

Larisa Crivceanscaia, Ludmila Brunchi, Liuba Rusu, Inna Sîrghe, Eugenia Mocrii.
HIPOTERMIA LA PACIENȚII CU ENCEFALOPATIEHIPOXICO-ISHEMICĂ SEVERĂ
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

SUMMARY

HYPOTHERMIA IN PATIENTS WITH SEVERE HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Keywords: newborn, severe asphyxia, hypothermia induction, neurological sequelae.

The goal of the study is to understand the action mechanisms of therapeutic hypothermia to set selection criteria for newborns requiring hypothermia, protocols description and improving the management of neonatal therapeutic hypothermia induction.

Materials and Methods: The study included 55 children born at 37-43 gestational weeks within the period of 2013-2016 years, divided into 2 groups. Thus, the first group included 30 newborns with no therapeutic hypothermia, the second group - 25 children who were induced in therapeutical hypothermia. For statistical analysis was used statistical program 8.0 [Stat Soft, Inc.2007, USA]. Differences were considered significant if $p < 0.05$.

Results: We observed benefits inducing hypothermia in infants with severe asphyxia. Length of stay to respiratory support VAP, shows a better indicator in group II: group I - 5.7 days vs group II - 4.5 days. Another demonstrative factor is acid-base balance, it normalized faster in group II – 9 hours vs group I - 24 hours. Pulmonary hypertension is down from 36.6% to 24% in group II ($p < 0.05$). Convulsive syndrome was detected in 43.3% in the first group and 28% in group II ($p < 0.05$). Intracranial hemorrhage occurred 23.3% in first group and 8% in group II ($p < 0.05$). NEC was reduced from 26.6% in group I to 12% in group II ($p < 0.05$).

Conclusion: Induced hypothermia significantly reduce the morbidity and mortality in asphyxiated infants. However, many of those who survive remain with varying degrees of sequelae on follow-up program, which demonstrates the need to improve the neuroprotective mechanisms. In this study were elucidated the benefits of hypothermia induction in infants with severe encephalopathy.

РЕЗЮМЕ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ
С ТЯЖЕЛОЙ ГИПОКСИКО-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Ключевые слова: новорожденные, тяжелая асфиксия, индукционное переохлаждение, неврологические осложнения.

Цель исследования: заключается в понимании механизмов действия терапевтической гипотермии, с целью определения критериев отбора новорожденных, требующих охлаждения; описание протоколов, возможных осложнений и улучшения оказания помощи новорожденным, требующим индукции терапевтической гипотермии.

Материалы и методы: В исследование были включено 55 детей, родившихся при сроке 37-43 недели беременности в состоянии тяжелой асфиксии в период 2013-2016 годы, разделенных на 2 группы: I группа состояла из 30 новорожденных, которым не проводилась терапевтическая гипотермия, II группа - 25 детей, которым была индуцирована гипотермия. Для статистического анализа использовали программу 8.0 [StatSoft, Inc.2007, США]. Различия считались значимыми, если $p < 0,05$.

Результаты: Мы наблюдали положительный эффект данного метода лечения у новорожденных с тяжелой асфиксией. Средняя продолжительность пребывания на ИВЛ была меньше во II группе – 4,5 дней против 5,7 дней в I группе. Другим важным фактором являлось время нормализации кислотно-щелочного баланса, которое быстрее корригировалось во II группе, в среднем через 9 часов против 24 часов в I группе. Легочная гипертензия отмечалась меньше во II группе 24% против 36,6% ($p < 0,05$). Судорожный синдром был выявлен у

43,3% в первой группе и 28% в II группе ($p < 0,05$). Удельный вес внутричерепных кровоизлияний выше в первой группе 23,3% против 8% во II группе ($p < 0,05$). Некротически язвенный энтероколит чаще встречался в I группе - 26,6% против 12% во II группе ($p < 0,05$).

Вывод: Терапевтическая гипотермия значительно снижает заболеваемость и смертность детей, родившихся в асфиксии. Тем не менее, многие из тех, кто выживает остаются с разной степенью осложнений, что свидетельствует о необходимости сочетания гипотермии с нейропротекторными методами.

