

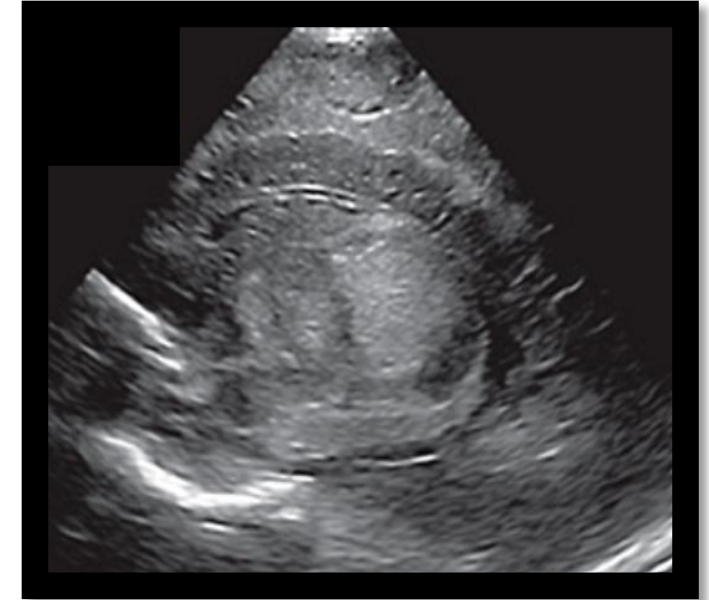
Лікувальна гіпотермія новонароджених – перспективи

Мавропуло Т.К.

**Дніпровський державний медичний
університет**

Актуальність проблеми

- Тяжка асфіксія при народженні і гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) - основні причини госпіталізації доношених дітей до відділень інтенсивної терапії новонароджених
- Поширеність ГІЕ у доношених немовлят – приблизно 1 на 1000 пологів у країнах з високим рівнем доходів і 5–40 на 1000 пологів у країнах з середнім та низьким рівнем доходів
- До 60% немовлят із важкою ГІЕ помирають або мають тяжкий неврологічний дефіцит
- У той час як поліпшення стану здоров'я та догляду за матерями призвело до швидкого зниження смертності, спричиненої інфекцією, перинатальна асфіксія є причиною майже чверті неонатальної смертності в останні 3 десятиліття



Nair J., Kumar V.S. *Children (Basel)*. 2018 Jul 19;5(7).
Badurdeen S, Roberts C, Blank D, et al. *Brain Sci*.
2019;9(3):49
Sutin J, Vyas R, Feldman HA. *EBioMedicine*. 2023
Aug;94:104673.

Лікувальна гіпотермія

- Лікувальна гіпотермія (ЛГ) - стандартний протокол для більшості неонатальних центрів у розвинених країнах

Lee CYZ, Chakranon P, Lee SWH. 2019; Ovcjak A, Pontello R, Miller SP, Sun HS. 2023

- Результати трьох рандомізованих досліджень (Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy, CoolCap, NICHD) підтвердили клінічну користь ЛГ (селективного охолодження голови або всього тіла) з точки зору когнітивного розвитку та виживання без інвалідності до 18 місяців і далі до віку 6-12 років

Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, et al., 2012; Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al., 2012; Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, et al., 2014.

- Лікувальна гіпотермія при ГІЕ не призводить до статистично значущого зниження смертності в період новонародженості, раннього чи пізнього дитинства, однак зменшує неврологічну інвалідність, що призводить до зниження комбінованого результату. **Летальність у країнах з високим рівнем доходів становить 10-20 %**

Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al., 2013; Campbell H, Eddama O, Azzopardi D, et al., 2018

Лікувальна гіпотермія – альтернатива?

