

УДК 616-08-035

## ПРЕИМУЩЕСТВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ В НОРМАЛИЗАЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Лебедева С.К.<sup>1</sup>, Шалькевич Л.В.<sup>1</sup>, Кудлач А.И.<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения  
УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) распространенная неонатальная патология, имеет важную социально-экономическую значимость. Сохраняющиеся последствия ГИЭ в виде летальности и тяжелых неврологических нарушений требуют новых методик нейропротекции. Терапевтическая гипотермия – перспективная методика церебропротекции, направленная на снижение летальности и инвалидизации после ГИЭ. В статье освещен опыт использования терапевтической гипотермии у новорожденных, перенесших асфиксию, с учетом показателей артериального кровотока по данным цереброваскулярной доплерометрии.

**Ключевые слова:** гипоксически-ишемическая энцефалопатия; терапевтическая гипотермия; цереброваскулярная доплерометрия.

**Введение.** Рождение представляет собой резкое изменение жизни: от плода, который полагается на плаценту для дыхательного обмена и питания, к младенцу, который должен дышать сам. Осложнения, нарушающие кислородный обмен, могут возникнуть во время рождения или на любом сроке беременности.

Неонатальная энцефалопатия (НЭ) – клиническое состояние у новорожденных со сроком гестации более 35 недель, характеризующееся неврологической дисфункцией с нарушением степени или качества сознания, включая реакции угнетения ЦНС, нарушением дыхания, судорогами, снижением мышечного тонуса и рефлексов [1; 2]. Распространенность неонатальной энцефалопатии зависит от диагностических критериев определения патологического синдрома. Опубликованные оценки варьируются от 2 до 9 на 1000 доношенных родов [3; 4; 5]. Неонатальная энцефалопатия проявляется клинически в первые дни жизни, неоднородна по этиологии (может быть обусловлена любыми причинами, нарушающими структурное и/или функциональное состояние ЦНС).

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) встречается в развитых странах мира примерно в 1,5/1000 случаев живорождения [6]. В мире ГИЭ при рождении и в первые 28 дней жизни вносит значимый вклад в последующую неврологическую инвалидность.

Ключевым звеном между воздействием нарушения кислородообеспечения головного мозга и нарушениями нейроразвития является срок дебюта ГИЭ и степень ее тяжести. Но-

ворожденные с легкой ГИЭ демонстрируют нормальное психомоторное развитие в первые годы жизни, хотя могут быть подвержены риску академических проблем в последующем [7]. Почти все младенцы с ГИЭ тяжелой степени умирают или становятся инвалидами, только у половины младенцев с умеренной ГИЭ развивается инвалидность к возрасту от 18 до 24 месяцев [8].

Прошло десятилетие с тех пор, как терапевтическая гипотермия (ТГ) стала стандартным методом лечения новорожденных ( $\geq 36$  недель беременности) с умеренной и тяжелой неонатальной энцефалопатией предположительно гипоксически-ишемического генеза [9; 10]. Нейропротекторное действие ТГ после ГИЭ впервые продемонстрировано на животных моделях [11]. Крупные рандомизированные исследования подтвердили, что ТГ снижает риск смерти или тяжелой инвалидности при умеренной и тяжелой НЭ примерно на 15 % [12].

Несмотря на прогресс, врачи, занимающиеся лечением новорожденных с НЭ, часто сталкиваются с ситуациями, на которые не отвечают текущие клинические рекомендации, что ограничивает возможности применения ТГ. Ключевой клинической проблемой является первоначальная трудность определения степени тяжести энцефалопатии в пределах короткого терапевтического окна для начала лечения гипотермией. В отделении интенсивной терапии для оценки функции мозга все чаще используются биомаркеры непрерывного мониторинга мозга: ЭЭГ, амплитудно-интег-

