

Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография как маркер гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных с тяжелой асфиксией

С.П. Лапоног

Житомирский областной перинатальный центр

Установлено снижение летальности новорожденных с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в возрасте 12–18 мес в группе гипотермии в сравнении с группой нормотермии. Критерием неблагоприятного прогноза может быть время восстановления паттерна биоэлектрической активности головного мозга: DNV более 148,8 ч. Критерием благоприятного прогноза – восстановление циклов сна–бодрствования до 144 ч при бифронтальном расположении электродов и инфузии фентанила.

Ключевые слова: летальность новорожденных, краниоцеребральная гипотермия, неблагоприятный неврологический прогноз, благоприятный неврологический прогноз, паттерн биоэлектрической активности.

Частота перинатальной асфиксии по данным ВОЗ составляет 1,0–1,5% в большинстве неонатальных центров и зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении [25]. В развитых странах частота возникновения асфиксии средней и тяжелой степени составляет 1–2 случая на 1000 родов при гестационном сроке больше 37 нед; приблизительно 25% новорожденных умирают в отделениях интенсивной терапии и 40% новорожденных, которые выжили, имеют тяжелые неврологические нарушения (детский церебральный паралич), другие имеют неврологические расстройства разной степени выраженности [24]. Частота встречаемости асфиксии у новорожденных до 36 нед составляет 9% и 0,5% у детей с гестационным сроком больше 36 нед [1, 2, 11, 20]. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) – патология перинатального периода, которая характеризуется поражением головного мозга вследствие асфиксии и диагностируется сразу после родов [13].

Асфиксия – одна из непосредственных причин высокого уровня перинатальной заболеваемости, смертности и инвалидности детей [1-4, 12, 13].

На сегодняшний день в мире изучают вопросы, касающиеся эффективной нейропротекции у новорожденных с тяжелой асфиксией [14, 15, 22, 23], гипотермия является одним из эффективных методов [30]. Данную методику изучает научный мир более 10 лет [14, 15, 25, 26].

В настоящее время остается ряд нерешенных вопросов: времени инициации нейропротективной стратегии, глубины охлаждения, длительности охлаждения, возможности использования гипотермии у недоношенных новорожденных, комбинированного воздействия с медикаментозными средствами (ксенон, эритропоэтин, магния).

Мониторинг амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) у новорожденных с ГИЭ может быть использован для измерения фоновой активности, исследования циклов сна–бодрствования (ЦСБ), определения ранних изменений функций головного мозга, верификации субклини-

ческого судорожного синдрома, динамической и эффективной коррекции противосудорожной терапии, выбора пациентов для гипотермии; с целью раннего прогнозирования неврологических нарушений [17, 18, 26, 27].

Степень и длительность снижения аЭЭГ коррелируется с тяжестью перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС [20, 29, 31].

Необходимость анализа системной взаимосвязи клинико-синдромологических проявлений гипоксически-ишемического повреждения ЦНС с метаболическими показателями, биоэлектрической активностью головного мозга новорожденных при проведении краниоцеребральной гипотермии подчеркивает актуальность данных исследований, направленных на влияния перинатальной патологии на состояние здоровья и качество жизни детей.

Цель исследования: изучение аЭЭГ-маркеров у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию, с целью улучшения диагностики и эффективности лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе Житомирского областного перинатального центра, Черниговского городского роддома, Черниговского центра реабилитации детей-инвалидов «Возрождение», Киевского центра реабилитации детей с органическим поражением ЦНС с 2008 по 2012 год.

Для достижения цели и выполнения задач исследования в группах пациентов (36 новорожденных с асфиксией, которые получали краниоцеребральную гипотермию; 33 новорожденных с асфиксией получали лечение в условиях нормотермии) изучены факторы риска ante-, intra-, неонатальных периодов развития детей, особенности течения тяжелой асфиксии, которые приводят к формированию тяжелого гипоксически-ишемического поражения головного мозга у новорожденных (исследование проспективное, в режиме реального времени). Диагноз и лечение проводили согласно протоколу МЗ Украины «Об утверждении клинического Протокола первичной реанимации и послереанимационной помощи новорожденным» от 08.06.2007 года.

