

*На правах рукописи*

**ЗРУБИН**  
**Александр Анатольевич**

**ВЛИЯНИЕ АППАРАТНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ  
НА ИСХОД ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ  
У НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Иркутск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор

*Филиппов Евгений Семенович*

**Научный Консультант:**

доктор медицинских наук,  
доцент

*Гомелля Марина Владимировна*

**Официальные оппоненты:**

*Сенькевич Ольга Александровна* – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация, Институт непрерывного образования и аккредитации, кафедра педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины, заведующая кафедрой

*Щербак Владимир Александрович* – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия, кафедра педиатрии ФПК и ППС, заведующий

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д **001.038.02** при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и на сайте <http://health-family.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
доктор биологических наук

*Гребенкина Людмила Анатольевна*



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга у новорождённых в неонатальном периоде при интранатальной гипоксии плода является одной из важнейших проблем неонатологии и анестезиологии-реаниматологии новорождённых детей. Всемирная организация здравоохранения и Организация Объединённых Наций внесли интранатальную гипоксию в перечень патологий, наиболее сильно влияющих на младенческую смертность, наряду с такими патологиями, как недоношенность и внутриамниотические инфекции [De Menezes M. S., 2013; Wolberg A. S. et al., 2014; Yazidi G. A. et al., 2014; Tataranno M. L. et al., 2015].

Тяжёлая асфиксия при рождении (P21.0, P21.1 по МКБ-10) проявляется затруднением или полным отсутствием эффективного дыхания у новорождённого при наличии других признаков жизни при рождении. Наиболее серьёзным последствием перенесённой тяжёлой асфиксии при рождении является гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ). Асфиксию в родах предупреждают только физиологические роды в срок и elective кесарево сечение [Levene M. I., de Vries L. S., 2011; Martínez-Biarge M. et al., 2011; Jacobs S. E. et al., 2013]

Эпидемиологические исследования, проведённые в США и в большинстве развитых стран, показывают частоту ГИЭ у доношенных новорождённых от 2 до 9 случаев на 1000 новорождённых [Baburamani A. A. et al., 2012; Yazidi G. A. et al., 2014], из которых 10–15 % погибают в неонатальном периоде; в странах третьего мира частота ГИЭ достигает 30 случаев на 1000 новорождённых [Farag E., 2010; Thiam L. et al., 2017]. Большинство новорождённых, перенёсших тяжёлую асфиксию в родах, умирают в течение первой недели жизни в связи с реализацией синдрома полиорганной недостаточности. Часть новорождённых с тяжёлым неврологическим дефицитом погибают в младенчестве от аспирационной пневмонии или генерализованных инфекций [Nielsen N., 2008; Курзина Е. А. и др., 2010]. В структуре детской инвалидности нарушения психического и умственного характера составляют около 50 %, при этом у 70–80 % детей они обусловлены перинатальными факторами [Курзина Е. А. и др., 2010; De Menezes M. S., 2013; Levene M. I., de Vries L. S., 2011; Yazidi G. A. et al., 2014; Dixon B. J. et al., 2015].

Частота долгосрочных неврологических осложнений зависит от тяжести ГИЭ. 80 % детей с тяжёлой ГИЭ имеют серьёзные неврологические последствия, 10–20 % – неврологические дисфункции средней тяжести, и только единицы не имеют осложнений. 30–50 % детей со среднетяжёлой ГИЭ имеют тяжёлые неврологические дисфункции, у 10–20 % развиваются минимальные неврологические осложнения. Большинство детей с лёгкой ГИЭ полностью восстанавливаются [Azzopardi D. et al., 2008; Курзина Е. А. и др., 2010; Strohm V. et al., 2010; Zhou W. H. et al., 2010].

Отсутствие неврологических нарушений в периоде новорождённости не гарантирует отсутствия отдалённых неврологических расстройств. Повреждение белого вещества мозга является причиной сниженной способности к обучению и расстройств памяти у детей [Bargiotas P. et al., 2012]. Так, при обследовании детей, перенёсших ГИЭ средней тяжести, выявлено, что 15–20 % из них имели трудности в обучении [Uwechue N. M. et al., 2012].

Применение терапевтической гипотермии минимизирует риск летального исхода у новорождённого после перенесённой тяжёлой асфиксии. Данные трёх катамнестических исследований эффективности гипотермии как метода нейропротекции (TOBY, CoolCap и NICHD) подтвердили отсутствие нарушений здоровья у большинства детей в 18 месяцев жизни [Strohm V. et al., 2010; Guillet R. et al., 2012; Azzopardi D., TOBY study group, 2014].

До последнего времени чётко не определены критерии стратификации риска развития тяжёлой ГИЭ у новорождённых в зависимости от вида перенесённой гипоксии (острая или хроническая). В настоящее время основной задачей врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов является не только спасение жизни новорождённого, но и создание условий для полноценного роста и развития ребёнка.

**Цель исследования:** оценить эффективность и влияние аппаратной терапевтической гипотермии в комплексной терапии гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорождённых детей в зависимости от вида перенесённой гипоксии.

**Задачи исследования:**

1. Провести анализ заболеваний матери и осложнений беременности, предрасполагающих к развитию острой гипоксии у новорождённого в интранатальном периоде, и оценить состояние здоровья детей с реализацией гипоксически-ишемической энцефалопатии, получивших аппаратную терапевтическую гипотермию в раннем неонатальном периоде.

2. Выявить особенности нарушений в системе гемостаза у новорождённых детей в зависимости от характера острой гипоксии в интранатальном периоде на фоне проведения аппаратной терапевтической гипотермии.

3. Определить эффективность аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде, и у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода, в 18 месяцев.

4. Оценить состояние здоровья детей в раннем детском возрасте (18 месяцев), перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде, и у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода.

**Научная новизна исследования**

Впервые проведена оценка применения аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых с острой гипоксией в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода (ХВУГП). Доказана нейропротективная эффективность аппаратной терапевтической гипотермии как у новорождённых с острой гипоксией плода, так и у новорождённых с острой гипоксией плода на фоне ХВУГП.

При исследовании системы гемостаза выявлены особенности гемостатических нарушений у новорождённых с ГИЭ и у новорождённых с ГИЭ при проведении аппаратной терапевтической гипотермии. У новорождённых с ГИЭ выявлена гиперкоагуляция, а у новорождённых с ГИЭ при проведении аппаратной терапевтической гипотермии гипокоагуляция в плазменном и тромбоцитарном звеньях гемостаза с последующим восстановлением основных параметров гемостаза.

Подтверждены следующие факторы риска тяжёлого поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорождённых с ГИЭ: наличие повторных эпизодов судорог; сочетание с родовыми травмами (кефалогематомы, переломы ключиц или плечевой кости) и синдром аспирации мекония; выраженное угнетение основной активности и уплощение ЭЭГ-кривой в течение 1 недели и более; рН пуповинной крови менее 6,6, уровень лактата более 20 ммоль/л.

Определены допустимые колебания целевой температуры тела при проведении аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых в случае возникновения осложнений ГИЭ.

**Теоретическая и практическая значимость работы**

Сравнительный анализ детей с ГИЭ в зависимости от характера перенесённой гипоксии в интранатальном периоде подтвердил высокую эффективность и безопасность аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых. Использование аппаратной терапевтической гипотермии улучшает клинические исходы у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде, и у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода, в раннем неонатальном периоде и после него. Установлена связь между аппаратной терапевтической гипотермией с изменениями системы гемостаза в сторону гипокоагуляции. Аппаратная терапевтическая гипотермия позволяет повысить качество терапии ГИЭ, уменьшить длительность госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН).

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Применение аппаратной терапевтической гипотермии для лечения новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде, и у новорождённых, перенёсших

острую гипоксию в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода, улучшает клинический исход в неонатальном периоде за счёт быстрой стабилизации кислотно-щелочного состояния, уменьшения зависимости от искусственной вентиляции лёгких, кардиотонической поддержки и уменьшения длительности госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых.

2. На фоне аппаратной терапевтической гипотермии у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией отмечается нарастание гипокоагуляции в плазменном и тромбоцитарном гемостазе к 3-м суткам жизни с последующей стабилизацией основных параметров гемостаза после согревания к 6-м суткам жизни.

3. Аппаратная терапевтическая гипотермия обладает значимым нейропротективным эффектом и снижает частоту тяжёлых поражений центральной нервной системы в виде детского церебрального паралича, гидроцефалии и перивентрикулярной лейкомаляции у детей в возрасте 18 месяцев в группе с острой гипоксией в интранатальном периоде ( $OR = 0,061 (0,014-0,267)$ ) и в группе с острой гипоксией в интранатальном периоде на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода ( $OR = 0,099 (0,024-0,412)$ ). Установлено, что более тяжёлые поражения центральной нервной системы выявлены в группе детей, рождённых в асфиксии на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода.

### **Степень достоверности результатов**

Проведено достаточное число клинических наблюдений (118 пациентов при анализе по протоколу исследования). Использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения являются свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Достоверность результатов обусловлена соблюдением требований надлежащей клинической практики и оптимальным дизайном исследования. Научные положения и выводы обоснованы достаточным объёмом исследований, выполненных с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов.

### **Апробация материалов диссертации**

Основные положения диссертации доложены на заседаниях Проблемной комиссии и Учёного совета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основные материалы диссертации представлены на: Всероссийской конференции с международным участием «Краевая педиатрическая конференция» (Красноярск, 2014); 82-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвящённой 95-летию ИГМУ и 170-летию со дня рождения И. И. Мечникова «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2015); II научно-практической конференции «Байкальские семинары в перинатологии» (Иркутск, 2015); XII Всероссийском байкальском конгрессе с международным участием «Актуальные проблемы анестезиологии-реаниматологии» (Иркутск, 2015); II Евро-Азиатском неонатальном форуме (Екатеринбург, 2015); Научно-учебной конференции для врачей, аспирантов, ординаторов и студентов по специальности «Педиатрия» и «Неонатология» «Перинатальные поражения нервной системы» (Иркутск, 2017); Научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Иркутск, 2019).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр» и ОГАУЗ «Ангарский перинатальный центр» и в учебную деятельность ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи.