- Запропоновані
 - **альтернативні стратегії лікування:** сульфат магнію, еритропоєтин, мелатонін, ксенон, алопуринол
 - **інші алгоритми охолодження:** більш тривалий час, охолодження при нижчій температурі
- **Результати досліджень неоднозначні** - необхідні мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень мережі неонатальних установ, які дозволяють провести одночасне порівняння двох або більше втручань

Оцінка ефективності нейропротекторної терапії у новонароджених із ГІЕ – мета аналіз неонатальної мережі

Летальність	
Системна гіпотермія (прямі докази; 8 РКД; 1324 учасники)	Достовірність доказів – висока. Покращує виживання новонароджених
Краніоцеребральна гіпотермія (прямі докази; 2 РКД; 428 уч.)	Достовірність доказів – середня. Ймовірно, покращує виживання новонароджених
Сульфат магнію (прямі докази; 2 РКД; 220 уч.)	Достовірність доказів – низька. Обмежений вплив на виживання новонароджених
Еритропоетин (прямі докази; 2 РКД; 253 уч.)	Достовірність доказів – низька. Обмежений вплив на виживання новонароджених
Системна гіпотермія за допомогою ксенону (непрямі докази; 1 РКД; 92 уч.)	Достовірність доказів – низька. Обмежений вплив на виживання новонароджених

Оцінка ефективності нейропротекторної терапії у новонароджених із ГІЕ

Летальність або затримка нервового розвитку у віці 18 місяців

Системна гіпотермія (прямі докази; 5 РКД; 934 учасники)	Достовірність доказів – висока. Покращує виживання та нейророзвиток
Краніоцеребральна гіпотермія (прямі докази; 2 РКД; 412 учасників)	Достовірність доказів – середня. Ймовірно, покращує виживання і нейророзвиток
Еритропоетин (прямі докази; 2 РКД; 253 учасників)	Достовірність доказів – середня. Ймовірно, покращує виживання та нейророзвиток

Оцінка ефективності допоміжних нейропротекторних агентів в поєднанні з ЛГ

16 досліджень, 1288 учасників: 642 дітей - ЛГ 646 дітей - комбінована терапія	ЛГ + ▪ Агоністи рецепторів ГАМК (фенобарбітал або топірамат) ▪ Антагоністи рецепторів NMDA (сульфат магнію або газ ксенон) ▪ Нейрогенні та ангіогенні агенти (еритропоетин або дарбепоетин альфа) ▪ Стовбурові клітини (некріоконсервовані аутологічні клітини пуповинної крові) ▪ Глюкокортикоїди (гідрокортизон) ▪ Антиоксиданти (мелатонін)	Госпіталізація була коротшою у немовлят, які отримували комбіновану терапію порівняно з тими, хто отримував лише ЛГ (MD -4,81, 95% ДІ [-8,42. до -1,19], $p = 0,009$) Частота летальності та порушень нейророзвитку не відрізнявся між групами комбінованої терапії та групою ЛГ (OR 0,93, 95% ДІ [0,66–1,32], $p = 0,68$)
--	--	--

Лікувальна гіпотермія – рівень доказовості

Рекомендації	Рівень доказовості
У немовлят з ГВ ≥ 36 тижнів і помірною або важкою ГІЕ, які відповідають критеріям включення, необхідно почати лікувальну гіпотермію.	A
ЛГ не слід проводити наступним пацієнтам: - вмираючі немовлята або немовлята з серйозними вродженими або генетичними аномаліями, для яких не планується подальше агресивне лікування, - немовлята з серйозною внутрішньоутробною затримкою розвитку або клінічно значущою коагулопатією, - немовлята з ознаками важкої травми голови або внутрішньочерепною кровотечею.	A
ЛГ слід продовжувати протягом 72 годин з цільовою ректальною (або стравохідною) температурою від 33°C до 34°C при системній гіпотермії або від 34°C до 35°C при вибіркового охолодженні голови.	A
Зігрівання має відбуватися протягом 6-12 годин ($0,5^{\circ}\text{C}$ кожні 1-2 години).	A