Критерии включения новорожденных, которым показано проведение краниоцеребральной гипотермии: А+В (С – дополнительный критерий) [5, 9].

Критерий А

Новорожденные с гестационным сроком ≥ 37 нед. Наличие одного из критериев:

1. Оценка по шкале Апгар 5 и меньше через 10 мин после рождения.
2. Через 10 мин после рождения необходимость проведения искусственной вентиляции легких (через интубационную трубку или маску).
3. $pH < 7,00$, который определяется в пуповинной крови, артериальной или капиллярной крови в первые 60 мин.

4. Дефицит оснований ≥ 16 ммоль/л в первые 60 мин после рождения в пуповинной, артериальной или капиллярной крови.

Критерий В

Новорожденные с энцефалопатией средней или тяжелой степени. Наличие летаргии, ступора, комы и минимум одного из признаков:

1. Гипотония.
2. Патологические рефлексы, включая окуломоторные, нарушение реакции зрачков на свет.
3. Отсутствие или слабый сосательный рефлекс.
4. Клинические признаки судорог.

Критерий С (дополнительный):

Данные аЭЭГ: сглаженная амплитуда электроэнцефалографии длительностью записи не менее 20 мин, нарушения фоновой активности головного мозга средней или тяжелой степени, наличие судорожного синдрома на аЭЭГ.

Состояние нервной системы оценивали при помощи шкалы Сарнат и данных амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) [6, 18]. Проводили мониторинг активности головного мозга при помощи аЭЭГ на мониторе OLYMPIC CFM 6000. Использовали бифронтальное расположение игольчатых электродов, импеданс между электродами поддерживали в пределах 5 Ом. Запись аЭЭГ проводили до 10 сут в случае нормализации аЭЭГ: появление стабильного паттерна постоянно нормального вольтажа (CNV). При отсутствии нормализации аЭЭГ проводили мониторинг до 20 сут. Оценку аЭЭГ проводили с учетом ее амплитуды (верхней и нижней границы) и использовали классификацию аЭЭГ-паттернов [19].

При проведении краниocereбральной гипотермии использовали оборудование OLYMPIC COOL CAP, при помощи которого осуществляли охлаждение головы при умеренной системной гипотермии. Исходя из значений ректальной температуры проводили регулировку температуры воды, циркулирующей в шапочке, таким образом, чтобы ректальная температура новорожденного находилась в пределах диапазона $34,5 \pm 0,5$ °C [10].

Для обеспечения отсутствия болевой реакции на охлаждение кожи головы во время проведения краниocereбральной гипотермии назначали фентанил или морфин в дозах: фентанил – 3 мкг на 1 кг массы тела в час, морфин – 0,05-0,2 мг на 1 кг массы тела. Назначение опиоидов отменяли после согревания пациента. Поддержку гемодинамики проводили комбинированием симпатомиметиков: дофамина и добутамина в зависимости от ее показателей.

Во время лечения детей обеих групп проводили наблюдение за кислотно-основным состоянием крови (КОС) новорожденных с тяжелой ГИЭ. КОС определяли сразу после рождения в родильном зале, на первой минуте жизни, а затем в отделении реанимации новорожденных. Мониторинг КОС проводили на протяжении 72 ч (в дальнейшем – при необходимости). Проводили своевременную коррекцию параметров искусственной вентиляции легких (поддерживали V_t в пределах 4–5 мл/кг).

