

Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау Министрлігі
Республикалық денсаулық сақтауды дамыту орталығы

«University Medical Center» Корпоративті қор бөлімі
Ана және бала Ұлттық ғылыми орталығы

Жаңа туған нәрестелердің гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатияны емдеудегі емдік гипотермия

Әдістемелік ұсыныстар
Чувакова Т.К., Карин Б.Т.



Астана 2017 ж.

**Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау Министрлігі
Республикалық денсаулық сақтауды дамыту орталығы**

**«University Medical Center» Корпоративті қор бөлімі
Ана және бала Ұлттық ғылыми орталығы**

«Келісілді»
«Республикалық денсаулық
сақтауды дамыту орталығы»
ШЖҚ РМК Медициналық ғылым
және білім дамыту департаменті
басшысы ҚР ДМ

_____ В. Койков
«__» _____ 2017 г

«Бекітемін»
Қазақстан Республикасының
Денсаулық сақтау Министрлігі
Ғылым және адами ресурстар
департаменті басшысы

_____ 2017 г.
«__» _____

**Жаңа туған нәрестелердің гипоксиялық-ишемиялық
энцефалопатияны емдеудегі емдік гипотермия**

Әдістемелік ұсыныстар

Чувакова Т.К., Карин Б.Т.

Астана 2017 г.

УДК 616-053.2

ББК 57.3

Ч.

«Жаңа туған нәрестелердің гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатияны емдеудегі емдік гипотермия». Әдістемелік ұсыныстар/ Чувакова Т.К., Карин Б.Т.// Астана, University Medical Center» Корпоративті қор бөлімі
Ана және бала Ұлттық ғылыми орталығы, 2017. – 42 б.

ISBN

Әдістемелік ұсыныс «АЯЛА» Қайырымдылық қорының демеуімен жасалған. Қор балалар медицина саласында 10 жыл қызмет атқарып, жаңа туылған нәрестелердің қауіпті жағдайларының алдын алу мен денсаулық сақтау тәжірибесіне инновациялық әдістердің енгізілуіне жәрдемдесуде. Әдістемелік ұсыныстарда дәлелді медицина негізіндегі жаңа туылған нәрестелердің гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатияны емдеудегі жаңа тәсілдер келтірілген.

Әдістемелік ұсыныстар босандыру ұйымдарындағы неонатологтарға, медициналық ЖОО-ның студенттеріне, резиденттерге арналған.

УДК 616-053.2

ББК 57.3

Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау Министрлігімен
баспаханалық әдіспен басылымға бекітілді және рұқсат етілді ().

© Чувакова Т.К., Карин Б.Т.

Мазмұны:

Кіріспе.....	5
Энцефалопатия және гипоксия / ишемия.....	6
ГИЭ патогенезі	7
ГИЭ диагностикасы	11
ГИЭ клиникалық көрінісі.....	13
ГИЭ емін бағалау	15
Гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатия кезіндегі бас миының гипотермияның клиникалық тәжірибесі.....	16
Индуцирленген емдік гипотермия.....	19
Екіншілік ми зақымдалуын төмендетуге бағытталған нейропротекция стратегиялары.....	26
Пайдаланылған әдебиеттер тізімі.....	29

Перечень сокращений:

АД – Артериялық қысым;

АТФ – аденозинтрифосфат;

аЭЭГ – амплитуд-интегрирленген энцефалография

ГИЭ – гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатия;

ДВС – диссеминирленген тамырішілік қан ұю;

К+ – калий ионы;

КТ – компьютерлік томография;

МРТ – магнитті-резонансты томография;

Na+ – натрий ионы;

NO – азота тотығы;

НЭК – некротикалық энтероколит;

ПЛГН – нәрестелердің персистирленген өкпелік гипертензия;

ПОЛ – майлардың асқын тотығы;

РДС – респираторлы дистресс синдром;

Ca²⁺ – кальций ионы;

ЭН – нәресте энцефалопатиясы;

ЭЭГ – электроэнцефалограмма.

Кіріспе

ДДС ұйымы дүние жүзіндегі денсаулықты бағалау баяндамасында жаңа туылған нәрестелердің 23% босану кезіндегі асфиксиядан неонаталды өлімге ұшырайтыны көрсетілді. Сонымен қатар жыл сайын 1 миллион тірі қалған нәрестелердің асфиксия нәтижесінде церебралды салдану, ақыл мен ойлау қабілетінің артта қалуы және де т.б мүгедектік белгілердің даму қаупі жоғары.

Гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатия перинаталды асфиксияның салдары болып табылады. Берілген әдістемелік ұсынымда нәрестелердегі гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатияны емдеу мен диагностикалау жайлы маңызды тұжырымдар жинақталған.

Өткен ғасырдың 70 жылдарынан бастап ғалымдар ерте жастағы балалардың перинаталды гипоксия/ишемия диагностикасын және оның жүйке-психикалық даму байланысын қарастырды. 90 жылдардан бастап мидың зақымдану патогенезін және емдеу әдістерін зерттеді. Қазіргі кезде даулы мәселе энцефалопатияға қарасты гипотермияны қауіпті гипоксия/ишемия емінде қолдану. Соңғы 15 жылда емдік тәсілдер ойлап табылды, оның мақсаты гипоксия/ишемия салдарынан болатын мидың зақымдануының каскадтық жағдайлардың бір немесе бірнеше компоненттерін бұғаттау.

Әдістемелік ұсыныстардың мақсаты – патологиялық үрдіс фазасындағы нейропротективті әсерді қамтамасыз етуші емдік әсердің бағытын түсінуге мүмкіндік беретін нәрестелердегі ГИЭ патогенезінің жаңа талдауын жүргізу.

Методикалық ұсыныстарда дүние жүзінен жиналған бақылау рандомизирлік зерттеулерден өткен ГИЭ кезіндегі емдік гипотермияны қолдану негізделген.

Өзіндік клиникалық тәжірибеде 3-ші деңгейдегі стационарларда босану тәжірибесіне нәрестелерді аман алып қалуына және ГИЭ ауыр формасымен өмір сапасын жақсарту мақсатында қолданылған индуцирлік емдік гипотермия енгізілді.

Энцефалопатия және гипоксия / ишемия

Неонаталды энцефалопатия – ендікпелі тыныс алу, сананың төмен деңгейімен бұлшықеттік тонус пен рефлексстің тежелуімен және тырысу синдромы жүретін клиникалық жағдай [1]. Энцефалопатия босану кезінде, туыла салысымен және нәресте өмірінің бірінші күнінде көрінеді.

Көп жылдар бойы нәрестедегі біріншілік энцефалопатия себебі тек гипоксия/ ишемия деп санаған. Ал қазір болса неонаталды энцефалопатия(НЭ) - бұл көптеген себептерге байланысты зақымданулардан болатын мидың спецификалық емес зақымдануы екені анықталды [2].

Жиілігі 1000 босануға 2-4 жағдай нәрестелер энцефалопатиясы кездеседі, оның 30% бас миының гипоксиялық-ишемиялық зақымдануынан болады, бірақ басқа да метаболикалық және генетикалық бұзылыстарға, инфекцияға, дәрілік заттардың әсеріне және мидың даму ақауына негізделген себептерден де болуы мүмкін.

Гипоксиялық - ишемиялық энцефалопатия – бұл перинаталды гипоксия/ асфиксия нәтижесінде ұрықтың және нәрестенің қанда оттегінің жетіспеуінен (гипоксемия) және әлсіз перфузиялық (ишемия) жеткілікті күшіне және ұзақтығына байланысты болатын мидың зақымдануы, соның әсерінен функционалды және биохимиялық өзгерістердің (анаэробты гликолиз белсенділігі, лактоцитоздың дамуы) және энергетикалық алмасудың ауыр бұзылыстарына ұшырайды. Демек, ГИЭ – дамушы үрдіс онда тек мидың қызметі ғана емес жүректің, өкпенің, бауырдың, бүйректің, ішектің, бүйрек үсті безінің зақымдануы яғни, көп жүйелік зақымдану.

Гипоксия/ишемияны дер кезінде анықтаған маңызды, өйткені ГИЭ-ң басқа себептеріне қарағанда басқарылатын жағдай. ГИЭ-мидың жедел зақымдануының клиникалық және лабораториялық белгілермен сипатталады. Характеризуется клиническими и лабораторными признаками острого повреждения мозга. Нейровизуализация (МРТ, КТ), биохимиялық тесттермен, ЭЭГ және патологоанатомиялық зерттеулерге негізделіп диагноз қойылады.

Асфиксиямен туылған нәрестелердің 1000 босануға 1–1,5 жағдай және гестациялық жастағы ≥ 36 аптада 1000 босанудың 0,5 жағдай жиілігі кездеседі. ДДС ұйымының баяндамасында 23% неонаталды өлім нәтижесі босану кезіндегі асфиксиядан болатыны көрсетілген. Жыл сайын 814 мың өлім нәрестелердегі интранаталды себептерге байланысты екені орнатылған. Қолайсыз жүйке-психикалық нәтиженің бас себебі гипоксиялық ишемиялық энцефалопатия болып табылады[3].

Гипоксиялық-ишемиялық зақымданудың даму уақыты

Патологиялық даму уақытын дәл орнату мүмкін болмаса да, 1 кестеде гипоксиялық-ишемиялық зақымданудың уақытша аралығы мен мүмкін болатын себептері көрсетілген [4].

Кесте 1. Нәрестенің бас миының гипоксиялық-ишемиялық зақымдануының даму аралығы

Патологияның даму уақыты	Жалпы пайыздық өлшемнің шамалас жиілігі	Мүмкін болатын себептері
Пренаталды аралық	20	Метроррагиясы бар жүкті әйелдің артериалды гипотензиясы, іш жарақаты, жатыр ішілік даму тежелісі, көп ұрықтық жүктілік.
Интранаталды аралық	35	Ұрық жолдасының дұрыс емес орналауы, акушерлік қысқышты қолдану, ұрық жолдасының уақытынан бұрын сылынуы, кіндіктің түсуі, босанушы әйелдегі гипертермия.
Интранаталды ± пренаталды аралық	35	Босану кезіндегі күйзеліс, патологиялық (анасының қант диабеті, преэклампсия, ЖІДТ) фонында босандырудың қиындығы.
Постнаталды аралық	10	Апноэ ауыр эпизодтары, жүректің туа біткен ақаулары, ятрогенді себептер.