Mai mult de o decadă în urmă, s-au atestat unele evidențe și mai apoi s-au făcut studii clinice de calitate, care au sugerat că inducerea în hipotermie reduce afectarea cerebrală și îmbunătățește rezultatul neurologic în cazul unui fenomen hipoxico-ischemic. [1-4] Cele mai bune rezultate pentru prognostic au fost cazurile de gravitate ușoară până la moderat, în timp ce efectele reale au fost observate la nou-născuții cu encefalopatie severă. Un studiu efectuat la Institutul Național de Sănătate a Copilului și Dezvoltare Umană (NICHD), a arătat că cazurile severe de encefalopatie hypoxico-ischemică prelungită și cu statutul neurologic alterat, după 72 ore de hipotermie indusă, s-au asociat cu o morbiditate și mortalitate mai înaltă în programul de urmărire follow-up la 18 luni de viață.[5]

Extinderea afectării cerebrale cauzată de un fenomen hipoxico-ischemic depinde de balanța între mecanismele ce cauzează afectarea ireversibilă, așa ca necroza neuronală sau inflamația persistentă și capacitatea de regenerare neuronală. Strategiile neuroprotective ale hipotermiei induse implică modularea unor mecanisme distructive ireversibile, așa ca inhibiția cascadei inflamatorii, reducerea producerii speciilor reactive de oxigen, reducerea ratei metabolice cu micșorarea consumului de oxigen și producerii dioxidului de carbon, precum și declanșarea unui efect endogen neuroprotectiv. [6-9]

Mecanismele de acțiune a hipotermiei terapeutice

Hipotermia are ca rezultat reducerea metabolismului cerebral cu 5 % pentru fiecare 1°C scăzut în temperatura corpului, ceea ce duce la depolarizarea anoxică a celulelor. Reducerea aminoacizilor excitatori ca aspartatul și glutamatul, în timpul fazei ischemice a hipotermiei se datorează faptului că ei provoacă depolarizarea și reducerea influxului calciului intracelular.

Leziunile hipoxico-ischemice în SNC provoacă activarea cascadei proinflamatorii, cu influxul leucocitelor și activarea celulelor microgliale. Multe din aceste reacții inflamatorii sunt mediate de citokine, în special apoptoza neuronală. Cele mai bine cunoscute citokine cu acțiune asupra SNC sunt TNF- α , IL-1 β și IL-6. O parte din efectul neuroprotectiv al hipotermiei se datorează blocării cascadei proinflamatorii.[6,8]

Citokinele sunt mediatorii răspunsului inflamator sistemic. În situații de ischemie activarea sporită a endoteliului are loc prin activarea monocitelor stimulând TNF- α , care sporește activitatea endotelială. Producerea IL-6, IL-1 β , IL-8 și factorului activator al

trombocitelor are loc prin câteva interacțiuni. [10] În plus, prin acțiunea receptorilor solubili, IL-6, IL-1 β și TNF- α crește expresia moleculelor de adeziune, în special molecula ICAM-1 (molecula de adeziune intercelulară) în celulele endoteliale și în astrocite, facilitând infiltrația leucocitară măbind activitatea leucocitelor, cu activarea răspunsului inflamator. Citokinele induc sinteza oxidului nitric care împreună cu IL-1 β și TNF- α produc efect neurotoxic.[8,9] Activarea caspazei poate induce un răspuns inflamator local cu consum de energie și creșterea numărului de neuroni apoptotici cu posibilitatea leziunilor reversibile care sunt neuroprotective. [6] Studiile au arătat că hipotermia indusă prelungită 72 h reduce procesele de necroză și apoptoză neuronală. [7, 11] Supresia citocromului C de către mitocondrii are rol de activator al caspazei 3 în cortex, talamus și hipocampus la subiecții cu EPHI cărora li s-a administrat hipotermie pentru 72 h. [11]

