

Сурков Д.М.

КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР», м. Дніпро, Україна

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія в доношених новонароджених: сучасний стан проблеми

Резюме. У статті поданий огляд літератури щодо гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ), яка розвивається у немовлят після перенесеної перинатальної ішемії. Вона залишається істотною проблемою інтенсивної терапії в новонароджених у зв'язку з високим рівнем смертності й неврологічної інвалідності з дитинства, незважаючи на досягнуті певні успіхи щодо діагностики, моніторингу й методів лікування. Головною метою терапії треба вважати забезпечення церебральної перфузії й запобігання вторинним пошкодженням нейронів, у тому числі розвитку апоптозу. Серед методів дослідження й моніторингу стану центральної нервової системи у немовлят провідну роль відіграють: нейросонографія з доплерівським визначенням патернів мозкового кровотоку, моніторинг NIRS у поєднанні з амплітудно-інтегрованою електроенцефалографією. На сьогодні єдиним методом інтенсивної терапії з доведеною нейропротективною дією залишається терапевтична гіпотермія 33–35 °С протягом 72 годин. Її ефективність поки що залишається недостатньою: вона знижує частку поєданого результату «смерть/тяжке порушення неврологічного розвитку» з 65 до 40–50 %, тому тривають активні пошуки методів лікування, які б могли покращити наслідки помірної й тяжкої ГІЕ. Щодо респіраторної підтримки перспективним виглядає застосування *Neurally Adjusted Ventilatory Assist*. До сьогодні не вирішене питання про ідеальний розчин для відновлення дефіциту об'єму циркулюючої крові в новонароджених. Кристалоїди через низький волемічний коефіцієнт мають нестійкий вплив на серцевий викид. Використання альбуміну обмежене через порушення проникнення гематоенцефалічного бар'єра при ГІЕ. Розглянута можливість використання 6% гідроксіетилкрахмалу 130/0,42, оскільки останні дослідження не продемонстрували додаткових ризиків порівняно із застосуванням кристалоїдів. Основним препаратом кардіотропної дії поки що вважається допамін, проте декілька робіт доводять переваги добутаміну щодо його впливу на системну й церебральну гемодинаміку. Пошук інших лікарських засобів для вторинної нейропротекції поки що показав певні результати щодо еритропоєтину, але кількість досліджуваних випадків невелика. Інші препарати знаходяться переважно на стадії доклінічних і клінічних досліджень I і II фази.

Ключові слова: огляд; новонароджені; гіпоксія; енцефалопатія; нейропротекція

Стаття є частиною дисертаційної роботи на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук «Нейроресусцитація та нейропротекція при тяжких перинатальних гіпоксично-ішемічних ураженнях головного мозку у доношених новонароджених». Шифр НДР (ДКР) ІН.03.11.

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ), попри значні досягнення щодо її діагностики й розуміння фетальної і неонатальної патології, залиша-

ється одною з найбільш частих причин виникнення дитячого церебрального паралічу та інших видів тяжкого неврологічного дефіциту в дітей [1]. У Сполучених Штатах Америки й більшості технологічно розвинутих країн світу частота ГІЕ сягає, за даними різних авторів, від 1,5–4 до 1–8 випадків на 1000 пологів [2]. Захворюваність на ГІЕ є більш високою в країнах з обмеженими ресурсами, проте точних статистичних даних не існує. Фактично дані щодо нео-

натальної смертності від асфіксії при народженні є заниженими, оскільки в країнах з обмеженими ресурсами багато новонароджених не реанімуються й реєструються як мертвонароджені, проте захворюваність на ГІЕ може сягати 26 немовлят на 1000 народжених живими [3, 4]. У цілому вона пов'язується з чвертю всіх випадків смерті немовлят при народженні, а в країнах із середнім або низьким рівнем економічного розвитку її частка становить 96 % з усіх 1,15 млн зафіксованих у світі випадків ГІЕ [5].

Єдиного чіткого визначення ГІЕ на сьогодні не існує. За сучасними уявленнями, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія — це збірне поняття, що об'єднує групу гострих станів, які виникають у перинатальному періоді, супроводжуються гіпоксією і/або ішемією й призводять до неспецифічного ураження головного мозку [6]. Виділяють легку, помірну й тяжку ГІЕ. Ознаки легкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, як правило, зникають без необхідності в специфічному лікуванні протягом першої доби після народження, іноді тривають 1–3 дні. Навпаки, симптоми помірної ГІЕ залишаються протягом декілька тижнів, тяжкої — декілька місяців життя [7]. Діагностичні критерії помірної й тяжкої ГІЕ [8] викладені в Наказі МОЗ від 28.03.2014 № 225, яким затверджено уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні».

У патогенезі розвитку ГІЕ головну роль відіграє поєднання гострої та/або хронічної гіпоксії із критичним зменшенням мозкового кровотоку, що призводить до падіння церебрального перфузійного тиску (ЦПТ). ГІЕ характеризується клінічними й лабораторними ознаками гострого або підгострого ураження головного мозку. На клітинному рівні пошкодження нейронів розвивається поетапно: початкова ішемічна фаза, що характеризується смертю клітин у зонах недостатньої перфузії крові, і фаза реперфузії, що розвивається через 2–6 годин і характеризується вторинною загибеллю нейроцитів і збільшенням ділянок ураження тканини мозку [9].

Результати досліджень останніх років свідчать про те, що, на відміну від дорослих, церебральний перфузійний тиск у новонароджених майже не залежить від артеріального тиску (АТ). Це пов'язано як із більшим впливом інших фізіологічних факторів (PaCO_2 , серцевий викид), так і з особливостями регуляції центральної гемодинаміки в немовлят і дітей раннього віку, у яких зовнішня робота серця є переважно ізометричною, а не ізотонічною. Очевидно, що в новонароджених має місце феномен авторегуляції церебрального кровотоку, який спростовує нещодавні уявлення про пасивну залежність мозкового кровотоку від величини артеріального тиску [10–12].

З іншого боку, при критичному стані плода й новонародженого, які страждають від тяжкої гострої асфіксії, церебральний кровотік може втратити здатність до збереження авторегуляції й бути тиск-пасивним. При цьому перфузія мозку стає цілком

залежною від системної гемодинаміки. При розвитку синдрому низького системного викиду, істотному падінні АТ мозковий кровотік може скорочуватись нижче від критичного рівня, що фактично призводить до ішемічного інсульту через зменшення кровопостачання й недостатню доставку кисню [13].

Наслідком буде розвиток внутрішньоклітинної енергетичної недостатності. Під час ранньої фази вторинного ураження спочатку відбувається вивільнення таких нейротрансмітерів, як трансаміназа гамма-аміномасляної кислоти. Ці зміни зменшують потребу мозку в кисні, тимчасово мінімізуючи вплив асфіксії. Протягом наступного періоду погіршується інактивація глутамату — головного збуджувачого нейромедіатора мозку. Це призводить до високого стану активації синаптичних глутаматних рецепторів і рецепторів інших збуджувачих амінокислот, включно з N-метил-D-аспартатом (NMDA), аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонатом (AMPA) і кайнатними рецепторами. NMDA-рецептори є проникиними для Ca^{++} і Na^+ , тоді як AMPA і кайнатні рецептори є проникиними для Na^+ . Накопичення Na^+ пов'язане з порушенням функції енергетично залежних ферментів, таких як $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ Фаза, що призводить до швидкого цитотоксичного набряку й некротичної загибелі клітин. Активація рецепторів NMDA реалізується у внутрішньоклітинному накопиченні Ca^{++} і подальшій генералізації патологічних біохімічних каскадів. Запальні медіатори (цитокіни й хемокіни) також відіграють важливу роль у патогенезі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії й можуть утворювати кінцевий загальний шлях пошкодження головного мозку. Дослідження на тваринах дозволяють припустити, що цитокіни, особливо інтерлейкін-1b, сприяють гіпоксично-ішемічному ураженню. Точні механізми, а також те, які медіатори запалення беруть участь у цьому процесі, залишаються неясним [14].

Отже, після початкової фази гіпоксії-ішемії й гострого енергетичного дефіциту церебральний метаболізм, що частково відновлюється після реперфузії, у подальшому погіршується під час фази вторинного пошкодження нейронів внаслідок вибуху збуджувачих амінокислот, кальцієвого каскаду й викиду медіаторів запалення. Ця фаза вторинного ураження мозку починається приблизно через 6–24 години після початкового інсульту, триває до 48–72 годин і характеризується дисфункцією мітохондрій та ініціюванням у подальшому апоптотичної загибелі нейронів, що триватиме декілька діб і навіть тижнів [4].

