Клинические рекомендации

Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного вследствие перенесенной асфиксии при родах

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	P91.6, P91.0, P21.0
Возрастная группа:	дети
Год утверждения:	**202_**

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН)
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины (РАСПМ)

Термины и определения

Асфиксия при рождении – это синдром, характеризующийся отсутствием эффективности газообмена в легких сразу после рождения, неспособностью самостоятельно дышать при наличии сердцебиения и (или) других признаков живорожденности (спонтанное движение мышц, пульсация пуповины)

Тяжелая асфиксия при рождении – это состояние, характеризующееся низкой оценкой по шкале Апгар и комплексом клинико-лабораторных признаков нарушения состояния ребенка

Гипоксическая ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) – поражение головного мозга, которое развивается в первые часы жизни и характеризуется комплексом неврологических нарушений различной степени тяжести, наступивших в результате асфиксии при рождении

Церебральная ишемия – это состояние, которое возникает в результате широкого спектра причин, приводящих к ишемии мозга, таких, как сепсис, шок, ГИЭ, респираторный дистресс-синдром и прочее.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Асфиксия при рождении – это синдром, характеризующийся отсутствием эффективности газообмена в легких сразу после рождения, неспособностью самостоятельно дышать при наличии сердцебиения и (или) других признаков живорожденности (спонтанное движение мышц, пульсация пуповины)

Тяжелая асфиксия при рождении – это состояние, характеризующееся низкой оценкой по шкале Апгар и комплексом клинико-лабораторных признаков нарушения состояния ребенка [1,2].

Гипоксическая ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) – поражение головного мозга, которое развивается в первые часы жизни и характеризуется комплексом неврологических нарушений различной степени тяжести, наступивших в результате асфиксии при рождении [1,3].

Церебральная ишемия (ЦИ) – это состояние, которое возникает в результате широкого спектра причин, приводящих к ишемии мозга, таких, как сепсис, шок, ГИЭ, респираторный дистресс-синдром и прочее.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гипоксическая ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) развивается в первые часы жизни и характеризуется комплексом неврологических нарушений различной степени тяжести, наступивших в результате асфиксии при рождении [1].

Низкая оценка шкале Апгар сама по себе может быть следствием медикаментозной депрессии плода или других факторов, приводящих к угнетению дыхания, и не всегда является самостоятельным критерием, определяющим наличие гипоксического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорождённого.

Факторы риска развития асфиксии новорожденных [1]:

[1] Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо №15-4/И/2-2570 от 04.03.2020г.

- преждевременные роды;
- сахарный диабет у матери;
- ожирение у матери;
- преэклампсия; эклампсия;
- хроническая гипертензия (гипертоническая болезнь матери);
- резус-иммунизация матери
- ультразвуковые признаки анемии или водянки плода;
- мертворождения или рождение предыдущих детей в состоянии тяжелой асфиксии;
- клинические признаки инфекционного заболевания у матери непосредственно перед или во время родов» (хориоамнионит, повышенная температура перед или непосредственно в родах);
- подозрение на врожденную инфекцию плода;
- кровотечение во II или III триместрах беременности;
- многоводие;
- маловодие;
- многоплодная беременность;
- несоответствие предполагаемой массы тела плода гестационному возрасту;
- наркотическая или алкогольная зависимость матери;
- применение матерью лекарственных препаратов, способных угнетать дыхание и сердечную деятельность новорожденного (таких, как препараты лития, магнезии, адреноблокаторы);
- наличие пороков развития плода, выявленных при антенатальной диагностике;
- аномальные показатели кардиотокографии или допплерометрии перед родами или во время родов;
- угнетение двигательной активности плода перед родами;
- отсутствие данных о пренатальном наблюдении;
- длительный безводный период (более 18 часов).

Интранатальные факторы риска:

- преждевременные роды (срок менее 37 недель);
- запоздалые роды (срок более 42 недель);
- острая гипоксия плода в родах;
- разрыв матки;
- эмболия околоплодными водами;
- коллапс/шок у роженицы (любой этиологии) во время родоразрешения
- отслойка плаценты;
- предлежание плаценты;
- врастание плаценты;
- выпадение петель пуповины;
- патологическое положение плода;
- применение общего обезболивания во время родоразрешения;
- аномалии родовой деятельности;
- наличие мекония в околоплодных водах;
- нарушение ритма сердца плода;
- дистоция плечиков;
- инструментальные роды (акушерские щипцы, вакуум-экстракция).

Выделяют четыре главные причины асфиксии новорожденного:

1. Нарушения оксигенации крови матери (анемия, шок, сердечно-сосудистая и (или) дыхательная недостаточность).
2. Неадекватная гемоперфузия материнской части плаценты (артериальная гипотензия или гипертензия у матери, нарушения сократительной деятельности матки).
3. Нарушения плацентарного газообмена (инфаркты, кальцификаты, отек и воспалительные изменения плаценты, преждевременная отслойка плаценты и ее предлежание).
4. Нарушения пуповинного кровотока (истинные узлы пуповины, сдавление ее, тугое обвитие пуповиной вокруг шеи или других частей тела ребенка, выпадение петель пуповины).

В патогенезе ГИЭ выделяют фазы первичного и вторичного повреждения нервной ткани. Первичное повреждение развивается в момент воздействия асфиксии и характеризуется необратимой гибелью клеток головного мозга, объем которой зависит от глубины и длительности гипоксии. Вторичное повреждение активизируется в фазу реоксигенации – реперфузии спустя 2-12 часов после первичного повреждения. Вторичное повреждение вызывается активизацией ряда патогенетических механизмов: глутаматного и кальциевого стресса, свободнорадикального повреждения, асептического воспалительного процесса, активацией апоптоза, приводящих к увеличению объема нейронального повреждения и ухудшению прогноза для жизни и здоровья [4,5].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным мировой статистики, частота тяжёлой ГИЭ в популяции новорожденных составляет от 0,37 до 3 на 1000 родившихся живыми [6,7]. Заболеваемость новорожденных внутриутробной гипоксией, асфиксией при родах на территории Российской Федерации в 2020 году составила 13,3% [2] и в мире составляет 5-9 случаев на 1000 родившихся живыми [8].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

P21.0 Тяжелая асфиксия при рождении

P91.0 Церебральная ишемия

P91.6 Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Асфиксия острая – асфиксия новорожденного, причиной которой являются интранатальные факторы.

