



**ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЧЕБНОЙ ГИПОТЕРМИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ТЯЖЕЛОЙ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ АСФИКСИИ**

Зарубин Александр Анатольевич

*аспирант, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии,
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Иркутский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
664003, Россия, г. Иркутск, улица Красного Восстания, дом 1,
врач, Областное государственное автономное учреждение здравоохранения
«Иркутский городской перинатальный центр»,
664025, Россия, г. Иркутск, улица Сурикова, дом 16
E-mail: aleksandr-zarubin@mail.ru*

Голуб Игорь Ефимович

*профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии, Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
664003, Россия, г. Иркутск, улица Красного Восстания, дом 1
E-mail: krisko-irk@mail.ru*

Богданова Арина Дмитриевна

*врач, Областное государственное автономное учреждение здравоохранения
«Иркутский городской перинатальный центр»,
664025, Россия, г. Иркутск, улица Сурикова, дом 16*

Мельников Валентин Анатольевич

*врач, Областное государственное автономное учреждение здравоохранения
«Иркутский городской перинатальный центр»,
664025, Россия, г. Иркутск, улица Сурикова, дом 16*

Ионушене Светлана Владимировна

*врач, Областное государственное автономное учреждение здравоохранения
«Иркутский городской перинатальный центр»,
664025, Россия, г. Иркутск, улица Сурикова, дом 16*

Федорова Ольга Сергеевна

*врач, Областное государственное автономное учреждение здравоохранения
«Иркутский городской перинатальный центр»
664025, Россия, г. Иркутск, улица Сурикова, 16*

**USE OF MEDICAL HYPOTHERMIA WHILE TREATMENT
OF SHARP INTRANATAL ASPHYXIA**

Aleksandr Zarubin

*Postgraduate student, assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive
Care, Irkutsk State Medical University, Russian Ministry of Health,
664003, Russia, Irkutsk, street Red Rebellion, 1,
Doctor, Irkutsk City Perinatal Center,
664025, Russia, Irkutsk, street Surikov, 16*

Igor Golub

*Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of anesthesiology
and Intensive Care, Irkutsk State Medical University,
Russian Ministry of Health,
664003, Russia, Irkutsk, street Red Rebellion, 1*

Arina Bogdanova

*Doctor, Irkutsk City Perinatal Center,
664025, Russia, Irkutsk, street Surikov, 16*

Valentin Melnikov

*Doctor, Irkutsk City Perinatal Center,
664025, Russia, Irkutsk, street Surikov, 16*

Svetlana Ionushene

*Doctor, Irkutsk City Perinatal Center,
664025, Russia, Irkutsk, street Surikov, 16*

Olga Fedorova

*Doctor, Irkutsk City Perinatal Center,
664025, Russia, Irkutsk, street Surikov, 16*

АННОТАЦИЯ

В работе представлены результаты ретроспективного открытого контролируемого клинического исследования, с разрешением этического комитета, выполненного у 23 новорожденных, родившихся в тяжелой асфиксии и находившихся на лечении в ОРИТН. У всех новорожденных в связи

с наличием показаний была проведена общая контролируемая гипотермия, согласно утвержденному протоколу, при помощи аппарата “Allon 2001”. Тяжелая гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных развивается достоверно чаще ($p=0,005$) у первородящих. Летальных исходов в исследуемой группе не было. У 4 (17,39 %) детей в исходе заболевания развилось тяжелое поражение центральной нервной системы. Судороги в течение 1 суток жизни наблюдались у 16 (69,56 %) новорожденных. Выявлена связь наиболее низких значений BE и pH крови при рождении с изменением системы гемостаза в сторону гипокоагуляции. Статистически выявлена взаимосвязь наиболее тяжелых форм асфиксии с осложнениями второго периода родов, а также ЭЭГ-признаков выраженной депрессии функции головного мозга. Достоверным предиктором тяжести клинических исходов гипоксически-ишемической энцефалопатии к концу 1 месяца жизни является наличие судорог в течение первого часа жизни ($p=0,03$), а также угнетение основной активности и уплощение ЭЭГ в 1—2 сутки жизни ($p=0,04$).

