



Танцюра Л.Д.

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ. ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

*Национальная медицинская академия последипломного
образования имени П.Л.Шупика*

Гипоксия/ишемия головного мозга в неонатальный период увеличивает заболеваемость и летальность, оказывает влияние на дальнейшее развитие ребенка. В обзоре представлены современные доказательства воздействия веществ с предположительно нейропротективными свойствами на исходы у новорожденных детей, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию. Обсуждаются результаты использования различных температурных режимов после перенесенной интранатальной асфиксии. В предыдущих работах доказана эффективность и безопасность применения лечебной гипотермии. Целесообразность её использования закреплена в международных рекомендациях по сердечно-легочной реанимации. Однако в последних исследованиях не фиксируют разницы исходов при использовании лечебной гипотермии в сопоставлении с лечебной нормотермией. Представлены доказательства влияния на дальнейшее неврологическое развитие ребенка рекомбинантного человеческого эритропоэтина у новорожденных, которые перенесли интранатальную асфиксию. По результатам первого рандомизированного контролируемого исследования, использование ксенона в сочетании с гипотермией не привело к улучшению исходов в сравнении с применением только гипотермии. Приводятся данные о влиянии кофеина цитрата на дальнейшее неврологическое развитие детей, которые в неонатальном периоде получали препарат для лечения апноэ недоношенных.

Ключевые слова: новорожденные, повреждение мозга, нейропротекция, лечебная гипотермия, эритропоэтин, ксенон, кофеин.

После рождения независимо от сроков гестации головной мозг ребенка продолжает находиться в стадии активного развития. У недоношенных детей продолжают активный синаптогенез и миелинизация нервных волокон. Если по каким-то причинам ребенок находится в тяжелом состоянии, на дальнейшее развитие его головного мозга влияют неблагоприятные факторы окружающей среды, гипоксия, ишемия, воспаление, инфекция, лекарственные соединения, внешние раздражители, боль, стресс, недостаток питания. При воздействии негативных факторов на развивающийся головной мозг нарушается и/или происходит отсрочка его созревания и дальнейшего развития. Это проявляется в задержке созревания олигодендроцитов, нарушении нейрогенеза, миелинизации,

формировании таламо-кортикальных связей [1].

Поэтому наилучшей терапией повреждений головного мозга у новорожденных является их профилактика. Для этого прежде всего необходимо создать условия для уменьшения риска повреждения головного мозга и его дальнейшего развития, обеспечить тщательный мониторинг состояния ребенка и нормальный экстрацеребральный гомеостаз.

Но уже при развившемся повреждении (или состояниях с высоким риском его возникновения) необходимы дополнительные методы воздействия и/или лекарственные препараты, уменьшающие степень повреждения и негативное влияние патологического процесса на дальнейшее неврологическое развитие ребенка. В настоящее время продолжают

исследования по поиску вещества, которое бы оказывало нейропротективное действие, и это действие подтверждалось бы не только в экспериментальных исследованиях, но и было доказано в ходе клинических исследований. Для эффективного воздействия того или иного метода или лекарственного вещества необходимо достоверно знать о его действии на организм в целом и предполагаемый патологический процесс, иметь убедительные данные о сроках начала и длительности применения, негативных свойствах препарата или метода лечения.

ЛЕЧЕБНАЯ ГИПОТЕРМИЯ

Одним из методов, который доказал свою эффективность, является лечебная гипотермия. В рекомендациях американской ассоциации кардиологов по сердечно-легочной реанимации прописан жесткий контроль температуры тела [2], прежде всего для того, чтобы не допустить гипертермии выше 38°C. Рекомендуются два варианта лечебного использования температуры: первый вариант – поддерживать нормотермию (36-37,5°C) в течение 5 суток, второй – на протяжении 2 суток создавать гипотермию (32-34°C), затем 3 суток обеспечивать нормотермию. Интенсивно лечить повышение температуры тела выше 38°C.

В рекомендациях Европейского совета по реанимации рекомендуется начинать гипотермию в течение первых 6 часов после восстановления циркуляции с поддержанием температуры тела от 32°C до 34°C на протяжении 72 часов [3] с последующим восстановлением температуры тела медленно, в течение четырех часов. В Европейском протоколе рекомендуют избегать повышения температуры тела выше 37,5°C и понижения ниже 32°C.