Клінічні методи оцінки власне ступеня неврологічного дефіциту доволі обмежені, що пояснюється перш за все незрілістю головного мозку й провідних шляхів збудження, недиференційованою реакцією на подразники й відсутністю взагалі вербального контакту як прояву функціонування другої сигнальної системи. Шкала Апгар (Apgar V., 1952), що застосовується для оцінки новонароджених одразу після пологів, залишається простим і зручним керівництвом для проведення первинної реанімації

в новонароджених, але, на думку багатьох авторів, не може використовуватись для визначення ступеня тяжкості ГІЕ й подальшого неврологічного прогнозу [15, 16]. Шкала Sarnat (Sarnat H.B., Sarnat M.S., 1976, у модифікації Hill A., Volpe I.I., 1994), яка вже згадувалась раніше, є досить статичною і не може рутинно використовуватись для динамічної оцінки змін неврологічного статусу [17]. У 2005 році групою авторів на чолі з О.С. Іова (2005) була запропонована модифікована для немовлят шкала коми Глазго — Санкт-Петербург для оцінки ступеня коми в новонароджених із внутрішньошлуночковими крововиливами [18]. Застосування шкали для немовлят не є загально визнаним, але дозволяє оцінювати стан коми й пригнічення свідомості в динаміці на відміну від інших шкал, запропонованих для неонатального періоду. Проте ґрунтовних досліджень, які би пов'язували оцінку свідомості за шкалою коми Глазго — Санкт-Петербург з наслідками ГІЕ у новонароджених, немає.

Серед діагностичних методів більшість дослідників приділяють увагу патернам амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЕГ), доплерометрії церебрального кровотоку, а саме індексу резистентності (RI) судин головного мозку, а також визначенню рівня сироваткових білків — маркерів ураження головного мозку [19–22].

До останніх можна віднести нейрон-специфічну енолазу (NSE), білок S-100, гліальний фібрилярний кислий протеїн (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP), убіквітин-карбокситермінальну гідролазу (Ubiquitin Carboxyl-terminal Hydrolase, UCH-L1), тау-протеїн (Tau protein), мікро-РНК (miRNA), лактат-дегідрогеназу (LDH) й мозкову креатинкіназу (СК-ВВ) [23, 24]. Між собою біомаркери відрізняються як за специфічністю, так і за чутливістю при різних варіантах пошкодження головного мозку. Також для більшості з них відсутні як загальноприйняті для неонатального періоду нормативні референтні сироваткові концентрації, так і порогові величини, які, з одного боку, прогностично корелювали б з наслідками ГІЕ, а з іншого — дозволяли б визначити тяжкість ішемічного пошкодження в перші години або дні після народження.

Серед перерахованих сироваткових маркерів ураження головного мозку, за даними багатьох авторів, найбільш дослідженими прогностично значущими в неонатальному періоді є NSE і протеїн S-100 [25, 26]. На сьогодні доведений зв'язок NSE й протеїну S-100 з клінічними проявами й віддаленими наслідками неонатальної ГІЕ [27, 28], але залишається не з'ясованою відповідність абсолютних сироваткових концентрацій ступеню тяжкості ГІЕ за шкалою Sarnat і моніторинговим показникам мозкової перфузії й центральної гемодинаміки. Крім того, відсутні рекомендації щодо практичної цінності використання NSE та протеїну S-100 для вибору тактики інтенсивної терапії гострого періоду неонатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в доношених новонароджених.

Амплітудно-інтегрована електроенцефалографія

Декілька великих досліджень показали, що одноканальна аЕЕГ, проведена протягом декількох годин після народження, може допомогти оцінити тяжкість пошкодження мозку в новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією [29]. Відхилення патернів аЕЕГ, що спостерігались у дітей із помірно й тяжкою ГІЕ, включали:

— Discontinuous tracing. Непостійний характер кривої характеризується відхиленням нижньої границі менше від 5 мВ і верхньої границі — понад 10 мВ;

— Burst suppression pattern — патерн «спалах-пригнічення» характеризується фоном з мінімальною амплітудою (0–2 мВ) без мінливості й випадковими вибухами з високим вольтажем (> 25 мВ);

— Continuous low voltage — патерн з постійним низьким вольтажем, що характеризується безпервним фоном < 5 мВ;

— Flat, або Inactive pattern — неактивний патерн без ознак кортикальної активності;

— судоми, як правило, розглядаються як різке підвищення як нижньої, так і верхньої кривої, нагадують так звані «зуби пилки».

Хоча наявність нормального постійного патерну аЕЕГ не обов'язково означає, що головний мозок здоровий, значне відхилення аЕЕГ від норми може вказувати на ушкодження мозку й бути предиктором несприятливого результату. При цьому швидке відновлення (протягом 24 год) патерну аЕЕГ асоціюється зі сприятливим результатом у 60 % випадків [30]. L.S. de Vries і M.C. Toet (2006) отримали дані, що найбільш інформативним щодо прогнозу наслідків ГІЕ є патерн аЕЕГ через 72 години після початку лікування, наприкінці періоду терапевтичної гіпотермії, про яку йтиметься далі [31]. Нарешті, у трьох метааналізах дослідники дійшли висновку, що аЕЕГ може точно передбачити небажаний результат з чутливістю до 98 % (95% ДІ 88,4–99,4) і негативним співвідношенням шансів до 0,23 (95% ДІ 0,1–0,44) [32, 33].

Зниження швидкості церебрального кровотоку внаслідок системної артеріальної гіпотензії й синдрому низького серцевого викиду, а також втрата мозковими артеріями здатності до авторегуляції судинного тонуусу є потенційними чинниками вторинного ішемічного пошкодження мозку [34]. Тому моніторинг церебральної гемодинаміки протягом гострого періоду ГІЕ був запропонований рядом авторів як фізіологічний маркер для ідентифікації новонароджених з найбільшим ризиком тяжкої інвалідності й смерті [35]. Стандартна нейросонографія зі спектральним аналізом кривої мозкового кровотоку є неінвазійним, безпечним, повторюваним, економічно ефективним методом приліжкового моніторингу церебральної гемодинаміки, зокрема швидкості мозкового кровотоку й динаміки патерну перфузії в гострому періоді ГІЕ [36, 37].

Треба зауважити, що на сучасному етапі нейро-реанімація й нейроінтенсивна терапія в дорослих і дітей старшого віку та підлітків фактично побудована на забезпеченні церебрального перфузійного тиску, що розраховується за рівнянням Монро — Келлі [38] й залежить від різниці між середнім артеріальним (САТ) і внутрішньочерепним тиском (ВЧТ): ЦПТ = САТ – ВЧТ.

Ця доктрина впливає, по-перше, з того припущення, що ригідна черепна порожнина має сталій об'єм і вміщує певну кількість крові, мозкової тканини й спинномозкової рідини (ліквору). Збільшення одного з об'ємів за рівнянням призводить до зменшення інших. Тобто для забезпечення достатнього ЦПТ при будь-яких станах, пов'язаних із підвищенням ВЧТ (набряк мозку, крововиливи тощо), необхідно еквівалентно збільшити (або не допустити зменшення) САТ [39].

Новонароджені щодо цього мають певні відмінності, які не дозволяють повною мірою застосовувати принцип Монро — Келлі в інтенсивній терапії тяжкої ГІЕ [40]. З одного боку, череп новонародженого являє собою досить рухому структуру зі змінним об'ємом через наявність незарощених швів і великого й малого тім'ячок. З іншого боку, як було вже зазначено вище, центральна гемодинаміка в немовлят регулюється дещо іншим способом, ніж у дорослих [41].

Зовнішня робота серця взагалі може бути розподілена на генерацію аортального тиску (робота тиску) і вигнання ударного об'єму (робота об'єму). Робота тиску (ізотричне скорочення) має набагато більш високу енергетичну ціну, ніж робота об'єму (ізотонічне скорочення) [42]. Оскільки в немовлят зовнішня робота серця є переважно ізотричною, артеріальний тиск буде генерованою й найбільш сталою величиною, а хвилинний об'єм серця — змінною, на відміну від дорослих. АТ залишається стабільним довгий час, а його падіння свідчить про виснаження компенсаторних механізмів [43]. Це пояснює той факт, що, за даними деяких авторів, церебральна перфузія переважно залежить у немовлят не від АТ, а від серцевого індексу [44].

На відміну від дорослих і дітей старшого віку, у немовлят завдяки незарощеному великому тім'ячку є перфектне ультразвукове вікно, що дає змогу широко використовувати ультразвукову нейросонографію в поєднанні з доплерівським вимірюванням швидкостей кровотоку в мозкових судинах. Власне ультразвукове вивчення структури головного мозку вже дає неоціненну інформацію щодо морфології мозку, наявності набряку мозкових тканин, ступеня їх диференційованості, симетричності, наявності осередків ішемії й крововиливів [45].

Традиційно при проведенні доплерометрії вимірюються максимальна систолічна швидкість (V_s), см/с; максимальна діастолічна швидкість (V_d), см/с; середня швидкість (V_m), см/с у передній мозковій артерії (Arteria Cerebri Anterior, ACA) [46] з подальшим розрахунком низки величин.

1) RI — індекс резистентності мозкових судин Пурсело (Pourcelot Resistive Index): $RI = (V_s - V_d) / V_s$;

2) PI — пульсаційний індекс Гослінга мозкового кровотоку (Gosling Pulsatility Index): $PI = (V_s - V_d) / V_m$, де $V_m = (V_s + 2V_d) / 3$;

3) ЦПТ Aaslid — церебральний перфузійний тиск за формулою R. Aaslid (1986) [47]: $ЦПТ = 1,1 \times (V_s - V_d) / PI - 5 \text{ мм рт.ст.}$;

4) ЦПТ Czosnyka — церебральний перфузійний тиск за формулою M. Czosnyka (1998) [48]: $ЦПТ = САТ \times (V_d / V_m) + 14$, де САТ — середній артеріальний тиск, мм рт.ст.

