

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я / RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN HEALTH CARE PRACTICE

УДК: 616-053.31-085.832.9
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.8

ЛІКУВАЛЬНА ГІПОТЕРМІЯ
НОВОНАРОДЖЕНИХ: РЕКОМЕНДАЦІЇ
UNIVERSITÄTSKLINIKUM CARL GUSTAV
CARUS (М. ДРЕЗДЕН, НІМЕЧЧИНА)

*М. Руйдігер¹, А. Бабінцева²,
Ю. Годованець²*

Саксонський центр фето-неонатального здоров'я,
медичний факультет Карла Густава Каруса
Технічного університету Дрездена¹
(м. Дрезден, Німеччина)
Буковинський державний медичний
університет МОЗ України²
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Лікувальна гіпотермія (ЛГ) – сучасний стандарт допомоги новонародженим дітям з терміном гестації ≥ 36 тижнів, які мають прояви помірної та важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Впровадження ЛГ засновано на даних доказової медицини, а чисельні рандомізовані контрольовані дослідження підтверджують її ефективність у достовірному зниженні ризику смерті або тяжкої інвалідності дітей. Сучасні рекомендації наголошують на критичній важливості чітко визначених протоколів проведення ЛГ та її застосування у закладах неонатальної допомоги з можливостями мультидисциплінарного догляду та наявності відповідних ресурсів для проведення комплексного моніторингу та лікування.

У статті представлено локальний протокол проведення ЛГ у відділенні неонатальної інтенсивної терапії університетської клініки Карла Густава Каруса Технічного університету Дрездена (м. Дрезден, Німеччина). ЛГ проводиться новонародженим з проявами помірної або тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, які народилися при терміні гестації $\geq 36+0$ тижнів, мають вік менше 6 годин і не мають ознак значного внутрішньочерепного крововиливу. Критеріями виключення є загроза життю, вроджені вади розвитку, значний внутрішньочерепний крововилив та поганий прогноз. Перевага надається охолодженню всього тіла до внутрішньої температури тіла дитини $33,5^{\circ}\text{C}$. Тривалість охолодження становить 72 години, зігрівання проводиться зі швидкістю $0,2^{\circ}\text{C}$ на годину, після чого забезпечується нормотермія протягом наступних 48 годин.

Комплексний моніторинг стану дитини включає оцінку за шкалою Томпсона, проведення амплітудної та стандартної електроенцефалографії, магнітно-резонансної томографії, контроль показників коагуляції крові, кислотно-лужного стану та газів крові тощо. Підтримуюча терапія спрямована на забезпечення адекватної вентиляційної підтримки з уникненням гіпокапнії, достатнього рідинного навантаження, ефективного знеболення та протисудомної терапії тощо. Акцентована увага на необхідності проведення подальшого катамнестичного спостереження за дітьми, яким була проведена ЛГ.

Ключові слова: асфіксія при народженні; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; лікувальна гіпотермія.

Вступ

Перинатальна асфіксія – патологічний стан, який визначається відсутністю або критичним зменшенням надходження кисню до життєво важливих органів плода/дитини до, під час або відразу після народження. Етіологічні фактори асфіксії є чисельними та включають супутні захворювання матері, плацентарні патології, ускладнення пологів, гестаційний вік більше 40 тижнів, велику масу тіла при народженні, метаболічні розлади, генетичні або епігенетичні аномалії, перинатальні інфекції тощо. Внаслідок порушення плацентарного газообміну перинатальна асфіксія може призвести до гіпоксії, гіперкапнії та/або зниження перфузії органів, у тому числі, головного мозку, та розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) [1, 24, 37, 40].

Починаючи з 2010 року, настанови Міжнародного погоджувального комітету з реанімації (International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR) рекомендують проводити новонародже-

ним дітям з ознаками помірної та важкої ГІЕ лікувальну гіпотермію (ЛГ) – охолодження впродовж 72 годин, починаючи якомога скоріше, але не пізніше перших 6 годин після народження. На даний момент нових доказів для зміни цього керівництва не з'явилося [21, 34, 41].

Сучасні рекомендації наголошують на критичній важливості чітко визначених протоколів проведення ЛГ, які використовуються у рандомізованих контрольованих дослідженнях у країнах з високим рівнем доходу, включаючи суворий контроль температури $33\text{--}34^{\circ}\text{C}$ протягом 72 годин. Доцільним та безпечним є застосування ЛГ у закладах неонатальної допомоги з можливостями мультидисциплінарного догляду та наявності відповідних ресурсів для проведення інфузійної терапії, респіраторної підтримки, пульсоксиметрії, антибіотикотерапії, протисудомної терапії та моніторингу [7, 21, 34]. У країнах з обмеженими ресурсами ЛГ також є рекомендованою для лікування доношених

або майже доношених дітей (докази низької якості), але у фахівців викликає стурбованість застосування засобів для пасивного охолодження та/або пакетів зі льодом. На даний момент представлено результати декількох досліджень щодо проведення ЛГ у країнах з низьким або дуже низьким доходом, які засвідчили протилежні результати [17, 26, 34].

