на уровне 10 мВ, а нижняя граница проходит на уровне менее 5 мВ.

Д. Приступы: приступы характеризуются резким увеличением вольтажа, сопровождаемым сужением полосы сигнала амплитудно-интегрированной ЭЭГ, после чего следует краткий период подавления сигнала.

Применение современных нейропротективных стратегий, используемых в интенсивной терапии новорожденных, предполагает постоянный мониторинг функционального состояния ЦНС. Метод аЭЭГ дает возможность оценить адекватность проводимой интенсивной терапии пациенту в ОРИТ. Основным критерием эффективности является нормализация фоновых характеристик БЭА. При отсутствии клинических эквивалентов приступа, в том числе на фоне проведения противосудорожной терапии, мониторинг церебральных функций позволяет убедиться в отсутствии ЭЭГ-позитивных судорог [48].

Исходя из диагностических возможностей, основными направлениями клинического применения метода мониторинга аЭЭГ являются:

- оценка функционального состояния у новорожденных детей в критическом состоянии и определение степени тяжести перинатального поражения ЦНС;
- диагностика неонатальных судорог;
- прогнозирование исходов у новорожденных с перинатальными церебральными поражениями;
- определение показаний к терапевтической гипотермии у детей, перенесших асфиксию среднетяжелой или тяжелой степени.

Терапевтическая гипотермия с использованием системы «Tecotherm Neo».

Прибор Tecotherm Neo предназначен для проведения контролируемых процедур лечения с применением нагрева и охлаждения всего тела или его частей у новорожденных и младенцев. Основной областью применения устройства является гипотермическое лечение новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Прибор Tecotherm Neo состоит из генератора тепла и холода, рабочей части (одеяла/ матрасики), заправочного набора для подачи жидкости и соединительных трубок. В рабочие части (одеяла/матрасики) поступает циркулирующий раствор на водной основе, обеспечивая предписанные дозы тепла или

холода. Охлажденная жидкость, контактируя с ребенком, забирает часть тепла, далее возвращается в аппарат, где сама охлаждается. Происходит постоянная циркуляция жидкости по контуру и тем самым поддерживается желаемая температура. Температура жидкости на выходе из прибора регулируется. Прибор контролирует проведение процедуры и поддерживает установленную температуру в течение определенного промежутка времени. Изменения могут быть произведены в любое время; все изменения, установки и измеряемые параметры записываются на карту памяти каждую минуту с целью дальнейшего анализа данных (могут быть записаны на USB в формате csv Excel).

Таким образом, система автоматически поддерживает заданную температуру тела в течение всего цикла гипотермии. Постоянный контроль целевой температуры осуществляется с помощью ректального датчика.

Режимы работы аппарата Tecotherm Neo.

1. Полный автоматический цикл охлаждения, поддержки температуры и согревания ребенка (задается конкретное время и целевая температура).
2. Полуавтоматический цикл: автоматически поддерживается ректальная температура, но этапы гипотермии устанавливаются механически.
3. Температура тела младенца регулируется механически в зависимости от ректальной температуры.

Стратегии нейропротекции, направленные на уменьшение вторичного повреждения мозга

В настоящее время очевидно, что гипотермия не позволяет полностью предотвратить поражение головного мозга у новорожденных, перенесших асфиксию. Поэтому раннее выявление группы пациентов, у которых сформируется тяжелое поражение головного мозга, несмотря на проводимую гипотермию, приобретает особое значение в связи с разработкой новых терапевтических стратегий, призванных улучшить эффект от проводимой терапии.

Ингибиторы и поглотители свободных радикалов.

Одним из терапевтических подходов, способствующих разрушению свободных радикалов кислорода, возникающих вовремя и после гипоксии/ишемии, является назначение особых ферментов, которые разрушают высокореактивные радикалы кислорода до неактивных компонентов. Супероксиддисмутаза и каталаза – это антиоксидантные ферменты, которые из-за большого размера молекул ограничены сосудистым пространством, не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В соединении с полиэтиленгликолем пролонгиру-

ется их циркуляторный период полувыведения и облегчается проникновение через ГЭБ [49]. Положительное воздействие этих соединенных компонентов осуществляется на уровне сосудов головного мозга, улучшая мозговой кровоток (МК) [49]. У

новорожденных животных нейрозащита включается, когда эти ферменты назначают за несколько часов до гипоксически-ишемического инсульта [50].

Вторая группа ингибиторов свободных радикалов – это ингибиторы ксантиноксидазы аллопуринол и оксипуринол, тормозящие специфические реакции при выработке ксантинов. При их назначении недоношенным крысам с асфиксией в постреанимационном периоде показан эффект защиты головного мозга от повреждения в результате воздействия гипоксии/ишемии [49]. В клинических исследованиях аллопуринол, назначенный новорожденным с асфиксией, снижал концентрацию свободных радикалов в крови, при сравнении с детьми контрольной группы, которым этот препарат не назначался [51-52].

