

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

УДК: 616.831–005.4–053.31–02:618.3–001.8]–085.832.9
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.2

**Ю.С. Коржинський¹, В.М. Здвижкова²,
Ю.Р. Вайсберг³, С.П. Лапоноз³**

Львівський національний медичний університет
ім Данила Галицького¹
(м. Львів, Україна),
Український медичний центр реабілітації дітей
з органічними ураженнями ЦНС²
(м. Київ, Україна),
ОКУ «Житомирський обласний перинатальний
центр» Житомирської обласної ради³
(м. Житомир, Україна)

НОВІ ГОРИЗОНТИ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЇ
СТРАТЕГІЇ: КРАНІОЦЕРЕБРАЛЬНА
ГІПОТЕРМІЯ В КОМБІНАЦІЇ
ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РЕКОМБІНАТНОГО
ЕРИТРОПОЕТИНУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ
З НЕОНАТАЛЬНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

Резюме. Використання терапевтичного охолодження в комбінації з лікарськими нейропротективними засобами має дуже перспективні результати у лікуванні немовлят з важкою неонатальною енцефалопатією.

Мета. Оцінка ефективності комбінованого лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії шляхом поєднання краніоцеребральної гіпотермії та терапії рекомбінантним еритропоетином.

Методи. Були обстежені немовлята, які народилися у період з 21.06.2008 по 14.05.2015 роки ($n = 56$). Дослідження проводилось на базі Житомирського обласного перинатального центру, Київського центру реабілітації дітей з органічним ураженням ЦНС з 2008 року по 2016 роки. Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів проведена у порівняльному аспекті між двома клінічними групами: група немовлят ($n = 36$) з тяжкою асфіксією, які отримували краніоцеребральну гіпотермію (група А) та групою немовлят (група В) з тяжкою асфіксією, які отримували краніоцеребральну гіпотермію та рекомбінантний еритропоетин ($n = 20$). Діагноз та лікування проводили згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України від 28.03.2014 року № 225 «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні». Групу катамнестичного спостереження склали 29 дітей, яким в неонатальному періоді проведена краніоцеребральна гіпотермія та 20 дітей, яким проведено лікування із застосуванням краніоцеребральної гіпотермії та рекомбінантного еритропоетину. Дослідження у режимі реального часу.

Результати. Під час нашого дослідження застосування методу комбінованого лікування - краніоцеребральної гіпотермії та рекомбінантного еритропоетину не супроводжувалось жодними ускладненнями. Не визначено переваг у виживанні при порівнянні групи гіпотермії та групи комбінованого лікування: гіпотермія + еритропоетин: 93,1% проти 100,0%, [RR] = 0,51, [ДИ]: 0,93 – 1,2, $p = 0,33$. Встановлено статистичне значущо покращення комбінованого показнику: летальність та тяжкі неврологічні розлади у групі комбінованого лікування (гіпотермія + еритропоетин) проти немовлят групи краніоцеребральної гіпотермії: 5,0% проти 31,0%, $p = 0,03$; [RR] = 1,37, [ДИ]: 1,06 – 1,8, $p = 0,02$. Визначено вірогідне збільшення виживання немовлят зі сприятливим неврологічним прогнозом у групі гіпотермія + еритропоетин проти немовлят групи краніоцеребральної гіпотермії: 95,0% проти 68,9%, $p = 0,03$; [RR] = 1,40, [ДИ]: 1,06 – 1,8, $p = 0,02$. Виявлено тенденцію до збільшення кількості дітей без тяжких неврологічних розладів у групі гіпотермія + еритропоетин проти немовлят групи гіпотермії: 95,0% проти 74,1%, $p = 0,11$, [RR] = 1,28, [ДИ]: 1,0 – 1,63, $p = 0,046$. Встановлено клінічно суттєве, проте невірогідне збільшення дітей без затримки психічного розвитку важкого ступеню у новонароджених групи гіпотермія + еритропоетин проти кількості немовлят групи гіпотермії: 95,0% проти 70,4%, $p = 0,059$, [RR] = 1,35, [ДИ]: 1,04 – 1,76, $p = 0,03$.

Ключові слова: неонатальна енцефалопатія; комбіноване лікування; гіпотермія + еритропоетин.

Вступ

Частота перинатальної асфіксії за даними ВООЗ складає біля 1,0 – 1,5 % у більшості неонатальних центрів і зазвичай залежить від гестаційного віку і маси тіла при народженні [28]. У розвинутих країнах частота виникнення асфіксії середнього та тяжкого ступеня у дітей складає 1 – 2 випадки на 1000 пологів у терміні більше 37 тижнів; приблизно 25% новонароджених помирають у відділеннях інтенсивної терапії та 40% з немовлят, які вижили, мають дитячий церебральний параліч, інші мають

різного ступеня неврологічні розлади [23]. Асфіксія трапляється у 9 % дітей з гестаційним віком до 36 тижнів і у 0,5 % тих, чий гестаційний вік перевищує 36 тижнів [1, 2, 13, 21]. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) – патологія перинатального періоду, яка характеризується ушкодженням головного мозку внаслідок асфіксії та діагностується невдовзі після пологів.

Асфіксія – одна із безпосередніх причин високого рівня перинатальної захворюваності, смертності та інвалідності дітей [1, 2, 5, 27, 29, 37].

Проблема асфіксії новонароджених привертає увагу клініцистів і науковців різних спеціальностей в усьому світі та, звісно, в Україні, оскільки її наслідки мають важливу медико-біологічну та соціально-економічну значущість [1, 2, 5, 27, 29, 37].

На даний час у світі вивчаються питання щодо ефективної нейропротекції у немовлят, що перенесли асфіксію [3, 4, 20, 22, 15], причому одним з найбільш загально визнаних методів є метод лікувальної гіпотермії [18, 32]. Використання терапевтичного охолодження в комбінації з лікарськими нейропротективними засобами має дуже перспективні результати [34]. Нейропротективний ефект еритропоєтину було показано на ряді досліджень на тваринах [6, 10, 11, 12, 31].