Асфиксия, развившаяся на фоне хронической внутриутробной гипоксии – асфиксия новорожденного, развивающаяся антенатально в условиях длительной плацентарной недостаточности и/или интранатальной гипоксии.

[2] Данные Минздрава РФ «Федеральное статистическое наблюдение» форма №32, 2020г

Степень тяжести ГИЭ определяется по модифицированной шкале Sarnat H., Sarnat M. (1976) в модификации Stoll B., Kliegman R. (2004) [9,10]. (*Приложение Г1)*

Степень церебральной ишемии определяется в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» (выраженность неврологических нарушений, а также характер и распространенность структурно-морфологических изменений вещества головного мозга) [10,11]. (*Приложение Г2)*

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина зависит от степени тяжести асфиксии.

При средней или умеренной асфиксии при рождении состояние ребенка после рождения среднетяжелое или тяжелое. В возрасте первых минуты жизни ребенок вялый, двигательная активность и реакция на осмотр снижена или отсутствует. Крик, при наличии, малоэмоциональный. Рефлексы периода новорожденных снижены, угнетены или отсутствуют. При аускультации сердца – нормальный ритм или тахикардия, тоны усилены или приглушены. Дыхание аритмичное или периодическое, часто с участием вспомогательной мускулатуры, возможно наличие проводных разнокалиберных хрипов. Определяется разлитой цианоз, однако, на фоне восстановления оксигенации кожа быстро розовеет. При этом нередко сохраняется акроцианоз. В течение первых двух-трех дней жизни для этих новорожденных характерна смена синдрома угнетения на синдром гипервозбудимости, проявляющийся мелкоразмашистым тремором конечностей, гиперестезией, срыгиванием, нарушением сна, спонтанным рефлексом Моро (I фаза), снижением или угнетением рефлексов опоры, шага, ползания, мышечной гипотонией, адинамией. Однако, изменения физиологических рефлексов новорожденных и мышечного тонуса индивидуальны и могут зависеть от иных сопутствующих заболеваний и состояний.

При тяжелой асфиксии при рождении состояние ребенка при рождении тяжелое или крайне-тяжелое. Реакция на осмотр чаще отсутствует или очень вялая. Рефлексы новорожденных угнетены или резко снижены. Мышечный тонус отсутствует или резко снижен, спонтанные движения отсутствуют. В неврологическом статусе имеются признаки комы или сопора (отсутствие реакции на осмотр и болевые раздражители, адинамия, арефлексия, атония, реакция зрачков на свет вялая или отсутствует, возможна локальная глазная симптоматика). Кожные покровы цианотичные, бледные с «мраморным рисунком» (нарушение микроциркуляции). Самостоятельное дыхание аритмичное, поверхностное или отсутствует. Аускультативно выслушивается ослабление дыхания.

При пальпации живота отмечается умеренное увеличение печени. Могут отмечаться выраженные признаки нарушения периферической (симптом «белого пятна» более 3 с) и центральной гемодинамики (артериальная гипотензия). Отмечаются признаки полиорганной недостаточности.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза «Тяжелая асфиксия при рождении»

Диагноз «Тяжелая асфиксия при рождении» может быть установлен, если выявлены следующие клинико-лабораторные признаки: внутриутробное нарушение состояния плода, оценка по шкале Апгар 3 балла и менее на 1-ой минуте жизни, pH <7.0 или BE более – 16 ммоль/л в первые 60 минут жизни, полиорганная недостаточность, неврологические нарушения.

Только комплекс как клинических, так и лабораторных маркеров, включая низкую оценку по шкале Апгар, может говорить об асфиксии в родах, которая, в свою очередь, приводит к ГИЭ различной степени тяжести [1,2,12,13].

Диагноз «Церебральная ишемия» выставляется по истечении раннего неонатального периода после уточнения характера и выраженности структурного поражения головного мозга с помощью методов нейровизуализации.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** изучить анамнез матери, течение беременности и родов для выявления факторов риска развития асфиксии при рождении и, как следствие, развития гипоксической ишемической энцефалопатии [14].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств- 3).

2.2 Физикальное обследование

См раздел 1.6 «Клиническая картина»

- Новорожденному ребенку для выявления ГИЭ и определения дальнейшей тактики терапии **рекомендуется** проведение визуального терапевтического осмотра [15].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Визуальный осмотр новорожденного с ГИЭ включает в себя:*

- *реакцию на осмотр (угнетение, возбуждение, сопор, кома);*
- *осмотр кожи и видимых слизистых оболочек с оценкой степени их бледности, степени гидратации, выявление кожных высыпаний, геморрагических проявлений, нарушение микроциркуляции;*
- *оценку состояния центральной нервной системы (рефлексы, мышечный тонус, тремор, судороги, реакция зрачков);*
- *перкуссия и аускультация легких и сердца, исследование пульса;*
- *пальпация живота;*
- *осмотр наружных половых органов;*
- *выявление видимых пороков развития, стигм дизэмбриогнеза.*

Оценка состояния центральной нервной системы входит в критерии группы «В» для определения показаний к проведению терапевтической гипотермии.