Лабораторные исследования включали: общий анализ крови; биохимические показатели крови; анализ мочи. Биохимическое исследование крови включало определение содержания общего уровня белка, альбумина, билирубина и его фракций, уровня аминотрансфераз, мочевины, креатинина, электролитов (натрия, хлора, калия, кальция). Анализ кислотно-основного гомеостаза проводили при помощи газоанализатора «MEDICA EASY START» (USA). Проводили наблюдение за диурезом в обеих группах. Выполняли рентгенологическое исследование; электрокардиографию (ЭКГ), ультразвуковое исследование («My Lab Esaote», Италия) головного мозга, сердца и органов брюшной полости. Контролировали окружность головы.

Катамнестическая оценка неврологического статуса: двигательную функцию новорожденных обеих групп оценивали с использованием Войта-диагностики, нервно-психического развития – Мюнхенской функциональной диагностики в возрасте 12–18 мес во Всеукраинском Киевском центре реабилитации детей с органическим поражением ЦНС [7]. Наличием неблагоприятного неврологического развития считали оценку по шкале Войта 7+ (ЦКН), неблагоприятного психического развития по Мюнхенской функциональной шкале – отсутствие соответствия сроку развития по всем показателям. Наличием благоприятного неврологического развития считали оценку по шкале Войта: 1–6 (ЦКН) и благоприятного психического развития по Мюнхенской функциональной шкале – соответствие сроку развития.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с вычислением среднего значения M и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при наличии нормального распределения; вычислением медианы, максимального и минимального значения ($M[\min - \max]$) в случаях ненормального распределения. Вероятность данных оценивали, используя критерий t Стьюдента для независимых выборок при нормальном распределении; при ненормальном распределении использовали тест Mann-Whitney. При проведении парных сравнений при нормальном распределении использовали парный t -тест, при отсутствии нормального распределения использовали парный тест Wilcoxon. Оценку лечебного эффекта по бинарным признакам проводили с помощью критерия χ^2 . Для оценки взаимосвязи признаков использовали коэффициент корреляции (r) (Пирсона) для признаков с нормальным распределением; при отсутствии нормального распределения использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмана; при наличии одного признака с нормальным распределением, а другого – с ненормальным, использовали метод регрессии (R^2). Применяли метод логистической регрессии для анализа влияния разных факторов на прогноз. Использовали анализ разнообразия для тестирования разницы между значениями разных подгрупп (ANOVA). При нормальном распределении использовали дисперсионный анализ. При отсутствии нормального распределения использовали: Kruskal-Wallis тест (H-тест). Данные неврологического прогноза оценивали при помощи теста Фишера, определяли относительный риск (RR), проводили изучение выживания новорожденных обеих групп с использованием анализа Каплана-Мейера. При оценивании результатов за существенную разницу между исследуемыми группами принимали $p < 0,05$; $p > 0,1$, с целью предупреждения β -статистической ошибки, определяли отсутствие разницы между выборками. Использовали графическое изображение статистически значимых показателей. Полученный цифровой материал подвергали математической статистической обработке при помощи программы MedCalc Software, Belgium, 2010, версия 11.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общее количество детей из группы нормотермии, которые умерли в возрасте до 28 сут, составило 6 (18,2%). Общее количество детей из группы гипотермии, которые умерли в возрасте до 28 сут, составило 1 (2,8%) ($p=0,086$).

С целью изучения выживания у всех детей групп нормотермии и гипотермии (33:36) был проведен анализ Каплана-Мейера (рис. 1). Установлено наличие тенденции преимущественного выживания новорожденных группы гипотермии в сравнении с группой нормотермии (относительный риск 1,26; $p=0,073$).