Однако исследования, которые появляются в последнее время, не демонстрируют существенного преимущества лечебной гипотермии перед нормотермией. В частности, одно из последних было опубликовано в январе 2017 года [4]. Его целью была оценка выживаемости с хорошими неврологическими

исходами к 12 месяцам после перенесенной внутригоспитальной остановки сердца. В исследовании принимали участие 37 детских госпиталей в США, Канаде, Великобритании. Возраст детей от 48 часов до 18 лет. Всех детей разделили на три группы: менее 2 лет, от 2 до 12 лет и старше 12 лет. В течение 6 часов после восстановления циркуляции детей рандомизировали в 2 группы: лечебная гипотермия (целевая температура ядра тела 33°C (32-34°C) на протяжении 48 часов или нормотермия (целевая температура ядра тела 36,8°C). Детям из группы гипотермии вводили релаксанты и седативные препараты. Длительность реанимации в среднем составила 22 минуты. После набора более 300 детей исследование завершили из-за отсутствия разницы в исходах. Выживаемость через 1 год среди детей, которым проводили гипотермию, составила 49%, среди детей с нормотермией – 46%. Результат оказался статистически недостоверен. Частота использования препаратов крови, возникновения инфекционных и других тяжелых осложнений, так же как и 28 – суточная летальность были идентичны. Авторы исследования делают заключение о том, что у детей, которые выжили после внутригоспитальной остановки сердца, выживаемость с хорошим неврологическим исходом через один год была идентичной после использовании как лечебной гипотермии, так и нормотермии.

Вероятно, одной из причин отсутствия разницы исходов при сравнении с более ранними исследованиями является тот факт, что в предыдущих исследованиях в контрольной группе не поддерживали нормотермию. То есть, были группы гипотермии и контрольная, в которой не проводили целенаправленной терапии для предупреждения гипертермии.

В таблице 1 представлены основные исследования, в которых изучалось использование лечебной гипотермии у новорожденных детей после интранатальной асфиксии.

В большинстве работ делается заключение о том, что гипотермия является безопасным и эффективным методом

Таблиця 1. РКИ по изучению лечебной гипотермии у новорожденных

Исследование	Результаты	Выводы
Gluckman P.D., Wyatt J.S., Azzopardi D, et al . Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. Lancet. 2005; 365(9460):663-670	n=219; краниocereбральная гипотермия, ректальная t 34-35°C; летальность или плохой неврологический исход 66% – традиционное лечение 55% – гипотермия, p=0,05	Безопасный метод, улучшает выживаемость без неврологических осложнений.
Azzopardi D.V., Strohm B, Edwards A.D., et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. TOBY Study Group N Engl J Med 2009; 361: 1349-58	n=325; охлаждение всего тела; ректальная t 32-34°C; в контр гр ↑ t° тела до 38°C у 14% детей; летальность в гр охлаждения 26%, конт гр 27%, p=0,78; Выжившие без неврологических нарушений 44% и 28%, p=0,003; ДЦП 28% и 41%, p=0,03	Улучшение неврологических исходов у выживших детей. Летальность и плохой неврологический исход – данные идентичны.
Jacobs S.E., Morley C.J., Inder T.E., et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165:692-700	n=221; ректальная t° 33,5°C или 37°C; оценивали комбинированный показатель летальность + неврологический дефицит: 51,4% в группе гипотермии, 66,3% в контр группе, p=0,03	Эффективный и безопасный метод для лечения перинатальной энцефалопатии.
Shankaran S., Laptook A.R., Ehrenkranz R.A., et al., National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med. 2005;353(15):1574-1584	n=208; охлаждение до t° 32,7°C; в контр гр у 42% детей ↑t° в пищеводе до 38°C; комбинированный показатель: летальность + неврологический дефицит: 44% в группе гипотермии, 62% в контр группе, p=0,03	Охлаждение всего тела эффективно и безопасно сокращает риск смерти и неврологического дефицита после интранатальной асфиксии.
Zhou W.H., Cheng G.Q., Shao X.M., et al., China Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. J Pediatr. 2010;157(3):367-372	n=194; краниocereбральная гипотермия; комбинированный показатель: летальность + неврологический дефицит: 31% и 49%, p=0.01 Летальность 20% и 29%, p=0,16 Тяжелая инвалидность 14% и 28%, p=0,01	Краниocereбральная гипотермия сокращает комбинированный показатель летальности и тяжелого неврологического дефицита.
Shankaran S., Laptook A.R., Pappas A, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 312: 2629-39	n=726; 120 часов охлаждения, t° 32°C	Более длительная и более глубокая гипотермия не улучшает исходы.