Fereastra terapeutică

Fenomenul hipoxico-ischemic implică procese distructive în care severitatea EPHI depinde de durata și extinderea procesului. Rolul central al hipotermiei terapeutice în mecanismul neuroprotector implică întreruperea sau reducerea acestui proces. El este divizat în faza acută sau primară, în care unele celule neuronale mor și altele se recuperează, cel puțin parțial; faza latentă este cu metabolismul oxidativ parțial recuperat chiar cu supresia activității electroencefalografice. [9] Faza a 2-a care apare după o leziune moderată spre severă după câteva ore cu media între 6 și 15 ore, manifestată clinic prin edem citotoxic, convulsii, acumularea aminoacizilor excitatori și scăderea activității oxidative a mitocondriilor, care este factorul important asociat cu moartea neuronală.

Este important de acționat înaintea fazei a 2-a, în timpul ferestrei terapeutice deoarece aici neuronii apoptotici sunt capabili de recuperare. Gradul pierderii energiei determină tipul de distrugere neuronală pe parcursul stadiului precoce sau tardiv și gradul suportului trofic ce influențează angiogeneza și neurogeneza pe parcursul fazei de recuperare în EPHI.

Timpul optim de acțiune terapeutică (de inducere a hipotermiei) este perioada primei faze, cunoscută ca faza precoce de recuperare cu tulburări cerebrale oxidative reversibile, înainte de inițierea fazei a 2-a cu pierdere de energie, cunoscută ca fereastra terapeutică. [8] Deoarece acesta este un proces continuu, aceste faze sunt foarte apropiate, prin urmare perioada

de tranziție la moartea celulară ireversibilă este aproape imperceptibilă. [11,12] Încă de la primele descrieri ale cazurilor clinice de asfixie perinatală, hipotermia terapeutică s-a indicat în primele 6 h de viață, demonstrându-se că această fereastră terapeutică inhibă sau reduce leziunile cauzate de fenomenul hipoxico-ischemic. [11]

Selecția nou-născuților candidați pentru hipotermia terapeutică

În Consensusul Internațional de Resuscitare cardiopulmonară (ILCOR) din 2010 au fost incluse indicațiile hipotermiei terapeutice pentru fiecare nou-născut la termen sau aproape de termen care au dezvoltat EPHI de la moderat până la severă, folosind un protocol specific și datele de la follow-up regional de îngrijire a nou-născuților. [13]

Indicațiile hipotermiei terapeutice conform ILCOR sunt: vârsta de gestație >35 săptămâni, masa la naștere >1800 gr și mai puțin de 6 h de viață, care au semne de asfixie perinatală (EAB din cordonul ombilical în primele ore de viață cu pH<7,0 sau excesul de baze (EB)<-16, lactatul >2,5mmol/l în primele 60 min după naștere, sau istoric de fenomene perinatale acute(decolare de placentă, prolabarea cordonului ombilical), sau scor Abgar <5 în primele 10 min de viață, sau necesitatea ventilării mecanice mai mult de 10 min de viață, sau prezența oricăror semne de encefalopatie în primele 6 h: febră, nivelul conștiinței, semnele de EPHI clasate după Sarnat gradele II-III, activitatea spontană, tonusul, reflexele și răspunsul autonom. [14]

Criteriile de excludere pentru aplicarea hipotermiei terapeutice: copii <35 săptămâni de gestație, copii cu multiple anomalii de dezvoltare incompatibile cu viața.

Conform studiilor Cochrane, la examenul RMN s-a determinat paternul leziunilor cerebrale în diferite cazuri clinice după EPHI și rezultatele neurologice în corespundere cu datele RMN și tabloul clinic.[16] Necesitatea sedării și analgezării la nou-născuți în primele ore după naștere explică dificultatea evaluării clinice după EPHI și decizia de tratament. [17] În aceste situații monitorizarea cu video electroencefalograma (video-EEG), care este standardul de aur pentru determinarea convulsiilor, poate fi utilă în screeningul nou-născuților candidați pentru hipotermia terapeutică. Aproximativ jumate din copiii cu EPHI care au urmat hipotermie terapeutică au avut fenomene convulsive pe EEG fără manifestări clinice. [17-19]