Зниження температури тіла до 33,5°C протягом 72 годин, розпочате протягом перших 6 годин життя, запобігає ризику смерті або неврологічним пошкодженням у доношених новонароджених з помірною та важкою ГІЕ [1, 40]. Даний ефект також був продемонстрований при наступних обстеженнях дітей віком до 6 років [22].

Незважаючи на прогрес, при лікуванні дітей з ГІЕ клініцисти часто стикаються з ситуаціями, які не мають однозначної відповіді у сучасних клінічних настановах або достатнього рівня доказовості за результатами рандомізованих контрольованих досліджень. Наприклад, чи повинні бути охолодженні пізні недоношені новонароджені з ГІЕ? Чи корисне охолодження при легкому ступеню ГІЕ? Чи є поточний час терапевтичного вікна оптимальним, чи його можна скоротити або подовжити? Чи буде ефективним та безпечним охолодження до більш високої або низької температури? Чи інфекція може зменшити ефективність гіпотермічної нейропротекції? [10, 32].

На даний момент немає доказів того, що ЛГ є ефективною та безпечною у пізніх передчасно народжених немовлят [11, 32]. Діючи рекомендації Американської Асоціації Педіатрії визначають термін гестації ≥ 35 0/7 тижнів як найнижчий відповідний термін вагітності для проведення охолодження. На міжнародному рівні деякі країни, включаючи більшість європейських країн, використовують термін гестації ≥ 36 0/7 як найнижчий вік, придатний для початку охолодження. На даний момент триває дослідження NICHD Neonatal Research Network (NCT01793129), яке оцінює безпеку та ефективність гіпотермії всього тіла протягом 72 годин у пізніх передчасно народжених дітей з гестаційним віком від 33 0/7 до 35 6/7 тижнів та з масою тіла ≥ 1500 г у віці < 6 годин після пологів з проявами помірної або тяжкої ГІЕ [31].

Результати нещодавніх досліджень свідчать про те, що ані більша тривалість, ані нижча температура не покращують результат [32]. Наявні дані підкреслюють важливість зосередження на ранньому початку ЛГ впродовж перших 6 годин життя, оскільки відсутні докази позитивного ефекту від пізнього охолодження у період 6-24 годин [13]. Більш глибоке або тривале охолодження не принесе користі, важливо дотримуватися опублікованих протоколів для ЛГ з підтриманням ректальної температури 33,50C протягом 72 годин [3, 19, 36].

Немає достатніх систематичних доказів того, що ЛГ призводить до покращення результату нейророзвитку, а також немає чіткої картини ризиків і побічних ефектів для новонароджених з легким ступенем ГІЕ [6, 14, 30, 32]. Комітет з питань плода при Американській академії педіатрії у 2014 році представив рекомендації щодо застосування ЛГ у немовлят із помірним та важким ступенем ГІЕ, вказавши ймовірну користь і для дітей з легким ступенем патології. У 2021 році розпочаті дослі-

дження COOL PRIME, яке вивчає порівняльну ефективність нерандомізованої охолоджувальної терапії проти нормотермії у 500 немовлят з 12 центрів за критеріями включення PRIME. Основним результатом є оцінка розвитку дітей за Бейлі у двохрічному віці, вторинні результати – дані МРТ, тривалість перебування в лікарні, оцінка батьківського стресу та стандартизоване клінічне обстеження [4].

Представлені нижче рекомендації регулюють процедуру проведення ЛГ у відділенні неонатальної та педіатричної інтенсивної терапії Університетської клініки при Університеті Карла Густава Каруса (м. Дрезден, Німеччина). Завідувачем даного відділення є професор, доктор медицини Маріо Рудігер (Mario Rüdiger), який також очолює Саксонський центр фето-неонатального здоров'я та є віце-президентом Німецької спілки перинатальної медицини. Крім того, професор М. Рудігер є засновником благодійного фонду Deutsche Stiftung Kranke Neugeborene (DSKN), основна діяльність якого спрямована на підтримку наукових досліджень в області неонатальної інтенсивної терапії та психологічної допомоги сімей, у яких діти народилися передчасно. Слід відмітити, що завдяки діяльності благодійного фонду, підтримки німецьких колег та громадян, було закуплено два апарати для проведення ЛГ та два апарати для проведення nCPAP у неонатальні відділення КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради та КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» Чернівецької обласної ради. У тому числі, сучасна апаратура придбана для кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини (зав.кафедри – проф. Нечитайло Ю.М.) Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м.Чернівці), яка також була передана для сумісного використання у профільні відділення даних закладів. Зокрема це надало можливість удосконалити навчальний процес в системі безперервного професійного розвитку для лікарів різних спеціальностей у системі післядипломної освіти (рис. 1).