### **Личное участие автора**

Автору принадлежит ведущая роль в проведении анализа и обобщении полученных результатов. Исследователем проведены самостоятельная работа с источниками отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, обобщение данных, оформление их в виде обзора литературы; освоение методик и участие в выполнении лабораторных анализов в соответствии с дизайном исследований; формирование базы данных, статистическая обработка полученного материала; написание и публикация статей, участие в научно-практических конференциях. Кроме того, исследователем лично осуществлялся контроль над соблюдением дизайна исследования, лечением пациентов, а также постоянный контакт с неврологами, педиатрами и врачами узких специальностей.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Диссертация содержит 19 таблиц и 8 рисунков. Список литературы включает 262 источников, в том числе 58 отечественных и 204 иностранных авторов.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 9 научных работ, из которых 6 работ – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание учёной степени кандидата наук, в том числе 4 статьи – в журналах, включённых в базу данных Scopus, 1 статья – в журнале, включённом в базу данных Web of Science.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оценка состояния пациентов проводилась с использованием медицинской документации новорождённых и их матерей ОГАУЗ ИГПЦ. Исследование акушерско-биологического анамнеза включало в себя изучение социально-биологического и акушерско-гинекологического анамнезов. Оценка тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии определяли по шкале тяжести ГИЭ (по Н. В. Sarnat и М. S. Sarnat). Клинический исход у пациентов в возрасте 1 месяца жизни оценивали по аналогово-балльной шкале М. В. Шумилина (2014): 1 – норма (физиологический мышечный тонус; живые симметричные глубокие рефлексы, рефлексы новорождённых); 2 – лёгкие нарушения (изменение мышечного тонуса; все рефлексы в норме); 3 – умеренные нарушения (изменение мышечного тонуса и рефлексов); 4 – тяжёлые нарушения (изменение мышечного тонуса и рефлексов; формирование спастического тетрапареза; выраженный синдром угнетения центральной нервной системы); 5 – вегетативное состояние, отсутствие самостоятельного дыхания; 6 – смерть до возраста 1 месяца.

В 18 месяцев жизни проводилась комплексная оценка состояния здоровья детей по шести основным критериям, определяющим здоровье. Изучали особенности онтогенеза, определяемые по данным генеалогического, биологического и социального анамнезов; уровень физического развития и степень его гармоничности. Оценивали основные антропометрические показатели. При оценке нервно-психического развития использовали шкалы развития младенца Bayley-III (Bayley Scales of Infant Development), которые признаны «золотым стандартом» для оценки развития ребёнка. Кроме того, оценивали уровень резистентности организма, уровень функционального состояния организма, изучали наличие или отсутствие хронических заболеваний. Состояние сред глаза и глазное дно оценивались окулистом у всех новорождённых из исследованных групп методом непрямой бинокулярной офтальмоскопии.

*Электроэнцефалография* выполнялась на электроэнцефалографическом анализаторе «Энцефалан 131-03» с использованием 19 монополярных отведений по международной схеме, с последующей расшифровкой в программе «Медиком МГД», версия 3.2.4 *Суточное*

мониторирование жизненно важных функций оценивали при помощи аппарата intellVue MP20 (Philips, Нидерланды).

*Нейросонография* была выполнена на аппарате Mindray 7 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Китай). Использовали комбинированную методику – транскраниально-чрезродничковую. С использованием микроконвексного и линейного датчиков с частотой от 4 до 8 МГц проведено доплеровское исследование в цветовом и энергетическом режимах.

*Лабораторные методы исследования.* Все лабораторные исследования выполняли на базе лаборатории ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр». Общий анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе Mythic 22 (Orphée, Швейцария). Измерение гемостаза проводили на тромбоэластографе TEG-5000 (Haemonetics Corporation, США). Для интерпретации графической информации измеряли основные параметры образования сгустка и его лизиса: R, K, MA, LY30, CI. Исследование коагуляционного гемостаза проводили на автоматическом коагулометре CS-2000i (Sysmex, Япония). Исследовали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время по Квику (ПВ) с определением международного нормализованного отношения (МНО), тромбиновое время (ТВ), фибриноген, Д-димер. Биохимические показатели крови. На анализаторе Architect Plus c4000 (Abbot, США) исследовали глюкозу, общий белок, АЛТ, АСТ, мочевины, ионы калия, натрия, кальция, магния. Кислотно-щелочное состояние крови (КЩС) оценивалось на анализаторе Radiometer (Дания), измеряли рН крови, парциальное давление углекислого газа (pCO<sub>2</sub>) и кислорода (pO<sub>2</sub>), дефицит буферных оснований (BE), ионизированный кальций (Ca<sup>2+</sup>).

*Математическая обработка и анализ результатов.* Статистическая обработка результатов проводилась с помощью персонального компьютера в пакете прикладных программ MS Excel 2013, MS Access 2013 (Microsoft Corporation, США), Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), program-R. Различия между группами признавались статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу  $p < 0,05$ .

## **Материалы исследования**

Диссертационное исследование выполнено на кафедре педиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Набор клинического материала осуществлялся в период на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых ОГАУЗ «Иркутский городской перинатальный центр».

Дизайн: нерандомизированное, проспективное, продольное, одноцентровое исследование, проведённое у новорождённых, родившихся в тяжёлой асфиксии, с проявлениями ГИЭ II и III степени по шкале Sarnat. Всего обследовано 118 новорождённых детей с первых часов жизни до 18 месяцев жизни. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., с поправками от 2011 г.) и «Правилами клинической практики Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Во всех случаях от родителей получено письменное информационное согласие на участие в проводимом исследовании. Были сформированы три группы. Группу I составили 59 новорождённых, доставленных в ОРИТН в тяжёлом состоянии, обусловленном тяжёлой асфиксией в родах, и получавших аппаратную терапевтическую гипотермию. В этой группе было выделено две подгруппы: подгруппа I-A – новорождённые с острой гипоксией плода (ОГП); подгруппа I-B – новорождённые с ОГП на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода. В группу II вошли 39 новорождённых, доставленных в ОРИТН в тяжёлом состоянии, обусловленном тяжёлой асфиксией в родах, и не получавших аппаратную терапевтическую гипотермию. В этой группе было выделено две подгруппы: подгруппа II-A – новорождённые с ОГП; подгруппа II-B – новорождённые с ОГП на фоне ХВУГП.

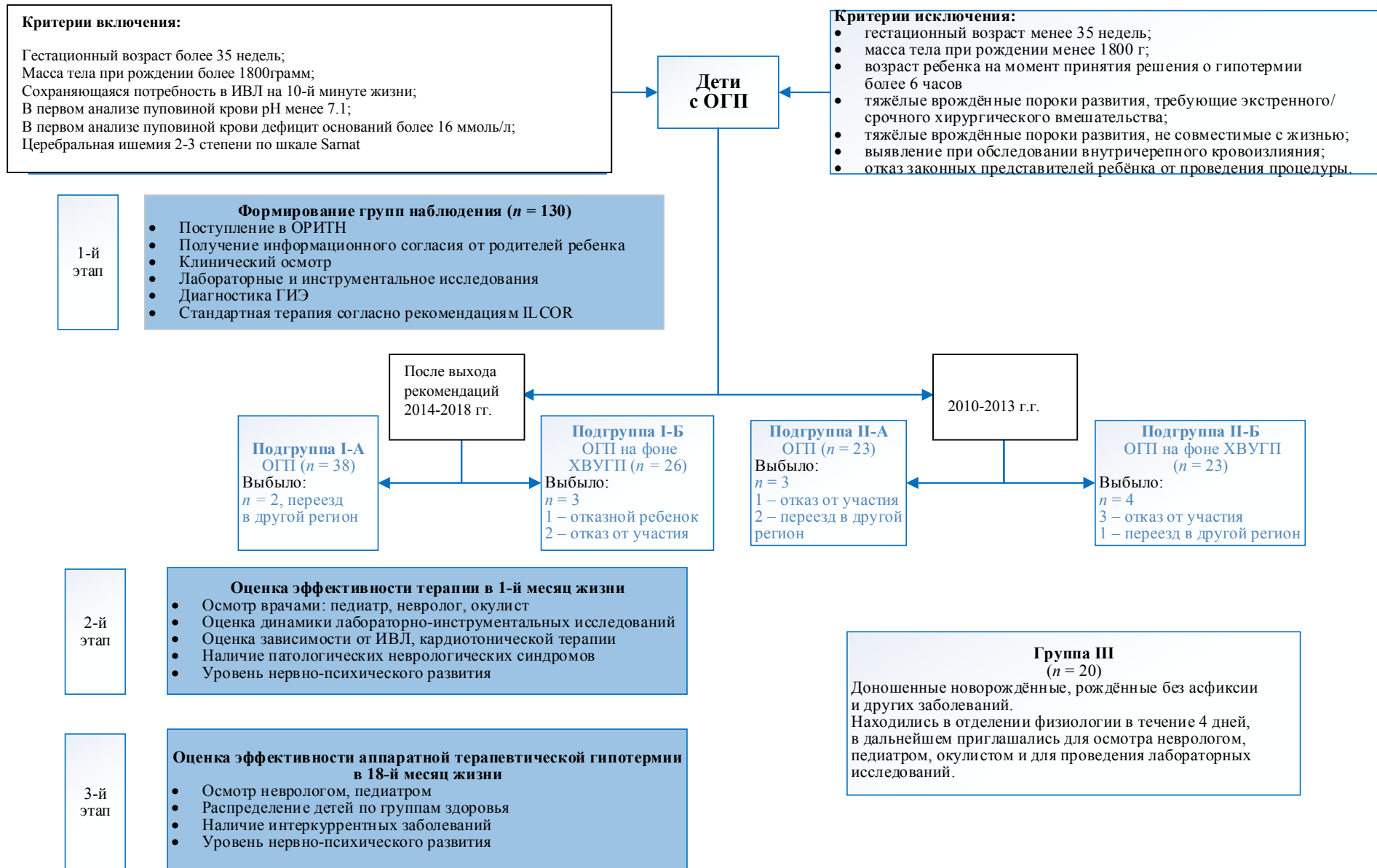


Рисунок 1 – Дизайн исследования



Для решения задачи по выявлению особенностей системы гемостаза и количества тромбоцитов на фоне проведения аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых с ГИЭ в зависимости от характера перенесённой гипоксии в интранатальном периоде была сформирована группа контроля (группа III), куда вошли 20 здоровых доношенных новорождённых, рождённых без асфиксии и не имеющих какой-либо патологии. Проведён сравнительный анализ интегральных показателей метода тромбоэластографии (ТЭГ) у детей с ГИЭ и без таковой.