EEG cu determinarea amplitudinii (aEEG) s-a folosit în câteva studii pentru a decide dacă nou-născutul cu EPHI este candidat pentru hipotermie. [20,21] La nou-născuții cu EPHI gr. mediu această metodă s-a dovedit a fi mai efektivă pentru identificarea pacienților cu EPHI care posibil vor dezvolta tulburări neurologice severe. [22]

Utilizarea aEEG este relevantă, luând în considerare că timpul pentru a decide dacă nou-născutul este

candidat pentru hipotermia terapeutică este limitat, și orice greșală cu privirea la inițierea acesteia trebuie evitată. Cu toate acestea, aEEG nu este folosită de rutină pentru selecția candidaților pentru acest tip de terapie. [13-15,23]

Rezultate și prognosticul hipotermiei terapeutice.

Hipotermia a fost efectivă în reducerea sechelelor neurologice, în special la nou-născuții cu EPHI moderată și îmbunătățirea prognosticului pe termen lung la aceștia. Studii de metaanaliză au arătat că utilizarea hipotermiei terapeutice scade mortalitatea și îmbunătățește prognosticul în privința neurodezvoltării la copiii cu EPHI. [1,4,5] Acestea sunt rezultatele de la 3 studii randomizate mari și câteva studii clinice mici, demonstrând că inducerea hipotermiei (33,5-34,5°C) în primele 6 h la nou-născutul la termen asfixiat este benefică pentru reducerea mortalității și îmbunătățirea dezvoltării neurologice evaluate cu ajutorul scorului Bayley în programul follow-up la 18 luni de viață. [20,21,24-26] Rezultatele sunt mai bune dacă există protocoale bine organizate pentru hipotermie – indicații și inducere, precum și reîncălzire adecvată. [1,24] În cazul nou-născuților candidați pentru hipotermia terapeutică s-a observat că hipertermia maternă este asociată cu incidență înaltă a suferinței respiratorii neonatale, convulsii neonatale, paralizie cerebrală și incidență înaltă a mortalității neonatale confirmând efectul nociv al hipertermiei. Este posibil că în cazul corioamniotitei la mamă și sindromul inflamator fetal *in utero*, rezultatul hipotermiei este limitat. În prezența infecției/inflamației, tratamentul cu hipotermie după EPHI secundară unei meningite bacteriene s-a dovedit a fi inefectiv. [27] Un studiu prospectiv mic a arătat că la mamele la care s-a găsit histologic corioamniotită hipotermia a fost foarte puțin efektivă, demonstrate prin RMN. [28]

Hipertermia după EPHI neonatală este asociată cu mortalitate înaltă și rezultate neurologice nefavorabile la 18-22 luni de viață și la 6-7ani, cu un IQ scăzut, paralizie cerebrală severă la nou-născuții cu temperaturi înalte în primele zile de viață. [29,30] Temperaturile înalte după fenomenul hipoxico-ischemic reprezintă un factor de risc adițional pentru rezultate negative și evitarea hipertermiei este la fel de importantă ca și hipotermia terapeutică în aceste cazuri.

Rezultatele hipotermiei sunt puternic influențate de severitatea EPHI. Câteva studii clinice experimentale au ajuns la concluzia că acțiunea neuroprotectivă a hipotermiei este puțin efektivă în cazurile severe de EPHI, parțial cauzate de perioada de latență mai scurtă cu pierderi mai mari de energie și accelerarea necrozei neuronale a cortexului, gâglionii bazali, talamus și leziuni serioase ale substanței albe, asociate cu paralizii cerebrale de diferite nivele. [1] O metaanaliză a arătat un efect semnificativ a hipertermiei în cazul EPHI moderat comparativ cu cazurile severe. Provo-

carea este de a lua decizii individuale pentru inițierea hipotermiei în cazurile severe, în special când este dificil de stabilit severitatea EPHI. [4]

Toți pacienții tratați cu hipotermie trebuie urmăriți în timp pentru a stabili rezultatele pe termen lung. [5,13] Pentru a efectua hipotermia este nevoie de un nivel înalt de îngrijire neonatală; nu toate centrele sunt capabile să aplice hipotermia terapeutică.

