

УДК: 616-053.36:616.831:612.15]-071-073.432.19
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.4.34.2019.6ФАКТОРИ РИЗИКУ НИЗЬКОЇ
ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ
ГІПОТЕРМІЇ У ДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ З АСФІКСІЄЮ

Т. К. Мавропуло, К. Ю. Соколова

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»
(м. Дніпро, Україна)

Резюме. *Терапевтична гіпотермія на теперішній час є стандартом медичної допомоги новонародженим дітям з помірною та важкою асфіксією при народженні. Але вона не в змозі остаточно запобігти несприятливим наслідкам важкої асфіксії. Можливість прогнозування ефективності терапевтичної гіпотермії, а саме раннього визначення пацієнтів з найбільшим ризиком тяжких неврологічних порушень і смерті, є практично важливою.*

Метою роботи було дослідження факторів ризику низької ефективності терапевтичної гіпотермії, розпочатої в перші три години життя, у доношених новонароджених з асфіксією при народженні.

Матеріали і методи. Були ретроспективно проаналізовані дані 83 доношених новонароджених дітей, які мали важку асфіксію при народженні і яким терапевтична гіпотермія була розпочата протягом перших трьох годин життя. 56 дітей мали стрийтливий перебіг постішемичного ураження ЦНС. 27 дітей мали несприятливий перебіг патології (померли протягом першого місяця життя або мали ознаки незворотніх деструктивних уражень ЦНС). Вивчалися фактори ризику вагітності, пологів, особливості оцінки клінічного стану дітей протягом першої доби життя.

Результати. Група новонароджених дітей з несприятливим перебігом постішемичного ураження ЦНС (в порівнянні з групою зі сприятливим перебігом) характеризувалась частішою потребою проведення непрямомасажу серця під час первинної реанімації (13 (48,1%) дітей проти 8 (14,3%), $p=0,001$), нижчими оцінками шкали Апгар на 10-й хвилині життя ($3,50\pm 0,67$ проти $5,68\pm 0,25$, $p=0,005$), нижчими показниками рН на момент госпіталізації ($7,26\pm 0,03$ проти $7,33\pm 0,01$, $p=0,037$), частішою реєстрацією ознак поліорганної недостатності (13 (48,1%) проти 7 (12,5%), $p=0,007$) та важкої гіпоксично-ішемичної енцефалопатії (12 (44,4%) дітей проти 6 (10,7%), $p=0,001$), нижчими значеннями індексу резистентності передньої мозкової артерії ($0,64\pm 0,04$ проти $0,71\pm 0,02$, $p=0,041$) в першу добу життя. Також відмічались слабкі достовірні взаємозв'язки між фактом несприятливого перебігу патології та преекклampsією під час вагітності ($R=0,315$) і ознаками дистресу плода ($R=0,267$).

Висновки. Прогнозування наслідків лікування новонароджених з гіпоксично-ішемичною енцефалопатією за допомогою терапевтичної гіпотермії може бути здійснене на підставі аналізу анамнестичних даних та оцінки динаміки клінічних ознак протягом першої доби життя.

Ключові слова: асфіксія; гіпоксично-ішемична енцефалопатія; гіпотермія; фактори ризику; новонароджені.

Вступ

Щорічно близько 4 млн. дітей народжуються з асфіксією, це призводить до 1 млн. смертей (24% всіх смертей новонароджених, біля 800 тис. смертей дітей у віці до 5 років щорічно) і 42 млн. років життя з інвалідністю внаслідок ушкодження клітин головного мозку і розвитку гіпоксично-ішемичної енцефалопатії (ГІЕ) [1, 2, 3].