Рис.1. Апарат для проведення ЛГ

Як зазначає проф. М. Рюдігер, не усі представлені рекомендації є «заснованими на доказах», а являють собою компроміс, який забезпечує уніфіковану процедуру. Ця процедура перевіряється через регулярні проміжки часу та за необхідності коригується.

Показання до ЛГ

При народженні кожної дитини слід перевірити чинники ризику асфіксії (ускладненні пологи, необхідність проведення реанімаційних заходів тощо) та ознаки гіпоксії/асфіксії, які включають у тому числі визначення рН крові з артерії пуповини, рН артеріальної крові у перші 60 хвилин життя та дефіцит основ артеріальної крові. Кожна дитина, яка народилася у стані асфіксії, підлягає неврологічному обстеженню!

Якщо ознаки енцефалопатії відсутні, новонародженого слід клінічно спостерігати протягом принаймні 24 годин і за допомогою амплітудної електроенцефалографії (аЕЕГ) – протягом кількох годин, а також слід провести неврологічне спостереження.

На підставі поточних даних і рекомендацій ILCOR, ЛГ показана новонародженим із помірною або тяжкою ГІЕ, які народилися при терміні гестації $\geq 36+0$ тижнів та мають вік менше 6 годин [12]. Якщо у таких дітей є ознаки як «асфіксії», так і «енцефалопатії», починається ЛГ. Показання та початкові дії представлено на рис. 2.

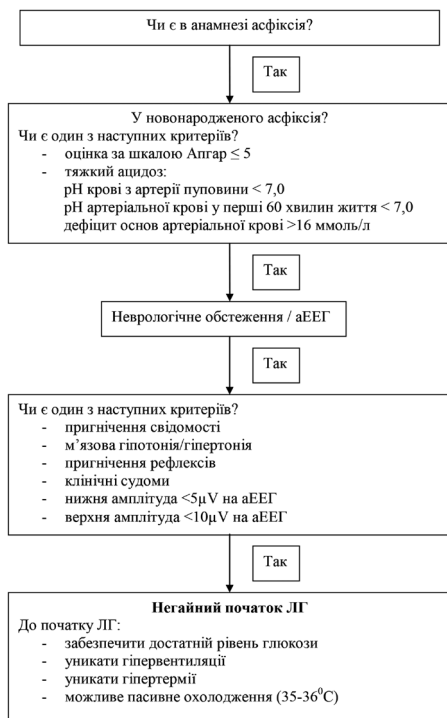


Рис. 2. Критерії ЛГ

Критеріями виключення є загроза життю, вроджені вади розвитку, значний внутрішньочерепний крововилив та поганий прогноз.

Якщо на момент діагностики вік дитини від 6 до 24 годин, можна розглянути також ЛГ.

Процедура ЛГ

Охолодження слід починати відразу після індикації – визначення показів. Перевагу слід надавати охолодженню всього тіла, при якому внутрішня температура тіла повинна бути $33,5^{\circ}\text{C}$. Внутрішня температура тіла та процес охолодження/зигрівання регулюються за допомогою сервоприводу при-

строю, однак не усі пристрої мають обладнання для сервоконтролю. Окрім вимірювання температури за допомогою пристрою (наприклад, CritiCool), температура тіла повинна відображатися на моніторі. Після досягнення цільової температури на моніторі необхідно встановити попереджувальні межі 33°C і 34°C . Клінічна команда повинна зосередитися на підтримці температури в межах цього діапазону.

Тривалість охолодження становить 72 години, більш раннє припинення може розглядатися у випадку тяжкої легеневої гіпертензії з проблемами оксигенації, значної внутрішньочерепної кровотечі, поганого прогнозу або інших серйозних побічних ефектів [12]. Зігрівання проводиться зі швидкістю $0,2^{\circ}\text{C}$ на годину. Після зігрівання необхідно забезпечити нормотермію протягом наступних 48 годин, уникаючи гіпертермії протягом цієї фази [18].

Діагностика

1. Клінічні обстеження

Для клінічної оцінки стану новонародженого використовується шкала Томпсона [39], яка, на відміну від категоріальної системи оцінки Сарнат-Сарнат [33], дає змогу поступово оцінювати тяжкість. Оцінку слід реєструвати спочатку (якщо можливо до охолодження та без анальгоседації), а потім кожні 24 години до 5-го дня життя та після виписки з відділення інтенсивної терапії. Максимальна оцінка 11 балів асоціюється з дуже хорошим прогнозом (виживання без когнітивних порушень, чутливість 0,93, специфічність 0,61), тоді як максимальна оцінка ≥ 15 асоціюється з менш сприятливим неврологічним результатом (специфічність 0,94) [23].

Перед початком охолодження проводять орієнтовну сонографію головного мозку, щоб виключити вади розвитку або значний внутрішньочерепний крововилив. На 3 і 5 день виконується розширена нейросонографія з додатковими спеціальними розрізами. Порушення церебральної перфузії на 3 добу життя не є приводом для зміни фази зігрівання [9].