ГИЭ патогенезі

ГИЭ кезінде мидың зақымдануынан ми тініне артериалды қандағы оттегінің аз мөлшерде (гипоксемия) және бас ми қанайналымының төмендеуінен (ишемия) дамиды. ГИЭ-ң екі негізгі патогенез механизмі патологиялық фаза жағдайымен байланысты-біріншілік және екіншілік энергетикалық жеткіліксіздік мидың энергетикалық ерекшелігіне негізделген [4-5].

Бірінші перинаталды гипоксия/асфиксия гипоксемия мен гиперкапнияны шақырады, ол өз кезегінде бас ми қанайналымына әсер етіп, оттегінің миға жеткізілу көлемін үлкейтеді. Бас ми қанайналымын сақтау мақсатында қанайналым жүйесінде қайта бөлу үрдісі жүреді де жүрек пен мида артериалды қанқысым адреналин мен норадреналин (катехоламинді түзіліс) есебінен көтеріліп, қанайналым күшейеді [5-6]. Бас миының қоректенуіне қажетті негізгі субстрат глюкоза мен оттегі. Нейрон қабығында глюкоза қоры болмағандықтан оны қаннан алады, сондықтан олар гипогликемия мен гипоксияға өте сезімтал.

Ары қарай гиперкапния мен гипоксемияның сақталуы ерте компенсаторлық механизмнің қызметінің бұзылуына яғни, бас ми қанайналымы мен артериалды қысымның төмендеуіне, ол өз кезегінде миға оттегі мен глюкозаның жеткізілуін төмендетеді. Ми қанайналымы төменгі қауіп деңгейіне түсіп, мида гипоксия дамиды, соның нәтижесінде жасуша ішінде энергетикалық күйзеліс болып, жүйке жасушасында энергетикалық қордың азаюына әкеледі [6].

Үдемелі гипоксия жоғарғыэргиялық фосфаттардың нейронның энергия тасымалдаушысы – АТФ, креатинфосфат синтезінің төмендеуіне себеп болатын қолайсыз энергетикалық анаэробты гликолизге әкеледі және жасушада сүт қышқылы жиналады. Лактоцитоз бен гипоксия жүйке және глиалды жасушада электролиттік тепе-теңдікті бұзады: К ионы жасуша ішінен жасуша сыртына, ал Na, Ca иондары және судың клетка ішіне көшуі есебінен, нейронның ісінуі (цитотоксикалық ісіну) болады, соның себебінен жүйке импульстары мен нейрон қозуы төмендейді [6-7].

Гипоксия жағдайында кенеттен және көп мөлшерде бөлінетін норадреналин аденилатциклаза жүйесін белсендіріп, аденозинмонофосфат (АМФ) түзіледі, соның әсерінен энергетикалық дефицит және жүйке жасушасына Са ионының ағыны түзіледі [7].

Үдемелі энергодефицит әсерінен РНК синтезінің, протеиндердің, фосфолипидтердің және нейротрансмиттердің тежелуі болады. Нейротрансмиттер синтезінің тежелуі нейрондар арасындағы байланысты үзіп, олардағы метаболитикалық бұзылыстарды тереңдетеді.

Гипоксия/ишемия белгілі бір уақыт аралығында кері қайтаруға болатын үрдіс [сур.1]. Біріншілік энергетикалық жетіспеушілік қалпына келтіріледі (мысалы, босану уақытында жедел асфиксия болған нәрестелерде сәтті өткен реанимациялық шаралардан кейін гемодинамика мен газ құрамының қалпына келуі). Бірақ процестің сақталуынан біріншіліктен кейін екіншілік энергетикалық жетіспеушілік болып, ми қызметінің дезинтеграция мен дезорганизацияға әкелуі мүмкін.

Реперфузды бұзылыс – бұл ми жарақатының екіншілік құраушысы, алғашқы фазадан кейін нейронның жаңа сатысы келеді, ол апаптозбен сипатталады (жасуша өлімін бағдарлайтын), басқаша атауы, “кейінге қалдырылған зақымдану”. Бұл фаза бірнеше күннен бірнеше аптаға созылуы мүмкін.

Анаэробты гликолизге көшу, АТФ тәуелді Na^{+} - және K^{+} - ионының жеткіліксіздігі пресинаптикалық нейронның деполяризациясына және нейромедиаторды қоздыру қасиеті бар постсинаптикалық саңылауда аминақышқыл глутаматтың шығарылуы ұлғаяды. Сонымен қатар ұлғайып келе жатқан лактатацитоз глутаматтың кері басып алуын бұғаттайды. Осылайша, клеткааралық кеңістікте қоздырушы нейромедиатордың жиналуынан «глутаматты эксайтотоксикалық», яғни жасушаның глутаматпен қозуы.

Соңғы нейрон рецепторына кальций каналын бақылайтын N-метил – D-аспарат (NMDA – рецепторлар) әсер етеді. Олардың қайта қозуы «шоктық» кальций арнасының ашылуына және жасушааралық кеңістіктен нейронға Ca^{2+} ионының артық жиналуы жасушаішілік ферменттердің: липаза, протеаза, эндонуклеаза, фосфолипазаның белсендірілуіне және жүйке жасушасында катоболикалық үрдістің басымдылығына әкеледі. Фосполипаза әсерінен сыртқы мембранада және жасушаішілік органеллаларда (лизосомада) фосполипидттік кешеннің ыдырауы болады. Олардың ыдырауы липидтердің асқын тотығын күшейтеді (ЛАТ). (ЛАТ) соңғы өнімдері: аз жаңа диальдегид, қанықпаған май қышқылдары (әсіресе арахидонтты) және оттегінің бос радикалдары болып табылады. Бос радикалдар капилляр эндотелиін зақымдайды, тромбоциттердің белсенуі мен агрегациясы болып, коагуляциялық гемостаздың жылжуынан ишемия үдейді [8-9]. Сонымен қатар ми қантамырында Ca^{2+} ионының ағымынан вазоспазм мида ишемияның өршуін шақырып, айналмалы шеңбер пайда болады.

ЛАТ ұлғаюынан шамадан тыс өнімдердің және бос радикалдардың тотығуы, микроақау болатын жасушалық құрылымға, ақуыздарға, нуклеиндік қышқылдарға және мембраналарға улы әсер етеді. Бұл үрдісте фосфолипид гидролизінің күшеюінен, фосфолипидті нейроналды мембранадан бос май қышқылдарының (БМК) түзілуі болады. Жасушада БМК жиналуы нейронның ішкі және сыртқы мембранасын және жасуша ішілік органеллалардың зақымдануына әкеледі, соның есебінен екіншілік энергетикалық жетіспеушілік пен митохондрия (әсіресе митохондрий) қызметінің бұзылуы болады [10].

Үдемелі гипоксияның белсенуінен микроглия жасушасында потенциалды нейротоксикалық факторлар: қабынуға қарсы цитокиндер (интерлейкины 1,6,8), ісік некроз фактор, глутаматтық NMDA-рецепторлық кешеніне арналған лиганда, протеазалар, супероксидты анион және т.б. түзіледі. NMDA-рецепторының қозуы аргинин мен азот тотығының түзілуіне қатысатын фермент NO-синтеазаның қозуына әкеледі. Ca^{2+} -белсендіруші NO-синтеазаның белсенуінен NO –ң айтарлықтай мөлшері түзіледі, бұл нейронның жою механизмінің негізгі буындарын құрайды. NO бос радикалды қасиеті бола тұра, супероксидті радикалмен қосылып, улы пероксинитрат (ОН-) түзеді, ол ыдырап, NO өзінен көп рет белсенді гидроксилді радикалмен бос NO₂-радикал береді [9].

Жүйке жасушасының фосфолипидті кешенінің бұзылуынан оларға қарсы антидене түзіледі. Мидың ишемиялық тінінен вазобелсенді және қабынуға қарсы заттар бөлінгеннен нейроспецификалық ақуыздың қанға өтуі болады, жүйке тінінде антиденемен аутоиммунды реакция дамиды және апаптоз яғни, генетикалық бағдарланған жасушаны жою механизмі іске қосылады [7-10].

Осылайша, келтірілген мәліметтер глутаматты соққы мен мидың ишемиясынан нейронда жасушаішілік үрдіс соңында нейронның жоюлуына әкелетін триггерлі механизмнің патогенді кешен әсері екенін куәләндіреді. Гипоксемия/

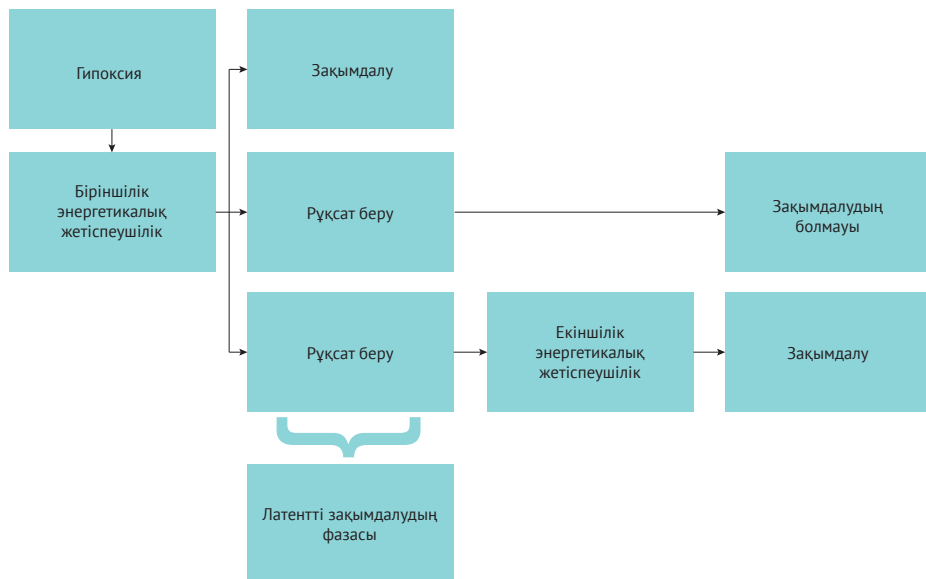
ишемияның патологиялық әсерінің сақталуынан мида жаңа екіншілік кешен түзіледі: дегенеративті-дистрофиялық үрдіс, ферменттік жүйенің бұзылуы, жасушаішілік органелланың зақымдануы, қантамырлық өзгеріс, ми тінінде антиде-не түзілуі, аутоиммунды агрессия. Бұл үрдіс тек нейрон жойылуына ғана емес, ми қызметінің дезинтеграция және дезорганизацияға әкеледі, постишемиялық энцефалопатияның патогенетикалық негізін құрайды.