Терапевтична гіпотермія (ТГ) (72 години охолодження до $33,5\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ з наступним повільним зігріванням ($0,5^{\circ}\text{C}$ за годину до нормотермії) є стандартом лікування новонароджених з помірною та тяжкою асфіксією. ТГ сприяла статистично значущому (мета-аналіз даних 11 рандомізованих контрольованих досліджень, 1505 дітей) зниженню летальності і інвалідності, що спричинені порушеннями розвитку нервової системи до 18-місячного віку (46% (312/678) в групі асфіксії проти 61% (409/666) - у контрольній групі; відносний ризик 0,75, 95% довірчий інтервал від 0,68 до 0,83; різниця ризиків $-0,15$, 95% довірчий інтервал від $-0,20$ до $-0,10$) [4]. Але у дітей, які лікуються за допомогою ТГ (насамперед у дітей з важкою асфіксією), залишається ризик смерті або інвалідності до 45–55% [1, 3, 4].

На теперішній час розробляються численні

стратегії покращення результатів терапевтичної гіпотермії: модифікація методики ТГ (часу початку, тривалості, глибини, тощо); методики досягнення «ідеального церебрального кровотоку» для мінімізації ризику реперфузійної травми (корекція гемодинамічної нестабільності, метаболічного ацидозу, легеневої гіпертензії, стратегії призначення інотропів, параметрів інфузії, респіраторної підтримки, седації, тощо); нейропротективні стратегії, як додаток до ТГ [5, 6].

Клінічною ж стратегією підвищення ефективності ТГ може бути оптимізація критеріїв відбору пацієнтів на основі встановлення тих анамнестичних і клінічних факторів ризику, які пов'язані з низькою ефективністю ТГ. Патогенетично ці фактори можуть бути: можливим проявом «запального статусу»; проявом значної тяжкості первинного ушкодження (патерном «майже тотальної асфіксії»); проявом збереження гемодинамічної нестабільності та розвитку реперфузійних ушкоджень мозкової тканини [5-9].

Доклінічні і клінічні дані свідчать про те, що наявність запальних процесів сенсифікує мозок доношеного новонародженого до гіпоксичного ушкодження і сприяє розвитку ГІЕ і виявлення пацієнтів з «запальним статусом» є потенційним

способом виявлення пацієнтів, які не будуть відповідати на гіпотермію або можуть мати користь від альтернативних способів лікування. При значній тяжкості "первинного" гіпоксично-ішемічного ушкодження, яке призводить до глобальної загибелі нейронів, фаза терапевтичного вікна може бути мінімальною або закінчитись ще до моменту народження. Термін первинного ураження ЦНС рідко є точно відомим, тому тривалість латентного періоду є змінною, і реперфузійні порушення можуть розвинути в період, який вважається «терапевтичним вікном». Збереження гемодинамічної нестабільності, нерегульованих змін мозкового кровотоку можуть сприяти ушкодженню мозку поза межами 6-годинного терапевтичного вікна [5-9].

Прогнозування наслідків ГІЕ залишається важливою проблемою для клініцистів і ключовим питанням для батьків. Можливість визначення пацієнтів, які мають високий ризик важких неврологічних порушень і смерті, тих, для кого процедура ТГ буде неефективною і для них слід розглянути інше спрямування медичної допомоги, обмежена. Встановлені чіткі зв'язки між ранніми клінічними оцінками стану неохолоджених новонароджених та ступенем тяжкості ГІЕ. Однак, виникають питання щодо того, чи можна покладатися на ці оцінки, якщо їх застосовувати для прогнозування результатів ТГ, або ж у випадку різного часу початку гіпотермії. Гіпотермія впливає на здатність ключових клінічних маркерів прогнозувати тяжкість ГІЕ і змінює часові рамки, в яких зберігається прогностична значимість даних інструментальних досліджень. Хоча клінічні параметри, які використовуються як критерії призначення ТГ, є чітко відомими, вони можуть не бути корисними для раннього прогнозування протягом перших годин після народження. Наприклад, згідно аналізу даних досліджень оцінка за шкалою Апгар на 10-й хвилині видається менш прогностично значимою в «епоху гіпотермії» порівняно з «епоху до гіпотермії». Меншу прогностичну значимість має і використання шкали Сарнат у новонароджених під час ТГ, порівняно з нормотермією (може бути наслідком седативного впливу) [10, 11].

Тож, метою роботи було дослідження факторів ризику низької ефективності терапевтичної гіпотермії, розпочатої в перші три години життя, у доношених новонароджених з асфіксією при народженні.