Механізм дії еритропоєтину реалізується через вплив на систему розвитку апоптозу: Janus-кіназа/Stat 5, також механізм нейропротективної дії еритропоєтину полягає в активації ряду клітин головного мозку (PC 12, PI 3K), які регулюють його функціональну активність під час розвитку та диференціювання [25].

Реалізація нейропротективного ефекту еритропоєтину також можлива за рахунок стимуляції судинного ендотеліального фактору росту та ангіогенезу. Один із маловивчених механізмів нейропротекції пов'язаний зі стимуляцією нейротрофічного фактору росту головного мозку (BDNF). Рівень BDNF у гіпокампі знижений після експериментального автоімунного ецефаліту [35] та після спінальної ішемії [30].

Schelshorn et al. було знайдено специфічний гемоглобін під час призначення еритропоєтину, який мав знижену чутливість до гіпоксії [26]. Висновок, який було зроблено у дослідженні Ronald – еритропоєтин має нейропротективний ефект [24, 35].

Перша фаза дослідження на тваринах показала безпечність застосування високих доз еритропоєтину (від 2500 до 10000 Од/кг) в комбінації з охолодженням. Було визначено, що доза 1000 Од/кг під час проведення гіпотермії має достатню терапевтичну нейропротективну концентрацію та дуже добре переноситься [33]. У другій фазі дослідження було показано ефективність високих доз еритропоєтину при комбінованому використанні з гіпотермією у немовлят з важкою асфіксією [33]. Два дослідження показали перспективність та ефективність застосування еритропоєтину на короткотривалий неврологічний прогноз у дітей з важкою асфіксією, але в цих дослідженнях не проводилось охолодження та застосовувались інші режими дозування еритропоєтину [9, 36].

Мета дослідження: оцінка ефективності комбінованого лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії шляхом поєднання краніоцеребральної гіпотермії та терапії рекомбінантним еритропоєтином.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось на базі Житомирського обласного перинатального центру: були обстежені немовлята, які народились у період з 21.06.2008 по 14.05.2015 роки (n = 56). Оцінка неврологічного статусу дітей проводилась на базі Київського центру реабілітації дітей з органічним ураженням ЦНС з 2008 року по 2016 рік. Дослі-

дження розглянуто та схвалено комісією з питань етики й біоетики Житомирського обласного перинатального центру.

Для досягнення мети й виконання завдань дослідження у групах хворих: 36 новонароджених з асфіксією, що отримували краніоцеребральну гіпотермію (КЦГ) - група А; 20 новонароджених з асфіксією, що отримували КЦГ та терапію рекомбінантним еритропоєтином) - група В вивчено чинники ризику анте-, інтра-, неонатального періодів розвитку дітей, особливості перебігу тяжкої асфіксії, які сприяють формуванню тяжкого гіпоксично-ішемічного ураження мозку у новонароджених (дослідження у режимі реального часу). Діагноз та лікування проводили згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України № 225 від 28.03.2014 року «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні».

Критерії включення новонароджених обох груп дослідження, яким показано проведення краніоцеребральної гіпотермії, склалися з наступних показників: А+В (С - додатковий критерій) та були однакові для обох груп [5, 9].

Стан нервової системи оцінювали за допомогою: ступеня ураження головного мозку за шкалою Sarnat&Sarnat та амплітудо-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЕГ) [6, 8]. При проведенні краніоцеребральної гіпотермії застосовували обладнання OLYMPIC COOL CAP (CoolCap, виробництва Olympic Medical Inc., США, свідоцтво про державну реєстрацію №7878/2008 від 13.06.2008 р.), за допомогою якого здійснювали охолодження голови при помірній системній гіпотермії. Виходячи із значення ректальної температури проводили налаштування температури води, яка циркулює у шапочці, таким чином, щоб ректальна температура новонародженого знаходилась у діапазоні $34,5 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ [10].

Під час проведення краніоцеребральної гіпотермії призначали фентаніл або морфін у постійній інфузії в дозі: фентаніл – 3 мкг/кг/годину маси тіла, морфін – 0,05-0,2 мг/кг маси тіла, що забезпечувало відсутність больової реакції на охолодження шкіри голови. Застосування опіоїдів припиняли після зігрівання пацієнта. Підтримка гемодинаміки здійснювалась комбінуванням симпатоміметиків: дофаміну та добутаміну, чи адреналіну.

У групі комбінованого лікування (група В) – краніоцеребральної гіпотермії та рекомбінантного еритропоєтину застосовували останній за наступною схемою: першу дозу еритропоєтину призначали до 24 годин життя немовляти. Призначали шість доз рекомбінантного еритропоєтину з інтервалом введення через 48 годин у дозі 1000 Од/кг, проводили інфузію протягом 5-ти годин [24, 33].

Під час лікування дітей обох груп проводили спостереження за кислотно-лужним станом (КЛС) немовлят з тяжкою неонатальною енцефалопатією. Кислотно-лужний стан визначали при народженні немовлят у пологовому залі на першій хвилині життя. При перебуванні немовлят у відділенні проводили динамічне спостереження за показниками КЛС, проводили своєчасну корекцію параметрів штучної вентиляції легень (намагались досягти нормовентиляції, підтримували V_t у межах 4-5 мл/кг). Моніторинг КЛС проводили протягом 72 годин (у подальшому при необхідності).

Біохімічне обстеження проводилося з визначенням аналізів крові і сечі, групи крові, резус-фактору та біохімічних показників крові. Біохімічне дослідження включало визначення вмісту загального рівня білку, альбуміну, білірубину та його фракцій, вмісту аланін- і аспартатаміно-трансферази, електролітів (натрію, хлору, калію, кальцію, рівня глюкози, КЛС). Аналіз кислотно-лужного гомеостазу виконувався за допомогою газоаналізатору «MEDICA EASY START» (USA). Проводилось спостереження за діурезом у групах дослідження та за особливостями змін загального аналізу сечі. Проводили рентгенологічне дослідження; електрокардіографію (ЕКГ); ультразвукове дослідження (апарат «Му Lab Esaote», Італія) серця та органів черевної порожнини. Контролювали обвід голови.