Третья группа ингибиторов свободных радикалов ориентирована на ингибирование процесса их образования [49]. Так, дефероксамин, хелатообразующий препарат, введенный животным с гипоксией/ишемией в период реперфузии, предупреждал образование свободных радикалов из свободного железа, улучшал церебральный метаболизм, снижая тяжесть повреждения головного мозга [52].

Антагонисты возбуждающих аминокислот.

Учитывая важную роль избыточной стимуляции поверхностных рецепторов нейронов глутаматом, который запускает каскад событий, ведущих к гибели клеток, можно определить фармакологические средства, которые либо тормозят высвобождение глутамата, либо блокируют его постсинаптическое действие. Антагонисты рецепторов глутамата, в частности подгруппа N-метил-D-аспартат (NMDA), широко изучались на лабораторных животных. Их назначение взрослым животным даже в период до 24 часов после инсульта уменьшали повреждения мозга. Доступными антагонистами NMDA-рецепторов являются МК-801, магний, фенциклидин, декстрометрофан и кетамин [49].

Потенциальная роль магния.

Магний является антагонистом NMDA-рецепторов, блокирующих нейрональный ток Ca^{2+} через ионные каналы. Эффекты магния зависят от степени зрелости глутаматной рецепторной системы. Так, в экспериментах на развивающихся мышах эксайтоксическая гибель нейронов была ограничена магнием, который становился эффективным только после развития нескольких аспектов эксайтоксического каскада, включая систему тока кальция вслед за избыточной

стимуляцией NMDA-рецепторов, а также наличием магний-зависимых кальциевых каналов [53].

Экспериментальные исследования потенциального нейропротекторного эффекта магния у новорожденных продемонстрировали противоположные результаты. Так, сульфат магния, введенный сразу после внутримозговой инъекции NMDA, уменьшал повреждение мозга у новорожденных крыс, однако в других исследованиях нейропротекторного действия магния выявить не удалось. На модели асфиксии у детенышей домашней свиньи сульфат магния, введенный через час после реанимации, не показал снижения тяжести отсроченной энергетической недостаточности. Кроме того, на моделях почти доношенных плодов ягнят сульфат магния, введенный до и во время пережатия пуповины, не влиял на электрофизиологические реакции или гибель нейронов [49,54, 55].

Сульфат магния нередко назначают беременным женщинам как токолитик или для профилактики судорог при артериальной гипертензии, вызванной беременностью. Ретроспективное обследование недоношенных новорожденных в возрасте 3-х лет показало, что у детей, матери которых получали в антенатальном периоде сульфат магния, частота развития церебрального паралича была значительно реже [56]. Другое небольшое рандомизированное клиническое наблюдение выявило незначительное улучшение после введения магния, что было подтверждено результатами компьютерной томографии [57]. Очевидно необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить способность магния выступать в качестве нейропротектора в сочетании с терапевтической гипотермией.

Блокада кальциевых каналов.

Поскольку во время гипоксически-ишемического повреждения повышается уровень внутриклеточного кальция, его снижение – весьма перспективный метод лечения. Одним из способов предотвращения токсического воздействия кальция является ингибирование нейронального тока Ca^{2+} блокаторами кальциевых каналов (например, флунаризином, нимодипином, никардипином). Действие флунаризина изучалось на плодах и новорожденных детенышах животных. Было показано, что нейропротективный эффект наблюдался только в случаях, когда препарат вводили с профилактической целью, а не после гипоксически-ишемического инсульта [49]. Никардипин вводили 4 новорожденным детям с тяжелой асфиксией, однако положительный эффект нейтрализовался побочным в виде значительных гемодинамических нарушений [58]. В настоящее время не рекомендуется применение блокаторов кальциевых каналов новорожденным и детям раннего возраста из-за существенного неблагоприятного воздействия на сердечно-сосудистую систему.

Другие способы нейропротекции

В настоящее время продолжают исследования на недоношенных животных антагонистов фактора активации тромбоцитов как метода нейропротекции [59], а также адреносинергетических средств [60]. Моносиалоганглиозида GM1 [61] фактора роста нервов [62], инсулиноподобного фактора роста 1 [63], а также миноциклина [64], эритропоэтина и т.д. для блокирования механизмов апоптоза [65-66].