Матеріали і методи

Дослідження проводилось на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф.Руднева ДОР». Проведення наукової роботи дозволено Комісією з питань біомедичної етики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України». Дослідження одноцентрове, ретроспективне когортне.

Критеріями включення були: верифікований діагноз важкої асфіксії при народженні у доношених дітей, наявність підписаної батьками інформованої згоди про проведення втручання, проведення терапевтичної гіпотермії (системної неапаратної), початок ТГ протягом перших трьох

годин життя (згідно літературних даних ранній початок ТГ дає кращі результати [12]). Пасивне охолодження розпочиналось в пологовому будинку (доведено, що пасивна гіпотермія, розпочата перед транспортуванням, забезпечує ранній початок ефективної гіпотермії [13]).

Визначення ознак важкої асфіксії при народженні та показань до проведення ТГ, процедура гіпотермії, алгоритм обстеження та інтенсивної терапії в постасфіктичному періоді проводились у відповідності до положень уніфікованого клінічного протоколу «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» (наказ МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225). Всі новонароджені мали ознаки значного порушення стану дитини після народження (оцінка за шкалою Апгар (ОША) на 10 хв. ≤ 5 балів або потреба ШВЛ протягом мінімум перших 10 хв. життя), ознаки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Критеріями виключення були вроджені вади розвитку, ознаки нейроінфекцій, вірогідні чинники неонатальної інфекції в анамнезі матері (хоріоамніоніт, фебрильна температура під час пологів, безводний період у випадку доношеної вагітності довше 17 год. без призначення антибіотиків, важкі гострі інфекційні захворювання у матері на момент пологів). В якості кінцевих показників розглядалися смерть протягом першого місяця життя внаслідок гіпоксично-ішемічного ураження, розвиток деструктивних гіпоксично-ішемічних змін мозку.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою стандартних пакетів прикладного статистичного аналізу Statistica for Windows v. 6.1. Розраховували статистичні критерії, які можуть бути використані для вибірок з розподілом, який не відповідає нормальному: критерії непараметричного оцінювання, точний критерій Фішера, Н-критерій Краскела-Уоллеса, ранговий кореляційний аналіз Спірмена. Для всіх видів аналізу критичне значення рівня значущості (p) приймалося $< 0,05$.

Результати та їх обговорення

Були проаналізовані дані 83 доношених новонароджених дітей, які мали важку асфіксію при народженні і яким проводилась терапевтична гіпотермія з перших 3-х годин життя. Середній гестаційний вік дітей становив $39,31 \pm 0,18$ тижні (35-42 тижні), маса при народженні - 3383 ± 52 г (2480-5050 г). 51,8% (43 дитини) були хлопчики, 48,2% (40 дитина) - дівчатка.

У 27 (32,5%) новонароджених перебіг постішемічних ушкоджень мозку був несприятливим (10 померлих і 17 дітей з деструктивними ураженнями мозку), 56 (67,4%) дітей мали сприятливий перебіг захворювання. Гестаційний вік новонароджених групи зі сприятливим перебігом патології становив $39,42 \pm 0,20$ тижні, маса при народженні 3431 ± 63 г. В групі з несприятливим перебігом – гестаційний вік $39,07 \pm 0,35$ тижні, маса 3283 ± 91 г. Достовірних відмінностей між групами не було виявлено (тест Краскела-Уоллеса).

В групі з несприятливим перебігом патології народились від першої вагітності 14 (51,9%) дітей. Відмічались викидні в материнському анамнезі в 2 (7,4%) випадках, штучне переривання