Общее количество детей, которые достигли возраста 12–18 мес в группе гипотермии и нормотермии составило 29 детей. Выживание без инвалидности, психических расстройств в группе гипотермии составило 68,9% (20 из 29) против 48,3% (14 из 29) в

Оценка выживания и неврологического статуса у детей в возрасте 12–18 мес, абс. число (%)

Показатели	Дети на гипотермии (n = 29)	Дети в нормотермии (n = 29)	P	RR (положительный результат)	95% ДИ	p
Выживание до 12–18 мес	27/29 (93,1)	20/29 (68,9)	0,04	1,35	1,04-1,76	0,026
Комбинированный показатель: летальность и тяжелые неврологические расстройства	9/29 (31,0)	15/29 (51,7)	0,18	1,43	0,91-2,24	0,12
Выживание с благоприятным неврологическим прогнозом	20/29 (68,9)	14/29 (48,3)	0,18	1,43	0,91-2,24	0,12
Дети без тяжелых неврологических расстройств	20/27 (74,1)	14/20 (70,0)	0,76	1,1	0,74-1,52	0,76
Дети без слепоты	25/27 (92,6)	17/20 (85,0)	0,63	1,09	0,88-1,35	0,43
Дети без задержки речевого развития	18/27 (66,7)	11/20 (55,0)	0,55	1,21	0,75-1,95	0,43
Дети без задержки психического развития	19/27 (70,4)	12/20 (60,0)	0,54	1,17	0,76-1,81	0,47

группе нормотермии, $p=0,18$. Проведен анализ неврологического статуса детей обеих групп в возрасте 12-18 мес (таблица).

Установлено достоверное снижение летальности до 12–18 мес в группе гипотермии (6,9%) по сравнению с группой нормотермии (31,0%), $p=0,041$. Комбинированный показатель – летальность и тяжелые неврологические расстройства в группе детей, которые получали краниocereбральную гипотермию (31,0%), ниже, чем у новорожденных группы нормотермии (51,7%), $p=0,18$. Гипотермия не увеличивает число детей с тяжелыми неврологическими расстройствами (25,9%) в сравнении со стандартным лечением (30,0%), $p=0,76$. Отсутствует разница между частотой формирования задержки речевого развития у детей группы гипотермии (33,3%) в сравнении с детьми группы нормотермии (45,0%), $p=0,55$ и психического развития у детей группы гипотермии (29,6%) в сравнении с группой детей нормотермии (40,0%), $p=0,54$.

Одним из показателей восстановления функционального состояния ЦНС является появления ЦСБ на аЭЭГ. Как известно, задержка восстановления ЦСБ коррелирует с неврологическим прогнозом (летальность и неврологический прогноз в возрасте 12–18 мес). Появление ЦНС у новорожденных группы гипотермии колебалось в пределах от 7,2 до 240 ч после окончания сеанса охлаждения. Так, в группе детей, получавших краниocereбральную гипотермию, критическим значением восстановления ЦСБ, что помогает определить неврологический прогноз, оказалось время появления ЦСБ до 144 ч жизни. При проведении оценки значимости восстановления ЦСБ у детей, которые проводили краниocereбральную гипотермию, получены следующие результаты (метод логистической регрессии): коэффициент регрессии = $-0,0021$, $p=0,028$, стандартная ошибка = $0,01$; OR = $0,97$, 95% ДИ – $0,96-0,99$. Площадь под ROC-кривой (AUC) = $0,71$. Чувствительность – $95,0\%$, 95% ДИ – $75,1-99,9$; специфичность – $62,5\%$, 95% ДИ – $24,5-91,5$; ППЗ – $86,4\%$, 95% ДИ – $65,1-97,1$; НПЗ – $83,3\%$, 95% ДИ – $35,9-99,6$ (рис. 2).

С целью определения значимых показателей аЭЭГ, связанных с прогнозом у детей, которые получали краниocereбральную гипотермию, была проведена модель логистической регрессии между временем появления нормальных паттернов активности головного мозга: CNV, DNV, aSWC (незрелый ЦСБ), nSWC (нормальный ЦСБ) после охлаждения. Выявлено, что наибольшим прогностическим значением является время появления стабильного паттерна непостоянно нормального вольтажа (DNV), статистическая значимость которого составляет $p=0,0926$. Длительность восстановления паттерна DNV до 148,8 ч определяет благоприятный прогноз. Чувствительность – $57,1\%$, (95% ДИ – $18,4-90,1$); специфичность – $100,0\%$, (95% ДИ – $81,5-100,0$); ППЗ (положительное прогностическое значение) – $100,0\%$ (95% – ДИ – $39,8-100,0$); НПЗ (негативное прогностическое значение) – $85,7\%$ (95% ДИ – $63,7-97,0$).