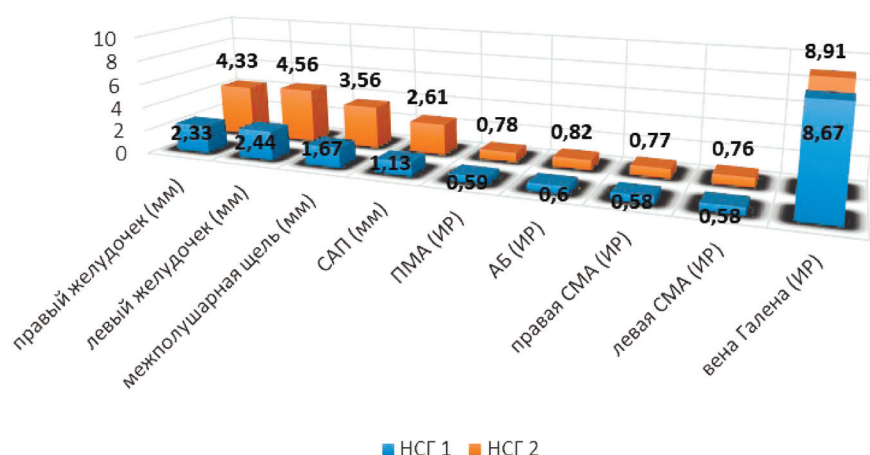


Рис. 1. Изменение показателей церебрального кровотока в группе применения терапевтической гипотермии

рированная ЭЭГ и нейровизуализация (нейросонография (НСГ)). В эпоху разработки и внедрения новых методов лечения НЭ нейромониторинг будет играть важную роль в индивидуализированной и эффективной нейропротекторной и нейровосстановительной терапии, направленной на коррекцию у новорожденных с повышенным риском, избавляя новорожденных с пониженным риском от неблагоприятных последствий терапии.

Другая ключевая роль вышеназванных биомаркеров в течение 72 часов после гипотермии заключается в возможности предложить значимую прогностическую информацию для облегчения принятия решений относительно начала и поддержания лечения и последующего прогноза состояния пациентов с НЭ.

**Цель работы.** Сопоставить динамику изменений показателей кровотока у новорожденных детей с ГИЭ тяжелой и средней степени при применении терапевтической гипотермии, и без нее.

**Материалы и методы.** Когортное проспективное исследование изучало динамику доплерометрических показателей цереброваскулярного кровотока в передней мозговой артерии (ПМА), базиллярной артерии (АБ), в правой и левой средних мозговых артериях (СМАпр и СМАлев) и в вене Галена. Стартовая точка контроля на 1–3 сутки после рождения, конечная точка – 20–22 сутки жизни у 22 пациентов, из которых 41 % ( $n = 9$ ) проводилась терапевтическая гипотермия, 59 % ( $n = 13$ ) не проводилась. Проведено сопоставление данных при помощи параметрических методов статистического анализа (критерия Стьюдента).

**Результаты и их обсуждение.** В группе применения метода терапевтической гипотермии у новорожденных детей с ГИЭ тяжелой и средней степени выявлено значимое изменение индекса резистентности в ПМА (среднее значение признака в стартовой точке  $0,597 \pm 0,035$  ( $m = \pm 0,012$ ), в конечной точке  $0,782 \pm 0,035$  ( $m = \pm 0,012$ ), изменения признака статистически значимы ( $p < 0,001$ )), в АБ (среднее значение признака в стартовой точке  $0,601 \pm 0,047$  ( $m = \pm 0,016$ ), в конечной точке  $0,818 \pm 0,023$  ( $m = \pm 0,008$ ), изменения признака статистически значимы ( $p < 0,001$ )), в СМАпр (среднее значение признака в стартовой точке  $0,577 \pm 0,031$  ( $m = \pm 0,010$ ), в конечной точке  $0,768 \pm 0,025$  ( $m = \pm 0,008$ ), изменения признака статистически значимы ( $p < 0,001$ )), в СМАлев (среднее значение признака в стартовой точке  $0,579 \pm 0,022$  ( $m = \pm 0,007$ ), в конечной точке  $0,760 \pm 0,025$  ( $m = \pm 0,008$ ), изменения признака статистически значимы ( $p < 0,001$ )) и не установлено значимого влияния на скорость в.Галена (среднее значение признака в стартовой точке  $8,667 \pm 3,808$  ( $m = \pm 1,269$ ), в конечной точке  $8,911 \pm 2,173$  ( $m = \pm 0,724$ ), изменения признака статистически незначимы ( $p = 0,836$ )) (рис. 1).

