

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ ГИПОТЕРМИИ У НОВОРОЖДЕННОГО С ТЯЖЕЛЫМ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ МОЗГА

А. А. Задворнов¹, А. В. Голомидов¹, Е. В. Григорьев²

THE EXPERIENCE OF USING LOW-TECHNOLOGY HYPOTHERMIA IN THE NEWBORN WITH SEVERE HYPOXIC ISCHAEMIC ENCEPHALOPATHY

A. A. Zadvornov¹, A. V. Golomidov¹, E. V. Grigor'ev²

¹МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 5», г. Кемерово

²ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

¹Children Municipal Clinical Hospital no. 5, Kemerovo, RF

²Research Institute of Integral Problem of Cardio-Vascular Diseases, Kemerovo, RF

Умеренная терапевтическая гипотермия – перспективная методика церебропротекции, направленная на снижение летальности и инвалидизации после перенесенной гипоксически-ишемической энцефалопатии. В статье освещен опыт использования терапевтической гипотермии у новорожденного, перенесшего асфиксию. Особенностью данного случая является применение гипотермии на этапах роддома, неонатальной транспортной бригады и специализированного учреждения, а также использование низкотехнологичной методики охлаждения (отключение подогрева, охлажденные водяные пакеты, обтирание холодной водой). Случай показывает эффективность данной методики для достижения стойкого целевого температурного коридора. Ключевым фактором успешного и безопасного применения низкотехнологичной гипотермии является применение госпитального протокола. Доступность данной методики может способствовать более широкому распространению терапевтической гипотермии и снижению летальности и инвалидизации у детей после гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, лечебная гипотермия.

Moderate therapeutic hypothermia is a promising technique for cerebral damage management aimed at the reduction of mortality and disability after hypoxic ischaemic encephalopathy. The article describes the experience of using therapeutic hypothermia in the newborn who had suffered from asphyxia. This case is special due to using hypothermia at the stages in the maternity hospital, neonatal transportation crew and special medical unit, and also using low-technology cooling technique (switching off the heating, cooled water packages, wiping with cold water). This case confirms the efficiency of this technique for achieving stable targeted temperature corridor. The key factor of the successful and safe use of low-technology hypothermia is the use of the hospital protocol. The availability of this technique can assist the wider dissemination of therapeutic hypothermia and reduction of mortality and disability in children after hypoxic ischaemic encephalopathy.

Key words: hypoxic ischaemic encephalopathy, therapeutic hypothermia.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) является распространенной неонатальной патологией, имеющей важную социально-экономическую значимость. Сохраняющиеся последствия ГИЭ в виде летальности и тяжелых неврологических нарушений, несмотря на улучшение качества неонатальной помощи, требуют применения новых методик нейропротекции. Одной из таких методик может быть умеренная (33–34°C) управляемая гипотермия, на эффективность которой указывают результаты ряда исследований [1, 7, 12, 13] и Кокрановский обзор [6]. Гипотермию можно вызывать с помощью специализированной аппаратуры (вы-

сокотехнологичный метод) либо низкотехнологичного метода (отключение подогрева, применение охлажденных водяных пакетов, обтирание холодной водой) [11]. В случае отсутствия специализированной охлаждающей аппаратуры низкотехнологичный метод гипотермии может быть доступен для широкого внедрения в клиническую практику.

Ниже описан случай применения низкотехнологичной умеренной гипотермии с использованием специализированного протокола, находящегося на стадии апробации. Протокол регламентирует алгоритм проведения охлаждения доношенного новорожденного, перенесшего асфиксию, до це-

левой температуры 33,5–34,5°C на этапе роддома, транспортировки и специализированного отделения. Гипотермия осуществляется посредством пассивного (обнажение ребенка, отключение обогрева) или активного (путем применения хладоэлементов) охлаждения с обязательным непрерывным термомониторингом ректальной температуры. Протокол также регламентирует раннее время начала гипотермии (не позднее 6 ч жизни), длительность ее проведения (72 ч), а также обязательную седацию и анальгезию пациента во время процедуры.

Ребенок Б., от беременности, протекавшей на фоне носительства цитомегаловируса, токсоплазмоза. Мама ребенка поступила в роддом Центральной районной больницы при сроке беременности 39 нед. с жалобами на резкую слабость, недомогание. При обследовании выявлен спонтанный разрыв селезенки с массивным внутрибрюшным кровотечением и брадикардией плода (80 ударов в 1 мин). Проведено экстренное кесарево сечение, извлечен плод с оценкой по Апгар 1 балл (атония, арефлексия, отсутствие дыхания, брадикардия, генерализованный цианоз). Масса плода – 3 350 г, длина – 53 см. В родзале проведены реанимационные мероприятия: интубация трахеи, непрямого массажа сердца, волемиическая нагрузка, адреналин внутривенно. После достигнутой стабилизации состояния переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), начата инотропная поддержка дофамином 10 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹. Через 1 ч после рождения проведена консультация реаниматологом санитарной авиации, по результатам которой начата пассивная гипотермия ребенка: обнажение кожных покровов и отключение обогрева ребенка. По прибытии транспортной неонатальной бригады на 3,5 ч жизни ребенка была зарегистрирована температура 34,5°C. На этапе транспортировки была продолжена пассивная гипотермия, температура на момент поступления в специализированное учреждение – 33,2°C.