Треба зазначити, що на даний момент доведена прогностична цінність тільки індексів RI та PI. Формули R. Aaslid (1986) і M. Czosnyka (1998) є емпіричними, немає доказових досліджень, що вони реально відображають дійсний церебральний перфузійний тиск у новонароджених. Крім того, нейросонографія й доплерометрія мозкового кровотоку взагалі не є моніторингом у повному сенсі, оскільки являють собою дискретні вимірювання. З погляду інформативності церебральні перфузійні індекси дозволяють певною мірою оцінити лише наявність збереженої авторегуляції тону мозкових судин і ознаки зниженої перфузії головного мозку.

Багато дослідників приділяють увагу визначенню рівня лактату крові й моніторингу насичення киснем гемоглобіну змішаної венозної крові $SmvO_2$ і центральної венозної крові $ScvO_2$ [49, 50]. Але вимірювання лактату крові, хоча його рівень і є вірогідним доказом перенесеної гіпоксії-ішемії під час пологів, а також значущим маркером порушення тканинної перфузії знову-таки є не власне моніторингом, а дискретним методом діагностики, з одного боку, а з іншого боку, він не визначає специфічного стану ішемії саме головного мозку й може підвищуватись при розвитку будь-якого шоку. Застосування моніторингу $SmvO_2$ і $ScvO_2$ в новонароджених так само обмежене, як і всіх інших інвазивних методик.

З огляду на це серед усіх інших методів моніторингу мозкової перфузії в новонароджених особливу увагу привертає неінвазивне визначення сатурації змішаної крові в головному мозку на підставі парайнфрачервоної оксиметрії (Near Infrared Spectroscopy, NIRS).

NIRS останніми роками широко використовувався для моніторингу $rScO_2$ в новонароджених з ГІЕ [51]. Показово, що показник $rScO_2$ у віці від 24 до 48 годин життя був значно вищим у немовлят із несприятливими наслідками ГІЕ порівняно з тими, які мали позитивні результати, що свідчило про зниження споживання кисню мозком під час вторинної фази церебральної енергетичної недостатності й розвитку апоптозу [52]. Ці результати були підтверджені в моделі експериментальної асфіксії новонароджених [53].

Грунтуючись на рекомендаціях Американської академії педіатрії (2016) [54], ВООЗ 2012 року [55],

серед напрямків інтенсивної терапії новонароджених з помірною й тяжкою ГПЕ треба виділити такі:

1. Адекватна вентиляційна підтримка, контроль оксигенації і рівня CO_2 , запобігання гіперкапнії й гіпокапнії.

2. Контроль системної гемодинаміки й регіональної перфузії. Запобігання артеріальній гіпотензії. Підтримка адекватного серцевого викиду й середнього артеріального тиску щонайменше 35–40 мм рт.ст. для забезпечення церебральної перфузії.

3. Рестриктивна інфузійна терапія, ретельний контроль електролітів.

4. Контроль і запобігання гіпоглікемії й гіперглікемії.

5. Запобігання гіпертермії. Гіпертермія суттєво погіршує прогноз у новонароджених із ГПЕ.

6. Моніторинг і лікування судом.

7. Терапевтична гіпотермія протягом 72 годин після народження.

Оскільки первинна реанімація в пологовому залі й стабілізація стану новонародженого проводяться відповідно до протоколу Neonatal Resuscitation Program (NRP) [54] одразу після народження дитини, то на етапі післяреанімаційної інтенсивної терапії основним завданням є забезпечення адекватної оксигенації й перфузії головного мозку шляхом штучної вентиляції легень і контролю гемодинаміки.

Серед методів нейропротекції на сьогодні єдиним методом із доведеною ефективністю є застосування терапевтичної гіпотермії. Точний механізм нейропротекції при терапевтичній гіпотермії поки що залишається дискусійним. Гіпотермія інгібує багато шляхів, що призводять до загибелі клітин. Гіпотермія також впливає на глутамат-кальцієві каскади клітин, що є ключовими факторами при ініціації пошкодження нейронів під час вторинної фази постішемічного ураження [56]. Більшість авторів все ж таки вважає, що головний механізм нейропротективної дії терапевтичної гіпотермії пов'язаний з її впливом на активацію каспази-3 [57]. Каспаза-3 являє собою цистеїнову протеазу, присутню в різних видах клітин, зокрема в нейрональних. Коли активується каспаза-3, вона розщеплює ендogenousні субстратні білки, такі як інгібуючий білок активованої каспазою ДНКазу, і, нарешті, викликає деградацію хромосомної ДНК, характерну для апоптозу. Ця активація каспази-3 виявлена під час експериментальної гіпоксично-ішемічно-індукованої загибелі нейронів [58].

За останнє десятиріччя, окрім великої кількості окремих робіт різних авторів, було виконано п'ять великих рандомізованих мультицентрових контрольованих досліджень I-го класу стосовно використання терапевтичної гіпотермії в доношених новонароджених із проявами ГПЕ: CoolCap Trial (243 новонароджені з ГПЕ), NICHD Neonatal Research Network Study (208 спостережень), TOBY Study (325 малюків), ICE Trial (221 новонароджений) і neo.nEURO.network Trial (129 дітей). Усім дітям терапевтична гіпотермія 33–35 °C розпочиналася в

перші 6 годин після народження і проводилася протягом 72 годин з періодом зігрівання щонайменше 6 годин не швидше від 0,5 °C за годину. Крім того, порівнювались між собою селективна краніоцеребральна (CoolCap) і загальна гіпотермія [59].

За результатами всіх досліджень і даними післяклінічного спостереження протягом від 18 місяців до 7 років усі дослідники дійшли висновку про вірогідну нейропротективну дію терапевтичної гіпотермії за відсутності істотних відмінностей залежно від технічного методу забезпечення температури тіла. Терапевтична гіпотермія суттєво зменшувала частку поєданого результату «смерть/тяжке порушення неврологічного розвитку» з 65 до 40–50 % і не мала загрозливих для життя ускладнень або побічних дій [59]. Проведений у 2013 році Кокранівський огляд, у якому автори проаналізували результати застосування терапевтичної гіпотермії в 1505 новонароджених в 11 рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях, продемонстрував вірогідне статистично значуще зниження поєданого результату «смерть/тяжке порушення неврологічного розвитку» при використанні лікувальної гіпотермії у віці 18 місяців (відносний ризик (ВР) 0,75; 95% ДІ 0,68–0,83); статистично значуще зниження летальності (ВР 0,75; 95% ДІ 0,64–0,88) і статистично значуще зниження частоти розвитку тяжкого неврологічного дефіциту в тих, які вижили (ВР 0,77; 95% ДІ 0,63–0,94) [60].

Були також проведені дослідження результатів застосування більш глибокої гіпотермії (32 °C) протягом більш тривалого часу (120 годин), але опубліковані результати не продемонстрували переваги цієї методики порівняно з традиційною помірною (33,5 °C) гіпотермією протягом 72 годин [61]. Інше дослідження, проведене тією ж групою авторів і опубліковане у 2017 році, продемонструвало, що навіть якщо терапевтичну гіпотермію розпочато після завершення терапевтичного вікна, що становить 0–6 годин, — у період 6–24 години після народження, то все одно порівняно з контрольною групою без гіпотермії вірогідність небажаного результату «смерть/тяжке порушення неврологічного розвитку» зменшувалася на 76 % (ВР 0,86; 95% ДІ 0,58–1,29) [62].

Респіраторна підтримка

Респіраторна підтримка вважається одним із головних компонентів інтенсивної терапії доношених новонароджених з помірною або тяжкою ГПЕ. Більшість авторів рекомендують проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ) протягом періоду лікувальної гіпотермії й раннього періоду після зігрівання, у середньому 3–5 днів [63].

Традиційно в новонароджених застосовується вентиляція з контролем тиску в дихальних шляхах на противагу дорослим, у яких більше поширена вентиляція, контрольована за об'ємом. Перевагою ШВЛ із контролем тиску (Pressure Control ventilation) вважається перш за все рівномірний

розподіл газу в негомогенних легенях, де ділянки ателектазів чергуються з легеневою тканиною з низьким комплаенсом і високою резистентністю. Недоліком даного підходу щодо церебральної перфузії є те, що дихальний об'єм стає похідною величиною, а це може призводити до значних коливань рівня CO_2 . З іншого боку, вентиляція з контролем об'єму (Volume Control ventilation), хоча й забезпечує стабільний хвилинний об'єм вентиляції та, відповідно, щільний контроль гіпокапнії або гіперкапнії, пов'язується в новонароджених із великою часткою вентилятор-асоційованих ускладнень, баротравмою й синдромом витоку повітря (пневмоторакс, пневмоперикард). Одним із напрямків вирішення цієї дилеми стала розробка низкою виробників так званих гібридних режимів, регульованих за тиском, але з цільовим контролем дихального об'єму (Volume targeted ventilation) [64].

