

ИСХОДЫ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Поповская К.В., Савченко О.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

Поповская Кристина Владиславовна, студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Савченко Ольга Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Автор, ответственный за переписку:

Поповская Кристина Владиславовна, студентка 638 группы педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644001, г. Омск, ул. Мира 30г, christinapopovskaya@yandex.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-58-62

Цель работы направлена на оценку отдаленных исходов у детей, получивших лечение терапевтической гипотермией в раннем неонатальном периоде, путем проведения систематического обзора доступных литературных источников.

Материал и методы: Мы провели систематический обзор литературы с использованием PubMed и Кокрановской библиотеки. Критериями отбора являлись рандомизированные, контролируемые исследования с включением детей, получавших лечение терапевтической гипотермией в раннем неонатальном периоде. Критерии исключения включали в себя публикации с неуказанной датой и местом. Языковых ограничений не применялось. **Результаты:** Мы изучили 30 источников литературы за период с 2011 по 2022 год. Ряд исследований по катамнестическому наблюдению за детьми подтверждает, что терапевтическая гипотермия улучшает не только неонатальные исходы, но и снижает вероятность инвалидизации в возрасте до 18 месяцев жизни. Оценка неврологического исхода у детей, получавших в неонатальном периоде лечение терапевтической гипотермией, проводилась с 18 месяцев до 8 лет. По результатам тщательного отбора информации установлено, что дети, перенесшие терапевтическую гипотермию в раннем неонатальном периоде, имели в школьном возрасте когнитивные и двигательные нарушения, трудности с концентрацией внимания, медленной реакцией и снижением зрительно-пространственной обработки. **Выводы:** В настоящее время терапевтическая гипотермия – является новейшим методом лечения новорожденных с тяжелой неонатальной энцефалопатией, основанным на нейробиологических достижениях и признана клиницистами всего мира как эффективный метод. Однако, проведенные исследования показывают максимальную эффективность данного метода в оценке краткосрочных исходов и неоднозначную оценку по долгосрочным исходам. Наличие возможного неврологического дефицита у детей, получавших лечение терапевтической гипотермией в раннем неонатальном периоде, диктует разработку индивидуального алгоритма наблюдения данной категории новорожденных с ранним началом реабилитационных нейропротективных мероприятий с последующим ежегодным прохождением когнитивных и двигательных тестов вплоть до перевода пациентов во взрослую сеть.

Ключевые слова: терапевтическая гипотермия, новорожденный, детский церебральный паралич, исходы гипотермии, оценка когнитивных нарушений

OUTCOMES IN CHILDREN TREATED WITH THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN THE NEONATAL PERIOD

Popovskaya K.V., Savchenko O.A.

Omsk State Medical University

The aim of the work is to evaluate the long-term outcomes in children treated with therapeutic hypothermia in the early neonatal period by conducting a systematic review of available literature sources. Material and methods: We conducted a systematic literature review using PubMed and the Cochrane Library. Selection criteria were randomized, controlled trials including children treated with therapeutic hypothermia in the early neonatal period. Exclusion criteria included publications with unspecified date and location. No language restrictions were applied. Results: We reviewed 30 literature sources from 2011 to 2022. A number of child follow-up studies confirm that therapeutic hypothermia improves not only neonatal outcomes but also reduces disability before 18 months of life. Neurologic outcome in children treated with therapeutic hypothermia in the neonatal period was assessed from 18 months to 8 years of age. Based on a careful selection of information, it was found that children who underwent therapeutic hypothermia in the early neonatal period had cognitive and motor impairment, difficulty in concentration, slow reaction time and decreased visual-spatial processing at school age. Conclusions: At present, therapeutic hypothermia is the latest method of treatment for neonates with severe neonatal encephalopathy, based on neurobiological advances and is recognized by clinicians worldwide as an effective method. However, studies show maximum effectiveness of this method in assessing short-term outcomes and ambiguous assessment of long-term outcomes. The presence of a possible neurological deficit in children treated with therapeutic hypothermia in the early neonatal period dictates the development of an individual algorithm for monitoring this category of newborns with an early start of habilitative neuroprotective measures followed by annual cognitive and motor tests until the patients are transferred to the adult network.