Лікувальна гіпотермія – рівень доказовості

Рекомендації	Рівень доказовості
У немовлят з ГВ ≥ 35 тижнів і помірною або важкою ГІЕ, які відповідають іншим критеріям включення, необхідно розпочати ЛГ.	B
Ефективними є як вибіркове охолодження голови, так і охолодження всього тіла. <u>Охолодження всього тіла легше налаштувати та використовувати, воно дешевше та забезпечує доступ до ЕЕГ.</u>	B
<u>Рекомендується лікування болю або дискомфорту під час охолодження за допомогою низьких доз опіоїдів.</u>	B
<u>Рекомендується спостереження за немовлятами, які отримали гіпотермію, мінімум до 2 років, але в ідеалі до шкільного віку, в клініці для спостереження за новонародженими.</u>	B
<u>Лікувальна гіпотермія у дітей віком до 35 тижнів не рекомендується.</u>	C
<u>Для немовлят з підозрою на ГІЕ, для яких розглядається ЛГ, необхідно розпочати пасивне охолодження якнайшвидше після народження. Усі немовлята, які потребують терапевтичної гіпотермії, повинні бути переведені до відділення інтенсивної терапії новонароджених третинного рівня з відповідним досвідом і ресурсами.</u>	D
Незважаючи на обмежені знання про побічні ефекти протиепілептичних препаратів, рекомендується лікування судом, оскільки переваги, ймовірно, переважають ризики.	D

Лікувальна гіпотермія – модифікація процедури

	Рекомендації клінічної практики	Поточні та майбутні дослідження
Гестаційний вік	США, Австралія - $\geq 35\ 0/7$ тижнів ГВ як найнижчий термін для охолодження. Більшість європейських країн - $\geq 36\ 0/7$ тижнів ГВ, як найнижчий вік, придатний для початку охолодження	Дослідження NICHD Neonatal Research Network (NRN) (NCT01793129) призначене для оцінки ефективності системної гіпотермії протягом 72 годин у недоношених дітей з ГВ 33 0/7 до 35 6/7 тижнів і масою тіла ≥ 1500 г, у яких у віці менше 6 годин ознаки помірної або важкої ГІЕ
ЛГ при легкій ГІЕ	США - перегляд своїх рекомендацій 2014 року щодо того, чи слід ЛГ використовувати лише для немовлят із помірною та важкою ГІЕ	У дослідженні COMET (NCT03409770) беруть участь пацієнти з легком ГІЕ, рандомізовані для ЛГ протягом 48 або 72 годин.

Лікувальна гіпотермія – модифікація процедури

	Рекомендації з клінічної практики.	майбутні напрямки
ЛГ та перинатальна інфекція	Перинатальна інфекція є незалежним фактором ризику несприятливого неврологічного результату. Підозрюється, що інфекція змінює нейропротекторний ефект ЛГ. Однак проміжок часу між запальним стимулом і початком ГІЕ є вирішальним. Питання, чи є ЛГ корисною у контексті неонатальної енцефалопатії, асоційованої з інфекцією, ще не має відповіді.	Доклінічні моделі пропонують можливість встановити клінічно релевантні біомаркери, які могли б розрізнити сенсibilізовану до інфекції та несенсibilізовану до інфекції неонатальну енцефалопатію в майбутньому.