3. аЕЕГ

аЕЕГ є простим і дуже надійним методом оцінки прогнозу. Проводиться безперервно, але документується один раз за зміну у медичних звітах зі збереженням 1 фотографії з типовою послідовністю ЕЕГ.

Незначні зміни аЕЕГ на початку охолодження асоціюються з хорошим неврологічним результатом, але якщо аЕЕГ залишається патологічною більше 48 годин, неврологічний прогноз є досить поганим [16, 35].

4. ЕЕГ

Якщо клінічних показань до проведення багатоканальної ЕЕГ у перебігу захворювання до теперішнього часу не було, багатоканальна ЕЕГ виконується всім дітям після гіпотермії на 4-6 добу. Залежно від отриманих результатів і отриманої терапії визначаються подальші інтервали обстеження.

5. МРТ

МРТ дозволяє зробити подальші прогностичні висновки щодо тяжкості церебрального ураження. Найбільш інформативні результати можна отримати у віці 3-6 днів після пошкодження [37]. В принципі, метою є проведення МРТ всім дітям після лікування гіпотермії, тобто на 4-6 день.

6. Лабораторні обстеження

Зверніться до схеми ЛГ (рис. 2), щоб дізнатися про лабораторні показники, зазначені до та під

час охолодження. Особлива увага приділяється кількості тромбоцитів і коагуляції, які, можливо, потребують корекції.

Підтримуюча терапія

1. Вентиляція

Новонароджених зі стабільним диханням можна залишити без респіраторної допомоги або на неінвазивній респіраторній підтримці (CPAP, високопоточна). Діти, які спочатку потребують штучної вентиляції легенів, зазвичай швидко одужують, але в перші кілька годин життя виявляють виражену тенденцію до гіпервентиляції з ризиком гіпокапнії. Гіпокапнія призводить до церебральної вазоконстрикції і, таким чином, до зниження перфузії. Дослідження показали зв'язок гіпокапнії з підвищенням частоти церебрального паралічу та інвалідності [15]. Оскільки гіпероксемія в перші кілька годин після гіпоксичного інсульту також посилює церебральне ураження, особливо у зв'язку з гіпокапнією, на додаток до пристроїв для моніторингу SpO₂ і pCO₂ необхідно також ретельно контролювати гази крові.

У разі інвазивної вентиляції слід досягати нормовентиляції. Значення pCO₂ слід підтримувати без поправки на температуру в межах 5,8–7,0 кПа (при 37°C), що відповідає 4,8–6,0 кПа при 33,5°C. Якщо у пацієнтів на інвазивній вентиляції легенів спостерігається виражене тахіпное, яке зазвичай зберігається до усунення метаболічного ацидозу, слід розглянути питання про екстубацію. Якщо тахіпное посилюється стресом або хвилюванням, анальгоседацію слід поглибити.

Гіпокапнію внаслідок гіпервентиляції у дітей, які дихають спонтанно, також можна допускати, якщо немає достатніх даних і немає значущих альтернатив.

При введенні кисню необхідно дотримуватись встановлених у відділенні меж сатурації (92–96%). У разі додаткової добавки кисню слід враховувати значення раО₂; слід уникати раО₂ > 12 кПа (10 кПа при 33,5°C).

Стойка легенева гіпертензія підлягає лікуванню і не є протипоказанням для ЛГ [12]. Якщо легеневу гіпертензію неможливо контролювати терапевтично, можна розглянути можливість припинення охолодження.

2. Знеболюючі

У клінічних дослідженнях лише 50 % дітей потребували знеболюючих препаратів. У нашому відділенні негайно починають вводити морфін, щоб дітям, які лікуються, не було боляче. Крім того, постулюється нейропротекторний ефект морфіну [25]. Слід уникати стресових ситуацій, оскільки вони можуть негативно вплинути на терапевтичний результат.

Знеболюючу терапію починають з болюсного введення морфіну (при вентиляції легень 0,1–0,2 мг/кг, при самостійному диханні 0,05–0,1 мг/кг), а потім продовжують у вигляді безперервної інфузії. Виходячи з досвіду роботи останніх років, майже всім пацієнтам доводиться починати з мінімальної дози 10 мкг/кг/год. Для досягнення задовільного знеболювання зазвичай необхідні додаткові болюсні дози та тимчасове підвищення дози до 25 мкг/кг/год. Слід зазначити, що охолодження зменшує розпад морфіну і, таким чином, ефект подовжується. Тому повільне зниження дози морфіну слід починати в перший день життя,

коли пацієнт отримав задовільну седативну дію протягом кількох годин.

У новонароджених із критичною ситуацією штучної вентиляції легенів зазвичай необхідна додаткова седація мідазоламом. Якщо необхідно, спочатку або пізніше можна також застосувати інший опіат.