Исследуемые группы не имели статистически значимых различий по гестационному возрасту и полу при рождении. Диагноз у всех доношенных новорождённых из групп исследований был подтверждён акушерским анамнезом, клинически и лабораторно

Интенсивная терапия в группах I и II основывалась на общепринятых методиках лечения новорождённых ILCOR и EAA: искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ); терапия нарушений кровообращения (протокол «Диагностика и лечение шока у новорождённых»); парентеральное и энтеральное питание (протоколы «Энтеральное вскармливание новорождённых детей» и «Парентеральное питание новорождённых»); антибактериальная терапия; противосудорожная терапия под контролем ЭЭГ (протокол «АИЭЭГ в оценке функционального состояния ЦНС новорождённых»); церебропротекторная терапия – терапевтическая гипотермия (протокол «Терапевтическая гипотермия у новорождённых детей»).

В связи с наличием показаний у всех детей подгрупп I-A и I-B была выполнена процедура аппаратной терапевтической гипотермии, начатая в течение первого часа жизни, согласно протоколу «Терапевтическая гипотермия у новорождённых детей». Гипотермия проводилась в течение 72 ч с поддержанием ректальной температуры  $33,5 \pm 0,5$  °С. Для обеспечения температурного режима во время проведения гипотермии использовали систему «Allon 2001», затем использовалась открытая реанимационная система Cosy Cot.

Акушерско-гинекологические осложнения беременности в виде угроз прерывания беременности, гестозов, недостаточности маточно-плацентарного кровообращения (НМПК), анемии и эндокринопатии встречались статистически значимо чаще в подгруппах I-B и II-B до и во время беременности. Таким образом, данные патологии увеличивали риск ХВУГП и задержки развития плода по гипотрофическому типу, что соответствует литературным данным. На рисунке 2 представлены основные причины хронической внутриутробной гипоксии плода у новорождённых подгрупп I-B и II-B.

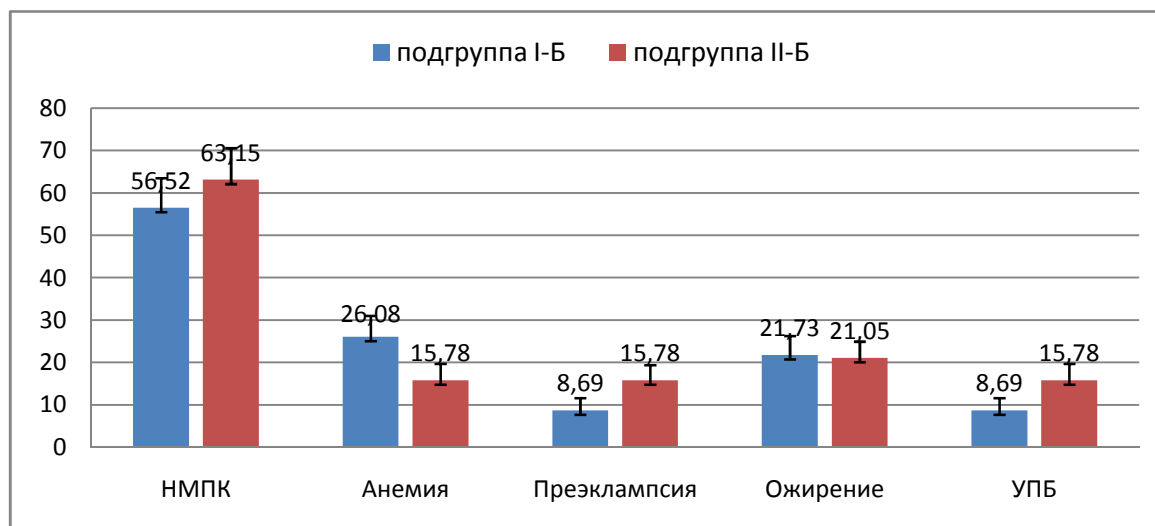


Рисунок 2 – Структура причин хронической внутриутробной гипоксии плода у новорождённых подгрупп I-B и II-B

В развитых странах одними из главных факторов риска ОГП в интранатальном периоде являются отслойка плаценты и тяжёлая преэклампсия. В нашем исследовании основными причинами ОГП в интранатальном периоде явились аномалии родовой деятельности (АРД), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и обвитие пуповиной. 3 случая ПОНРП сформировали ретроплацентарную гематому. На рисунке 3 представлены основные причины острой гипоксии плода у новорождённых в обследованных группах.

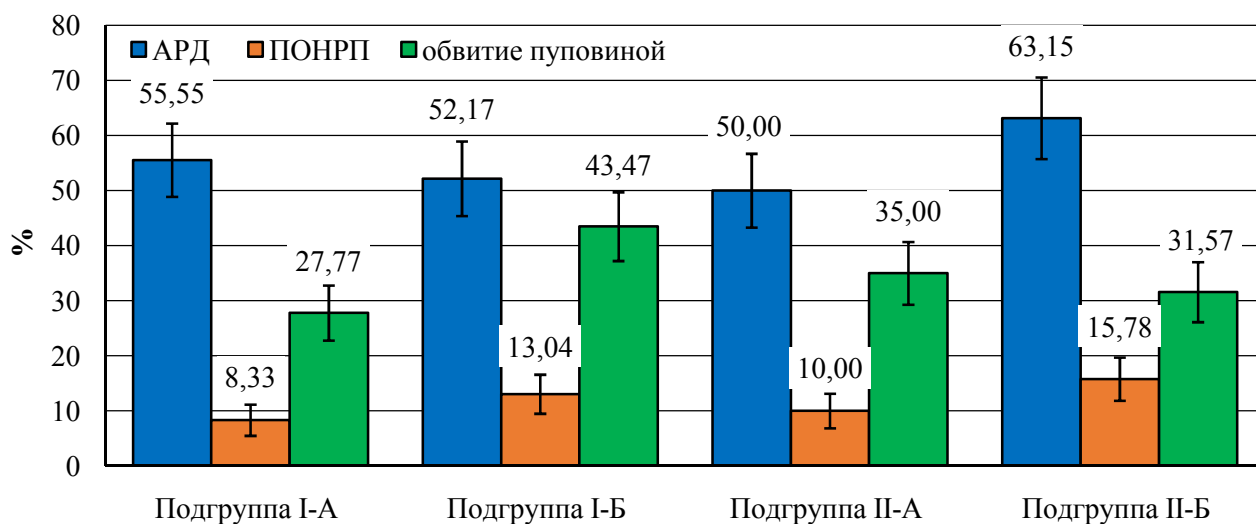


Рисунок 3 – Основные причины острой гипоксии плода у новорождённых

При анализе *социально-биологического анамнеза* обращает на себя внимание высокий уровень социального благополучия в исследуемых группах и то, что большинство детей являются желанными. Средний возраст матерей статистически значимо не отличался ни в одной группе и составил в подгруппе I-A 23,16 [20,62–25,45] года, в подгруппе I-B – 23,48 [20,06–26,3] года, в подгруппе II-A – 22,95 [20,51–25,39] года, в подгруппе II-B – 24,69 [21,51–27,02] года, в группе III – 26,52 [22,5–28,1] года.

При анализе вредных привычек у матерей выявлено, что никотиновая зависимость статистически значимо чаще наблюдалась в подгруппах I-B и II-B в сравнении с подгруппами I-A и II-A. Это доказывает, что курение оказывает неблагоприятное влияние на развитие плода, провоцирует развитие хронической внутриутробной гипоксии плода и задержку развития плода, что согласуется с литературными данными.

У новорождённых подгрупп I-A, I-B, II-A и II-B на фоне низкой оценки по шкале Апгар отмечается декомпенсированный метаболический ацидоз, что доказывает факт перенесённой асфиксии. Уровень рН пуповинной крови в подгруппе I-A составил 6,856 [6,702–7,083], в подгруппе I-B – 6,915 [6,760–7,093], в подгруппе II-A – 7,010 [6,754–7,163], в подгруппе II-B – 6,855 [6,732–6,986] и не имел статистически значимых различий. У новорождённых подгрупп I-A, I-B, II-A и II-B диагностирован гиперлактатацидоз: уровень лактата составил, соответственно, 16,7 [14,2–18,3], 19,3 [16,8–20,4], 14,3 [12,9–16,8] и 18 [16,6–19,5] ммоль/л; статистически значимых различий не выявлено. По данным разных авторов, нормальное значение лактата у новорождённых в течение первого часа жизни колеблется от 4 до 8 ммоль/л. Таким образом, учитывая низкую оценку по шкале Апгар и декомпенсированный лактатацидоз, доказан факт перенесённой острой гипоксии в интранатальном периоде.

Анализ неврологического статуса при рождении у новорождённых подгрупп I-B и II-B показал, что статистически значимо чаще выявлялась III степень тяжести ГИЭ по шкале Samat. Судорожный синдром в 1-е сутки жизни как маркер тяжести поражения ЦНС реализовался

у большинства новорождённых: По данным аналогичных исследований, при тяжёлой асфиксии новорождённых отмечается судорожный синдром от 50 % до 97 % случаев.

Повторные эпизоды судорог наблюдались статистически значимо чаще у новорождённых из подгрупп II-A и II-B по сравнению с новорождёнными из подгрупп I-A ( $p = 0,04972$ ) и I-B ( $p = 0,05$ ). В подгруппе I-A зарегистрирован 1 ( $2,77 \pm 1,65$ ) повторный эпизод судорог, в подгруппе I-B – 3 ( $13,04 \pm 3,55$ ), в подгруппе II-A – 4 ( $20 \pm 6,26$ ), в подгруппе II-B – 8 ( $43,11 \pm 6,22$ ) случаев; различия статистически значимы между подгруппами I-A и I-B ( $p = 0,02913$ ) и II-A и II-B ( $p = 0,04074$ ), что доказывает негативное влияние ХВУГП на течение ГИЭ. Противосудорожное влияние аппаратной терапевтической гипотермии доказывается статистически значимым уменьшением числа повторных эпизодов судорог у новорождённых в подгруппах I-A и I-B. Повторные эпизоды судорог оказывают негативное влияние за счёт увеличения метаболических потребностей ЦНС, что приводит к высвобождению глутамата, поэтому повторные и продолжительные судороги связаны с неблагоприятным неврологическим исходом.