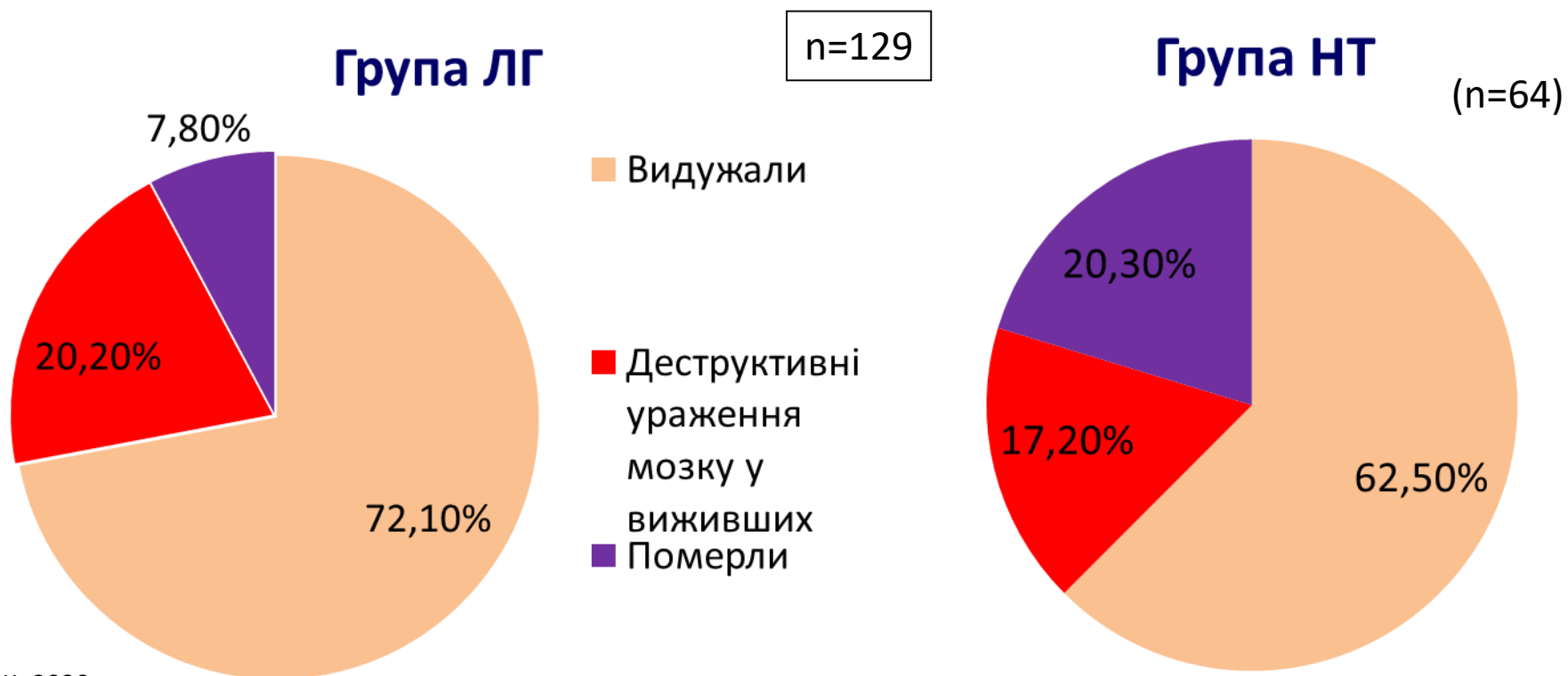
Лікувальна гіпотермія – модифікація процедури

	Рекомендації клінічної практики	Поточні та майбутні дослідження
Початок та тривалість охолодження	Більш глибоке або тривале охолодження не принесе користі, тому важливо дотримуватися опублікованих протоколів ЛГ при 33,5 °C протягом 72 годин. Немає доказів того, що пізнє охолодження розпочате більше ніж через 6 годин (до 24 годин після народження) є корисним.	Негайне охолодження (розпочате протягом перших 3 годин після народження) призвело до найкращого моторного результату через 20–24 місяці.
Умови обмежених ресурсів	Нормотермія та уникнення гіпертермії повинні поки що залишатися стандартом лікування в умовах обмежених ресурсів.	Потрібні подальші дослідження в умовах країн з обмеженими ресурсами

Ефективність ЛГ та економічний рівень країни

- Міжнародний комітет з реанімації в 2015 році рекомендував ЛГ, як стандарт лікування ГІЕ в країнах з низьким і середнім рівнем доходів
- Нещодавнє дослідження «Гіпотермія при енцефалопатії новонароджених у країнах з низьким і середнім рівнем доходу» (HELIX, 2021) поставило під сумнів ефективність ЛГ в умовах країн з обмеженими ресурсами
- Багатонаціональне РКД показало, що ЛГ не зменшувала сукупний результат летальності або інвалідності у віці 18 місяців і збільшувала частоту смерті порівняно з контрольною групою
- Причини відсутності нейропротекції ЛГ:
 - якість медичного догляду під час пологів і неонатального догляду
 - підгострий характер ушкодження головного мозку з невідомою тривалістю фази терапевтичного вікна (80% мали пошкодження білої речовини)

Частота несприятливих наслідків ГІЄ при ЛГ та нормотемії – перший етап



Соколова К.Ю., Мавропуло Т.К., 2020

Померли

7,8% проти 20,3%
ВШ 0,330; 95% 0,136–0,801

Деструктивні ураження/померли

27,9% проти 37,5%
ВШ 0,645; 95% ДІ 0,342-1,218

Уніфікований клінічний протокол

Після набрання чинності наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 березня 2014 року № 225 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з початкової, реанімаційної і післяреанімаційної допомоги новонародженим в Україні» у 2015 і 2020 рр. були опубліковані два нових перегляди Міжнародних рекомендацій з реанімаційної допомоги новонародженим, що вказує на нагальну необхідність оновлення національних рекомендацій.