вагітності – в 6 (22,2%), мертвонародження – в 1 (3,7%). Соматичні захворювання у матері під час вагітності реєструвались в 16 (59,3%) випадках, інфекційні захворювання під час вагітності, в тому числі респіраторні – в 18 (66,7%), інфекції сечостатевої сфери – в 5 (18,5%), бактеріурія – в 5 (18,5%), анемія – в 11 (40,7%), гестаційна гіпертензія – в 4 (14,8%), преєклампсія середньої тяжкості – в 11 (40,7%). Пологи були першими у 12 (44,4%) випадках, первинна слабкість пологової діяльності реєструвалась в 1 (3,7%) випадку, вторинна слабкість пологової діяльності – в 3 (11,1%), пологи шляхом кесаревого розтину були в 6 (22,2%) випадках (в тому числі ургентного – 18,5%), безводний проміжок довше 10 годин – в 6 (22,2%), меконіальні навколоплідні води – в 11 (40,7%), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – в 1 (3,7%), обвиття пуповиною – в 7 (25,9%), коротка пуповина – в 1 (3,7%), потреба акушерських втручань – в 7 (25,9%). Дистрес плода реєструвався в 14 (51,5%) випадках.

В групі зі сприятливим перебігом патології народились від першої вагітності 27 (48,2%) дітей. В материнському анамнезі викидні реєструвались в 2 (3,5%) випадках, штучне переривання вагітності – в 12 (21,5%), мертвонародження – в 1 (1,8%). Соматичні неінфекційні захворювання у матері під час вагітності відмічались в 33 (58,9%) випадках, інфекційні захворювання під час вагітності (в тому числі респіраторні) – в 44 (78,6%), інфекції сечостатевої сфери – в 12 (21,4%), бактеріурія – в 7 (12,5%), анемія різного ступеня тяжкості – в 27 (42,8%), артеріальна гіпертензія – в 5 (8,9%), преєклампсія середньої тяжкості – в 16 (28,6%), багатоводдя – в 4 (7,2%), маловоддя – в 1 (1,8%). Народилися при перших пологах 11 (9,6%) дітей, первинна слабкість пологової діяльності відмічалася в 1 (1,8%) випадку, вторинна слабкість пологової діяльності – в 3 (5,3%), пологи шляхом кесаревого розтину мали місце в 14 (25,0%) випадках (ургентного – 19,6%), сідничні пологи – в 1 (1,8%), швидкі/стрімкі пологи – в 6 (10,7%), безводний проміжок більше

10 годин – в 6 (10,7%), меконіальні навколоплідні води – в 15 (26,85), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – в 3 (5,4%), обвиття пуповиною – в 15 (26,8%), коротка пуповина – в 2 (3,6%), потреба акушерських втручань – в 5 (8,9%). Дистрес плода реєструвався при 16 (28,6%) пологах.

Реєструвались слабкі достовірні взаємозв'язки (підррахування критерію рангової кореляції Спірмена, $p < 0,05$) між фактом несприятливого перебігу патології та реєстрацією преєклампсії середньої тяжкості ($R=0,315$) під час вагітності та ознаками дистресу плода ($R=0,267$). Хоча підррахування точного критерію Фішера не виявило достовірної відмінності цих показників в групах.

Початкових кроків первинної реанімації (ПРН) потребували всі новонароджені діти. Непрямий масаж серця проводився у 8 (14,3%) дітей з групи зі сприятливим і 13 (48,1%) дітей з групи з несприятливим перебігом гіпоксично-ішемічного ураження, медикаментозна ПРН – у 44 (78,6%) і 20 (74,1%) дітей, введення адреналіну – у 8 (14,3%) і 8 (29,6%) дітей, використання ШВЛ на 10-й хвилині – у 47 (83,9%) і 24 (88,8%) дітей відповідно. Достовірні відмінності між групами визначались стосовно використання непрямого масажу серця ($p=0,001$, підррахунок одностороннього критерію Фішера).

Діагностичні критерії помірної ГІЕ на першу добу життя мали 50 (89,3%) дітей групи зі сприятливим перебігом патології і 15 (55,6%) дітей групи з несприятливим перебігом, важкої ГІЕ – 6 (10,7%) і 12 (44,4%) дітей відповідно ($p=0,001$, підррахування одностороннього критерію Фішера).

Ознаки поліорганної недостатності мали 7 (12,5%) дітей групи зі сприятливим перебігом і 13 (48,1%) дітей з несприятливим перебігом патології ($p=0,007$, підррахування одностороннього критерію Фішера).