Альтернативою може бути новітній режим вентиляції Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA), що ґрунтується на реєстрації трансдіафрагмального збудження *n. phrenicus* (Electrical activity of diaphragm), вимірюванні його пікової амплітуди й розрахунку підтримки тиску в дихальних шляхах залежно від величини спонтанного дихального патерну [65]. Перевагами цього режиму вважають:

- оптимальну синхронізацію роботи апарата ШВЛ із пацієнтом;
- зменшення потреби в седативних препаратах;
- відсутність пікових коливань рівня CO_2 , оскільки хвилинний об'єм дихання повністю залежить від дихальної активності пацієнта;
- зменшення вентилятор-асоційованих ускладнень;
- скорочення тривалості штучної вентиляції легень;
- легке відлучення від ШВЛ, менший відсоток реінтубацій.

Існує достатня кількість досліджень застосування режиму NAVA у немовлят, як доношених, так і недоношених [66, 67], але його вплив на церебральну перфузію порівняно з традиційними режимами практично не вивчений.

Гемодинаміка

З огляду на модель співвідношення основних гемодинамічних параметрів гемодинаміка являє собою похідну функцію серцевого викиду й судинного опору. У свою чергу, серцевий викид залежить від частоти серцевих скорочень і ударного об'єму. На величину останнього впливають переднавантаження, післянавантаження й скоротливість міокарда [68]. Для системної гемодинаміки в немовлят після перенесеної гіпоксії-ішемії характерні прояви гіповолемії через можливу крововтрату (відшарування або розрив плаценти) і дистрибутивний шок, ознаки синдрому капілярного витоку (capillary leak syndrome) і порушення скоротливої здатності серця внаслідок постішемічної транзитornoї дисфункції міокарда [69]. Відповідно до цього напрямками

інтенсивної терапії в ранньому періоді ГЕ будуть відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і застосування препаратів інотропної й вазопресорної дії [7].

Інфузійна терапія з метою збільшення внутрішньосудинного об'єму є одним з важливих напрямків лікування новонароджених з ГЕ, оскільки, як уже було сказано вище, на відміну від дорослих, церебральний кровотік у немовлят більше залежить від хвилинного серцевого викиду, ніж від артеріального тиску [44], проте питання про вибір рідини залишається дискусійним. Також залишається дискусійним питання про об'єм розчинів для інфузійної терапії. За наявності ознак гіповолемії й шоку застосовується режим волемічної ресусцитації, але щодо подальшої підтримуючої інфузії точки зору авторів дещо різняться, рестриктивна терапія вважається рекомендованою, але немає великих доказових рандомізованих досліджень щодо неонатального періоду, які б остаточно це підтверджували [70].

Ідеальний розчин для інфузійної терапії в новонароджених повинен мати склад, максимально подібний складу до позаклітинної рідини, має підтримувати клітинний метаболізм, запобігати розвитку поліорганної недостатності, збільшувати внутрішньосудинний об'єм і циркулювати протягом певного часу для оптимізації серцевого викиду. На жаль, ідеального розчину поки не існує. Доступні варіанти розподіляються на три групи: кристалоїди, колоїди і продукти або компоненти крові. Обговорюються кристалоїдні й колоїдні розчини, підкреслюються переваги й недоліки кожної групи.

Кристалоїди — це розчини, що найчастіше використовуються в новонароджених, а також у педіатричній популяції й дорослих. Порівняно з колоїдами кристалоїди є недорогими, проте їм притаманний небажаний побічний ефект, такий як набряк тканин, що може розвиватися при введенні занадто великих об'ємів. Коефіцієнт заміщення об'єму крові у кристалоїдів досить низький, і вони мають лише короткочасний вплив на системну перфузію. Згідно з трикамерною моделлю Старлінга, для досягнення того самого ефекту збільшення ОЦК кристалоїдів потрібно в чотири рази більше, ніж колоїдів [71, 72].

Колоїди складаються з великих молекул, призначених для циркуляції у внутрішньосудинному просторі протягом декількох годин, підвищення осмотичного тиску плазми й зменшення потреби в додатковій рідині. Традиційно в неонатальній інтенсивній терапії використовуються розчини 10–20% альбуміну [73]. Інфузія альбуміну призводить до підвищення середнього артеріального тиску й збільшення серцевого викиду при його введенні в значно меншій кількості порівняно з кристалоїдами, але підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єра обмежує його використання у новонароджених із тяжким ГЕ через відносний ризик збільшення набряку мозку [74].

Свого часу були опубліковані дані декілька великих мультицентрових досліджень застосування 6%

ГЕК 130/0,4–0,42 у дорослих пацієнтів, у яких автори дійшли висновку про необхідність обережного використання крохмалів у хворих із скомпрометованою функцією нирок і/або системою коагуляції [75–78]. Але ці дослідження стосувались, по-перше, переважно хворих на сепсис; по-друге, пацієнти, які увійшли до вибірки, були здебільшого похилого віку, і результати цих досліджень виявились досить суперечливими. Крім того, останній Кокранівський метааналіз не довів статистично вірогідних істотних відмінностей між кристалоїдами й колоїдами (альбумін, крохмалі, декстрини й розчини желатину) щодо смертності або частоти серйозних ускладнень у хворих різних вікових груп, які перебували в критичному стані [79].

Систематизовані огляди стосовно використання крохмалів у дітей показали брак доказів щодо впливу колоїдів порівняно з кристалоїдами на очікуваний ризик смерті в педіатричній інтенсивній терапії [80, 81]. Застосування 6% розчину ГЕК 130/0,42 у збалансованому кристалоїдному розчині дозволене в Україні для використання в неонатальному періоді, але дані про співвідношення ефективності/ризиків при ГЕ у новонароджених є обмеженими [82]. На відміну від дорослих пацієнтів [83], у новонароджених відсутні ґрунтовні докази наявності серйозних побічних ефектів, таких як коагулопатія або порушення функції нирок, пов'язаних із введенням 6% ГЕК 130/0,42 у рутинній дозі 10 мл/кг внутрішньовенно [84], так само як і в педіатричній групі пацієнтів, які перебували в критичному стані [85].

Переважно в новонароджених для підтримання як артеріального тиску, так і серцевого викиду з метою досягнення інотропного й вазопресорного ефектів використовуються симпатоміметичні аміни, з яких як препарати першої лінії застосовуються допамін і добутамін. Норадреналін (норепінефрин) та адреналін (епінефрин) є препаратами другої лінії у випадку стійких порушень центральної гемодинаміки [86].

Допамін є попередником норадреналіну і також виступає нейротрансмітером у деяких ділянках центральної нервової системи. Допаміну властиві позитивний хронотропний та інотропний кардіальні ефекти, у результаті чого підвищується частота серцевих скорочень і збільшується контрактильність міокарда. Він чинить безпосередній агоністичний вплив на серцеві β -адренорецептори й опосередковано діє на тонус артеріол, викликаючи пресинаптичне вивільнення норадреналіну в симпатичних нервових гангліях.

Добутамін, аналог ізопротеренолу, є синтетичним симпатоміметичним аміном, який був розроблений для лікування застійної серцевої недостатності. На відміну від допаміну, добутамін є відносно кардіоселективним агентом, який впливає на α_1 - і β_1/β_2 -адренорецептори, що проявляється прямим інотропним ефектом і обмеженою хронотропною дією [86].

Якщо застосування допаміну для лікування критичної артеріальної гіпотензії, у першу чергу в недоношених малюків, є беззаперечним, то порівняльний аналіз впливу допаміну й добутаміну на стан мозкової перфузії в новонароджених із тяжкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією поки залишається суперечливим. При цьому деякі автори наголошують саме на перевазі добутаміну над допаміном щодо контролю системної гемодинаміки в новонароджених [87, 88].

Седативна терапія

Седация новонароджених з ГЕ, яким проводиться апаратна респіраторна підтримка з метою адаптації до ШВЛ, є черговим дискусійним питанням неонатальної інтенсивної терапії. Традиційно препаратами вибору вважаються опіати, хоча також розглядаються лікарські засоби інших груп, а саме бензодіазепіни, барбітурати, пропофол [89]. Усі вони мають певні переваги один перед одним і певні недоліки, відповідно, ідеального седативного засобу для немовлят поки що не знайдено. Такий препарат мав би забезпечувати помірну глибину седативної збереженням самостійного дихального патерну, не впливати негативно на системну гемодинаміку, не викликати тривалої залежності в разі відміни, а в подальшому — погіршення нейропсихічного розвитку і не мати інших серйозних побічних ефектів щодо системи крові, коагуляції, метаболізму, функції печінки, нирок тощо [90]. Останніми роками як седативні засоби увагу дослідників привернули клонідин і його похідне — дексмететомідин [91, 92].

Дексмететомідин є похідним клонідину — високоселективним пресинаптичним агоністом α_2 -адренорецепторів із широким спектром фармакологічних властивостей. Він має певний симпатолітичний ефект завдяки зниженню вивільнення норадреналіну із закінчень симпатичних нервів. Седативні ефекти зумовлені зниженням збудження блакитної плями, основного норadreнергічного ядра, що знаходиться в стовбурі мозку. Завдяки дії на цю ділянку дексмететомідин виявляє седативний ефект (подібний до природного сну без швидкого руху очей), набуваючи здатності викликати седативну дію й одночасно дозволяючи пацієнту знаходитися в пробудженому й активному стані. Дексмететомідин чинить анестезуючу й помірну знеболювальну дію; знеболювальна дія була продемонстрована в пацієнтів із хронічним болем у нижній частині спини. Вплив на серцево-судинну систему залежить від дози; при більш низьких швидкостях інфузії домінує центральна дія, що призводить до зниження частоти серцебиття й артеріального тиску. При більш високих дозах переважають периферичні судинозвужувальні ефекти, що призводить до підвищення системного судинного опору й артеріального тиску, тоді як брадикардичний ефект стає більш вираженим. Дексмететомідин практично не чинить пригнічуваної дії на дихальну систему [93].