Катамнестична оцінка неврологічного статусу, зокрема рухової функції, немовлят обох груп дослідження (А та В) проводилась із застосуванням Войта-діагностики, нервово-психічного розвитку – Мюнхенської функціональної діагностики у віці 12 – 18 місяців у Київському Всеукраїнського центру реабілітації дітей з органічним ураженням ЦНС [7]. Наявність несприятливого неврологічного розвитку вважали при оцінці за шкалою Войта 7+ (ЦКП), несприятливого психічного розвитку за Мюнхенською шкалою функціональної діагностики – відсутність відповідності віку розвитку за всіма показниками. Наявність сприятливого неврологічного розвитку вважали при оцінці за шкалою Войта: 1 – 6 (ЦКП) та сприятливого психічного розвитку за Мюнхенською шкалою функціональної діагностики – відповідність віку розвитку.

Одержані результати піддавали статистичній обробці з обчисленням середнього значення M та стандартного відхилення ($M \pm SD$) у випадку нормального розподілу та обчисленням медіани, максимального та мінімального значення ($M [min - max]$) у випадку розподілу відмінного від нормального. Вірогідність даних оцінювали, використовуючи критерій t Ст'юдента для незалежних вибірок при нормальному розподілі; при ненормальному розподілі використовували тест Mann – Whitney. При проведенні парних порівнянь при нормальному розподілі використовували парний t – тест, за відсутності нормального розподілу використовували парний тест Wilcoxon. Оцінка лікувального ефекту за бінарними ознаками по-

рівнювали між собою за допомогою критерію χ^2 . Для оцінки взаємозв'язку ознак використовували коефіцієнт кореляції (r) (Пірсона) для ознак з нормальним розподілом; за відсутності нормального розподілу використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмана; за наявності однієї ознаки з нормальним розподілом, а другої - з ненормальним, використовували метод регресії (R_2). Використовували метод логістичної регресії для аналізу впливу різних факторів на прогноз. Використовували аналіз різноманітності для тестування різниці між значеннями різних підгруп (ANOVA). При нормальному розподілі використовували дисперсійний аналіз. За відсутності нормального розподілу використовували: Kruskal – Wallis тест (H – тест). Дані неврологічного прогнозу оцінювали з використанням тесту Фішера, оцінки відносного ризику (RR). При оцінюванні результатів приймали наявність суттєвої різниці між групами дослідження при $p < 0,05$; при $p > 0,1$, з метою запобігання β – статистичної помилки, відзначали відсутність різниці між вибірками. Використовували графічне відображення статистично значущих показників. Одержаний цифровий матеріал піддавали математично-статистичній обробці за допомогою програми MedCalc Software, Belgium, 2010, версія 11.4.

Результати досліджень

Загальна кількість немовлят, які були включені у дослідження склала 56 (36 новонароджених з неонатальною енцефалопатією, що отримували краніоцеребральну гіпотермію (КЦГ) - група А; 20 новонароджених з неонатальною енцефалопатією, що отримували КЦГ та терапію рекомбінантним еритропоєтином - група В). Основна характеристика груп наведена у табл. 1.

При аналізі характеристик груп дослідження відмічається статистична відмінність в оцінці за шкалою Апгар у групах дослідження: група В має вищі оцінки за шкалою Апгар на 1-й, 5-й та 10 хвилинах, але не помічено статистичної відмінності між показниками кислотно-лужного стану при народженні (рН та ВЕ) та оцінці за шкалою Sarnat&Sarnat (II та III ступені ураження головного мозку) груп дослідження.

З метою оцінки функціонального стану систем організму новонароджених груп дослідження проводили порівняння гемодинамічних показників у новонароджених з тяжкою неонатальною енцефалопатією.

Таблиця 1

Характеристика груп дослідження
абс.ч., (%), $Me [min - max]$, $M \pm SD$

Показник	Група А (n = 36)	Група В (n = 20)	p
Хлопчики	21 (58,3)	16 (80,0)	0,18
Гестаційний термін, тижнів	39,7 ± 1,02	39,5 ± 0,69	0,13
Окіл голови, см	35,0 [32 - 39]	34,6 [32 - 37]	0,26*
Розродження шляхом кесарського розтину	6 (16,7)	5 (25,0)	0,69
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв., балів	2 [1 - 5]	3 [1 - 5]	0,03

Продовження таблиці 1

Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв., балів	5 [2 - 6]	6 [3 - 7]	0,005
Оцінка за шкалою Апгар на 10 хв., балів	5 [4 - 6]	6 [3 - 7]	< 0,001
Кількість дітей, які мали оцінку за шкалою Апгар 0 – 5 балів на 5 хв.	33 (91,7)	7,0 (35,0)	< 0,001
pH при народженні	6,8 [6,6 – 7,3]	6,9 [6,7 – 7,0]	0,12*
BE, при народженні, ммоль/л	- 20,0 [5,5 – 25,0]	- 18,9 [14,4 – 22,2]	0,35*
Sarnat&Sarnat II ступінь	22 (61,1)	13 (65,0)	0,99
Sarnat&Sarnat III ступінь	14 (38,9)	7 (35)	0,99

Примітка: * - Mann – Whitney test

Було визначено відсутність суттєвої різниці між середніми значеннями показника середнього артеріального тиску (САТ) немовлят груп дослідження А та В: $45,5 \pm 4,3$ та $46,6 \pm 5,0$ (мм.Нг) відповідно, $p = 0,37$. Було визначено стабільність показників частоти серцевих скорочень у дітей груп А та В: $121,1 \pm 9,4$ та $124,4 \pm 10,9$ (уд. за 1 хв.) відповідно, $p = 0,26$. Виявлено відсутність залежності у середньодобовому дозуванні дофаміну в групах дослідження А та В: 10 [2,5 - 30] та 9 [4,2 - 19] (мкг/кг/хвилину) відповідно, $p = 0,59$. Не виявлено статистичної різниці між середньодобовим дозуванням добутаміну у групах дослідження (А, та В): 10 [3,0 - 30], та 9 [4,5 – 18,6] (мкг/кг/хвилину) відповідно, $p = 0,89$.