Key words: therapeutic hypothermia, newborn, infantile cerebral palsy, hypothermia outcomes, assessment of cognitive impairment

Сокращения:

ТГ – терапевтическая гипотермия

НЭ – неонатальная энцефалопатия

ГМ – головной мозг

Введение.

Неонатальная энцефалопатия (НЭ), возникающая в результате перинатальной асфиксии, остается одной из самых неоднозначных патологий, с которой сталкиваются врачи на современном этапе [25,19]. Частота повреждений головного мозга, связанных с перинатальной асфиксией, составляет 8,5 на 1000 живорождений во всем мире, при этом в последнее время улучшения не наблюдается даже в развитых странах [13,14]. Неонатальная

энцефалопатия по-прежнему является одним из важных этиологических компонентов в развитии детского церебрального паралича, умственной отсталости и эпилепсии [5,12]. Несмотря на развитие перинатальной медицины, в настоящее время существует только одно доказанное эффективное лечение НЭ – это терапевтическая гипотермия (ТГ), которая значительно снижает смертность и неблагоприятные исходы в неонатальном периоде [3,4,16,17,23,30]. Однако, имеющиеся сведения о

отдаленных когнитивных и двигательных исходах у детей, получивших ТГ в первые 6 часов жизни, весьма спорны [16,18,20].

Цель работы направлена на оценку отдаленных исходов у детей, получивших лечение терапевтической гипотермией в раннем неонатальном периоде, путем проведения систематического обзора доступных литературных источников.

Основная часть

Неонатальная энцефалопатия (НЭ) возникает вследствие перинатальной асфиксии и характеризуется повреждением белого вещества головного мозга (ГМ) и подкорковых структур ГМ [2,6,22,25]. Спустя несколько часов от асфиксии возникает вторичное повреждение головного мозга через активацию процесса эксайтотоксичности, свободнорадикального повреждения и асептического воспалительного процесса [1,2]. В многочисленных экспериментальных работах было показано, что гипотермия способствует уменьшению вторичного энергодифицита клеток, блокирует высвобождение глутамата и синтеза свободнорадикальных частиц, ингибирует воспаление и апоптоз [6,8-10]. Однако оценка эффективности данного метода лечения не однозначна [4,7,24,25].

В 2021 году была опубликована работа ученого Бристольского университета Spencer A. с соавторами, в которой установлена сохранность микроструктурных нарушений в головном мозге у детей, перенесших неонатальную энцефалопатию, не смотря на проведение ТГ, что и определило неблагоприятный неврологический исход у данной категории детей в будущем. Эти нарушения затрагивали области, участвующие в зрительно-пространственной обработке и внимании, итогом чего был значительный дефицит когнитивных функций в возрасте 18 месяцев жизни [25]. Снижение связи с

многочисленными областями, участвующими в зрительно-пространственной обработке и внимании, согласуется с поведенческими нарушениями в исследовании, проведенным Tonks J. и соавторами, где демонстрируется снижение зрительно-пространственной обработки, трудности с вниманием и более медленная реакция в данной группе детей [28]. В исследованиях Jary S. и Lee-Kelland R. точно также установлено, что сенсомоторные области, таламокортикальные связи могут быть причиной снижения двигательной активности при отсутствии ДЦП, а нарушение связи с миндалевидным телом может приводить к эмоциональным и поведенческим нарушениям [12, 16]. Эти результаты иллюстрируют сохраняющуюся уязвимость функций головного мозга после НЭ, несмотря на проведение процедуры ТГ [25]. На сегодняшний момент остается открытым вопрос, о природе данных микроструктурных повреждений, а именно, вызваны ли эти изменения процедурой ТГ или же это результат повреждения, возникшего в результате НЭ [19,21,23,25]. По данным китайского исследователя Weng B. индекс умственного и психомоторного развития в 18 месяцев жизни в группе детей, получивших ТГ, был значительно выше, чем в группе детей, получивших традиционную терапию [8,29]. Ряд исследований по катамнестическому наблюдению за детьми подтверждает, что терапевтическая гипотермия улучшает не только неонатальные исходы, но и снижает вероятность инвалидизации в возрасте до 18 месяцев жизни [8,10,26].