В группе новорожденных, к которым не применялась терапевтическая гипотермия, выявлено менее выраженное повышение значения индекса резистентности в ПМА (среднее значение признака в стартовой точке  $0,662 \pm 0,027$  ( $m = \pm 0,008$ ), в конечной точке  $0,666 \pm 0,028$  ( $m = \pm 0,008$ ), изменения признака статистически незначимы ( $p = 0,213$ )), в АБ (среднее значение признака в стартовой точке  $0,661 \pm 0,047$  ( $m = \pm 0,013$ ), в конечной точке

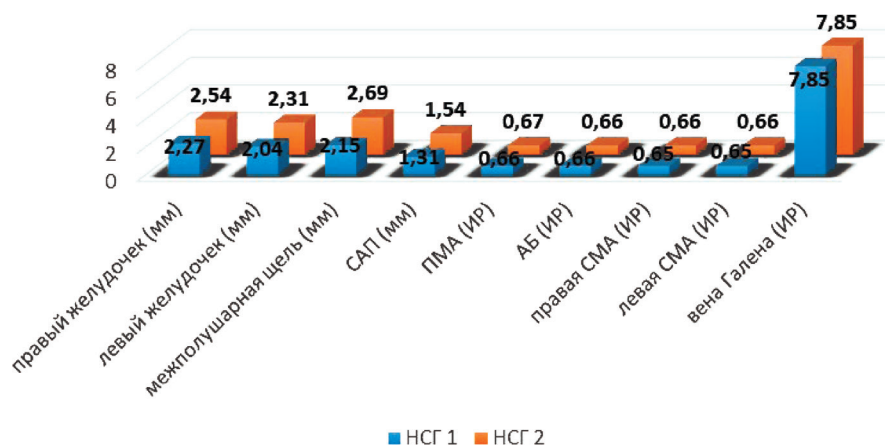


Рис. 2. Изменение показателей церебрального кровотока в группе контроля (без применения терапевтической гипотермии)

$0,662 \pm 0,049$  ( $m = \pm 0,013$ ), изменения признака статистически незначимы ( $p = 0,613$ )), в СМАпр (среднее значение признака в стартовой точке  $0,649 \pm 0,044$  ( $m = \pm 0,012$ ), в конечной точке  $0,658 \pm 0,039$  ( $m = \pm 0,011$ ), изменения признака статистически значимы ( $p = 0,027$ )), в СМАлев (среднее значение признака в стартовой точке  $0,649 \pm 0,043$  ( $m = \pm 0,012$ ), в конечной точке  $0,659 \pm 0,034$  ( $m = \pm 0,008$ ), изменения признака статистически значимы ( $p = 0,025$ )). Изменения скорости кровотока в в. Галена у данной группы детей не выявлено (среднее значение признака в стартовой точке  $7,846 \pm 2,996$  ( $m = \pm 0,831$ ), в конечной точке  $7,846 \pm 2,996$  ( $m = \pm 0,831$ ), изменения признака статистически значимы ( $p < 0,001$ )) (рис. 2).

**Заключение.** Основой терапевтического нейропротективного эффекта терапевтической гипотермии является снижение метаболических потребностей головного мозга. Принято считать, что снижение температуры нейрона на  $1^\circ\text{C}$  уменьшает его метаболические потребности на 5–10 %, а при достижении температуры  $33^\circ\text{C}$  уровень метаболизма снижается на 25–40 % [13; 14]. При локальной или тотальной церебральной ишемии нарушается равновесие между перфузией головного мозга и метаболизмом. В экспериментах на животных показано, что при терапевтической гипотермии снижается перфузия головного мозга, но гораздо в большей степени замедляется его метаболизм, в связи с чем происходит восстановление этого равновесия.

Терапевтическая гипотермия также оказывает благоприятное влияние на внутричереп-

ное давление (ВЧД). При всех церебральных катастрофах возникает локальный или тотальный отек головного мозга. В экспериментальных моделях ишемии показано, что терапевтическая гипотермия эффективно снижает ВЧД. В исследованиях описывается снижение ВЧД в среднем на 30 % у пациентов с ишемическим инсультом с исходно высоким уровнем ВЧД ( $>50$  мм рт. ст.) при проведении гипотермии, отмечается улучшение кровотока в заинтересованном полушарии у пациентов с давностью инсульта до 48 ч, проявляющееся в увеличении пиковой систолической скорости кровотока на 69 % и средней скорости кровотока на 59 % [15].

