

## ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.13

### Сравнение неконтролируемой и аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией

Зарубин А.А.<sup>1,3</sup>, Филиппов Е.С.<sup>1</sup>, Ваняркина А.С.<sup>2,3</sup>, Иванова О.Г.<sup>3</sup>, Шишкина А.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); <sup>2</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия); <sup>3</sup> ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр» (664025, г. Иркутск, ул. Сурикова, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Зарубин Александр Анатольевич, e-mail: aleksandr-zarubin@mail.ru

#### Резюме

**Обоснование.** Новорождённые, перенёвшие тяжёлую асфиксию в родах, имеют высокий риск неврологических расстройств и летального исхода. Наиболее эффективным методом терапии гипоксически-ишемической энцефалопатии вследствие перенесённой интранатальной асфиксии является терапевтическая гипотермия. В настоящее время отсутствуют большие исследования, сравнивающие разные методики проведения лечебной гипотермии, поэтому **целью нашего исследования** стало сравнение эффективности аппаратной и неконтролируемой терапевтической гипотермии у новорождённых детей, перенёвших интранатальную асфиксию.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования: ретроспективное, продольное, когортное исследование, проведённое у 39 новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии и получавших неконтролируемую терапевтическую гипотермию (1-я группа), и у 48 новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии и получавших аппаратную терапевтическую гипотермию (2-я группа). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием стандартных методик.

**Результаты.** Температуру тела у новорождённых детей обеих групп удалось снизить до 33,5 °С в течение первого часа, но при использовании неконтролируемой терапевтической гипотермии наблюдаются колебания температуры от 32 до 35 °С. Аппаратная терапевтическая гипотермия обладает более эффективным нейропротективным эффектом по сравнению с неконтролируемой ( $p < 0,05$ ) и быстрее стабилизирует метаболизм у новорождённых за счёт снижения уровня лактата ( $p < 0,05$ ). У новорождённых при использовании аппаратной терапевтической гипотермии быстрее стабилизируется гемодинамика по сравнению с новорождёнными, у которых применяется неконтролируемая гипотермия ( $p < 0,05$ ). Аппаратная терапевтическая гипотермия уменьшает срок госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых ( $p < 0,05$ ) и снижает риск отёка головного мозга ( $p < 0,05$ ) и повторных эпизодов судорог ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, при использовании неконтролируемой терапевтической гипотермии отмечается высокий риск непреднамеренного колебания ректальной температуры в сторону как переохлаждения, так и согревания, что может усугублять тяжёлое состояние новорождённых. Аппаратная терапевтическая гипотермия обладает более выраженным нейропротективным эффектом.

**Ключевые слова:** гипоксически-ишемическая энцефалопатия, неконтролируемая терапевтическая гипотермия, аппаратная терапевтическая гипотермия, новорождённые

**Для цитирования:** 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; 6(1): 88-93. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.13.

### Comparison of Uncontrolled and Device-Induced Therapeutic Hypothermia in Newborn Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy

Zarubin A.A.<sup>1,3</sup>, Filippov E.S.<sup>1</sup>, Vanyarkina A.S.<sup>2,3</sup>, Ivanova O.G.<sup>3</sup>, Shishkina A.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); <sup>2</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation);

<sup>3</sup> Irkutsk City Perinatal Center (Surikova str. 16, Irkutsk 664025, Russian Federation)

Corresponding author: Alexander A. Zarubin, e-mail: aleksandr-zarubin@mail.ru

#### Abstract

**Background.** Newborn infants who have undergone severe birth asphyxia have a high risk of neurological disorders and death. The most effective method for the treatment of hypoxic ischemic encephalopathy caused by intrapartum

asphyxia is therapeutic hypothermia, or targeted temperature management. Currently, there are no large studies comparing its different methods, therefore the **aim of our study** was to compare the effectiveness of device-induced and uncontrolled therapeutic hypothermia in newborn infants who underwent intrapartum asphyxia.

