

©Д. М. Сурков¹, О. М. Мочульська²

¹КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР»

²ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

КОНТРОЛЬ ТЕМПЕРАТУРИ ТІЛА ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ГІПОТЕРМІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

Мета дослідження – визначити вплив коливань температури тіла під час проведення лікувальної гіпотермії на перебіг та наслідки помірної і тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Матеріали та методи. У дослідження включено 205 доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією II–III ст. за шкалою Sarnat у термін ≤ 72 год після пологів. Методом стратифікації немовлят було поділено за часом прийняття у ВАІТН на групу 0–6 год після народження ($n=56$) та групу понад 6 год життя ($n=149$). Проаналізовано вплив пасивної гіпотермії 33–35 °С на перебіг та результати лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Результати дослідження та їх обговорення. Не виявлено достовірної відмінності між досліджуваними групами щодо загальної тривалості респіраторної підтримки ($p=0,296$), строків, коли було проведено екстубацію трахеї ($p=0,468$), та тривалості перебування у ВАІТН ($p=0,165$). Отримано достовірну різницю в загальній тривалості лікування до виписування зі стаціонару між групою до 6 год після народження та групою понад 6 год життя (відповідно, 25 [18,3–33] днів проти 22 [14–29], $p=0,032$). Крім того, було порівняно профілі температури тіла протягом 72 год лікувальної гіпотермії у новонароджених, в яких у подальшому виникла або не розвинулась церебральна лейкомаляція. Результати проведеного мультиваріантного дисперсійного аналізу (ANOVA) не виявили достовірної відмінності між групами ($p=0,890$).

Висновок. Пасивна гіпотермія з підтримкою температури тіла 33–35 °С є ефективною процедурою. Коливання температури тіла $\pm 0,5$ °С за межі цього коридору, а також початок проведення гіпотермії в термін понад 6 год після народження не мають істотного впливу на перебіг та наслідки помірної і тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Ключові слова: гіпоксія; ішемія; енцефалопатія; гіпотермія; новонароджені; лейкомаляція.

КОНТРОЛЬ ТЕМПЕРАТУРИ ТЕЛА ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЛЕЧЕБНОЇ ГІПОТЕРМІЇ У НОВОРОЖДЕНИХ С ГІПОКСИЧЕСКИ-ІШЕМИЧЕСКОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

Цель исследования – определить влияние колебаний температуры тела во время проведения лечебной гипотермии на течение и последствия умеренной и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Материалы и методы. В исследование включены 205 доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией II–III ст. по шкале Sarnat в срок ≤ 72 ч после родов. Методом стратификации младенцы были разделены по времени поступления в ОАИТН на группу 0–6 ч после рождения ($n=56$) и группу более 6 ч жизни ($n=149$). Проанализировано влияние пассивной гипотермии 33–35 °С на течение и результаты лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Результаты исследования и их обсуждение. Не выявлено достоверного различия между исследуемыми группами относительно общей продолжительности респираторной поддержки ($p=0,296$), сроков проведения экстубации трахеи ($p=0,468$) и длительности нахождения в ОАИТН ($p=0,165$). Получена достоверная разница в общей продолжительности лечения до выписки из стационара между группой до 6 ч после рождения и группой более 6 ч жизни (соответственно, 25 [18,3–33] дней против 22 [14–29], $p=0,032$). Кроме того, было проведено сравнение профилей температуры тела на протяжении 72 ч лечебной гипотермии у новорожденных, у которых в дальнейшем возникла либо не развилась церебральная лейкомаляция. Результаты проведенного мультивариантного дисперсионного анализа (ANOVA) не выявили достоверного различия между группами ($p=0,890$).

Вывод. Пассивная гипотермия с поддержанием температуры тела 33–35 °С является эффективной процедурой. Колебания температуры тела $\pm 0,5$ °С за пределы этого коридора, а также начало проведения гипотермии в срок более 6 ч после рождения не имеют существенного влияния на течение и последствия умеренной и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Ключевые слова: гипоксия; ишемия; энцефалопатия; гипотермия; новорожденные; лейкомаляция.

TEMPERATURE CONTROL DURING THE THERAPEUTIC HYPOTHERMIA PERIOD IN NEONATES WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

The aim of the study – to determine the impact of body temperature profile during therapeutic hypothermia period on outcomes of moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy.

Materials and Methods. Data of 205 term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy according to Sarnat scale stage II–III was collected during ≤ 72 hours of life. All the infants were stratified by the time of admission to the BAITH into the group 0–6 hours after delivery ($n=56$) and the group over 6 hours of life ($n=149$). The analysis of impact of passive hypothermia 33–35°C on outcomes of treatment of hypoxic ischemic encephalopathy was established.