Проведено аналіз біохімічних показників обох груп під час лікування (табл.2). Не було помічено суттєвих відмінностей у рівнях калію, натрію, йонізованого кальцію, рівню активності АлАТ, загального рівню білку.

Відмічається вищий рівень глюкози у немовлят групи В, під час 72 - годинного періоду інтервенції, ніж у новонароджених групи А: $5,7 [4,3 - 9,3]$ проти $5,0 [3,1 - 6,7]$ ммоль/л відповідно, $p = 0,003$ (Mann-Whitney test). У той же час, коливання рівня глюкози було у межах норми в групах спостереження. Рівень АсАТ був вищий у групі В, ніж у групі А: $2,9 [0,23 - 14,4]$ проти $1,3 [0,46 - 5,8]$ (ммоль/г.л) відповідно, $p = 0,03$ (Mann-Whitney test).

Не виявлено різниці у рівнях йонізованого кальцію у групах дослідження, але прояви гіпокальціємії фіксувалися у немовлят групи А та В на 2 та 3 добу життя. Рівень йонізованого кальцію на 2 добу (А, проти В): $0,81 [0,54 - 1,9]$ проти $0,58 [0,25 - 1,34]$ (ммоль/л) відповідно, $p = 0,03$ (Mann-Whitney test). Рівень йонізованого кальцію на 3 добу у групі комбінованого лікування був нижчий (А, проти В): $0,88 [0,70 - 2,0]$ проти $0,52 [0,25 - 1,43]$ (ммоль/л) відповідно, $p = 0,004$ (Mann-Whitney test).

Таблиця 2

Середні значення основних біохімічних показників у новонароджених з важкою неонатальною енцефалопатією у групах дослідження абс.ч., (%), Me [min - max], M \pm SD

Показники / Од.вимірювання	Групи дослідження		
	Група А (n = 36)	Група В (n = 20)	p
K+, ммоль/л	3,3 [2,3 – 4,3]	3,4 [2,2 – 5,8]	0,37
Na+, ммоль/л	136,4 [127,5 – 144,6]	135,1 [124,5 – 146,5]	0,87
Ca+, (йонізований) ммоль/л	0,65 [0,42 – 2,1]	0,64 [0,36 – 1,31]	0,66*
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [3,1 – 6,7]	5,7 [4,3 – 9,3]	0,003
АлАТ, ммол/г.л	1,1 [0,34 – 6,5]	1,1 [0,43 – 11,3]	0,52*
АсАТ, ммол/г.л	1,3 [0,46 – 5,8]	2,9 [0,23 – 14,4]	0,03*
Загальний рівень білку, г/л	$56,9 \pm 8,5$	$59,9 \pm 10,0$	0,17
Ca+, при народженні, ммоль/л	0,92 [0,25 – 1,56]	0,70 [0,30 – 1,53]	0,48
Ca+, на 1 добу, ммоль/л	0,69 [0,35 – 1,12]	0,64 [0,25 – 1,32]	0,66
Ca+, на 2 добу, ммоль/л	0,81 [0,54 – 1,9]	0,58 [0,25 – 1,34]	0,03*
Ca+, на 3 добу, ммоль/л	0,88 [0,70 – 2,0]	0,52 [0,25 – 1,43]	0,004*

Примітка: * - Mann – Whitney test

Не виявлено достовірно нижчого рівня середнього показника pH у новонароджених груп А та В під час 72 - годинного охолодження: $7,34 \pm 0,03$ проти $7,35 \pm 0,05$ відповідно $p=0,35$. Значення BE у групі А були нижче, але знаходились у межах нормативних значень: $- 8,0 \pm 1,4$ проти $- 6,5 \pm 2,2$ відповідно $p=0,003$.

Встановлено вищий рівень pCO_2 у групі В проти групи А: $38,2 [24,3-52,9]$ проти $32,2 [20,8-47,3]$ (мм Hg), відповідно $p = 0,007$. Встановлено відсутність статистичної різниці у рівнях (А-а) DO2 груп дослідження (А та В): $72,7 [24,5-191,7]$ та $69,3 [38,1-276,8]$, $p = 0,85$ (Mann-Whitney test).

Таблиця 3

**Функціональний стан сечовидільної системи у новонароджених груп дослідження
абс.ч., (%), Me [min - max], M ± SD**

Показники / Од.вимірювання	Групи дослідження		
	Група А (n = 36)	Група В (n = 20)	р
Діурез на 1 добу, мл/кг/годину	0,95 [0,12 – 5,2]	0,98 [0,14 – 2,8]	0,34*
Діурез на 2 добу, мл/кг/годину	1,02 [1,7 – 3,3]	1,7 [0,6 – 3,5]	0,29
Діурез на 3 добу, мл/кг/годину	1,73 ± 0,6	2,4 ± 0,8	0,0001
Загальний діурез, мл/кг/годину	1,53 ± 0,7	1,9 ± 0,5	0,02
Рівень креатиніну, мкмоль/л	134,7 [65,0 – 278,0]	120,4 [76,2 – 178,8]	0,01*
Рівень сечовини, ммоль/л	5,2 [0,6 – 36,0]	3,9 [1,9 – 8,8]	0,06*
Протеїнурія, г/л	0,15 [0 – 2,4]	0 [0 – 1,0]	0,01*

Примітка: * - Mann – Whitney test

Встановлено відсутність статистичної різниці між діурезом у новонароджених груп дослідження на 1 та 2 добу, відмічається статистичне збільшення темпів діурезу на 3 добу немовлят групи В та встановлено

більші темпи діурезу у немовлят групи В (табл.3). Встановлено статистично нижчий рівень креатиніну у групи В, та нижчий рівень сечовини немовлят групи В проти новонароджених групи А (табл.3).