3. Протисудомна терапія

Судоми пов'язані з поганим неврологічним прогнозом [27]. Як електроенцефалографічні, так і клінічні напади вимагають протисудомної терапії. У відділенні препаратом першого вибору є леветирацетам (доза 30 мг/кг, в/в болюс) [29]. Якщо це не призводить до припинення судомної активності, цю дозу можна повторити. Якщо відповіді немає, вводять фенобарбітал (20 мг/кг в/в). У багатьох клініках саме фенобарбітал є препаратом першої лінії при судамах у новонароджених. При тривалій седації можна спробувати терапію мідазоламом болюсними дозами (0,1–0,2 мг/кг).

4. Підтримка діурезу

Ураження нирок часто зустрічається при асфіксії. Хоча немає доказів того, що фуросемід покращує роботу нирок, уражених асфіксією, раннє болюсне введення теofilіну (8 мг/кг) покращує виділення сечі після асфіксії. Оскільки подібний позитивний ефект також був описаний при дозі 5 мг/кг теofilіну [28], нижча доза тепер вводиться з профілактичною метою.

5. Харчування/об'єм споживання

Раннє ентеральне харчування також доцільно провести при гіпотермії, але зі зменшенням кількості їжі, оскільки, з одного боку, значно знижується метаболізм, а з іншого – обмежується кишкова перфузія. Підвищення частоти НЕК при низькому ентеральному харчуванні в умовах гіпотермії не описано [5].

Ми розпочинаємо в перший день життя з 5 мл зцідженного грудного молока або штучного харчування 6 разів на день. Збільшення дози на 5 мл/добу x 6 має відбуватися при добрій переносимості, так щоб наприкінці охолодження у віці 72 годин складати 15 мл x 6. В ідеалі наприкінці охолодження слід вводити половину кількості їжі, яка відповідає віку. При зігріванні кількість їжі можна швидко збільшити. При цьому типі ентерального харчування достатньо додаткової інфузії глюкози. Слід подбати про те, щоб забезпечити достатнє споживання рідини (починаючи з 60–70 мл/кг, збільшуючи приблизно до 120 мл/кг на 4-й день) у цих дітей; слід уникати обмеження рідини, оскільки це пов'язано зі збільшенням смертності та погіршенням неврологічного прогнозу [38].

6. Обмін речовин

Необхідно забезпечити достатнє споживання глюкози (починаючи з 7 г/кг/добу, якщо немає початкової гіперглікемії) з ретельним контролем рівня глюкози в крові, оскільки анаеробний метаболізм потребує більше субстрату для виробництва енергії, а транзиторний гіперінсулінізм також може спостерігатися після перинатальної асфіксії [2].

У разі початкової гіперглікемії споживання глюкози слід зменшити на кілька годин (принаймні 5 г/кг/добу). Введення інсуліну зазвичай не потрібне, і це підвищує ризик гіпоглікемії.

7. Моніторинг

Температуру тіла слід підтримувати якомога

постійною на рівні 33,5°C. Слід уникати коливань температури. Під час гіпотермії частота серцевих скорочень часто низька, тому встановлюються межі 70-140 уд/хв.

Необхідно ретельно контролювати рівень електролітів і глюкози в крові (рис. 2). Слід звернути увагу на можливий електролітний дисбаланс на тлі синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону та гострого тубулярного некрозу нирок внаслідок тяжкої асфіксії. Гіпокальціємія (іонізований < 1,0 ммоль/л) і гіпомагніємія знижують судомний поріг і потребують корекції.

8. Кислотно-лужний баланс

При зниженні температури тіла підвищується розчинність газів у крові, знижується парціальний тиск CO₂. Зменшується на 0,3 кПа на 1°C зниження, значення рН збільшується на 0,015 на 1°C. Залежно від методу вимірювання в кожному відділенні необхідно зазначити, при якій температурі вимірюються гази крові, щоб мати порівнювані значення. Якщо гази крові вимірюються при 37°C (метод альфа-стату), цільовий діапазон для CO₂ має становити 5,8-7,0 кПа для 37°C (еквівалентно 4,8-6,0 кПа при 33,5°C у пацієнта).

Побічні ефекти

При температурі тіла нижче 35°C частота серцевих скорочень падає приблизно на 10 ударів за хвилину на кожен 1°C зниження температури. Оскільки базальна швидкість метаболізму знижується приблизно на 8 % на 1°C, зменшений серцевий викид відповідає потребі. Брадикардія, викликана гіпотермією, є фізіологічною реакцією і не потребує лікування.

Існує ризик гіпокаліємії під час фази індукції гіпотермії, але гіперкаліємія може виникнути під час фази розігріву.

Ризик кровотечі підвищується при гіпотермії через негативний вплив на плазматичну коагуляцію. Функція та кількість тромбоцитів часто знижується. Тому при патологічному згортанні плазми відбувається заміщення свіжою плазмою і вітаміном К в/в, рівень тромбоцитів повинен бути вище 80 Г/л. Необхідно спостерігати за клінічними ознаками кровотечі.