Results and Discussion. There was no significant difference between study groups regarding the total duration of respiratory support ($p=0,296$), days of trachea extubation ($p=0,468$), and the length of treatment in BAITH ($p=0,165$). A significant difference was found in the total duration of in-hospital treatment between the group of 0–6 hours after birth and group over 6 hours of life

(25 [18.3–33] days respectively, vs. 22 [14–29], $p=0.032$). In addition, the body temperature profile during 72 hours of hypothermia period compared between babies, which subsequently developed or did not develop cerebral leukomalacia. The results of the multivariate analysis of variance (ANOVA) did not reveal a significant difference between the groups ($p=0.890$).

Conclusion. Passive hypothermia with body temperature of 33–35°C is an effective procedure, the temperature fluctuation of $\pm 0.5^\circ\text{C}$ beyond the limits of this corridor, as well as the beginning of hypothermia over 6 hours after delivery, have no significant impact on the results of treatment and outcome of moderate and severe hypoxic-ischemic encephalopathy.

Key words: hypoxia; ischemia; encephalopathy; hypothermia; neonates; leukomalacia.

ВСТУП. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) визначається як клінічний синдром, що за відсутності інших причинних факторів супроводжується порушенням неврологічних функцій у немовлят внаслідок недостатності кисню і зменшення перфузії мозку протягом найближчого антенатального періоду та інтранатально [1, 2]. Без інтенсивного лікування дві третини постраждалих новонароджених умирають або в більш ніж 1 млн дітей на рік, які виживають після тяжкої інтранатальної асфіксії, в подальшому розвиваються стійкі неврологічні розлади, що включають розумову відсталість, церебральний параліч, епілепсію, нейросенсорну втрату слуху та зору, розлади поведінки і труднощі з навчанням [3–6].

Серед методів нейропротекції на сьогодні єдиним з доведеною ефективністю є застосування терапевтичної гіпотермії [7, 8].

Питання щодо точного механізму нейропротекції при терапевтичній гіпотермії поки що залишається дискусійним. Гіпотермія впливає на глутамат-кальцієві каскади клітин, які є ключовими факторами при ініціації ушкодження нейронів під час вторинної фази постішемічного ураження [9]. Більшість авторів усе ж таки вважає, що головний механізм нейропротективної дії терапевтичної гіпотермії пов'язаний з її впливом на активацію каспази-3 [10–12].

За останнє десятиріччя, крім великої кількості окремих робіт різних авторів, було проведено п'ять великих рандомізованих мультицентрових контрольованих досліджень I класу стосовно використання терапевтичної гіпотермії у доношених новонароджених з проявами ГІЕ: CoolCap Trial (243 новонароджених з ГІЕ), NICHD Neonatal Research Network Study (208 спостережень), TOBY Study (325 малюків), ICE Trial (221 новонароджений) та neo.nEURO.network Trial (129 дітей) [13]. У всіх дітей терапевтичну гіпотермію розпочинали в перші 6 год після народження і проводили протягом 72 год з періодом зігрівання щонайменше 6 год не швидше $0,5^\circ\text{C}$ за 1 год. Крім того, порівнювали між собою селективну краніоцеребральну (CoolCap) та загальну гіпотермію. У всіх дослідженнях цільовою температурою ядра (ректальна або у стравоході) була $33,5^\circ\text{C}$ [$33,0$ – $34,0^\circ\text{C}$], і тільки в CoolCap – $34,0$ – $35,0^\circ\text{C}$ [14–16].

Було також досліджено можливість застосування глибшої гіпотермії (32°C) протягом більш тривалого часу (120 год), але результати, які опублікували S. Shankaran, A. R. Laptook та ін. (2014), не продемонстрували переваги цієї методики порівняно з традиційною помірною ($33,5^\circ\text{C}$) гіпотермією впродовж 72 год [17]. Інше дослідження, яке провела й опублікувала у 2017 р. та ж група авторів, продемонструвало: навіть якщо терапевтичну гіпотермію розпочато пізніше, ніж у терапевтичному вікні, 0–6 год, в термін 6–24 год після народження, то все одно, порівняно з контрольною групою без гіпотермії, вірогідність небажаного результату смерть/тяжке порушення невро-

логічного розвитку зменшувалась на 76 % (RR 0,86; 95 % CI 0,58–1,29) [18].

