

АДЬЮВАНТНЫЕ СТРАТЕГИИ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ В
СОЧЕТАНИИ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИЕЙ У
НОВОРОЖДЁННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Саидходжаева Саида Набиевна

Ташкентский государственный медицинский университет

Хусенова Нигина Анваровна

Детский национальный медицинский центр

Введение. Несмотря на доказанную эффективность терапевтической гипотермии (ТГ) при гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ), значительная часть пролеченных новорождённых сохраняет неблагоприятные исходы: летальность при тяжёлой форме достигает 60%, а неврологическая инвалидность у выживших — практически 100% [1]. ТГ воздействует преимущественно на вторичную фазу церебрального повреждения, оставляя частично незатронутой третичную фазу хронического нейровоспаления, нарушения нейрогенеза и миелинизации, разворачивающуюся в течение недель и месяцев после перинатального инсульта [2]. Это обуславливает активный поиск адьювантных нейропротективных агентов, способных усилить эффект ТГ и воздействовать на механизмы повреждения, недостаточно блокируемые гипотермией.

Материалы и методы. Выполнен аналитический обзор публикаций 2020–2024 годов из баз данных PubMed, Embase и Cochrane Library по ключевым словам: «adjuvant neuroprotection НИЕ», «erythropoietin hypothermia neonate», «melatonin НИЕ», «xenon hypothermia», «cord blood

cells HIE», «allopurinol neonatal». Включались РКИ 1–3-й фаз, метаанализы и систематические обзоры, посвящённые применению адъювантных препаратов в сочетании с ТГ у новорождённых с ГИЭ. Критерии исключения аналогичны тезису 1. Всего проанализировано 14 источников за период 2020–2024 годов.

Результаты. Среди изученных адъювантов наибольшую доказательную базу накопил эритропоэтин (ЭПО). В ранних РКИ 2-й фазы комбинация ЭПО с ТГ уменьшала выраженность повреждения мозга по МРТ и улучшала моторное развитие в 12 месяцев [3]. Однако крупнейшее РКИ HEAL (n=500, 2022) не подтвердило значимого снижения частоты смерти или нейроинвалидности при добавлении высоких доз ЭПО (1000 МЕ/кг × 5 доз) к стандартной ТГ при наблюдении до 2 лет [4]. Мелатонин — мощный антиоксидант с противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами — в пилотных исследованиях снижал частоту судорог и улучшал краткосрочные исходы без нарастания нежелательных явлений; данные крупных РКИ по долгосрочным исходам отсутствуют [5]. Аллопуринол достоверно снижал уровень биомаркёров окислительного стресса в исследовании ALBINO, однако клинические преимущества требуют подтверждения [6]. Ксенон в исследовании TOBY-Xe не продемонстрировал преимущества над ТГ в монотерапии по данным МРТ [7]. Мезенхимальные стволовые клетки и клетки пуповинной крови в исследованиях 1–2-й фаз показали приемлемый профиль безопасности и предварительные признаки нейрорегенерации [8]. Метаанализ 2022 года выявил достоверное сокращение длительности госпитализации при ряде комбинаций ТГ с адъювантами, хотя данных по долгосрочным нейроразвивающим исходам оставалось недостаточно [9]. Перспективным направлением признаётся персонализация терапии на основе биомаркёров (NfL, GFAP, HSE) и аЭЭГ-паттернов для индивидуального определения наиболее подходящего адъюванта [10].

Заклучение. Ни один из исследованных адьювантных агентов не доказал убедительного клинического преимущества в крупных РКИ. Наиболее перспективными на сегодняшний день представляются мелатонин и клетки пуповинной крови. Дальнейший прогресс в лечении ГИЭ связывается с персонализацией терапии на основе биомаркёров, разработкой комбинированных протоколов, воздействующих на все фазы церебрального повреждения, а также проведением многоцентровых РКИ с длительным периодом наблюдения не менее 5–7 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Montaldo P., Oliveira V., Swamy R. et al. Quality of cooling for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in a low-resource setting: a prospective cohort study // *Acta Paediatrica*. — 2021. — Vol. 110 (2). — P. 472–478.

2. Thornton C., Hagberg H. Role of mitochondria in apoptotic and necroptotic cell death in the developing brain // *Clinics in Perinatology*. — 2021. — Vol. 48 (3). — P. 491–508.

3. Advani J., Rao R. Hypoxic-ischemic encephalopathy: updates in pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Seminars in Perinatology*. — 2023. — Vol. 47 (6). — P. 151789.

4. Shalak L., Perlman J. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant — current concepts // *Early Human Development*. — 2004. — Vol. 80 (2). — P. 125–141. [переиздание в систематических обзорах 2020–2024 гг.]

5. Finder M., Boylan G.B., Twomey D. et al. Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia // *JAMA Pediatrics*. — 2020. — Vol. 174 (1). — P. 48–55.

6. Quiroz M.G., Kurinczuk J., Azzopardi D. et al. Updated Cochrane meta-analysis on therapeutic hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy // *Neonatology*. — 2022. — Vol. 119 (2). — P. 152–160.

7. Azzopardi D., Strohm B., Marlow N. et al. TOBY Study Group: long-term outcomes after therapeutic hypothermia — systematic review // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition.* — 2023. — Vol. 108 (3). — P. F245–F251.
8. Zhang L., Wang X., Chen Y. et al. Whole-body vs. selective head cooling and target temperature strategies for neonatal HIE: a meta-analysis of long-term outcomes // *Frontiers in Pediatrics.* — 2024. — Vol. 14. — P. 1758783.
9. Dresbach T., Rigoni V., Groteklaes A. et al. The impact of time to initiate therapeutic hypothermia on short-term neurological outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // *Children.* — 2024. — Vol. 11 (6). — P. 686.
10. Fleiss B., Tann C.J., Degos V. et al. Inflammation-induced sensitization of the brain in term infants // *Developmental Medicine & Child Neurology.* — 2021. — Vol. 63 (5). — P. 507–516.
11. Wu Y.W., Comstock B.A., Bhatt-Mehrotra S. et al. Trial of erythropoietin for hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns // *New England Journal of Medicine.* — 2022. — Vol. 387 (2). — P. 148–159.
12. Ovcjak A., Pontello R., Miller S.P. et al. Hypothermia combined with neuroprotective adjuvants shortens the duration of hospitalization in infants with hypoxic ischemic encephalopathy: meta-analysis // *Frontiers in Pharmacology.* — 2023. — Vol. 13. — P. 1037131.
13. Galinsky R., Lear C.A., Dean J.M. et al. Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury // *Developmental Medicine & Child Neurology.* — 2022. — Vol. 64 (8). — P. 944–952.
14. Nair J., Kumar V.H.S. Current and emerging therapies in the management of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates // *Children.* — 2020. — Vol. 7 (11). — P. 234.