Аппаратная терапевтическая гипотермия улучшает клинический исход в конце неонатального периода за счёт уменьшения риска развития патологических неврологических синдромов: судорожного синдрома – с 20 % до 2,77 % (OR = 0,029 (0,011–0,948)) у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде и с 43,11 % до 21,74 % (OR = 0,382 (0,099–1,467)) у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП; бульбарного и псевдобульбарного расстройства – с 20 % до 2,77 % (OR = 0,029 (0,011–0,948)) у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде и с 43,11 % до 17,39 % (OR = 0,344 (0,083–1,429)) у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП; вегетовисцеральной дисфункции – с 10 % до 5,55 % (OR = 0,529 (0,069–4,078)) у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде и с 31,57 % до 10 % (OR = 0,602 (0,151–2,404)) у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП.

Динамика температуры тела новорождённых исследуемых групп представлена на рисунке 4.

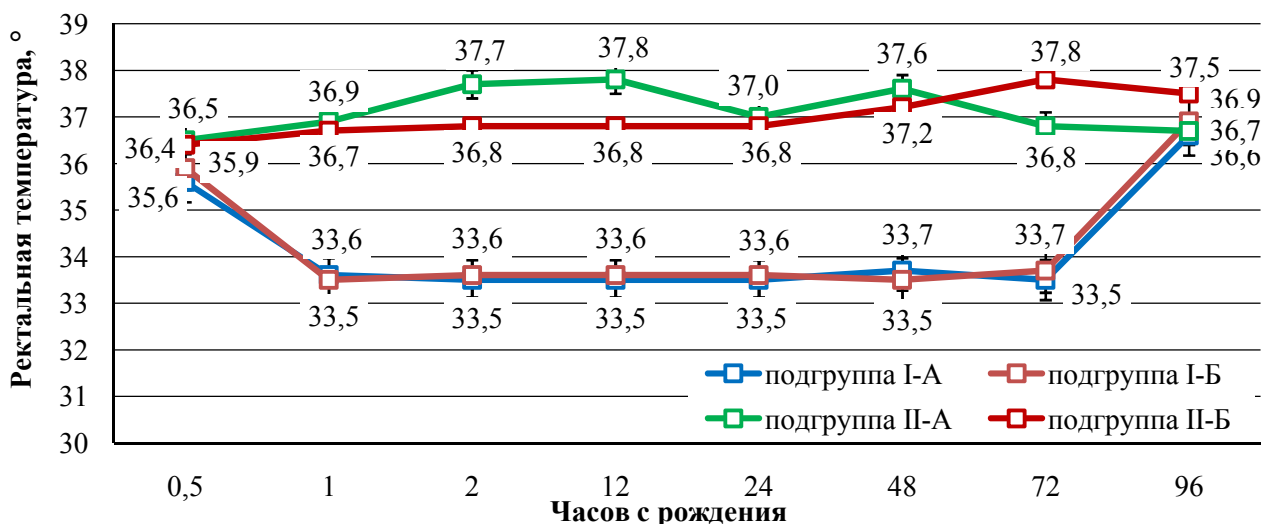


Рисунок 4 – Динамика температуры тела у новорождённых исследуемых групп

Анализируя рисунок 4, можно отметить, что аппаратная терапевтическая гипотермия была начата у всех детей подгрупп I-A и I-B в течение первого часа жизни, и у них удалось добиться контролируемой гипотермии в диапазоне от 33,2 до 33,8 С за первый час жизни ( $p_w < 0,001$ ). При помощи аппаратной терапевтической гипотермии возможно поддерживать температуру на стабильном уровне без значимых колебаний. У новорождённых подгрупп II-A и II-B отмечается статистически значимо более высокая температура тела ( $p < 0,001$ ).

Все новорождённые при рождении имели неэффективное дыхание, что являлось показанием для перевода на ИВЛ. У новорождённых с ГИЭ, которым проводилась аппаратная терапевтическая гипотермия, отмечаются более быстрое снижение параметров ИВЛ и более быстрый перевод на самостоятельное дыхание; аналогичные данные приводят и другие исследователи. Все дети, рождённые в тяжёлой асфиксии, требуют кардиотонической терапии в результате развития шока. У новорождённых подгрупп I-A и I-B отмечено более быстрое уменьшение зависимости от кардиотонической терапии ( $p < 0,05$ ) по сравнению с новорождёнными подгрупп II-A и II-B.

По данным ЭКГ синусовая брадикардия с ЧСС  $< 70$  уд./мин диагностировалась у 20 ( $55,55 \pm 6,66$ ) новорождённых из подгруппы I-A и у 15 ( $65,21 \pm 7,44$ ) – из подгруппы I-B. При возникновении критической брадикардии с ЧСС  $< 70$  уд./мин проводилось согревание пациентов на  $0,5$  °С. В дальнейшем данные дети не имели значимых неврологических расстройств.

У 2 ( $5,55 \pm 2,33$ ) новорождённых в подгруппе I-A и у 3 ( $13,04 \pm 3,55$ ) в подгруппе I-B отмечалось снижение темпа диуреза менее  $1$  мл/кг/ч, что свидетельствовало о развитии олигоурии. Эффект от стандартной терапии почечной недостаточности и восстановление темпа диуреза у данных пациентов были достигнуты при изменении целевых показателей ректальной температуры при проведении аппаратной гипотермии на  $0,5$  °С. В дальнейшем данные дети не имели значимых неврологических расстройств.

У всех новорождённых в первые сутки жизни по данным нейросонографии выявлены признаки гипоксически-ишемических изменений (ГИИ) в виде повышения эхогенности перивентрикулярных областей. На 14-е сутки жизни у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне аппаратной терапевтической гипотермии отмечалось статистически значимое снижение числа ГИИ в головном мозге по сравнению с новорождёнными, у которых данный метод церебропротекции не применялся. В подгруппах II-A и II-B чаще выявлялся отёк головного мозга в виде сужения просвета боковых желудочков, что доказывает нейропротективное влияние аппаратной терапевтической гипотермии.

У всех детей при рождении отмечалось нарушение перфузии паренхимы головного мозга в виде повышения индекса резистентности (RI) в передней мозговой артерии (ПМА) более  $0,8$ ; статистически значимых различий не выявлено. На фоне высокорезистентного кровотока отмечается ретроградный кровоток в ПМА у 27 ( $75 \pm 7,18$ ) новорождённых в подгруппе I-A, у 20 ( $86,95 \pm 7$ ) – в подгруппе I-B, у 18 ( $90 \pm 6,7$ ) – в подгруппе II-A, у 17 ( $89,47 \pm 7,0$ ) – в подгруппе II-B; статистически значимых различий не выявлено.

На 3-и и 6-е сутки жизни сохранялись ГИИ головного мозга в виде повышения эхогенности перивентрикулярных областей у всех новорождённых, но RI в ПМА нормализовался статистически значимо больше у новорождённых из подгрупп I-A и I-B по сравнению с новорождёнными, у которых терапия гипотермией не проводилась. На 14-е сутки жизни RI в ПМА нормализовался у всех новорождённых. Также статистически значимо снизилось количество новорождённых с ретроградным кровотоком в ПМА.

Размеры внутренних ликворных пространств не отклонялись от средних возрастных показателей при рождении, но к 6-м суткам жизни отмечалась постгипоксическая умеренная вентрикулодилатация у 1 новорождённого из подгруппы II-B и перивентрикулярная лейкомаляция – у 1 новорождённого из подгруппы II-A. К 14-м суткам постгипоксическая вентрикулодилатация отмечалась у 1 ( $2,77 \pm 1,65$ ) новорождённого из подгруппы I-B, у 1 ( $5 \pm 1,94$ ) – из подгруппы II-A и у 1 ( $4,34 \pm 2,07$ ) из подгруппы II-B; статистически значимых различий не выявлено. Перивентрикулярная лейкомаляция отмечалась у 1 ( $4,34 \pm 1,6$ ) новорождённого из подгруппы I-B, у 3 ( $15 \pm 2,7$ ) – из подгруппы II-A и у 4 ( $21,05 \pm 3,4$ ) – из подгруппы II-B; статистически значимых различий не выявлено.

Эхоструктурная патология при нейросонографическом исследовании на 14-е сутки жизни не регистрировалась только у 5 новорождённых из подгруппы I-A и у 3 – из подгруппы I-B.

Со стороны внутренних органов обнаружены изменения печени в виде диффузного повышения эхогенности паренхимы: у 7 (19,44 %) новорождённых в подгруппе I-A, у 4 (17,39 %) – в подгруппе I-B, у 4 (20 %) – в подгруппе II-A и у 7 (36,84 %) – в подгруппе II-B; статистически значимых различий не выявлено. К 14-м суткам жизни со стороны печени патологии не обнаружено ни у одного ребёнка. Со стороны почек отмечено двухстороннее повышение RI в почечной артерии у 8 (22,22 %) новорождённых в подгруппе I-A, у 6 (26,08 %) – в подгруппе I-B, у 10 (50 %) – в подгруппе II-A и у 9 (47,36 %) – в подгруппе II-B; ретроградный кровоток в почечной артерии выявлен, соответственно, у 6 (16,66 %), 5 (21,73 %), 7 (35 %) и 7 (36,84 %) новорождённых; статистически значимых различий не выявлено.

У 1 (2,77 %) новорождённого из подгруппы I-A и у 2 (10,52 %) из подгруппы II-B в области надпочечников имелись солидные гетерогенные образования средней эхогенности, расцененные как кровоизлияния.

Можно отметить, что у новорождённых на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии отмечается статистически значимое снижение длительности госпитализации в ОРИТН по сравнению с новорождёнными, у которых аппаратная терапевтическая гипотермия не проводилась ( $p_1 = 0,036$ ;  $p_2 = 0,025$ ).

Также отмечено статистически значимо более длительное пребывание в ОРИТН новорождённых из подгрупп I-B и II-B по сравнению с новорождёнными из подгрупп I-A и II-A ( $p_3 = 0,05$ ;  $p_4 = 0,041$ ), что связано с более тяжёлым состоянием новорождённых после перенесённой ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП.

У новорождённых подгрупп I-A, I-B, II-A и II-B выявлены гиперлактатацидоз и гиперкапния (статистически значимых различий между группами не выявлено). Гиперкапния у новорождённых обусловлена неадекватным выведением  $\text{CO}_2$  во время реанимационных мероприятий и увеличенным образованием  $\text{CO}_2$ . Дыхательный ацидоз также удалось быстрее купировать у новорождённых подгрупп I-A и I-B на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии. Это доказывается снижением уровня  $\text{pCO}_2$  через час жизни: различия статистически значимы между подгруппами I-A и II-A ( $p = 0,041$ ) и между подгруппами I-B и II-B ( $p = 0,001$ ).