У країнах з обмеженими ресурсами (до яких належить Україна) як альтернативний спосіб в останні роки досить широко використовують безапаратну пасивну гіпотермію, особливо протягом транспортування. Фактично йдеться не стільки про власне керовану гіпотермію, скільки про методику «не зігрівати» немовлят з метою підтримки температури їх тіла менше 35°C . Різні автори пропонують варіанти імпровізованих методів пасивної гіпотермії, опубліковані дані підтверджують, що таким способом досить важко підтримувати щільний контроль температури тіла в межах коливань $\pm 0,5^\circ\text{C}$, як це вимагається протягом керованої апаратної лікувальної гіпотермії. Але експерти переважно сходяться на думці, що за відсутності застосування спеціального обладнання краще використовувати пасивне охолодження, ніж не робити нічого [19–21].

В Україні, відповідно до наказу МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомоги новонародженим в Україні», визначено критерії відбору пацієнтів та алгоритми проведення як апаратної, так і пасивної гіпотермії. Але стосовно активної гіпотермії в протоколі існують два рекомендованих коридори контролю ректальної температури: 33 – 34°C для загальної та 34 – 35°C для краніоцеребральної гіпотермії; відносно пасивної гіпотермії коливання ректальної температури також рекомендовано утримувати в коридорі 33 – 34°C . Не досліджували впливу коливань температури тіла на перебіг та наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Крім того, не визначено можливості проведення лікувальної гіпотермії, якщо наявність показань визначено в термін понад 6 год після народження.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – визначити вплив коливань температури тіла під час проведення лікувальної гіпотермії на перебіг та наслідки помірної і тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Було проведено проспективне одноцентрове когортне дослідження у 205 доношених немовлят, які у 2012–2017 рр. перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених (ВАІТН) КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР» з діагнозом тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (P91.6 за МКХ-10).

Критерії включення: доношені новонароджені гестаційного віку 37–42 тижні та масою тіла ≥ 2500 г з оцінкою за шкалою Апгар при народженні менше 7 балів та оцінкою за шкалою Sarnat II–III ст., післянатальний вік – до 72 год після пологів.

Критерії виключення: уроджені вади розвитку серця та центральної нервової системи, гестаційний вік – менше 37 тижнів, маса тіла при народженні – менше 2500 г, післянатальний вік – понад 72 год після пологів.

Діагноз гіпоксично-ішемічної енцефалопатії встановлювали відповідно до наказу МОЗ України від 08.06.2007 р. № 312 «Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» та наказу МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомоги новонародженим в Україні» за шкалою Sarnat (H. B. Sarnat, M. S. Sarnat, 1976 в модифікації A. Hill, I. I. Volpe, 1994).

Етапи дослідження: при прийнятті у ВАІТН, на 2-гу, 3-тю, 28-му доби лікування.

Усім дітям проводили рутинну інтенсивну терапію відповідно до наказу МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні», що включала раннє застосування теплевої гіпотермії 33–35 °С протягом 72 год.

Було проаналізовано такі кінцеві показники: загальну тривалість проведення штучної вентиляції легень та подальшої респіраторної підтримки (включаючи неінвазивну вентиляцію), тривалість перебування у ВАІТН, загальну тривалість лікування до виписування зі стаціонару, а також частоту небажаного комбінованого результату лікування, що поєднував летальність та розвиток тяжкого ускладнення у вигляді церебральної лейкомаляції.

Діагноз церебральної лейкомаляції встановлювали попередньо на підставі нейросонографічного скринінгу; в разі наявності ультразвукових ознак діагноз остаточно підтверджували після проведення КТ- або МРТ-сканування.

Для коректного порівняння груп також було використано інтегративний показник регіональної церебральної перфузії $rScO_2$, який характеризував співвідношення доставки і споживання кисню та відповідність гемодинамічної і вентиляційної підтримки метаболічним потребам головного мозку [22–24].

Статистичну обробку матеріалів дослідження було проведено з використанням пакета програмного забезпечення JASP 0.9.0.1 (Amsterdam, The Netherlands, 2018) згідно із загальноприйнятими стандартами математичної статистики.

Перед статистичною обробкою всі дані було перевірено на нормальність розподілу із застосуванням W-тесту Шапіро – Вілкаса. Для параметричних даних первинна статистична обробка включала розрахунок середньої величини та стандартного відхилення ($Mean \pm SD$), для непараметричних – розрахунок медіани, 25 та 75 % перцентилів ($M [25–75 \%$]).