Оцінка ОША, дані первинної (при надходженні у ВІТН) і повторної оцінки параметрів моніторингу життєдіяльності (інструментальних, лабораторних) представлені в таблиці.

Таблиця 1

Показники моніторингу стану новонароджених з асфіксією

Показник ¹	Група зі сприятливим перебігом (n=56), M±m	Група з несприятливим перебігом (n=27), M±m	Достовірність відмінностей ²
ОША 1хв	2,98±0,20	2,50±0,35	p=0,073
ОША 5хв	4,82±0,18	4,27±0,32	p=0,172
ОША 10хв	5,68±0,25	3,50±0,67	p=0,0048
АТ	46,67±2,83	47,31±5,56	p=0,959
ЧСС	125,80±2,83	123,24±5,04	p=0,414
t°	34,54±1,26	33,56±0,28	p=0,811
BE1	-7,24±0,65	-8,34±1,53	p=0,164
Лактат1	3,08±1,13	4,64±3,12	p=0,361
PO2/1	66,89±3,95	54,48±1,28	p=0,055
PCO2/1	36,33±1,57	39,61±4,07	p=0,852
pH1 капілярної крові	7,33±0,01	7,26±0,03	p=0,037
BE2	-3,39±0,75	-3,92±1,63	p=0,654
Лактат2	2,86±1,23	2,21±0,70	p=0,670

Продовження таблиці 1

PO ₂ /2	53,09±1,96	57,05±5,51	p=0,855
PCO ₂ /2	38,52±1,54	40,25±4,76	p=0,714
pH2	7,36±0,01	7,34±0,03	p=0,901

Примітки:

1. ОША – оцінка за шкалою Аргар на 1-й, 5-й, 10-й хвилини; АТ – середній артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень, t° - температура аксиллярна на момент госпіталізації у ВІТН; ВЕ1, лактат1, рО₂1 рСО₂1, рН1 – виміри відповідних показників на момент госпіталізації у ВІТН (в 5,20±0,81 годин життя для групи зі сприятливим перебігом і 3,54±0,94 години життя для групи з несприятливим перебігом, p=0,043); ВЕ2, лактат2, рО₂2 рСО₂2, рН2 - виміри відповідних показників через 3 години після госпіталізації (в 8,18±1,23 годин життя для групи зі сприятливим перебігом і 6,50±1,47 години життя для групи з несприятливим перебігом, p=0,331).

2. Достовірність відмінностей згідно підрахунку тесту Краскела-Уоллеса

Згідно представлених результатів, група з несприятливим перебігом відрізнялась нижчою оцінкою за шкалою Апгар на 10-й хвилині життя (31 новонароджений зі сприятливим перебігом і 14 дітей з несприятливим перебігом постішемичного ураження), нижчою оцінкою рН на момент госпіталізації у ВІТН (слід відмітити більш ранній час госпіталізації дітей групи з несприятливим перебігом) (таблиця). Групи спостереження достовірно не відрізнялись за оцінкою аксиллярної температури на момент госпіталізації.

На першу добу життя проводилось доплерсонографічне обстеження і вимірювання індексу резистентності передньої мозкової артерії (ІР пма), який становив 0,71±0,02 (медіана 0,71, максимум-мінімум 0,53-1,0) для групи зі сприятливим перебігом і 0,64±0,04 (медіана 0,60, максимум-мінімум 0,44-1,0) для групи з несприятливим перебігом (p=0,0406, підрахунок тесту Краскела-Уоллеса).

Згідно опублікованих даних (Сурков Д.М., 2018), які були присвячені аналізу материнських та інтранатальних факторів ризику розвитку середньотяжкої та тяжкої ГІЕ у доношених новонароджених, відшарування плаценти, тривалість безводного періоду та факт проведення ПРН при народженні були прогностично значущими щодо перебігу гострого періоду ГІЕ [14]. Проте в цьому дослідженні до груп спостереження були включені новонароджені з різною тяжкістю гіпоксично-ішемичного ушкодження і 80% немовлят не потребували проведення ПРН. Представлені ж нами результати вказували на наявність взаємозв'язків між тяжкими наслідками (смерть, формування деструктивних уражень мозкової тканини) та реєстрацією преекламсії під час вагітності та ознаками дистресу плода в групі новонароджених, всі з яких потребували проведення ПРН.