Метаболический ацидоз удалось быстрее купировать у новорождённых подгрупп I-A и I-B на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии. Это доказывается снижением уровня BE (различия статистически значимы между подгруппами I-A и II-A ( $p = 0,05$ ) и между I-B и II-B ( $p = 0,01$ )) и лактата (различия статистически значимы между подгруппами I-A и II-A ( $p = 0,01$ ) и между I-B и II-B ( $p = 0,05$ )) через час жизни. В дальнейшем у новорождённых не было выявлено статистически значимых нарушений кислотно-щелочного равновесия.

Полученные результаты позволяют предположить, что аппаратная терапевтическая гипотермия уменьшает образование  $\text{pCO}_2$  и лактатацидоз, что связано со снижением обмена веществ. Таким образом, у новорождённых на фоне аппаратной терапевтической гипотермии отмечается более быстрая компенсация как дыхательного, так и метаболического ацидоза в течение первого часа жизни. Стабильные уровни  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$  и  $\text{pO}_2$  в динамике у всех групп новорождённых указывают на стабилизацию детей и адекватно подобранные параметры ИВЛ и кардиотонической поддержки.

### **Особенности гемостаза у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией**

У новорождённых из подгрупп I-A, I-B, II-A и II-B, рождённых с ОГП в интранатальном периоде по сравнению с новорождёнными из группы III сразу же после рождения отмечается сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции по показателям АЧТВ, МНО и ТВ. Также в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B отмечается статистически значимо больший уровень Д-димера ( $p < 0,001$ ). Количество тромбоцитов во всех исследуемых группах было в пределах нормы.

При исследовании системы гемостаза в динамике у новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии, в первые сутки отмечается статистически значимое нарастание

гипокоагуляции по сравнению со здоровыми детьми. Так, имеется статистически значимый сдвиг в сторону гипокоагуляции по сравнению с группой III по показателям АЧТВ, МНО, ПВ и ТВ. Анализируя дальнейшую динамику показателей гемостаза, можно отметить, что в подгруппах II-A и II-B к 3-м суткам отмечается стабилизация основных показателей гемостаза (АЧТВ, ПВ, МНО и фибриноген), количество тромбоцитов статистически значимо не изменилось. К 6-м суткам ни один из показателей коагулограммы не имел статистически значимых различий при сравнении с аналогичными показателями в группе III.

В подгруппах I-A и I-B на фоне аппаратной терапевтической гипотермии к 3-м суткам жизни отмечается статистически значимое нарастание гипокоагуляции ( $p_w < 0,01$ ) по показателям АЧТВ (98,1 [93,2–103,1] и 103,8 [96,4–109,2] соответственно), ПВ по Квику (53,5 [41,3–65,6] и 49,6 [43,4–58,5] соответственно), МНО (2,0 [1,7–2,1] и 2,3 [1,9–2,6] соответственно), фибриноген (1,2 [0,7–1,7] и 0,8 [0,5–1,2] г/л соответственно); В подгруппах I-A и I-B выявлено статистически значимое снижение числа тромбоцитов к 3-м суткам жизни и нарастание количества тромбоцитов после согревания. Критическая тромбоцитопения (менее  $50,0 \times 10^9$ ) была выявлена у 1 новорождённого подгруппы I-B к 3-м суткам жизни.

К 6-м суткам ни один из показателей коагулограммы не имел статистически значимых различий при сравнении с аналогичными показателями у здоровых детей.

Кровотечения в 1-е сутки зарегистрированы у 3 ( $8,33 \pm 2,84$ ) новорождённых в подгруппе I-A, у 3 ( $13,04 \pm 3,55$ ) – в подгруппе I-B, у 2 ( $10 \pm 3,13$ ) – в подгруппе II-A, у 3 ( $15,79 \pm 3,91$ ) – в подгруппе II-B и у 0 ( $0 \pm 0$ ) – в группе III. В структуре кровотечений выделяли: лёгочное кровотечение – 36,36 % (4 случая), кефалогематомы – 54,54 % (6 случаев), кровотечения в мягкие ткани – 36,36 % (4 случая).

Статистически значимо чаще наблюдались кровотечения у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП. Таким образом, можно предположить, что ХВУГП на фоне перенесённой тяжёлой асфиксии в родах провоцирует более сильный сдвиг в системе гемостаза у новорождённых с ГИЭ в сторону гипокоагуляции.

При анализе данных тромбоэластографии в подгруппах I-A и I-B при поступлении выявлена статистически значимая тенденция к гиперкоагуляции в сравнении со здоровыми новорождёнными по основным параметрам тромбоэластографического исследования: уменьшение R, K и увеличение MA, – что доказывает наличие гиперкоагуляционного синдрома.

В динамике при исследовании тромбоэластограмм в подгруппах I-A и I-B в 1-е и 3-и сутки жизни выявлено, что большинство параметров гемостаза статистически значимо отличались от аналогичных параметров у новорождённых из группы сравнения. Увеличение R, K и уменьшение угла  $\alpha$  и MA доказывают наличие тенденции к гипокоагуляции у новорождённых, перенёвших тяжёлую асфиксию и получавших в дальнейшем аппаратную терапевтическую гипотермию, при относительно удовлетворительных параметрах CI и LY30. LY30 не менялся в зависимости от температуры, поскольку эта переменная отражает процесс, который в меньшей степени зависит от начальной ферментативной активности.

MA в подгруппах I-A и I-B статистически значимо ниже, чем в группе III, что может свидетельствовать о снижении количества тромбоцитов, а также о снижении фибриногена после перенесённой асфиксии и на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии. Количество тромбоцитов восстановилось после согревания ребёнка к 6-м суткам жизни.

Другим преимуществом ТЭГ является то, что она обеспечивает глобальный анализ системы гемостаза в одном тесте с использованием небольшого объёма крови (0,36 мл). Это очень важно для критически больных новорождённых, учитывая, что частота взятия крови может привести к ятрогенной анемии.

В нашем исследовании у новорождённых, у которых возникали кровотечения на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии, для выявления влияния терапевтической гипотермии на систему гемостаза брали две параллельных пробы ТЭГ нативной крови с разными установками температуры. В одной пробе температура соответствовала температуре новорождённых ( $33,5^\circ\text{C}$ ), во второй пробе – поднималась

до 36,6 °С. У двух новорождённых подгруппы I-Б кровотечение (лёгочное) было связано с терапевтической гипотермией, в связи с чем температура тела у детей была поднята до 34 °С, и на этом фоне кровотечение купировалась. Дальнейшая неврологическая оценка выявила, что данные дети не имели неврологического дефицита.

### **Катамнез новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией**

Анализируя исходы в возрасте 1 месяца, можно сделать вывод о том, что аппаратная терапевтическая гипотермия обладает выраженным нейропротективным эффектом. По литературным данным, тяжёлое поражение ЦНС диагностируется у 45–50 % новорождённых, перенёвших ОГП в интранатальном периоде. В нашем исследовании ни один из новорождённых не умер. Тяжёлое поражение ЦНС диагностировано у новорождённых из подгрупп I-А и I-Б в 3 ( $8,33 \pm 2,84$ ) и 4 ( $17,38 \pm 3,55$ ) случаях соответственно, что статистически значимо меньше по сравнению с данными подгрупп II-А и II-Б (без терапевтической гипотермии) – 7 ( $35 \pm 4,87$ ; OR = 0,169 [0,038–0,754]  $p=0,02509$ ) и 9 ( $47,36 \pm 5,85$ ; OR = 0,234 [0,057–0,953]  $p=0,04937$ ) случаев соответственно.

Вегетативное состояние ставилось на основании отсутствия сознания, осознанных целенаправленных ответов на слуховые, зрительные, тактильные или болевые стимулы, а активность ствола головного мозга была достаточна для поддержания спонтанного дыхания и адекватной гемодинамики. Статистически значимых отличий между группами не обнаружено.

Легкие нарушения ЦНС диагностированы у новорождённых из подгрупп I-А и I-Б в 20 ( $55,58 \pm 6,66$ ) и 10 ( $43,48 \pm 6,25$ ) случаях соответственно, что статистически значимо больше по сравнению с новорождёнными из подгрупп II-А и II-Б – 6 ( $30 \pm 5,31$ ; OR = 2,917 [0,914–9,309]) и 4 ( $21,05 \pm 4,49$ ; OR = 2,917 [0,914–9,309]) случая соответственно.

Таким образом, учитывая, что новорождённые, у которых применялась аппаратная терапевтическая гипотермия, имели лучший неврологический исход, можно говорить о высоком нейропротективном эффекте аппаратной терапевтической гипотермии. Также обращает на себя внимание, что тяжёлые поражения ЦНС статистически значимо чаще наблюдаются в группах детей с ХВУГП, что доказывает негативное влияние данного вида гипоксии.

В нашем исследовании были выявлены факторы тяжёлого поражения ЦНС. Тяжёлая ГИЭ новорождённых развивается статистически значимо чаще ( $p=0,04$ ) у первородящих. Реализация судорожного синдрома в течение первого часа жизни ( $p=0,03$ ), длительное пролонгирование судорог и повторные эпизоды коррелируют с высоким риском тяжёлых неврологических нарушений к концу первого месяца жизни.

Наличие интеркурентных заболеваний, таких как кефалогематомы, переломы ключиц или плечевой кости и синдром аспирации мекония, усугубляют течение ГИЭ у новорождённых, перенёвших острую гипоксию в интранатальном периоде. Было выявлено, что новорождённые, имеющие оценку по шкале Апгар на 1-й минуте < 3 баллов и на 5-й минуте < 4 баллов, имели выраженное угнетение основной активности и уплощение ЭЭГ-кривой в течение 1 недели и более ( $p < 0,05$ ).

Состояние сред глаза и глазное дно осматривались окулистом с использованием метода непрямой бинокулярной офтальмоскопии у всех новорождённых из исследованных групп. На этапе ОРПН выявлены ГИИ у 8 ( $22,23 \pm 4,52$ ) новорождённых в подгруппе I-А, у 9 ( $39,13 \pm 5,96$ ) – в подгруппе I-Б, у 5 ( $25 \pm 4,87$ ) – в подгруппе II-А и у 7 ( $36,84 \pm 5,85$ ) – в подгруппе II-Б; статистически значимых различий между группами не обнаружено. Кератопатия диагностирована только у 1 ребёнка из подгруппы I-Б.