Біріншілік және екіншілік энергетикалық жетіспеушілік арасындағы аралық латентті фаза, ол емдік «терезеге» сәйкес келеді. Жануарларға жасалған эксперименттік зеттеуде емдік «терезе» латентті фазада емнің жақсы әсер етуін және бас мидың зақымдануының азаюын көрсетті [10-11]. Қойдың жетіліп қалған ұрығының терапевтік «терезесінің» ұзақтығы 6 сағатқа жуық, бұл бас миының ишемиясынан кейін әр түрлі уақыт интервалында жасалған нейропротекция - бас миының гипотермиясы көмегімен жасалатынын көрсетеді. [11-13]. Терапевтік «терезесінің» ұзақтығы гипотермияның әдісіне байланысты. (Басталу уақыты, ұзақтығы және дәрежесі) [14-18].

Біріншілік энергетикалық жетіспеушілікпен шақырылған ГИЭ – ның клиникалық көрінісі жаңа туған нәрестенің бас миындағы биохимиялық бұзылыстың қашан аяқталатындығына немесе латентті фазаның қашан басталатындығына жауап бере алмайды. Қазіргі уақытта бас миының энергетикалық жағдайын реттейтін қолжетімді клиникалық маркерлер жоқ.

Жоғарыда механизмі сипатталған цитотоксикалық ми ісінуі (жаңа туған нәрестелердегі), қанның газдық құрамының тұрақталуы және жіті асфиксиясы бар жаңа туған нәрестенің гемодинамикасы фонында, өзіндік (дәрі – дәрмексіз) өмірінің алғашқы сағаттарында шешіледі. Созылмалы құрсақішілік гипоксия фонында болған нәрестелердің босану кезіндегі асфиксиясы кезінде немесе босанған кейін 5 минуттан кейін Апгар шкаласы бойынша 3 және одан төмен балл болса, мидың қанайналым қарқындылығы мидың тамырлық қарсыластығының жоғарылауына және жүйелік қысымның жоғарылауына байланысты төмендейді. Ол жоғарыда сипатталған метаболикалық ацидозбен (рН 7,0, BE кіші немесе 12 ммоль/л - ден кіші), бірігіп, ми ісінуінің 2 - дәрежесіне алып келеді – босанғаннан кейін жеңіл және ауыр дәрежелі (Sarnat & Sarnat бойынша) неврологиялық бұзылыстың клиникасымен көрінетін вазогенді ісіну және мидың ісінуіне алып келеді. (рис.1).

Сурет. 1. Энергия жеткіліксіздігінің түрлі кезеңдерінде гипоксия / ишемиялардың фазалары.



1 – суретте көрсетілгендей, біріншілік энергетикалық жетіспеушілік қайта қалпына келуі мүмкін (мысалы, босану кезіндегі жедел асфиксиясы бар нәрестелердегі сәтті жүргізілген реанимация шараларынан кейінгі, қанның газдық құрамының, динамикасының қайта қалпына келуі), бірақ мидың дезинтеграциясына және дезорганизациясына алып келетін, екіншілік энергетикалық жетіспеушілікпен жалғасуы мүмкін.

ГИЭ – ның диагностикасы

ГИЭ – ның диагностикасы толық жиналған анамнезге, яғни, қолайсыз антенатальды/инранатальды қауіп – қатер факторына, плацентадағы газ алмасуы дәрежесінің бұзылысына, босану кезінде адаптацияның бұзылысына, реанимацияның қажеттілігіне, апгар шкаласы бойынша төмен балға, басқа мүше мен жүйенің дисфункциясына негізделеді [17-18].

Өткізілген ауыр перинитальды гипоксиясы бар нәрестедегі және антенатальды/инранатальды қауіп – қатер факторы бар анадан туылған нәрестедегі асфиксияның ауырлығын анықтау мақсатында қысылған кіндіктен артериальды қанды алады. (жиналған қанның газдық құрамының тұрақтылығы пластикті шприцта 30 минут сақталады!).

АҚШ академиясы педиатрларының біріншілік ұсынысы және АҚШ – тың акушер – гинекологтарының [19] ұсынысы бойынша, өткізілген ауыр асфиксияның

белгілері:

- айқын метаболикалық ацидоз (кіндік артериясының қанында $pH < 7,0$);
- Апгар шкаласы бойынша 5 - минутта ≤ 3 ;
- босанғаннан кейін ерте кезеңде көрінетін клиникалық неврологиялық бұзылыстар (тырысулар, гипотония, кома – нәрестелердің энцефалопатиясы (НЭ));
- босанғаннан кейін ерте кезеңде полиорганды зақымдалу белгілері.

3 негізгі және 5 қосымша шарттардан тұратын 1999 жылы церебральды паралич бойынша халықаралық мақсаттық топтың бекітуі бойынша, екінші ұсыныс [20].

А) негізгі шарттар:

- жаңа туылған нәрестенің кіндік венасынан алынған қан сынамасында айқын метаболикалық ацидоз ($pH < 7,0$ және негізгінің жетіспеушілігі $BE \geq 12$ ммоль/л);
- жеңіл және ауыр энцефалопатияның клиникалық көрінісі;
- церебральды паралич (дискинетикалық немесе аралас типті спастикалық квадриплегия).

Б) қосымша шарттар:

- болжау оқиғасы
- ұрықтың жүрек ритмінің айқын;
- 5 – минутта Апгар шкаласы бойынша < 6 балл;
- мультижүйелі зақымдалулар;
- ерте дәлелдеулер.

2003 жылы 4 негізгі және 5 қосымша шарттардан тұратын 3 – ұсынысты [21] АҚШ – тың акушер – гинекологтары мен АҚШ академиясы педиатрлары бекітті:

А) негізгі шарттар:

- **кіндік артериясындағы айқын** метаболикалық ацидоз ($pH < 7,0$ және негізгінің жетіспеушілігі $BE \geq 12$ ммоль/л);
- жеңіл және ауыр энцефалопатияның клиникалық көрінісі;
- церебральды паралич (дискинетикалық немесе аралас типті спастикалық квадриплегия).
- басқа себептер

Б) қосымша шарттар:

- болжау оқиғасы;
- ұрықтың жүрек ритмінің сирек өзгерісі;
- Апгар шкаласы бойынша 5 - минутта ≤ 3 ;
- туылғаннан кейін алғашқы 72 сағатта анықталатын мультижүйелі бұзылыстар;
- ерте дәлелдеулер.

3 ұсыныста да перинитальды гипоксия мен туылған кездегі асфиксияның негізгі белгілері: жеңіл немесе ауыр энцефалопатияның ерте белгілері бар нәрестелердің кіндік артериясы мен венасында ауыр метаболіздік ацидоздың болуы. ($pH < 7,0$ және негізгінің жетіспеушілігі $BE \geq 12$ ммоль/л). Міндетті түрде артери-

альды және венозды кіндік қанға сынама жасайды, себебі бірінші (артериальды қан) – ұрықтың гипоксия/асфиксияның ауырлығын сипаттаса, екінші (венозды қан) – оттегінің жатырлық – плаценталық алмасуын анықтайды.

Гипоксиялық – ишемиялық энцефалопатияның клиникалық көрінісі

Клиникалық мәліметтер мен ЭЭГ-нің параметрлері негізінде құрастырылған Sarnat & Sarnat классификациясы (22) ГЭИ-сы бар жетіліп туылған нәрестенің жағдайын бағалау үшін қолданылады және туылғаннан кейін 24-48 сағат ішінде нәрестені ГЭИ-дан 3 болжалды топтың біреуіне кіргізуге мүмкіндік береді (2 - кесте). Төмендегі кестеде көрсетілген ГИЭ – ның ауырлық дәрежесі, гестациялық жасы 36 аптадан жоғары нәрестелердің клиникалық жағдайының үздіксіз спектрін көрсетеді.