- Новорожденному ребенку с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии для выявления гипоксического повреждения почек **рекомендуется** оценка суточного и почасового объема мочи с целью выявления нарушений диуреза [16].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Новорожденному ребенку с тяжелой или умеренной асфиксией при рождении для оценки нарушений газообмена, признаков тканевой гипоксии, метаболических нарушений и определения дальнейшей тактики терапии **рекомендуется** исследование кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови, уровня лактата крови в первые 60 минут жизни [17–19].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

  Комментарии: *Исследование КОС, газов крови и лактата проводится из пуповинной, капиллярной или венозной крови и входит в критерии группы «А» для определения показаний к проведению терапевтической гипотермии. Определение лактата крови зависит от возможностей лаборатории медицинской организации (МО).*

- Новорожденному ребенку с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии с целью определения дальнейшей тактики сопутствующей терапии **рекомендуется** провести исследование общего (клинического) анализа крови развернутого с дифференциальным подсчетом лейкоцитов [20–22].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

  Комментарии: *у ребенка вследствие перенесенной асфиксии могут отмечаться изменения в клиническом анализе крови требующие коррекции (анемия, тромбоцитопения).*

- Новорожденному ребенку с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии для оценки нарушений в системе гемостаза **рекомендуется** исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) [23,24].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 4).

  Комментарии: *Гипотермия может оказать неблагоприятное влияние на гемостаз, если изначально пациент имеет аномальные показатели, как это бывает у некоторых детей, перенесших асфиксию. Рекомендуется проведение контроля коагулограммы до начала гипотермии. Снижение температуры тела на 3,5°С в среднем на 30% снижает коагуляцию, подобные изменения не требуют лечения в отсутствие кровоточивости. Исследование коагулограммы зависит от возможностей лаборатории медицинской организации (МО).*

- Новорожденному с ГИЭ 2 и 3 степени вследствие перенесенной асфиксии при рождении во время проведения терапевтической гипотермии общей **рекомендуется** контроль кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови, уровня натрия, калия, кальция и глюкозы в крови для своевременной коррекции нарушений гомеостаза [25–28].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

  Комментарии: *Целевые значения показателей КОС зависят от типа пробы крови набранного на исследование (артериальная, венозная или капиллярная).*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении с целью контроля за жизненно важными показателями **рекомендуется** проведение суточного прикроватного мониторирования жизненных функций и параметров (ЧСС, ЧД, АД, SpO_2, температура тела (кожная и ректальная), диурез) [29].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

  Комментарии: *Во время проведения терапевтической гипотермии рекомендуется установка ЭКГ датчиков для мониторирования нарушений ритма сердца.*

- Для исключения кровоизлияний в головной мозг и внутренние органы, оценки центральной гемодинамики новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении, с целью определения дальнейшей тактики этиотропной и симптоматической терапии **рекомендуется** проведение ультразвуковых исследований: нейросонографии (НСГ), эхокардиографии (Эхо-КГ), ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости (комплексное), почек и надпочечников [30,31].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1) для нейросонографии.

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1) для УЗИ почек

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1) для ЭХО-КГ.

  Комментарии: *Проведение данных методов визуализации зависят от возможностей конкретной МО.*

- При подозрении на субдуральные кровоизлияния новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении, с целью исключения субдуральных гематом **рекомендуется** проведение компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга [32,33].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

  Комментарии: *Проведение данных методов нейровизуализации зависят от возможностей конкретной МО.*

- Новорожденному ребенку с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии для оценки биоэлектрической активности головного мозга и выявления судорог

рекомендуется проведение амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) не позднее 6 часов после рождения и в период согревания после проведения терапевтической гипотермии общей [34–37].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: *аЭЭГ входит в критерии группы «С». Показанием для проведения аЭЭГ являются наличие критериев групп А и В.*

Электроэнцефалографию следует проводить до введения противосудорожных и седативных препаратов, если последние показаны, поскольку противосудорожные препараты оказывают влияние на результаты аЭЭГ. Запись проводится в течение 20-30 минут, используется как минимум 1 канал записи при бипариетальном положении электродов, скорость развертки 6 см/час.

Регистрация одного из патологических паттернов, указанных ниже, является окончательным предиктором необходимости проведения терапевтической гипотермии:

- *паттерн с нормальной амплитудой (верхний край тренда - максимальная амплитуда, более 10 мкВ, нижний край тренда – минимальная амплитуда, более 5 мкВ), в сочетании повторными судорогами (приложение Г3, рисунок 2б;2в.);*
- *прерывистый паттерн с максимальной амплитудой более 10 мкВ, минимальной амплитудой менее 5 мкВ. Циклическая вариабельность отсутствует (приложение Г3, рисунок 1б.);*
- *постоянный низкоамплитудный паттерн с максимальной амплитудой менее 10 мкВ, минимальной амплитудой менее 5 мкВ. Циклическая вариабельность отсутствует (приложение Г3, рисунок 1в.);*
- *судорожный статус (непрерывная судорожная активность в течении 20 и более минут) на фоне любого из перечисленных паттернов (приложение Г3, рисунок 1г; 2б;2в.)* [29,34,38].

Оценка аЭЭГ должна быть выполнена при поступлении ребенка в медицинскую организацию, имеющую возможность проведения данного метода исследования.

Оценка электрической активности мозга проводится на период проведения терапевтической гипотермии, согревания и в течение 24 часов после окончания процедуры.

- Новорожденному ребенку с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при наличии отклонений со стороны сердечной деятельности: аритмия, выраженная бради- или тахикардия с целью выявления характера нарушений ритма сердца **рекомендуется** проведение электрокардиографии (ЭКГ) [39–41].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- Для выявления поражений головного мозга новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении после проведенной терапевтической гипотермии **рекомендуется** проведение нейросонографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга [42–44].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

  Комментарии: *Нейросонография проводится в динамике на 3, 7 - 10 сутки, далее - по показаниям. Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга зависит от возможностей конкретной МО.*

2.5. Иные диагностические исследования

- Новорожденному ребенку с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении **рекомендуется** консультация врача-невролога на стационарном этапе для диагностики неврологических нарушений [45].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Основным направлением лечения ГИЭ 2 и 3 степени вследствие перенесенной асфиксии при рождении является нейропротекторная терапия.