УКПМД «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим», 2023



УКПМД «Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія», 2023

Гіпотермія новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, Клінічна настанова, Канадське педіатричне товариство, 2018 (**CPS HIE CPG**)

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (HIE), Клінічна настанова, Квінслендська служба материнства та новонароджених (Австралія), 2021 (**QMN HIE CPG**)

Лікувальна гіпотермія – критерії включення

CPS NIE CPG

– Новонароджені з ГВ ≥ 36 тижнів з ГІЕ віком ≤ 6 годин, які відповідають критеріям А, або критеріям В, критеріям С:

А. РН пуповини $\leq 7,0$ або дефіцит основ ≥ -16 , АБО рН від 7,01 до 7,15 або дефіцит основ від -10 до -15,9 газів пуповини або крові протягом 1 години

В. 1. В анамнезі гостра перинатальна подія (пролапс пуповини, відшарування плаценти або розрив матки і т.д.) ТА

2. Оцінка за шкалою Апгар ≤ 5 через 10 хвилин або принаймні 10 хвилин штучної вентиляції легень під позитивним тиском

С. Докази енцефалопатії середнього та важкого ступеня, що демонструється наявністю судом АБО принаймні однією ознакою в трьох або більше з шести категорій або критеріїв для визначення помірної та важкої енцефалопатії.

QMN NIE CPG

– ГВ ≥ 35 тижнів.

– Маса при народженні більше або дорівнює 1800 г

– Здатність почати охолодження до 6 годин народження

– Докази перинатальної/інтранатальної гіпоксії, на що вказує принаймні одне з:

о Оцінка за шкалою Апгар менше або дорівнює 5 через 10 хвилин

о Через 10 хвилин потрібна штучна вентиляція легень або триває реанімація

о рН менше ніж 7,0 або дефіцит основ, який більше або дорівнює -12 ммоль/л у газах пуповинної/артеріальної/венозної/капілярної крові, отриманих протягом 60 хвилин після народження

– Ознаки помірної або тяжкої енцефалопатії

Лікувальна гіпотермія – критерії виключення

CPS HIE CPG	QMN HIE CPG
• Вмираючі немовлята, немовлята із серйозними вродженими чи генетичними аномаліями, для яких не планується подальше агресивне лікування; • Немовлята з вираженою затримкою внутрішньоутробного розвитку • Немовлята з клінічно значущою коагулопатією • Немовлята з ознаками важкої травми голови або внутрішньочерепної кровотечі	• Виявлені вроджені аномалії, включаючи: • о підозру на нервово-м'язові розлади або підозру на хромосомні аномалії • о загрозові для життя аномалії серцево-судинної або дихальної систем • Неконтрольована легенева гіпертензія • Критична кровотеча або коагулопатія • Сильна травма голови або внутрішньочерепна кровотеча • Дитина вмирає або настільки серйозно уражена, що немає надії на нормальний результат (наприклад, дуже низький АТ або важкий ацидоз, який не реагує на лікування)

Лікувальна гіпотермія - безперервна ЕЕГ або амплітудно-інтегрована аЕЕГ

CPS НІЕ CPG

- Якщо це доступно, оцінка за допомогою аЕЕГ протягом принаймні 20 хвилин для документування аномальних ознак або судом, особливо для немовлят із помірною енцефалопатією
- Однак на момент публікації цієї CPG (2018) було недостатньо даних, щоб зробити цю рекомендацію.

