

<https://doi.org/10.34883/Pl.2024.14.2.011>



Устинович Ю.А.¹ ✉, Жевнеронок И.В.², Кизатова С.Т.³

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

³ Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

Лечебная гипотермия и стратегии нейропротекции в неонатологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция – Устинович Ю.А., Жевнеронок И.В., Кизатова С.Т.; написание текста – Устинович Ю.А.; редактирование статьи – Жевнеронок И.В., Кизатова С.Т.

Подана: 04.03.2024

Принята: 15.04.2024

Контакты: docneonat@mail.ru

Резюме

Перинатальная гипоксия и асфиксия при рождении остаются важной проблемой современной неонатологии. Поиск путей минимизации негативного воздействия гипоксии, ишемии-реперфузии на мозг новорожденного продолжается много лет. Из всех стратегий оказания помощи таким пациентам на сегодняшний день общее признание получила только лечебная гипотермия. Но она не является панацеей. Активно исследуются возможности фармакологической нейропротекции с использованием мелатонина, эритропоэтина, топирамата, инертных газов и многих других веществ, дистанционное ишемическое посткондиционирование. Перечисленные методики исследуются как изолированно, так и в сочетании с терапевтической гипотермией в надежде получить лучший, взаимодополняющий клинический эффект. Данная статья содержит обзор достигнутых результатов на лабораторных моделях и первый опыт применения некоторых технологий в неонатальной практике.

Ключевые слова: новорожденный, гипоксия, нейропротекция, лечебная гипотермия

Ustsinovich Y.¹ ✉, Zhauniaronak I.², Kizatova S.³

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

Therapeutic Hypothermia and Neuroprotection Strategies in Neonatology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept – Ustsinovich Y., Zhauniaronak I., Kizatova S.; text writing – Ustsinovich Y.; editing – Zhauniaronak I., Kizatova S.

Submitted: 04.03.2024

Accepted: 15.04.2024

Contacts: docneonat@mail.ru

Abstract

Perinatal hypoxia and asphyxia at birth remain an important problem in modern neonatology. The search for ways to minimize the negative effects of hypoxia and ischemia-reperfusion on the newborn brain has been going on for many years. Of all the strategies for helping these patients, only therapeutic hypothermia has gained general acceptance to date. But it is not a panacea. The possibilities of pharmacological neuroprotection using melatonin, erythropoietin, topiramate, inert gases and many other substances, and remote ischemic postconditioning are being actively investigated. The listed techniques are being studied both in isolation and in combination with therapeutic hypothermia in the hope of obtaining a better, complementary clinical effect. This article contains an overview of the results achieved on laboratory models and the first experience of using some technologies in neonatal practice.

Keywords: newborn, hypoxia, neuroprotection, therapeutic hypothermia

■ ВВЕДЕНИЕ

Лечебная гипотермия в неонатологии используется на протяжении не одного десятилетия, но не является рутинной методикой. Первые исследования терапевтического воздействия умеренного охлаждения на новорожденных детей с гипоксическими состояниями, претендующие на научно обоснованный подход и соответствующую методологическую проработку, датируются второй половиной XX века [1, 2]. Причем исследования касались использования как общей гипотермии, так и охлаждения головного мозга – краниocereбральной гипотермии. Но общее признание терапевтическая гипотермия (ТГ) в неонатологии получила к началу XXI века.

С недавнего времени этот метод оказания медицинской помощи новорожденным стал доступен и в Республике Беларусь. Приобретено соответствующее оборудование, отрабатываются как механизмы и сроки транспортировки нуждающихся пациентов, так и непосредственно использование технических средств. Сам факт наличия соответствующего оборудования может стать предметом добросовестного

заблуждения о легкодоступности и безопасности применения методики общей или краниocereбральной терапевтической гипотермии.

Клинический протокол «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18 апреля 2022 года № 34 (пункты 32.3, 32.4), предусматривает применение лечебной гипотермии как дополнительного (по медицинским показаниям) лечебного мероприятия в организациях здравоохранения III–IV технологических уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи. Систематизированный обзор базы данных Cochrane убедительно демонстрирует пользу и эффективность ТГ у новорожденных [3]. В настоящее время ТГ является единственным признанным методом лечения гипоксической травмы центральной нервной системы, вызванной асфиксией.

Цель данной статьи – помочь специалистам разобраться в механизмах нейропротективного действия лечебной гипотермии, сформировать понимание возможностей метода, когда мы можем рассчитывать на успех, а когда нет, и понять, какие подводные камни имеются.

Гипоксическая ишемическая энцефалопатия

Гипоксическая ишемическая энцефалопатия (ГИЭ, P91.6 по МКБ-10) от умеренной до тяжелой степени поражает примерно 1–3 детей на 1000 живорожденных, родившихся в срок в развитых странах. ГИЭ сопровождается высоким уровнем показателей летальности или пожизненной инвалидности, включая детский церебральный паралич, умственную отсталость, церебральные нарушения зрения, эпилепсию и нарушения обучаемости [4–6]. Современные медицинские технологии позволяют выхаживать даже глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении [7–9]. Когда же дело касается доношенных новорожденных, то их гибель или инвалидизация нередко и вполне обоснованно становятся поводом для досконального разбирательства в причинах случившегося [10]. При тяжелой ГИЭ смертность составляет более 60%, а многие из выживших пациентов становятся инвалидами. Наиболее частой причиной развития ГИЭ является ante- или интранатальная асфиксия. Несмотря на значительные улучшения в перинатальной помощи, заболеваемость перинатальной асфиксией остается постоянной и составляет около 2–9 на 1000 живорождений в западном мире [11] и возрастает до 40 на 1000 живорождений в странах с низкими доходами [12]. Даже пациенты, перенесшие довольно легкую ГИЭ, имеют аномальный отдаленный результат как минимум в 25% случаев [13, 14].

Повреждение головного мозга является вторичным по отношению как к первичному гипоксически-ишемическому событию, так и к последующему феномену реперфузии-реоксигенации в процессе и после реанимации. Ранние события каскада повреждения мозга можно классифицировать как воспаление или оксидативный стресс, вызванный образованием свободных радикалов [15, 16]. В острой фазе гипоксии-ишемии и реперфузии-реоксигенации исходы у детей с асфиксией можно улучшить за счет оптимизации начальной стабилизации пациента в условиях родильного зала. Стратегии включают ограничение воздействия кислорода и сокращение времени восстановления спонтанного кровообращения за счет усовершенствованных методов поддержки гемодинамики и вентиляции. Здесь крайне важна слаженная

работа команды, доведенная до автоматизма на тренингах. Опыт убедительно показывает, что никакие современные знания не отменяют необходимости тренировок команды специалистов.

Патофизиологические механизмы

Гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга представляет собой динамический процесс, который можно охарактеризовать четырьмя фазами развития: первичного повреждения, латентной фазы, вторичного и третичного повреждения.

1. Сам период гипоксии-ишемии можно назвать первой фазой повреждения, когда нарушение окислительного метаболизма приводит к энергетическому голоду, аноксической деполяризации клеточных мембран, отеку и набуханию клеток и, если он достаточно продолжительный, – острой, некротической гибели клеток.
2. После восстановления мозгового кровотока и снабжения кислородом наступает период кажущегося преходящего восстановления в латентной фазе с частичным или даже полным восстановлением окислительного метаболизма. Латентная фаза – это время, когда запускаются патологические механизмы, ведущие к отсроченному распространению повреждения головного мозга, и поэтому она представляет собой основную возможность нашего активного вмешательства с целью нейропротекции. Согласно экспериментальному исследованию M.C. Chiang и коллег, латентный период между первичной и отсроченной гибелью нейронов составляет примерно 6 часов [17]. Эта латентная фаза, или терапевтическое окно возможностей, существует в интервале времени после реанимации новорожденного с асфиксией до начала второй фазы отсроченной гибели нейронов.
3. После латентной фазы происходит отсроченное, «вторичное» ухудшение окислительного метаболизма, начинающееся примерно через 6 часов после перенесенной гипоксии-ишемии. Эта третья фаза повреждения характеризуется отсроченным энергетическим дефицитом головного мозга, началом судорог и вторичным отеком клеток. Основная часть потерь клеток после гипоксии-ишемии обычно развивается в этой вторичной фазе через механизмы повреждения свободными радикалами, цитотоксического действия микроглии, митохондриальной недостаточности и синтеза оксида азота, в итоге – некроза-апоптоза и аутофагии.
4. Третичная фаза представляет собой период восстановления и реорганизации, продолжающийся в течение недель, месяцев и даже лет после первоначального повреждения. В течение этого периода выжившие клетки головного мозга могут реорганизоваться, но также может наблюдаться продолжающаяся гибель клеток из-за потери трофической поддержки и проблем с межклеточными связями.

Механизмы гибели клеток

В природе существует два варианта гибели клеток – некроз и апоптоз. Физиологическая и возрастная гибель клеток, как правило, происходит по механизму апоптоза. Насильственная гибель клеток может развиваться как по механизму некроза, так и апоптоза под воздействием чрезмерного по силе повреждающего фактора.

Апоптоз представляет собой активную форму гибели клетки, реализующуюся при участии специального генетически детерминированного механизма саморазрушения, требующего среди прочего затрат энергии АТФ.