На этапе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных гипотермия была продолжена, а также интенсивная терапия в виде ИВЛ, инотропной поддержки дофамином 10 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹, седации диазепамом и фентанилом, парентерального питания. Ребенок был обнажен, подгузник расстегнут, обогрев реанимационного места отключен. Термомониторинг на всех этапах осуществляли ректальным термометриком прикроватного монитора Nikon Kodhen, введенного в прямую кишку на глубину 4 см. За время проведения наблюдали 3 эпизода выхода температуры за пределы целевого коридора. Первый эпизод в виде перегревания до 35,2°C длительностью 2 ч зафиксирован на фоне недостаточной седации, двигательной активности. Второй эпизод в виде перегревания до 34,7°C длительностью 2 ч зафиксирован после укрывания ребенка при катетеризации центральной вены. Оба эпизода перегревания купированы добавлением

активного охлаждения с использованием охлажденных водяных пакетов или обтиранием холодной водой. Третий эпизод в виде переохлаждения до 33,3°C длительностью 5 ч зарегистрирован на фоне продолжения использования активной гипотермии, несмотря на достижение нижней границы целевого коридора, и купирован накрыванием пленкой. Ухудшения состояния в периоды выхода из целевой температуры не зафиксировано. Остальные 63 ч температура тела находилась в пределах целевого температурного коридора (33,5–34,5°C), достигаемого пассивной гипотермией (раскрытие кожных покровов, подложенный расстегнутый подгузник и отключенный подогрев неонатального реанимационного места). Спустя 72 ч после начала гипотермии (73 ч жизни) начато нагревание. Сначала использовали пассивное нагревание путем накрывания одеялом (с темпом возрастания температуры 0–0,4°C, расцененным как недостаточный). Затем начато активное нагревание посредством использования обогрева неонатального реанимационного места на минимальной мощности (с достижением темпа обогрева 0,6°C). Ухудшения состояния за период согревания не было.

Во время проведения гипотермии клинически отмечалась положительная динамика – регресс дыхательной недостаточности, гемодинамических нарушений. Снижались параметры поддержки ИВЛ, на 7-е сут жизни ребенок экстубирован. На 3-и сут жизни дофамин отменен. В течение всего периода гипотермии у ребенка наблюдали брадикардию – 85–110 ударов в 1 мин, которая регрессировала после введения атропина и исчезла после согревания. При избыточном и недостаточном охлаждении характеристика брадикардии не менялась. Со 2-х сут жизни начато трофическое питание смесью Фрисолак (5 мл каждые 3 ч), продленное до конца проведения гипотермии. До 4-х сут жизни сохранялся остаточный объем с примесью зелени (по 3–7 мл), в последующем объем питания расширен до физиологической потребности. Диурез за время гипотермии сохраненный, эпизодов олиго- или анурии не было. После отмены седации до 5-х сут у ребенка уровень сознания расценивали как сопор (6 баллов по шкале Симпсона – Рейли), с 6-х сут – сознание (9 баллов по шкале Симпсона – Рейли). В первые 2-е сут жизни у ребенка наблюдали эпизоды диафрагмальных судорог без десатурации, сохраняющиеся на фоне введения диазепамов, с 3-х сут жизни спонтанно купированы. При поступлении была выявлена анемия с уровнем гемоглобина 111 г/л, скорригированная переливанием эритроцитной массы до 162 г/л.

По данным лабораторных исследований, обращало внимание повышение уровней лактата (8,63 ммоль/л), аспартатаминотрансферазы (137 Ед/л), расцениваемое как маркеры перенесенной гипоксии, с дальнейшим регрессом

(3,61 ммоль/л и 37 Ед/л на 5-й день жизни соответственно). По данным нейросонографии, на 2-е сут жизни выявлен позиционный перивентрикулярный отек слева, передние рога боковых желудочков 1/7 мм (глубина/ширина, норма до 3/14 мм), треугольники боковых желудочков 6/6 мм (лево/право, норма до 12 мм). Отек в динамике купирован. По данным ЭЭГ – диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга с признаками снижения судорожной готовности, не исключен риск формирования очага эпиактивности. Морфология головного мозга при выписке – без патологии.