Гіпотермія впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів - це стосується морфіну, фентанілу, мідазоламу, фенобарбіталу, векуронію та ін. [8, 20].

Подальші дії

Ризик неврологічного ураження залишається високим, незважаючи на лікування гіпотермією, і становить 35 % у дітей з помірним ступенем ГІЕ та 63 % у дітей з тяжкою ГІЕ. Тому необхідним є

адекватний подальший догляд.

1. Реабілітація

Всі новонароджені з ГІЕ повинні отримувати реабілітаційне втручання. Мета – раннє переведення на реабілітаційне лікування на 6-10 день. Батьки повинні отримати відповідну інформацію щодо подальших дій.

2. Амбулаторне лікування

Структуроване диспансерне амбулаторне спостереження повинно бути організоване за дітьми у віці 3, 6, 12 місяців. У віці 24 місяців діти отримують стандартизоване неврологічне обстеження за Bayley III.

Висновки

1. Лікувальна гіпотермія – сучасний стандарт допомоги, який заснований на даних доказової медицини, для новонароджених дітей з терміном гестації ≥ 36 тижнів та проявами помірної та важкої ГІЕ. Чисельні рандомізовані контрольовані дослідження підтверджують, що ЛГ достовірно знижує ризик смерті або тяжкої інвалідності у дітей даної когорти.

2. Сучасні рекомендації наголошують на критичній важливості чітко визначених протоколів проведення ЛГ, включаючи початок у перші 6 годин життя та суворий контроль температури 33–34°C протягом 72 годин. Безпечним є застосування ЛГ у закладах неонатальної допомоги з можливостями мультидисциплінарного догляду та наявності відповідних ресурсів для проведення комплексного моніторингу та лікування.

3. Незважаючи на прогрес, при лікуванні дітей з ГІЕ клініцисти часто стикаються з ситуаціями, які не мають однозначної відповіді у сучасних клінічних настановах або достатнього рівня доказовості за результатами рандомізованих контрольованих досліджень. Залишаються відкритими питання ефективності та безпечності ЛГ у передчасно народжених дітей та новонароджених з легким ступенем ГІЕ та сепсисом, зміни терапевтичного вікна, цільової температури тощо.

4. У статті представлено локальний протокол проведення лікувальної гіпотермії у відділенні неонатальної інтенсивної терапії університетської клініки при Університеті Карла Густава Каруса (м. Дрезден, Німеччина). Дані рекомендації являють собою компроміс, який забезпечує уніфіковану процедуру, регулярно перевіряються та, за необхідності, коригуються через певні проміжки часу.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Література

1. Abate BB, Bimerew M, Gebremichael B, Mengesha Kassie A, Kassaw M, Gebremeskel T, et al. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 13];16(2):e0247229. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247229> doi: 10.1371/journal.pone.0247229 10.1371/journal.pone.0247229
2. Basu SK, Salemi JL, Gunn AJ, Kaiser JR; CoolCap Study Group. Hyperglycaemia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy is associated with improved outcomes after therapeutic hypothermia: a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(4):299-306. doi: 10.1136/archdischild-2016-311385
3. Bourque SL, Dietz RM. Late initiation of therapeutic hypothermia: not the new standard of care. *Acta Paediatr* [Internet]. 2019[cited 2023 Feb 15];108(4):770. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.14671> doi: 10.1111/apa.14671
4. Chalakov L, Latremouille S, Mir I, Sánchez PJ, Sant'Anna G. A review of the conundrum of mild hypoxic-ischemic encephalopathy: Current challenges and moving forward. *Early Hum Dev*. 2018;120:88-94. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.008
5. Chang LL, Wynn JL, Pacella MJ, Rossignol CC, Banadera F, Alviedo N, et al. Enteral Feeding as an Adjunct to Hypothermia in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neonatology*. 2018;113(4):347-52. doi: 10.1159/000487848