Некроз – пассивная форма клеточной гибели, при которой не происходит активации энергозатратных генетических механизмов. Выделяют колликативный некроз (ферментативное переваривание клетки) и коагуляционный (денатурация белков). При любом виде некроза клетка разрушается, и во внеклеточное пространство поступают продукты ее распада, протеолитические ферменты, структуры клеточных ядер и другие биологически активные вещества. Это оказывает разрушительное воздействие на окружающие клетки и привлекает в очаг повреждения макрофаги, вырабатывающие провоспалительные (IL-1 β , TNF α , IL-6) и противовоспалительные (IL-10, TGF β) цитокины. Среди обусловливаемых ими эффектов наиболее неблагоприятен отек, усугубляющий циркуляционные нарушения и гипоксию [18].

У новорожденных детей превалирующим механизмом гибели нейронов является апоптоз. Запускать программу уничтожения могут как вне-, так и внутриклеточные сигналы (острая церебральная гипоксия запускает одновременно оба механизма). Активация летальных генов приводит к синтезу летальных белков, начинаются процессы гибели: конденсация хроматина, фрагментация ядра, а затем и образование апоптотических телец – внеклеточных фрагментов ядра, окруженных мембраной. На цитоплазматической мембране образуются вздутия, потом отделяются небольшие везикулы, наполненные цитоплазмой и органеллами. Объем клетки постепенно уменьшается, межклеточные контакты пропадают. Соседние клетки, а также макрофаги и нейтрофилы поглощают апоптотические тельца и образовавшиеся фрагменты, благодаря чему содержимое погибшей клетки утилизируется, «переваривается», не повреждая другие клетки. Соответственно, воспаления не возникает. Этот вариант клеточной гибели позволяет совершать «точечную выбраковку» дефектных или больше ненужных организму клеток [18].

Другой важный механизм запрограммированной клеточной гибели, специфичный именно для нервной ткани, – эксайтотоксичность. Термин происходит от английского глагола excite («возбуждать, активировать») и обозначает гибель нервных клеток под действием нейромедиаторов. В случае ишемии это происходит так: дефицит АТФ повышает выброс в синапсы и сокращает обратный захват клеткой возбуждающих нейротрансмиттеров, прежде всего глутамата. Происходит значительное повышение внутриклеточного уровня ионизированного кальция. На следующем этапе из-за перепроизводства и высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров активируются катионные каналы, регулируемые N-метил-D-аспаратом (NMDA). Как следствие, еще больше внеклеточного Ca²⁺ поступает в пораженные клетки головного мозга (например, астроциты, микроглиальные клетки и нейроны), что приводит к увеличению выработки активных форм кислорода (АФК), снижению меж- и внутриклеточного pH, высвобождению прорадикалов, накоплению гипоксантина и избыточного синтеза оксида азота (NO^{*}) нейрональной синтазой оксида азота [19]. АФК и NO^{*} также генерируются митохондриями и могут в патологических условиях отрицательно влиять на целостность и функцию самой органеллы [20]. Истощение запасов АТФ и возникающий в результате дефицит энергии, которые связаны как с недостатком кислорода, так и с митохондриальной дисфункцией, также ослабляют обратный захват глутамата в синаптической щели, создавая порочный круг эксайтотоксичности, что в свою очередь активирует ферментный каскад: фосфолипаза, нуклеаза, каспаза и т. д. Эти ферменты запускают режим самоуничтожения клетки [21–24].

Во время латентной фазы, которая длится до 6 часов, при реперфузии и реоксигенации возобновление поступления насыщенной кислородом крови в ранее ишемизированную ткань вызывает образование дополнительных АФК. Не связанное с белками железо является мощным прорадикалом, который вносит значительный вклад в образование токсичного гидроксильного радикала ($\text{OH}^\bullet$) посредством реакции Габера – Вейсса, управляемой O_2^- [25, 26]. Кроме того, Ca^{2+} -индуцированная выработка свободных радикалов и фосфолипаз A2 и C участвует в распаде фосфолипидов мембран нейронов, высвобождая свободные жирные кислоты, и особенно арахидоновую кислоту. Арахидоновая кислота стимулирует фермент циклооксигеназу и катализирует образование промежуточного соединения простагландина PGG₂, которое, в свою очередь, генерирует свободный анион O_2^- [26, 27]. Кроме того, превращение гипоксантина, образующегося в больших количествах при перинатальной асфиксии, в мочевую кислоту под действием ксантиноксидазы при реперфузии-реоксигенации приводит к дальнейшему образованию больших количеств O_2^- .

В дополнение к описанным выше механизмам поврежденные нейроны и активированный эндотелий продуцируют различные цитокины, которые приводят к активации воспалительной реакции и способствуют биохимическому каскаду, приводящему к вторичной энергетической недостаточности, а также к отсроченной гибели нейронов. Важными ключевыми игроками являются активированные в микроглии молекулы межклеточной адгезии, протеазы и некоторые цито- и хемокины [28]. В мозг рекрутируются полиморфноядерные, а также мононуклеарные клетки. Они еще больше усиливают воспаление за счет выделения свободных радикалов и цитокинов.

Терапевтическое окно

Окно терапевтических возможностей при перенесенной асфиксии существует благодаря следующим механизмам. Хотя значительная гибель нейрональных клеток уже происходит во время перинатальной асфиксии, реперфузия и реоксигенация во время латентной фазы вызывают дополнительные биохимические каскады, которые приводят к вторичной энергетической недостаточности и существенному отсроченному повреждению нейрональных клеток. Латентный период между эпизодом гипоксии-ишемии и вторичной энергетической недостаточностью создает временное терапевтическое окно, в течение которого могут применяться ТГ и фармакологические вмешательства для уменьшения повреждения головного мозга [29, 30]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что временное терапевтическое окно по длительности не должно превышать 6 часов. Изучение экспериментальной модели асфиксии на животных показало, что начало охлаждения не позже 1,5 часа от момента воздействия гипоксии снижает количество погибших нервных клеток на 70%, при старте гипотермии до 5,5 часа количество погибших нервных клеток снижается на 50%, а при начале ТГ после 6 часов оно не является статистически значимым [31]. При этом множество исследований демонстрируют, что, чем раньше начато оказание помощи – ТГ и другие методы, о которых речь пойдет дальше, тем лучше результат.

Временные характеристики терапевтического окна зависят от нескольких факторов, таких как глубина и продолжительность гипоксически-ишемического воздействия. Кроме того, генетический фон, фаза развития мозга и активность

репаративных процессов дополнительно влияют на клинический исход после перинатальной асфиксии и должны учитываться в ходе потенциальных терапевтических вмешательств [32, 33].

Терапевтическая гипотермия

В настоящее время ТГ является единственным общепризнанным вариантом лечения, который может значительно уменьшить повреждение головного мозга после ГИЭ. Несколько клинических исследований показали, что комбинированные неблагоприятные исходы в виде смерти и инвалидности, такие как потеря слуха, детский церебральный паралич и другие нейромоторные расстройства, снижаются с 60% до 45% при использовании умеренной ТГ, которая стала стандартным лечением постгипоксического повреждения головного мозга в странах с высоким уровнем дохода [34–37]. Во время ТГ мозг охлаждается либо избирательным охлаждением головы (краниocereбральная гипотермия), либо охлаждением всего тела в течение 72 часов при температуре 33,5 °С. Убедительных преимуществ одного вида охлаждения над другим не описано, но ряд специалистов склоняются к предпочтению общей гипотермии из-за технических удобств, в том числе мониторинга амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ). Исследование P.D. Gluckman и коллег предполагает, что охлаждение головы может безопасно улучшить выживаемость без серьезных нарушений нервно-психического развития у новорожденных с менее серьезными изменениями аЭЭГ, но не показано при тяжелых нарушениях аЭЭГ [38]. В то же время имеются и данные систематизированного обзора базы Cochrane о преимуществах общей ТГ [39].

Охлаждение головного мозга на 1 °С снижает метаболические потребности клетки на 5% (по другим данным, даже на 6–8%), что сохраняет больше молекул АТФ, увеличивает pH и сокращает концентрацию лактата как внутри клетки, так и во внеклеточном пространстве [21]. Конкретные механизмы гипотермической нейропротекции остаются неясными, отчасти потому, что ТГ подавляет широкий спектр потенциально повреждающих факторов [40]. По сути, все деструктивные механизмы, рассмотренные выше, зависят от температуры тела и, следовательно, могут подвергаться влиянию ТГ. Общепринято, что ТГ регулирует множество аспектов физиологии мозга во время и после ишемии. ТГ особенно влияет на пути, ведущие к эксайтотоксичности, апоптозу, воспалению и выработке свободных радикалов, а также на кровоток, метаболизм и целостность гематоэнцефалического барьера [41]. Исследования *in vitro*, а также *in vivo* показывают, что ТГ снижает ферментативные реакции, которые приводят к повреждению или гибели клеток. Более того, экспрессия провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-18 ослабляется ТГ, в то время как высвобождение противовоспалительного IL-10 усиливается [42]. В своем исследовании D. Jenkins с коллегами изучали влияние терапевтической гипотермии на модуляцию периферического иммунного ответа в течение первых 72 часов после рождения у 65 младенцев с ГИЭ. Гипотермия снизила абсолютное количество нейтрофилов и лимфоцитов по сравнению с детьми, получавшими интенсивную терапию в постреанимационном периоде после перенесенной асфиксии без использования ТГ. В группе с гипотермией те пациенты, у которых количество лейкоцитов не восстановилось после согревания, имели плохие результаты, тогда как те, у кого восстановление количества лейкоцитов было лучше, имели лучший долгосрочный

результат [43]. Это может указывать на иммунную депрессию в неблагоприятном исходе. Другими механизмами, с помощью которых ТГ может снижать нейротоксичность, опосредованную ишемией-реперфузией, являются подавление образования свободных радикалов, защита текучести липопротеиновых мембран, снижение потребности в кислороде в областях с низким кровотоком, уменьшение внутриклеточного ацидоза, а также ингибирование биосинтеза, высвобождение и захват возбуждающих нейротрансмиттеров [44, 45]. Учитывая сложность механизмов влияния ТГ, вполне вероятно, что ни один фактор не может полностью объяснить нейропротекторные эффекты, оказываемые ТГ.