Наши исследования подтверждают описанные данные. У всех новорожденных при первом нейросонографическом исследовании выявлены гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга в виде повышения эхогенности перивентрикулярных областей. Однако при последующих исследованиях, к 20–22-м суткам жизни, наблюдались статистически значимые изменения нейросонографической картины в виде более быстрой нормализации кровотока у новорожденных на фоне применения терапевтической гипотермии. В группе контроля для нормализации кровотока требовался более длительный промежуток времени.

Примечательно, что при НСГ не обнаружено атипичных изменений и увеличения частоты внутричерепных кровоизлияний, либо тромботических осложнений при проведении гипотермии.

Однако данные требуют дальнейшего анализа, в связи с отсутствием стандартизации доплерометрических показателей в неонатальном периоде у детей с неврологической дисфункцией. Эффективность гипотер-

мии в комплексной терапии у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию/гипоксию при рождении, следует определять не только по ближайшим, но и по отдаленным исходам развития детей.

### Список цитированных источников\

1. Temporal trends in cerebral palsy by impairment severity and birth gestation / Reid, S.M. [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* – 2016. – 58: 25-35.
2. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol.* – 2014
3. Declining diagnosis of birth asphyxia in California: 1991-2000. / Wu YW [et al.] // *Pediatrics.* – 2004
4. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy / Graham EM [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008
5. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population / E Thornberg [et al.] // *Acta Paediatr.* – 1995.
6. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. / JJ Kurinczuk [et al.] // *Early Hum Dev.* – 2010.
7. Long-term Impact of Poor Birth Condition on Social and Economic Outcomes in Early Adulthood. / DE Odd [et al.] // *Pediatrics.* – 2011. – 127 (6). – e1498–e1504.
8. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial / Peter D Gluckman [et al.] // *The Lancet.* – Volume 365, Issue 9460, 2005. – P. 663–670
9. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations / J.M Perlman [et al.] // *Circulation.* – 2010. – 122. – S. 516–38.
10. Hypothermic neuronal rescue from infection-sensitized hypoxic-ischaemic brain injury is pathogen dependent / M Falck [et al.] // *Dev Neurosci.* – 2017. – 39. – 238–47.
11. Therapeutic hypothermia translates from ancient history in to practice / A.J Gunn [et al.] // *Pediatr Res.* – 2017. – 81. – 202–9.
12. Wholebody hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial / SE Jacobs [et al.] // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2011. – 165. – C. 692–700.
13. Polderman, K.H Механизмы действия, физиологические эффекты и осложнения гипотермии / K.H Polderman // *Crit. Care Med.* – 2009 – 37(7 Suppl.). – S.186–202.
14. Гипотермия в животных моделях острого ишемического инсульта: систематический обзор и метаанализ / HB Van der Worp [et al.] // *Мозг.* – 2007. – 130(Pt 12). – С. 3063–3074.
15. Опыт применения терапевтической гипотермии при ишемическом инсульте / И.Е. Каленова [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2012. – 2. – С. 41–45.

### BENEFITS OF THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN NORMALIZING CEREBRAL BLOOD FLOW IN NEWBORNS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Lebedzeva S.K., Shalkevich L.V., Kudlach A.I.

*Institute of Advanced Training of the Educational Institution "Belarusian State Medical University"*

**Abstract.** Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a common neonatal pathology of important socioeconomic significance. The persistent consequences of HIE in the form of lethality and severe neurologic impairment, require the application of new techniques of neuroprotection. Therapeutic hypothermia is a promising technique of cerebroprotection aimed at reducing mortality and disability after GIE. The article highlights the experience of using therapeutic hypothermia in newborns who underwent asphyxia, taking into account the parameters of arterial blood flow according to cerebrovascular dopplerometry.

**Key words:** hypoxic-ischemic encephalopathy; therapeutic hypothermia; cerebrovascular dopplerometry.