Докази ефективності й безпечності застосування дексмететомідину в дітей були отримані в декількох мультицентрових контрольованих дослідженнях. Дані щодо новонароджених дітей (28–44 тижні вагітності) поки що обмежені й стосуються використання дексмететомідину переважно в низьких дозах ($\leq 0,5$ мкг/кг/год) [94]. Не спостерігалось суттєвої фармакокінетичної різниці залежно від статі або віку пацієнтів. Внаслідок незрілості в новонароджених дітей (віком до 1 місяця) плазмовий кліренс може бути нижчим ($0,9$ л/кг/год), ніж у старших вікових групах. Новонароджені можуть бути більш чутливими до брадикардичних ефектів дексмететомідину при лікувальній гіпотермії та в умовах, коли серцевий ритм залежить від серцевого викиду. Однак, за даними клінічних спостережень, епізоди брадикардії реєструвались у немовлят рідше, ніж у дітей старшого віку, але діти вимагали й більш високих доз дексмететомідину, тож брадикардичний побічний ефект виявляється дозозалежним [95].

Вікових протипоказань щодо застосування дексмететомідину на сьогодні немає, і досвід його використання продемонстрував, що він є ефективним засобом для седатції як доношених, так і недоношених новонароджених, добре переноситься й не має серйозних побічних ефектів [96]. Крім того, за останні роки накопичились додаткові експериментальні дані щодо нейропротективних властивостей дексмететомідину в дослідженнях на тваринах, у тому числі за рахунок пригнічення апоптозу нейронів [97, 98].

Нейропротективні стратегії, що потенційно можуть доповнювати ефект лікувальної гіпотермії

Незважаючи на доведені переваги терапевтичної гіпотермії, кінцевий відсоток її небажаних наслідків вважається неприйнятним, і дослідники вивчають застосування додаткових фармакологічних субстанцій із потенційним нейропротекторним ефектом для подальшого покращання результатів лікування ГІЕ. Більшість перспективних фармакологічних агентів для нейропротекції в новонароджених на даний момент знаходяться на стадії або доклінічних експериментальних випробувань, або клінічних досліджень I–II фази.

Профілактичне призначення барбітуратів: у декількох невеликих рандомізованих дослідженнях було продемонстровано зменшення частоти виникнення судом і кращі неврологічні наслідки в новонароджених із тяжкою ГІЕ, яким протягом першого часу життя призначали фенobarбітал у дозі 40 мг/кг [7]. Еритропоетин (ЕПО) — це гормон, необхідний для еритропоезу й розвитку мозку. Він діє шляхом зв'язування з ЕПО-рецепторами клітинної поверхні й при дослідженні на тваринах зменшував запалення, загибель клітин, а також мав регенеративні властивості щодо тканин мозку. Еритропоетин, призначений у дозі 300 – 500 МО/кг, на даний час

знаходиться в III фазі клінічних випробувань (NCT 01913340) як препарат нейропротективної дії для доношених новонароджених з ГІЕ, що знаходяться в стані терапевтичної гіпотермії. Інші потенційні нейропротективні засоби, щодо яких на сьогодні проводяться клінічні дослідження, включають мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін), ксенон і алопуринол. Терапія стовбуровими клітинами продемонструвала захисний ефект і покращення функціональних результатів лікування в експериментальних моделях ураження головного мозку в новонароджених тварин, але оптимальний тип клітин і режим дозування ще не визначені. Пуповинна кров насичена мезенхімальними стовбуровими клітинами і є аутологічною для пацієнтів, що робить привабливим її потенційне використання. Дослідження I і II фази показали, що застосування пуповинної крові є безпечним, але можливі нейропротективні властивості поки не доведені.

N-ацетил-L-цистеїн є потужним антиоксидантом і попередником глутатіону; знижує запалення й покращує виживання клітин. Поліфеноли — це молекули, наявні у фруктах і травах; вони мають протизапальні й регенеративні властивості. Куркумін, знайдений у куркумі (індійська спеція), а також ресвератрол, який міститься у винограді й червоному вині, виявили певний нейропротективний ефект на тваринних моделях ГІЕ. Наномедицина виникла як важливе поле для доставки ліків до конкретних органів і тканин. Наночастинки, такі як полімерні дендримери, можуть зв'язувати фармакологічні молекули, спрямовувати їх поглинання певними типами клітин і модулювати доставку ліків. Це може підвищити біодоступність медикаментів і зменшити дозозалежні побічні ефекти [4].

Загалом ідеальна нейропротекторна терапія повинна бути безпечною, легкодоступною, недорогою й ефективною. Декілька перспективних видів лікування, таких як еритропоетин, мелатонін і терапія стовбуровими клітинами, проходять клінічні випробування, спрямовані на оцінку їх вірогідної ефективності при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії новонароджених. Проте на сьогодні не існує фармакологічних препаратів з доведеним нейропротективним ефектом, які були б рекомендовані для використання при неонатальній гіпоксично-ішемічній енцефалопатії [4, 7].

Підсумовуючи все наведене вище, можна зробити такі висновки.

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія — неспецифічний патологічний стан, що розвивається в ранньому неонатальному періоді після перенесеної перинатальної гіпоксії-ішемії. Залишається істотною проблемою інтенсивної терапії в новонароджених у зв'язку з високим рівнем смертності й неврологічної інвалідності з дитинства, незважаючи на досягнуті певні успіхи стосовно діагностики, моніторингу й методів лікування.

У патогенезі ГІЕ після фактично перенесеного первинного ішемічного інсульту провідну роль віді-

грають реперфузійні ускладнення у вигляді вторинного глутаматно-кальцієвого каскаду й розвитку нейроапоптозу. Клінічні прояви відповідають класифікації за шкалою Sarnat (Sarnat H.B., Sarnat M.S., 1976, у модифікації Hill A., Volpe J.J., 1994). Біохімічними маркерами перенесеної гіпоксії-ішемії й ураження мозку в новонароджених можуть бути сироваткові рівні лактату, протеїну S-100 і нейрон-специфічної енолази.

Головною метою інтенсивної терапії треба вважати забезпечення адекватної церебральної перфузії й запобігання вторинним пошкодженням нейронів, у тому числі розвитку апоптозу.

Серед методів дослідження й моніторингу стану центральної нервової системи в немовлят провідну роль відіграють: стандартна нейросонографія з доплерівським визначенням патернів мозкового кровотоку, які характеризують збереженість механізмів авторегуляції церебральних артерій; моніторинг NIRS у поєднанні з амплітудно-інтегрованою електроенцефалографією.

На сьогодні єдиним методом інтенсивної терапії з доведеною нейропротективною дією залишається терапевтична гіпотермія 33–35 °C протягом 72 годин із подальшим повільним зігріванням упродовж 6–8 годин. Механізм дії пов'язують з уповільненням глутамат-кальцієвого каскаду й інгібіцією каспази-3, що бере участь у розвитку нейроапоптозу. Але ефективність лікувальної гіпотермії поки що залишається недостатньою: вона знижує частку поєданого результату «смерть/тяжке порушення неврологічного розвитку» з 65 до 40–50 %, тому тривають активні пошуки методів лікування, які б могли покращити наслідки помірної й тяжкої ГІЕ.

Підтримка церебральної перфузії забезпечується, з одного боку, сучасними режимами респіраторної підтримки, серед яких перспективним виглядає застосування Neurally Adjusted Ventilatory Assist, з іншого — контролем адекватної системної гемодинаміки. Остання залежить як від внутрішньосудинного об'єму, так і від стану інотропної функції серця, оскільки в новонароджених мозковий кровотік переважно забезпечується за рахунок не середнього артеріального тиску, а хвилинного серцевого викиду. До сьогодні не вирішене питання ідеального розчину для відновлення дефіциту ОЦК у новонароджених. Кристалоїди через низький волемічний коефіцієнт мають нестійкий вплив на серцевий викид і можуть збільшувати кількість екстраваскулярної рідини при застосуванні у великій кількості. Використання альбуміну обмежене через порушення проникності гематоенцефалічного бар'єра при ГІЕ. Можливе використання 6% гідроксіетилкрахмалу 130/0,42, оскільки останні мультицентрові дослідження не продемонстрували додаткових ризиків порівняно із застосуванням кристалоїдів.

Основним препаратом кардіотропної дії поки що вважається допамін, проте декілька опублікованих робіт доводять переваги добутаміну стосовно його впливу на системну й церебральну гемодинаміку.

Окремим питанням стоїть седация під час проведення штучної вентиляції легень. Виявлені небажані ефекти морфіну й бензодіазепінів на подальший неврологічний розвиток малюків спонукають шукати альтернативні засоби, одним з яких може стати дексметомідин завдяки відносно безпечному терапевтичному профілю й виявленому на експериментальних тваринах потенційному нейропротективному ефекту.