Текущие протоколы гипотермии при ГИЭ средней и тяжелой степени предусматривают начало охлаждения как можно раньше, в течение 6 часов после рождения, до 34,5 °C ($\pm 0,5$ °C) для избирательного охлаждения головы или до 33,5 °C ($\pm 0,5$ °C) для охлаждения всего тела, при этом охлаждение продолжают 72 часа. Недавние исследования на животных подтверждают, что эти параметры по существу оптимальны. Например, у крысят 7-го дня после рождения, охлажденных от контрольной ректальной температуры 37 °C до средних 33,5 °C, 32 °C, 30 °C, 26 °C или 18 °C в течение 5 часов после гипоксии-ишемии, не было никакой дополнительной защиты при температуре ниже 33,5 °C. Аналогично у новорожденных поросят снижение внутренней температуры тела до 30 °C было связано с потерей нейропротекции. Вывод таков, что ниже 33,5 °C ($\pm 0,5$ °C) температуру снижать не следует [46].

Более того, исследования на эмбрионах овец показали, что, хотя отсроченное охлаждение мозга, от 3 часов после ишемии до 48 часов, было частично защитным, оно было существенно менее эффективным как для восстановления мощности ЭЭГ, так и для выживания нейронов и подавления микроглии, чем продолжающееся охлаждение в течение 72 часов. И наоборот, в том же исследовании увеличение продолжительности гипотермии с 3 до 5 дней не было связано с каким-либо дальнейшим улучшением электрофизиологического восстановления или выживаемости нейронов. В подтверждение этих экспериментальных результатов недавнее рандомизированное контролируемое исследование эффекта большей продолжительности и увеличенной глубины ТГ было остановлено из соображений безопасности и бесполезности. Хотя исследование было остановлено при охвате только 50% от запланированных участников, последующее наблюдение не выявило влияния более длительного или глубокого охлаждения на смертность или инвалидность в среднем возрасте 18 месяцев [22].

Правила проведения терапевтической гипотермии. Проведение ТГ при наличии показаний возможно у доношенных и поздних недоношенных новорожденных: срок гестации 36 полных недель и более, масса тела при рождении 1800 г и более.

Далее новорожденный оценивается по двум группам критериев. В Российских клинических рекомендациях эти группы обозначают А и В, в международных рекомендациях встречается обозначение группа I и II соответственно.

Критерии А:

- оценка по шкале Апгар ≤ 5 баллов через 10 минут после рождения;
- нуждаемость в искусственной вентиляции легких через 10 минут после рождения;
- рН пуповинной, артериальной, капиллярной или венозной крови, взятой в течение 60 минут после рождения, $< 7,0$;

- дефицит оснований (BE) ≥ 16 ммоль/л в пуповинной, артериальной, капиллярной или венозной крови, взятой в течение 60 минут после рождения.

При наличии хотя бы одного критерия из группы «А» необходимо провести оценку по критериям группы «В».

Критерии В – модифицированное обследование по шкале Сарнат. Вторым критерием, необходимым для назначения терапевтической гипотермии, является умеренная или тяжелая энцефалопатия, соответствующая 2-й или 3-й стадии модифицированного обследования по шкале Sarnat H., Sarnat M. (1976) в модификации Stoll B., Kliegman R., 2004 [47, 48]:

- на стадии 2 по Сарнат новорожденный может быть вялым, гипотоничным, с сильным дистальным сгибанием и гиперактивным сухожильным рефлексом. У него могут быть суженные зрачки, брадикардия, слабый примитивный рефлекс и периодическое дыхание. На этой стадии часто наблюдаются судороги;
- на стадии 3 по Сарнат у новорожденного может наблюдаться ступор, вялость, децеребрация и снижение глубоких сухожильных рефлексов. У него могут отсутствовать примитивные рефлексы, наблюдаются расширенные зрачки и апноэ.

Если ребенок соответствует критериям I и II, мы можем начать терапевтическую гипотермию.

Критерий С (дополнительный). Если возможно, запишите аЭЭГ в течение как минимум 20 минут. Не следует проводить аЭЭГ в течение 30 минут после противосудорожной терапии, поскольку это может привести к подавлению активности ЭЭГ. Аномальная аЭЭГ может иметь любую форму, указанную ниже:

- электрическая судорожная активность на нормальном фоне;
- умеренная аномальная фоновая активность (<5 мкВ и >10 мкВ);
- подавленная фоновая активность (<5 мкВ и <10 мкВ);
- непрерывная судорожная активность.

Противопоказания к проведению ТГ:

- гестационный возраст менее 35 нед.;
- масса тела при рождении менее 1800 г;
- возраст более 6 часов на момент начала ТГ;
- угрожающая жизни коагулопатия со значительным активным кровотечением;
- внутричерепные кровоизлияния (необходимо выполнить нейросонографию до начала ТГ);
- пороки развития, несовместимые с жизнью;
- пороки развития, требующие немедленной хирургической коррекции.

Чем раньше будет начата ТГ, тем выше шанс на благоприятный исход. Охлаждение, начатое позднее 6 ч. жизни, малоэффективно и нецелесообразно. Это необходимо учитывать в случаях, когда для проведения ТГ пациента необходимо транспортировать в другое учреждение.

Используется специальное оборудование, например аппарат TECHOTERMNEO или аналогичный. Температура тела пациента снижается до $33,5 \pm 0,5$ °C за 1 час и поддерживается на таком уровне в течение 72 часов. Затем аппарат переходит в режим постепенного согревания пациента за 12 часов со скоростью не более $0,5$ °C в час. Рутинное назначение опиоидных анальгетиков не предписывается, однако при возникновении у ребенка тремора на фоне гипотермии рекомендуется назначить фентанил в виде пролонгированной инфузии.

Терапевтическая гипотермия обычно хорошо переносится, но часто наблюдаются побочные эффекты.

1. Сердечно-сосудистые осложнения:

- брадикардия – частота сердечных сокращений снижается на 15 в минуту при изменении температуры на 1 градус Цельсия, при температуре 33,5 градуса Цельсия средняя частота сердечных сокращений составляет примерно от 80 до 100 ударов в минуту (уд/мин). Новорожденные могут переносить значительную брадикардию (60–80 уд/мин), если артериальное давление поддерживается адекватно. Если частота сердечных сокращений постоянно ниже 60/мин, сделайте полную ЭКГ;
- гипотония – гипотермия снижает сердечный выброс, что приводит к гипотонии. Рассмотрите возможность эхокардиографии для оценки сердечного выброса. Поддерживайте среднее артериальное давление более 40 мм рт. ст. Значительная гипотония может потребовать болюса физиологического раствора, вазопрессоров и стероидов;
- удлиненный интервал QT и желудочковые аритмии.

2. Респираторные осложнения:

- угнетение синтеза сурфактанта;
- ухудшение оксигенации из-за индуцированной легочной вазоконстрикции и легочной гипертензии, легочная гипертензия обычно обратима при согревании;
- смещение кривой диссоциации оксигемоглобина, что может привести к снижению доставки кислорода к тканям.

3. Электролитный дисбаланс:

- гипокалиемия;
- гипонатриемия;
- гипомagneмизация;
- гипофосфатемия.

4. Коагулопатия – дисфункция тромбоцитов.

5. Увеличение частоты сепсиса из-за подавления провоспалительной реакции.

6. Интолерантность к энтеральной нагрузке. В пользу декомпрессии ЖКТ говорит и повышенный риск развития некротического энтероколита при ТГ.

7. Изменение фармакокинетики и фармакодинамики лекарств, таких как седативные средства и анальгетики, во время гипотермии.

Во время согревания могут возникнуть следующие осложнения:

1. Более высокий риск судорог из-за увеличения скорости мозгового метаболизма.
2. Апноэ.
3. Более высокий риск гипотонии из-за расширения сосудов суженного периферического сосудистого русла.