Однако, несмотря на перспективность данного метода лечения, имеются тревожные данные не только по заболеваемости, но и смертности детей далеко за пределами неонатального периода. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании «HELIX» на базе семи отделений интенсивной терапии

новорожденных в Индии, Шри-Ланке и Бангладеш проведена оценка исходов детей в 3-х временных точках: неонатальный период, младенческий возраст (18–24 месяца), детский возраст (5–10 лет). На основании полученных данных установлено, что терапевтическая гипотермия связана с тревожным увеличением смертности детей во всех исследуемых временных точках. Авторы делают выводы, что данный вид лечения должен быть осуществлен в стационарах 3-го уровня оказания неонатальной помощи и рекомендован к немедленному прекращению в условиях «ограниченных ресурсов» [27]

Проведенное в 2015 году в Великобритании наблюдательное исследование Jagu S. показало, что у 18 детей, получивших в первые 72 часа жизни ТГ, в возрасте от 18 до 24 месяцев жизни развился ДЦП [13]. Продолжив данное исследование, уже в 2019 году были опубликованы результаты, свидетельствующие о том, что у 11 детей (38%) в возрасте 6–8 лет, перенесших ТГ, имеются когнитивные и двигательные нарушения, которые не прогнозировались по показателям развития до 18 месяцев [11,13,15]. Данный результат подтверждается результатами исследования их коллег из Бристольского университета, которые

указывают на низкие показатели IQ и эмоциональные трудности у данной категории детей в школьном возрасте, чем у их сверстников [16]. В будущем дети, получавшие ТГ имеют нарушение слуха, зрения, снижение способности к визуально-пространственной обработке, трудности с вниманием и замедление времени реакции [8,26,28].

Заключение

В настоящее время ТГ – является новейшим методом лечения новорожденных с тяжелой НЭ, основанным на нейробиологических достижениях и признана клиницистами всего мира как эффективный. Однако проведенные исследования показывают максимальную эффективность данного метода в оценке краткосрочных исходов и неоднозначную оценку по долгосрочным исходам. Является ли это результатом непосредственного влияния данной лечебной методики или основную роль играет степень тяжести НЭ и, следовательно, микроструктурные нарушения головного мозга – на сегодняшний момент крайне дискуссионный вопрос. Высокий риск развития в будущем неврологического дефицита требует от клиницистов персонифицированного подхода к вопросам реабилитации данной категории детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karkashadze G.A., Anikin A.V., Zimina E.P., et al. Current data on the pathogenesis and treatment of hypoxic-ischemic brain lesions in newborns. *Pediatric Pharmacology* 2016; Russian. (Каркашадзе Г.А., Аникин А.В., Зими́на Е.П. и др. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных. *Педиатрическая фармакология* 2016.)
2. Zadvornov A.A. Neonatal therapeutic hypothermia: how does it work? *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. Neonatology: News. Opinions. Training* 2016; Russian. (Задворнов А.А. Неонатальная терапевтическая гипотермия: как она работает? *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2016.)
3. Abate B.B, Bimerew M., Gebremichael B. 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*. 2021; doi: 10.1371/journal.pone.024722
4. Abd-El A.H, Mohamed M.D, Dabous N.I, et al. Effect of the use of a polyethylene wrap on the morbidity and mortality of very low birth weight infants in Alexandria University Children's Hospital. *The journal of the egyptian public health association* 2012;104:8doi: 10.1097/01.EPX.0000421565.
5. Azzopardi D., Strohm B., Marlow N., et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014;371(2) :140-149.
6. AlKharfy T.M. Induced hypothermia to treat neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Review of literature with meta-analysis and development of national protocol Neurosciences (Riyadh)*. 2013;18(1):18-26.
7. Bhat B.V, Adhisivam B. Therapeutic cooling for perinatal asphyxia-Indian experience. *The Indian*