Пошук інших лікарських засобів для вторинної нейропротекції поки що показав певні результати щодо еритропоєтину, але кількість досліджуваних випадків невелика. Інші препарати знаходяться переважно на стадії доклінічних і клінічних досліджень I та II фази.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Johnston M.V., Fatemi A., Wilson M.A., Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care // *Lancet Neurol.* — 2011. — Vol. 10. — P. 372-382. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70016-3.
2. Pfister R.H., Bingham P., Edwards E.M., Horbar J.D., Kenny M.J., Inder T. et al. The Vermont Oxford Neonatal Encephalopathy Registry: rationale, methods, and initial results // *BMC Pediatr.* — 2012. — Vol. 12. — P. 84-93. doi: 10.1186/1471-2431-12-84.
3. Liu L., Oza S., Hogan D., Perin J., Rudan J., Lawn J.E., et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis // *Lancet.* — 2015. — Vol. 385. — P. 430-440. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6.
4. Parikh P., Juul S.E. Neuroprotective strategies in neonatal brain injury // *The Journal of Pediatrics.* — 2018. — Vol. 192. — P. 22-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.031.
5. Tagin M., Abdel-Hady H., Rahman S., Azzopardi D.V., Gunn A.J. Neuroprotection for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy in low- and middle-income countries // *Journal of Pediatrics.* — 2015. — Vol. 167(1). — P. 25-28. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.056.
6. Levene M.I., de Vries L. Hypoxic-ischemic encephalopathy // Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C., editors. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant.* — 9th Ed. St. Louis. — Missouri: Elsevier Mosby Inc., 2011. — P. 952-975.
7. Zanelli S.A., Stanley D.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy. — 2018. — <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview#a8> (Epub 2018 Jul 18).
8. Hill A., Volpe J.J. Neurologic Disorders / Avery G.B., Fletcher M.A., MacDonald M.G., editors. *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn.* — Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1994. — P. 1117-1138.
9. Kaur C., Rathnasamy G., Ling E.A. Roles of activated microglia in hypoxia, induced neuroinflammation in the developing brain and the retina // *Journal of Neuroimmune Pharmacology.* — 2013. — Vol. 8. — P. 66-78.

10. Howlett J.A., Northington F.J., Gilmore M.M., Tekes A., Huisman T.A., Parkinson C. et al. Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatric Research*. — 2013. — Vol. 74(5). — P. 525-535. doi: 10.1038/pr.2013.132.
11. Burton V.J., Gerner G., Cristofalo E., Chung S.E., Jennings J.M., Parkinson C. et al. A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia // *BMC Neurology*. — 2015. — Vol. 15. — P. 209. doi: 10.1186/s12883-015-0464-4.
12. Pardo A.C. Autoregulation in infants with neonatal encephalopathy // *Pediatric Neurology Briefs*. — 2015. — Vol. 29(10). — P. 75. doi: 10.15844/pedneurbriefs-29-10-2.
13. Vutskits L. Cerebral blood flow in the neonate // *Pediatric Anesthesia*. — 2014. — Vol. 24. — P. 22-29. doi:10.1111/pan.12307.
14. Parikh P., Juul S.E. Novel targets for neuroprotection in neonatal brain injury // *Atlas of Science*. — 2018. — <https://atlasofscience.org/novel-targets-for-neuroprotection-in-neonatal-brain-injury> (Epub 2018 Oct 30).
15. Dalili H., Sheikh M., Hardani A.K., Nili F., Shariat M., Nayeri F. Comparison of the Combined versus Conventional Apgar Scores in Predicting Adverse Neonatal Outcomes // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11(2). — P. 0149464. doi: 10.1371/journal.pone.0149464.
16. Aliyu I., Lawal T., Onankpa B. Hypoxic-ischemic encephalopathy and the Apgar scoring system: The experience in a resource-limited setting // *Journal of Clinical Science*. — 2018. — Vol. 15(1). — P. 18-21. doi: 10.4103/jcls.jcls_102_17.
17. Martinello K., Hart A.R., Yap S., Mitra S., Robertson N.J. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update // *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. — 2017. — fetalneonatal-2015-309639.
18. Юва А.С. Оценка тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. — 2005. — http://www.air-spb.ru/persp_31.shtml
19. Glass H.C. Neonatal seizures: advances in mechanisms and management // *Clinics in Perinatology*. — 2014. — Vol. 41. — P. 177-190.
20. Gerner G.J., Burton V.J., Poretti A., Bosemani T., Cristofalo E., Tekes A. et al. Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia // *Journal of Perinatology*. — 2016. — Vol. 36(3). — P. 202-206. doi: 10.1038/jp.2015.169.
21. Chalak L.F., Sánchez P.J., Adams-Huet B., Laptook A.R., Heyne R.J. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy // *Journal of Pediatrics*. — 2014. — Vol. 164. — P. 468-474.
22. Douglas-Escobar M., Weiss M.D. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns // *Frontiers in Neurology*. — 2012. — Vol. 3. — P. 144. doi: 10.3389/fneur.2012.00144.
23. Douglas-Escobar M., Yang C., Bennett J., Shuster J., Theriaque D., Leibovici A. et al. A pilot study of novel biomarkers in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatric Research*. — 2010. — Vol. 68(6). — P. 531-536.
24. Massaro A.N., Chang T., Kadom N., Tsuchida T., Scafidi J., Glass P. et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia // *Journal of Pediatrics*. — 2012. — Vol. 1(3). — P. 434-440.
25. Massaro A.N., Chang T., Baumgart S., McCarter R., Nelson K.B., Glass P. Biomarkers S100b and NSE predict outcome in hypothermia-treated encephalopathic newborns // *Pediatric Critical Care Medicine*. — 2014. — Vol. 15(7). — P. 615-622.
26. Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M.E., Merin Sigala M.E., Barrera de León J.C., de Lourdes Lemus-Varela M., de Guadalupe Torres-Mendoza B.M. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns // *Pediatrics and Neonatology*. — 2017. — Vol. 58(1). — P. 70-76.
27. Abbasoglu A., Sarialioglu F., Yazici N., Bayraktar N., Haberal A., Erbay A. Serum neuron-specific enolase levels in pre-term and term newborns and in infants 1–3 months of age // *Pediatrics and Neonatology*. — 2015. — Vol. 56(2). — P. 114-119. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.07.005.
28. Zaigham M., Lundberg F., Olofsson P. Protein S100B in umbilical cord blood as a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborns // *Early Human Development*. — 2017. — Vol. 112. — P. 48-53.
29. Toso P.A., González A.J., Pérez M.E., Kattan J., Fabres J.G. Clinical utility of early amplitude integrated EEG in monitoring term newborns at risk of neurological injury // *J. Pediatr. (Rio J)*. — 2014. — Vol. 90(2). — P. 143-148. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.07.004.
30. Merchant N., Azzopardi D. Early predictors of outcome in infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy // *Dev. Med. Child. Neurol*. — 2015. — Vol. 57(3). — P. 8-16. doi: 10.1111/dmcn.12726.
31. de Vries L.S., Toet M.C. Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn // *Clin. Perinatol*. — 2006. — Vol. 33(3). — P. 619-632.
32. del Rio R., Ochoa C., Alarcon A., Arnáez J., Blanco D., García-Alix A. Amplitude integrated electroencephalogram as a prognostic tool in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11(11). — e0165744. doi: 10.1371/journal.pone.0165744.
33. Chandrasekaran M., Chaban B., Montaldo P., Thayyil S. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis // *J. Perinatol*. — 2017. — Vol. 37(6). — P. 684-689. doi: 10.1038/jp.2017.14.
34. Guan B., Dai C., Zhang Y., Zhu L., He X., Wang N., Liu H. Early diagnosis and outcome prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with color Doppler ultrasound // *Diagn. Interv. Imaging*. — 2017. — Vol. 98(6). — P. 469-475. doi: 10.1016/j.diii.2016.12.001.
35. Vesoulis Z.A., Liao S.M., Mathur A.M. Late failure of cerebral autoregulation in hypoxic-ischemic encephalopathy is associated with brain injury: a pilot study // *Physiol. Meas*. — 2018. — Vol. 39(12). — P. 125004. doi: 10.1088/1361-6579/aae54d.
36. Massaro A.N., Govindan R.B., Vezina G., Chang T., Andescavage N.N., Wang Y. et al. Impaired cerebral autoregulation and brain injury in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia // *J. Neurophysiol*. — 2015. — Vol. 114(2). — P. 818-824. doi: 10.1152/jn.00353.2015.
37. Carrasco M., Perin J., Jennings J.M., Parkinson C., Gilmore M.M., Chavez-Valdez R. et al. Cerebral Autoregulation and Conventional and Diffusion Tensor Imaging Magnetic Reso-