3.1 Нейропротекторная терапия

Одной из перспективных методик, позволяющих снизить неблагоприятные последствия поражения ЦНС, является терапевтическая гипотермия, которая признана наиболее эффективным и безопасным методом нейропротекции у детей, перенесших

тяжелую асфиксию при рождении. В многочисленных экспериментальных работах было показано, что гипотермия способствует снижению метаболических потребностей организма, уменьшению вторичного энергодефицита клеток, блокированию высвобождения глутамата, блокированию синтеза свободнорадикальных частиц, ингибированию воспаления и апоптоза [4,37,46–52].

Общие критерии отбора на процедуру терапевтической гипотермии для новорожденных, потребовавших проведения реанимационных мероприятий в родильном зале:

- *гестационный возраст 36 недель и более;*
- *масса тела при рождении более 1800 граммов* [30,53–58].

Решение о проведении гипотермии у новорожденных ГВ 35^0-35^6 недель, в случае возникновении показаний, принимается только по решению консилиума.

Далее критерии выбора подразделяются на три группы: А, В и С. Необходимо последовательно оценить новорожденного по указанным группам. При выявлении одного критерия из группы, следует переходить к оценке наличия критериев из следующей группы. Наличие хотя бы одного критерия в каждой из трех групп является показанием для проведения терапевтической гипотермии [30,53–59].

Критерии группы «А»:

- *оценка по шкале Апгар ≤ 5 на 10 минуте или*
- *сохраняющаяся потребность в ИВЛ на 10 минуте жизни или*
- *в первом анализе крови (пуповинной, капиллярной или венозной), взятом в течение первых 60 минут жизни, pH <7.0 или*
- *в первом анализе крови (пуповинной, капиллярной или венозной), взятом в течение 60 минут жизни, дефицит оснований (BE) ≥16 моль/л.*

Критерии группы «В»:

- *клинически выраженные судороги (тонические, клонические, смешанные) или*
- *мышечная гипотония и гипорефлексия или*
- *выраженный гипертонус и гиперрефлексия или*
- *нарушения зрачкового рефлекса (сужен и не реагирует на затемнение, расширен и не реагирует на свет, слабая реакция зрачка на изменение освещения).*

Критерии группы «С»:

- *основываются на результатах амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ);*
- *показанием для проведения аЭЭГ являются наличие критериев групп А и В.*

- Новорожденному с ·ГИЭ средней и тяжелой степени тяжести вследствие перенесенной асфиксии при рождении при наличии по одному из критериев из групп А, В, С с нейропротективной целью **рекомендуется** проведение терапевтической гипотермии общей в течение 72 часов. Начало проведения терапевтической гипотермии общей не позднее 6 часов жизни [60,61].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств- 1).

  Комментарии: *при отсутствии возможности оценить критерии группы С, процедура терапевтической гипотермии должна начинаться по результатам оценки критериев первых двух групп (А и В). Ведущими показаниями в данном случае являются документированный метаболический ацидоз и полиорганные поражения. Оценка ребенка по вышеуказанным критериям должна осуществляться в максимально короткие сроки. Оптимальное время начала терапевтической гипотермии в течение первых двух часов после рождения. Охлаждение, начатое позднее 6 часов, снижает эффективность терапии* [1,30,53–59,62].

  Противопоказания для проведения процедуры [1,30,53–59,63,64].

  - *масса тела при рождении менее 1800 граммов, гестационный возраст менее 36 недель;*
  - *возраст ребенка на момент принятия решения о гипотермии более шести часов;*
  - *врожденные пороки развития, требующие экстренного или срочного (в течение 72 часов) хирургического вмешательства;*
  - *множественные врожденные пороки развития несовместимые с жизнью;*
  - *отказ от проведения процедуры законных представителей ребенка.*

  Методика проведения аппаратной гипотермии:

  - *порядок эксплуатации аппарата гипотермии должен четко соответствовать инструкции по его использованию;*
  - *продолжительность терапевтической гипотермии с установленной целевой температурой должна составлять 72 часа;*

- *диапазон ректальной температуры следует поддерживать между 33°±0,5°С, оптимальная ректальная температура составляет 33,5 °С.*

Согревание.

- *после окончания терапевтической гипотермии проводится согревание с повышением центральной температуры не более 0,3° - 0,5°(С) / час до ректальной температуры 37°(С), при стабильном состоянии ребенка длительность фазы согревания составляет 7-9 часов;*
- *при экстренном прекращении терапевтической гипотермии согревание проводится с той же скоростью;*
- *важно не допускать перегревания ребенка после проведения процедуры согревания, необходимо поддерживать ректальную температуру в диапазоне 36,5° – 37,0°С;*
- *контроль ректальной температуры проводится в течение 24 часов после достижения нормотермии;*
- *если при согревании возникнут судороги, следует на несколько часов прекратить дальнейшее согревание и начать противосудорожную терапию, согревание с той же скоростью можно возобновить только в том случае, если судороги не возобновлялись в течение минимум 2-х часов* [65–67]*;*
- *при согревании происходит периферическая вазодилятация, что может привести к системной гипотензии. Коррекция может быть проведена внутривенным введением 10 мл/кг 0,9% раствора хлорида натрия. Если ребенок получает инотропную поддержку, возможно увеличение доз вазоактивных препаратов. При наличии сомнений целесообразно оценить данные эхокардиографии для выбора дальнейшей тактики коррекции гемодинамических нарушений* [65,66].

Побочные эффекты терапевтической гипотермии

Как правило, терапевтическая гипотермия хорошо переносится пациентами. В отдельных случаях встречаются следующие неблагоприятные реакции, которые, как правило, устраняются после прекращения сеанса гипотермии:

- *синусовая брадикардия;*
- *удлинение интервала QT;*
- *тромбоцитопения;*
- *гипокоагуляция;*

- *нарушения уровня гликемии* [68]*;*
- *подкожный жировой некроз* [69,70]*;*
- *артериальная гипотензия;*
- *увеличение потребления кислорода;*
- *снижение продукции сурфактанта;*
- *повышение сопротивление легочных сосудов;*
- *гипербилирубинемия;*
- *снижение иммунитета* [71].