- Journal of Pediatrics. 2014;81(6):585–91. doi:10.1007/s12098-014-1348-0
8. Herrera T. I, William L.E, Malcolm F.P, et al. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. Early Human Development 2018;(1)1-7 <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.08.003>
9. Hayakawa M., Ito Y., Saito S., et al. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. *Pediatr Int.* 2014;56(2):215-221
10. Inder T.E, Volpe J.J. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol.* 2000;5(1):3-16. doi: 10.1053/siny.1999.0112.
11. Jacobs S.E, Berg M., Hunt O., et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy 2013; *Rev Cochrane Database Syst* 10.1002/14651858.CD003311.pub39.
12. Jary S., Lee-Kelland R., Tonks J., et al. Motor performance and cognitive correlates in children cooled for neonatal encephalopathy without cerebral palsy at school age. *Acta Paediatr.* 2019;108(10):1773-1780. doi: 10.1111/apa.14780.
13. Jary S., Smit E., Liu X., et al. Less severe cerebral palsy outcomes in infants treated with therapeutic hypothermia. *Acta Paediatr.* 2015;104(12):1241-7. doi: 10.1111/apa.13146.
14. Joy R., Pournami F., Bethou A., et al. Effect of therapeutic hypothermia on oxidative stress and outcome in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *Journal of tropical pediatrics.* 2013;59(1):17–22. doi: 10.1093/tropej/fms036
15. Laptok A.R, Shankaran S., Tyson J.E, 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;24;318(16):1550-1560. doi: 10.1001/jama.2017.14972.
16. Lee-Kelland R., Jary S., Tonks J., et al. School-age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in 2008–2010. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(1):8–13. doi: 10.1136/archdischild-2018-316509.
17. Locci E., Bazzano G., Demontis R., et al. Exploring perinatal asphyxia by metabolomics. *metabolites.* 2020;10(4):141. doi: 10.3390/metabo10040141.
18. Lunze K., Bloom D.E, Jamison D.T, et al. The global burden of neonatal hypothermia: systematic review of a major challenge for newborn survival. *BMC Med.* 2013;31;11:24. doi: 10.1186/1741-7015-11-24.
19. Ly M.T, Nanavati T.U, Frum C.A, et al. Comparing tract-based spatial statistics and manual region-of-Interest labeling as diffusion analysis methods to detect white matter abnormalities in infants with hypoxic-Ischemic encephalopathy. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42(6):1689-97. doi: 10.1002/jmri.24930.
20. Mohamed S.O.O, Ahmed S.M.I, Khidir R.J.Y., et al. Outcomes of neonatal hypothermia among very low birth weight infants: a meta-analysis. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2021;7(1):14. doi: 10.1186/s40748-021-00134-6.
21. Nair J, Kumar V.H. Current and emerging therapies in the management of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates. *Children.* 2018;5(7):99. doi:10.3390/children5070099
22. Perlman J.M., Wyllie J., Kattwinkel J., et al. International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation.* 2010;122:S516-S538.
23. Polat M., Tansuğ N., Rabia G. Sezer, et al. Prediction of neurodevelopmental outcome in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2013;17(3): 288-293. doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.11.004.
24. Silveira R.C., Procionoy R.S. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91(6):S78-83. doi: 10.1016/j.jped.2015.07.004.
25. Spencer A.P.C, Brooks J.C.W, Masuda N., et al. Disrupted brain connectivity in children treated with therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Neuroimage Clin.* 2021;30:102582. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102582.
26. Tagin M.A, Woolcott C.G, Vincer M.J, et al. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2012;166(6):558–66. doi: 10.1001
27. Thayyil S., Pant S., Montaldo P. et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka and Bangladesh. *Lancet Glob Health.* 2021;9(9):e1273-e1285. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00264-3.
28. Tonks J., Cloke G., Lee-Kelland R., et al. Attention and visuo-spatial function in children without cerebral palsy who were cooled for neonatal encephalopathy: A case-control study. *Brain Int.* 2019;33(7):894–898. doi: 10.1080/02699052.2019.1597163
29. Weng B., Yan C., Chen Y., et al. Efficiency evaluation of neuroprotection for therapeutic hypothermia to neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front Neurosci.* 2021;15:668909. doi: 10.3389/fnins.2021.668909.
30. Wu H., Li Z., Yang X., et al. SBDPs and Tau proteins for diagnosis and hypothermia therapy in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Exp Ther Med.* 2017;13(1):225-229. doi: 10.3892/etm.2016.3911.