ВЫВОДЫ

Установлено статистически достоверное снижение летальности новорожденных с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в возрасте 12–18 мес в группе гипотермии (6,9%) в сравнении с группой нормотермии (31,0%), $p=0,041$. Выявлена тенденция к снижению комбинированного показателя в возрасте 12–18 мес: летальность и тяжелые неврологические расстройства в группе детей, которые получали краниocereбральную гипотермию (31,0%) в сравнении с новорожденными группы нормотермии (51,7%), $p=0,18$. Среди новорожденных, которые были охлаждены, отмечается наличие тенденции к более благоприятному прогнозу у девочек: RR – $1,63$ (95% ДИ – $0,94-2,89$), $p=0,08$, чем у мальчиков: RR – $1,17$ (95% ДИ – $0,53-2,52$), $p=0,69$, в сравнении с группой гипотермии.

Установлено, что критерием неблагоприятного прогноза может быть восстановление паттерна биоэлектрической активности головного мозга: DNV более 148,8 ч. Критерием бла-

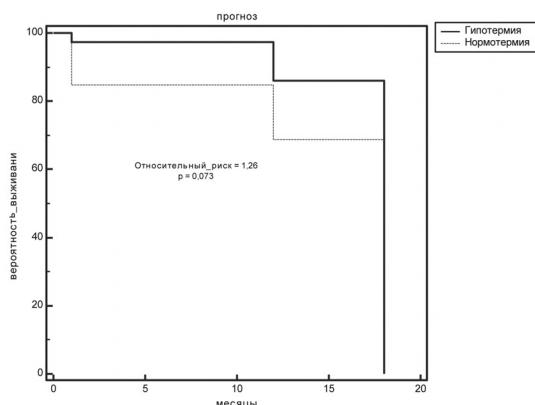


Рис. 1. Анализ Каплана-Мейера для групп нормотермии и гипотермии

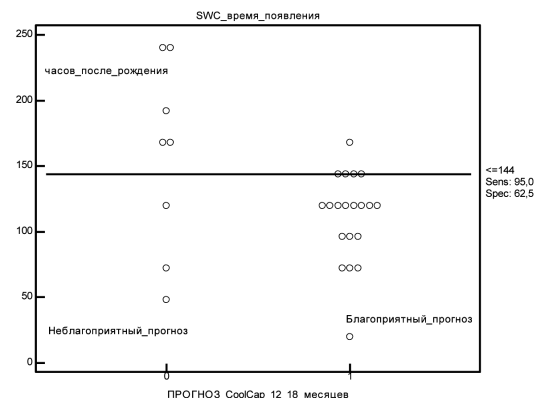


Рис. 2. Время появления ЦСБ и прогноз

гоприятного прогноза – восстановление ЦСБ до 144 ч при біфронтальному розположенні електродів и инфузії фентанила. Необходими дальніші дослідження аЕЕГ змінений у новонароджених во время терапевтичної гіпотермії.

Амплітудно-інтегрована електроенцефалографія як маркер гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у немовлят з важкою асфіксією

С.П. Лапоног

Установлено зниження летальності у немовлят з тяжким гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС у віці 12–18 міс у групі гіпотермії в порівнянні з групою нормотермії. Критерій несприятливого прогнозу відновлення патерну біоелектричної активності головного мозку – DNV більше 148,8 год. Критерій сприятливого прогнозу – відновлення ЦСБ до 144 год при біфронтальному розташуванні електродів та инфузії фентанилу.