<u>Показания для экстренного прекращения терапевтической гипотермии.</u>

Процедуру терапевтической гипотермии следует прекратить в следующих ситуациях:

- *доступные методы респираторной поддержки не позволяют купировать гипоксемию (SpO2 менее 90%);*
- *имеются признаки жизнеугрожающей коагулопатии, которые не удается купировать стандартной терапией;*
- *выявление при обследовании внутричерепного кровоизлияния, требующее нейрохирургического вмешательства;*
- *тяжелые нарушения сердечного ритма, некупирующиеся фармакологическими средствами;*
- *сохраняются выраженные гемодинамические нарушения, которые не удается купировать с помощью восполнения объема циркулирующей крови и применением инотропных препаратов* [72,73].

- Новорожденному с наличием в родильном зале признаков группы А и В с нейропротективной целью **рекомендуется** проведение пассивной терапевтической гипотермии общей [74].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

  Комментарии: *Стартовые мероприятия в родильном зале при наличии признаков группы А и В:*

  - *выключить источник лучистого тепла;*
  - *выключить обогрев в транспортном инкубаторе;*
  - *провести контроль кислотно-щелочного равновесия и газового состава крови при возможности проведения данного обследования в учреждении;*

- *в пределах 20 минут после рождения начать контроль ректальной температуры с фиксацией температуры каждые 15 минут. Глубина введения датчика в прямую кишку 5 см;*
- *предотвратить гипертермию.*

Дальнейшие действия на этапе палаты / отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных:

- *не включать источник лучистого тепла/инкубатор;*
- *при наличии технической возможности провести нейросонографию (НСГ), начать запись аЭЭГ;*
- *контролировать ректальную и аксиллярную температуру каждые 15 минут;*
- *контролировать целевую ректальную температуру 33°±0,5 °С;*
- *избегать снижения ректальной температуры менее 33,0°С;*
- *не согревать ребенка до полной оценки критериев необходимости проведения или противопоказаний к проведению терапевтической гипотермии;*
- *при отсутствии показаний для проведения терапевтической гипотермии или выявления противопоказаний пассивная терапевтическая гипотермия прекращается. Согревание ребенка проводится с повышением ректальной температуры на 0,2° - 0,5 °С в час, в дальнейшем выполняется стандартная терапия в зависимости от клинической ситуации;*
- *при наличии показаний для проведения терапевтической гипотермии охлаждение осуществляется в течение 72 часов.*

- Новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении, требующей проведения процедуры терапевтической гипотермии общей при отсутствии аппарата терапевтической гипотермии, **рекомендуется** транспортировка в МО, имеющую в наличии соответствующее оборудование [75].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

  Комментарии: *Транспортировка ребенка в медицинскую организацию более высокого функционального уровня для проведения аппаратной гипотермии.*

  Проведение терапевтической гипотермии не является противопоказанием для транспортировки новорожденного ребенка. Противопоказания для

транспортировки определяются по общепринятым критериям или критериям, установленным локальными протоколами.

Оптимальным является использование аппаратной терапевтической гипотермии общей во время транспортировки (при наличии соответствующего оборудования у выездной бригады).

При отсутствии такой возможности в процессе транспортировки должна продолжаться пассивная терапевтическая гипотермия по следующему алгоритму:

- *перед транспортировкой установка и фиксация ректального датчика;*
- *температура в машине 18º-24º(С);*
- *температура транспортного инкубатора 25º(С);*
- *целевая ректальная температура 33º±0,5º (С);*
- *контроль ректальной температуры перед транспортировкой и далее каждые 15 минут;*
- *при снижении ректальной температуры до 33,0º(С) повысить температуру инкубатора на 0,5 ºС;*
- *при повышении ректальной температуры выше 34º(С), снизить температуру инкубатора на 0,5 º(С);*
- *при сохраняющейся температуре выше 34º(С) и невозможности снижения температуры транспортного инкубатора возможно проведение терапевтической гипотермии с использованием охлаждающих термоэлементов (гелевых пакетов, емкостей с холодной водой);*
- *при возможности проведения аппаратной терапевтической гипотермии во время транспортировки диапазон ректальной температуры следует поддерживать строго между 33º-34º(С), оптимальная ректальная температура составляет 33,5 ºС*

- Новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении, требующей проведения процедуры терапевтической гипотермии общей, при планируемой транспортировке ребенка до приезда транспортной реанимационной бригады **рекомендуется** проводить пассивную терапевтическую гипотермию общую [75].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *до приезда транспортной реанимационной бригады медицинской организации 3 группы, пассивная терапевтическая гипотермия должна продолжаться по следующему алгоритму:*

- *ребенок должен находиться в отключенной открытой реанимационной системе или в отключенном инкубаторе с открытыми окнами;*
- *температура окружающей среды должна составлять 18º-24 ºС;*
- *контроль ректальной и аксиллярной температуры проводится каждые 15 минут;*
- *четкая фиксация начальной температуры и времени достижения целевой температуры;*
- *целевая ректальная температура составляет 33º±0,5º(С);*
- *время достижения целевой ректальной температуры - 60 минут после начала пассивной гипотермии;*
- *при снижении или повышении температуры провести проверку положения ректального датчика;*
- *при сохраняющейся температуре выше 34,0º(С), в течение часа пассивного охлаждения, возможно проведение терапевтической гипотермии с использованием охлаждающих термоэлементов (гелевых пакетов, емкостей с холодной водой);*
- *не использовать пакеты со льдом в связи с высоким риском развития тяжелой гипотермии, повреждения кожных покровов;*
- *при снижении температуры до 33,0º(С) с целью предотвращения переохлаждения может возникнуть необходимость в дополнительном обогреве, чтобы удержать целевую температуру тела ребенка;*
- *при невозможности контроля ректальной температуры обеспечить поддержание аксиллярной температуры в диапазоне 34º-35ºС;*
- *при невозможности достижения целевой температуры - консультация с МО 3 группы и/или со специалистами реанимационно-консультативного центра новорожденных (РКЦН).*

- Новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении, требующей проведения процедуры терапевтической гипотермии общей, при отсутствии аппарата терапевтической гипотермии или невозможности транспортировки ребенка **рекомендуется** проведение пассивной терапевтической

гипотермии общей или терапевтической гипотермии общей с использованием охлаждающих термоэлементов в течение 72 часов [75].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *противопоказания и показания для экстренного прерывания пассивной терапевтической гипотермии и терапевтической гипотермии с использованием охлаждающих термоэлементов такие же, как и при аппаратной терапевтической гипотермии.*

Методика проведения пассивной терапевтической гипотермии и терапевтической гипотермии с использованием охлаждающих термоэлементов:

- *ребенок должен находиться в отключенной открытой реанимационной системе или в отключенном инкубаторе. Кожные покровы ребенка остаются открытыми, подгузник подкладывается, но не застегивается;*
- *температура окружающей среды 18º-24 º(С). Оптимальным является создание условия для пребывания пациента в одноместной палате;*
- *четкая фиксация начальной температуры и времени достижения целевой температуры;*
- *целевая ректальная температура 33º±0,5º(С).*
- *при снижении или повышении температуры необходима проверка положения ректального датчика;*
- *при снижении температуры до 33,0º(С) с целью предотвращения переохлаждения может возникнуть необходимость в дополнительном обогреве, чтобы удержать целевую температуру тела ребенка;*
- *для мониторинга ректальной температуры оптимальным является использование полифункциональных мониторов. Используются YSI 400 совместимые ректальные термистерные термодатчики. Внешний диаметр стандартного ректального датчика, предназначенного для новорожденного, составляет 2 мм, глубина введения - 5 см.*

Кроме терапевтической аппаратной и терапевтической пассивной гипотермии существует методика охлаждения с применением охлаждающих термоэлементов - гелевых пакетов и емкостей с холодной водой, расположенных по флангам ребенка, не касаясь кожи ребенка – терапевтическая гипотермия с использованием охлаждающих термоэлементов.

При отсутствии аппаратов для проведения терапевтической гипотермии для обеспечения целевого уровня температуры возможно использование гелевых пакетов. Гелевые пакеты помещаются в термостат с температурой 34°(С) и последовательно меняются у пациента, обкладывая его. Согретые гелевые пакеты повторно отправляются в термостат [76].

При отсутствии аппаратов для проведения терапевтической гипотермии для обеспечения целевого уровня температуры также возможно использование емкостей с холодной водой [77]*, обернутых в пеленку, которые располагаются в близости от пациента на расстоянии 5-15 см.*

Расположение охлаждающих термоэлементов, их размещение вокруг тела ребенка, длительность использования могут варьироваться в зависимости от клинической ситуации.

Все методы терапевтической гипотермии (аппаратная, пассивная, с использованием охлаждающих термоэлементов) одинаково эффективны для достижения целевого уровня температуры [78].

Методики пассивной гипотермии и гипотермии тела ребенка с использованием охлаждающих термоэлементов, по сравнению с аппаратной гипотермией, сопряжены с высоким риском непреднамеренных отклонений от целевой температуры. С целью предупреждения этого обязательным условием проведения пассивной терапевтической гипотермии и терапевтической гипотермии с использованием охлаждающих термоэлементов является непрерывный мониторинг ректальной температуры. Целевая ректальная температура составляет 33,5°С.

В случае, если при оказании помощи в медицинской организации или при транспортировке новорожденного транспортной бригадой отсутствуют условия для непрерывного мониторинга ректальной температуры, целесообразно обеспечить поддержание аксиллярной температуры в диапазоне 34-35°С.

- Новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении, требующей проведения процедуры терапевтической гипотермии общей, **рекомендуется** назначение других антианемических препаратов (код АТХ B03XA) [79–81].

  Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *в группу «другие антианемические препараты» (код АТХ B03XA) входят следующие препараты, применяемые у новорожденных: #эпоэтин альфа** и #эпоэтин бета**. Схема терапии: доза 1000МЕ/кг в/в 1, 2, 3, 5 и 7 сутки жизни. Терапия назначается по решению консилиума.*

3.2 Сопутствующая симптоматическая терапия

Сопутствующую интенсивную терапию в процессе терапевтической гипотермии следует проводить по общепринятым правилам и показаниям [59].

- *Респираторная поддержка: ИВЛ не является обязательным условием для проведения терапевтической гипотермии; показания к переводу на самостоятельное дыхание не отличаются от стандартных подходов.*
- *Сосудистый доступ: оптимально обеспечение одного центрального и одного периферического венозного доступа.*
- *Гемодинамическая поддержка: проводится по общим правилам для поддержания уровня артериального давления в пределах целевых значений* [82].
- *Инфузионная терапия: расчет суточной потребности жидкости проводится согласно следующим принципам: стартовый объем 60 мл/кг/сут; учитывая возможную задержку жидкости на фоне перенесенной асфиксии, необходимо проводить контроль баланса жидкости, контроль диуреза, коррекцию инфузионной терапии; при отсутствии противопоказаний показано проведение парентерального питания, согласно протоколу* [83].
- *Антибактериальная терапия. Процедура терапевтической гипотермии не является показанием к назначению антибактериальных препаратов; в случае, если антибактериальные препараты показаны, назначается эмпирическая комбинированная терапия пенициллинами в сочетании с аминогликозидами* [84].
- *Энтеральное питание. Процедура терапевтической гипотермии не является противопоказанием для начала энтерального питания. Энтеральное питание проводится в соответствии с протоколом, оптимальным нутритивным субстратом является материнское молоко* [85].
- *Терапия метаболического лактат-ацидоза* [86–90]. *При pH ниже 7,1 возможно назначение внутривенно натрия гидрокарбоната**(код АТХ B05XA).*

  Для расчета потребности используется следующая формула:

  М (ммоль) =0,3 х МТ х ВЕ

  где ВЕ — дефицит оснований (ммоль/л); МТ — масса тела (кг)

*1 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната**(код АТХ В05ХА) содержит 0,6 ммоль ионов гидрокарбоната.*

*Доза инозин+ никотинамид+ рибофлавин+ янтарная кислота** (код АТХ N07XX) для новорожденных детей составляет 2 мл/кг в сутки.*

- Новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении при выявлении судорожного синдрома **рекомендуется** назначение противосудорожной терапии [91,92].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).