**Materials and methods.** Study design: we conducted a retrospective, longitudinal, cohort study in 39 newborn infants born in severe asphyxia and receiving uncontrolled therapeutic hypothermia (group 1), and in 48 newborn infants born in severe asphyxia and receiving device-induced therapeutic hypothermia (group 2). Statistical data processing was carried out using standard techniques.

**Results.** The body temperature in newborn infants of both groups was reduced to 33.5 °C within the first hour, but when using uncontrolled therapeutic hypothermia, the body temperature fluctuated from 32 to 35 °C. Device-induced therapeutic hypothermia has a more effective neuroprotective effect as compared to uncontrolled hypothermia ( $p < 0.05$ ) and more rapidly stabilizes metabolism in newborns due to a decrease in lactate levels ( $p < 0.05$ ). In newborns device-induced therapeutic hypothermia stabilizes hemodynamics more quickly compared to uncontrolled therapeutic hypothermia ( $p < 0.05$ ). Device-induced therapeutic hypothermia reduces the period of hospitalization in the neonatal intensive care unit ( $p < 0.05$ ), the risk of cerebral edema ( $p < 0.05$ ) and of the repeated episodes of seizures ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Using uncontrolled therapeutic hypothermia causes a high risk of unintentional fluctuations in rectal temperature towards both hypothermia and rewarming, which can aggravate the severe condition of newborn infants. Device-induced therapeutic hypothermia has a more effective neuroprotective effect.

**Key words:** hypoxic ischemic encephalopathy, uncontrolled therapeutic hypothermia, device-induced therapeutic hypothermia, newborns

**For citation:** Zarubin A.A., Filippov E.S., Vanyarkina A.S., Ivanova O.G., Shishkina A.A. Comparison of Uncontrolled and Device-Induced Therapeutic Hypothermia in Newborn Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Acta biomedica scientifica. 2021; 6(1): 88-93. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.13.

## ВВЕДЕНИЕ

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) остаётся одной из главных проблем в педиатрии и неврологии. Новорождённые дети с гипоксически-ишемической энцефалопатией, возникшей вследствие перенесённой интранатальной асфиксии, имеют высокий риск неврологических расстройств и летального исхода. Эпидемиологические исследования показывают частоту гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорождённых от 2 до 9 случаев на 1000 новорождённых, а в странах третьего мира частота данной патологии достигает 30 случаев на 1000 новорождённых.

В структуре детской инвалидности поражения центральной нервной системы составляют около 50 %, при этом у 70–80 % детей они обусловлены патологией в интранатальном периоде [1]. Большинство детей с тяжёлой гипоксически-ишемической энцефалопатией имеют сильный неврологический дефицит, 10–20 % – неврологические дисфункции средней тяжести, и только единицы не имеют осложнений. 30–50 % детей со средне-тяжёлой гипоксически-ишемической энцефалопатией имеют тяжёлый неврологический дефицит, и только у 10–20 % развиваются минимальные неврологические осложнения. Большинство детей с лёгкой ГИЭ полностью восстанавливаются [2, 3].

Наиболее эффективным и безопасным методом защиты центральной нервной системы у новорождённых, перенёвших тяжёлую асфиксию в родах, является терапевтическая гипотермия [4, 5]. Гипотермия способствует: снижению метаболических потребностей организма; снижению продукции возбуждающих биологически активных веществ; уменьшению риска отёка головного мозга; снижению внутричерепного давления; сокращению продукции активных форм кислорода; улучшению доставки кислорода в ишемические зоны головного мозга [6, 7, 8, 9].

Существует несколько методик проведения терапевтической гипотермии – при помощи специальных аппаратов и при помощи охлаждающих термоэлементов. В настоящее время нет больших исследований, сравнивающих данные методики, поэтому **целью нашего исследования** стала оценка эффективности аппарат-

ной и неконтролируемой терапевтической гипотермии у новорождённых детей, перенёвших интранатальную асфиксию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Во всех случаях получено письменное согласие от родителей.