QMN НІЕ CPG

- Якщо це доступно, розпочніть безперервну аЕЕГ протягом 96 годин або ЕЕГ з одночасним записом відео (якщо доступно), щоб підтвердити клінічні судоми, виявити субклінічні судоми та оцінити фон
- Як звичайна ЕЕГ, так і аЕЕГ надають інформацію про тяжкість ГІЕ та добре працюють для прогнозування результатів.

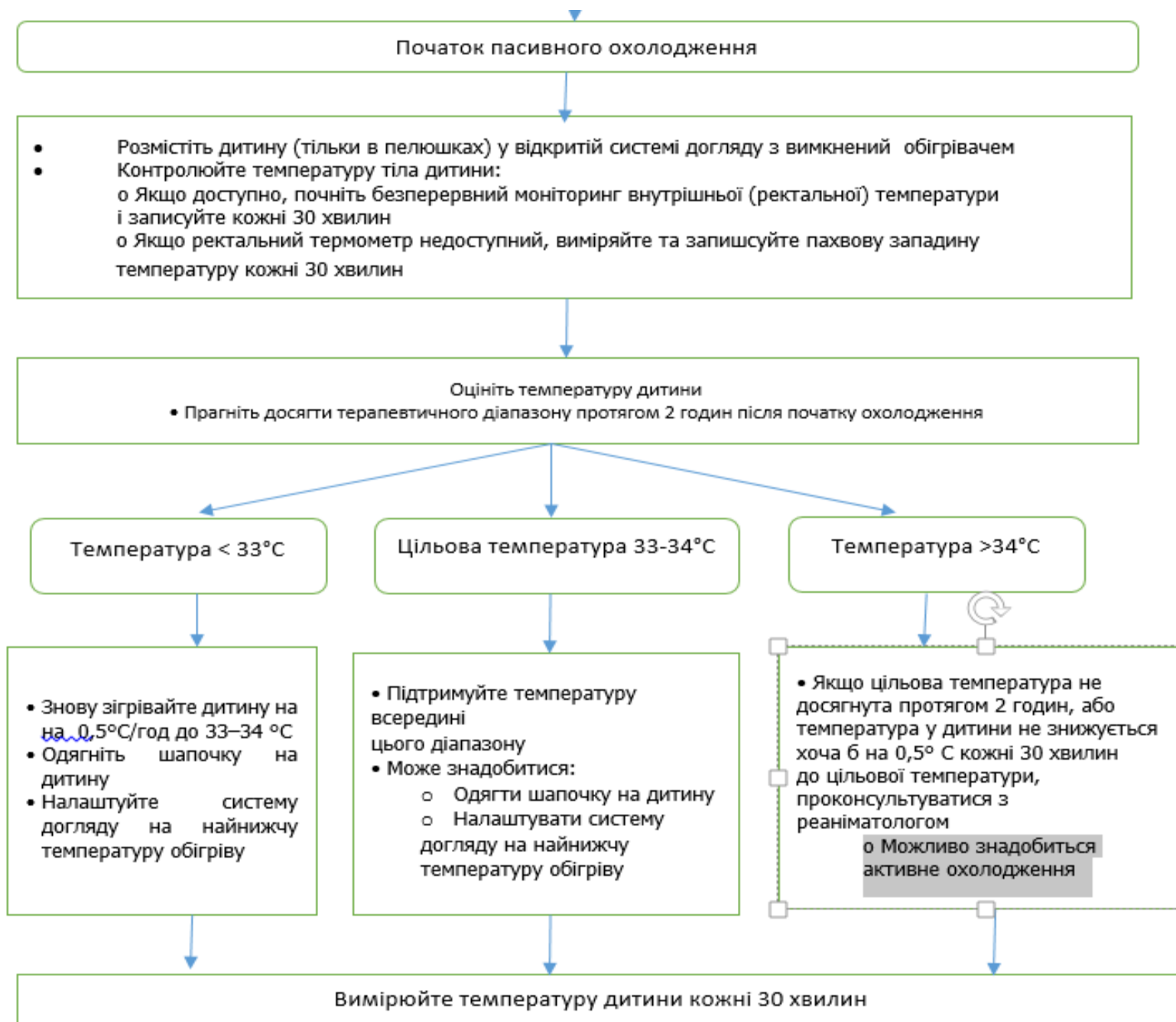
Лікувальна гіпотермія – годування

Питання	CPS НІЕ СРГ	QMN НІЕ СРГ
Контроль рідини	• Не оговорюється	• В/в 10% глюкоза по 40–50 мл/кг/добу
Годування	• Раннє мінімальне ентеральне годування (від 10 мл/кг/день до 20 мл/кг/день) під час гіпотермії, розпочате протягом перших кількох днів життя, є безпечним і можливим для новонароджених із ГІЕ. • Більше ніж мінімальне годування не є таким безпечним, оскільки перфузія кишечника може бути знижена під час охолодження	• Не годувати під час ЛГ • Обережно починайте годування після зігрівання: ідеальним є грудне молоко

Лікувальна гіпотермія – інтенсивна терапія

Питання	CPS HIE CPG	QMN HIE CPG
Первинна реанімація	Не оговорюється	- Дітям зазвичай потрібна респіраторна підтримка (безперервний позитивний тиск у дихальних шляхах (CPAP) або штучна вентиляція легенів) після народження - Деякі немовлята потребують компресії серця та/або внутрішньовенного адреналіну Прагніть до нормотермії, поки дитина не відповідатиме критеріям включення до терапевтичної гіпотермії Слідкуйте за температурою, щоб уникнути гіпертермії
Протисудомні засоби	Рекомендують лікувати судом, які є поширеними при ГІЕ та є незалежною причиною ушкодження головного мозку - Необхідно визначення рівня протиепілептичних засобів у сироватці крові, особливо в перші 72 години, якщо необхідне повторне введення	Не оговорюється

QMN HIE CPG



Лікувальна гіпотермія - питання

Питання	CPS HIE CPG	QMN HIE CPG