Для статистичного порівняння значень досліджуваних груп використовували U-критерій Манна – Уїтні (Mann – Whitney U-test). З метою визначення кореляційного зв'язку застосовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для визначення достовірності впливу на досліджуваний результативний показник кожного з факторів було проведено мультіваріантний дисперсійний аналіз (ANOVA). Критерій $p < 0,05$ прийнято як значущий в усіх тестах.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Усього проаналізовано результати лікування 205 доношених новонароджених, середній гестаційний вік у тижнях становив $39,6 \pm 1,4$ (37–42), маса тіла при народженні у грамах – 3573 ± 549 (2440–5300). За статевою ознакою було 128 (62,4 %) хлопчиків та 77 (37,6 %) дівчаток. У перші 0–6 год від народження у відділення прийняли 56 дітей

(27,4 %), в період 6–24 год – 144 (70,2 %), 24–72 год – 5 (2,4 %). 28-денна летальність склала 3 з 205 дітей (1,46 %).

Більшості дітей до прийняття у ВАІТН було розпочато пасивну гіпотермію в пологових закладах області відповідно до наказу МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225.

Спочатку новонароджених було стратифіковано за часом прийняття у ВАІТН і поділено на групи: менше 6 год після народження (1-ша група, $n=56$) та понад 6 год після народження (2-га група, $n=149$).

Не виявлено достовірної відмінності між досліджуваними групами щодо загальної тривалості респіраторної підтримки ($p=0,296$), строків, коли було проведено екстубацію трахеї ($p=0,468$), та тривалості перебування у ВАІТН ($p=0,165$). Отримано достовірну різницю в загальній тривалості лікування до виписування зі стаціонару між 1-ю і 2-ю групами (відповідно, 25 [18,3–33] днів проти 22 [14–29], $p=0,032$). Таку різницю можна пояснити тим, що діти, яких приймали в термін до 6 год, одразу після народження були в більш тяжкому стані, а симптоми ГІЕ в них проявлялись швидко і маніфестно, що вимагало негайного переведення у ВАІТН третього рівня.

Моніторинг церебральної оксиметрії протягом 72 год спостереження не виявив достовірної різниці $rScO_2$ між групами ($p=0,053$, $p=0,877$ та $p=0,799$ на 1-шу, 2-гу і 3-тю доби відповідно), тобто за ступенем компенсації дихальних розладів та гемодинаміки пацієнти в обох групах не відрізнялись, і за цими показниками групи були зіставними.

На наступному етапі проаналізовано середні значення температури тіла в дітей обох досліджуваних груп протягом трьох діб проведення лікувальної гіпотермії. Достовірну відмінність визначено лише на 1-шу добу при прийнятті у ВАІТН, температура ядра в 1-й групі ($(34,0 \pm 4,4)$ °С) була нижчою порівняно з дітьми 2-ї групи ($(35,1 \pm 1,6)$ °С, $p=0,009$). Таку відмінність можна пояснити тим, що, як вже було підкреслено вище, дітям 1-ї групи лікувальну гіпотермію розпочинали раніше, майже відразу після народження. У подальшому температура тіла достовірно не відрізнялась між групами ні на 2-гу ($p=0,667$), ні на 3-тю доби лікування ($p=0,887$).

Оскільки достовірну різницю виявили лише при прийнятті у відділення, було проведено кореляційний аналіз зв'язку температури тіла зі ступенем ГІЕ за шкалою Sarnat та порушенням свідомості з оцінкою за шкалою коми Глазго, модифікованою для немовлят [25]. Результати аналізу наведено в таблиці 1.

Як видно з таблиці, достовірну кореляцію зв'язку температури тіла з клінічними проявами ГІЕ встановлено лише на 1-шу добу при прийнятті у ВАІТН ($p=0,001$), але ступінь впливу не значний.

Тому наступним кроком було проведення мультіваріантного дисперсійного аналізу впливу значення температури тіла під час проведення терапевтичної гіпотермії на результати лікування ГІЕ, для чого немовлят стратифікували за ознакою розвитку небажаного наслідку у вигляді церебральної лейкомаляції. Результати тесту ANOVA наведено в таблиці 2 та продемонстровано на рисунку 1.

Наведені вище результати тесту ANOVA не показали достовірної різниці стосовно температури тіла, вимірної протягом 1-ї, 2-ї, 3-ї діб проведення лікувальної гіпотермії, у новонароджених, в яких у подальшому виникла або не розвинулась церебральна лейкомаляція ($p=0,280$).

Таблиця 1. Кореляційний аналіз зв'язку температури тіла з оцінкою за шкалою Sarnat та оцінкою за шкалою коми Глазго

Показник		R	p
1-ша доба	Sarnat	-0,22	0,001
	ОШКГ	0,27	<0,001
2-га доба	Sarnat	-0,13	0,077
	ОШКГ	0,1	0,165
3-тя доба	Sarnat	-0,1	0,147
	ОШКГ	- 0,008	0,905

Примітки:

1. ОШКГ – оцінка за шкалою коми Глазго.
2. R – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.
3. p – достовірність відмінностей.