Дизайн: ретроспективное, продольное, когортное исследование, проведённое у 39 новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии и получавших неконтролируемую терапевтическую гипотермию при помощи охлаждающих термоэлементов (1-я группа), и у 48 новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии и получавших аппаратную терапевтическую гипотермию при помощи аппарата «Allon 2001» (2-я группа).

Критерии включения в 1-ю и 2-ю группы: тяжёлая интранатальная асфиксия; декомпенсированный метаболический ацидоз, лактатацидоз –  $pH \leq 7,0$ ; дефицит оснований (Be) ниже  $-15$  ммоль/л; гиперлактатацидоз  $\geq 10$  ммоль/л в крови, взятой при рождении; оценка по шкале Sarnat, соответствующая среднетяжёлой и тяжёлой степени; низкая оценка по шкале Апгар – менее 6 баллов на 5-й минуте.

Критерии исключения из 1-й и 2-й групп: срок гестации менее 35 недель; масса тела при рождении менее 1800 г; кровоизлияния в головной мозг; врождённые пороки развития, несовместимые с жизнью.

Терапия в 1-й и 2-й группах основывалась на рекомендациях International Liaison Committee on Resuscitation и European Resuscitation Council: искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) с первых минут жизни; стабилизация гемодинамики (волюмическая нагрузка, инотропы, вазопрессоры); проведение функциональной эхокардиографии; коррекция лактатацидоза и электролитных нарушений; антиконвульсивная терапия и адекватная анальгезия [3, 10, 11].

У всех новорождённых проведена процедура аппаратной терапевтической гипотермии, согласно про-

токолу «Терапевтическая гипотермия у новорождённых детей» [2, 12]. Охлаждали новорождённых постепенно до  $33,5 \pm 0,5$  °C в течение 72 ч с последующим постепенным согреванием со скоростью 0,5 °C/ч.

Анализ развития детей включал осмотр неврологом и неонатологом. Учитывали: оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах; оценку по шкале тяжести ГИЭ (по Н.В. Sarnat и М.С. Sarnat); наличие судорог в первый час жизни и далее в динамике; длительность ИВЛ и применения кардиотонической поддержки.

При объективном обследовании обращали внимание на неврологический статус и длительность пребывания в отделении реанимации и в отделении патологии новорождённых. Определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), артериальное давление (АД), периферическую перфузию.

Клинический исход у пациентов в возрасте 1 месяца оценивали по аналогово-балльной шкале Шумилиной: 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.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартных программ Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Access 2013 (Microsoft Corporation, США). Основная часть полученных данных не соответ-

ствовала закону нормального распределения, в связи с чем результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Анализ статистической значимости различий осуществляли с использованием метода непараметрической статистики – U-теста Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости различий между группами по качественным признакам использовался критерий  $\chi^2$ . За критический уровень значимости было принято значение  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведена общая характеристика 1-й и 2-й групп.

Основными причинами рождения детей в тяжёлой асфиксии являлись: аномалии родовой деятельности – 17 (43,59 %) и 24 (50 %) случаев; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 9 (23,07 %) и 11 (22,91 %) случаев; обвитие пуповиной – 13 (33,33 %) и 13 (27,08 %) случаев в 1-й и 2-й группах соответственно; статистически значимых различий не выявлено.

Оценка неврологического статуса при рождении по шкале Sarnat у новорождённых 1-й и 2-й групп показала, что статистически значимые различия между группами отсутствуют. III степень тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии выявлена у 29 (74,35 %) и 34 (70,83 %) детей, II степень – у 10 (25,65 %) и 14 (29,17 %) детей в 1-й и 2-й группах соответственно; статистически значимых различий не выявлено.