Хоча оцінка за шкалою Апгар не може служити надійним підґрунтям для встановлення діагнозу ГІЕ [11], використанням непрямого масажу серця під час ПРН, нижча ОША на 10-й хвилині може свідчити про більшу тяжкість первинного гіпоксично-ішемичного ушкодження та нижчу ефективність стандартної ПРН.

Вважають, що при вирішенні питання щодо тактики подальшого лікування немовлят в постасфіктичному періоді, більше значення мають клінічна оцінка стану, лабораторні ознаки перенесеної гіпоксії-ішемії, ніж анамnestичні дані

[11]. У дітей з несприятливим перебігом постішемичного ураження частіше виявлялись важка гіпоксично-ішемична енцефалопатія, ознаки поліорганної дисфункції і нижча рН на момент госпіталізації. Згідно даних літератури поліорганна дисфункція (в тому числі серцево-судинна дисфункція, яка потребує інфузії інотропів більше 24 годин) відмічаються у 62% новонароджених з діагнозом ГІЕ. Хоча не було доведено вірогідного зв'язку між ступенем гемодинамічної нестабільності та результатами нейророзвитку, гемодинамічна нестабільність після первинного ушкодження може модулювати тяжкість ураження мозку в-подальшому і посилювати реперфузійні зміни [8].

Доплерометричні показники кровотоку мозкових артерій зазвичай використовуються як маркери мозкової перфузії. Індекс резистентності кровотоку церебральних артерій 0,55 або менше протягом 24-72 годин після народження має високу прогностичну цінність щодо несприятливих наслідків постішемичного ушкодження мозку [5-9]. Тож відмінності ІРпма свідчать про більш ранню маніфестацію реперфузійних/гіперфузійних порушень у дітей з несприятливим перебігом. Оскільки гіпотермія протягом 72 годин може не попередити пошкодження головного мозку, якщо реперфузія/гіперфузія виявляється на ранніх стадіях неонатальної ГІЕ, вважають, що новітні технології гіпотермічної терапії або додаткової нейропротекторної терапії можуть бути ефективними в цьому випадку [6-9].

Висновки. Прогнозування наслідків лікування новонароджених з ГІЕ за допомогою ТГ залишається важливою проблемою. Її вирішення вимагає точного та своєчасного збору анамnestичних даних та оцінки динаміки ранніх клінічних проявів та їх інтерпретації.

В якості факторів ризику низької ефективності ТГ, розпочатої в перші 3 години життя у доношених новонароджених з асфіксією при народженні, можуть розглядатись реєстрація преекламсії під час вагітності та ознак дистресу плода, потреба проведення непрямого масажу серця під час ПРН, ОША на 10-й хвилині життя, показниками рН капілярної крові на момент госпіталізації, розвиток ознак поліорганної недостатності та важкої ГІЕ, ознак мозкової реперфузії в першу добу життя. Отримана інформація може бути використана для модифікації плану ведення в межах сучасних

клінічних протоколів, а також для своєчасного інформування батьків про проблему поганого прогнозу, не очікуючи закінчення процедури ТГ.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Література