2-кесте. Гипоксиялық – ишемиялық энцефалопатияның ауырлық дәрежесінің Sarnat & Sarnat бойынша классификациясы

2-кесте. Гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатияның ауырлық дәрежесінің Sarnat & Sarnat бойынша жіктелуі

	1-дәреже (жеңіл зақымдалу)	2-дәреже (айқын зақымдалу)	3-дәреже (ауыр зақымдалу)
1	2	3	4
Естің дәрежесі	Қозу, жоғарылаған тітіркену	Летаргия	Ступор, кома
Нейробұлшықеттік бақылау	Қалыпты	Шұғыл қозғалыстардың төмендеуі	Шұғыл қозғалыстардың төмендеуі немесе болмауы
Бұлшықеттік тонус	Қалыпты	Аздаған гипотония	Әлсіз паралич
Қалпы	Перифериялық буындағы аздаған флексия	Перифериялық буындағы айқын флексия	Интермиттирлеу-ші децеребрация
Созылуға рефлексстар	Гиперактивтілік	Гиперактивтілік, тежелу	Төмендеген немесе болмайды
Сегментарлы миоклонус	Бар немесе жоқ	Бар	Жоқ
Қиын рефлексстар	Қалыпты	Әлсіреу	Жоқ
Ему рефлексі	Әлсіз	Әлсіз немесе жоқ	Жоқ

1	2	3	4
Моро рефлексі	Күшті, төмен табалдырық	Әлсіз, толық емес, жоғарғы табалдырық	Жоқ
Окуловестибулярный рефлекс	Қалыпты	Гиперактивті	Әлсіз немесе жоқ
Мойындық тоникалық рефлекс	Әлсіз	Айқын	Жоқ
Вегетативті функция	Генерализделінген симпатикалық рефлекс	Генерализделінген парасимпатикалық рефлекс	2 жүйенің де төмендеуі
Қарашық	Мидриаз	Миоз	Тұрақсыз өлшем, жиі асимметрия, жарыққа реакцияның жеткіліксіздігі
Тыныс	Спонтанды	Спонтанды, кейде апноэ	Периодты, апноэ
Жүректің жиырылу жиілігі	Тахикардия	Брадикардия	Ауыспалы
Бронхиальды бездің секрециясы	Жетіспеушілік	Көп	Ауыспалы
АІЖ-ның перистальтика-сы	Қалыпты немесе төмендеген	Күшеюі, диарея	Ауыспалы
Тырусылар	Жоқ	Жиі, фокальды немесе көп ошақты	Сирек (дещеребра-цияны қоспағанда)
ЭЭГ нәтижесі	Қалыпты (сергектену)	Ерте: үздіксіз дельта-және тетра-толқынды төмен вольтаж. Кеш: периодты паттерн (сергектену); Фокальды немесе көпшақты тырысулар; «пик-толқы» 1,0 -ден 1,5 Гц-қа дейін	Ерте: Изолиниямен периодты паттерн (белсенділіктің болмауы). Кеш: жазбаның тоталды изосызықтылығы
Ұзақтығы	<24 сағат	2–14 күн	сағаттар – апталар
Нәтижесі	100%-ға жуық – қалыпты	Егер симптомдар 5-7 күн қалдықты жағдайлармен сақталса, 80% жағдайда қалыпты;	50%-ға жуығы өледі; қалғандарында – ауыр нәтижелер

Перинитальды гипоксия мен асфексиясы бар нәрестелерде бас миының зақымдалуымен қатар басқа мүшелердің зақымдалуы мүмкін. Әр түрлі мүшелер мен жүйелердің зақымдалуының клиникалық көріністері мен қайта қалпы-

на келу мүмкіндігі 3-кестеде көрсетілген.

3 - кесте. Туылған кездегі перинитальды гипоксия/асфиксия кезіндегі полиорганды/полижүйелі зақымдалулар

Мүше/жүйе	Уязвимость	Клинические проявления	Способность к восстановлению
Бас миы	++++	Апноэ, гипоксия, энцефалопатия, кома, тырысулар	+
Бүйрек	+++	Жедел бүйрек жетіспеушілігі	+++
Өкпе	+++	ПӨГН, РДС, өкпелік қан кету	++++
Бауыр	++	Патологиялық өзгерген бауырлық ферменттер, коагулопатия	++++
Жүрек	++	Кардиогенды шок, регургитация (клапанды жетіспеушілік)	++++
Қан	++	Тромбоцитопения, ДТҰ	++++
Тамырлық жүйе	++	Капиллярдың жоғарылаған өткізгіштігі, гиперемия, конъюнктивиттер	++++
АІЖ	++	Тамақты көтереалмаушылық, НЭК	++++

Гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатия емін бағалау

Соңғы 15 жылда ба миының зақымдалуына себеп болатын гипоксия/ишемияны бұғаттауға бағытталған бір немесе бірнеше каскадтар, арнайы терапевтік тәсілдер ойлап табылды.

Бақылаушы гипотермия, босану кезіндегі және ауыр асфиксиясы кезіндегі кең қолданылатын жалғыз әдіс. Көптеген процестерге әсер ететін, арнайы емес нейрпротекцияның түпнұсқасы бас миының зақымдалуына басты әсер етеді. Қазіргі уақытта бас миын жеңіл салқындату кезіндегі нейрпротекцияның зертханалы нәтижелері оң нәтиже беруде. Жаңа туған жануарлардың бас миының температурасын салыстырмалы түрде аз мөлшерге (1-60С) түсіргенде, апоптоз суретінің өзгеруімен [25,26], қозушы нейротрансмиттердің ингибирленуімен [24] ишемия кезінде және бірден ишемиядан кейін [23] энергетикалық статусының жақсаруымен көрінеді. Бас миының гипотермиясының басқа да нейрпротективті

әсері үлкен жануарларда көрсетілді: белок синтезінің тұрақталуы[27], цитокин өндірілуінің төмендеуі [29]. Аз мөлшерде гипотермияның көптеген патогенез жолдарына әсері екіншілік энергетикалық жетіспеушіліктің төмендеуімен [30] және нейропротекцияның гистологиялық суретімен көрінеді [11,12, 14-16, 31-32]. Үлкен жануарларда гипотермияның нейропротектор ретінде әсеріне оның басталуы, ұзақтығы және тереңдігі әсер етеді [14-16].

Бас миын аз мөлшерде суыту арқылы жасалған нейропротекция әр түрлі жаңа туған жануарлардың (кемірушілер, шошқалар, қойлар) әр даму периодына (ұрықтық кезден ересек жағдайға дейін) [33] арналып жасалды. Суытумен нейропротекция гипоксия/ишемиядан кейін [12] алғашқы 5,5 сағатта жасалса, әсерлі болады.

Жануарларға жасалған тәжірбиеде гипоксиядан кейін 1,5 сағатта жасалған суыту өлген нерв клеткаларын 70 %-ға төмендетсе, 5,5 сағатқа дейін жасалған гипотермия нерв клеткаларының мөлшерін 50 %-ға дейін төмендетсе, ал гипоксиядан кейін 6 сағаттан кейін жасалған гипотермияның статистикалық мағынасы [34] болмайтындығын көрсетті.

Гипоксиялық – ишемиялық энцефалопатия кезіндегі бас миының гипотермиясының клиникалық тәжірбиесі

ГИЭ – мен жетілген және жетіліп қалған нәрестелерге айқын суытумен жасалған нейропротекция зертханалық жағдайда алынған нәтижелері оң нәтиже беріп, клиникалық зерттеулердің негізіне кірді. Аздаған нәрестелерге жүргізілген (әрқайсысында 25-тен кем емес) көптеген пилотты зерттеулерде ем және оның уақытына (туғаннан кейінгі алғашқы 6 сағата) [35-39]идентификациялау мүмкіндігі бекітілді. Саны аз нәрестелермен жүргізілген көптеген пилотты зерттеулерде (әр зерттеуде 25 нәресте) науқастарды шара үшін идентификация мүмкіндіктері және ем бастау уақыты (туылғаннан кейінгі алғашқы 6 сағат) белгілі болды[40-41]. Әр пилотты зерттеуде ұрықжолдастағы газ алмасудың корреляциясына және тексеріс кезіндегі неврологиялық бұзылыстарға негізделген ГИЭ-мен нәрестелерді идентификациялауға арналған түрлі критерии-лар қолданылды. Пилотты зерттеулерде денені салқындатумен қатар, дене мен басты салқындату қолданылған. Зерттеу нәтижелері салқындату нәресте үшін қалыпты температураны сақтаған нәрестелермен салыстырғанда қауіп-қатерге байланысты емес екенін көрсетті. Алайда, әр пилотты зертеудегі нәрестелер санының аздығына байланысты бұл шешім шектелген түрде.

Бас миы гипотермиясының тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау үлкен көпор-талықты пилотты зерттеуде жүргізілген [40-41]. ГИЭ-мен нәрестелерге туылғаннан соң 6 сағаттан бастап 48 сағат бойы жүргізілген (330С тік ішекте, n=32) толық дене гипотермия тобына және нормотермия тобына (370С тік ішекте,

n=33) рандомизирленді [40]. Зерттеуге қосу барысында 77% нәрестеде ауыр энцефалопатия (Sarnat бойынша III дәрежелі) анықталды, 75% нәресте зерттеу жүргізілген ауруханадан тыс жерде дүниеге келген.

Салқындату мұз толтырылған пластик пакеттерді жалбалаң (махровая) матаға орап нәрестенің басына және денесіне 2 сағатқа қоюдан басталды, содан соң нәрестені тік ішектік температураны сервобақылауы бар салқындатқыш көрпешеге (CSZ Blanketrol гипер/гипотермиялық жүйе) жатқызды. 12 айдан кейін нормотермия тобынан 76% және гипотермия тобынан 84% нәресте тексерістен өтті. Өлім немесе ауыр қозғалыс бұзылыстары гипотермия тобында (52%) нормотермия тобымен (84%) салыстырғанда анық сирек ($p=0,019$) кездескен.

Конгнитивті бұзылыстар бойынша айырмашылық болмады. Жанама жағдайлар (вазопрессорларға ұзағырақ тәуелділік, жоғары протромбинді уақыт, тромбоциттардың айтарлықтай төмен болуы және тырыспа) гипотермия жүргізілген топта жиірек байқалғанымен, гипотермияны тоқтататындай көлемде болмады. [41].

Жүргізілген зерттеулер нәтижесі [40-41] гипотермияны қолданудың қолжетімділігі мен қауіпсіздігін дәлелдеді және қолайлы нәтижелер болжауда, бірақ бұл шешімдер зерттеулердің аздығымен шектелуде.

Кейін гипоксиялық-ишемиялық генезді энцефалопатиясы мүмкін болатын нәрестелердің бас миын салқындатудың әр түрлі әдістерінің тиімділігі мен қауіпсіздігі бойынша екі көпорталықты клиникалық зерттеу жүргізілді. Зерттеулерде таңдаулы түрде бастың (Cool Cap) гипотермиялы жүйесімен салқындатуы және дәстүрлі емді салыстырылды [42].

Зерттеуге қатысу үшін нәрестелер диагноз қоюдың барлық сатыларына сәйкес болуы тиіс: орта және ауыр дәрежелі энцефалопатиясының (Sarnat бағалауы бойынша) дамуына әкелетін гипоксия/ишемияның клиникалық көрінісінің болуы, сонымен қатар патологиялық амплитудты-интегрирленген электроэнцефалограмманың (аЭЭГ) болуы. Гипотермия тобының ($n=116$) салқындату тәртібі 4-ші кестеде көрсетілген. Дәстүрлі ем тобында ($n=118$) тік ішектік температураны 36,8-ден 37,20 С шамасында қолдау мақсатымен абдоминалды терілік температураны сәулелік жылу астында сервобақылау жүргізілді.