Таблиця 2. Результати тесту ANOVA

Перемінна величина	Сума площ відхилень	df	Середня площа відхилень	F	p
Ефекти всередині груп пацієнтів					
Температура тіла	7,665 ^a	2 ^a	3,832 ^a	1,276 ^a	0,280 ^a
Температура тіла · церебральна лейкомаляція (0 – ні, 1 – так)	0,697 ^a	2 ^a	0,349 ^a	0,116 ^a	0,890 ^a
Різниця	1033,253	344	3,004		
Ефекти поміж групами пацієнтів					
Церебральна лейкомаляція (0 – ні, 1 – так)	1,415	1	1,415	0,395	0,531
Різниця	616,919	172	3,587		

Примітки:

1. p – достовірність відмінностей.
2. ^a – тест сферичності Mauchly вказує на те, що припущенням про сферичність площі відхилень можна знехтувати (p<0,05).

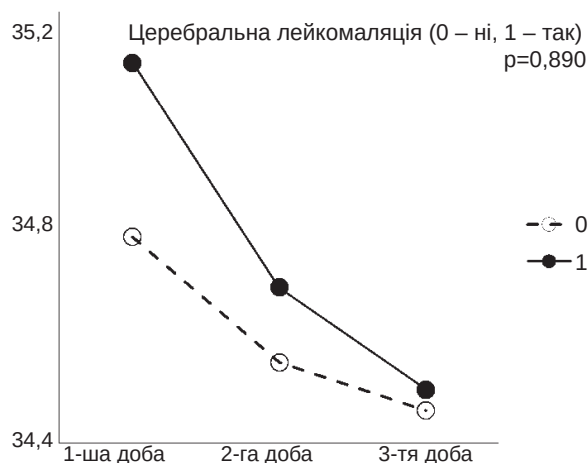


Рис. 1. Порівняльний аналіз температури тіла протягом 1-ї, 2-ї і 3-ї діб лікування у новонароджених, в яких у подальшому виникла або не розвинулась церебральна лейкомаляція.

Результати мультиваріантного дисперсійного аналізу продемонстрували відсутність впливу коливань температури тіла в межах 33–35 °C на подальший розвиток церебральної лейкомаляції (p=0,890). Треба все ж таки відзначити, що у новонароджених, в яких у подальшому

виникла церебральна лейкомаляція, температура тіла на 1-й день при прийнятті у ВАІТН була вищою порівняно з малюками без подальшого розвитку цього ускладнення, але різниця виявилась статистично недостовірною (p=0,531).

Отримані в результаті дослідження дані підтверджують можливість застосування простих безапаратних методів проведення лікувальної гіпотермії в коридорі 33–35 °C. Це збігається з результатами останніх досліджень [20, 21, 26], тобто незначні коливання температури ядра ±0,5 °C за межі цього коридору суттєво не впливають на результати лікування ГІЕ [27].

Також результати проведеного аналізу стосовно можливості початку лікувальної гіпотермії в термін 6–24 год без істотного погіршення результатів інтенсивної терапії та наслідків помірної або тяжкої ГІЕ збігаються з даними роботи [18] і підтверджуються точкою зору E. Ergenekon (2016) і M. C. Chiang, Y. J. Jong, C. H. Lin (2017) [27, 28].

ВИСНОВКИ. 1. Пасивна гіпотермія з коливаннями температури тіла 33–35 °C є ефективною процедурою, за своїми нейропротективними властивостями істотно не відрізняється від апаратної з більш щільним контролем температури в коридорі 33–34 °C при тотальній гіпотермії або 34–35 °C – при краніоцеребральній.

2. Якщо через певні причини лікувальну гіпотермію при помірній або тяжкій ГІЕ не було розпочато в ранній

період – до 6 год після народження, можна рекомендувати і більш пізній початок гіпотермії – в термін 6–24 год, що також позитивно впливатиме на перебіг і наслідки ГІЕ.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Дослідження фармакологічних засобів, які потенційно можуть підсилювати нейропротективний ефект терапевтичної гіпотермії, наприклад, застосування під час проведення штучної вентиляції легень для медикаментозної седатції ультраселективного похідного клонідину – дексметомідину на противагу традиційному використанню опіатів.