терапии, улучшает выживаемость без неврологических нарушений. Но в 2 исследованиях (Azzopardi D.V. et al., 2009; Shankaran S. et al., 2005) в контрольных группах у части детей регистрировалась гипертермия. Вероятно, это могло повлиять на результаты исследований. В последних рекомендациях по сердечно-легочной реанимации делается акцент на том, чтобы избегать или не

допускать развития гипертермии. Однако, несмотря на использования лечебной гипотермии после остановки сердца, остается достаточно много пациентов с неврологическим дефицитом различной степени. Попытка использовать более длительное и более глубокое охлаждение не продемонстрировала улучшения исходов (Shankaran S. et al., 2014).

ЭРИТРОПОЭТИН

Одним из многообещающих веществ с нейропротективными свойствами является эритропоэтин. При возникновении гипоксии или ишемии происходит активация эндогенной системы рецепторов эритропоэтина. Это означает, что человеческий рекомбинантный эритропоэтин при своевременном назначении после острого повреждения мозга в результате гипоксии/ишемии может обладать сильными нейропротективными свойствами и свойствами нейрональной регенерации. В ходе предыдущих исследований показано, что в острую фазу повреждения мозга эритропоэтин оказывает нейротрофический, противовоспалительный, антиапоптотический и антиоксидантный эффекты, что способствует улучшению выживаемости клеток (рис. 1).

По результатам изучения свойств эритропоэтина в отсроченный период после повреждения мозга показано его стимулирующее влияние на эритропоэз и ангиогенез, что способствует улучшению доставки кислорода к головному мозгу. И, кроме этого, эритропоэтин способствует

созреванию клеток головного мозга и, таким образом, восстановлению структуры и функции головного мозга. Эти данные были получены в ходе экспериментальных работ. Но в последнее время велись клинические исследования по изучению нейропротективных свойств эритропоэтина у новорожденных. И в этом году в журнале *Pediatrics* был опубликован интересный мета-анализ, посвященный использованию эритропоэтина у недоношенных детей с нейропротективной целью [5]. Целью метаанализа было изучить, действительно ли профилактическое назначение рекомбинантного человеческого эритропоэтина улучшает неврологические исходы у глубоко недоношенных детей. Катамнез детей оценивали к 18-24 месяцам скорригированного возраста.

В качестве первичных исходов оценивали количество новорожденных с индексом ментального и психомоторного развития менее 70 по шкале развития младенцев Бейли [6]. С помощью этой шкалы определяют текущий уровень развития младенцев от рождения до 2,5 года жизни. Для оценки состояния детей от 18 до 24 месяцев используются шкала оценки



Рис. 1. Механизм нейропротективных свойств эритропоэтина.

уровня ментального развития и шкала оценки моторных навыков. Для характеристики умственного развития используют набор тестов, позволяющих оценить начало речевого развития, функцию памяти, сенсорно-перцептивные способности, способности к решению проблем и обучению. Результатом измерения является показатель ментального развития. Шкала оценки моторных навыков позволяет измерить координацию движений тела, тонкой моторики и определить показатель психомоторного развития. Показатель менее 70 свидетельствует о значительном отставании развития.

Кроме этого, планировали оценить частоту возникновения ДЦП, нарушений зрения и слуха. Требованиям удовлетворяли 4 рандомизированных контролируемых исследования с суммарным количеством 1133 ребенка с гестационным возрастом менее 32 недель.

По результатам мета-анализа показано, что профилактическое назначение эритропэтина недоношенным детям сокращало частоту возникновения состояния, которое характеризуется как значительное отставание в развитии. Но при этом раннее использование эритропэтина не влияло на психомоторное развитие, частоту возникновения ДЦП, нарушений слуха и зрения.