Таблиця 4

**Показники гемограми у новонароджених груп дослідження
абс.ч., (%), Me [min - max], M ± SD**

Показники / Од.вимірювання	Групи дослідження		
	Група А (n = 36)	Група В (n = 20)	р
Гемоглобін, г/л	176,9 ± 17,2	193,8 ± 23,6	0,004
Еритроцити, г/л	5,32 ± 0,5	5,8 ± 0,66	0,003
Тромбоцити, г/л	197,6 ± 41,5	209 ± 25,5	0,27
Лейкоцити, г/л	15,7 [9,0 – 39,7]	17,1 ± 3,6	0,35*
Нейтрофільний індекс	0,22 [0,11 – 0,53]	0,24 ± 0,1	0,87*

Примітка: * - Mann – Whitney test

При порівнюванні показників гемограми у новонароджених з важкою неонатальною енцефалопатією, які отримували лікування в групах дослідження, встановлено статистично вищий рі-

вень гемоглобіну та еритроцитів у групі В проти немовлят групи А - можливо цей факт в групі В пов'язаний з прямою дією еритропоєтину на еритропоєз (табл.4).

Таблиця 5

**Частота окремих зареєстрованих патернів аЕЕГ активності
у немовлят груп дослідження до, під час та після охолодження
абс.ч., (%)**

Патерни аЕЕГ	До гіпотермії		Під час гіпотермії		Після закінчення гіпотермії		На 10 добу	
	Група А (n = 36)	Група В (n = 19)	Група А (n = 35)	Група В (n = 19)	Група А (n = 35)	Група В (n = 19)	Група А (n = 35)	Група В (n = 20)
CNV	0	0	0	0	1 (2,9)	0	25 (71,4)	17 (85,0)
DNV	0	0	2 (5,7)	0	5(14,3)	2 (10,5)	5 (14,3)	1 (5,0)
BS (+)	4 (11,1)	11 (57,9)	15 (42,9)	15 (78,9)	20 (57,1)	13 (68,4)	3 (8,6)	2 (10,0)
BS (-)	1 (2,8)	1 (5,3)	8 (22,9)	3 (15,8)	5 (14,3)	2 (10,5)	1 (2,9)	0
CLV	5 (13,9)	0	4 (11,4)	1 (5,3)	2 (5,7)	0	0	0
Flat trace	0	1 (5,3)	6 (17,1)	0	2 (5,7)	0	0	0
“saw tooth”*	26 (72,2)	6 (31,6)	0	0	0	1 (5,3)	1 (2,9)	0

Примітка: * - основний патерн витіснено судомною активністю по типу «зуби пили»

Проводили оцінку біоелектричної активності головного мозку у немовлят, народжених в асфіксії, які отримували комбіноване лікування: краніоцеребральну гіпотермію та рекомбінантний еритропоетин (В) у порівнянні з групою, яка отримувала тільки лікувальну гіпотермію (А).

Після народження 72,2% немовлят групи А демонстрували суцільний запис «зуби пили» проти 31,6% немовлят групи В, відповідно $p = 0,009$; 11,1% - патерн BS+ (спалах-пригнічення) проти 57,9%, відповідно $p = 0,0007$; 2,8% - патерн BS- (спалах-пригнічення) проти 5,3%, відповідно $p = 0,78$; 13,9% патерн CLV (постійно низький вольтаж) був присутній тільки в групі А. Під час охолодження відзначено перевагу патернів спалах-пригнічення в обох групах. Патерн BS+ у групі А становив 42,9% проти 78,9% у групі В, відповідно $p = 0,02$, патерн BS- у групі А становив 22,9% проти 15,8% у групі В, відповідно $p = 0,79$. Разом з тим, патологічний патерн BS домінує в обох групах, але статистично більш виражена присутність патерну BS+ у групі В (табл. 5).

У більшості немовлят помічали поступову «нормалізацію» аЕЕГ патернів на 10 добу життя (А та В): 85,7 % проти 90,0 % відповідно $p = 0,96$ (рис.1).

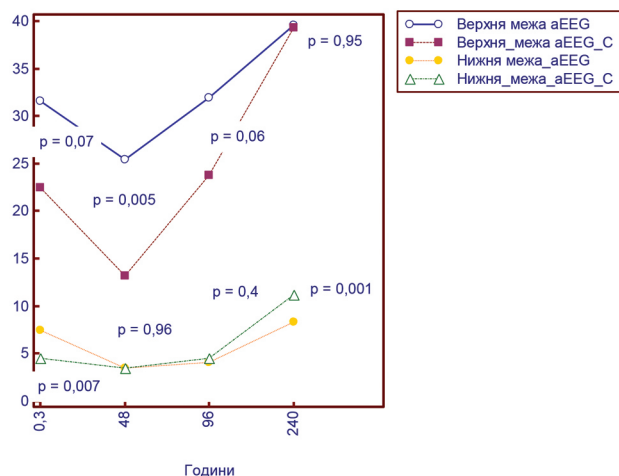


Рис 1. Зміни біоелектричної активності головного мозку немовлят груп гіпотермії та гіпотермії + еритропоетин (С)

Таблиця 6

Оцінка виживання та неврологічного статусу новонароджених у віці 12 – 18 місяців абс.ч., (%)

Показники	Групи спостереження		p	RR	95% CI	p
	А (n = 29)	В (n = 20)				
Виживання до 12 - 18 місяців	27/27 (93,1)	20/20 (100)	0,51	1,1	0,93 – 1,2	0,33
Комбінований показник: летальність та тяжкі неврологічні розлади	9/29 (31,0)	1/20 (5,0)	0,03	1,37	1,06 – 1,8	0,029
Виживання зі сприятливим неврологічним прогнозом	20/29 (68,9)	19/20 (95)	0,03	1,4	1,06 – 1,8	0,02
Кількість дітей без тяжких неврологічних розладів	20/27 (74,1)	19/20 (95)	0,11	1,28	1,0 – 1,63	0,046
Кількість дітей без сліпоти	25/27 (92,6)	0				
Кількість дітей без затримки психічного розвитку важкого ступеню	19/27 (70,4)	19/20 (95,0)	0,059	1,35	1,04 – 1,76	0,03
Кількість дітей без затримки мовного розвитку	18/27 (66,7)	11/20 (55,0)	0,55			

Примітка: * - 95% CI - довірчий інтервал; RR – відносний ризик

Обговорення

Застосування гіпотермії - краніоцеребральної чи тотального охолодження тіла дає змогу зменшити неврологічну дисфункцію з 60 до 45% [24]. У багатьох країнах застосування гіпотермії є стандартом лікування неонатальної енцефалопатії [7, 8], але вивчення комбінованого лікування розширює горизонти наших можливостей [8].