Фінансування. Є частиною дисертаційної роботи на тему «Нейроресусcitaція та нейропротекція при

тяжких перинатальних гіпоксично-ішемічних ураженнях головного мозку у доношених новонароджених», що виконується на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук у Дніпропетровській медичній академії. Напрямок фінансування 2.2. Код фінансування 7704. Шифр НДР (ДКР) ІН.03.11.

Відповідність етичним стандартам. Дослідження було схвалене на засіданні локальної комісії з біомедичної етики КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР» (протокол № 5 від 21 лютого 2011 р.).

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Classifying the causes of perinatal death / E. Allanson, Ö. Tunçalp, J. Gardosi [et al.] // *Bull World Health Organ.* – 2016. – Vol. 94 (2). – P. 79–79A. doi: 10.2471/BLT.15.168047.
2. Vogel J. P. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health / J. P. Vogel, J. P. Souza, R. Mori [et al.] // *VJOG.* – 2014. – Vol. 121 (1). – P. 76–88. doi: 10.1111/1471-0528.12633.
3. Perinatal mortality in South Asia: systematic review of observational studies / P. R. Ghimire, K. E. Agho, B. J. Akombi [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2018. – Vol. 15 (7). – pii: E1428. doi: 10.3390/ijerph15071428.
4. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care / M. H. Wyckoff, K. Aziz, M. B. Escobedo [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132 (18 Suppl. 2). – P. 543–560. doi: 10.1161/cir.0000000000000267.
5. Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a case-controlled study / V. E. Torbenson, M. C. Tolcher, K. M. Nesbitt [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2017. – Vol. 17. – P. 415–422. doi: 10.1186/s12884-017-1610-3.
6. Ahearne C. E. Short and long-term prognosis in perinatal asphyxia: An update / C. E. Ahearne, G. B. Boylan, D. M. Murray // *World J. Clin. Pediatr.* – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 67–74. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.67.
7. Hypothermia and neonatal encephalopathy / L. A. Papile, J. E. Baley, W. Benitz [et al.] // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 133 (6). – P. 1146–1150. doi: 10.1542/peds.2014-0899.
8. McAdams R. M. Neonatal Encephalopathy: Update on therapeutic hypothermia and other novel therapeutics / R. M. McAdams, S. E. Juul // *Clin. Perinatol.* – 2016. – Vol. 43 (3). – P. 485–500. doi: 10.1016/j.clp.2016.04.007.
9. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy—where to from here? / J. O. Davidson, G. Wassink, L. G. van den Heuvel [et al.] // *Front Neurol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 198. doi: 10.3389/fneur.2015.00198.
10. Fukuda H. Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia / H. Fukuda, T. Tomimatsu, N. Watanabe [et al.] // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 910 (1–2). – P. 187–191. doi: 10.1016/S0006-8993(01)02659-2.
11. A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD / M. Enari, H. Sakahira, H. Yokoyama [et al.] // *Nature.* – 1998. – Vol. 391 (6662). – P. 43–50.
12. Activation and cleavage of caspase-3 in apoptosis induced by experimental cerebral ischemia / S. Namura, J. Zhu, K. Fink [et al.] // *J. Neurosci.* – 1998. – Vol. 18 (10). – P. 3659–3668.
13. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes / D. Azzopardi, B. Strohm, N. Marlow [et al.] for the TOBY Study Group // *New England Journal of Medicine.* – 2014. – Vol. 371 (2). – P. 140–149. doi: 10.1056/NEJMoa1315788.
14. Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: NICHD Neonatal Research Network contribution to the field / S. Shankaran, G. Natarajan, L. Chalak [et al.] // *Semin. Perinatol.* – 2016. – Vol. 40(6). – P. 385–390. doi: 10.1053/j.semperi.2016.05.009.
15. Natarajan G. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) / G. Natarajan, A. Pappas, S. Shankaran // *Semin. Perinatol.* – 2016. – Vol. 40 (8). – P. 549–555. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.007.
16. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan / K. Tsuda, T. Mukai, S. Iwata [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – e39508. doi: 10.1038/srep39508.
17. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial / S. Shankaran, A. R. Laptook, A. Pappas [et al.] // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312 (24). – P. 2629–2639. doi: 10.1001/jama.2014.16058.
18. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial / A. R. Laptook, S. Shankaran, J. E. Tyson [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 318 (16). – P. 1550–1560. doi: 10.1001/jama.2017.14972.
19. Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns / D. O'Reilly, M. Labrecque, M. O'Melia [et al.] // *J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 33 (6). – P. 435–440. doi: 10.1038/jp.2012.138.
20. Passive hypothermia (≥ 35 - $< 36^{\circ}\text{C}$) during transport of newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy / A. Sellam, N. Lode, A. Ayachi [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 (3). – e0170100. doi: 10.1371/journal.pone.0170100.
21. Initiation of passive cooling at referring centre is most predictive of achieving early therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns / B. Lemyre, L. Ly, V. Chau [et al.] // *Paediatr. Child Health.* – 2017. – Vol. 22 (5). – P. 264–268. doi: 10.1093/pch/pxx062.
22. Dix L. M. Monitoring cerebral oxygenation in neonates: an update / L. M. Dix, F. van Bel, P. M. Lemmers // *Front Pediatr.* – 2017. – Vol. 5. – P. 46. doi: 10.3389/fped.2017.00046.
23. Reference ranges for cerebral tissue oxygen saturation