Біріншілік нәтиже зерттеу тобындағы 93% нәрестеден бағаланды. Өлім немесе ауыр мүгедектік бақылау тобында 66%, (МК 0,47; 95% СИ 0,34-1,09; $p=0,1$) гипотермия тобында 55% тіркелген. Рандомизация бойынша аЭЭГ ауырлығын және жасты өзгерткеннен кейін гипотермия тобындағы нәрестелер арасында сәтсіз нәтижелер көлемі айтарлықтай төмендеді (МК 0,57; 95% СИ 0,32-1,01; $p=0,05$).

National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 208 жеңіл және ауыр энцефалопатиясы бар, мерзіміне жақын туылған және мерзіміне жетіп туылған нәрестелерді толық дененің салқындатуы жүргізілген топқа ($n=102$, негізгі топ) және бақылау тобына ($n=106$) бөліп нәтижелерін салысты-

рған[43]. Негізгі топ нәрестелеріне жүргізілген салқындату тәртібі 4-ші кестеде көрсетілген.

Бақылау тобындағы балаларға стандартты нәрестелерге күтім протоколына сәйкес сәулелі жылу астында абдоминалды тері температурасын сервобақылаумен күтім жасалды. Біріншілік нәтиже (өлім немесе мүгедектік) негізгі топта 44% балады және бақылау тобында 62% тіркелді (С СҚ 0,72; 95% СИ 0,54-0,95; $p=0,01$). Екіншілік нәтиже (өлім немесе мүгедектік) орташа ауырлықты энцефалопатиясы бар нәрестелер 32% негізгі топта және 48% бақылау тобында тіркелген (СҚ 0,69; 95% СИ 0,44-1,07; $p=0,09$).

4 кесте. Нәрестелер гипотермиясы кезіндегі салқындату тәртіптері [42-43]

	Cool Cap [42]	Жүйелі гипотермия[43]
Салқындату әдісі	Бас және дене	Дене
Жабдық	Салқындатқыш бас киім және сәулелі жылу көзі.	Салқындатқыш көрпеше
Басты мақсат: температура	33,0-34,0°C	33,5°C
Басты мақсат: орны	Тік ішек	Өңеш
Орнатылған жердің температурасын бақылау	Іш терісі температурасын сервобақылау *	Өңеш температурасын сервобақылау
Салқындатуды бастау жасы	6 сағаттан кем емес	5±1,1сағат
Салқындатуды бастағанан кейінгі мақсатты температураға жету уақыты начала охлаждения	2 сағат	≈1,5 сағат**
Салқындату ұзақтығы	72 сағат	72 сағат
Жылыту ұзақтыға	0,5°C/сағ	0,5°C/сағ

Өлім немесе мүгедектік ауыр энцефалопатиясы бар нәрестелер арасында 72% негізгі топта және 85% бақылау тобында тіркелген (СҚ 0,85; 95% СИ 0,64-1,13; $p=0,24$).

Екі зерттеуде гипотермияның тиімділігін назарға салды. Cool Cap зерттеуінің

нәтижесі айтарлықтай тиімділікті көрсетті (СИ 0,34-1,09). Коррекция данных относительно различий в тяжести нарушений на аЭЭГ при рандомизации в исследовании Cool Cap зерттеуінде аЭЭГ бойынша бұзылыстың түрлі ауырлығы мәліметтері гипотермияның пайдасына үлкен сенімділікті дәлелдеді (СИ 0,32-1,01).

Қолданыстағы нәрестелер жан сақтауы бойынша ұсыныстардында (Америкалық жүрек-өкпе жан сақтауы бойынша кардиолгтар және шұғалкардиологиялық көмек ассоциациясының клиникалық ұсыныстары) көрсетілген: «Бірқатар рандомизирленген көпорталықты бақылаулы зерттеулерде гестациялық мерзімі ≥ 36 апта, орта немесе ауыр гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатиясы бар нәрестелерге индуцирленген емдік гипотермияны (33,5-34,50С) колдану 18 айлық жасында өлім мен неврологиялық мүгедектіктің дәрежесінің төмендеуіне мүмкіндік туғызатынын көрсеткен. [42-44]. Бірнеше рандомизирленген зерттеулерде емдік гипотермияның түрлі әдістерінің (таңдаулы және жүйелі) салыстырмалылық нәтижелері көрсетілген. [41-45].

Осылайша, гестациялық мерзімі ≥ 36 апта, жеңіл (орта) немесе ауыр гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатиясы бар нәрестелерге емдік гипотермияны колдану ұсынылады» [46].

Индуцирленген емдік гипотермия

Индуцирленген емдік гипотермия - перинаталды гипоксия және босану кезінде асфиксияны (перинаталды асфиксияны) өткерген нәрестелерде бас миының зақымдануын төмендету мақсатында дененің орталық дене температурасын бақылау арқылы (33,5-34,50Сдейін) төмендету. Әдістің мағынасы гипоксиялық-ишемиялық зақымданудың екінші кезеңін болдырмайтын және екіншілік энергиялық жеткіліксіздіктің салдары болатын өлген жасушалар/апоптоз санын төмендететін гипотермиялық әсер туғызуда. Негізгі қағида, емдік «терезеге» сәйкес туылғаннан кейінгі алғашқы 6 сағатта гипотермияның басталу уақыты болып табылады.

Көпорталықты рандомизирленген зерттеулер нәтижелері бойынша әдіс өзінің қауіпсіздігін дәлелдеді. Әдіс өмірлік маңызды қызметтерді мониторингтейтін, соның ішінде ОЖЖ қызметін мониторингін жүргізетін, жан-жақты клиникалық-зетханалық бақылауы бар, 3-ші деңгейлі босандыру ұйымдарында қолдану ұсынылады.

Индуцирленген емдік гипотермияның әсері.

Эксперименттік зерттеу жұмыстары ГИЭ-ның негізгі генезі болатын индуцирленген бұзылыстарды емдік гипотермия шектей алатынын көрсетті. гистаци-

ялық жасы ≥ 36 болатын 1320 нәрестеге жүргізілген жалпы саны 10рандомизирленген клиникалық зеттеулердің мета-талдауы 72 сағат көлемінде жүргізілетін жеңіл гипотермияның (33–340C) нәтижеге оң әсерін анықтады (5 кесте) [47].

5 Кесте. 72сағат бойы жүргізілетін жеңіл гипотермияның (33–340C) әсері.

	Салыстырмалы қауіп (95% СИ)	(95% СИ)
Өлім немесе ауыр мүгедектік	0,81 (0,71 ден 0,93 дейін)	9 (5тен 17дейін)
Қалыпты нәтижемен тірі қалушылық	1,53 (1,22 ден 1,93 дейін)	8 (от 5 до 17)
Өлім	0,78 (0,66 дан 0,93 дейін)	14 (8 ден 47 дейін)
Тірі қалғандар арасындағы ауыр мүгедектік	0,71 (0,56 ден 0,91 дейін)	9 (5 ден 30 дейін)
Тірі қалғандардың арасындағы церебралды салдану	0,69 (0,54 дан 0,89 дейін)	8 (5 тен 24 дейін)

СИ – сенімді интервал.

Индуцирленген емдік гипотермия жүргізу үшін нәрестелерді таңдау шарттары

1. Нәрестенің гистациялық жасы ≥ 36 апта;
 2. Жедел перинаталды гипоксия/асфиксия эпизоды
 3. Өткерген перинаталды асфиксияның куәсі болатын бір шарттың болуы:
 - 5 минутта Апгар шкаласы бойынша 0-3 балға бағалау;
 - туылғаннан кейін оң қысыммен ЖӨЖ қажет ету;
 - туылғаннан кейін нәрестеден алынған кіндік артериясы қанының айқын метоболикалық ацидозы ($pH < 7,0$ және негіздің дефициті $BE \geq 12$ ммоль/л).
 4. Егер жоғарыда көрсетілген перинаталды асфиксияның бір шарты болса, орташа және ауыр энцефалопатияға көрсететін (Sarnat & Sarnat шкала бойынша) клиникалық неврологиялық бұзылыстардың дәрежесін анықтау керек.
 5. Әлсіз/ айқын мидың биотогының бұзылысына, немесе ұстамаларды көрсететін 20минуттық амплитудты-интегрирленген энцефалография (аЭЭГ) мәліметтері.
 6. Нәрестенің постнаталды жасы 6 сағат болуы.
- Индуцирленген емдік гипотермияны жүргізуге қарсы көрсеткіштер:
- нәрестенің гестациялық жасы 36аптадан кем болуы;
 - жатыршілік дамудың тежелуі (туған кездегі салмағы ≤ 1800 г);
 - басішілік қан құйылуы;
 - бастың жұмсақ тіндерінің зақымдалуы және бас сүйек негізінің сынуы;

- дамудың ауыр ақаулары;
 - аЭЭГ-да ауыр мидың зақымдалуы;
 - нәрестенің постнаталды жасы бсағаттан көп болуы.
- индуцирленген емдік гипотермияның екі түрге бөледі:

1.Селективті басты салқындату (Cool Cap).

2.Жүйелі гипотермия (толық дене), арайы аппаратпен жасалады, егер болмаған жағдайда- мұз толтырылған пластикалық пакеттер немесе салқындатқыш көрпеше қолданылады.

Индукцирленген емдік гипотермияны жүргізудің кезеңдері

Емдік гипотермияны босану кезіндегі асфиксия болған жағдайда нәрестенің өмірінің алғашқы 6 сағатында басталуы қажет, өйткені ауыр асфиксия кезінде емдік»терезе» уақыты аз болады,ем-шара қаншалықты тез басталса нәтиже соншалықты оң болады. Көптеген елдерде емдік гипотермияны жан сақтау шараларынан кейін тез бастауды ұсынады.