Пассивное охлаждение

Если неонатальное отделение не оборудовано системой охлаждения, рассмотрите возможность пассивного охлаждения новорожденных, отвечающих критериям. Эффективными мерами пассивного охлаждения являются выключение грелки или инкубатора, снятие одежды и накрывание ребенка одеялом. Команда должна эффективно контролировать температуру как минимум каждые 15–30 минут.

Пассивное охлаждение может быть ранним дополнением к терапевтической гипотермии [49].

Нейропротекция

Кроме ТГ в настоящее время изучается множество способов фармакологического и иного защитного воздействия на мозг новорожденного ребенка, перенесшего асфиксию. Мелатонин, аллопуринол, инертные газы, такие как ксенон и аргон, а также введение магния также нацелены на острую фазу повреждения. N-ацетилцистеин-2-иминобиотин, дистанционное ишемическое посткондиционирование, каннабиноиды нацелены на подострую фазу. Эритропоэтин, мезенхимальные стволовые клетки, топирамат потенциально могут ограничить повреждение на этапе восстановления после асфиксии [16]. Эти исследования на младенцах пока носят весьма ограниченный характер, но активно проводятся на лабораторных моделях. Чтобы ограничить повреждающие биохимические процессы на различных стадиях гипоксического воздействия на мозг, крайне важно определение стадии повреждения у каждого конкретного ребенка.

Мелатонин. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) – это природный гормон, участвующий в физиологических процессах, в регуляции ежедневных ритмов организма. Мелатонин бывает липофильным и гидрофильным. Он легко проникает через биологические мембраны и действует посредством рецептор-зависимых и рецептор-независимых процессов, модулируя передачу сигналов клетками и экспрессию генов [50, 51]. Хотя ключевая и, вероятно, самая известная роль мелатонина заключается в регулировании разнообразных циркадных ритмов организма, он влияет на многочисленные физиологические функции, включая рост и развитие, размножение и иммунный ответ [52]. Эндогенный мелатонин является неотъемлемой частью нормального развития нервной системы и защищает развивающийся мозг от повреждений [53–56]. Уровни мелатонина у матери повышаются во время беременности [57, 58], и мелатонин легко проникает через плаценту и гематоэнцефалический барьер [59]. Потенциально мелатонин можно использовать с профилактической целью у плодов с высоким риском перинатальной гипоксии-ишемии, поскольку он быстро проникает через плаценту. В подтверждение этой концепции можно отметить, что профилактическое назначение мелатонина снижает гибель клеток, глиоз и перекисное окисление липидов у эмбрионов овец, подвергшихся окклюзии пуповины в течение 10 минут. Ключевым ограничением этого подхода является то, что практически трудно идентифицировать большинство случаев гипоксии-ишемии до рождения.

Здоровые рожденные в срок младенцы имеют относительно низкий уровень выработки мелатонина в шишковидной железе, в плазме отсутствуют суточные колебания мелатонина в течение первых недель жизни [60]. Однако N.J. Robertson с коллегами наблюдали 6–15-кратное увеличение уровня мелатонина в плазме после ишемии-реперфузии в экспериментальной модели перинатального гипоксического повреждения мозга [61]. Аналогичный ответ наблюдался также при травме мозга у взрослого человека и у детей в критическом состоянии, что указывает на роль мелатонина в эндогенном защитном ответе [62, 63].

Мелатонин также оказывает нейропротекторное действие против гипоксическо-ишемического повреждения головного мозга на животных моделях [15, 61, 64, 65].

Он уменьшает объем инфаркта, минимизирует перекисное окисление липидов и белков, блокирует пути апоптоза, ингибирует выработку свободных радикалов и уменьшает воспаление [66].

Мелатонин является чрезвычайно безопасным нейротерапевтическим средством. Ни одно исследование дородового или послеродового лечения мелатонином не выявило каких-либо серьезных побочных эффектов [67]. Также не было обнаружено каких-либо серьезных нежелательных проявлений у 3000 детей, принимавших мелатонин в течение периода до 6 лет [68]. В небольших неонатальных клинических исследованиях мелатонин улучшал исходы при сепсисе [69], недоношенности [70] и перинатальной асфиксии [71].

В исследованиях модели перинатальной асфиксии на крупных животных N.J. Robertson с коллегами продемонстрировали нейропротекторную эффективность, обеспечиваемую охлаждением, усиленным мелатонином, по сравнению с одним только охлаждением [61]. В этом исследовании мелатонин в дозе 30 мг/кг (что в 100 раз превышает дозу, вводимую при нарушениях сна у детей), введенный новорожденным пороссятам сразу после гипоксического повреждения в течение 6 часов, не изменил ни одну физиологическую переменную. Следует обратить внимание, что терапия начиналась сразу после смоделированной асфиксии.

Заслуживает внимания исследование Н. Алу и коллег 30 доношенных новорожденных с ГИЭ, рандомизированных для лечения только ТГ или ТГ в сочетании с пероральным мелатонином (10 мг/кг в день пять дней, таблетки мелатонина измельчали и растворяли в дистиллированной воде). Предполагалось улучшение неврологического исхода через 6 месяцев в группе мелатонина [72]. Однако у четырех пациентов в группе гипотермии была тяжелая энцефалопатия, тогда как в группе гипотермии + мелатонина только у двоих была тяжелая энцефалопатия при рождении. Это может привести к искажению результатов этого небольшого исследования. Кроме того, доклинические данные показывают, что для оптимальной защиты необходимы значительно более высокие фармакологические уровни мелатонина, и в настоящее время ведется работа по определению самой низкой эффективной дозы мелатонина для нейропротекции. Форма мелатонина для внутривенного введения содержит этанол, что не позволяет селективно оценить нейропротективные способности каждого из компонентов. Тем не менее, с нетерпением ожидаются клинические исследования I и II фазы гипотермии с добавлением мелатонина при ГИЭ. В 2011 году мелатонин был оценен международной группой ведущих перинатальных нейробиологов как наиболее многообещающий из 13 нейропротекторов, приближающихся к клиническому внедрению [73].

Аллопуринол. Аллопуринол является конкурентным ингибитором фермента ксантиноксидазы, который катализирует окисление как гипоксантина, так и ксантина. Возобновление поступления кислорода во время реперфузии запускает процесс образования свободных радикалов, что приводит к перекисному окислению липидов и преждевременной гибели клеток. Аллопуринол оценивался в исследовании фазы 2b после тяжелой асфиксии без ТГ, но не улучшил краткосрочные результаты при назначении в течение 4 часов после рождения [74]. Это также было подтверждено в обзоре базы данных Cochrane 2012 года [75]. Однако последующее наблюдение двух ранее проведенных рандомизированных контролируемых исследований с участием детей 4–8 лет позволило предположить нейропротекторный эффект

неонатального лечения аллопуринолом у детей с умеренной асфиксией [76]. Аллопуринол в настоящее время исследуется как потенциальный препарат для дополнительной нейропротекции помимо ТГ при лечении умеренной и тяжелой ГИЭ.

Ксенон. Ксенон – это инертный газ, одобренный для использования в качестве ингаляционных анестетиков у взрослых. Это мощный анестетик, который из-за низкого коэффициента распределения газов крови легко преодолевает гематоэнцефалический барьер и гарантирует быструю индукцию и выход из наркоза [77]. Из-за необходимости высоких концентраций и огромных затрат его вводят только через специальные респираторы, которые позволяют удалять выдыхаемый ксенон. В качестве анестетика ксенон уже назначался большому числу пациентов, а у взрослых пациентов без патологий головного мозга он хорошо переносился и, по-видимому, не имел серьезных побочных эффектов [77]. Ксенон действует как антагонист рецепторов N-метил-D-аспартата глутамата (NDMA). NDMA регулируются катионные каналы, обеспечивающие поступление Ca^{2+} в клетки.

Ксенон продемонстрировал дополнительный нейропротекторный эффект на нескольких животных моделях энцефалопатии, получавших ТГ. У крыс на 7-й день постнатального периода комбинированное лечение гипотермией и ксеноном, начатое сразу после гипоксии-ишемии, было связано с более значимым улучшением функциональных показателей и гистопатологии, чем любое лечение по отдельности. У новорожденных поросят сочетание охлаждения, начинающегося сразу после гипоксии-ишемии, и ксенона через 30 минут было связано с улучшением гистопатологии, по сравнению с одной только гипотермией [79, 80]. Однако, согласно обзору G.K. Istaphanous и A.W. Loeperke, данные на животных показывают, что ксенон может вызвать нейродегенерацию в развивающемся мозге [81]. Таким образом, нельзя предполагать его безопасность для новорожденных с повреждением головного мозга.

Ксенон также является мощным антагонистом NMDA и, по-видимому, превосходит другие антагонисты NMDA, поскольку имеет дополнительные механизмы действия на другие ионные каналы [82, 83].

Хорошо зарекомендовавший себя клинический опыт применения ксенона, хотя и не у детей с ГИЭ, а также согласованность очевидных благоприятных эффектов комбинированной терапии с отсроченной гипотермией между группами делают этот подход очень привлекательным. Однако важно признать, что для этого требуются специальные аппараты искусственной вентиляции легких. Ксенон сам по себе дорог, ни в одном из этих исследований не использовался принятый ныне «стандартный» 72-часовой клинический режим длительной гипотермии, данные о возможности отсроченного лечения ограничены.