Еритропоетин демонструє значний нейропротективний ефект у дослідженнях Yvonne [33, 34]. У I-й фазі дослідження на тваринах застосування еритропоетину в комбінації з охолодженням демонструвало оптимістичні нейропротективні ефекти в моделях на тваринах [33].

У дослідженні Yvonne W.Wu [34] (двійне слі-

пе, плацебо-контрольоване), використовувалася доза еритропоетину 1000 Од/кг, внутрішньовенно у немовлят з неонатальною енцефалопатією (n = 24). У нашому дослідженні ми також використовували дозу, яка дорівнювала 1000 Од/кг. У дослідженні Yvonne W.Wu. неонатальна летальність не відрізнялась у групі з застосуванням еритропоетину проти групи плацебо (охолодження): 8% проти 19%, $p = 0,42$. У нашому дослідженні ми також отримали відсутність різниці у виживанні до 12 – 18 місяців між обома групами - між групою із застосуванням гіпотермії та рекомбінантного еритропоетину (В) проти групи охолодження (А): 100% проти 93,1%, $p = 0,51$. Ми не проводили ретельного вивчення МРТ картини головного мозку у групи комбінованого

лікування (В), але у дослідженні Yvonne W.Wu. було встановлено значно менш виразні ознаки ушкодження головного мозку за МРТ даними.

У дослідженні Yvonne W.Wu. [34] було встановлено наявність кращих показників моторного розвитку у групі еритропоєтину, у нашому дослідженні ми виявили збільшення числа дітей у групі (В) з виживанням зі сприятливим неврологічним прогнозом: 95,0% проти 68,9%, $p = 0,03$ (табл.1).

Обмеженням нашого дослідження вважаємо загальну кількість дітей, яка була включена у дослідження. Так при аналізі характеристик груп дослідження відмічається статистична різниця в оцінці за шкалою Апгар у групах дослідження: група В має вищі оцінки за шкалою Апгар на 1-й, 5-й та 10 хвилинах, але не помічено статистичної різниці між показниками кислотно-лужного стану при народженні (рН та ВЕ) та оцінці за шкалою Sarnat&Sarnat (II та III ступені ураження головного мозку) груп дослідження. Необхідні

подальші дослідження з метою вивчення нейропротективного ефекту комбінованого лікування: застосування краніоцеребральної гіпотермії та рекомбінантного еритропоєтину.

Висновки

Використання методу комбінованого лікування: краніоцеребральної гіпотермії та рекомбінантного еритропоєтину у нашому дослідженні, є безпечним методом лікування немовлят з неонатальною енцефалопатією, збільшує виживання новонароджених зі сприятливим неврологічним прогнозом та кількість дітей без затримки психічного розвитку важкого ступеня.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші дослідження з метою вивчення ефективності комбінованого лікування: краніоцеребральної гіпотермії та рекомбінантного еритропоєтину.

Література

1. Аряев МЛ. Неонатология: підручник. Київ: АДЕФ-Україна; 2003. 754 с.
2. Аряев НЛ, Рожковская НН, Семенов ИВ. Практическая перинатология. Киев: Здоров'я; 1998. 198 с.
3. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1349-58. doi: 10.1056/NEJMoa0900854.
4. Azzopardi D, Edwards AD. Hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Mar;12(4): 303-10.
5. Барашнев ЮИ. Перинатальная неврология. Москва: Триада-Х; 2001. 638 с.
6. Demers EJ, McPherson RJ, Juul SE. Erythropoietin protects dopaminergic neurons and improves neurobehavioral outcomes in juvenile rats after neonatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res.* 2005 Aug;58(2):297-301.
7. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol.* 2005 Jan;32(1):11-7.
8. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol.* 2005 Jan;32(1):18-24. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.06.015
9. Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, El-Gohary T, El-Barbary A, Aly H. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. *Pediatrics.* 2010 May;125(5):1135-42. doi: 10.1542/peds.2009-2268.
10. Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(438):36-42.
11. Juul S. Recombinant erythropoietin as a neuroprotective treatment: in vitro and in vivo models. *Clin Perinatol.* 2004 Mar;31(1):129-42.
12. Juul S, McPherson RJ, Bammler TK, Wilkerson J, Beyer RP, Farin FM. Recombinant erythropoietin is neuroprotective in a novel mouse oxidative injury model. *Dev Neurosci.* 2008;30(4):231-42. doi: 10.1159/000110348.
13. Sävmán K. The Brain and Resuscitation. *NeoReviews* [Internet] 2008 Nov [cited 2017 May 29];9(11):513-9. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/content/8/1/e14> doi: 10.1542/neo.9-11-e513
14. Коржинський ЮС, Вайсберг ЮР, Здвизькова СП, Лапоног СП. Практичні аспекти амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії. Матеріали V конгресу неонатологів України з міжнар. участю Актуальні питання неонатології; 2010 Бер 11-12; Київ. Київ; 2010.
15. Коржинський ЮС, Вайсберг ЮР, Лапоног СП. Лікувальна гіпотермія у немовлят, народжених в асфіксії – нова ера в лікуванні гіпоксично-ішемічної енцефалопатії? Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2009;4:64-71.
16. Коржинський ЮС, Здвизькова СП, Лапоног СП. Особливості електроенцефалографічних змін у новонароджених з важкою асфіксією, які отримували лікувальну краніоцеребральну гіпотермію. Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. 2011;1(2):55-61.
17. Коржинський ЮС, Вайсберг ЮР, Гошко ОІ, Лапоног СП. Роль керованої гіпотермії в лікуванні немовлят, народжених в асфіксії. Матеріали наук.-практ. конф. Дихальна підтримка новонароджених та інші актуальні питання неонатології; 2009 Жов 1-2; Львів. Львів; 2010. с. 10-8.
18. Коржинський ЮС, Здвизькова СП, Лапоног СП. Оцінка неврологічного статусу немовлят з важкою асфіксією, які отримали краніоцеребральну гіпотермію. Вісник проблем біології і медицини. 2012;2(3):77-81.
19. Лапоног СП. Особливості перебігу змін температур у новонароджених з тяжкою асфіксією під час сеансу краніоцеребральної гіпотермії. Медичні перспективи. 2011;16(2):35-42.
20. Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther.* 2006 Sep;28(9):1353-65.
21. Рубіна ОС, Добіжа МВ, Антоненко ТІ, Моравська ОА, Берцун КТ, Неживенко ТП, та ін. Первинна реанімація новонароджених з позиції доказової медицини. Вісник Вінницького національного університету. 2009;13(1/2):358-9.
22. Shah PS, Beyene J, To T, Ohlsson A, Perlman M. Postasphyxial Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(7):729-736. doi: 10.1001/archpedi.160.7.729
23. Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr.* 1989 May;114(5):753-60.
24. Mc Pherson RJ, Juul SE. Erythropoietin (Epo) for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Curr Opin Pediatr.* 2010. Apr;22(2):139-45. doi: 10.1097/MOP.0b013e328336eb57
25. Sanchez PE, Navarro FP, Fares RP, Nadam J, Georges B, Moulin C, et al. Erythropoietin receptor expression is