Protocolul: stabilirea siguranței și eficacitatea

Studii clinice randomizate au folosit 2 tehnici de răcire cu scopul de inhibiție, reducere și îmbunătățirea evoluției leziunilor cerebrale și sechelelor neurologice rezultate în urma EPHI: hipotermia selectivă a capului [20] cu temperaturi reduse până la 34,5°C și hipotermia totală a corpului cu reducerea temperaturii până la 33,5°C. [4,24] Ambele tehnici recomandă menținerea hipotermiei pentru 72 h. Conform ILCOR, ambele tehnici sunt eficace și încălzirea trebuie să fie încet și gradual 4 h cu creșterea 0,5°C pe oră până la atingerea temperaturii de 36,5°C; acest proces are scopul de a preveni complicațiile legate de încălzirea rapidă.

Temperatura trebuie menținută în jur de 33°C pe toată perioada hipotermiei, temperaturile mai joase de 32°C sunt mai puțin neuroprotective, iar temperaturi mai joase de 30°C se asociază cu efecte adverse sistemice severe și mortalitate crescută. [1,13,15] Pentru a asigura efectivitatea și siguranța răcirii totale a corpului, trebuie menținută temperatura rectală sau esofagiană la 33,5°C și pentru răcirea capului la 34,5°C; temperatura trebuie monitorizată continuu în ambele situații.

Un studiu recent bazat pe 83 cazuri de nn a comparat efectivitatea acestor 2 metode de răcire. Cu ajutorul RMN cercetătorii au demonstrat că răcirea completă a corpului este mai efektivă în vederea neuroprotecției față de răcirea separată a capului. [33] Alte studii arată aceleași beneficii la utilizarea ambelor tehnici. [1]

Dacă nu există condiții adecvate, suport ventilator și hemodinamic, precum și monitorizarea temperaturii la fiecare etapă, de răcire și încălzire, hipotermia la nou-născuții cu EPHI arată rezultate nesatisfăcătoare și nu este recomandată, deoarece crește mortalitatea. [34]

Efectele adverse ale hipotermiei terapeutice

Hipotermia terapeutică este inofensivă și nu produce efecte adverse severe. Printre unele efecte adverse se numără: scăderea frecvenței cardiace, hipotensiunea arteriale sistemice și creșterea intervalului

QT, trombocitopenie $<150 \times 10^9/l$, tulburări de coagulare, escare, scleroderma și tulburări metabolice și electrolitice. [35] Este important să știm că unele fenomene nu sunt direct asociate cu hipotermia, dar mai degrabă cu disfuncții poliorganice care caracterizează sindromul hipoxico-ischemic și se asociază cu efecte adverse ale hipotermiei. Un exemplu este hipertensiunea pulmonară persistentă direct asociată cu asfizia perinatală și invers hipertermia poate cauza hemoconcentrație, hiperviscositate și vasoconstricție pulmonară. [10,35] O metaanaliză pe 4 studii randomizate a arătat că hipoglicemia nu este un efect advers al hipotermiei.

Aceste efecte adverse sunt asociate cu temperaturi mai scăzute decât cele din protocol în pofida unei monitorizări minuțioase. Cunoașterea adecvată a mecanismelor prin care hipotermia afectează nou-născutul asfixiat care este deja afectat grav, este critică pentru prevenirea și evitarea complicațiilor răcirilor exagerate. [35]

Farmacocinetica unor medicamente la fel este afectată prin răcire. Într-un studiu observațional al nou-născuților cu EPHI tratați cu hipotermie asociată cu infuzie cu Morfină au arătat o hemoconcentrație semnificativ mai înaltă a preparatului la copiii cu hipotermie decât în grupul cu temperatură normală. Prin urmare, rata infuziei morfinei trebuie să fie mai joasă decât doza recomandată în timpul hipotermiei. [36]

După 72 h, faza de încălzire trebuie să fie atent monitorizată, deoarece fluctuațiile în fluxul cerebral sunt asociate cu hemoragii cerebrale după încălzirea rapidă.