ABSTRACT

The article presents results of a retrospective open-controlled clinical research with a resolution of the Ethics Committee performed in 23 neonates born in asphyxia and treated at the NICU. All newborns due to the presence of indications, overall controlled hypothermia was conducted according to the approved protocol, using the apparatus “Allon 2001”. Severe hypoxic-ischemic encephalopathy newborn develops more frequently ($p=0,005$) in nulliparous. There were no deaths in the studying group. Serious central nervous system damage developed in 4 (17,39 %) children in the outcome of the disease. Convulsions within 1 day of life were observed in 16 (69,56 %) newborns. The connection of the lowest values of the BE and blood pH at birth with a change in the hemostatic system in the direction of anticoagulation is identified. The correlation of the most severe complications of asphyxia of second birth stage is determined statistically, as well as EEG signs of severe depression of brain function. Predictor of the severity of clinical outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy to the end of 1 month of life is

the presence of seizures during the first hours of life ($p = 0,03$), as well as primary inhibition activity and EEG flattening per 1—2 days of life ($p = 0,04$).

Ключевые слова: тяжелая асфиксия в родах, энцефалопатия, гипотермия, новорожденные, нейропротекция.

Keywords: sharp asphyxia in childbearing; encephalopathy; hypothermia; newborns; neuroprotection.

По данным ВОЗ, частота встречаемости тяжелой асфиксии новорожденного в родах составляет от 2 до 9 случаев на 1000 новорожденных в год. Тяжелая асфиксия при рождении — это крайне тяжелое состояние новорожденного, приводящее в 10—15 % случаев к смерти и в 25—30 % к инвалидности детей, связанной в первую очередь с тяжелым поражением нервной системы на фоне аноксии [2; 5; 10].

Первая клиническая работа была проведена в США (A.J. Miller) и в Швеции (B. Westin) 1959 году [12].

Доказательства, полученные двумя систематическими исследованиями Cochrane в 2007 и в 2013 годах, свидетельствуют о полезности терапевтической гипотермии для доношенных и позднего срока недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ). Охлаждение снижает риск смерти без увеличения риска инвалидности у выживших детей. Преимущества охлаждения в отношении выживаемости и неврологических исходов перевешивают ближайшие возможные побочные эффекты [7; 8].

На основании полученных доказательств с 2010 года терапевтическая гипотермия рекомендована к применению у доношенных и позднего срока недоношенных новорожденных со средней и тяжелой ГИЭ, диагностированной в первые 6 часов после рождения [10].

Цель данной работы — оценка эффективности применения общей контролируемой гипотермии у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию в родах.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 23 новорожденных, родившихся с тяжелой асфиксией и находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН). Во всех указанных клинических случаях в связи с наличием показаний была проведена процедура общей контролируемой гипотермии согласно утвержденному протоколу, при помощи аппарата “Allon 2001” [1; 3]. Температура тела новорожденных постепенно снижалась до $33,5 \pm 0,5$ °C и поддерживалась на таком уровне в течение 72 часов с последующим согреванием до нормального уровня в течение 6 часов со скоростью 0.5 °C/час. Согласно протоколу, проводилось мониторинг ректальной и кожной температуры, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), пульсоксиметрия (SpO_2), мониторинг газового состава крови, биохимических показателей, показателей гемограммы, показателей гемостаза, электроэнцефалография (ЭЭГ), нейросонография, а также оценен ближайший катамнез этих детей [4; 6].

Оценка результатов производилась с использованием логистической регрессии (одно- и многофакторной), а также с расчетом частоты и частотности проявления различных признаков. С использованием программ Microsoft office Excel 2013, statistica 8.0

Результаты и обсуждения. Летальных исходов у новорожденных не наблюдалось. У 4 (17,39 %) детей в исходе заболевания развилось тяжелое поражение ЦНС. Все дети с тяжелым поражением ЦНС имели сочетанную родовую травму в виде кефаловых гематом, переломов плечиков.

Тяжелая гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных развивается достоверно чаще ($p=0,04$) у первородящих.