Босану бөлмесіндегі нәрестенің күтімі туралы протокол бойынша, нәрестенің жан сақтау шараларына мұқтаждығы алғашқы 30секунд ішінде бағаланады. Егер көрсеткіштер болса нәрестені анасынан шұғыл бөлектеп, ILCOR-2010 ұсыныстарына сәйкес жан сақтау шаралары жүргізіледі[46]. 20 минут сәтсіз жан сақтау шараларынан кейін, перинаталды асфиксияны дәлелдейтін қосымша көрсеткіштерінің біреуі болсасонымен қатар аЭЭГ қорытындысы мен Sarnat &Sarnat бойынша неврологиялық бұзылыстарды бағаланып гипотермияның қажеттілігі туралы шешім қабылданады.

Медициналық қызметкердің емдік гипотермияны жүргізу туралы шешімінен кейінгі әрекеті:

- жылытқыш пешті өшіру;
- нәрестенің үстін ашық қалдыру;
- мақсатты температураны әр 15минутта бақылау үшін тік ішектік температуралық датчик қою;
- іш терісі температурасын мониторингтау;
- өмірлік маңызды көрсеткіштерді мониторингтау (ЖСЖ, ТЖ);
- диурез мониторингі
- нәрестенің жағдайы бойынша өзгерістерді бақылау, бекіту және уақытылы дәрігерге хабарлау.

Таңдаулы (селективный) гипотермия (Cool Cap) әдісі мақсаты бас миын бастың сыртқы қабаттары арқылы арнайы жабдықпен немесе салқындатқыш бас киімнің көмегімен 72сағат бойына тік ішектік температураны 33,0-34,00С (34,5±0,5°С) аралығында қамтамасыз ететін жеңіл гипотермияға жатады. Гипотермиядан кейін,72 сағаттан соң жылыту басталады. Бұл кезеңнің мақсаты

4-6сағат ішінде тік ішектің температурасын әр сағат сайын 0,5°C-қа көтеру. Жылыту тез болмауы тиіс, қарсы жағдайда бұл дистрибутты қанайналым бұзылысына және/немесе тырыспаға әкелуі мүмкін.

6 Кесте. Нәрестелер гипотермиясы кезіндегі салқындату тәртiптерi [42-43]

	Cool Cap [42]	Жүйелі гипотермия[43]
Салқындату әдісі	Бас және дене	Дене
Жабдық	Салқындатқыш бас киім және сәулелі жылу көзі.	Салқындатқыш көрпеше
Басты мақсат: температура	33,0-34,0°C	33,5°C
Басты мақсат: орны	Тік ішек	Өңеш
Орнатылған жердің температурасын бақылау	Іш терісі температурасын сервобақылау *	Өңеш температурасын сервобақылау
Салқындатуды бастау жасы	6 сағаттан кем емес	5±1,1сағат
Салқындатуды бастағанан кейінгі мақсатты температураға жету уақыты начала охлаждения	2 сағат	≈1,5 сағат**
Салқындату ұзақтығы	72 сағат	72 сағат
Жылыту ұзақтығы	0,5°C/сағ	0,5°C/сағ

Ем-шараны уақытынан бұрын тоқтату көрсеткіштері:

- Салқындатқыш бас киімнің ең төменгі температурасы арқылы тік ішектің мақсатты температурасына жете алмау;
- Салқындатқыш бас киімнің температурасын 12°C-қа дейін көтерген жағдайда тік ішектің температураның 33°C-тан төмен тұрақты төмендеуі;
- Тұрақты брадикардия <80 уд/мин.
- Ата-ананың ем-шарадан бастартуы.

Жүйелі гипотермия, арнайы жабдық болмаған жағдайда, жалбалаң(махровая) матаға оралған мұз толтырылған пластик пакеттер пайдаланылады. Пакеттер нәрестенің басына және денесіне қойылады.

Салқындатуға арналған пакеттердің ұсынылатын көлемі

Тік ішектік температура (0С)	Пакеттер саны	Место наложения пакетов
37,0-ден жоғары	4	Бас, мойын, иық, кеуде
36,1-37,0	3	Мойын, иық, кеуде
35,1-36,0	2	Иық, кеуде
34,1-35,0	1	Кеуде
33,0-34,0	0	

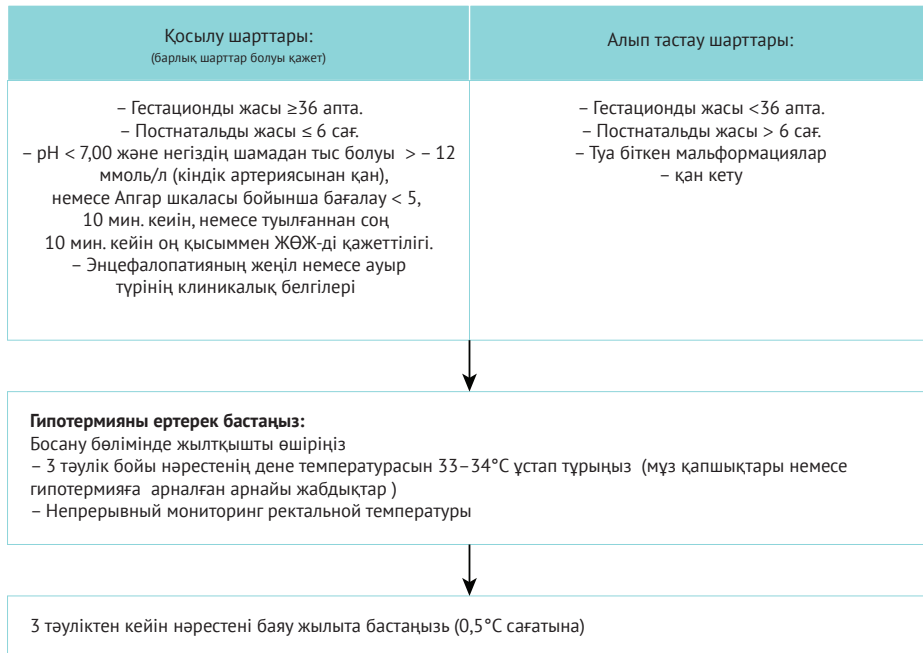
Жаңа туылған нәрестелердегі гипотермияның ықтимал жүйелі жағымсыз әсерлеріне жатады:

- Q-T интервалының ұзаруы, синусты брадикардия;
- миокард дисфункциясы – жүрек лақтырысының және жиыруының (контракtilьности) төмендеуі;
- гипотензия;
- тромбоцитопения, коагулопатия, гипокоагуляция;
- қан тұтқырлығының жоғарлауы;
- өкпе гипертензиясы;
- гипогликемия;
- инфекция қаупі артады;

Негізгі аурудың көрінісі ретінде, гипотермияны шақыратын, басқа патологиялық жағдайлар:

- тырыспалар;
- бүйрек қызметінің бұзылысы;
- сепсис;
- бауыр қызметінің бұзылысы;
- коагулопатиялар;
- терапиялық әсер етуді қажет ететін, жүрек қызметінің бұзылысы;
- гипотензия;
- тромбоцитопения;
- гипогликемия, гипокалиемия.

Жүйелі гипотермияның терапевтік алгоритмі [47]



Гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатияның мониторингінде амплитудты-интегрлі электроэнцефалографияның (аЭЭГ) орны

Терапиялық гипотермияның көрсеткіштерін анықтауда және оны жүргізу кезінде аЭЭГ көмегімен бас миының электрофизиологиялық статусын бағалау аса маңызды орын алады.

Амплитудты-интегривоты ЭЭГ электродтардың аз мөлшерін пайдалану арқылы нәрестенің миының биоэлектрлік белсенділігін тіркеуді білдіреді. Гипотермияны жүргізуге көрсеткіштер анықталған кезде, бастау алдында аЭЭГ кем дегенде 20 минут бойы жазып, келесі нұсқаларды диагностикалау керек:

А. Норма: Амплитудалық интеграцияланған ЭЭГ сигналдық белдеуінің төменгі шекарасы 7,5 микровольттан асады (мВ); жоғарғы шекарасы 10 мВ жоғары.

Б. Әлсіз дәрежелі патология: Амплитудалық интеграцияланған ЭЭГ сигналдық белдеуінің төменгі шекарасы 5 мВ-тан асады; ояу мен ұйықтаудың фазаларында циклдік ауысу жоқ. аЭЭГ мұндай нұсқасында салқындату тек қана ұстама кезінде орындау керек.

В. Орташа дәрежелі патология: Амплитудалық-интеграцияланған ЭЭГ сигналдарының жоғарғы шекарасы 10 мВ-дан асады, ал төменгі шек 5 мВ-тан кем

деңгейде өтеді.

Г. Аңық дәрежелі патология: Амплитудалық-интеграцияланған ЭЭГ сигналдарының жоғарғы шекарасы 10 мВ деңгейде өтеді, ал төменгі шек 5 мВ-тан кем деңгейде өтеді.

Д. Ұстамалар: Ұстамалар кернеудің күрт ұлғаюымен және амплитудасы-интеграцияланған ЭЭГ сигнал жолағының тарылтумен сипатталады, содан кейін сигналды қысқа мерзімге тоқтату кезеңі жүреді.

Жаңа туған нәрестелерге реанимациялық көмек көрсетуде пайдаланылатын заманауи нейропротекторлық стратегияларды қолдану, орталық жүйке жүйесінің функционалдық жағдайын тұрақты бақылауды талап етеді. аЭЭГ әдісі ЖСҚТБ-ғы науқасқа қарқынды терапияның тиімділігін бағалауға мүмкіндік береді. Эфективтіліктің басты критеріі БЭА негізгі сипаттамаларын қалыпқа келтіру болып табылады. Ұстаманың клиникалық эквиваленті болмаған кезде, соның ішінде ұстамаға қарсы терапиясының аясында, церебральді функциялардың мониторингі ЭЭГ-позитивті ұстамалардың жоқтығын тексеруге мүмкіндік береді [48].