Оценка гемодинамического профиля на 2-е сут жизни: сократительная способность миокарда удовлетворительная, кровоток в средней мозговой артерии 0,53/0,1 м/с (ИР – 0,81), почечной артерии (лево/право) (0,36/0,1)/(0,33/0,1) м/с (ИР – 0,72/0,7), верхней брыжеечной артерии 0,66/0,14 м/с (ИР – 0,78), в вене Галена – 0,1 м/с. По данным ЭКГ – выраженные дисметаболические изменения. Мониторинг глюкозы капиллярной крови: 8,01 ммоль/л (при поступлении), 4,18 ммоль/л (20 ч жизни), 4,65 ммоль/л (44 ч жизни). Клинический анализ ликвора: желтый, прозрачный, белок – 1,09 г/л, цитоз – 5/3, эритроциты 12/мкл (свежие). Уровень ВЕ понижался до -12 ммоль/л со снижением рН до 7,25, что потребовало коррекции раствором гидрокарбоната натрия.

В возрасте 13 сут ребенок переведен в отделение патологии новорожденных. В неврологической картине преобладала клиника двигательных нарушений. Судорог не было. Сурдологический скрининг – зарегистрирована отоакустическая эмиссия. Осмотр глазного дна – ангиопатия сосудов сетчатки. В возрасте 27 дней ребенок выписан, в неврологической картине стала формироваться психика, сохранялись умеренные двигательные нарушения в виде обедненной двигательной активности, сниженного мышечного тонуса. Бульбарные рефлексы сохранены, вскармливался через соску, не поперхивался.

Применение низкотехнологичной пассивной гипотермии с помощью специализированного протокола позволило провести своевременную индукцию, адекватное поддержание и согревание ребенка на этапах роддома, транспортировки и специализированного учреждения. Наблюдаемые эпизоды выхода из целевого температурного коридора были незначительными (перегрев на 0,7°C и переохлаждение на 0,2°C) и носили кратковременный характер, общая внекоридорная длительность – около 9 ч (12,5% от общего времени). В зарубежной литературе имеются данные, описывающие избыточное или недостаточное охлаждение при применении низкотехнологичного метода охлаждения [2, 3, 8]. В то же время в описываемых случаях не отмечалось выраженного нарушения состояния детей, что наблюдается и в нашем случае. Хотя зарегистрированная брадикардия и сопровождалась артери-

альной гипотонией, сделать заключение о четкой их связи мешают факт разрешения артериальной гипотонии, спонтанное снижение уровня лактата и нормальный уровень ВЕ после коррекции на фоне сохраняющейся брадикардии. Наблюдаемое снижение толерантности к энтеральному питанию не привело к развитию серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Некорректируемых осложнений за время проведения гипотермии не зафиксировано. Пассивное ведение согревания (без включения обогрева реанимационного места) может быть достаточным для согревания, несмотря на удлинение времени его проведения. Активное согревание привело к превышению интенсивности согревания на 0,1°C, но побочных эффектов также не вызвало. Проведенный курс гипотермии, возможно, привел к улучшению неврологического прогноза у ребенка.

Несмотря на отсутствие национальных рекомендаций, лечебную гипотермию у новорожденных, перенесших асфиксию, широко используют как в развитых, так и в развивающихся странах [3, 5, 10, 11]. На допустимость низкотехнологичной методики указывают результаты многоцентрового рандомизированного исследования ICE [7] и системного обзора с использованием метаанализа [9], выявившие нейропротекторную эффективность, сходную с высокотехнологичными методиками, а также опыт ряда зарубежных стран, успешно применяющих ее в своей рутинной практике [5, 10]. Главным минусом низкотехнологичного подхода является низкая управляемость гипотермии (удержание в целевом термокоридоре), которую можно повысить путем использования специализированного протокола, применения термомониторинга [8] и принятия мер для снижения или повышения температуры тела ребенка. Непрерывное проведение термометрии (термомониторинг), в отличие от дискретной термометрии, позволяет своевременно выявлять выход температуры за пределы термокоридора, а используемые низкотехнологичные методы коррекции эффективно повышают или понижают температуру тела. «Стержем» низкотехнологичного подхода является пассивное охлаждение (отсутствие обогрева и обнажение ребенка), применение которого зачастую достаточно для индукции и поддержки гипотермии [10]. Активная низкотехнологичная методика (применение охлаждающих элементов, обтирание ребенка холодной водой) является дополнением к пассивной и применяется при неэффективной индукции и перегревании ребенка в стадию поддержания гипотермии. Седация и анальгезия являются важным условием проведения гипотермии ввиду того, что активация симпатoadренальной системы приводит к дополнительному термогенезу и снижает эффективность мер по удержанию целевого термокоридора [4].