Одно базовое исследование с участием 92 пациентов, в котором изучалось введение ксенона в отсроченный период, было очевидно безопасным, но не усилило нейропротекторный эффект ТГ после перинатальной асфиксии [84]. Недавно завершилось второе исследование фазы II (CoolXenon3) по сочетанию ксенона и гипотермии, результаты ожидаются в ближайшем будущем.

Магний. Сообщалось, что сульфат магния обладает антиэксцитотоксическими и антиоксидантными свойствами, блокируя рецептор NMDA и подавляя выработку провоспалительных цитокинов [85]. Систематический обзор исследований на животных по влиянию MgSO_4 на лечение гипоксически-ишемического повреждения

головного мозга показал неоднозначные результаты. Более того, недавнее исследование на новорожденных поросятах показало, что польза от $MgSO_4$ и гипотермии была ограниченной по сравнению с одной только гипотермией, с увеличением общей выживаемости олигодендроцитов, но без изменений в восстановлении ЭЭГ или показателях магнитно-резонансной спектроскопии.

В двух небольших исследованиях фазы 2 $MgSO_4$ показал повышенный риск гипотонии в высоких дозах [86] и на паттерне аЭЭГ [87], но в 3 других исследованиях фазы 2 сообщалось о его безопасности в отношении краткосрочных результатов [88–90]. Для определения долгосрочного результата после комбинированного лечения $MgSO_4$ с нормотермией и ТГ было проведено одно четырехгрупповое исследование фазы III (NCT1646619), но результаты пока не опубликованы.

Дистанционное ишемическое посткондиционирование. «Кондиционирование» описывает адаптивный процесс эндогенной защиты, который происходит у всех видов млекопитающих и при котором небольшие сублетальные дозы вредного агента защищают организм от смертельной дозы того же агента. Парадигмы кондиционирования включают токсины, лишение субстрата и инфекцию/воспаление [91]. Один кондиционирующий агент может также обеспечивать защиту и от другого воздействия [92, 93].

Ишемическое прекондиционирование описывает краткие несмертельные эпизоды ишемии, которые обеспечивают защиту от последующей клеточно-летальной ишемии, как это наблюдалось в клинических исследованиях транзиторной ишемической атаки и стенокардии [93]. Вполне вероятно, что схватки во время родов также представляют собой прекондиционирующий стимул.

Ишемическое посткондиционирование развилось из этой концепции и определяется как периодические сублетальные прерывания кровотока после клеточно-летальной ишемии [94]. Посткондиционирование эффективно, если выполняется на не жизненно важном органе, таком как конечность, удаленном от пораженного органа, – так называемое дистанционное ишемическое посткондиционирование (remote ischemic postconditioning – RИPoC). Использование удаленной от очага конечности делает RИPoC осуществимой стратегией клинического лечения ГИЭ.

Считается, что нейропротекторные механизмы RИPoC включают три взаимосвязанных пути, индуцируемых ишемией отдаленных конечностей: (1) нейрональный путь включает активацию как местных сенсорных нервов, так и вегетативной нервной системы для обеспечения защитных эффектов, включая высвобождение гуморальных факторов; (2) гуморальный путь включает эндогенные защитные факторы, в том числе локально действующие и гуморальные факторы, передающиеся через кровь, которые попадают в мозг, и (3) системный ответ, который включает иммунную модуляцию и регуляцию артериального давления. Внутри мозга три пути сходятся, увеличивая мозговой кровоток, уменьшая воспаление и активируя механизмы выживания клеток. Прямые действия, способствующие выживанию внутри клеток, включают митохондриальную защиту (поддержание АТФ-калий чувствительного канала, предотвращение открытия пор переходной проницаемости митохондрий) и регуляцию транскрипции в ядре (как генетическая, так и эпигенетическая модуляция). Под воздействием дистанционного ишемического стимула после гипоксии-ишемии эффекты этих нейропротекторных механизмов заключаются в снижении потребления энергии, увеличении доставки субстрата и компенсации недостаточности

вторичной энергии головного мозга для защиты от гибели клеток и ускорения долгосрочного восстановления [95].

RIPoC, при котором кратковременные эпизоды ишемии (например, путем раздувания и спуска манжеты для измерения артериального давления) применяются после длительного гипоксически-ишемического реперфузионного повреждения, может потенциально улучшить исход и выживаемость пациентов [96, 97]. В последние годы RИPoC привлекло большое внимание, однако триггеры, медиаторы и эффекторы, ответственные за защитные эффекты, в основном неизвестны [96]. Многочисленные исследования на животных, а также несколько клинических испытаний показали органопротекторное действие RИPoC против ишемически-реперфузионного повреждения сердца, почек, печени, а также головного мозга и предложили RИPoC как эффективное лечение такого повреждения [96, 98–100]. Несмотря на отсутствие исследований на детях, изучающих эффективность RИPoC при перинатальной асфиксии, несколько доклинических экспериментов продемонстрировали, что RИPoC эффективно для снижения повреждений на моделях церебральной ишемии [100]. Сочетание RИPoC с ТГ или другими вмешательствами для лечения последствий перинатальной асфиксии может представлять собой привлекательный терапевтический подход, который необходимо изучить в дальнейших доклинических и, что наиболее важно, клинических исследованиях.

Каннабиноиды. Несколько исследований указали на каннабиноиды как на вещества с высоким потенциалом нейропротекторного лечения при ишемических или травматических повреждениях головного мозга. Было высказано предположение, что эти нейропротекторные эффекты, вероятно, опосредованы как специфическими механизмами, так и гипотермией, вызванной каннабиноидами [101, 102]. Недавнее исследование показало, что непсихоактивный каннабиноид каннабидиол, вводимый после гипоксии-ишемии новорожденным пороссятам, снижает гистологическое повреждение мозга. Это было связано со снижением гемодинамических нарушений, измеренных с помощью околоинфракрасной спектроскопии, а также с уменьшением количества приступов, оцениваемых по аЭЭГ в первые 6 ч. после гипоксии-ишемии [102]. Однако у людей употребление *Cannabis sativa* (марижуаны) матерью во время беременности связано с когнитивными нарушениями у потомства [103].

Эндоканнабиноиды становятся потенциальным нейротерапевтическим средством при ГИЭ. Эндоканнабиноидная система представляет собой нейромодулирующую систему, которая участвует в широком спектре физиологических процессов у млекопитающих [104]. Эта эндогенная система состоит из рецепторов-мишеней, эндогенных лигандов и ферментов, ответственных за биосинтез, транспорт и деградацию эндоканнабиноидов [105, 106]. Накапливающиеся данные указывают на то, что эндоканнабиноиды, подобно мелатонину, по своей природе участвуют в нормальном развитии центральной нервной системы плода и ее функций [107–109]. Более того, уровни эндоканнабиноидов, которые обычно обнаруживаются в низких концентрациях в мозге, резко возрастают при повреждении нейронов. Это позволяет предположить, что эндоканнабиноиды обеспечивают эндогенную нейрозащитную систему [107, 110].

Эндоканнабиноиды модулируют интенсивность и распространение нейротоксических процессов и воспалительной реакции и способствуют выживанию клеток [111–115]. Синтетические каннабиноидные агонисты продемонстрировали

значительную защиту серого и белого вещества в исследованиях на животных при травмах головного мозга [116, 117]. На моделях крупных животных при перинатальной асфиксии каннабиноид WIN55212-2, вводимый сразу после гипоксии-ишемии, защищал от повреждения митохондрии и предотвращал апоптоз, уменьшал повреждение нейронов, церебральные гемодинамические нарушения, отек мозга и судороги, а также восстанавливал двигательные и поведенческие способности через 72 часа [117].

Основными установленными клиническими показаниями для применения каннабиноидов являются хроническая боль, мышечные спазмы и стимуляция аппетита [118]. Кроме того, синтетический каннабиноид дексанабинол проходит ряд клинических испытаний I фазы при первичных и вторичных солидных опухолях. Предыдущее рандомизированное контролируемое исследование III фазы с участием 861 взрослого пациента, получавшего дексанабинол в качестве нейропротектора после черепно-мозговой травмы, показало, что дексанабинол безопасен, но неэффективен [119]. Однако в процессе подготовки данного материала мы не обнаружили никаких сообщений о клинических исследованиях каннабиноидов при инсульте или перинатальном повреждении головного мозга или исследований, в которых каннабиноиды сочетались с ТГ.

Все зарегистрированные побочные эффекты каннабиноидов были легкими и преходящими, включая седативный эффект, беспокойство, головокружение и тошноту [118]. A.I. Maas и коллеги не обнаружили токсических эффектов на сердце, печень или почки в своем исследовании применения дексанабинола при черепно-мозговой травме [119]. Однако было показано, что каннабиноиды избирательно накапливаются в головном мозге и их выведение происходит относительно медленно, поэтому доклинические фармакокинетические исследования будут необходимы до клинических испытаний каннабиноидов при ГИЭ [118].