Цільова температура	• Селективне охолодження голови може бути досягнуто за допомогою охолоджувальних ковпаків, встановлених навколо голови немовляти, з метою підтримки температури джерельця нижче 30°C. Ректальна температура 34°C ± 0,5°C • Охолодження всього тіла до ректальної температури 33,5°C ± 0,5°C • Рекомендується переважно охолодження всього тіла • Оптимальна ректальна або стравохідна температура становить 33,5°C ± 0,5°C для охолодження всього тіла та 34,5°C ± 0,5°C для вибіркового охолодження голови	• Цільова температура від 33,0 °C до 34,0 °C • Активне охолодження – кероване сервоприводом (варіант 1) • Активне охолодження – вручну (варіант 2)
Тривалість	• 72 години	• 72 години

Лікувальна гіпотермія - питання

Питання	CPS HIE CPG	QMN HIE CPG
Зігрівання	• Зігрівайте протягом 6-12 годин (0,5°C кожні 1-2 години)	• Зігрівайте дитину зі швидкістю не вище 0,5 °C кожні 2 години
Час МРТ головного мозку	• За відсутності спеціалізованого обладнання рекомендується зробити МРТ після зігрівання, на 4-5 день життя • Розгляньте можливість проведення повторної МРТ між 10-м і 14-м днями життя, якщо візуалізаційні та клінічні характеристики не узгоджуються або коли є діагностична неоднозначність	• Регулярно виконувати на 7 (5–10) день життя • УЗД черепа: виконайте на 1-й день, щоб виключити нейрохірургічну причину ГІЕ або структурні аномалії мозку

Лікувальна гіпотермія - питання

Питання	CPS НІЕ СРГ	QMN НІЕ СРГ
Подальше спостереження	• Рекомендується спостереження за немовлятами, які отримали гіпотермію, щонайменше до 2 років, але в ідеалі до шкільного віку, у клініці для спостереження за новонародженими.	• Немовлята з помірною або важкою ГІЕ або які отримали ЛГ потребують огляду нервової системи спеціалістами з раннього втручання. • Зараховуйте немовлят із помірною або тяжкою ГІЕ до стандартизованої програми спостереження від народження до 2 років. • Діти з легкою ГІЕ також потребують спостереження за розвитком нервової системи.