При использовании логистической регрессии выявлено, что новорожденные с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте <3 баллов, на 5 минуте <4 баллов связаны с осложнениями второго периода родов, с выраженным угнетением основной активности и уплощения ЭЭГ-кривой в течение 1 недели и более ($p<0.07$). Выявлена связь наиболее низких значений

BE и pH крови при рождении с уровнем фибриногена <2 г/л и МНО $>1,2$ ($p<0,05$), что свидетельствует о тенденции к гипокоагуляции.

По данным S.E. Jacobs(2008), даже при условии применения гипотермии совокупный исход «смерть или тяжелое поражение ЦНС» составляет 45—50 %. В нашем исследовании ни один из новорожденных не умер, а данный показатель составил 17.39 %. Судороги в первые сутки жизни как маркер начальной тяжести поражения ЦНС проявились у 69,56 % детей, в сравнении с данными литературы в 52 % (D.K. Shan et al., 2014) и 48 % (C.G. Hannah et al., 2014). Менее половины из этих детей нуждались в противосудорожной терапии после окончания гипотермии.

Достоверным предиктором тяжести клинических исходов гипоксически-ишемической энцефалопатии к концу 1 месяца жизни является наличие судорог в течение первого часа жизни ($p=0,03$) и угнетение основной активности и уплощение на ЭЭГ в 1—2 сутки ($p=0,04$).

Среди интеркуррентных состояний наблюдалось: внутриутробное инфицирование у 4 (17,39 %), аспирация околоплодных вод — 10 (43,47 %), аспирация мекония — 4 (17,39 %) детей.

Наиболее обширный к настоящему времени регистр пациентов, перенесших гипотермию, UK TOBY Register насчитывает почти 3 000 пациентов. Наши результаты о частоте и видах интеркуррентной патологии в группе исследования аналогичны с данными UK TOBY Register, который отмечает наиболее частое сочетание тяжелой интранатальной асфиксии с аспирационными синдромами и проявлениями внутриутробной инфекции.

Статистически выявленная взаимосвязь наиболее тяжелых форм асфиксии с осложнениями второго периода родов, а также длительных ЭЭГ-признаков выраженной депрессии функции головного мозга вполне ожидаема. В этой связи необходимо отметить, что все четыре пациента исследуемой группы с тяжелым поражением ЦНС получили сочетанную травму во время родов.

UK TOBY Register также указывает на то, что у 31 % детей с тяжелой асфиксией и гипотермией отмечаются коагулопатии, требующие лечения.

В исследуемой группе 10 из 23 новорожденных (43,47 %) имели как сочетание лабораторных признаков гипокоагуляции, так и клинические признаки кровотечений. Однако на фоне профилактических и лечебных мероприятий, направленных на контроль гемостаза, кровотечения были купированы и показаний для прерывания процедуры гипотермии не возникло.

Таким образом, использование лечебной гипотермии при лечении интранатальной асфиксии позволило снизить летальность и инвалидизацию детей. Тяжелая гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных развивается достоверно чаще ($p=0,04$) у первородящих. Достоверным предиктором тяжести клинических исходов гипоксически-ишемической энцефалопатии к концу первого месяца жизни является наличие судорог в течение первого часа жизни ($p=0,03$) и угнетение основной активности и уплощение на ЭЭГ в 1—2 сутки ($p=0,04$). Нами отмечено, что у новорожденных с выраженным метаболическим ацидозом наблюдалась гипокоагуляция и угнетение основной активности на ЭЭГ в течение 1 недели.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Авторы осуществляли разработку концепции и дизайна исследования и написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Список литературы:

1. Антонов А.Г. Методика проведения лечебной гипотермии детям, родившимся в состоянии асфиксии // Анестезиология и реаниматология. — 2014 — № 6. — С. 76—78.