6. Conway JM, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review. *Early Hum Dev.* 2018;120:80-7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.007
7. Fanaroff JM, Ross MG, Donn SM; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Medico-legal considerations in the context of neonatal encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 15];26(5):101266. Available from: [https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X\(21\)00074-3/fulltext](https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X(21)00074-3/fulltext) doi: 10.1016/j.siny.2021.101266
8. Favié LMA, Groenendaal F, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten HLM, et al. Phenobarbital, Midazolam Pharmacokinetics, Effectiveness, and Drug-Drug Interaction in Asphyxiated Neonates Undergoing Therapeutic Hypothermia. *Neonatology.* 2019;116(2):154-62. doi: 10.1159/000499330
9. Elstad M, Whitelaw A, Thoresen M. Cerebral Resistance Index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatr.* 2011;100(10):1344-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02327.x
10. Garcia-Alix A, Arnaez J, Herranz-Rubia N, Alarcón A, Arca G, Valverde E, et al. Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. *Neurologia (Engl Ed)* [Internet]. 2022[cited 2023 Feb 15];S2173-5808(22)00018-9. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-pdf-S2173580822000189> doi: 10.1016/j.nrleng.2020.05.024
11. Herrera TI, Edwards L, Malcolm WF, Smith PB, Fisher KA, Pizoli C, et al. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2018;125:1-7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.003
12. Hoehn T, Hansmann G, Bühner C, Simbruner G, Gunn AJ, Yager J, et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation.* 2008;78(1):7-12. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.04.027
13. Jia W, Lei X, Dong W, Li Q. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6-12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 15];18(1):50. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1013-2> doi: 10.1186/s12887-018-1013-2
14. Kariholu U, Montaldo P, Markati T, Lally PJ, Pryce R, Teiserskas J, et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(2):225-8. doi: 10.1136/archdischild-2018-315711
15. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(1):49-52. doi: 10.1136/adc.2003.048785
16. Koskela T, Kendall GS, Memon S, Sokolska M, Mabuza T, Huertas-Ceballos A, et al. Prognostic value of neonatal EEG following therapeutic hypothermia in survivors of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(9):2091-100. doi: 10.1016/j.clinph.2021.05.031
17. Krishnan V, Kumar V, Shankaran S, Thayyil S. Rise and Fall of Therapeutic Hypothermia in Low-Resource Settings: Lessons from the HELIX Trial. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 16]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-021-03861-y> doi: 10.1007/s12098-021-03861-y
18. Luptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics.* 2008;122(3):491-9. doi: 10.1542/peds.2007-1673
19. Luptook AR, Shankaran S, Tyson JE, Munoz B, Bell EF, Goldberg RN, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(16):1550-60. doi:10.1001/jama.2017.14972
20. Lutz IC, Allegaert K, de Hoon JN, Marynissen H. Pharmacokinetics during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy: a literature review. *BMJ Paediatr Open* [Internet]. 2020[cited 2023 Feb 17];4(1):e000685. Available from: <https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/4/1/e000685> doi: 10.1136/bmjpo-2020-000685
21. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, Ersdal H, Morley C, Rüdiger M, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation.* 2021;161:291-326. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.014
22. Marlow N, Shankaran S, Rogers EE, Maitre NL, Smyser CD; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Neurological and developmental outcomes following neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 17];26(5):101274. Available from: [https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X\(21\)00082-2/fulltext](https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X(21)00082-2/fulltext) doi: 10.1016/j.siny.2021.101274
23. Mendler MR, Mendler I, Hassan MA, Mayer B, Bode H, Hummler HD. Predictive Value of Thompson-Score for Long-Term Neurological and Cognitive Outcome in Term Newborns with Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Undergoing Controlled Hypothermia Treatment. *Neonatology.* 2018;114(4):341-7. doi: 10.1159/000490721
24. McIntyre S, Nelson KB, Mulkey SB, Lechpammer M, Molloy E, Badawi N, et al. Neonatal encephalopathy: Focus on epidemiology and underexplored aspects of etiology. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 17];26(4):101265. Available from: [https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X\(21\)00073-1/fulltext](https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X(21)00073-1/fulltext) doi: 10.1016/j.siny.2021.101265
25. McPherson C, Ortinau CM, Vesoulis Z. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. *J Perinatol.* 2021;41(3):383-95. doi: 10.1038/s41372-020-00878-7
26. Nasef N, Nour I, Abdel-Hady H. EBNEO commentary: Should we abandon therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middle-income countries? *Acta Paediatr.* 2022;111(2):447-8. doi: 10.1111/apa.16175
27. Natarajan G, Shankaran S, Luptook AR, McDonald SA, Pappas A, Hintz SR, et al. Association between sedation-analgesia and neurodevelopment outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2018;38(8):1060-7. doi: 10.1038/s41372-018-0126-7
28. Raina A, Pandita A, Harish R, Yachha M, Jamwal A. Treating perinatal asphyxia with theophylline at birth helps to reduce the severity of renal dysfunction in term neonates. *Acta Paediatr* [Internet]. 2016[cited 2022 Nov 17];105(10):e448-51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.13469> doi: 10.1111/apa.13469
29. Rao LM, Hussain SA, Zaki T, Cho A, Chanlaw T, Garg M, et al. A comparison of levetiracetam and phenobarbital for the treatment of neonatal seizures associated with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsy Behav.* 2018;88:212-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.09.015
30. Rao R, Trivedi S, Distler A, Liao S, Vesoulis Z, Smyser C, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Neonates with Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Am J Perinatol.* 2019;36(13):1337-43. doi: 10.1055/s-0038-1676973
31. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and Short-Term Outcomes of Therapeutic Hypothermia in Preterm Neonates 34-35 Weeks Gestational Age with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2017;183:37-42. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.019
32. Sabir H, Jary S, Tooley J, Liu X, Thoresen M. Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J Pediatr.* 2012;161(3):409-16. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.03.007
33. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696-705. doi: 10.1001/archneur.1976.00500100030012
34. Saugstad OD, Robertson NJ, Vento M. A critical review of the 2020 International Liaison Committee on Resuscitation treatment recommendations for resuscitating the newly born infant. *Acta Paediatr.* 2021;110(4):1107-12. doi: 10.1111/apa.15754