Анализируя таблицу 1, можно сделать вывод о том, что дети из 1-й и 2-й группы сопоставимы и не имеют достоверно значимых отличий по гестационному возрасту, массе тела и оценке по шкале Апгар. У всех

Общая характеристика новорождённых детей в исследуемых группах

Таблица 1

General characteristics of newborns of the studied groups

Table 1

Показатель	1-я группа (n = 39)	2-я группа (n = 48)
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы	5 (1–6)	4 (1–6)
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы	4 (2–7)	5 (2–8)
Масса тела детей, г	3680 (3200–4200)	3780 (3100–4250)
Гестационный возраст, недели	38,1 (37,1–41)	39,7 (37,0–40,8)
Срок госпитализации в ОРИТН, сут.	12 (8–15)	6 (5–9)*
Продолжительность ИВЛ, сут.	6 (5–8)	4 (3–5)*
Продолжительность кардиотонической терапии, сут.	6 (5–8)	4 (3–5)*
Отёк головного мозга, n (%)	13 (33,33 %)	6 (12,5 %)*
Судороги в течение первых суток, n (%)	34 (87,18 %)	35 (72,91 %)
Повторные эпизоды судорог, n (%)	10 (25,64 %)	2 (4,16 %)*
Клинический исход в возрасте 1 месяца		
Норма (мышечная нормотония, норморефлексия), n (%)	0 (0 %)	1 (2,08 %)
Лёгкие нарушения (изменение мышечного тонуса, норморефлексия), n (%)	5 (12,8 %)	15 (31,25 %)*
Умеренные нарушения (изменение мышечного тонуса и рефлексов), n (%)	16 (41,02 %)	28 (58,33 %)*
Тяжёлые нарушения (n (%)) (изменение мышечного тонуса и рефлексов, симптомы поражения центральной нервной системы), n (%)	16 (41,02 %)	4 (8,33 %)*
Вегетативное состояние, n (%)	2 (5,12 %)	0 (0 %)
Летальный исход, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)

Примечание. \* – различия между группами статистически значимы при  $p < 0,05$ .

детей при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН) были выявлены декомпенсированный метаболический ацидоз, гиперлактатацидоз, что доказывает факт перенесённой асфиксии. Метаболический ацидоз удалось купировать на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии (во 2-й группе) быстрее, чем у новорождённых 1-й группы. Метаболические расстройства у новорождённых 2-й группы купировались быстрее, что доказывается снижением уровня Ве через 1 час ( $p < 0,05$ ) и лактата крови – через 12 часов жизни ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем у этих новорождённых не было значимых нарушений кислотно-щелочного равновесия. Стабильные уровни парциального давления углекислого газа, парциального давления кислорода и  $SpO_2$  в динамике у всех групп новорождённых указывают на стабилизацию детей и адекватно подобранные параметры искусственной вентиляции лёгких, волемической и кардиотонической поддержки.

Установлено, что на фоне начала терапевтической гипотермии удалось достигнуть целевых значений ректальной температуры ( $33,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) в течение первого часа с момента начала охлаждения. Однако, анализируя дальнейшие колебания температуры, можно сделать вывод о том, что при использовании аппаратной терапевтической гипотермии удаётся поддерживать температуру в диапазоне целевых значений, а при неконтролируемой терапевтической гипотермии наблюдаются колебания температуры от  $32$  до  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Таким образом, при использовании неконтролируемой терапевтической гипотермии отмечается высокий риск непреднамеренного чрезмерного колебания ректальной температуры в сторону как переохлаждения, так и согревания, что может значительно повлиять на эффективность нейропротекции.

Срок госпитализации в условиях ОРИТН был статистически значимо больше у новорождённых 1-й группы. Кроме того, у новорождённых 1-й группы наблюдается достоверно значимое увеличение зависимости от искусственной вентиляции лёгких и кардиотонической терапии. Снижение параметров ИВЛ и более быстрый перевод новорождённых на самостоятельное дыхание на фоне аппаратной гипотермии отмечают некоторые авторы [3, 13, 14].