Scopul studiului: este de a elucida mecanismele acțiunii terapeutice a hipotermiei, de a stabili criteriile de selectare a nou-născuților care necesită terapie cu hipotermie, descrierea protoalelor, posibilelor complicații și îmbunătățirea managementului nou-născuților ce necesită inducerea hipotermiei terapeutice.

Material și metode: În studiu au fost incluși 55 de copii născuți la termen de 37-43 săptămâni în perioada 2013-2016, grupați în 2 loturi. Astfel, primul lot include 30 nou-născuți la care nu s-a aplicat hipotermia terapeutică, al doilea lot – 25 copii care s-au indus în hipotermia terapeutică. Pentru analiza statistică a rezultatelor a fost utilizat programul Statistica 8.0 [StatSoft, Inc. 2007, SUA]. Diferențele erau considerate statistic semnificative dacă $p < 0,05$. S-a efectuat analiza variatelor ANOVA după factorii incluși în studiu.

Criteriile de includere în studiu:

1. Termenul de gestație mai mare de 37 săptămâni.
2. Scorul Apgar 0-3 puncte
3. Copiii născuți în IMSP IMȘIC, inclusiv cei internați pe linia AVIASAN

Criteriile de excludere din studiu:

1. Termenul de gestație mai mic de 37 săptămâni
2. Scorul Apgar mai mare de 4 puncte
3. Copiii care la naștere au prezentat anomalii congenitale incompatibile cu viața.
4. Copiii mamelor cu febră în naștere, corioamniotită.
5. Copiii cu meningită confirmată.

Rezultate și discuții:

Tabelul 1.

Caracteristica comparativă a indicilor incluși în studiu pe loturi

Indicii	Lot 1 fără hipotermie	Lot 2 cu hipotermie	Valoarea p
Total copii	30	25	
Internați AVIASAN	8(26,6%)	15 (60%)	p<0.05
Internați IMSP IMși C	22(73,3%)	10 (40%)	p<0.05
Operație cezariană urgentă	14(46,7%)	10 (40%)	p>0.05
Naștere per vias naturalis	16 (53,3%)	15(60%)	p>0.05
Aplicarea forceps/ vacuum	6(20%)	5(29%)	p>0.05
Prolabarea cordonului ombilical	3(10%)	2(8%)	p>0.05
Decolare de placentă	4(13,3%)	3(12%)	p>0.05
Gestoză (preeclampsie)	12(40%)	9 (36%)	p>0.05
Circulară de cordon strânsă	9 (30%)	6 (24%)	p>0.05
Făt supramaturat	7(23,3%)	12(48%)	p<0.05
Lichid amniotic meconial	5(16,6%)	9(36%)	p<0.05
Deces	5(16,6%)	3(12%)	p>0.05
Greutea medie(kg)	3,8	3,75	p>0.05

În total pe parcursul anilor 2013-2016 au fost înregistrate 55 cazuri de asfizie severă, copiii născuți în IMSP IMșiC, precum și cei transferați pe linia AVIASAN. Acest grup de copii fiind împărțit în 2 loturi, criteriul de bază este prezența sau absența inducerii în hipotermie (tabelul 1). Procedura de inducere în hipotermie terapeutică a fost implementată mai recent, anul 2015-2016, ceea ce justifică numărul mai mic de nou-născuți în lotul II. Din analiza datelor obținute se determină un raport invers proporțional între lotul I și lotul II, la etapa locul nașterii nou născuților. Astfel, copiii internați pe linia AVIASAN din lotul I constituie 26,6 % versus 60% lotul II (p <0.05) și cei născuți la IMșiC – lotul I 73,3% vs 40% (p <0.05). Modul de naștere nu prezintă diferențe statistice, fiind aproape de egalitate în ambele loturi, dar e important faptul că toate operațiile cezariene au fost efectuate în mod urgent. Nu există diferențe procentuale mari între loturi indicii: prolabarea cordonului ombilical 10% vs 8%

(p >0.05), decolarea de placentă 13,3% vs 12% (p >0.05) și circulara de cordon strânsă în jurul gâtului 30% vs 24% (p >0.05). Preeclampsia, una din comorbiditățile materne, cu consecințe nefavorabile asupra prognosticului nou-născutului, la fel nu prezintă diferență statistică – 40% vs 36% (p >0.05), dar se observă că pragul de afectare poate fi atins la al treilea copil.