Ретинальные кровоизлияния (кровоизлияния в слоях сетчатки) были выявлены у 3 ( $8,33 \pm 2,84$ ) новорождённых в подгруппе I-А, у 2 ( $8,69 \pm 2,91$ ) – в подгруппе I-Б, у 2 ( $10 \pm 3,13$ ) – в подгруппе II-А и у 3 ( $15,78 \pm 3,91$ ) – в подгруппе II-Б; статистически значимых различий не обнаружено. Проанализировав акушерско-гинекологически анамнез у всех новорождённых с ретинальными кровоизлияниями, мы обнаружили, что все дети родились через естественные родовые пути с использованием акушерского пособия (вакуум-экстракция).



На втором этапе выхаживания проводили повторное исследование глазного дна, которое выявило, что срок рассасывания кровоизлияний составил  $20,5 \pm 5$  дней. В 18 месяцев при осмотре состояния сред глаз и глазного дна ни у одного новорождённого патологии не выявлено.

В 18 месяцев жизни проводилась комплексная оценка состояния здоровья детей по шести основным критериям, определяющим здоровье: особенности онтогенеза, определяемые по данным генеалогического, биологического и социального анамнезов; уровень физического развития и степень его гармоничности (основные антропометрические показатели (рост, вес), когда ребёнок начал держать головку, когда сел, начал ползать, ходить); нервно-психическое развитие; уровень резистентности организма; уровень функционального состояния организма; наличие или отсутствие хронических заболеваний.

При анализе распределения обследованных детей по группам здоровья установлено, что дети из подгрупп I-A и I-B и подгрупп II-A и II-B к 18 месяцам жизни не имели I группы здоровья. Дети из подгруппы I-A в основном имели II-A и II-B группы здоровья и незначительное количество детей – IV и V группы здоровья, в то время как дети из подгруппы II-A в основном имели III, IV и V группы здоровья. Таким образом, доказан нейропротективный эффект аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде (Таблица 2).

Дети из подгруппы I-B в основном имели III, II-A и II-B группы здоровья и незначительное количество детей – IV и V группы здоровья, в то время как дети из подгруппы II-B в основном имели III, IV и V группы здоровья. Таким образом, доказан нейропротективный эффект аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде на фоне ХВУГП (Таблица 2).

При оценке физического развития в 18 месяцев жизни выявили, что средний уровень физического развития имели в основном новорождённые из подгрупп I-A и I-B; различия статистически значимы между подгруппами I-A и II-A ( $p < 0,05$ ) и I-B и II-B ( $p < 0,05$ ). Большинство новорождённых из подгрупп II-A и II-B имели уровень физического развития ниже среднего, что было обусловлено как дефицитом массы тела, так и ростовым показателем; различия статистически значимы между подгруппами I-B и II-B ( $p < 0,05$ ). Физическое развитие выше среднего было только у 1 ребёнка из подгруппы I-A.

Уровень гармоничности физического развития в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B был расценен как гармоничный у 23 (61,11 %), 12 (47,82 %), 7 (35 %) и 4 (21,05 %) детей соответственно; различия статистически значимы между подгруппами I-A и II-A ( $p < 0,05$ ) и между I-B и II-B ( $p < 0,05$ ). Дисгармоничный уровень развития выявлен в 12 (33,33 %), 10 (43,47 %), 7 (35 %) и 9 (47,36 %) случаях, соответственно, в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B; статистически значимых различий нет. Резко дисгармоничный уровень развития зарегистрирован у 2 (5,55 %), 2 (8,69 %), 6 (30 %) и 6 (31,57 %) детей, соответственно, в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B; различия статистически значимы между подгруппами I-A и II-A ( $p = 0,01$ ) и между I-B и II-B ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2 – Распределение новорождённых в возрасте 18 месяцев по группам здоровья,  $n$  (%  $\pm$  ОШ%), OR [ДИ 95%]

Группа здоровья	Подгруппа I-A ( $n = 36$ )	Подгруппа I-B ( $n = 23$ )	Подгруппа II-A ( $n = 20$ )	Подгруппа II-B ( $n = 19$ )
II-A группа	12 (33,33 $\pm$ 5,41) OR <sub>1</sub> = 9,500 [1,132–79,699] $p_1 = 0,0204$ OR <sub>3</sub> = 2,375 [0,659–8,557] $p_3 = 0,23625$	4 (17,39 $\pm$ 4,08) OR <sub>2</sub> = 0,559 [0,091–3,446] $p_2 = 0,67286$ OR <sub>3</sub> = 2,375 [0,659–8,557] $p_3 = 0,23625$	2 (10 $\pm$ 3,13) OR <sub>1</sub> = 9,500 [1,132–79,699] $p_1 = 0,0204$ OR <sub>4</sub> = 1,059 [0,134–8,383] $p_4 = 1,0000$	2 (10,52 $\pm$ 3,21) OR <sub>2</sub> = 0,559 [0,091–3,446] $p_2 = 0,67286$ OR <sub>4</sub> = 1,059 [0,134–8,383] $p_4 = 1,00000$
II-B группа	14 (38,88 $\pm$ 5,78) OR <sub>1</sub> = 2,545 [0,705–9,195] $p_1 = 0,23262$	8 (34,78 $\pm$ 5,65) OR <sub>2</sub> = 0,352 [0,078–1,579] $p_2 = 0,29051$	4 (20 $\pm$ 4,38) OR <sub>1</sub> = 2,545 [0,705–9,195] $p_1 = 0,23262$	3 (15,79 $\pm$ 3,91) OR <sub>2</sub> = 0,352 [0,078–1,579] $p_2 = 0,29051$



	OR <sub>3</sub> = 1,193 [0,402–3,544] <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,101	OR <sub>3</sub> = 1,193 [0,402–3,544] <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,101	OR <sub>4</sub> = 0,750 [0,144–3,904] <i>p</i> <sub>4</sub> = 1,00000	OR <sub>4</sub> = 0,750 [0,144–3,904] <i>p</i> <sub>4</sub> = 1,00000
III группа	7 (19,44 ± 4,25) OR <sub>1</sub> = 0,755 [0,312–6,003] <i>p</i> <sub>1</sub> = 1,00000 OR <sub>3</sub> = 0,552 [0,164 – 1,855] <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,428	7 (30,43 ± 5,32) OR <sub>2</sub> = 0,610 [0,148–2,512] <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,72578 OR <sub>3</sub> = 0,552 [0,164 – 1,855] <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,428	3 (15 ± 3,84) OR <sub>1</sub> = 0,755 [0,312–6,003] <i>p</i> <sub>1</sub> = 1,00000 OR <sub>4</sub> = 1,511 [0,290 – 7,870] <i>p</i> <sub>4</sub> = 0,6947	4 (21,06 ± 4,49) OR <sub>2</sub> = 0,610 [0,148–2,512] <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,72578 OR <sub>4</sub> = 1,511 [0,290 – 7,870] <i>p</i> <sub>4</sub> = 0,6947
IV группа	1 (2,77 ± 1,65) OR <sub>1</sub> = 0,086 [0,009–0,798] <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,01838 OR <sub>3</sub> = 0,300 [0,026–3,514] <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,55428	2 (8,7 ± 2,91) OR <sub>2</sub> = 2,800 [0,453–17,318] <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,3842 OR <sub>3</sub> = 0,300 [0,026–3,514] <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,55428	5 (25 ± 4,87) OR <sub>1</sub> = 0,086 [0,009–0,798] <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,01838 OR <sub>4</sub> = 0,800 [0,179–3,575] <i>p</i> <sub>4</sub> = 1,00000	4 (21,06 ± 4,49) OR <sub>2</sub> = 2,800 [0,453–17,318] <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,3842 OR <sub>4</sub> = 0,800 [0,179–3,575] <i>p</i> <sub>4</sub> = 1,00000
V группа	2 (5,55 ± 2,33) OR <sub>1</sub> = 0,137 [0,025–0,764] <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,01624 OR <sub>3</sub> = 0,618 [0,081–4,722] <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,63918	2 (8,7 ± 2,91) OR <sub>2</sub> = 0,206 [0,036–1,180] <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,11224 OR <sub>3</sub> = 0,618 [0,081–4,722] <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,63918	6 (30 ± 5,31) OR <sub>1</sub> = 0,137 [0,025–0,764] <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,01624 OR <sub>4</sub> = 0,929 [0,238–3,619] <i>p</i> <sub>4</sub> = 1,00000	6 (31,57 ± 5,44) OR <sub>2</sub> = 0,206 [0,036–1,180] <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,11224 OR <sub>4</sub> = 0,929 [0,238–3,619] <i>p</i> <sub>4</sub> = 1,00000

Примечание: *p*<sub>1</sub> – статистическая значимость различий между подгруппами I-A и II-A; *p*<sub>2</sub> – статистическая значимость различий между подгруппами I-B и II-B; *p*<sub>3</sub> – статистическая значимость различий между подгруппами I-A и I-B; *p*<sub>4</sub> – статистическая значимость различий между подгруппами II-A и II-B; OR<sub>1</sub> [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-A и II-A; OR<sub>2</sub> [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-B и II-B; OR<sub>3</sub> [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-A и I-B; OR<sub>4</sub> [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами II-A и II-B.

При оценке нервно-психического развития использовали шкалы развития младенца Bayley-III как у детей, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде, так и у новорождённых, перенёсших острую гипоксию в интранатальном периоде на фоне ХВУГП; значения общих баллов по пяти шкалам Bayley-III оказались статистически значимо более низкими (*p* < 0,001) по сравнению с аналогичными показателями группы III.

Нормальное нервно-психическое развитие (норма по всем пяти шкалам) в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B было зарегистрировано у 12 (33,33 %), 8 (34,78 %), 4 (20 %) и 2 (10,52 %) детей соответственно. Умеренное отставание психомоторного развития хотя бы по одной из шкал в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B отмечалось у 21 (58,33 %), 11 (47,82 %), 5 (25 %) и 7 (36,84 %) детей соответственно.

Оценка 70 баллов и ниже соответствует значительному отставанию в развитии, которое было установлено у 3 (8,33 %) детей в подгруппе I-A, у 4 (4,34 %) – в подгруппе I-B, у 11 (40 %) – в подгруппе II-A и у 10 (36,84 %) – в подгруппе II-B. Эти дети были в состоянии справиться только с заданиями данной шкалы для младенцев в возрасте 10–12 мес., что говорит о глубокой задержке психического развития.