По данным нейросонографии у всех новорождённых в первые сутки жизни выявлены признаки гипоксически-ишемических изменений (ГИИ) в виде повышения эхогенности перивентрикулярных областей. У новорождённых 1-й группы чаще выявляется отёк головного мозга в виде сужения просвета боковых желудочков ( $p < 0,05$ ), что доказывает снижение эффективности нейропротекции на фоне неконтролируемых отклонений целевого уровня температуры при проведении пассивной терапевтической гипотермии [15, 16, 17]. Снижение риска отёка головного мозга у новорождённых на фоне проведения аппаратной терапевтической гипотермии, возможно, связано с более стабильной гемодинамикой, тщательным и непрерывным температурным контролем и отсутствием непреднамеренных колебаний целевого уровня температуры.

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. Также диагностирован ретроградный кровоток в ПМА у 5 (12,8 %) и 4 (8,33 %) новорож-

дённых в 1-й и 2-й группах соответственно; статистически значимых различий не выявлено. Размеры внутренних ликворных пространств не отклонялись от средних возрастных показателей при рождении.

Со стороны внутренних органов по данным ультразвуковой диагностики обнаружены изменения печени в виде диффузного повышения эхогенности паренхимы у 5 (12,8 %) и 4 (8,33 %) новорождённых в 1-й и 2-й группах соответственно; 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 2 (5,12 %) новорождённых в 1-й группе и у 4 (8,33%) – во 2-й группе; ретроградный кровоток в почечной артерии выявлен, соответственно, у 2 (5,12 %) и 1 (2,08 %) новорождённого; статистически значимых различий не выявлено, что соответствует данным аналогичных исследований [18].

Снижение темпа диуреза менее  $0,5\text{ мл/кг/ч}$  выявлено у 5 (12,8 %) и 1 (2,08 %) новорождённых в 1-й и 2-й группах соответственно, что являлось показанием к повышению температуры тела до  $34\text{ }^{\circ}\text{C}$  с положительным эффектом.

Судороги в первые часы жизни появились у 34 (87,18%) новорождённых 1-й группы и у 35 (72,91%) – 2-й группы. По данным литературы, основной причиной тонико-клонических судорог является тяжёлая асфиксия в родах [15]. Начало судорог в течение первого часа, их длительное наличие и повторные эпизоды у новорождённого коррелируют с высоким риском тяжёлого неврологического дефицита к концу первого месяца жизни ( $p < 0,05$ ), что соответствует результатам других исследователей [12, 13, 17]. Противосудорожное влияние аппаратной терапевтической гипотермии доказывается статистически значимым уменьшением повторных эпизодов судорог у новорождённых 2-й группы.

Анализируя исход в возрасте 1 месяца, можно сделать вывод о том, что аппаратная терапевтическая гипотермия обладает значительным нейропротективным эффектом. По данным нашего исследования не было зафиксировано летальных исходов, а тяжёлые поражения центральной нервной системы были диагностированы лишь у 8,33 % детей во 2-й группе, в то время как в 1-й группе данный показатель составил 46,14 %. О значительном нейропротективном эффекте терапевтической гипотермии докладывают и другие исследователи [20, 21]. К 1 месяцу жизни дети, получавшие терапию аппаратной терапевтической гипотермией, имели снижение частоты тяжёлых соматических и психоневрологических нарушений.