concordant with erythropoietin but not with common beta chain expression in the rat brain throughout the life span. *J Comp Neurol.* 2009 Jun 1;514(4):403-14. doi: 10.1002/cne.22020.

26. Schelshorn DW, Schneider A, Kuschinsky W, Weber D, Krüger C, Dittgen T, et al. Expression of hemoglobin in rodent neurons. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009 Mar;29(3):585-95. doi: 10.1038/jcbfm.2008.152.

27. Шабалов НП. Неонатология: учеб. пособ. В 2 т. Москва: МЕДпресс-информ; 2004. Т. 1. 608 с.

28. Shankaran S, Laptook A, Tyson J, Ehrenkranz RA, Bann CM, Das A, et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2012 Apr;160(4):567-572.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.09.018.

29. Шуцько ЄС. Національні медичні стандарти лікувально-профілактичної допомоги новонародженим. Матеріали наук.-практ. конф. Дихальна підтримка новонароджених та інші актуальні питання неонатології; 2009 Жов 1–2; Львів. Львів; 2010. с. 3–4.

30. Sonmez A, Kabakci B, Vardar E, Gürel D, Sönmez U, Orhan YT, et al. Erythropoietin attenuates neuronal injury and potentiates the expression of pCREB in anterior horn after transient spinal cord ischemia in rats. *Surg Neurol.* 2007 Sep;68(3):297-303.

31. Wang L, Zhang Z, Wang Y, Zhang R, Chopp M. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. *Stroke.* 2004 Jul;35(7):1732-7.

32. Pilot Study of Head Cooling in Preterm Infants With Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *ClinicalTrials.gov*. [Internet]. 2010 [cited 2017 Mar 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00620711>

33. Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, Ferriero DM, Glidden DV, Mayock DE, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. *Pediatrics.* 2012 Oct;130(4):683-91. doi: 10.1542/peds.2012-0498.

34. Wu YW, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE, et al. High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Mar 27];137(6):20160191. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2016/04/30/peds.2016-0191.full.pdf>

35. Zhang J, Li Y, Cui Y, Chen J, Lu M, Elias SB, et al. Erythropoietin treatment improves neurological functional recovery in EAE mice. *Brain Res.* 2005 Feb 9;1034(1-2):34-9.

36. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):e218-26. doi: 10.1542/peds.2008-3553.

37. Знаменская ТК, Шевченко ЛИ, Розова ЕВ. Влияние гипоксии на развитие плода и новорожденного. *Перинатология и педиатрия.* 2006;2:10–8.

НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ СТРАТЕГИИ: КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГИПОТЕРМИЯ В СОЧЕТАНИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕОНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

*Ю.С.Коржинський¹, В.М.Здвижкова²,
Ю.Р.Вайсберг³, С.П.Лапоног³*

Львовский национальный медицинский университет им Данила Галицкого¹
(г. Львов, Украина),

Украинский медицинский центр реабилитации детей с органическими поражениями центральной нервной системы²
(г.Киев, Украина),

Областное клиническое учреждение «Житомирский областной перинатальный центр» Житомирского областного совета³
(г. Житомир, Украина)

Резюме. Использование терапевтического охлаждения в комбинации с нейропротективными медикаментозными средствами может иметь перспективные результаты при лечении детей с неонатальной энцефалопатией.

Цель. Оценка эффективности комбинированного лечения гипокисческо-ишемической энцефалопатии при использовании краниocereбральной гипотермии и терапии рекомбинантным эритропоэтином.