- nance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy // *Pediatr. Neurol.* — 2018. — Vol. 82. — P. 36-43. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.004.
38. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion // *Neurology.* — 2001. — Vol. 56(12). — P. 1746-1748.
39. Царенко С.В. Нейрорезаниматология: интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / Царенко С.В. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Медицина, 2009. — 383 с.
40. Avellino A.M., Carson B.S. Increased intracranial pressure / *Current Management in Child Neurology* / Ed. by Bernard L. Maria. — 3rd edition. — BC Decker Inc, 2005. — P. 563-568.
41. Zahka K.G. Principles of neonatal cardiovascular hemodynamics // Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C., editors. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant.* — 9th ed. — St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby Inc., 2011. — P. 952-975.
42. Vrancken S.L., van Heijst A.F., de Boode W.P. Neonatal hemodynamics: from developmental physiology to comprehensive monitoring // *Front. Pediatr.* — 2018. — Vol. 6. — P. 87. doi: 10.3389/fped.2018.00087.
43. Kent A.L., Chaudhari T. Determinants of neonatal blood pressure // *Current Hypertension Reports.* — 2013. — Vol. 15(5). — P. 426-432. doi: 10.1007/s11906-013-0375-y.
44. Kusaka T., Okubo K., Nagano K., Isobe K., Itoh S. Cerebral distribution of cardiac output in newborn infants // *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition.* — 2005. — Vol. 90. — P. 77-78.
45. Lalzad A., Wong F., Schneider M. Neonatal cranial ultrasound: are current safety guidelines appropriate? // *Ultrasound in Medicine and Biology.* — 2017. — Vol. 43(3). — P. 553-560. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.11.002.
46. Gupta P., Sodhi K.S., Saxena A.K., Khandelwal N., Singhi P. Neonatal cranial sonography: A concise review for clinicians // *J. Pediatr. Neurosci.* — 2016. — Vol. 11(1). — P. 7-13. doi: 10.4103/1817-1745.181261.
47. Aaslid R. *Transcranial Doppler sonography* / Aaslid R. — Wien: Springer-Verlag, 1986. — 39 p.
48. Czornyka M., Matta B.F., Smielewski P., Kirkpatrick P.J., Pickard J.D. Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography // *J. Neurosurg.* — 1998. — Vol. 88(5). — P. 802-808.
49. Fister P., Grosek Š. Hemodynamic monitoring in neonates. / Barria RM, editor. *Selected Topics in Neonatal Care.* — IntechOpen, 2018. — P. 27-43. doi: 10.5772/intechopen.69215.
50. Wu T.-W., Tamrazi B., Hsu K.-H., Ho E., Reitman A.J., Borzage M., et al. Cerebral lactate concentration in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: in relation to time, characteristic of injury, and serum lactate concentration // *Front. Neurol.* — 2018. — Vol. 9. — P. 293. doi: 10.3389/fneur.2018.00293
51. Greisen G., Leung T., Wolf M. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? // *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.* — 2011. — Vol. 369(1955). — P. 4440-4451. doi: 10.1098/rsta.2011.0261
52. Dix L.M., van Bel F., Lemmers P.M. Monitoring cerebral oxygenation in neonates: an update // *Front. Pediatr.* — 2017. — Vol. 5. — P. 46. doi: 10.3389/fped.2017.00046.
53. Gumulak R., Lucanova L.C., Zibolen M. Use of near-infrared spectroscopy (NIRS) in cerebral tissue oxygenation monitoring in neonates // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech Repub.* — 2017. — Vol. 161(2). — P. 128-133. doi: 10.5507/bp.2017.012.
54. Weiner G.M., Zaichkin J., Kattwinkel J., editors. *Textbook of Neonatal Resuscitation* / Weiner G.M. — 7th ed. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics and American Heart Association, 2016. — 328 p.
55. WHO, Maternal, newborn, child and adolescent health / *Guidelines on Basic Newborn Resuscitation.* — Geneva, Switzerland, 2012. — 61 p.
56. Silveira R.C., Procianoy R.S. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy // *J. Pediatr. (Rio J).* — 2015. — Vol. 91(6). — P. 78-83. doi: 10.1016/j.jped.2015.07.004.
57. Cotten S.M., Shankaran S. Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy // *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 5(2). — P. 227-239. doi: 10.1586/eog.10.7
58. Fukuda H., Tomimatsu T., Watanabe N., Mu J.W., Kohzuki M., Endo M. et al. Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia // *Brain Res.* — 2001. — Vol. 910(1-2). — P. 187-191. doi: 10.1016/S0006-8993(01)02659-2.
59. Natarajan G., Pappas A., Shankaran S. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) // *Semin. Perinatol.* — 2016. — Vol. 40(8). — P. 549-555. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.007.
60. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., Tarnow-Mordi W.O., Inder T.E., Davis P.G. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 1. — CD003311. doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.
61. Shankaran S., Laptook A.R., Pappas A., McDonald S.A., Das A., Tyson J.E. et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial // *JAMA.* — 2014. — Vol. 312(24). — P. 2629-2639. doi: 10.1001/jama.2014.16058.
62. Laptook A.R., Shankaran S., Tyson J.E., Munoz B., Bell E.F., Goldberg R.N. 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. — Vol. 318(16). — P. 1550-1560. doi: 10.1001/jama.2017.14972.
63. Verma P., Kalraiya A. Respiratory compliance of newborns after birth and their short-term outcomes // *Int. J. Contemp. Pediatr.* — 2017. — Vol. 4(2). — P. 620-624. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20170720.
64. Goldsmith J.P., Karotkin E., Suresh G., Keszler M. *Assisted Ventilation of the Neonate: Evidence-Based Approach to Newborn Respiratory Care* / Goldsmith J.P. — 6th Edition. — Elsevier, 2017. — 640 p.
65. Stein H., Firestone K. Application of neurally adjusted ventilatory assist in neonates // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* — 2014. — Vol. 19(1). — P. 60-69. doi: 10.1016/j.siny.2013.09.005.
66. Rossor T.E., Shetty S., Greenough A. Neurally adjusted ventilatory assist for neonatal respiratory support // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2016. — Vol. 6. — CD012251. doi: 10.1002/14651858.CD012251.
67. Kadivar M., Mosayebi Z., Sangsari R., Soltan Alian H., Jedari Attari S. Neurally Adjusted Ventilatory Assist in neonates:

- a research study // *Journal of Comprehensive Pediatrics*. — 2018. — Vol. 9(3). — e62297. doi: 10.5812/compreped.62297.
68. Лебединский К.М. Кровообращение и анестезия: оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии / Лебединский К.М. — СПб.: Человек, 2012. — 1076 с.
69. Polglase G.R., Ong T., Hillman N.H. Cardiovascular alterations and multiorgan dysfunction after birth asphyxia // *Clin. Perinatol.* — 2016. — Vol. 43(3). — P. 469-483. doi: 10.1016/j.clp.2016.04.006.
70. Tanigasalam V., Plakkal N., Vishnu Bhat B., Chinakali P. Does fluid restriction improve outcomes in infants with hypoxic ischemic encephalopathy? A pilot randomized controlled trial // *J. Perinatol.* — 2018. — Vol. 38(11). — P. 1512-1517. doi: 10.1038/s41372-018-0223-7.
71. Finn D., Roehr C.C., Ryan C.A., Dempsey E.M. Optimizing intravenous volume resuscitation of the newborn in the delivery room: practical considerations and gaps in knowledge // *Neonatology*. — 2017. — Vol. 112. — P. 163-171. doi: 10.1159/000475456.
72. László I., Demeter G., Öveges N., Érces D., Kaszaki J., Tanczos K. et al. Volume-replacement ratio for crystalloids and colloids during bleeding and resuscitation: an animal experiment // *Intensive Care Medicine Experimental*. — 2017. — Vol. 5. — P. 52. doi: 10.1186/s40635-017-0165-y.
73. Ambalavanan N. Fluid, electrolyte, and nutrition management of the newborn. — 2018. — <https://emedicine.medscape.com/article/976386-overview> (Epub 2018 Oct 18).
74. Ek C.J., D'Angelo B., Baburamani A.A., Lehner C., Leverin A.L., Smith P.L. et al. Brain barrier properties and cerebral blood flow in neonatal mice exposed to cerebral hypoxia-ischemia // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. — 2015. — Vol. 35(5). — P. 818-827. doi: 10.1038/jcbfm.2014.255.
75. Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R., Billot L., Cass A., Gattas D. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367(20). — P. 1901-1911. doi: 10.1056/NEJMoa1209759
76. Annane D., Siami S., Jaber S., Martin C., Elatrous S., Declère A.D., et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial // *JAMA*. — 2013. — Vol. 310(17). — P. 1809-1817. doi: 10.1001/jama.2013.280502.
77. Estrada C.A., Murugan R. Hydroxyethyl starch in severe sepsis: end of starch era? // *Crit. Care*. — 2013. — Vol. 17(2). — P. 310. doi: 10.1186/cc12531.
78. Phillips D.P., Kaynar A.M., Kellum J.A., Gomez H. Crystalloids vs. colloids: KO at the twelfth round? // *Crit. Care*. — 2013. — Vol. 17(3). — P. 319. doi: 10.1186/cc12708.
79. Lewis S.R., Pritchard M.W., Evans D.J., Butler A.R., Alderson P., Smith A.F. et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2018. — Vol. 8. — CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7.
80. Sumpelmann R., Witt L., Brütt M., Osterkorn D., Koppert W., Osthaus W.A. Changes in acid-base, electrolyte and hemoglobin concentrations during infusion of hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 in normal saline or in balanced electrolyte solution in children // *Pediatr. Anesth.* — 2010. — Vol. 20(1). — P. 100-104. doi:10.1111/j.1460-9592.2009.03197.x.
81. Sumpelmann R., Kretz F.J., Luntzer R., de Leeuw T.G., Mixa V., Gäbler R. et al. Hydroxyethylstarch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volume replacement in 1130 children: results of an European prospective multicenter observational postauthorization safety study (PASS) // *Paediatr. Anesth.* — 2012. — Vol. 22(4). — P. 371-378. doi: 10.1111/j.1460-9592.2011.03776.x.
82. Gray R. Which colloid to choose for neonates, infants and children // *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. — 2015. — Vol. 21(1). — P. 56-58.
83. Priebe H.J. Should hydroxyethyl starch be banned? // *The Lancet*. — 2018. — Vol. 392. — P. 117-118. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31172-3.
84. Standl T., Lochbuehler H., Galli C., Reich A., Dietrich G., Hagemann H. et al. HES 130/0.4 (Voluven) or human albumin in children younger than 2 yr undergoing non-cardiac surgery. A prospective, randomized, open-label, multicentre trial // *European Journal of Anaesthesiology*. — 2008. — Vol. 25(6). — P. 437-445. doi: 10.1017/S0265021508003888.
85. Van der Linden P., Dumoulin M., Van Lerberghe C., Torres C.S., Willems A., Faraoni D. et al. Efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) for perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: a propensity-matched analysis // *Critical Care*. — 2015. — Vol. 19. — P. 87. doi: 10.1186/s13054-015-0830-z.
86. Sahni M., Jain S. Hypotension in neonates // *NeoReviews*. — 2016. — Vol. 17(10). — e579-e587. doi: 10.1542/neo.17-10-e579.
87. Bhayat S.I., Gowda H.M., Eisenhut M. Should dopamine be the first line inotrope in the treatment of neonatal hypotension? Review of the evidence // *World Journal of Clinical Pediatrics*. — 2016. — Vol. 5(2). — P. 212-222. doi: 10.5409/wjcp.v5.i2.212.
88. Gupta S., Donn S.M. Neonatal hypotension: dopamine or dobutamine? // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. — 2014. — Vol. 19(1). — P. 54-59. doi: 10.1016/j.siny.2013.09.006.
89. Mayock D.E., Gleason C.A. Pain and sedation in the NICU // *NeoReviews*. — 2013. — Vol. 14. — e22-e31. doi: 10.1542/neo.14-1-e22.
90. Carbajal R., Eriksson M., Courtois E., Boyle E., Avila-Alvarez A., Andersen R.D. et al.; EUROPAIN Survey Working Group. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study // *Lancet Respir. Med.* — 2015. — Vol. 3(10). — P. 796-812. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00331-8.
91. Romantsik O., Calevo M.G., Norman E., Bruschetti M. Clonidine for sedation and analgesia for neonates receiving mechanical ventilation // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — Vol. 5. — CD012468. doi: 10.1002/14651858.CD012468.pub2.
92. Mahmoud M., Mason K.P. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and procedural applications and limitations // *British Journal of Anaesthesia*. — 2015. — Vol. 115(2). — P. 171-182. doi: 10.1093/bja/aev226.
93. Pullen L.C. Dexmedetomidine effective sedative for neonates. — 2013. — <https://www.medscape.com/viewarticle/818075>.
94. Weatherall M., Aantaa R., Conti G., Garratt C., Pohjanjousi P., Lewis M.A. et al. A multinational, drug utilization study to investigate the use of dexmedetomidine (Dexdor®) in clinical practice in the EU // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2017. — Vol. 83(9). — P. 2066-2076. doi: 10.1111/bcp.13293.
95. Ibrahim M., Jones L.J., Lai N., Tan K. Dexmedetomidine for analgesia and sedation in newborn infants receiving mechanical

ventilation (Protocol) // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2016. — Vol. 9. — CD012361. doi: 10.1002/14651858.CD012361.

96. Estkowski L.M., Morris J.L., Sinclair E.A. Characterization of dexmedetomidine dosing and safety in neonates and infants // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* — 2015. — Vol. 20(2). — P. 112-118. doi: 10.5863/1551-6776-20.2.112.

97. Perez-Zoghbi J.F., Zhu W., Grafe M.R., Brambrink A.M. Dexmedetomidine-mediated neuroprotection against sevoflurane-induced neurotoxicity extends to several brain regions in neonatal

rats // *British Journal of Anaesthesia.* — 2017. — Vol. 119(3). — P. 506-516. doi: 10.1093/bja/aex222.

98. Zhang M.H., Zhou X.M., Cui J.Z., Wang K.J., Feng Y., Zhang H.A. Neuroprotective effects of dexmedetomidine on traumatic brain injury: Involvement of neuronal apoptosis and HSP70 expression // *Mol. Med. Rep.* — 2018. — Vol. 17(6). — P. 8079-8086. doi: 10.3892/mmr.2018.8898.

Отримано 27.02.2019 ■

Сурков Д.Н.

КУ «Днепропетровская обласная детская клиническая больница ДООС», г. Днепр, Украина

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у доношенных новорожденных: современное состояние проблемы

Резюме. В статье представлен обзор литературы по гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ), которая развивается у младенцев после перенесенной перинатальной ишемии. Она остается существенной проблемой интенсивной терапии у новорожденных в связи с высоким уровнем смертности и неврологической инвалидности с детства, несмотря на достигнутые определенные успехи в отношении диагностики, мониторинга и методов лечения. Главной целью терапии следует считать обеспечение церебральной перфузии и предупреждение вторичных повреждений нейронов, в том числе развития апоптоза. Среди методов диагностики и мониторинга состояния центральной нервной системы у новорожденных ведущую роль играют: нейросонография с доплеровским определением паттернов мозгового кровотока, мониторинг NIRS в сочетании с амплитудно-интегрированной электроэнцефалографией. Сегодня единственным методом интенсивной терапии с доказанным нейропротективным действием остается терапевтическая гипотермия 33–35 °С в течение 72 часов. Ее эффективность пока остается недостаточной: она снижает долю комбинированного результата «смерть/тяжелое нарушение неврологического развития» с 65 до 40–50 %, поэтому продолжают поиски методов лечения, которые могли бы улучшить

последствия умеренной и тяжелой ГИЭ. Среди методов респираторной поддержки, перспективным выглядит применение Neurally Adjusted Ventilatory Assist. До сих пор не решен вопрос идеального раствора для восстановления дефицита объема циркулирующей крови у новорожденных. Кристаллоиды из-за низкого волеического коэффициента оказывают нестойкое воздействие на сердечный выброс. Использование альбумина ограничено из-за нарушенной проницаемости гематоэнцефалического барьера при ГИЭ. Рассмотрена возможность использования 6% гидроксипроксиэтилкрахмала 130/0,42, поскольку последние исследования не продемонстрировали дополнительных рисков по сравнению с применением кристаллоидов. Основным препаратом кардиотропного действия пока считается допамин, однако несколько работ доказывают преимущества добутамина относительно его влияния на системную и церебральную гемодинамику. Поиск других лекарственных средств для вторичной нейропротекции пока показал определенные результаты по эритропоэтину, но количество исследуемых случаев небольшое. Другие препараты находятся преимущественно на стадии доклинических и клинических исследований I и II фазы.

Ключевые слова: обзор; новорожденные; гипоксия; энцефалопатия; нейропротекция

D.M. Surkov

Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Hypoxic-ischemic encephalopathy in full-term neonates: current state of the problem

Abstract. The article presents a systematic review of the researches on hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), which develops in infants after perinatal ischemia. It remains a significant challenge for neonatal intensive care because of high mortality and neurological disabilities in children, despite some progress in diagnosis, monitoring and treatment. The main goal of therapy is to support adequate cerebral perfusion and to prevent secondary neuronal damage, including the apoptosis development. Among the methods for the diagnosis and monitoring of neurological disorders in neonates, the main ones are: brain ultrasound and Doppler evaluation of cerebral blood flow patterns, near-infrared spectrometry monitoring in conjunction with amplitude-integrated electroencephalography. At the moment, the only method of intensive care with proven neuroprotection is therapeutic hypothermia 33–35 °C for 72 hours. Nevertheless, its efficacy is still insufficient, reducing the combined outcome of death or severe neurodevelopmental impairment from 65 to 40–50 %. While the benefits of therapeutic hypothermia provide proof that outcomes

can be better, additional treatments to further improve outcomes are needed. The new mode of ventilation, neurally adjusted ventilatory assist, is promising for respiratory support in newborns with HIE. The ideal fluid for the blood volume replacement in newborns hasn't yet been found. Crystalloids because of low replacement coefficient have unstable impact on cardiac output. The use of albumin is restricted due to high blood-brain barrier permeability in HIE. The possibility of using 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 has been considered, as recent studies have not demonstrated additional risks compared to crystalloids. Dopamine is still considered as a drug of choice in infants, but several studies show the benefits of dobutamine effects on systemic and cerebral hemodynamics. Searching for other agents for secondary neuroprotection has shown some benefits of erythropoietin, but the number of observations is limited. Other drugs are still ongoing preclinical and clinical studies of phase I and II.

Keywords: review; newborns; hypoxia; encephalopathy; neuroprotection