Исследование, выполнено позднее и не вошедшее в представленный выше мета-анализ, было опубликовано в марте этого года в *Journal of Perinatology* [7]. Представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором принимали участие 100 новорожденных детей с умеренной или тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией. Для предотвращения тяжелого повреждения головного мозга часть детей получили или эритропэтин, или плацебо. В качестве плацебо использовали физиологический раствор натрия хлорида. Эритропэтин вводили в разовой дозе 500 ЕД/кг через день. Всего было пять ведений. Первую дозу вводили в течение первых 6 часов жизни. Гипотермию в данном исследовании не использовали. Оценка состояния проводили к 19-месячному

возрасту. При сравнении комбинированного показателя летальности и частоты возникновения ДЦП было статистически достоверно показано его сокращение у детей, которым вводили эритропэтин. Но при сравнении показателя летальности отдельно существенной разницы между группами не получено. У детей, которые получали эритропэтин, реже регистрировали судорожный синдром, была меньшей частота неврологического дефицита и плохих показателей МРТ. По результатам исследования было сделано заключение, что монотерапия эритропэтином снижает риск комбинированного показателя смерти и неврологического дефицита у доношенных новорожденных с умеренной или тяжелой энцефалопатией.

КСЕНОН

Интерес к ксенону как нейропротективному средству обусловлен убедительными позитивными данными, полученными в ходе экспериментальных работ. После перенесенной асфиксии нейропротекция обеспечивается различными механизмами. Ксенон является ингибитором глутаминовых NMDA рецепторов, таким образом, уменьшает повреждение нейронов, вызванное избыточным накоплением глутамата. Кроме этого, ксенон угнетает апоптоз путем активации антиапоптотических факторов. На протяжении последних лет сообщались данные экспериментальных работ, свидетельствующие о нейропротективном эффекте ксенона после перинатальной асфиксии. Позитивные результаты получены при сочетании использования ксенона с гипотермией [8, 9].

В 2016 году в журнале *Lancet Neurology* были опубликованы результаты первого рандомизированного исследования, посвященного изучению нейропротективных свойств ксенона у новорожденных [10]. Исследование проводилось на базе четырех отделений интенсивной терапии в Великобритании. Анализу подверглись данные 92 детей со сроком гестации 37-43 недели. Критериями оценки включения в исследование были оценка по шкале Апгар на 10-й минуте

жизни 5 баллов и менее, ацидоз в течение первого часа после рождения с величиной рН 7,0 и менее и дефицитом оснований более 15 ммоль/л. Участники исследования были разделены на две группы. В одной группе обеспечивали гипотермию в течение 72 часов с поддержанием ректальной температуры 33,5°C. В другой группе гипотермию сочетали с добавлением в дыхательную смесь 30% ксенона. Вентиляцию с ксеноном проводили на протяжении 24 часов. Критериями оценки эффективности терапии были выбраны магнитно-резонансные биомаркеры. Первый – изменение соотношения лактат-N-ацетиласпартат в области таламуса, который оценивали с помощью магнитно-резонансной спектроскопии. И второй – фракционная анизотропия (оценка целостности белого вещества мозга), которую обеспечивали с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. Существенной разницы между группами в частоте и степени повреждения мозга не обнаружено. Возможными причинами получения таких результатов авторы называют отсутствие научно обоснованных сроков начала вентиляции с ксеноном, дозы ксенона и длительности использования такой терапии.

КОФЕИНА ЦИТРАТ

Кофеина цитрат используется для терапии апноэ недоношенных. Однако в последнее время о кофеине начали говорить как о нейропротективном средстве.

В эксперименте на животных показано, что кофеин в развивающемся головном мозге оказывает нейропротективное действие за счет своих антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических свойств. Данные получены у животных, которым обеспечивали вентиляцию с использованием 80% кислорода на протяжении 24 и 48 часов [11].