  Комментарии: *показанием к противосудорожной терапии являются клинические судороги или признаки судорожной активности, выявленные при проведении аЭЭГ.*

  Перечень препаратов, используемых для противосудорожной терапии, может быть изменен в соответствии с локальными протоколами и формулярами.

- Новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении при проведении терапевтической гипотермии при наличие дрожи **рекомендуется** назначение опиоидов (код АТХ N02A) [93].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

  Комментарии: *показания для назначения опиоидов (наркотических анальгетиков) могут быть изменены в соответствии с локальными протоколами и формулярами.*

<u>3.3 Уход за новорожденным</u>

- *предпочтительнее расположение ребенка в открытой реанимационной системе со встроенными весами;*
- *смена положения тела каждые 6 часов с осмотром кожи ребенка;*
- *при использовании костюма не затягивать его туго вокруг тела ребенка;*
- *крепление датчиков прибора для мониторирования электрической активности мозга, контроль кожных покровов в месте установки датчиков проводится согласно требованиям, описанным в руководстве по проведению аЭЭГ у новорожденных* [1].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Новорожденным с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении, имеющих высоких риск формирования ДЦП, **рекомендуется** проведение комплекса физических методов реабилитации/абилитации в зависимости от ведущего патологического симптома в возрасте от 0 месяцев до 2х лет. Принцип комплексности мероприятий предполагает использования физических, психологических, медикаментозных и других методов. Массаж общий классический, трофический, точечный, сегментарный, лечение положением, корригирующая гимнастика [94–97].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении с целью профилактики и коррекции стойких двигательных нарушений **рекомендуется** раннее формирование глобального стереотипа движений с 3-4 недель жизни с помощью методов прикладной кинезотерапии (Войта-терапия) [98,99].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Новорожденным с ГИЭ, вследствие перенесенной асфиксии при рождении с целью профилактики и коррекции нарушений нейропсихических функций **рекомендуется** формирование сенсорной интеграции. Методы: формирование сенсорного восприятия (эмоционального, зрительного, тактильного, мимического), проведение лечебно-профилактических логопедических занятий (артикуляционная гимнастика и массаж, формирование орального и артикуляционного праксиса) [97,100].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении для оценки динамики неврологических нарушений и своевременной коррекции терапии **рекомендуется** консультация и диспансерное наблюдение врача-невролога [45].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *последующее наблюдение ребенка после выписки в обязательном порядке осуществляется на этапе катамнеза, в течение, как минимум, 18 месяцев жизни. Длительность катамнестического наблюдения может быть увеличена согласно региональным протоколам.*

- Новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении для оценки нарушений органа зрения **рекомендуется** консультация и диспансерное наблюдение врача-офтальмолога [101,102].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Новорожденному с ГИЭ вследствие перенесенной асфиксии при рождении при диспансерном наблюдении для оценки нарушений функции слуха **рекомендуется** исследование слуха с помощью отоакустической эмиссии [103].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

6. Организация оказания медицинской помощи

Для медицинских организаций (акушерских стационаров) 1 и 2 группы – в случае рождения ребенка, удовлетворяющего критериям проведения терапевтической гипотермии, обязательно срочное сообщение о рождении ребенка в медицинскую организацию 3 группы/реанимационно-консультативный центр не позднее 30-60 минут после рождения, совместное определение дальнейшей тактики ведения пациента.

Вне зависимости от группы, к которой относится медицинская организация, - в случае рождения ребенка, удовлетворяющего критериям проведения терапевтической гипотермии, и отсутствия в данной медицинской организации возможности проведения аппаратной гипотермии, оптимальным решением является организация неотложного

перевода пациента в медицинскую организацию, где есть условия для проведения аппаратной гипотермии.

Тактика маршрутизации должна быть регламентирована региональным протоколом.

При наличии в субъекте РФ медицинской организации, обладающей возможностью проведения аппаратной терапевтической гипотермии, необходимо в региональном протоколе разработать четкую маршрутизацию, позволяющую обеспечить максимальную доступность аппаратной терапевтической гипотермии для новорожденных, нуждающихся в проведении данного метода терапии.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Исход ГИЭ определяется степенью, локализацией и распространенностью структурных постишемических повреждений головного мозга.

Летальный исход: В целом, частота летальных исходов ГИЭ составляет 9,1 - 9,9%, у детей с ГИЭ III стадии достигает 70-80% [104].

ДЦП: Данные эпидемиологических исследований по изучению ГИЭ демонстрируют формирование стойких двигательных нарушений, представленных в основном спастическими и дискинетической формами ДЦП, в исходе заболевания у 20-50% детей. Риск формирования ДЦП возрастает в 3 раза при наличии в неонатальном периоде судорог и неонатального эпилептического статуса [104,105].

Эпилепсия: более 30% детей формируют структурную форму эпилепсии в постнеонатальном периоде. Максимальный риск формирования эпилепсии возникает при диффузном гипоксически-ишемическом поражении, сочетанном повреждении базальных ганглиев и глубокого белого вещества полушарий мозга [105].

Нарушения поведения и интеллектуальной сферы: Интеллектуальные нарушения и проблемы поведения (IQ $\leq$ 70) возникают в 50-80% случаев. Долгосрочное наблюдение показывает, что когнитивные проблемы и проблемы с памятью могут возникать даже у детей без двигательного дефицита. Даже при отсутствии неврологических нарушений в раннем детском возрасте – 15 – 20 % детей имеют трудности в освоении школьной программы, более выраженные за счет нарушения памяти и внимания [105–108]. Имеющиеся патогномоничные паттерны ГИЭ при нейровизуализации в виде сочетанного повреждения белого вещества полушарий, базальных ганглиях и\или внутренней

капсулы имеют прямую сильную корреляционную связь между снижением IQ (IQ < 70) и уровнем интеллекта в 6 – 7 лет [109–112].