35. Sewell EK, Vezina G, Chang T, Tsuchida T, Harris K, Ridore M, et al. Evolution of Amplitude-Integrated Electroencephalogram as a Predictor of Outcome in Term Encephalopathic Neonates Receiving Therapeutic Hypothermia. *Am J Perinatol.* 2018;35(3):277-85. doi: 10.1055/s-0037-1607212
36. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(1):57-67. doi: 10.1001/jama.2017.7218
37. Shetty AN, Lucke AM, Liu P, Sanz Cortes M, Hagan JL, Chu ZD, et al. Cerebral oxygen metabolism during and after therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a feasibility study using magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol.* 2019;49(2):224-33. doi: 10.1007/s00247-018-4283-9
38. Tanigasalam V, Plakkal N, Vishnu Bhat B, Chinnakali P. Does fluid restriction improve outcomes in infants with hypoxic ischemic encephalopathy? A pilot randomized controlled trial. *J Perinatol.* 2018;38(11):1512-7. doi: 10.1038/s41372-018-0223-7
39. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteni CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997;86(7):757-61. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08581.x
40. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK et al. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19:2. doi: 10.1007/s11910-019-0916-0
41. Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K, de Almeida MF, Fabres J, Fawke J, et al. Neonatal Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2020;142(16):S185-221. doi: 10.1161/CIR.0000000000000895

THERAPEUTIC HYPOTHERMIA OF NEWBORNS: RECOMMENDATIONS OF UNIVERSITÄTSKLINIKUM CARL-GUSTAV-CARUS (DRESDEN, GERMANY)

M. Rüdiger¹, A. Babintseva², Yu. Hodovanets²

Saxony Center for Feto-neonatal Health, Medical Faculty, Carl-Gustav-Carus of Technical University Dresden¹
(Dresden, Germany)

Bukovinian State Medical University Ministry of Health of Ukraine²
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Therapeutic hypothermia (TH) is a modern standard of care for newborns with gestational age ≥ 36 weeks who have moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy. The introduction of TH is based on evidence-based medicine, and multiple randomized controlled trials confirm its efficiency in significantly reducing the risk of death or severe infant disability. Recent practice emphasizes the vital importance of clearly defined protocols for TH and its use in neonatal care settings with facilities for multidisciplinary care and adequate resources for comprehensive monitoring and treatment.

The article reports on the local protocol of TH in the neonatal intensive care unit of the University Hospital at Carl-Gustav-Carus at the Technical University Dresden (Dresden, Germany). TH is administered to newborns with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy who were born at a gestational age of $\geq 36+0$ weeks, are less than 6 hours old and have no signs of massive intracranial hemorrhage. Exclusion criteria are threat to life, congenital malformations, severe intracranial hemorrhage and poor prognosis. Whole-body cooling to an internal body temperature of 33.5°C is preferred. The cooling period is 72 hours, with warming at a rate of 0.2°C per hour, followed by normothermia over the next 48 hours.

Comprehensive assessment of the infant's status includes the Thompson score, amplitude and standard electroencephalography, magnetic resonance imaging, control of blood coagulation, acid-base status and blood gases, etc. Follow-up therapy is aimed at providing adequate ventilatory support to prevent hypocapnia, sufficient fluid supply, effective analgesia and anticonvulsant therapy, etc. Emphasis is placed on the need for further cathemestic monitoring of infants who underwent TH.

Key words: Asphyxia at Birth; Hypoxic-ischemic Encephalopathy; Therapeutic Hypothermia.

Контактна інформація:

Маріо Рюдігер – доктор медицини, директор Саксонського центру фето-неонатального здоров'я, професор медичного факультету Карла Густава Каруса Технічного університету Дрездена (м. Дрезден, Німеччина).

e-mail: Mario.Ruediger@ukdd.de

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7498-1209>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/feedback/author/reviewAuthorProfile.uri?authorIds=56276130000>

Бабінцева Анастасія Геннадіївна – д.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201633922>

Годованець Юлія Дмитрівна – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>

Contact Information:

Mario Rüdiger – Doctor of Medicine, Director of Saxony Center for Feto-Neonatal Health, Professor of Medical Faculty Carl Gustav Carus Technical University Dresden (Dresden, Germany)

e-mail: Mario.Ruediger@ukdd.de

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7498-1209>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/feedback/author/reviewAuthorProfile.uri?authorIds=56276130000>

Anastasiya Babintseva – MD, Doctor of Medicine, Associate Professor of Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201633922>

Yuliya Hodovanets – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>



Надійшло до редакції 12.12.2022 р.
Підписано до друку 20.02.2023 р.