2. Иванов Д.О., Любименко В.А., Шабалов Н.П. Катамнез детей, перенесших неонатальную реанимацию // Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия: Материалы второго российского конгресса. — М., 2003. — С. 158—159.
3. Ионов О.В. Протокол проведения лечебной гипотермии детям, родившимся в асфиксии // Неонатология. — 2014. — № 2. — С. 43—45.
4. Савельев Г.М., Шалина Р.И. Асфиксия доношенных новорожденных, комплексная терапия с использованием краниocereбральной гипотермии // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 4. — С. 19—24
5. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Характеристика ante- и интранатального периодов у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией // Перинатологические грани репродуктологии и детской гинекологии / ред. проф. Ю.А. Гуркин. — СПб., 1997. — С. 10—13.
6. Battin M.R., Thoresen M., Robinson E. et al. Cool Cap Trial Group. Does head cooling with mild systemic hypothermia affect requirement for blood pressure support? // Pediatrics. — 2009. — № 123 (3). — P. 1031—1036.
7. Jacobs S.E. Cochrane Review: Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy // Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal. — 2008. — Vol. 3, № 4. — P. 1049—1115.
8. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy // Cochrane Database Syst Rev. — 2013. — № 1. — P. 1—112.
9. Miller S.P., Hall N. The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia // Pediatric Neurology. — 2009. — Vol. 41, № 6. — PP. 399—405.
10. Perlman J.M., Kattwinkel J.M. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency. Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations // Resuscitation. — 2010. — Vol. 81S. — P. 260—287.
11. TOBY Protocol and handbook / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.npeu.ox.ac.uk/tobyregister/docs> (дата обращения: 25.10.2015).

12. Westin B.J. Neonatal asphyxia pallida treated with hypothermia alone or with hypothermia and transfusion of oxygenated blood // *Surgery*. — 1959. — Vol. 45. — № 5. — P. 868—879

References:

1. Antonov A.G. The methodology of therapeutic hypothermia to children born in a state of asphyxia. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. [Anesthesiology and intensive care], 2014, no. 6, pp. 76—78 (In Russian).
2. Ivanov D.O., Liubimenko V.A., Shabalov N.P. Catamnesis of children who had neonatal intensive care unit. *Pediatricheskaya anesteziologiya i intensivnaya terapiya: Materialy vtorogo rossiiskogo kongressa*. [Pediatric Anesthesiology and Intensive Care: Proceedings of the Second Congress of Russia], Moscow, 2003, pp. 158—159 (In Russian).
3. Ionov O.V. The protocol of therapeutic hypothermia in children born in asphyxia. *Neonatologiya*. [Neonatology], 2014, no. 2, pp. 43—45 (In Russian).
4. Savel'ev G.M., Shalina R.I. Asphyxia preterm infants, complex therapy with the use of hypothermia craniocerebral hypothermia. *Akusherstvo i ginekologiya*. [Obstetrics and gynecology], 2015, no. 4. (In Russian).
5. Shabalov N.P., Ivanov D.O. Characteristics of ante- and intrapartum periods in neonates with severe perinatal pathology. *Perinatologicheskie grani reproduktologii i detskoj ginekologii*. [Perinatal verge of reproduction and child gynecology], St. Petersburg, 1997, pp. 10—13 (In Russian).
6. Battin M.R., Thoresen M., Robinson E. Cool Cap Trial Group. Does head cooling with mild systemic hypothermia affect requirement for blood pressure support? *Pediatrics*, 2009, no. 123 (3), pp. 1031—1036.
7. Jacobs S.E. Cochrane Review: Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 2008, Vol. 3, no. 4. P. 1049—1115.
8. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. № 1. P. 1—112.

9. Miller S.P., Hall N. The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia. *Pediatric Neurology*, 2009, Vol. 41, no. 6, pp. 399—405.
10. Perlman J.M., Kattwinkel J.M. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency. *Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation*, 2010, Vol. 81S, pp. 260—287.
11. TOBY Protocol and handbook. Available at: <https://www.npeu.ox.ac.uk/tobyregister/docs> (accessed: 25 October 2015).
12. Westin B.J. Neonatal asphyxia pallida treated with hypothermia alone or with hypothermia and transfusion of oxygenated blood. *Surgery*, 1959, Vol. 45, no. 5, pp. 868.
13. Jacobs S.E., Hunt R., Tarnow-Mordi W. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Vol. 4, article ID CD003311.