Необхідність тривалого катамнестичного спостереження

- ДЦП або тяжка інвалідність виявляються у понад 30% немовлят із тяжкою енцефалопатією
- У дітей із помірною/тяжкою ГІЕ, які отримували ЛГ, епілепсія виявлена у 13% дітей, що вижили
- **Когнітивний дефіцит може бути навіть за відсутності ДЦП.** Труднощі з читанням, орфографією та арифметикою, спостерігаються у 30-50% дітей, які мали помірну ГІЕ.
- **Важкі порушення зору або сліпота виникають у 25% дітей після помірної або тяжкої ГІЕ**
- **Сенсоневральна втрата слух вражає до 18% тих дітей, які мали помірну ГІЕ без ДЦП**
- Поведінкові труднощі, такі як гіперактивність та емоційні проблеми, можуть виявлятися у дітей без рухової недостатності
- Оцінка в ранньому підлітковому віці виявила когнітивний дефіцит у 26% дітей із раніше сприятливим результатом. Частка дітей, які виявляють проблеми з виконавчою діяльністю, зростає в підлітковому віці з 7% до 19% у дітей без серйозних нейромоторних порушень і з нормальним інтелектом.

Частота несприятливих наслідків після ЛГ – другий етап (обстеження дітей двохрічного віку без тяжких неврологічних порушень)

Частота порушень
слуху – 5/39 (12,8%)

n=39, попередні дані, власні дослідження

Нормотермія

Частота порушень слуху - 5,5–6,4%

Лікувальна гіпотермія

Частота порушень слуху - 3,5–18,0%

Gluckman PD, et all. Lancet. 2005 Feb 19-25;365(9460):663-70.

Smit E, et all. J Pediatr. 2013 Oct;163(4):995-1000.

Shankaran S, et all. N Engl J Med. 2005 Oct 13;353(15):1574-84.

Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. ; TOBY Study Group. N Engl J Med. 2009 Oct 1;361(14):1349-58.

Robertsson Grossmann K, Eriksson Westblad M, Blennow M, et al. Archives of Disease in Childhood. 2023;108:295-301.

Достовірні неонатальні фактори ризику порушень слуху у дітей після лікувальної гіпотермії

Фактори неонатального ризику	Smit E., 2013	Fitzgerald MP, 2019	Hamed E., 2021	Michniewicz B., 2022	Chen DY, 2023
Частота порушень слуху в групах нормо- / гіпотермії		4,5% / 9,5%			
Низька оцінка за шкалою Апгар		+	+		
Аномальний рН крові, ВЕ, лактату	+			+	+
Аномальний рівень глюкози крові	+	+			+
Ознаки поліорганної дисфункції		+			
Високий рівень креатиніну		+			
Підвищення печінкових траснаміназ		+			
Стійка легенева гіпертензія			+		
Призначення аміноглікозидів	+	-	-		
Петльові діуретики			+		
Тяжча стадія ГІЕ			-		+

Рекомендації щодо спостереження дітей після ЛГ

- Рекомендується спостереження за немовлятами, які отримали гіпотермію, мінімум до 2 років, але **в ідеалі до шкільного віку**.
- Немовлята з помірною або важкою ГІЕ або ті, які отримали ЛГ, потребують спостереження в алгоритмі програми раннього втручання.
- **Діти з легкою ГІЕ також потребують спостереження за розвитком нервової системи.**
- **Мультидисциплінарне спостереження** має включати неонатолога або педіатра («педіатра з розвитку»), невролога, офтальмолога та ЛОР, спеціалістів з фізіотерапії, ерготерапії, психолога.

Висновки

- ЛГ знижує ризик смерті або тяжкої інвалідності у дітей із помірною та важкою ГЕ у віці 18–24 місяців
- Необхідне подальше спостереження дітей після ЛГ й за відсутності серйозних наслідків
- Наслідки асфіксії при народженні у дітей з легкою/помірною ГЕ залишаються неоднорідними
 - Серед тих дітей, які вижили без ДЦП, значна частка має підвищений ризик загальних та/або специфічних когнітивних порушень, незважаючи на ЛГ
 - Більш тонкі порушення можуть залишитися непоміченими, якщо оцінювання проводиться тільки в ранньому віці

ДЯКУЄМО ЗА УВАГУ