Лапоног Сергей Петрович – Житомирський обласний перинатальний центр, 10000, г. Житомир, ул. Сабурова, 2а; тел.: (067) 945-37-06

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аряев М.Л. Неонатология / М.Л. Аряев. – К.: АДЕФ – Україна, 2003. – 756 с.
2. Аряев М.Л. Практична перинатология / М.Л. Аряев, І.В. Семенов. – К.: Здоров'я. – Одеса: Одеський державний медичний університет, 1999. – 196 с.
3. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. – М.: Трида – Х, 2001. – 638 с.
4. Знаменская Т.К. Влияние гипоксии на развитие плода и новорожденного / Т.К. Знаменская // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 105-108.
5. Коржинський Ю.С. Лікувальна гіпотермія у немовлят, народжених в асфіксії – нова ера в лікуванні гіпоксично-ішемічної енцефалопатії? / Ю.С. Коржинський, Ю.Р. Вайсберг, С.П. Лапоног // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2009. – № 4. – С. 64-71.
6. Коржинський Ю.С. Особливості електроенцефалографічних змін у новонароджених з важкою асфіксією, які отримували лікувальну краніоцеребральну гіпотермію / Ю.С. Коржинський, В.М. Здвжкова, С.П. Лапоног // Неонатология, хирургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I, № 2. – С. 55-61.
7. Коржинський Ю.С. Попередня оцінка ефективності застосування селективного охолодження голови в лікуванні новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією / Ю.С. Коржинський, О.І. Гошко, С.П. Лапоног // Матеріали Міжнародного та ІХ Українського конгресу дитячих неврологів «Діагностика, лікування, реабілітація та профілактика хвороб нервової системи у дітей». – 9-12 вересня 2009 року, м. Київ. – 2009. – Додаток «Нейроньюс». – С. 13-14.
8. Коржинський Ю.С. Практичні аспекти амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії / Ю.С. Коржинський, Ю.Р. Вайсберг, В.М.

Ключові слова: летальність новонароджених, краніоцеребральна гіпотермія, несприятливий неврологічний прогноз, сприятливий неврологічний прогноз.

aEEG changes after hypoxic injury in the newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy treated by therapeutic hypothermia
S. Laponog

These preliminary results show decrease in mortality without significant increasing major neurodevelopmental disability. Farther follow-up is needed. Evolution of amplitude-electroencephalographic (aEEG) changes after hypoxic injury was observed mature newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy treated by therapeutic hypothermia. Appearance of DNV pattern within 148,8 hours after birth was associated with normal neurodevelopmental outcomes at 12-18 months. The time of SWC onset has a predictive value for neurodevelopmental outcome at 12-18 months.

Key words: hypoxic-ischaemic encephalopathy, therapeutic hypothermia, newborns with sever asphyxia.