Ведение медицинской документации.

1. На проведение терапевтической гипотермии должно быть получено информированное добровольное согласие законного представителя ребенка.

2. В случае перегоспитализации ребенка для проведения терапевтической гипотермии в другой стационар необходимо оформление информированного добровольного согласия законного представителя ребенка на проведение процедуры в родильном доме, во время транспортировки, в другой медицинской организации, а также согласие на транспортировку.

3. В случае невозможности получения информированного добровольного согласия законного представителя ребенка, решение о проведении терапевтической гипотермии принимается врачебным консилиумом.

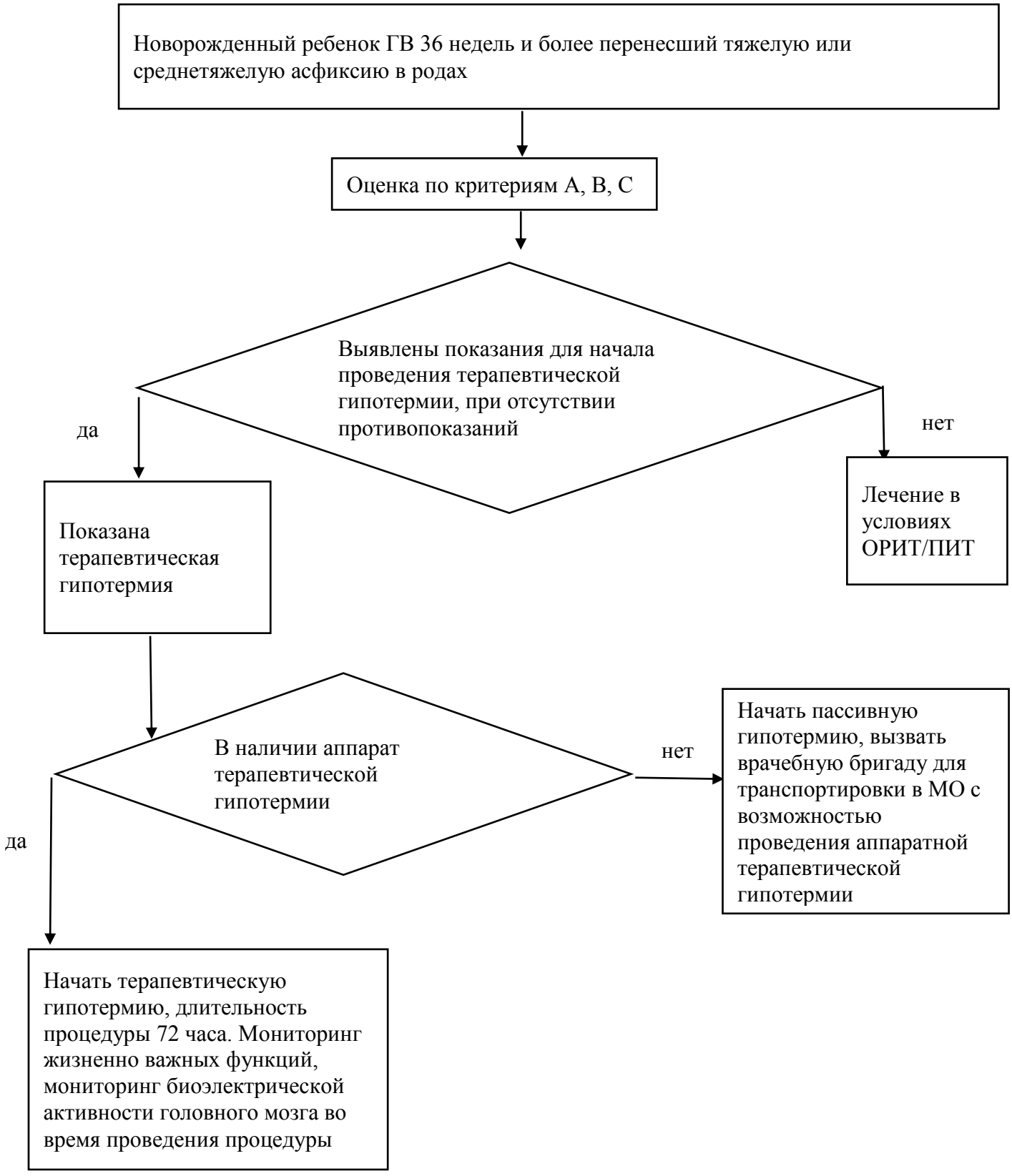
4. Законным представителям ребенка рекомендуется предоставить Памятку для родителей, в которой подробно разъяснены основные аспекты терапевтической гипотермии.

5. При перегоспитализации ребенка на фоне проведения терапевтической гипотермии, информация о проведении процедуры отмечается в карте транспортировки.

6. Проведение терапевтической гипотермии отражается в истории развития новорожденного/медицинской карте стационарного больного/картах интенсивной терапии и не требует оформления отдельной медицинской документации.

7. В регионах, где организованы центры, концентрирующие пациентов для проведения терапевтической гипотермии, необходимо разработать территориальный протокол, определяющий тактику врачей родовспомогательных учреждений по взаимодействию с врачами центров, проводящих терапевтическую гипотермию, и оказанию помощи новорожденным детям на этапе родильного дома до транспортировки.

8. Формулировка и шифрование клинического диагноза:

- при переводе ребенка из родильного зала во вкладыше-карте первичной и реанимационной помощи новорожденному в родильном зале, регламентированной Методическим письмом №15-4/И/2-2570 от 04.03.2020 г. «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных в родильном зале». Шифр МКБ–10 - P21.0;
- на момент принятия решения о проведении терапевтической гипотермии выставляется и обосновывается клинический диагноз: «Гипоксически-

Приложение Б. Алгоритмы действий врача