Данное методическое пособие доступно для скачивания на сайте www.ayala.kz

Список использованной литературы

1. American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics: Background. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists Distribution Center; 2003:1-11.
2. Badawi N, Kurinczuk JJ and Keogh JM, et al.: Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 317:1998; 1554-1558.
3. Badawi N, Kurinczuk JJ and Keogh JM, et al.: Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 317:1998; 1549-1553.
4. Volpe JJ, *Neurology of the Newborn*, 5th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008.
5. Lorek A, Takei Y and Cady EB, et al.: Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. 36: 1994; 699-706.
6. Laptook AR, Corbett RJ and Arencibia-Mireles O, et al.: Glucose-associated alterations in ischemic brain metabolism of neonatal piglets. *Stroke*. 23:1992; 1504-1511.
7. Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, et al.: Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res*. 49:2001; 735-741.
8. Fellman V and Raivio KO: Reperfusion injury as the mechanism of brain damage after perinatal asphyxia. *Pediatr Res*. 41:1997; 599-606.
9. Liu XH, Kwon D and Schielke GP, et al.: Mice deficient in interleukin-1 converting enzyme are resistant to neonatal hypoxic-ischemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 19:1999; 1099-1108.
10. Gluckman PD, Guan J and Williams C., et al.: Asphyxial brain injury: the role of the IIF system. *Mol Cell Endocrinol*. 140:1998; 95-99.
11. Gunn AJ, Gunn TR and de Haan HH, et al.: Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest*. 99:1997; 248-256.
12. Gunn AJ, Gunn TR and Gunning MI, et al.: Neuroprotection with prolonged head cooling started before post-ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics*. 102:1998; 1098-1106.
13. Gunn AJ, Bennet L and Gunning MI, et al.: Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after post-ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res*. 46:1999; 274-280.
14. Carroll M and Beek O: Protection against hippocampal CA1 cell loss by post-ischemic hypothermia is dependent on delay of initiation and duration. *Metab Brain Dis*. 7:1992; 45-50.
15. Colbourne F and Corbett D: Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Res*. 654:1994; 265-272.
16. Colbourne F and Corbett D: Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia: a six-month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci*. 15:1995; 7250-7260.
17. Nelson KB and Ellenberg JH: The asymptomatic newborn and risk of cerebral palsy. *Am J Dis Child*. 141:1987; 1333-1335.
18. Freeman JM and Nelson KB: Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics*. 82:1998; 240-249.
19. Committee on Fetus and Newborn, Committee on Obstetric practice. Use and Abuse of

the Apgar Score. *Pediatrics*. 1996; 98:141-2.

20. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and CP: International Consensus Statement. *BMJ*. 1999; 319(7216):1054-9.

21. Task Force American College of Obstetricians and Gynecologists and The American Academy of Pediatrics. Neonatal encephalopathy and CP. Defining the pathogenesis and pathophysiology. Washington DC: ACOG, 2003.

22. Sarnat HB, Sarnat MC Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976; 33(10):696-705.

23. Laptook AR, Corbett RJ and Sterett R, et al.: Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using ³¹P and ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. 18:1995; 919-925.

24. Thoresen M, Satas S and Puka-Sundval M, ET AL.: Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport*. 8:1997; 3359-3362.

25. Edwards AD, Yue X and Squier MV, et al.: Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun*. 217: 1995; 1193-1199.

26. Fukuda H, Tomimatsu T and Watanabe N, et al.: Post-ischemic hypothermia blocks c-fos activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia. *Brain Res*. 910:2001; 187-191.

27. Bergstedt K, Hu BR and Wieloch T: Post-ischemic changes in protein synthesis in the rat brain: effects of hypothermia. *Exp. Brain Res*. 95:1993; 91-99.

28. Globus MY, Busto R and Lin, et al.: Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intraschemic brain temperature modulation. *J Neurochem*. 65:1995; 1250-1256.

29. Gross JR, Styren SD and Miller PD, et al.: Hypothermia attenuates the normal increase in interleukin 1 beta RNA and nerve growth factor following traumatic brain injury in the rat. *J Neurotrauma*. 12; 1995; 159-167.

30. Thoresen M, Penrice J and Lorek A, et al.: Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res*. 37:1995; 667-670.

31. Wagner BP, Nedelcu J and Martin E: Delayed postischemic hypothermia improves long-term behavioral outcome after cerebral hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr Res*. 51:2002; 354-360.

32. Taylor DL, Mehmet H and Cady EB, et al.: Improved Neuroprotection with hypothermia delayed by 6 hours following cerebral hypoxia-ischemia in the 14-day-old rat. *Pediatr Res*. 51:2002; 13-19.

33. Laptook AR and Corbett RJ: The effects of temperature on hypoxic-ischemic brain injury. *Clin Perinatol*. 29:2002; 623-649.

34. Polderman KH; Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries," *The Lancet*, vol. 371, no. 9628, pp. 1955–1969, 2008.