Сведения об авторе

9. Коржинський Ю.С. Роль керованої гіпотермії в лікуванні у немовлят, народжених в асфіксії / Ю.С. Коржинський, Ю.Р. Вайсберг, О.І. Гошко, С.П. Лапоног // Матеріали науково-практичної конференції «Дихальна підтримка та інші актуальні питання неонатології». – 1-2 жовтня 2009 року, м. Львів. – С. 10-18.
10. Лапоног С.П. Особливості перебігу змін температур у новонароджених з тяжкою асфіксією під час сеансу краніоцеребральної гіпотермії / С.П. Лапоног // Медичні перспективи. – 2011. – Том XVI, 2 – С. 35-42.
11. Первинна реанімація новонароджених з позиції доказової медицини / О.С. Рубіна, М.В. Добіжа [та ін.] // Вісник Вінницького національного університету. – 2009. – № 13 (1/2). – С. 358-359.
12. Шабалов Н.П. Неонатология / Н.П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – Т. 1. – 608 с.
13. Шунько Є.Є. Національні медичні стандарти лікувально-профілактичної допомоги новонародженим / Є.Є. Шунько // Дихальна підтримка новонароджених та інші актуальні питання неонатології: науково-практична конференція: мат. конф. – Львів, 2009. – С. 3-4.
14. Azzopardi D.V, Strohm B, Edwards A.D. et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy / D.V. Azzopardi, B. Strohm, A.D. Edwards [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – 361 (14): 1349-1358. Pub.Med.
15. Azzopardi D., Edwards A.D. Hypothermia / D. Azzopardi, A.D. Edwards // Semin Fetal Neonatal Med. – 2007. – 12: 303-310.
16. Blomgren K., Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain / K. Blomgren, H. Hagberg // Free Radic Biol Med. – 2006. – 40: 388-397.
17. Eken P., Toet M.C., Groenendaal F. et al. Predictive value of early neuroimaging, pulsed doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 1995. – 73: F. 75-80.
18. Hellström-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 1995. – 72: F. 34-8.
19. Hellström-Westas L., de Vries L.S., Rose n I. An atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn / Hellström-Westas L., de Vries L.S., Rose n I. – London, United Kingdom: Parthenon Publishing. – 2003. – 1-150.
20. Karin S?vman. The Brain and Resuscitation / S?vman Karin // Perinatal Center (The Queen Silvia Children's Hospital, G?teborg, Sweden). – 2007. <http://neoreviews.aappublications.org/cgi/content/full/neoreviews/9/11/e513/F1>.
21. Laptook A.R., Shalak L., Corbett R.J. Differences in brain temperature and cerebral blood flow during selective head versus whole-body cooling / A.R. Laptook, L. Shalak, R.J. Corbett // Pediatrics. – 2001. – 108 (5): 1103-1110. Pub.Med.
22. Perlman J.M. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury / J.M. Perlman // Clin Ther. – 2006. – 28: 1353-1365.
23. Prakesh S. Postasphyxial Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonates / S. Prakesh [et al.] // Arch Pediatr Adolesc Med. – 2006. – 160: 729-736.
24. Robertson C.M., Finer N.N., Grace M.G. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term / C.M. Robertson, N.N. Finer, M.G. Grace // J. Pediatr. – 1989. – 114 (5): 753-760. Pub.Med.
25. Shankaran S., Laptook A., Tyson J., et al. Evolution of encephalopathy with whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) / S. Shankaran, A. Laptook, J. Tyson [et al.] // Pediatric Academic Society. – 2009; E-Pas. 2009. – 2160. 9.
26. Thornberg E., Ekstrom-Jodal B. Cerebral function monitoring: a method of predicting outcome in term neonates after severe perinatal asphyxia. – Acta Paediatr. – 1994. – 83: 596 – 601.
27. Thornberg E., Ekstrom-Jodal B. Cerebral function monitoring: a method of predicting outcome in term neonates after severe perinatal asphyxia. – Acta Paediatr. – 1994. – 83: 596-601.
28. Toet M.C., van der Meij W., de Vries L.S., van Huffelen A.C. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated EEG (cerebral function monitor) and standard EEG in neonates. – Pediatrics. – 2002. – 109: 772-779. Pub.Med.
29. Wertheim D., Mercuri E., Fanndez J.C., et al. Prognostic value of continuous electroencephalographic recording in the infants with hypoxic ischemic encephalopathy // Arch Dis Child. – 1995. – 71: F. 97-102.
30. William F., Walsh M.D. et al. Pilot Study of Head Cooling in Preterm Infants With Hypoxic Ischemic Encephalopathy / F. William, M.D. Walsh [et al.] // ClinicalTrials.gov. – 2010; Identifier: NCT00620711. <http://clinical.gov/et2/home>.
31. Williams C.E., Gunn A.S., Mallard C., Gluckmann P.D. Outcome after ischemia in the developing brain: an electroencephalographic and histological study // Ann Neurol. – 1992. – 31: 14-21.

Статья поступила в редакцию 30.01.2013