Эритропоэтин. Эритропоэтин (ЭПО), основной гемopoэтический фактор роста, был первоначально идентифицирован на основании его роли в эритропоэзе. Клинические испытания продемонстрировали безопасность и эффективность рекомбинантного человеческого ЭПО в профилактике и лечении анемии недоношенных [120]. Как и в случае с мелатонином и каннабиноидами, роль ЭПО в нормальном развитии мозга и нейропротекции с годами становится все более ясной. Рецепторы ЭПО расположены по всей центральной нервной системе на нейронах, нейроглии и эндотелиальных клетках. Они участвуют в пролиферации и дифференцировке этих клеток и активируются после травмы головного мозга. Подобно гипертрофированному гипоксически-ишемическому повреждению, наблюдаемому при отсутствии эндогенного ответа мелатонина у животных с удаленным эпифизом, отсутствие эндогенных ЭПО и ЭПО-рецепторов усиливает ишемическое повреждение и ухудшает выживаемость нейронов [121].

ЭПО обладает нейропротекторным и нейрорегенеративным действием, которое представляет собой совокупный эффект противовоспалительного, антиапоптозного, антиоксидантного и антиапоптотического действия на нейроны и олигодендроциты. Кроме того, ЭПО способствует нейрогенезу, олигодендрогенезу и ангиогенезу, которые необходимы для нормального развития нервной системы и восстановления повреждений. Эти полезные эффекты ЭПО были хорошо документированы на экспериментальных моделях неонатальной черепно-мозговой травмы [122, 123].

На моделях животных было показано, что ЭПО снижает потерю нейронов, ухудшение обучения и частоту ДЦП после травмы головного мозга. Эти эффекты являются дозозависимыми: многократное введение более эффективно, чем однократное [124]. Даже если лечение было начато уже через неделю после травмы у новорожденных грызунов, имеются доказательства улучшения поведенческих результатов, усиления нейрогенеза, увеличения отрастания аксонов и уменьшения повреждения белого вещества [125]. Профиль безопасности высоких доз ЭПО у новорожденных также обнадеживает.

Недавний метаанализ рандомизированных контролируемых исследований нейропротекции ЭПО у нормотермных младенцев с ГИЭ позволяет предположить, что ЭПО снижает риск черепно-мозговой травмы, церебрального паралича и когнитивных нарушений по сравнению с плацебо. Однако имеется на удивление ограниченное количество доказательств аддитивной нейропротекции ЭПО при ТГ.

В фазе I открытого исследования ЭПО с увеличением дозы в сочетании с ТГ в группе из 24 новорожденных с ГИЭ Sandra E. Juul с коллегами оценили фармакокинетику и безопасность 5 внутривенных доз ЭПО, вводимых в возрасте от 1 до 9 дней (250, 500, 1000, 2500 ЕД/кг/доза). Доза 1000 ЕД/кг внутривенно обеспечивала целевые уровни ЭПО в плазме, которые обеспечивали оптимальную нейропротекцию в исследованиях на животных. Смертельных случаев не было. Результаты развития нервной системы были оценены в возрасте 22 месяца. Инвалидность от умеренной до тяжелой степени наблюдалась только у 1 ребенка (4,5%), несмотря на то, что у 8 (36%) ранее было выявлено повреждение головного мозга от умеренной до тяжелой степени при МРТ в периоде новорожденности. На основании данных, полученных в ходе исследования фазы I, в фазе II авторы рандомизировали 50 новорожденных, получавших ТГ по поводу умеренной/тяжелой ГИЭ. Младенцы получали 5 доз внутривенного ЭПО в 1, 2, 3, 5 и 7-й дни жизни (1000 ЕД/кг/дозу) или плацебо. У 24 детей, получавших ЭПО, наблюдались меньше повреждений головного мозга по данным МРТ и лучшие двигательные результаты через 12 месяцев по шкале Альберты, чем у 26 младенцев, получавших плацебо. Исследования фазы III проводятся, результаты пока не опубликованы [126].

У взрослых пациентов описаны побочные эффекты ЭПО: полицитемия, тромбоз, гипертония. У новорожденных таких реакций не описано. Кроме того, разработаны и используются ЭПО-миметики для улучшения нейропротекции без стимуляции эритропоэза [127].

Другие потенциальные кандидаты в нейропротекторы. Инсулиноподобный фактор роста 1 является ключевым нейротрофическим фактором, который широко распространен в мозге и важен для регуляции роста и созревания мозга. Он обладает антиапоптотическими свойствами и может стимулировать клеточную пролиферацию, дифференцировку и созревание, а также способствовать росту нейритов и синаптогенезу. Было показано, что инсулиноподобный фактор роста 1 уменьшает потерю нейронов и олигодендроцитов и улучшает повреждение белого вещества при интрацеребровентрикулярном введении путем медленной инфузии через 1 час после гипоксии-ишемии у новорожденных крыс и через 90 минут после ишемии у эмбрионов овец. На детях таких исследований пока не проведено [46].

Азитромицин – клинически одобренный антибиотик, который также обладает противовоспалительными свойствами. У крыс введение азитромицина с задержкой

до 4 часов после гипоксии-ишемии улучшало сенсомоторные функции на 7-й день постнатального периода, хотя более раннее введение было связано с лучшим сенсомоторным восстановлением. Исследований по нейропротекции у детей и сочетанию с ТГ не опубликовано.

Топирамат, противосудорожный препарат, исследовался на безопасность и эффективность у новорожденных с перинатальной асфиксией в сочетании с ТГ в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании фазы 2 [128]. Топирамат назначался перорально в дозе 10 мг/кг один раз в сутки в течение первых трех дней жизни. Никаких статистически или клинически значимых различий по безопасности и результатам (совокупная частота смертности и исходы в отношении развития нервной системы в возрасте 18–24 месяцев) не наблюдалось, хотя у детей, получавших топирамат, наблюдалось снижение частоты развития эпилепсии.

Фенобарбитал часто исследовался на предмет его способности уменьшать неонатальные судороги после ГИЭ. В некоторых исследованиях изучались нейропротекторные свойства фенобарбитала в отношении исходов после ГИЭ. В 2016 г. был опубликован метаанализ профилактического применения фенобарбитала для профилактики заболеваемости и смертности после перинатальной асфиксии. Был сделан вывод о том, что профилактическая терапия барбитуратами поздних недоношенных и доношенных детей в ближайшем периоде после перенесенной асфиксии не может быть рекомендована для рутинной клинической практики [129].

Силденафил, ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, известный своим усилением передачи сигналов NO-cGMP, оказывает нейропротекторное действие в исследованиях на животных при неонатальной ГИЭ [130]. В рамках исследования фазы 2 пероральная смесь силденафила в настоящее время исследуется на предмет безопасности и эффективности.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время терапевтическая гипотермия является единственным общепризнанным методом лечения подострой фазы черепно-мозговой травмы, вызванной асфиксией.

Перинатальная асфиксия, приводящая к ГИЭ, запускает каскад процессов, которые приводят к развивающемуся повреждению головного мозга, которое включает латентную фазу, фазу вторичной энергетической недостаточности и фазу третичного повреждения головного мозга. Мозг вырабатывает мощную, хотя и лишь частично успешную, защитную реакцию против многих вредных вторичных механизмов травмы. Терапия, усиливающая эндогенный нейропротекторный ответ, такая как RiPoC, привлекательна, но требует дальнейшего изучения для определения оптимальных протоколов. Частью эндогенного нейропротекторного ответа является снижение внутренней температуры тела, а также повышение уровня мелатонина, ЭПО и каннабиноидов. Усиление этих эндогенных реакций показало защиту в доклинических исследованиях.

Однако прямые и побочные эффекты препаратов, снижающих, ограничивающих окислительный стресс, достаточно трудно предсказать у младенцев во время ТГ. Будущая нейропротекция у детей с асфиксией действительно может включать комбинацию методов лечения. Проблемы включают время, дозировку и способ введения каждого из нейропротекторов [16].