Диагностикалық мүмкіндіктері негізінде аЭЭГ мониторинг қолданылуының клиникалық әдісінің негізгі бағыттары:

- нәрестелердің функционалді жағдайын бағалау және ауыр жағдайда перинаталдық ОЖЖ зақымдануы ауырлығын анықтау;
- неонатальды тырыспалардың диагностикасы;
- перинаталды церебральды зақымдануы бар нәрестелердің нәтижелерін болжау;
- орташа немесе ауыр дәрежелі асфиксияны бастан кешкен балаларға терапиялық гипотермия көрсеткіштерін анықтау.

«Techotherm Neo» жүйені қолданатын терапиялық гипотермия.

Techotherm Neo құрылғысы нәрестелер мен сәбилердің бүкіл дененің немесе оның бөліктерін жылыту мен салқындату арқылы бақыланатын емдеу процедураларына арналған. Құрылғыны қолданудың негізгі бағыты гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатиясы бар нәрестелердің гипотермиялық емдеуі болып табылады.

Techotherm Neo құрылғысы жылу мен суықтың генераторынан, жұмыс бөлігінен (көрпе / матрац), сұйықтықты және қосатын түтіктерді жеткізуге арналған кешенінен тұрады. Жұмысшы бөліктерге (көрпелер / матрацтар) негізі су ерітінді циркуляцияға түсіп, жылу мен суықты белгіленген мөлшерін қамтамасыз етеді. Салқындатылған сұйықтық, баламен байланыста болып, қызудың бір бөлігін қабылдайды, содан кейін апаратқа кері қайтарылып, ол жерде өзі салқындатылады. Контур бойында сұйықтық тұрақты айналым жасап, осылайша қажетті температура сақталып тұрады. Құрал процедураның жүруін бақылап, орнатылған

температураны белгілі бір уақытқа аралығында ұстап тұрады. Өзгерістер кез келген уақытта жасалуы мүмкін; барлық өзгерістер, параметрлер және өлшенген параметрлер талдауға арналған жад картасына әр минут сайын жазылады, деректерді өңдеу мақсатымен (csv Excel форматында USB-ге жазылуы мүмкін).

Осылайша, жүйе барлық гипотермиялық цикл ішінде автоматты түрде енгізген дене температурасын сақтайды. Мақсатты температураны үнемі бақылап отыру тік ішек арқылы жүзеге асырылады.

Tecotherm Neo аппаратының жұмыс тәртібі.

1. Салқындатудың толық автоматты циклі, температураны сақтау және баланы жылыту (белгілі бір уақыт пен мақсатты температураны енгізу)
2. Жартылай автоматты цикл: ректалды температура автоматты түрде сақталады, бірақ гипотермия кезеңдері механикалық түрде орнатылады.
3. Ректалды температурасына байланысты баланың денесінің температурасы механикалық түрде реттеледі.

Екіншілік ми зақымдалуын төмендетуге бағытталған нейропротекция стратегиялары

Қазіргі кезде белгілі гипотермия асфиксиямен туылған нәрестелердегі мидың зақымдануын толығымен тоқтатпайды. Сондықтан, терапиялық гипотермияға қарамастан, ауыр ми зақымдайтын науқастардың тобын ертерек анықтау терапияның тиімділігін жақсартуға арналған жаңа терапевтік стратегияларды әзірлеу ерекше мәнге ие.

Еркін радикалдардың жұтушы мен ингибиторлары.

Гипоксия / ишемия кезінде және одан кейінгі бос оттегі радикалдарының жойылуына ықпал ететін терапевтік тәсілдердің бірі реактивті емес компоненттерге жоғары реактивті оттегі радикалдарын жойатын белгілі ферменттерді енгізу болып табылады. Супероксиддисмутаза және каталаза молекулалар үлкен мөлшерлі қан тамырлар кеңістігімен шектелетін антиоксидант ферменттері болып табылады, олар гематозэнцефалиттік барьерден (ГЭБ) өтпейді. Полиэтиленгликолмен бірге олардың қан айналымдық кезеңі жартылай шығарылуы пролонгирленіп және ГЭБ арқылы ену жеңілдетіледі [49]. Бұл компоненттердің оң әсері ми қан тамырларының деңгейінде жүзеге асырылады, ми қанайналымын (МК) жақсартады [49]. Жаңа туылған жануарларда, гипоксия-ишемиялық инсульттың алдын бірнеше сағат бұрын осы ферменттерді тағайындағанда нейропротекция [50].

Еркін радикал ингибиторларының екінші тобы - ксантиндердің өндірісінде арнайы реакцияларды тежейтін, алпуринол және оксифуринол ксантинокси-

дазың ингибиторлары болып табылады. Олады асфиксиясы бар шала туылған егеуқұйрықтарға постреанимационды кезеңде тағайындағанда, миды гипоксия / ишемиялардан туындаған зақымданудан қорғау әсері көрсетілген [49]. Аллопуринол клиникалық зерттеулерде, асфиксиясы бар жаңа туған нәрестеге тағайындалған, бұл препарат қолданылмаған бақылау тобындағы балалармен салыстырған кезде бос радикалдардың концентрациясын қандағы деңгейін төмендетеді [51-52].

Еркін радикалды ингибиторлардың үшінші тобы олардың қалыптасу үрдісін тежеуге бағытталған [49]. Осылайша, деферохамин, хелатотүзуші препарат, реперфузия кезінде гипоксия / ишемиясы бар жануарларға енгізілгенде, еркін темірден бос радикалдардың пайда болуына жол бермей, мидың зақымдану дәрежесін төмендетіп, церебралды метаболизмді жақсартады [52].

Аминқышқыл қоздырғыштарның антагонистері.

Нейрондық беттік рецепторлардың глутаматпен шамадан тыс ынталандырудың маңызды рөлін ескере отырып, клеткалық өлімді тудыратын фармакологиялық заттарды анықтауға болады, олар глутаматты босатуды тоқтатады немесе оның постсинапсты әрекетін блоктайды. Глутамат рецепторлардың антагонистері, атап айтқанда, кіші топтамасы N-метил-D-аспартат (NMDA) зертханалық жануарларда кеңінен зерттелінген. Олардың ересек жануарларға тағайындалуы, тіпті insultтан кейінгі 24 сағатқа дейін мидың зақымдануын азайтты.

NMDA рецепторларының қол жетімді антагонистері - МК-801, магний, фенциклидин, декстрометрофан және кетамин болып табылады [49].

Магнийдің потенциалды рөлі.

Магний - бұл Ca^{2+} иондар арналары арқылы жүйке ағымын блоктайтын NMDA рецепторларының антагонисті. Магнийдің әсері глутамат рецепторлық жүйесінің жетілу дәрежесіне байланысты. Осылайша, дамушы тышқандар бойынша эксперименттерде нейрондық экситотоксикалық өлім магниймен шектелді, ол эксайтотоксикалық каскадының бірнеше аспектілерінен кейін ғана эффектіфті бола бастады, соның ішінде шамадан тыс NMDA рецепторларын ынталандырудан кейінгі кальций ағымды жүйесін, сондай-ақ магнийге тәуелді кальций арналарын қоса отырып [53].

Жаңа туған нәрестелердегі магнийдің потенциалды нейропротекторлық әсерін эксперименттік зерттеуде қарсы нәтижелерді көрсетті. Осылайша магний сульфаты интрацеребральді NMDA инъекциясынан кейін енгізілгенде, жаңа туылған егеуқұйрықтарда мидың зақымдануын азайтты, бірақ басқа зерттеулерінде магнийдің нейропротективтік әрекетті анықталмады. Магний сульфатын асфиксия үлгісінде жас үй шошқаларына, реанимациядан кейін бір сағаттан соң енгізілген де, кешіктірілген энергия жетіспеушілігінің ауырлығының

төмендеуін көрсетпеді. Бұдан басқа, кіндікті қысу алдында және кейін магний сульфаты жетілген лақтар үлгісінде енгізгенде, электрофизиологиялық реакцияларға немесе нейрондық өлімге әсер етпеді [49,54, 55].

Магний сульфаты жиі жүкті әйелдерге токолитикалық немесе жүктілік кезінде туындаған артерия гипертензиясының алдын алу үшін тағайындайды. 3 жасар шала туылған нәрестелерді ретроспективті тексеру кезінде антенатальды кезеңде аналары магний сульфатын алған балаларда церебральды сал ауруының даму қарқыны айтарлықтай аз болғанын көрсетті [56]. Басқа кіші рандомизацияланған клиникалық бақылау магнийді енгізуден кейінгі аздаған жақсаруды анықтады, ол компьютерлі томография нәтижелерімен [57]. Магнийдің терапевтік гипотермиямен бірге нейропротектор ретінде әрекет ету қабілетін анықтау үшін қосымша зерттеулер жүргізу қажеттілігі анық.

Кальций каналдарының блокадасы.

Гипоксиялық-ишемиялық жарақат кезінде жасуша ішіндегі кальцийдің деңгейі артқан соң, оның азаюы емдеудің өте перспективалы әдісі болып табылады. Кальцийдің уландырғыш әсерін болдырмаудың бір әдісі кальций каналдарының блокаторларымен (мысалы, флунаризин, ниодипин, никардипин) Ca^{2+} нейрональды арнаның ингибирлеуі болып табылады.

Флунаризиннің әсері ұрық пен жаңа туылған жас жануарларда зерттелген, репаратты гипоксиялық-ишемиялық insultтің кейін емес, ал алдын алу мақсатпен еңгізілген жағдайларда ғана нейропротекторлы әсері байқалатындығы көрсетілді [49]. Никардипина ауыр асфиксиямен ауыратын 4 нәрестеге енгізілді, бірақ оң нәтиже гемодинамикалық бұзылыстар түрінде жағымсыз әсермен бейтараптандырылды [58]. Қазіргі уақытта жүрек-қан тамырлары жүйесіне елеулі теріс әсер ететін, кальций каналдарының блокаторларын пайдалану жаңа туған нәрестелер мен балаларға ұсынылмайды.

Нейропротекцияның басқа әдістері.

Қазіргі уақытта нейропротекция әдісі ретінде тромбоциттер активациясын антогонисты факторын шала туылған жануарларға зерттеулер жүргізілуде [59], сондай-ақ адреносергиялық заттарды [60], моносиалоганглиозида GM1 [61] жүйке өсу факторы [62], инсулин тәрізді өсу факторы 1 [63], сонымен қатар миноциклин [64], эритропоэтина және т.б. для апоптоздың механизмдерін тоқтату үшін [65-66].