По мнению ряда исследователей, нейропротективные свойства кофеина связаны с его влиянием на аденозинергическую систему. Доказано, что кофеин является антагонистом аденозиновых рецепторов [12]. Активация этих рецепто-

ров ведет к респираторной депрессии, седации, снижению скорости клубочковой фильтрации и диуреза, нарушению процессов констрикции и дилатации гладких мышц и т.д. В экспериментальных работах показано, что уровень аденозина возрастает при тканевой ишемии, гипоксии и воспалении [13]. Аденозин имеет четыре рецептора – А1, А2а, А2b, А3. Кофеин является специфическим ингибитором двух аденозиновых рецепторов – А1 и А2а. Путем блокирования данных рецепторов кофеин проявляет свои свойства у недоношенных новорожденных.

В 2006 году были опубликованы результаты международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором доказано, что использование кофеина цитрата у недоношенных детей сокращает частоту возникновения бронхолегочной дисплазии и тяжелой ретинопатии [14]. Дальнейшую оценку состояния детей, которые участвовали в данном исследовании, проводили в возрасте 18 месяцев. У детей, получавших кофеин, фиксировалось улучшение выживаемости без неврологического дефицита, сокращение частоты ДЦП и нарушений когнитивного развития [15]. По достижению пятилетнего возраста эффекты кофеина ослабляются, но вторичный и *post hoc* анализ продемонстрировали улучшение моторной функции и сокращение частоты развития нарушения координации у детей, которые получали кофеин [16, 17].

Результаты дальнейшего наблюдения детей, которые участвовали в исследовании [14], к 11-летнему возрасту показали отсутствие какой-либо разницы в академической успеваемости, оценке моторных навыков и поведения детей, которые получали кофеин, и детей из группы плацебо. Но у пациентов, которые получали кофеин, достоверно лучше были ловкость рук и способность сохранять равновесие. Кроме этого, у детей, получавших кофеин, отмечено уменьшение частоты моторных нарушений, сопровождающихся нарушениями координации [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Доказано влияние температурного воздействия на исходы детей, перенесших сердечно-легочную реанимацию. Основопологающим является не допускать развития гипертермии. С этой целью иногда необходимо прибегнуть к использованию различных методов охлаждения тела. Приведены данные об идентичных исходах при использовании лечебной гипотермии и лечебной нормотермии.
2. Продолжается поиск вещества, которое бы обладало нейропротективными свойствами у новорожденных. Одним из многообещающих препаратов является рекомбинантный человеческий эритропоэтин. При его использовании улучшались когнитивные функции у недоношенных детей.
3. В отличие от экспериментальных работ, в ходе проведения клинических исследований у детей пока не удается доказать наличие нейропротективных свойств у ксенона.
4. Обсуждается влияние кофеина на неврологические исходы у детей. Помимо того, что использование препарата влияет на краткосрочные эффекты (сокращение частоты бронхолегочной дисплазии и ретинопатии недоношенных), показано его воздействие на дальнейшее неврологическое развитие. Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Penn AA, Gressens P, Fleiss B, Back SA, Gallo V. Controversies in preterm brain injury. *Neurobiol Dis.* 2016 Aug 92; 90–101. doi: 10.1016/j.nbd.2015.10.012. Epub 2015 Oct 23.
2. de Caen AR, Berg MD, Chameides L, Gooden CK, Hickey RW, Scott HF, Sutton RM, Tijssen JA, Topjian A, van der Jagt E, Schexnayder SM, Samson RA. Part 12: pediatric advanced life support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015; 132(suppl 2):S526–S542.
3. Maconochie IK, Bingham R, Eich C, Lypcz-Herced J, Rodriguez-Nunez A, Rajkaj T, Van de Voorde P, Zidemanh DA, Biarent D. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 6. Paediatric life support. *Resuscitation.* 2015; 95: 223–248.
4. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. Therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest in children. *N Engl J Med.* 2017; 376:318–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1610493.
5. Fischer HS, Reibel NJ, Böhler C, et al. Prophylactic early erythropoietin for neuroprotection in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2017; 139(5):e20164317.
6. Bayley N. Bayley Scales of infant development. 2nd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1993.
7. Malla RR, Asimi R, Teli MA, Shaheen F, Bhat MA. Erythropoietin monotherapy in perinatal asphyxia with moderate to severe encephalopathy: a randomized placebo-controlled trial. *J Perinatol.* 2017; 37: 596–601.
8. Ma D, Hossain M, Chow A, Arshad M, Battson RM, Sanders RD, et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol.* 2005; 58: 182–93.
9. Hobbs C, Thoresen M, Tucker A, Aquilina K, Chakkarapani E, Dingley J. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia. *Stroke.* 2008; 39: 1307–13.
10. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 145–53.
11. Endesfelder S, Weichelt U, Straub E. et al. Neuroprotection by caffeine in hyperoxia-induced neonatal brain injury. *Int J Mol Sci.* 2017; 18:187–98.
12. Rivkees SA, Wendler CC. Adverse and protective influences of adenosine on the newborn and embryo: implications for preterm white matter injury and embryo protection. *Pediatr Res.* 2011; 69(4): 271–278.
13. Rivkees SA, Zhao Z, Porter G, Turner C. Influences of adenosine on the fetus and newborn. *Mol Genet Metab.* 2001; 74: 160–171.
14. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006; 354 (20): 2112–2121.
15. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007; 357(19): 1893–1902.
16. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity(CAP) Trial Investigators. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA.* 2012; 307(3): 275–282.
17. Doyle LW, Schmidt B, Anderson PJ, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial investigators. Reduction in developmental coordination disorder with neonatal caffeine therapy. *J Pediatr.* 2014; 165(2): 356–359.e2.
18. Schmidt B, Roberts RS, Anderson PJ, et al. Academic performance, motor function, and behavior 11years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity. An 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial. Published online April 24, 2017. *JAMA Pediatr.* doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0238.