Таким образом, аппаратная терапевтическая гипотермия обладает выраженным нейропротективным эффектом и стабилизирует метаболизм у детей, рождённых в тяжёлой асфиксии. Аппаратная терапевтическая гипотермия не только предотвращает недопустимые колебания температуры, но и уменьшает срок госпитализации новорождённого в ОРИТН, риск отёка головного мозга и повторных эпизодов судорог.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях**

Авторы осуществляли разработку концепции и дизайн исследования и написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Zanelli SA. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medscape*. 2018. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview>.
2. Антонов А.Г., Ионон О.В., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Никитина И.В., Рындин А.Ю. Методика проведения лечебной гипотермии детям, родившимся в состоянии асфиксии. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 59(6): 76-78.
3. Зарубин А.А., Михеева Н.И., Филиппов Е.С., Белогорова Т.А., Ваняркина А.С., Шишкина А.А. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2017; 2(2):95-101. doi: 10.12737/article\_59a614fd4eb886.85071185
4. Панова М.С., Левченко Н.В. Отдаленные последствия тяжелой асфиксии у доношенных детей на первом году жизни. В: Андреева Е.В. (ред.). *Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам», Чита, 28 марта 2019 года*. Чита: Редакционно-издательский центр Читинской государственной медицинской академии; 2019: 73-77.
5. Буров А.А., Горев В.В., Горелик К.Д., Дегтярёва М.Г., Ионон О.В., Карпова А.Л., и др. *Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей: клинические рекомендации*. М.; 2019. URL: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/%D1%84%D0%B0%D0%B9%D0%BB%2050.pdf>.
6. Задворнов А.А. Неонатальная терапевтическая гипотермия: как она работает? *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016; (1): 49-54.
7. Fukuda H, Tomimatsu T, Watanabe N, Mu JW, Kohzuki M, Endo M, et al. Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia. *Brain Res*. 2001; 2(910): 187-191. doi: 10.1016/s0006-8993(01)02659-2
8. Laptok AR, Corbett RJ, Sterett R, Garcia D, Tollefsbol G. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using 31P and 1H magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. 1995; 6(38): 919-925. doi: 10.1203/00006450-199512000-00015
9. Williams GD, Dardzinski BJ, Buckalew AR, Smith MB. Modest hypothermia preserves cerebral energy metabolism during hypoxia-ischemia and correlates with brain damage: a 31P nuclear magnetic resonance study in unanesthetized neonatal rats. *Pediatr Res*. 1997; 5(42): 700-708. doi: 10.1203/00006450-199711000-00024
10. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015; 18(132): S543-S560. doi: 10.1161/CIR.0000000000000267
11. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015. Section 7: Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation*. 2015; 95: 249-263. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.029
12. Аслам С., Стрискланд Т., Моллой Э.Д. Неонатальная энцефалопатия: необходимость понимания ее полиэтиологии для оптимизации ведения. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020; 8(1): 87-94. doi: 10.3389/fped.2019.00142
13. Зарубин А.А., Голуб И.Е., Федорова О.С., Мельников В.А., Богданова А.Д. Системная лечебная гипотермия в терапии тяжелой асфиксии у новорожденных. *Анестезиология*

*и реаниматология*. 2016; 61(4): 269-272. doi: 10.18821/0201-75632016-61-4-269-272

14. Зарубин А.А., Голуб И.Е., Михеева Н.И., Богданова А.Д., Федорова О.С. Влияние интеркуррентных заболеваний на биомеханическую функцию легких у новорожденных с тяжелой асфиксией на фоне проведения системной лечебной гипотермии. *Акушерство и гинекология*. 2016; (11): 101-105. doi: 10.18565/aig.2016.11.101-5
15. Ветчинкина Ю.В. Поиск биомаркеров церебральной гипоксии у новорожденных. *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2013; (1): 56-62.
16. Воротынцева Н.С., Орлова В.В. Лучевое обследование новорожденных при общей терапевтической гипотермии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019; 64(1): 31-37. doi: 10.12737/article\_5c55fc2cb98140.01495008
17. Воротынцева Н.С., Орлова В.В. Лучевой мониторинг состояния внутренних органов новорожденных, перенесших общую терапевтическую гипотермию. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020; 65(1): 48-53. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-48-53
18. Воротынцева Н.С., Орлова В.В., Мотина А.Н., Новикова А.Д. Особенности лучевой картины головного мозга и внутренних органов новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию и подвергшихся общей терапевтической гипотермии, по результатам пилотного исследования. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100(1): 30-35. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-30-35
19. Гулиев Н.Д. Современные аспекты гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных. *Национальный журнал неврологии*. 2019; (2): 1-17. doi: 10.28942/nj.v1i16.274
20. Разинькова Н.С., Сережкина А.В., Бец О.Г., Миненкова Т.А., Хмелевская И.Г., Боева С.Г. Особенности неврологического статуса у новорожденных с интранатальной асфиксией после терапевтической гипотермии. *Трудный пациент*. 2020; 18(5); 29-32. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10035
21. Azzopardi D, Strohm BN, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 371: 140-149. doi: 10.1056/NEJMoa1315788