index in term neonates during immediate neonatal transition after birth / N. Baik, B. Urlesberger, B. Schwabegger [et al.] // *Neonatology*. – 2015. – Vol. 108 (4). – P. 283-286. doi: 10.1159/000438450.

24. Sood B. G. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates / B. G. Sood, K. McLaughlin, J. Cortez // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 20 (3). – P. 164–172. doi: 10.1016/j.siny.2015.03.008.

25. Иова А. С. Оценка тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. – 2005. – http://www.airspb.ru/persp_31.shtml. (Цитировано 12 февраля 2019).

REFERENCES

1. Allanson, E., Tunçalp, Ö., Gardosi, J., Pattinson, R., Erwich, J., Flenady, V., Frøen, J., ... Gülmezoglu, M. (2016). Classifying the causes of perinatal death. *Bulletin World Health Organization*, 94 (2), 79-79A. doi: 10.2471/BLT.15.168047.

2. Vogel, J., Souza, J., Mori, R., Morisaki, N., Lumbiganon, P., Laopaiboon, M., Ortiz-Panozo, E., ... Gülmezoglu, A. (2014). Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*, 121 (1), 76-88. doi: 10.1111/1471-0528.12633.

3. Ghimire, P., Agho, K., Akombi, B., Wali, N., Dibley, M., Raynes-Greenow, C. & Renzaho, A. (2018). Perinatal mortality in South Asia: systematic review of observational studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 15 (7), pii: E1428. doi: 10.3390/ijerph15071428.

4. Wyckoff, M., Aziz, K., Escobedo, M., Kapadia, V., Kattwinkel, J., Perlman, J., Simon, W., ... Zaichkin J. (2015). Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 132 (18 Suppl 2), 543-560. doi: 10.1161/cir.0000000000000267.

5. Torbenson, V., Tolcher, M., Nesbitt, K., Colby, C., EL-Nashar, S., Gostout, B., Weaver, A., ... Famuyide, A. (2017). Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a case-controlled study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 17, 415-422. doi: 10.1186/s12884-017-1610-3.

6. Ahearne, C., Boylan, G. & Murray, D. (2016). Short and long-term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J. Clin. Pediatr.*, 5 (1), 67-74. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.67.

7. Papile, L., Baley, J., Benitz, W., Cummings, J., Carlo, W., Eichenwald, E., Kumar, P., ... Wang, K. (2014). Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 133 (6), 1146-1150. doi: 10.1542/peds.2014-0899.

8. McAdams, R. & Juul, S. (2016). Neonatal Encephalopathy: Update on therapeutic hypothermia and other novel therapeutics. *Clin. Perinatol.*, 43 (3), 485-500. doi: 10.1016/j.clp.2016.04.007.

9. Davidson, J., Wassink, G., van den Heuvel, L., Bennet, L. & Gunn, A. (2015). Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy—where to from here? *Front Neurol.*, 6, 198. doi: 10.3389/fneur.2015.00198.

10. Fukuda, H., Tomimatsu, T., Watanabe, N., Mu, J., Kohzaki, M., Endo, M., Fujii, E., ... Murata, Y. (2001). Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia. *Brain Res.*, 910 (1-2), 187-191. doi: 10.1016/S0006-8993(01)02659-2.

11. Enari, M., Sakahira, H., Yokoyama, H., Okawa, K., Iwamatsu, A. & Nagata, S. (1998). A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature*, 391 (6662), 43-50.

26. Peres J. M. Treating hypoxic ischemic encephalopathy with hypothermia / J. M. Peres, A. Feldman, G. Alpan // *NeoReviews*. – 2015. – Vol. 16 (7). – e413-e419. doi: 10.1542/neo.16-7-e413

27. Ergenekon E. Therapeutic hypothermia in neonatal intensive care unit: Challenges and practical points / E. Ergenekon // *J. Clin. Neonatol.* – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 8–17. doi: 10.4103/2249-4847.173271

28. Chiang M. C. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy / M. C. Chiang, Y. J. Jong, C. H. Lin // *Pediatr. Neonatol.* – 2017. – Vol. 58 (6). – P. 475–483. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.11.001.