O semnificație statistică considerabilă este au datele copiilor născuți supramaturați, ceea ce constituie 23,3% în lotul I și 48% în lotul II (p <0.05). Fătul născut peste termenul optim reprezintă un risc crescut de asfizie. Un factor important reprezintă calitatea lichidului amniotic, care a fost meconial în 16,6% cazuri în lotul I și 36% în lotul II (p <0.05). Toți acești indici scot în evidență graviditatea stării nou născuților din lotul II, deși copiii acestui lot au fost supuși inducerii în hipotermia terapeutică, cazurile de decese nu au scăzut semnificativ - 16,6% în lotul I și 12% în lotul II (p >0.05).

Tabelul 2.

Caracteristica comparativă a parametrilor clinici

Indicii	Lot I	Lot II	Valoarea p
Scorul Apgar 0-3 p	30	25	p<0,05
Durata VAP (zile)	5,7	4,5	p<0,05
EAB (normalizarea)	24 ore	9 ore	p<0,05
Hipertensiune pulmonară	11(36,6%)	6 (24%)	p<0,05
Sindromul convulsiv	13 (43,3%)	7 (28%)	p<0,05
Pneumotorax	4 (13,3%)	1 (4%)	P<0,05
Hemoragie intracraniană	7 (23,3%)	2 (8%)	p<0,05
EUN	8 (26,6%)	3 (12%)	p<0,05
Inițierea hipotermiei până la 6 h	0	19 (76%)	p<0,05

Conform datelor tabelului 2, caracteristica comparativă a parametrilor clinici, observăm că, deși lotul II este constituit din nou-născuți ce au fost induși în hi-

potermia terapeutică, nu toți dintre ei, ci doar 76%, au beneficiat de fereastra terapeutică, atunci când procedura se inițiază până la 6 ore de viață. Durata aflării la

suport respirator VAP în medie este mai mare în lotul II: 5,7 zile în lotul I vs 4,5 zile în lotul II. Un alt factor demonstrativ este starea echilibrului acido-bazic, normalizarea în medie fiind mai rapidă în lotul II \pm 9 ore vs lotul I \pm 24 ore, ceea ce oferă un punct pozitiv în starea ulterioară a nou-născutului.

Inducerea hipotermiei la acest grup de copii a avut un impact favorabil și în micșorarea altor comorbidități asociate acestei patologii. Hipertensiunea pulmonară este în scădere de la 36,6 % la 24% în lotul II ($p < 0,05$). Sindromul convulsiv și hemoragia intracraniană, ce denotă afectarea severă a SNC, marchează o scădere în ambele cazuri astfel, sindromul convulsiv s-a depistat în 43,3 % cazuri în lotul I și în doar 28% cazuri în lotul II ($p < 0,05$) iar hemoragia intracraniană 23,3% cazuri în lotul I și 8 % în lotul II ($p < 0,05$). Complicațiile suportului respirator, pneumotoraxul s-au redus de la 13,3% la 4% în lotul II ($p < 0,05$), acest fapt fiind determinat de durata medie de aflare la suport respirator în scădere a pacienților din lotul II. Cu

referire la tractul gastrointestinal, patologia cea mai frecventă la copiii cu asfixie severă este enterocolita ulcero-necrotică, o diferență statistică fiind înregistrată și la acest capitol, 26,6% în lotul I vs 12% în lotul II ($p < 0,05$).