**REFERENCES**

1. Zanelli SA. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medscape*. 2018. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview>
2. Antonov AG, Ionov OV, Kirtbaya AR, Balashov EN, Nikitina IV, Ryndin AYU. The methodology of therapeutic hypothermia in children born in a state of asphyxia. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2014; 59(6): 76-78. (In Russ.)
3. Zarubin AA, Mikheeva NI, Filippov ES, Belogorova TA, Van-yarkina AS, Shishkin AA. Hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates born to severe birth asphyxia. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2017; 2(2):95-101. doi: 10.12737/article\_59a614fd4eb886.85071185. (In Russ.)
4. Panova MS, Levchenko NV. Long-term consequences of severe asphyxia in full-term infants in the first year of life. In: Андреева Е.В. (ed.) *Materials of the scientific and practical conference with international participation "Topical issues of primary health care for children and adolescents", Chita, March 28, 2019*. Chita: Editorial and Publishing Center of the Chita State Medical Academy; 2019. p. 73-77. (In Russ.)
5. Burov AA, Gorev VV, Gorelik KD, Degtyareva MG, Ionov OV, Karpova AL, et al. *Therapeutic hypothermia in newborns: clinical guidelines of the Russian Society of Neonatologists*. Moscow; 2019. URL: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/%D1%84%D0%B0%D0%B9%D0%BB%2050.pdf>. (In Russ.)
6. Zadvornov AA. Neonatal therapeutic hypothermia: how does it work? *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2016; (1): 49-54. (In Russ.)
7. Fukuda H, Tomimatsu T, Watanabe N, Mu JW, Kohzuki M, Endo M, et al. Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 acti-

vation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia. *Brain Res.* 2001; 2(910): 187-191. doi: 10.1016/s0006-8993(01)02659-2

8. Laptok AR, Corbett RJ, Sterett R, Garcia D, Tollefsbol G. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using 31P and 1H magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res.* 1995; 6(38): 919-925. doi: 10.1203/00006450-199512000-00015

9. Williams GD, Dardzinski BJ, Buckalew AR, Smith MB. Modest hypothermia preserves cerebral energy metabolism during hypoxia-ischemia and correlates with brain damage: a 31P nuclear magnetic resonance study in unanesthetized neonatal rats. *Pediatr Res.* 1997; 5(42): 700-708. doi: 10.1203/00006450-199711000-00024

10. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation.* 2015; 18(132): S543-S560. doi: 10.1161/CIR.0000000000000267

11. Wyllie J, Bruinenberg J, Roeher CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015. Section 7: Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation.* 2015; 95: 249-263. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.029

12. Aslam S, Striskland T, Molloy ED. Neonatal encephalopathy: need for recognition of multiple etiologies for optimal management. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2020; 8(1): 87-94. doi: 10.3389/fped.2019.00142

13. Zarubin AA, Golub IE, Fedorova OS, Melnikov VA, Bogdanova AD. Treatment of severe intrapartum asphyxia. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2016; 61(4): 269-272. (In Russ.) doi: 10.18821/0201-75632016-61-4-269-272

14. Zarubin AA, Golub IE, Mikheeva NI, Bogdanova AD, Fedorova OS. Impact of intercurrent diseases on the biomechanical function of the lung in newborns with severe asphyxia during

systemic therapeutic hypothermia. *Obstetrics and Gynecology.* 2016; (11): 101-105. doi: 10.18565/aig.2016.11.101-5. (In Russ.)