Отставание по шкале речевого развития в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B было установлено у 5 (13,88 %), 8 (34,78 %), 16 (80 %) и 15 (78,94 %) детей соответственно. Наиболее значительно страдало формирование экспрессивной речи, тогда как показатели импрессивной речи были нарушены менее значительно.

Отставание по шкале моторных навыков зарегистрировано у 18 (50 %), 13 (56,52 %), 15 (75 %) и 17 (89,47 %) детей в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B соответственно. У детей с оценками 73–80 баллов в основном отмечались нарушения формирования мелкой моторики, а у детей с оценками менее 70 баллов – отставание в формировании как мелкой, так и крупной моторики. У 2 (5,55 %), 2 (8,69 %), 6 (30 %) и 7 (36,84 %) детей в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B был подтверждён диагноз детский церебральный паралич (ДЦП). У каждого из них наблюдалось отставание в формировании навыков и по другим шкалам развития.

Отставание по шкале социально-эмоционального развития отмечено у 7 (19,44 %), 10 (43,47 %), 14 (70 %) и 17 (73,68 %) детей в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B соответственно. По

шкале адаптивного поведения отклонения были обнаружены у 20 (55,55 %), 12 (52,17 %), 15 (75 %) и 16 (84,21 %) детей в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B соответственно. Самые низкие оценки были зарегистрированы у детей с ДЦП.

Степень резистентности определяли по кратности острых заболеваний, перенесённых детьми. Хорошая резистентность ( $I_{03} = 0-0,32$ ) была выявлена у 24 (66,66 %), 13 (56,52 %), 8 (40,0 %), 4 (21,05 %) детей в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B соответственно; различия статистически значимы между подгруппами I-A и II-A ( $p = 0,05$ ) и между I-B и II-B ( $p = 0,02856$ ). Сниженная степень резистентности ( $I_{03} = 0,33-0,49$ ) отмечена у 8 (22,22 %), 6 (26,08 %), 6 (30,0 %) и 8 (42,10 %) детей в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B соответственно; статистически значимых различий между группами нет. Низкая резистентность ( $I_{03} = 0,5-0,6$ ) выявлена у 4 (11,11 %), 4 (17,39 %), 6 (30,0 %), 7 (36,84 %) детей в подгруппах I-A, I-B, II-A и II-B соответственно; различия статистически значимы между подгруппами I-A и II-A ( $p = 0,05$ ).

Таким образом, аппаратная терапевтическая гипотермия обладает эффективным нейропротективным эффектом, а детей подгрупп I-A, I-B, II-A и II-B можно отнести к группе высокого риска и включить их в группы направленного риска для дальнейшего динамического наблюдения.

В структуре сопутствующих заболеваний у детей подгрупп I-A, I-B, II-A, II-B на первом месте оказались заболевания нервной системы (ДЦП, перивентрикулярная лейкомаляция, гидроцефалия, задержка нервно-психического развития) – в 3 ( $8,33 \pm 2,84$ ), 4 ( $17,39 \pm 4,08$ ), 8 ( $40 \pm 6,06$ ) и 8 ( $42,10 \pm 6,22$ ) случаях соответственно. На втором месте были болезни органов дыхания (ОРВИ, пневмонии) – у 3 ( $8,33 \pm 2,84$ ), 2 ( $8,69 \pm 2,91$ ), 5 ( $25 \pm 4,87$ ) и 6 ( $31,57 \pm 5,44$ ) детей соответственно; на третьем месте – заболевания пищеварительной системы (гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь) – у 0 ( $0 \pm 0$ ), 0 ( $0 \pm 0$ ), 3 ( $15 \pm 3,81$ ) и 2 ( $10,52 \pm 3,21$ ) детей соответственно.

Данные о болезнях нервной системы, выявленных у детей в возрасте 18 месяцев, представлены в таблице 3.

Анализируя таблицу 3, можно сделать вывод о том, что аппаратная терапевтическая гипотермия обладает статистически значимым нейропротективным эффектом, так как в подгруппах I-A и I-B статистически значимо меньше детей с тяжёлым поражением ЦНС в виде ДЦП, гидроцефалии и статистически значимо больше детей с нормальным психоневрологическим развитием по сравнению с детьми из подгрупп II-A и II-B. Отмечается снижение количества детей с ДЦП более чем на 20 % в группах детей, которым была проведена лечебная управляемая умеренная гипотермия.

Таблица 3 – Болезни нервной системы у детей 18 месяцев жизни в подгруппах I-A, I-B, II-A, II-B

Уровень нарушений	Подгруппа I-A (n = 36)	Подгруппа I-B (n = 23)	Подгруппа II-A (n = 20)	Подгруппа II-B (n = 19)
Гидроцефалия	1 ( $2,77 \pm 1,65$ ) OR <sub>1</sub> = 0,162 [0,016–1,674] p <sub>1</sub> = 0,12493 OR <sub>3</sub> = 0,629 [0,037–10,574] p <sub>3</sub> = 1,0000	1 ( $4,34 \pm 2,07$ ) OR <sub>2</sub> = 1,158 [0,068–19,799] p <sub>2</sub> = 1,0000 OR <sub>3</sub> = 0,629 [0,037–10,574] p <sub>3</sub> = 1,0000	3 ( $15 \pm 3,81$ ) OR <sub>1</sub> = 0,162 [0,016–1,674] p <sub>1</sub> = 0,12493 OR <sub>4</sub> = 3,176 [0,300–33,584] p <sub>4</sub> = 0,6049	1 ( $5,26 \pm 2,28$ ) OR <sub>2</sub> = 1,158 [0,068–19,799] p <sub>4</sub> = 0,4827 OR <sub>4</sub> = 3,176 [0,300–33,584] p <sub>4</sub> = 0,6049
Перивентрикулярная лейкомаляция	0 ( $0 \pm 0$ ) p <sub>1</sub> = 0,04113 p <sub>3</sub> = 0,14787	2 ( $8,69 \pm 2,91$ ) OR <sub>2</sub> = 1,000 [0,255–3,928] p <sub>2</sub> = 0,11224 p <sub>3</sub> = 0,14787	3 ( $15 \pm 3,81$ ) p <sub>1</sub> = 0,04113 OR <sub>4</sub> = 0,382 [0,080–1,825] p <sub>4</sub> = 0,27334	6 ( $31,57 \pm 5,44$ ) OR <sub>2</sub> = 1,000 [0,255–3,928] p <sub>2</sub> = 0,11224 OR <sub>4</sub> = 0,382 [0,080–1,825] p <sub>4</sub> = 0,27334
ДЦП	2 ( $5,55 \pm 2,33$ ) OR <sub>1</sub> = 0,137 [0,025–0,764] p <sub>1</sub> = 0,01924 OR <sub>3</sub> = 0,618 [0,081–4,722] p <sub>3</sub> = 0,63918	2 ( $8,69 \pm 2,91$ ) OR <sub>2</sub> = 0,163 [0,029–0,916] p <sub>2</sub> = 0,05542 OR <sub>3</sub> = 0,618 [0,081–4,722] p <sub>3</sub> = 0,63918	6 ( $30 \pm 5,31$ ) OR <sub>1</sub> = 0,137 [0,025–0,764] p <sub>1</sub> = 0,01924 OR <sub>4</sub> = 0,735 [0,193–2,793] p <sub>4</sub> = 0,013	7 ( $36,84 \pm 5,85$ ) OR <sub>2</sub> = 0,163 [0,029–0,916] p <sub>2</sub> = 0,05542 OR <sub>4</sub> = 0,735 [0,193–2,793] p <sub>4</sub> = 0,013

Летальный исход	0 (0 ± 0) $p_1 = 1,00000$ $p_3 = 1,00000$	0 (0 ± 0) $p_2 = 1,00000$ $p_3 = 1,00000$	0 (0 ± 0) $p_1 = 1,00000$ $p_4 = 1,00000$	0 (0 ± 0) $p_2 = 1,00000$ $p_4 = 1,00000$
-----------------	---	---	---	---

Примечание:  $p_1$  – статистическая значимость различий между подгруппами I-A и II-A;  $p_2$  – статистическая значимость различий между подгруппами I-B и II-B;  $p_3$  – статистическая значимость различий между подгруппами I-A и I-B;  $p_4$  – статистическая значимость различий между подгруппами II-A и II-B; OR<sub>1</sub> [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-A и II-A; OR<sub>2</sub> [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-B и II-B; OR<sub>3</sub> [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами I-A и I-B; OR<sub>4</sub> [ДИ 95%] – отношение шансов между подгруппами II-A и II-B.

При анализе «затраты-эффективность» наиболее рациональным оказалось назначение аппаратной терапевтической гипотермии как новорождённым с ОГП в интранатальном периоде, так и новорождённым с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП.

Затраты на эффективное лечение в подгруппе I-A составили 2 793 013 руб./%, в подгруппе II-A – 5 076 923 руб./%; таким образом, затраты на эффективное лечение у новорождённых, рождённых с ОГП, в лечении которых не использовалась аппаратная терапевтическая гипотермия, были на 2 283 910 руб. выше по сравнению с группой новорождённых, у которых аппаратная терапевтическая гипотермия использовалась.

Затраты на эффективное лечение в подгруппе I-B составили 4 429 055 руб./%, в подгруппе II-B – 8 365 019 руб./%; таким образом, затраты на эффективное лечение у новорождённых, рождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП, в лечении которых не использовалась аппаратная терапевтическая гипотермия, были на 3 935 964 руб. выше по сравнению с группой новорождённых, у которых аппаратная терапевтическая гипотермия использовалась.

Таким образом, при применении более дорогостоящего метода экономия составляет 2 283 910 руб. на каждый клинический случай у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде и 3 935 964 руб. на каждый клинический случай у новорождённых с ОГП в интранатальном периоде на фоне ХВУГП.

На рисунке 5 представлен алгоритм скрининга, диагностики и реабилитации новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией в г. Иркутске.