Методы. Были обследованы новорожденные, которые родились за период с 21.06.2008 по 14.05.2015 год (n = 56). Исследование проводилось на базе Житомирского областного перинатального центра, Киевского центра реабилитации детей с органическим поражением ЦНС с 2008 по 2016 год. Клинико-лабораторная характеристика пациентов проводилась в сравнительном аспекте между двумя клиническими группами: группа новорожденных (n = 36) с тяжелой асфиксией, которые получали краниocereбральную гипотермию (группа А) и группа новорожденных (группа В) с тяжелой асфиксией, которые получали краниocereбральную гипотермию и рекомбинантный эритропоэтин (n = 20). Диагноз и ле-

NEW HORIZONS OF THE NEUROPROTECTIVE STRATEGY: CRANIOCEREBRAL HYPOTHERMIA IN COMBINATION WITH THE USE OF RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN IN NEONATES WITH NEONATAL ENCEPHALOPATHY

*Yu. Korzhynskyy¹, V. Zdvizhkova²,
Yu. Vaysberh³, S. Laponog³*

Lviv National Medical University named Daniel Halytskoho¹
(Lviv, Ukraine),

Ukrainian medical rehabilitation center for children with organic lesions CNS
(Kiev, Ukraine),

RCI «Zhytomyr Regional Perinatal Center» Zhytomyr regional council
(Zhitomir, Ukraine)

Summary. There is restrained evidence that selective head cooling combined with erythropoietin may provide promising results in newborns with neonatal encephalopathy

Objective. To estimate effectiveness and safety of combined therapy i.e. selective head cooling and erythropoietin in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE).

Material and methods. 56 infants born in Zhitomir regional perinatal center with severe asphyxia during June 2008 to January 2016 were included into prospective study. We compared outcome of neonates (n=36) treated with selective head cooling (June 2008 – December 2013, group A) and newborns (n = 20) which received selective head cooling and erythropoietin treatment (1000 OD/kg, 6 days) (January 2014 - January 2016, group B). Informed consent of the parents for the treatment was obtained. 29 children of group A and 20 children of group B underwent neurologic examination and neurodevelopmental evaluation in the age of 12 – 18 months.

Results. No complications were observed during treatment with selective head cooling combined with erythropoietin. We did not observe significant improvement of survival of newborns in group B: 100% vs 93,1%,

чение проводили согласно унифицированному протоколу МЗ Украины от 28.03.2014 года №225 «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні». Группу катанестического наблюдения составили 29 детей, которым в неонатальном периоде была проведена краниocereбральная гипотермия, и 20 детей, которым было проведено лечение с использованием краниocereбральной гипотермии и рекомбинатного эритропоэтина. Исследование в режиме реального времени.

Результаты.

Во время нашего исследования использование комбинированного лечения - краниocereбральной гипотермии и рекомбинатного эритропоэтина не сопровождалось какими-либо осложнениями. Не найдено преимуществ в выживании, при сравнении группы гипотермии и группы комбинированного лечения: гипотермия + эритропоэтин: 93,1% против 100,0%, [RR] = 0,51, [ДИ]: 0,93 – 1,2, p = 0,33. Установлено статистически значимое улучшение комбинированного показателя: летальность и тяжелые неврологические расстройства в группе комбинированного лечения (гипотермия + эритропоэтин) против новорожденных группы краниocereбральной гипотермии: 5,0% против 31,0%, p = 0,03; [RR] = 1,37, [ДИ]: 1,06 – 1,8, p = 0,02. Определено статистически достоверное увеличение выживания новорожденных с благоприятным неврологическим результатом в группе гипотермия + эритропоэтин против новорожденных группы краниocereбральной гипотермии: 95,0% против 68,9 %, p = 0,03; [RR] = 1,40, [ДИ]: 1,06 – 1,8, p = 0,02. Выявлено тенденцию к увеличению количества детей без тяжелых неврологических расстройств в группе гипотермия + эритропоэтин в сравнении с новорожденными группы гипотермии: 95,0% проти 74,1%, p = 0,11, [RR] = 1,28, [ДИ]: 1,0 – 1,63, p = 0,046. Установлено клинически существенное, но не статистически достоверное увеличение количества детей без задержки психического развития тяжелой степени у новорожденных группы гипотермия + эритропоэтин в сравнении с новорожденными группы гипотермии: 95,0% против 70,4%, p = 0,059, [RR] = 1,35, [ДИ]: 1,04 – 1,76, p = 0,03.

Ключевые слова: неонатальная энцефалопатия; комбинированное лечение; гипотермия + эритропоэтин.

Контактна інформація:

Коржинський Юрій Степанович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (м. Львів, Україна).

Контактна адреса: вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

Контактний телефон:

+38(032) 2941624

e-mail: korzhynskyy@yahoo.com

Контактная информация:

Коржинский Юрий Степанович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого (г.Львов, Украина).

Контактный адрес: ул. Пекарская, 69, г. Львов, 79010, Украина.

Контактный телефон:

+38 (032) 2941624

e-mail: korzhynskyy@yahoo.com

RR = 1,1, [95% CI 0,93 – 1,2], p = 0,33. The investigation revealed statistically significantly lower percent of death or severe neurologic disorders in group B in comparison with group A: 5,0% vs 31,0%, p = 0,03; RR = 1,37, [95% CI 1,06 – 1,8], p = 0,02. There was higher percent of survived newborns with normal neurologic outcome in group B compared to group A (95,0% vs 68,9 %, p = 0,03; RR = 1,40 [95% CI 1,06 – 1,8], p = 0,02, as well as higher percent of children without severe neurologic outcome (with borderline significance, 95,0% vs 74,1%, p = 0,11, RR = 1,28, [CI]: 1,0 – 1,63, p = 0,046). The quota of children without severe neurodevelopmental delay was greater in group B: 95,0% vs 70,4%, p = 0,059, RR = 1,35, [95% CI 1,04 – 1,76], p = 0,03.

Conclusion. Addition of erythropoietin treatment to hypothermia via selective head cooling appeared to be safe and provided certain advantage in HIE treatment.

Key words: newborn; hypoxic-ischemic encephalopathy; selective head cooling; neurodevelopmental outcome.

Contact Information:

Korzhynskyy Yuriy - MD, Professor, Chief of Department of Pediatrics and Neonatology Danylo Halytsky Lviv National Medical University (m. Lviv, Ukraine)

Contact address: Pekarska str., 69, m. Lviv, 79010, Ukraine.

Telephone: +38 (032) 2941624

e-mail: korzhynskyy@yahoo.com