15. Vetchinkina YuV. Search for biomarkers of cerebral hypoxia in newborns. *Proceedings of the Komi Science Centre of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences.* 2013; (1): 56-62. (In Russ.)

16. Vorotyntseva NS, Orlova VV. Radiation examination of newborns with general therapeutic hypothermia. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019; 64(1): 31-37. doi: 10.12737/article\_5c55fc2cb98140.01495008. (In Russ.)

17. Vorotyntseva NS, Orlova VV. Radiation monitoring of the state of the internal organs in newborns with general therapeutic hypothermia. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2020; 65(1): 48-53. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-48-53. (In Russ.)

18. Vorotyntseva NS, Orlova VV, Motina AN, Novikova AD. Peculiarities of the radiation pattern of the brain and internal organs of newborns who underwent severe perinatal asphyxia and underwent general therapeutic hypothermia, according to the pilot study results. *Pediatrics.* 2021; 100 (1): 30-35. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-30-35. (In Russ.)

19. Guliev ND. Modern aspects of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *National Journal of Neurology.* 2019; (2): 1-17. doi: 10.28942/nnj.v1i16.274. (In Russ.)

20. Razinkova NS, Serezhkina AV, Betz OG, Minenkova TA, Khmelevskaya IG, Boeva SG. Features of the neurological status in newborns with intranatal asphyxia after therapeutic hypothermia. *Trudnyypatsient.* 2020; 18(5); 29-32. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10035. (In Russ.)

21. Azzopardi D, Strohm BN, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med.* 2014; 371: 140-149. doi: 10.1056/NEJMoa1315788

#### Сведения об авторах

**Зарубин Александр Анатольевич** – ассистент кафедры симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых, ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр», e-mail: alexandr-zarubin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0524-519X>

**Филиппов Евгений Семенович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней и детских инфекций, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: dr.filippov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7700-6414>

**Ваняркина Анастасия Сергеевна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых, ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр», e-mail: nasty-191@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8434-1600>

**Иванова Ольга Геннадьевна** – заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорождённых, ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр», e-mail: olgaivgir@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9942-9293>

**Шишкина Анна Александровна** – врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых, ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр», e-mail: anna-38@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0865-2172>

#### Information about the authors

**Alexander A. Zarubin** – Teaching Assistant at the Department of Simulation Technologies and Emergency Medical Care, Irkutsk State Medical University; Intensivist at the Neonatal Intensive Care Unit, Irkutsk City Perinatal Center, e-mail: alexandr-zarubin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0524-519X>

**Evgeniy S. Filippov** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor at the Department of Pediatric Diseases and Infections, Irkutsk State Medical University, e-mail: dr.filippov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7700-6414>

**Anastasia S. Vanyarkina** – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Intensivist at the Neonatal Intensive Care Unit, Irkutsk City Perinatal Center, e-mail: nasty-191@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8434-1600>

**Olga G. Ivanova** – Head of the Neonatal Intensive Care Unit, Irkutsk City Perinatal Center, e-mail: olgaivgir@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9942-9293>

**Anna A. Shishkina** – Intensivist at the Neonatal Intensive Care Unit, Irkutsk City Perinatal Center, e-mail: anna-38@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0865-2172>

Статья получена: 25.01.2021. Статья принята: 20.01.2021. Статья опубликована: 26.01.2021.

Received: 25.01.2021. Accepted: 20.01.2021. Published: 26.01.2021.