Танцюра Л.Д.

НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ В НОВОНАРОДЖЕНИХ. ОГЛЯД СУЧАСНИХ ДОКАЗІВ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Перенесена гіпоксія/ішемія головного мозку в неонатальний період збільшує захворюваність і летальність, впливає на подальший розвиток дитини. В огляді наведено сучасні докази впливу речовин з імовірним нейропротективними властивостями на подальший розвиток новонароджених, які зазнали гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Обговорюються результати використання різних температурних режимів після перенесеної інтранатальної асфіксії. У попередніх працях доведено ефективність і безпечність застосування лікувальної гіпотермії. Доцільність її використання

закріплено в міжнародних рекомендаціях із серцево-легеневої реанімації. Проте в останніх дослідженнях не доведено різниці між використанням лікувальної гіпотермії та лікувальної нормотермії. Наведено докази впливу на подальший неврологічний розвиток застосування в ранній неонатальний період рекомбінантного людського еритропоетину в дітей, які зазнали інтранатальної асфіксії. За результатами першого рандомізованого контрольованого дослідження, використання ксенону в поєднанні з гіпотермією не привело до поліпшення результатів порівняно із застосуванням лише гіпотермії. Описано дані про вплив кофеїну цитрату на подальший неврологічний розвиток дітей, які в неонатальний період отримували препарат для лікування апное недоношених.

Ключові слова: новонароджені, пошкодження мозку, нейропротекція, лікувальна гіпотермія, еритропоетин, ксенон, кофеїн.

Tantsiura L.D.

NEUROPROTECTION IN NEWBORNS. REVIEW OF CURRENT EVIDENCE

National medical academy of postgraduate education named after P.L.Shupyk

Neonatal hypoxia / ischemia increases morbidity and mortality, influences the further development of the child. This review presents current evidence of the effect of some substances with supposedly neuroprotective properties on the outcomes of newborn with perinatal encephalopathy. The results of the different temperature regimes after intranatal asphyxia are discussed. In previous trials, the efficacy and safety of therapeutic hypothermia has been proven. Its use is enshrined in international recommendations on cardiopulmonary resuscitation. However, in recent studies, no difference in outcomes is observed with the use of therapeutic hypothermia in comparison with normothermia. Evidence of the effect on the further neurological development the use in the early neonatal period of recombinant human erythropoietin in neonates with perinatal asphyxia is presented. Based on the results of the first randomized controlled trial, the use of xenon in combination with hypothermia did not lead to better outcomes than hypothermia alone. Data are given on the effect of caffeine citrate on the further neurological development of children who received a drug for the treatment of apnea of prematurity in the neonatal period.

Key words: neonates, brain injury, neuroprotection, therapeutic hypothermia, erythropoietin, xenon, caffeine.