Рисунок 5 – Алгоритм скрининга, диагностики и реабилитации новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией в г. Иркутске

## ВЫВОДЫ

1. Аппаратная терапевтическая гипотермия обладает положительным нейропротективным эффектом, и её положительные эффекты превышают её возможные осложнения. В раннем неонатальном периоде отмечается высокая эффективность аппаратной терапевтической гипотермии за счёт более быстрой стабилизации КЩС ( $p\text{CO}_2$ , BE, pH, уровень лактата) ( $p < 0,05$ ), уменьшения зависимости от ИВЛ ( $p < 0,05$ ) и кардиотонической поддержки ( $p < 0,05$ ). Уменьшается длительность госпитализации ( $p < 0,05$ ).

2. Аппаратная терапевтическая гипотермия улучшает клинический исход в конце неонатального периода за счёт уменьшения риска развития патологических неврологических синдромов в виде судорожного синдрома – с 20 % до 2,77 % (OR = 0,029 (0,011–0,948)) у новорождённых с ОГП и с 43,11 % до 21,74 % (OR = 0,382 (0,099–1,467)) у новорождённых с ОГП на фоне ХВУГП; бульбарного и псевдобульбарного расстройства – с 20 % до 2,77 % (OR = 0,029 (0,011–0,948)) у новорождённых с ОГП и с 43,11 % до 17,39 % (OR = 0,344 (0,083–1,429)) у новорождённых с ОГП на фоне ХВУГП; вегето-висцеральной дисфункции – с 10 % до 5,55 % (OR = 0,529 (0,069–4,078)) у новорождённых с ОГП и с 31,57 % до 10 % (OR = 0,602 (0,151–2,404)) у новорождённых с ОГП на фоне ХВУГП.

3. Тяжёлая асфиксия в родах приводит к сдвигу плазменного гемостаза в сторону гиперкоагуляции по основным параметрам коагулограммы ( $p = 0,001$  - для АЧТВ,  $p = 0,001$  - для МНО,  $p = 0,001$  - для фибриногена,  $p = 0,001$  - для Д-димера при сравнении с группой контроля) и тромбоэластографического исследования ( $p < 0,05$  - для  $\alpha$  (Angle),  $p = 0,001$  - для МА,  $p < 0,05$  - для СИ при сравнении с группой контроля). На фоне аппаратной терапевтической гипотермии к концу первых суток отмечается сдвиг плазменного гемостаза в сторону гипокоагуляции по основным параметрам коагулограммы при сравнении с результатами, взятыми при рождении (АЧТВ ( $p_w = 0,001$ ), ТВ ( $p_w = 0,001$ ), МНО ( $p_w = 0,001$ )) и тромбоэластографического исследования (R- ( $p_w = 0,001$ ),  $\alpha$  (Angle) ( $p_w = 0,001$ ), МА ( $p_w = 0,001$ ); СИ ( $p_w < 0,05$ )), а к 3-м суткам жизни на фоне аппаратной терапевтической гипотермии наблюдается уменьшение количества тромбоцитов ( $p < 0,01$  при сравнении с результатами, взятыми при рождении). После согревания отмечается стабилизация основных параметров плазменного и тромбоцитарного гемостаза при сравнении с результатами, взятыми во время проведения лечебной терапевтической гипотермии (АЧТВ ( $p_w < 0,01$ ), ТВ ( $p_w < 0,01$ ), МНО ( $p_w < 0,01$ ), количества тромбоцитов ( $p_w < 0,01$ ) и тромбоэластографического исследования (R( $p_w < 0,001$ ),  $\alpha$  (Angle) ( $p_w < 0,01$ ), МА ( $p_w < 0,01$ )).

4. Анализ распределения новорождённых по группам здоровья в 18 месяцев жизни показал высокую эффективность аппаратной терапевтической гипотермии. Так, получили статистически значимые различия между данными в подгруппах I-A и II-A относительно шансов попадания детей в II-A и II-B группы здоровья (OR = 6,067 [1,822–20,197] и в IV и V группы здоровья (OR = 0,074 [0,017–0,325]; между данными в подгруппах I-B и II-B относительно шансов попадания детей в II-A и II-B группы здоровья детей (OR = 3,055 [0,825–11,303] и в IV и V группы здоровья (OR = 0,189 [0,046–0,772]). Применение аппаратной терапевтической гипотермии улучшает состояние здоровья новорождённых и снижает число тяжёлых поражений ЦНС в возрасте 18 месяцев жизни в группе с ОГП (OR = 0,091 [0,017–0,325]) и в группе ОПГ на фоне ХВУГП (OR = 0,211 [0,046–0,772]).

5. Клинико-экономический анализ «затраты-эффективность» показал, что назначение аппаратной терапевтической гипотермии приводит к экономии 2 283 910 рублей на каждый клинический случай у новорождённых с ОГП и 3 935 964 рублей на каждый клинический случай у новорождённых с ОПГ на фоне ХВУГП.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Аппаратная терапевтическая гипотермия должна использоваться у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией среднетяжёлой и тяжёлой степени. При этом рекомендуется назначать аппаратную терапевтическую гипотермию в течение первых 6 часов на 72 часа с дальнейшим постепенным согреванием 0,5 °С в час.

2. При назначении аппаратной терапевтической гипотермии необходимо контролировать параметры плазменного и тромбоцитарного гемостаза (коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ТВ, фибриноген, D-димер) и ТЭГ) и количество тромбоцитов (общий анализ крови) при рождении, к концу первых суток, на третьи и шестые сутки жизни.

3. Тромбоэластографический метод исследования гемостаза предпочтительнее в связи со снижением флеботомических потерь и возможностью учёта показателей гемостаза у пациента на гипотермии и нормотермии, в отличие от стандартных методов оценки гемостаза.

4. При кровотечении, снижении темпа диуреза, нарушениях ритма сердца (брадикардия) на фоне проведения аппаратной терапевтической гипотермии следует рассмотреть возможность изменения целевой ректальной температуры (пошаговое увеличение на 0,5 °С). При прогрессирующем геморрагическом синдроме необходимо согревание.

5. После выписки из перинатального центра дети, перенёвшие тяжёлую асфиксию в родах, должны наблюдаться дополнительно к стандарту обследования неврологом в 1, 6 и 18 месяцев. При этом необходимо проводить динамическое нейросонографическое исследование и электроэнцефалографию в 1-е, 3-и, 14-е сутки, 1 месяц и 18 месяцев.

6. Наиболее тяжёлое поражение ЦНС отмечено у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода, поэтому они должны быть выделены в отдельную группу для динамического наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых и на амбулаторном этапе.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Работы, опубликованные в журналах из перечня рецензируемых научных изданий (ВАК Минобрнауки РФ)

1. Влияние интеркуррентных заболеваний на биомеханическую функцию легких у новорожденных с тяжелой асфиксией на фоне проведения системной лечебной гипотермии / **А. А. Зарубин**, И. Е. Голуб, Н. И. Михеева, А. Д. Богданова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 11. – С. 101–105. (Scopus)
2. Системная лечебная гипотермия в терапии тяжелой асфиксии у новорожденных / **А. А. Зарубин**, И. Е. Голуб, О. С. Федорова, В. А. Мельников [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – № 4. – С. 269–272. (Scopus, Web of Science)
3. Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных в течение первого часа жизни / И. Е. Голуб, **А. А. Зарубин**, Н. И. Михеева, А. С. Ваняркина [и др.] // Общая реаниматология. – 2017. – № 1. – С. 17–23. (Scopus)
4. Влияние управляемой умеренной гипотермии на гемостаз у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией / Е. С. Филиппов, М. В. Гомелля, **А. А. Зарубин**, Н. И. Михеева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 12 (62). – С. 745–749. (Scopus)
5. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии / **А. А. Зарубин**, Н. И. Михеева, Е. С. Филиппов, Т. А. Белогорова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – № 2. – С. 95–101.
6. **Зарубин А.А.**, Филиппов Е.С., Ваняркина А.С., Иванова О.Г., Шишкина А.А. Сравнение неконтролируемой и аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией // Acta biomedica scientifica. – 2021. – №1. – С. 23–27. (Scopus)

### Публикации в иных изданиях

7. **Зарубин, А. А.** Предикторы тяжелого поражения центральной нервной системы при тяжелой интранатальной асфиксии / **А. А. Зарубин**, И. Е. Голуб, Л. В. Сорокина // Современные проблемы анестезиологии-реаниматологии: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. – 2016. – С. 47–48.
8. Применение лечебной гипотермии при лечении тяжёлой интранатальной асфиксии [Электронный ресурс] / **А. А. Зарубин**, И. Е. Голуб, А. Д. Богданова, В. А. Мельников [и др.] // Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал. – 2015. – № 11 (22). – Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2714> (дата обращения: 24.12.2015).
9. Голуб, И. Е. Оценка опыта применения лечебной системной гипотермии при лечении тяжелой асфиксии при рождении / И. Е. Голуб, **А. А. Зарубин**, Н. И. Михеева // Матер. III съезда Забайкальского общества анестезиологов-реаниматологов с международным участием. – Чита, 2015. – С. 92–93.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

$\alpha$ (Angle)	– скорость роста фибриновой сети и её структурообразование
BE	– (англ. base excess) избыток или дефицит оснований
K	– время коагуляции, кинетика образования сгустка
LY30	– лизис сгустка на 30-й минуте
MA	– максимальная амплитуда
OR	– (англ. odds ratio) отношение шансов
pCO <sub>2</sub>	– парциальное давление углекислого газа
pH	– водородный показатель, кислотность
R	– время реакции, энзиматическая часть коагуляционного гемостаза
RI	– (англ. resistance index) индекс резистентности
SpO <sub>2</sub>	– пульсоксиметрия
АРД	– аномалия родовой деятельности
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ГИИ	– гипоксически-ишемическое изменение
ГИЭ	– гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ДИ 95%	– 95%-й доверительный интервал
ДЦП	– детский церебральный паралич
ИВЛ	– искусственная вентиляция лёгких
КЩС	– кислотно-щелочное состояние
МНО	– международное нормализованное отношение
НМПК	– недостаточность маточно-плацентарного кровообращения
НСГ	– нейросонография
ОГП	– острая гипоксия плода
ОРИТН	– отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых
ПМА	– передняя мозговая артерия
ПОНРП	– преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПВ	– протромбиновое время
ТВ	– тромбиновое время
ТЭГ	– тромбоэластография
УПБ	– угроза прерывания беременности
ХВУГП	– хроническая внутриутробная гипоксия плода
ЦНС	– центральная нервная система

---

Подписано в печать 25.02.2021. Бумага офсетная. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,0  
Тираж 100 экз. Заказ № 004-20.

---