Несмотря на имеющиеся недостатки низкотехнологичного охлаждения, данный подход может

быть успешно использован для проведения гипотермии у новорожденных, перенесших асфиксию.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 5».

650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21.

Задворнов Алексей Анатольевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Тел. 8 (3842) 39–68–11.

E-mail: air.42@ya.ru

Голомидов Александр Владимирович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Тел.: 8 (3842) 39–62–86.

E-mail: alex_oritn@mail.ru

Григорьев Евгений Валерьевич

ФГБУ «НИИ комплексных проблем

сердечно-сосудистых заболеваний»,

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе.

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

Тел.: 8 (3842) 264–36–04.

E-mail: grigoriev@mail.ru

Литература

1. Azzopardi D. V., Strohm B., Edwards A. D. et al. TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, № 14. – P. 1349–1358.
2. Chaudhary R., Farrer K., Broster S. et al. Active versus passive cooling during neonatal transport // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 132, № 5. – P. 841–846.
3. Fairchild K., Sokora D., Scott J. et al. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU // *J. Perinatol.* – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 324–329.
4. Fugelseth D., Satas S., Steen P. A. et al. Cardiac output, pulmonary artery pressure, and patent ductus arteriosus during therapeutic cooling after global hypoxia-ischaemia // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* – 2003. – Vol. 88, № 3. – P. F223–F228.
5. Gardiner J., Wagh D., McMichael J. et al. Outcomes of hypoxic ischaemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia using cool gel packs – experience from Western Australia // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 391–398.
6. Jacobs S. E., Berg M., Hunt R. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – № 1. – CD003311
7. Jacobs S. E., Morley C. J., Inder T. E. et al. Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2011. – Vol. 165, № 8. – P. 692–700.
8. O'Reilly D., Labrecque M., O'Melia M. et al. Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns // *J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 33, № 6. – P. 435–440.
9. Pauliah S. S., Shankaran S., Wade A. et al. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e58834.
10. Ramos G., Brotschi B., Latal B. et al. Therapeutic hypothermia in term infants after perinatal encephalopathy: The last 5 years in Switzerland // *Early Hum Dev.* – 2012. – Vol. 30. – P. S0378–S3782.
11. Rossouw G., Irlam J., Horn A. R. Therapeutic hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy using low-technology methods: a systematic review and meta-analysis // *Acta Paediatr.* – 2014. – № 18. – URL: ncbi.nlm.nih.gov
12. Shankaran S., Laptook A. R., Ehrenkranz R. A. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // *New Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1574–1584.
13. Simbruner G., Mittal R. A., Rohlmann F. et al. Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126. – P. 965–966.

References

1. Azzopardi D.V., Strohm B., Edwards A.D. et al. TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N. Engl. J. Med.*, 2009, vol. 361, no. 14, pp. 1349-1358.
2. Chaudhary R., Farrer K., Broster S. et al. Active versus passive cooling during neonatal transport. *Pediatrics*, 2013, vol. 132, no. 5, pp. 841-846.
3. Fairchild K., Sokora D., Scott J. et al. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU. *J. Perinatol.*, 2010, vol. 30, no. 5, pp. 324-329.
4. Fugelseth D., Satas S., Steen P.A. et al. Cardiac output, pulmonary artery pressure, and patent ductus arteriosus during therapeutic cooling after global hypoxia-ischaemia. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.*, 2003, vol. 88, no. 3, pp. F223-F228.
5. Gardiner J., Wagh D., McMichael J. et al. Outcomes of hypoxic ischaemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia using cool gel packs – experience from Western Australia. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 391-398.
6. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, no. 1, CD003311
7. Jacobs S.E., Morley C.J., Inder T.E. et al. Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2011, vol. 165, no. 8, pp. 692-700.
8. O'Reilly D., Labrecque M., O'Melia M. et al. Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns. *J. Perinatol.*, 2013, vol. 33, no. 6, pp. 435-440.
9. Pauliah S.S., Shankaran S., Wade A. et al. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 3, pp. e58834.
10. Ramos G., Brotschi B., Latal B. et al. Therapeutic hypothermia in term infants after perinatal encephalopathy: The last 5 years in Switzerland. *Early Hum Dev.*, 2012, vol. 30, pp. S0378-S3782.
11. Rossouw G., Irlam J., Horn A.R. Therapeutic hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy using low-technology methods: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.*, 2014, no. 18, URL: ncbi.nlm.nih.gov
12. Shankaran S., Laptook A.R., Ehrenkranz R.A. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *New Engl. J. Med.*, 2005, vol. 353, pp. 1574-1584.
13. Simbruner G., Mittal R.A., Rohlmann F. et al. Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*, 2010, vol. 126, pp. 965-966.