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lacomme M., Chabrun J., Boreau T. et al. Application of the so-called artificial hibernation method to neonatal pathology. *Etudes Neonatales*. 1954;3(1):3–29.
- Miller J.A. Jr., Miller F.S., Westin B. Hypothermia in the treatment of asphyxia neonatorum. *Biol Neonat*. 1964;6:148–63.
- Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., Tarnow-Mordi W.O. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD003311.
- 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):1574–84.
- Kurinczuk J.J., White-Koning M., Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86(6):329–38.
- Ahearne C.E., Boylan G.B., Murray D.M. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: an update. *World J Clin Pediatr*. 2016;5:67–74.
- Rumiantseva O., Ustinovich Y. The Health Status of Children Born with a Body Weight Less than 1500 Grams in the First Year of Life. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2019;9(1):88–96. (in Russian)
- Ustinovich Y., Prudyus I. Perinatal intensive care optimization possibilities in premature infants *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2015;1(37):106–16. (in Russian)
- Ustinovich Y. Differential approach to surfactant administration in premature newborns. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2017;7(5):1060–2. (in Russian)
- Antonucci R., Porcella A., Pilloni M.D. Perinatal asphyxia in the term newborn. *Journal of pediatric and neonatal individualized medicine*. 2014;3(2). e030269.
- Dzakpasu S., Joseph K.S., Huang L. et al. Decreasing diagnoses of birth asphyxia in Canada: fact or artifact. *Pediatrics*. 2009;123:668–72.
- Biselele T., Naulaers G., Bunga Muntu P. et al. A descriptive study of perinatal asphyxia at the university hospital of Kinshasa (democratic republic of Congo). *J Trop Pediatr*. 2013;59:274–9.
- Conway J.M., Walsh B.H., Boylan G.B., Murray D.M. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome – a systematic review. *Early Hum Dev*. 2018;120:80–7.
- Prempunpong C., Chalak L.F., Garfinkle J. et al. Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *J Perinatol*. 2018;38:80–5.
- Albrecht M., Zitta K., Groenendaal F. et al. Neuroprotective strategies following perinatal hypoxia-ischemia: Taking aim at NOS. *Free Radic Biol Med*. 2019;142(10):123–31.
- Solevåg A.L., Schmölder G.M., Cheung P-Y. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radic Biol Med*. 2019;142(10):113–22.
- Chiang M.C., Lien R., Chu S.M. et al. Serum Lactate, Brain Magnetic Resonance Imaging and Outcome of Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy after Therapeutic Hypothermia. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(1):35–40.
- Novitskiy V., Goldberg E., Urazova O. (eds) *Pathophysiology: Textbook in 2 parts. 4th ed. Vol. 1*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 848 p. (in Russian)
- Kleinschmitt C., Mendl S., Kleiwers P.W. et al. NOS knockout or inhibition but not disrupting PSD-95-NOS interaction protect against ischemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:1508–12.
- Ghasemi M., Mayasi Y., Hannoun A. et al. Nitric oxide and mitochondrial function in neurological diseases. *Neuroscience*. 2018;376:48–71.
- Popugayev K., Hutorenko A. Mechanisms of the effect of induced hypothermia on the pathophysiological cascades of cerebral damage and repair during hypoxia and ischemia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;1:51–9. (in Russian)
- Palchik A., Shabalov N. *Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn. 4th ed*. Moscow: Medpress-inform; 2013. 288 p. (in Russian)
- Babaev M., Guseynova N., Mamedova R. The significance of apoptosis and mechanisms of cell death. *Eurasian Union of Scientists*. 2019;2-3(59):25–8. (in Russian)
- Perrone S., Tataranno L.M., Stazzoni G. et al. Brain susceptibility to oxidative stress in the perinatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(Suppl 1):2291–5.
- Kehrer J.P. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology*. 2000;149:43–50.
- Shouman B.O., Mesbah A., Aly H. Iron metabolism and lipid peroxidation products in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2008;28:487–91.
- Yagami T., Koma H., Yamamoto Y. Pathophysiological roles of cyclooxygenases and prostaglandins in the central nervous system. *Mol Neurobiol*. 2016;53:4754–71.
- Van Steenwinckel J., Schang A.L., Sigaut S. et al. Brain damage of the preterm infant: new insights into the role of inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2014;42:557–63.
- Hassell K.J., Ezzati M., Alonso-Alconada D. et al. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F541–52.
- Bel F., Groenendaal F. Drugs for neuroprotection after birth asphyxia: pharmacologic adjuncts to hypothermia. *Semin Perinatol*. 2016;40:152–9.
- Polderman K.H. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet*. 2008;371(9628):1955–69.
- Volpe J.J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009;8:110–24.
- Herrera-Marschitz M., Neira-Pena T., Rojas-Mancilla E. et al. Perinatal asphyxia: CNS development and deficits with delayed onset. *Front Neurosci*. 2014;8:47.
- Strohm B., Azzopardi D., U.T.C.R.S. Group et al. Temperature control during therapeutic moderate whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95:F373–5.
- Azzopardi D.V., Strohm B., Edwards A.D. et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009;361:1349–58.
- Groenendaal F., Casaer A., Dijkman K.P. et al. Introduction of hypothermia for neonates with perinatal asphyxia in The Netherlands and Flanders. *Neonatology*. 2013;104:15–21.
- Harris M.N., Carey W.A., Ellsworth M.A. et al. Perceptions and practices of therapeutic hypothermia in American neonatal intensive care units. *Am J Perinatol*. 2014;31:15–20.
- Gluckman P.D., Wyatt J.S., Azzopardi D. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial. *Lancet*. 2005;365(9460):663–70.
- Jacobs S.E., Berg M., Hunt R. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD003311.
- Drury P.P., Gunn E.R., Bennett L., Gunn A.J. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol*. 2014;41:161–75.
- Yenari M.A., Han H.S. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischemia. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:267–78.
- Matsui T., Kida H., Iha T. et al. Effects of hypothermia on ex vivo microglial production of pro- and anti-inflammatory cytokines and nitric oxide in hypoxic-ischemic brain-injured mice. *Folia Neuropathol*. 2014;52:151–8.
- Jenkins D.D., Lee T., Chiuhan C. et al. Altered circulating leukocytes and their chemokines in a clinical trial of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:786–95.

44. Alzaga A.G., Cerdan M., Varon J. Therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2006;70:369–80.
45. Safar P.J., Kochanek P.M. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:612–3.
46. Zhou K., Davidson J., Bennett L., Gunn A. Combination treatments with therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic neuroprotection. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(10):1131–7.
47. Sarnat H.B., Sarnat M.S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33:696–705.
48. Stoll B.J. R.M.K. Nervous System Disorders. *Nelson Text book of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: SAUNDERS, 2004;561–9.
49. Anderson M.E., Longhofer T.A., Phillips W., McRay D.E. Passive cooling to initiate hypothermia for transported encephalopathic newborns. *J Perinatol*. 2007;27(9):592–3.
50. Reiter R.J., Tan D.X., Manchester L.C. et al. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci*. 2007;52:11–28.
51. Slominski R.M., Reiter R.J., Schlabritz-Loutsevitch N. et al. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351:152–66.
52. Reiter R.J., Tan D.-X., Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res*. 2010;181:127–51.
53. Cardinali D.P., Pagano E.S., Scacchi Bernasconi P.A. et al. Melatonin and mitochondrial dysfunction in the central nervous system. *Horm Behav*. 2013;63:322–30.
54. Jou M.J., Peng T.I., Yu P.Z. et al. Melatonin protects against common deletion of mitochondrial DNA-augmented mitochondrial oxidative stress and apoptosis. *J Pineal Res*. 2007;43:389–403.
55. Pandi-Perumal S.R., BaHammam A.S., Brown G.M. et al. Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotox Res*. 2013;23:267–300.
56. Sharma R., Ottenhof T., Rzczkowska P.A. et al. Epigenetic targets for melatonin: induction of histone H3 hyperacetylation and gene expression in C17.2 neural stem cells. *J Pineal Res*. 2008;45:277–84.
57. Tamura H., Nakamura Y., Korkmaz A. et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertil Steril*. 2009;92:328–43.
58. Tamura H., Nakamura Y., Terron M.P. et al. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol*. 2008;25:291–303.
59. Okatani Y., Okamoto K., Hayashi K. et al. Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term. *J Pineal Res*. 1998;25:129–34.
60. Kennaway D.J., Stamp G.E., Goble F.C. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:367–9.
61. Robertson N.J., Faulkner S., Fleiss B. et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain*. 2013;136(Pt 1):90–105.
62. Seifman M.A., Adamides A.A., Nguyen P.N. et al. Endogenous melatonin increases in cerebrospinal fluid of patients after severe traumatic brain injury and correlates with oxidative stress and metabolic disarray. *Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28:684–96.
63. Marseglia L., Aversa S., Barberi I. et al. High endogenous melatonin levels in critically ill children: a Pilot study. *J Pediatr*. 2013;162:357–60.
64. Aridas J.D.S., Yawno T., Sutherland A.E. et al. Systemic and transdermal melatonin administration prevents neuropathology in response to perinatal asphyxia in newborn lambs. *J Pineal Res*. 2018;64:e12479.
65. Berger H.R., Nyman A.K.G., Morken T.S. et al. Early metabolite changes after melatonin treatment in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain injury studied by in-vivo¹H MR spectroscopy. *PLoS One*. 2012;12:e0185202.
66. Alonso-Alconada D., Alvarez A., Arteaga O. et al. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. *Int J Mol Sci*. 2013;14:9379–95.
67. Jahnke G., Marr M., Myers C. et al. Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci*. 1999;50:271–9.
68. Buscemi N., Vandermeer B., Hooton N. et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ*. 2006;332:385–93.
69. Gitto E., Karbownik M., Reiter R.J. et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res*. 2001;50:756–60.
70. Gitto E., Reiter R.J., Cordaro S.P. et al. Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin. *Am J Perinatol*. 2004;21:209–16.
71. Fulia F., Gitto E., Cuzzocrea S. et al. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin. *J Pineal Res*. 2001;31:343–9.
72. Aly H., Elmahdy H., El-Dib M. et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015;35:186–91.
73. Robertson N.J., Tan S., Groenendaal F. et al. Which neuroprotective agents are ready for bench to bedside translation in the newborn infant? *J Pediatr*. 2012;160:544–52.
74. Benders M.J., Bos A.F., Rademaker C.M. et al. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F163–5.
75. Chaudhari T., McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD006817.
76. Kaandorp J.J., van Bel F., Veen S. et al. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: follow-up of two randomised controlled trials. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2012;97:F162–6.
77. Dworschak M. Pharmacologic neuroprotection. Is xenon the light at the end of the tunnel? *Crit Care Med*. 2008;36:2477–8.
78. Istaphanous G.K., Loepke A.W. General anesthetics and the developing brain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:368–73.
79. Faulkner S., Bainbridge A., Kato T. et al. Xenon augmented hypothermia reduces early lactate/N-acetylaspartate and cell death in perinatal asphyxia. *Ann Neurol*. 2011;70:133–50.
80. Chakkarapani E., Dingley J., Liu X. et al. Xenon enhances hypothermic neuroprotection in asphyxiated newborn pigs. *Ann Neurol*. 2010;68:330–41.
81. Istaphanous G.K., Loepke A.W. General anesthetics and the developing brain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:368–73.
82. Dinse A., Fohr K.J., Georgieff M. et al. Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurons. *Br J Anaesth*. 2005;94:479–85.
83. Gruss M., Bushell T.J., Bright D.P. et al. Two-pore-domain K⁺ channels are novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide, and cyclopropane. *Mol Pharmacol*. 2004;65:443–52.
84. Azzopardi D., Robertson N.J., Bainbridge 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.
85. Lingam I., Robertson N.J. Magnesium as a neuroprotective agent: a review of its use in the fetus, term infant with neonatal encephalopathy, and the adult stroke patient. *Dev Neurosci*. 2018;40:1–12.
86. Levene M., Blennow M., Whitelaw A. et al. Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;73:F174–7.
87. Groenendaal F., Rademaker C.M., Toet M.C., de Vries L.S. Effects of magnesium sulphate on amplitude-integrated continuous EEG in asphyxiated term neonates. *Acta Paediatr*. 2002;91:1073–7.