Concluzie

Hipotermia terapeutică reduce semnificativ morbiditatea și mortalitatea nou-născuților asfixiați. Cu toate acestea, mulți din cei care supraviețuiesc rămân cu sechele de diferit grad la programul follow-up, ceea ce demonstrează necesitatea asocierii mecanismelor neuroprotective. Siguranța și efectivitatea protocoalelor elaborate trebuie permanent revizuite. În acest studiu s-au elucidat beneficiile inducerii în hipotermie a nou-născuților cu encefalopatie severă. Pentru viitor avem scopul de a îmbunătăți eficacitatea terapiei prin inducerea precoce în hipotermie a nou-născuților cu asfixie severă.

Bibliografie

1. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:558---66.

2. Shankaran S, Laptook A, Wright LL, Ehrenkranz RA, Donovan EF, Fanaroff AA, et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics.* 2002;110:377---85.

3. Thoresen M, Whitelaw A. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:111---6.

4. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *Br Med J.* 2010;340:c363.

5. Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann CM, Higgins RD, et al. Evolution of encephalopathy during wholebody hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2012;160:567---72.

6. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature.* 2000;407:802---9.

7. Northington FJ, Graham EM, Martin LJ. Apoptosis in perinatal hypoxic-ischemic brain injury: how important is it and should it be inhibited? *Brain Res.* 2005;50:244---57.

8. Wassink G, Gunn ER, Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Front Neurosci.* 2014;8:40.

9. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:287---92.

10. Silveira RC, Procianny RS. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels in plasma and cerebrospinal fluid of term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2003;143:625---9.

11. Ohmura A, Nakajima W, Ishida A, Yasuoka N, Kawamura M, Miura S, et al. Prolonged hypothermia protects neonatal rat brain against hypoxic-ischemia by reducing both apoptosis and necrosis. *Brain Dev.* 2005;27:517---26.

12. Northington FJ, Chavez-Valdez R, Martin LJ. Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol.* 2011;69:743---58.

13. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation.* 2010;122:S516---38.

14. Procianny RS. Hipotermia terapeutică. SBP. Departament de Neonatologie. Documento científico [cited 2015 Jul 25]. Available from: <http://www.sbp.com.br/pdfs/hipotermia-terapeutica.pdf>.

15. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD003311.

16. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* 2005;146:453---60.

17. Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R, et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* 2008;152:55---8.

18. Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics.* 2009;124:e459---67.

19. Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, Sullivan JE, Barkovich AJ, Ferriero DM, et al. Video-EEG monitor-

ring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology*. 2011;76:556---62.

20. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365:663---70.

21. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009;361:1349---58.

22. Toso PA, González AJ, Pérez ME, Kattan J, Fabres JG, Tapia JL, et al. Clinical utility of early amplitude integrated EEG in monitoring term newborns at risk of neurological injury. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:143---8.

23. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Laptook AR, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination. *Pediatrics*. 2011;128:e112---20.

24. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:1574---84.

25. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005;32:11---7.

26. Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2006;26:180---4.

27. Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, Garot D, Pichon N, Georges H, et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2174---83.

28. Wintermark P, Boyd T, Gregas MC, Labrecque M, Hansen A. Placental pathology in asphyxiated newborns meeting the criteria for therapeutic hypothermia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:579e1---9.

29. Laptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S,

Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics*. 2008;122:491---9.

30. Laptook AR, McDonald SA, Shankaran S, Stephens BE, Vohr BR, Guillet R, et al. Elevated temperature and 6- to 7-year outcome of neonatal encephalopathy. *Ann Neurol*. 2013;73:520---8.

31. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165:692---700.

32. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2629---39.

33. Sarkar S, Donn SM, Bapuraj JR, Bhagat I, Barks JD. Distribution and severity of hypoxic-ischaemic lesions on brain MRI following therapeutic cooling: selective head *versus* whole body cooling. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97:F335---9.

34. Pauliah SS, Shankaran S, Wade A, Cady EB, Thayyil S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2013;8:e58834.

35. Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15:270---5.

36. Róka A, Melinda KT, Vársárhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2008;121:e844---9.

37. Wintermark P, Hansen A, Warfield SK, Dukhovny D, Soul JS. Near-infrared spectroscopy *versus* magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neuroim-age*. 2014;85:287---93.