35. Gunn AJ, Gluckman PD and Gunn TR: Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics*. 102:1998; 885-892.

36. Azzopardi D, Robertson NJ and Cowan FM, et al.: Pilot study of treatment with whole

- body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 106:2000; 684-694.
37. Thoresen M and Whitelaw A: Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 106:2000; 92-99.
38. Shankaran S, Laptook AR and Wright LL, et al.: Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics*. 110:2002; 377-385.
39. Debillon T, Daoud P and Durand P, et al.: Whole-body cooling after perinatal asphyxia: a pilot study in term neonates. *Dev Med Child Neurol*. 45:2003; 17-23.
40. Eicher DJ, Wagner CL and Katikaneni LP, et al.: Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol*. 32:2005; 11-17.
41. Eicher DJ, Wagner CL and Katikaneni LP, et al.: Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol*. 32:2005; 18-24.
42. Gluckman PD, Wyatt JS and Azzopardi D, et al.: Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomised trial. *Lancet*. 365: 2995; 663-670.
43. Shankaran S, Laptook AR and Ehrenkranz RA, et al.: Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J ed*. 353:2005; 1574-1584.
44. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, et al.: Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009; 361:1349-1358.
45. Lin ZL, Yu, Lin J, and Chen SO, et al.: Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2006; 26:180-184.
46. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, and Colby C, et al.: The American Heart Association requests that this document be cited as follows. J. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122: 5909-5919.
47. Edwards AD., Brocklehurst P, Gunn AJ et al.: Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *British Medical Journal* 2010; 340: 363.
48. Абалова ВВ, Заваденко АН, Гребенникова ОВ, Рогаткин СО, Медведев МИ, Дегтярева МГ, Володин НН. Методические рекомендации. РАСПМ «Амплитуд-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста», Москва, 2013.
49. Volpe JJ: Hypoxic-ischemic encephalopathy. In: Volpe JJ (eds), *Neurology of the Newborn*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001.
50. Shimizu K, Rajapakse N and Horiguchi T, et al.: Neuroprotection against hypoxia-ischemia in neonatal rat brain by novel superoxide dismutase mimetics. *Neurosci Lett*. 346: 2003; 41-44.
51. Van Be F, Shadid M and Moison RM, et al.: Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics and electrical brain activity. *Pediatrics*. 101:1998; 185-193.
52. Peeters-Scholte C, Braun K and Koster J, et al.: Effects of allopurinol and deferoxamine

- on reperfusion injury of the brain newborn piglets after neonatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res.* 54:2003; 516-522.
53. Marret S, Gressens P, Gadisseux JF and Evrard P: Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in the developing brain: an animal model of clinical intervention studies. *Dev Med Child Neurol.* 37:1995; 473-484.
54. Penrice J, Amess PN and Punwani S, et al.: Magnesium sulfate after transient hypoxia-ischemia fails to prevent delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res.* 41:1997; 443-447.
55. de Haan HH, Gunn AJ and Williams CE, et al.: Magnesium sulfate therapy during asphyxia in near-term fetal lambs does not compromise the fetus but does not reduce cerebral injury. *Am J Obstet Gynecol.* 176:1997; 18-21.
56. Nelson KB and Grether JK: Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics.* 95:1995; 263-269.
57. Ischiba H: Randomized controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia. *Pediatr Int.* 44:2002; 505-509.
58. Levene MI, Gibson NA and Fenton AC, et al.: The use of a calcium-channel blocker, nifedipine, for severely asphyxiated newborn infants. *Dev Med Child Neurol.* 32:1990; 567-574.
59. Liu XH, Eun BL, Silverstein FS and Barks JD: The platelet-activating factor antagonist BN 52021 attenuates hypoxic-ischemic brain injury in the immature rat. *Pediatr Res.* 40:1996; 797-803.
60. Halle JN, Kasper CE, Gidday JM and Koos BJ: Enhancing adenosine A1 receptor binding reduces hypoxic-ischemic brain injury in newborn rats. *Brain Res.* 759:1997; 309-312.
61. Tan WK, Williams CE, Mallard CE and Gluckman PD: Monosialoganglioside GMI treatment after a hypoxic-ischemic episode reduces the vulnerability of the fetal sheep brain to subsequent injuries. *Am J Obstet Gynecol.* 170:1994; 663-669.
62. Holtzman DM, Sheldon RA and Jaffe W, et al.: Nerve growth factor protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Ann Neurol.* 38: 1996; 114-122.
63. Johnston BM, Mallard EC, Williams CE and Gluckman PD: Insulin-like growth factor-1 is a potent neuronal rescue agent after hypoxic-ischemic injury in fetal lambs. *J Clin Invest.* 97: 1996; 300-308.
64. Arvin KL, Han BH and Du Y, et al.: Minocycline markedly protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Ann Neurol.* 52:2002; 54-61.
65. Aydin A, Genc K and Akhisaroglu M, et al.: Erythropoietin exerts neuroprotective effect in neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Dev.* 25:2003; 494-498.
66. Kumral A, Ozer E and Yilmaz O, et al.: Neuroprotective effect of erythropoietin on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Biol Neonate.* 83: 2003; 224-228.