Бұл әдістемелік нұсқаулық www.auala.kz сайтынан жүктеуге қол жетімді.

Пайдаланылган әдебиеттер тізімі

1. American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics: Background. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists Distribution Center; 2003:1-11.
2. Badawi N, Kurinczuk JJ and Keogh JM, et al.: Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 317:1998; 1554-1558.
3. Badawi N, Kurinczuk JJ and Keogh JM, et al.: Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 317:1998; 1549-1553.
4. Volpe JJ, *Neurology of the Newborn*, 5th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008.
5. Lorek A, Takei Y and Cady EB, et al.: Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. 36: 1994; 699-706.
6. Laptook AR, Corbett RJ and Arencibia-Mireles O, et al.: Glucose-associated alterations in ischemic brain metabolism of neonatal piglets. *Stroke*. 23:1992; 1504-1511.
7. Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, et al.: Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res*. 49:2001; 735-741.
8. Fellman V and Raivio KO: Reperfusion injury as the mechanism of brain damage after perinatal asphyxia. *Pediatr Res*. 41:1997; 599-606.
9. Liu XH, Kwon D and Schielke GP, et al.: Mice deficient in interleukin-1 converting enzyme are resistant to neonatal hypoxic-ischemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 19:1999; 1099-1108.
10. Gluckman PD, Guan J and Williams C., et al.: Asphyxial brain injury: the role of the IJF system. *Mol Cell Endocrinol*. 140:1998; 95-99.
11. Gunn AJ, Gunn TR and de Haan HH, et al.: Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest*. 99:1997' 248-256.
12. Gunn AJ, Gunn TR and Gunning MI, et al.: Neuroprotection with prolonged head cooling started before post-ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics*. 102:1998; 1098-1106.
13. Gunn AJ, Bennet L and Gunning MI, et al.: Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after post-ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res*. 46:1999; 274-280.
14. Carroll M and Beek O: Protection against hippocampal CA1 cell loss by post-ischemic hypothermia is dependent on delay of initiation and duration. *Metab Brain Dis*. 7:1992; 45-50.
15. Colbourne F and Corbett D: Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Res*. 654:1994; 265-272.
16. Colbourne F and Corbett D: Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia: a six-month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci*. 15:1995; 7250-7260.
17. Nelson KB and Ellenberg JH: The asymptomatic newborn and risk of cerebral palsy *Am J Dis Child*. 141:1987; 1333-1335.
18. Freeman JM and Nelson KB: Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics*. 82:1998; 240-249.
19. Committee on Fetus and Newborn, Committee on Obstetric practice. Use and Abuse of

- the Apgar Score. *Pediatrics*. 1996; 98:141-2.
20. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and CP: International Consensus Statement. *BMJ*. 1999; 319(7216):1054-9.
21. Task Force American College of Obstetricians and Gynecologists and The American Academy of Pediatrics. Neonatal encephalopathy and CP. Defining the pathogenesis and pathophysiology. Washington DC: ACOG, 2003.
22. Sarnat HB, Sarnat MC Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976; 33(10):696-705.
23. Laptook AR, Corbett RJ and Sterett R, et al.: Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using ³¹P and ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. 18:1995; 919-925.
24. Thoresen M, Sata S and Puka-Sundval M, ET AL.: Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport*. 8:1997; 3359-3362.
25. Edwards AD, Yue X and Squier MV, et al.: Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun*. 217: 1995; 1193-1199.
26. Fukuda H, Tomimatsu T and Watanabe N, et al.: Post-ischemic hypothermia blocks c-fos activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia. *Brain Res*. 910:2001; 187-191.
27. Bergstedt K, Hu BR and Wieloch T: Post-ischemic changes in protein synthesis in the rat brain: effects of hypothermia. *Exp. Brain Res*. 95:1993; 91-99.
28. Globus MY, Busto R and Lin, et al.: Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intraschemic brain temperature modulation. *J Neurochem*. 65:1995; 1250-1256.
29. Gross JR, Styren SD and Miller PD, et al.: Hypothermia attenuates the normal increase in interleukin 1 beta RNA and nerve growth factor following traumatic brain injury in the rat. *J Neurotrauma*. 12; 1995; 159-167.
30. Thoresen M, Penrice J and Lorek A, et al.: Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res*. 37:1995; 667-670.
31. Wagner BP, Nedelcu J and Martin E: Delayed postischemic hypothermia improves long-term behavioral outcome after cerebral hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr Res*. 51:2002; 354-360.
32. Taylor DL, Mehmet H and Cady EB, et al.: Improved Neuroprotection with hypothermia delayed by 6 hours following cerebral hypoxia-ischemia in the 14-day-old rat. *Pediatr Res*. 51:2002; 13-19.
33. Laptook AR and Corbett RJ: The effects of temperature on hypoxic-ischemic brain injury. *Clin Perinatol*. 29:2002; 623-649.
34. Polderman KH; Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries," *The Lancet*, vol. 371, no. 9628, pp. 1955–1969, 2008.
35. Gunn AJ, Gluckman PD and Gunn TR: Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics*. 102:1998; 885-892.
36. Azzopardi D, Robertson NJ and Cowan FM, et al.: Pilot study of treatment with whole

- body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 106:2000; 684-694.
37. Thoresen M and Whitelaw A: Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 106:2000; 92-99.
38. Shankaran S, Laptook AR and Wright LL, et al.: Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics*. 110:2002; 377-385.
39. Debillon T, Daoud P and Durand P, et al.: Whole-body cooling after perinatal asphyxia: a pilot study in term neonates. *Dev Med Child Neurol*. 45:2003; 17-23.
40. Eicher DJ, Wagner CL and Katikaneni LP, et al.: Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol*. 32:2005; 11-17.
41. Eicher DJ, Wagner CL and Katikaneni LP, et al.: Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol*. 32:2005; 18-24.
42. Gluckman PD, Wyatt JS and Azzopardi D, et al.: Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomised trial. *Lancet*. 365: 2995; 663-670.
43. Shankaran S, Laptook AR and Ehrenkranz RA, et al.: Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J ed*. 353:2005; 1574-1584.
44. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, et al.: Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009; 361:1349-1358.
45. Lin ZL, Yu, Lin J, and Chen SO, et al.: Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2006; 26:180-184.
46. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, and Colby C, et al.: The American Heart Association requests that this document be cited as follows. J. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122: 5909-5919.
47. Edwards AD., Brocklehurst P, Gunn AJ et al.: Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *British Medical Journal* 2010; 340: 363.
48. Абалова ВВ, Заваденко АН, Гребенникова ОВ, Рогаткин СО, Медведев МИ, Дегтярева МГ, Володин НН. Методические рекомендации. РАСПМ «Амплитуд-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста», Москва, 2013.
49. Volpe JJ: Hypoxic-ischemic encephalopathy. In: Volpe JJ (eds), *Neurology of the Newborn*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001.
50. Shimizu K, Rajapakse N and Horiguchi T, et al.: Neuroprotection against hypoxia-ischemia in neonatal rat brain by novel superoxide dismutase mimetics. *Neurosci Lett*. 346: 2003; 41-44.
51. Van Be F, Shadid M and Moison RM, et al.: Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics and electrical brain activity. *Pediatrics*. 101:1998; 185-193.
52. Peeters-Scholte C, Braun K and Koster J, et al.: Effects of allopurinol and deferoxamine

- on reperfusion injury of the brain newborn piglets after neonatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res.* 54:2003; 516-522.
53. Marret S, Gressens P, Gadisseux JF and Evrard P: Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in the developing brain: an animal model of clinical intervention studies. *Dev Med Child Neurol.* 37:1995; 473-484.
54. Penrice J, Amess PN and Punwani S, et al.: Magnesium sulfate after transient hypoxia-ischemia fails to prevent delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res.* 41:1997; 443-447.
55. de Haan HH, Gunn AJ and Williams CE, et al.: Magnesium sulfate therapy during asphyxia in near-term fetal lambs does not compromise the fetus but does not reduce cerebral injury. *Am J Obstet Gynecol.* 176:1997; 18-21.
56. Nelson KB and Grether JK: Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics.* 95:1995; 263-269.
57. Ischiba H: Randomized controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia. *Pediatr Int.* 44:2002; 505-509.
58. Levene MI, Gibson NA and Fenton AC, et al.: The use of a calcium-channel blocker, nifedipine, for severely asphyxiated newborn infants. *Dev Med Child Neurol.* 32:1990; 567-574.
59. Liu XH, Eun BL, Silverstein FS and Barks JD: The platelet-activating factor antagonist BN 52021 attenuates hypoxic-ischemic brain injury in the immature rat. *Pediatr Res.* 40:1996; 797-803.
60. Halle JN, Kasper CE, Gidday JM and Koos BJ: Enhancing adenosine A1 receptor binding reduces hypoxic-ischemic brain injury in newborn rats. *Brain Res.* 759:1997; 309-312.
61. Tan WK, Williams CE, Mallard CE and Gluckman PD: Monosialoganglioside GMI treatment after a hypoxic-ischemic episode reduces the vulnerability of the fetal sheep brain to subsequent injuries. *Am J Obstet Gynecol.* 170:1994; 663-669.
62. Holtzman DM, Sheldon RA and Jaffe W, et al.: Nerve growth factor protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Ann Neurol.* 38: 1996; 114-122.
63. Johnston BM, Mallard EC, Williams CE and Gluckman PD: Insulin-like growth factor-1 is a potent neuronal rescue agent after hypoxic-ischemic injury in fetal lambs. *J Clin Invest.* 97: 1996; 300-308.
64. Arvin KL, Han BH and Du Y, et al.: Minocycline markedly protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Ann Neurol.* 52:2002; 54-61.
65. Aydin A, Genc K and Akhisaroglu M, et al.: Erythropoietin exerts neuroprotective effect in neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Dev.* 25:2003; 494-498.
66. Kumral A, Ozer E and Yilmaz O, et al.: Neuroprotective effect of erythropoietin on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Biol Neonate.* 83: 2003; 224-228.