88. Ichiba H., Tamai H., Negishi H. et al. Randomized controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia. *Pediatr Int.* 2002;44:505–9.
89. Bhat M.A., Charoo B.A., Bhat J.I. et al. Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2009;123:e764–9.
90. Hossain M.M., Mannan M.A., Yeasmin F. et al. Short-term outcome of magnesium sulfate infusion in perinatal asphyxia. *Mymensingh Med J.* 2013;22:727–35.
91. Dirnagl U., Simon R.P., Hallenbeck J.M. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. *Trends Neurosci.* 2003;26:248–54.
92. Lin H.Y., Huang C.C., Chang K.F. Lipopolysaccharide preconditioning reduces neuroinflammation against hypoxic ischemia and provides long-term outcome of neuroprotection in neonatal rat. *Pediatr Res.* 2009;66:254–9.
93. McAuliffe J.J., Loepke A.W., Miles L. et al. Desflurane, isoflurane, and sevoflurane provide limited neuroprotection against neonatal hypoxia-ischemia in a delayed preconditioning paradigm. *Anesthesiology.* 2009;111:533–46.
94. Zhao Z.Q., Vinten-Johansen J. Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovasc Res.* 2006;70:200–11.
95. Lim S.Y., Hausenloy D.J. Remote ischemic conditioning: from bench to bedside. *Front Physiol.* 2012;3:27 10.3389/fphys.2012.00027.
96. Heusch G. 25 years of remote ischemic conditioning: from laboratory curiosity to clinical outcome. *Basic Res Cardiol.* 2018;113:15.
97. Botker H.E., Lassen T.R., Jespersen N.R. Clinical translation of myocardial conditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314:1225–52.
98. Cao B., Zhang C., Wang H. et al. Renoprotective effect of remote ischemic postconditioning in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Therapeut Clin Risk Manag.* 2018;14:369–75.
99. Kim W.H., Lee J.H., Ko J.S. et al. Effect of remote ischemic postconditioning on patients undergoing living donor liver transplantation. *Liver Transplant.* 2014;20:1383–92.
100. Adstamomgkonkul D., Hess D.C. Ischemic Conditioning and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a literature review. *Cond Med.* 2017;1:9–16.
101. Fernandez-Lopez D., Pazos M.R., Tolon R.M. et al. The cannabinoid agonist WIN55212 reduces brain damage in an in vivo model of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn rats. *Pediatr Res.* 2007;62:255–60.
102. Alvarez F.J., Lafuente H., Rey-Santana M.C. et al. Neuroprotective effects of the nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol in hypoxic-ischemic newborn piglets. *Pediatr Res.* 2008;64:653–8.
103. Fried P.A., Smith A.M. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emergency theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23:1–11.
104. Pachter P., Batkai S., Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006;58:389–462.
105. Ahn K., McKinney M.K., Cravatt B.F. Enzymatic pathways that regulate endocannabinoid signaling in the nervous system. *Chem Rev.* 2008;108:1687–707.
106. Di Marzo V., Bisogno T., De Petrocellis L. Endocannabinoids and related compounds: walking back and forth between plant natural products and animal physiology. *Chem Biol.* 2007;14:741–56.
107. Berger C., Schmid P.C., Schabitz W.R. et al. Massive accumulation of N-acyl ethanolamines after stroke. Cell signalling in acute cerebral ischemia? *J Neurochem.* 2004;88:1159–67.
108. Gaffuri A.L., Ladarre D., Lenkei Z. Type-1 cannabinoid receptor signaling in neuronal development. *Pharmacology.* 2012;90:19–39.
109. Harkany T., Keimpema E., Barabas K. et al. Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286(1–2 Suppl 1):84–90.
110. Van der Stelt M., Di Marzo V. Cannabinoid receptors and their role in neuroprotection. *Neuromolecular Med.* 2005;7:37–50.
111. Kim S.H., Won S.J., Mao X.Q. et al. Molecular mechanisms of cannabinoid protection from neuronal excitotoxicity. *Mol Pharmacol.* 2006;69:691–6.
112. Stella N. Endocannabinoid signaling in microglial cells. *Neuropharmacology.* 2009;56(Suppl 1):244–53.
113. Tanasescu R., Constantinescu C.S. Cannabinoids and the immune system: an overview. *Immunobiology.* 2010;215:588–97.
114. Ozaita A., Puiggherman E., Maldonado R. Regulation of PI3K/Akt/GSK-3 pathway by cannabinoids in the brain. *J Neurochem.* 2007;102:1105–14.
115. Ramirez S.H., Hasko J., Skuba A. et al. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates leukocyte-endothelial cell interactions and blood-brain barrier dysfunction under inflammatory conditions. *J Neurosci.* 2012;32:4004–16.
116. Alonso-Alconada D., Alvarez A., Alvarez F.J. et al. The cannabinoid WIN 55212-2 mitigates apoptosis and mitochondrial dysfunction after hypoxia ischemia. *Neurochem Res.* 2012;37:161–70.
117. Pazos M.R., Mohammed N., Lafuente H. et al. Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: role of 5HT(1A) and CB2 receptors. *Neuropharmacology.* 2013;71:282–91.
118. Borgelt L.M., Franson K.L., Nussbaum A.M. et al. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy.* 2013;33:195–209.
119. Maas A.I., Murray G., Henney H. et al. Efficacy and safety of dexamethasone in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurol.* 2006;5:38–45.
120. Ohls R.K., Ehrenkranz R.A., Das A. et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research network. Neurodevelopmental outcome and growth at 18 and 22 months' corrected age in extremely low birth weight infants treated with early erythropoietin and iron. *Pediatrics.* 2004;114:1287–91.
121. Chen Z.Y., Asavaritkrai P., Prchal J.T. et al. Endogenous erythropoietin signaling is required for normal neural progenitor cell proliferation. *J Biol Chem.* 2007;282:25875–83.
122. Juul S.E., Pet G.C. Erythropoietin and Neonatal Neuroprotection. *Clin Perinatol.* 2015;42:469–81.
123. Malla R.R., Asimi R., Teli M.A. et al. Erythropoietin monotherapy in perinatal asphyxia with moderate to severe encephalopathy: a randomized placebo-controlled trial. *J Perinatol.* 2017;37:596–601.
124. Kellert B.A., McPherson R.J., Juul S.E. A comparison of high-dose recombinant erythropoietin treatment regimens in brain-injured neonatal rats. *Pediatr Res.* 2007;61:451–5.
125. Larphaveesarp A., Georgevits M., Ferriero D.M., Gonzalez F.F. Delayed erythropoietin therapy improves histological and behavioral outcomes after transient neonatal stroke. *Neurobiol Dis.* 2016;93:57–63.
126. Juul S.E., Comstock B.A., Heagerty P.J. et al. High-Dose Erythropoietin for Asphyxia and Encephalopathy (HEAL): A Randomized Controlled Trial: Background, Aims, and Study Protocol. *Neonatology.* 2018;113(4):331–8.
127. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Lippi G. Erythropoietin receptor (EpoR) agonism is used to treat a wide range of disease. *Mol Med.* 2013;19:62–4.
128. Filippi L., Fiorini P., Catarzi S. et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31:973–80.
129. Young L., Berg M., Soll R. Prophylactic barbiturate use for the prevention of morbidity and mortality following perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;CD0001240.
130. Engels J., Elting N., Braun L. et al. Sildenafil enhances quantity of immature neurons and promotes functional recovery in the developing ischemic mouse brain. *Dev Neurosci.* 2017;39:287–97.