1. Saugstad OD. Reducing global neonatal mortality is possible. *Neonatology*. 2011;99(4):250-7. doi: 10.1159/000320332.
2. WHO | Disease Burden and Mortality Estimates [Internet]. [accessed 2018 May 3; cited 2019 Oct 15]; Available online: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
3. Nair J, Kumar VS, Nair J, Kumar VHS. Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children (Basel)*[Internet]. 2018[cited 2019 Sep 28];5(7):E99. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/5/7/99> doi:10.3390/children5070099
4. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013[cited 2019 Oct 29];(1):CD003311. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003311.pub3/full> doi: 10.1002/14651858.CD003311.
5. de Vries LS, Glass HC, editor. Neonatal Neurology[Internet]. Elsevier. 2019[cited 2019 Oct 12], Vol. 162. El-dib M, Soul JS. Chapter 14 Monitoring and management of brain hemodynamics and oxygenation *Handbook of Clinical Neurology*. P.295-314. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044464029100014X>
6. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(4): 346–358. doi:10.1136/archdischild-2015-309639.
7. Gleason CA, Juul SE, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. 10th Edition. 2017. Elsevier; 2017. Juul SE, Fleiss B, Mcadams RM. Neuroprotection Strategies for the Newborn. P. 910-21.
8. Giesinger RE, Bailey LJ, Deshpande P, McNamara PJ. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Therapeutic Hypothermia: The Hemodynamic Perspective. *J Pediatr*. 2017;180:22-30. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.009.
9. Davies A, Wassink G, Bennet L, Gunn AJ, Davidson JO. Can we further optimize therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy? *Neural Regen Res*. 2019;14(10):1678-83. doi: 10.4103/1673-5374.257512.
10. Bonifacio SL, deVries LS, Groenendaal F. Impact of hypothermia on predictors of poor outcome: how do we decide to redirect care? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(2):122-7. doi: 10.1016/j.siny.2014.12.011.
11. Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann CM, Das A, et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2012;160(4):567-72. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.09.018.
12. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*. 2013;104(3):228-33. doi: 10.1159/000353948.
13. Sabir H, Cowan FM. Prediction of outcome methods assessing short- and long-term outcome after therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(2):115-21. doi: 10.1016/j.siny.2014.10.006.
14. Сурков ДМ. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія у доношених новонароджених: фактори ризику та їх вплив на перебіг гострого періоду. *Медицина невідкладних станів*. 2018;6:86-92. doi: 10.22141/2224-0586.6.93.2018.147649.

ФАКТОРЫ РИСКА НИЗКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С АСФИКСИЕЙ

Т.К.Мавропуло, К.Ю.Соколова

Государственное учреждение «Днепропетровская
медицинская академия Министерства
здравоохранения Украины»
(г. Днепро, Украина)

Резюме. Терапевтическая гипотермия в настоящее время является стандартом оказания медицинской помощи новорожденным детям с умеренной и тяжелой асфиксией при рождении. Но она не в состоянии окончательно предотвратить неблагоприятные последствия тяжелой асфиксии. Возможность прогнозирования эффективности терапевтической гипотермии, а именно раннего определения пациентов с наибольшим риском тяжелых неврологических нарушений и смерти, является практически важной.

Целью работы было исследование факторов риска низкой эффективности терапевтической гипотермии, начатой в первые 3 часа жизни, у доношенных новорожденных с асфиксией при рождении.

Материалы и методы. Были ретроспективно проанализированы данные 83 доношенных

RISK FACTORS FOR LOW EFFICACY OF THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN TERM INFANTS WITH ASPHYXIA

T.K.Mavropulo, K.Y.Sokolova

State Institution
«Dnipropetrovsk Medical Academy of the
Ministry of Health of Ukraine»
(Dnipro, Ukraine)

Summary. Therapeutic hypothermia is currently the standard of care for infants with moderate and severe asphyxia at birth. But it is not able to permanently prevent the adverse effects of severe asphyxia. It is possible to predict the effectiveness of the therapeutic hypothermia, and the very early recognition of the patients with the largest risk of severe neurological impairment and death, is practically important.

The aim of the study was to investigate the risk factors for low efficacy of therapeutic hypothermia initiated in the first three hours of life in term infants with asphyxia at birth.

Materials and methods. We have retrospectively analyzed data cohort of 83 full-term infants that had severe asphyxia at birth with therapeutic hypothermia initiation during the first three hours of life. 56 children had a mild pathology. 27 children had

новорожденных детей, которые имели тяжелую асфиксию при рождении и которым терапевтическая гипотермия была начата в течение первых трех часов жизни. 56 детей имели благоприятное течение постишемического поражения ЦНС. 27 детей имели неблагоприятное течение патологии (умерли в течение первого месяца жизни или имели признаки необратимых деструктивных поражений ЦНС). Были проанализированы факторы риска беременности, родов, особенности оценки клинического состояния детей в течение первых суток жизни.