12. Namura, S., Zhu, J., Fink, K., Endres, M., Srinivasan, A., Tomaselli, K., Yuan, J. & Moskowitz, M. (1998). Activation and cleavage of caspase-3 in apoptosis induced by experimental cerebral ischemia. *J. Neurosci.*, 18 (10), 3659-3668.

13. Azzopardi, D., Strohm, B., Marlow, N., Brocklehurst, P., Deierl, A., Eddama, O., Goodwin, J., ... Linsell, L., for the TOBY Study Group. (2014). Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *New England Journal of Medicine*, 371 (2), 140-149. doi: 10.1056/NEJMoa1315788.

14. Shankaran, S., Natarajan, G., Chalak, L., Pappas, A., McDonald, S. & Laptook, A. (2016). Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: NICHD Neonatal Research Network contribution to the field. *Semin. Perinatol.*, 40 (6), 385-390. doi: 10.1053/j.semperi.2016.05.009.

15. Natarajan, G., Pappas, A. & Shankaran, S. (2016). Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Semin. Perinatol.*, 40 (8), 549-555. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.007.

16. Tsuda, K., Mukai, T., Iwata, S., Shibasaki, J., Tokuhisa, T., Ioroi, T., Sano, H., ... Iwata, O. (2017). Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan. *Sci. Rep.*, 7, 39508. doi: 10.1038/srep39508.

17. Shankaran, S., Laptook, A., Pappas, A., McDonald, S., Das, A., Tyson, J., Poindexter, B., ... Higgins, R. (2014). Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 312 (24), 2629-2639. doi: 10.1001/jama.2014.16058.

18. Laptook, A., Shankaran, S., Tyson, J., Munoz, B., Bell, E., Goldberg, R., Parikh, N., ... Higgins, R. (2017). 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*, 318 (16), 1550-1560. doi: 10.1001/jama.2017.14972.

19. O'Reilly, D., Labrecque, M., O'Melia, M., Bacic, J., Hansen, A. & Soul, J. (2013). Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns. *J. Perinatol.*, 33 (6), 435-440. doi: 10.1038/jp.2012.138.

20. Sellam, A., Lode, N., Ayachi, A., Jourdain, G., Dauger, S. & Jones, P. (2017). Passive hypothermia (≥ 35 - $< 36^{\circ}\text{C}$) during transport of newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *PLoS One*, 12 (3), e0170100. doi: 10.1371/journal.pone.0170100.

21. Lemyre, B., Ly, L., Chau, V., Chacko, A., Barrowman, N., Whyte, H. & Miller, S. (2017). Initiation of passive cooling at referring centre is most predictive of achieving early therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns. *Paediatr. Child Health*, 22 (5), 264-268. doi: 10.1093/pch/pxx062.

22. Dix, L., van Bel, F. & Lemmers, P. (2017). Monitoring cerebral oxygenation in neonates: an update. *Front Pediatr.*, 5, 46. doi: 10.3389/fped.2017.00046.
23. Baik, N., Urlesberger, B., Schwabegger, B., Schmölzer, G., Mileder, L., Avian, A. & Pichler G. (2015). Reference ranges for cerebral tissue oxygen saturation index in term neonates during immediate neonatal transition after birth. *Neonatology*, 108 (4), 283-286. doi: 10.1159/000438450.
24. Sood, B., McLaughlin, K. & Cortez J. (2015). Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 20 (3), 164-172. doi: 10.1016/j.siny.2015.03.008.
25. Jova, A. (2005). Evaluation of the severity of intraventricular hemorrhages in newborns. Retrieved from: http://www.airspb.ru/persp_31.shtml [Accessed 5 Mar. 2019].
26. Peres, J., Feldman, A. & Alpan, G. (2015). Treating hypoxic ischemic encephalopathy with hypothermia. *NeoReviews*, 16 (7), e413-e419. doi: 10.1542/neo.16-7-e413
27. Ergenekon E. (2016). Therapeutic hypothermia in neonatal intensive care unit: Challenges and practical points. *J. Clin. Neonatol.*, 5 (1), 8-17. doi: 10.4103/2249-4847.173271
28. Chiang, M., Jong, Y. & Lin, C. (2017). Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr. Neonatol.*, 58 (6), 475-483. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.11.001.

Отримано 05.02.19