Результаты. Группа новорожденных детей с неблагоприятным течением постишемического поражения ЦНС (в сравнении с группой с благоприятным течением) характеризовалась более частой необходимостью проведения непрямого массажа сердца при первичной реанимации (13 (48,1%) детей против 8 (14,3%), $p=0,001$), более низкими оценками шкалы Апгар на 10-й минуте жизни ($3,50\pm 0,67$ против $5,68\pm 0,25$, $p=0,005$), более низкими показателями рН на момент госпитализации ($7,26\pm 0,03$ против $7,33\pm 0,01$, $p=0,037$), более частой регистрацией признаков полиорганной недостаточности (13 (48,1%) против 7 (12,5%), $p=0,007$), тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией (12 (44,4%) детей против 6 (10,7%), $p=0,001$) и более низкими значениями индекса резистентности передней мозговой артерии ($0,64\pm 0,04$ против $0,71\pm 0,02$, $p=0,041$) в первые сутки жизни. Также регистрировались слабые достоверные взаимосвязи между фактом неблагоприятного течения патологии и преэклампсией во время беременности ($R=0,315$), признаками дистресса плода ($R=0,267$).

Выводы. Прогнозирование результатов лечения новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией с помощью терапевтической гипотермии может быть осуществлено на основании анализа анамнестических данных и оценки динамики клинических признаков в течение первых суток жизни.

Ключевые слова: асфиксия; гипоксически-ишемическая энцефалопатия; гипотермия; факторы риска; новорожденные.

Контактна інформація:

Мавропуло Тетяна Карлівна - доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії та неонатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро, Україна).
Контактна адреса: вул. Володарського, 125, м. Дніпро, 49037, Україна
Контактний телефон: +38 (050) 321 42 08
e-mail: mavropulotk@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

Контактная информация:

Мавропуло Татьяна Карловна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепр, Украина).
Контактный адрес: ул. Володарского, 125, г. Днепропетровск, 49037, Украина.
Контактный телефон: +38 (050) 321 42 08
e-mail: mavropulotk@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

Contact Information:

Mavropulo Tatiana – MD, Professor, Professor of Pediatric and Neonatology Department at the SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine» (Dnipro, Ukraine).
Contact address: ul. Volodarsky, 125, Dnipro, 49037, Ukraine.
Contact phone: +38 (050) 321 42 08
e-mail: mavropulotk@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

severe pathology (died within the first month of life or had signs of irreversible destructive lesions of the CNS). The factors of risk of pregnancy, childbirth, peculiarities of assessment of the clinical condition of children during the first day of life were analyzed.

Results. The group of newborn infants with adverse post-ischemic CNS lesions compared with the favorable prognosis group was more likely to have an indirect cardiac massage during neonatal resuscitation (13 (48.1%) children versus 8 (14.3%), $p=0.001$), lower Apgar scores at the 10th minute of life (3.50 ± 0.67 vs. 5.68 ± 0.25 , $p=0.005$), lower pH at the time of hospitalization (7.26 ± 0.03 vs. 7.33 ± 0.01 , $p=0.037$), with more frequent signs of multiple organ failure (13 (48.1%) vs 7 (12.5%), $p=0.007$) and severe hypoxic-ischemic encephalopathy (12 (44.4%) children vs. 6 (10.7%), $p=0.001$), lower values of the anterior cerebral artery resistance index (0.64 ± 0.04 vs. 0.71 ± 0.02 , $p=0.041$) in the first day of life. There were also slight significant associations between adverse disease and preeclampsia during pregnancy ($R=0.315$) and fetal distress ($R=0.267$).

Conclusions. Predicting the effects of treatment of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy with therapeutic hypothermia can be made on the basis of analysis of anamnestic data and evaluation of clinical data dynamics during the first day of life.

Key words: Asphyxia; Hypoxic Ischemic Encephalopathy; Hypothermia; Risk Factors; Newborns.