

УДК 94(47).084.8"1941/1945"

ББК 63.3(2)622

3-74

Амплитудно–интегрированная электроэнцефалография и селективная церебральная гипотермия в неонатологической практике

М. : Паблис, 2013. – ... с.

ISBN 978-5-91820-050-6

Концепция, автор составитель —

Дизайн, компьютерная верстка: ...

ISBN

© Концепция, редактирование, составление ..., 2013

© Концепция, дизайн, компьютерная верстка, «ПК Локус Станди», 2013

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ:

д.м.н., профессор Д.Н. Дегтярев^{1,3},

к.м.н. О.В.Ионов^{1,3}, к.м.н. А. Р. Киртбая^{1,3},

к.м.н. Л.В. Ушакова¹, Т. Воопе², Д.Ю. Амирханова¹, Е.А. Кириллова¹,

Д.В. Никифоров¹.

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

д.м.н., профессор Д.Н. Дегтярев^{1,3},

к.м.н. О.В. Ионов^{1,3}.

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

² Director of Global Education Natus Medical Incorporated (USA)

³ Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

| | |
|--|----|
| Введение | 6 |
| Список сокращений | 8 |
| Глава 1. Роль и место мониторинга церебральных функций методом амплитудно–интегрированной электроэнцефалографии в практике врача–неонатолога Д.Н. Дегтярев, Е.А. Кириллова, Т. Воопе | 10 |
| Глава 2. Использование прикроватного монитора для аЭЭГ Д.Ю. Амирханова, А.Р. Киртбая, Т. Воопе | 15 |
| Глава 3. Классификация паттернов фоновой активности и их клиническое значение Л.В. Ушакова, Д.Ю. Амирханова, Т. Воопе | 24 |
| Глава 4. Гипоксически–ишемическая энцефалопатия. Диагностическое и прогностическое значение аЭЭГ. Л.В. Ушакова, О.В. Ионов, Т. Воопе | 31 |
| Глава 5. Диагностическое и прогностическое значение аЭЭГ у недоношенных детей Д.Ю. Амирханова, Е.А. Кириллова, Т. Воопе | 38 |
| Глава 6. Селективная церебральная гипотермия (ЦГ) при гипоксически–ишемическом поражении ЦНС у новорожденных Д.В. Никифоров, А.Р. Киртбая, Т. Воопе | 42 |
| Список литературы | 56 |

Введение

Повышение эффективности реанимации и интенсивной терапии больных новорожденных, ранняя хирургическая коррекция врожденных пороков развития привели к существенному снижению неонатальной и младенческой смертности. Значительный прогресс достигнут в области выхаживания глубоко недоношенных детей, в том числе родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

В настоящее время основной задачей врачей неонатологов и анестезиологов–реаниматологов, является не только спасение жизни новорожденного, находящегося в критическом состоянии, но и создание предпосылок для полноценного развития ребенка после выписки из стационара. В связи с этим максимальное внимание уделяется методам диагностики, профилактики и лечения перинатальных поражений ЦНС.

В последние годы в практическую неонатологию началось активное внедрение мониторов и диагностических систем, позволяющих объективно оценивать функциональное состояние головного мозга, а также медицинских аппаратов, обладающих нейропротективным действием при критических состояниях.

Эффективное использование нового медицинского оборудования неразрывно связано с совершенствованием методов обучения его клиническому применению. Наиболее эффективной формой такого обучения являются медицинские тренинги.

Благодаря организационной поддержке директора ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова» Минздрава России академика РАМН Г.Т. Сухих, инициативе РОО «Ассоциация неонатологов» и технической поддержке компании Natus Medical Inc. (США) на базе Симуляционно–тренингового центра НЦ АГиП им. В.И. Кула-

кова (руководитель — д.м.н. Е.М. Хаматханова) разработана и реализуется учебно–методическая программа по применению амплитудно–интегрированной электроэнцефалографии и терапевтической гипотермии в неонатологической практике. Предлагаемое читателям пособие содержит справочный и учебно–методический материал, необходимый для освоения и практического использования монитора церебральных функций (ЦФМ) и аппарата селективной гипотермии мозга (аппарата краниocereбральной гипотермии). В данное издание не вошел материал по использованию в лечении новорожденных системной гипотермии, которая в последние годы находит в неонатологии все более широкое применение. Авторы надеются, что недостающий материал будет представлен в следующем издании учебно–методического пособия, или будет опубликован в виде отдельной брошюры.

По мнению авторов, скорейшее внедрение в неонатологическую практику современных подходов к нейромониторингу и аппаратной нейропротекции, позволит повысить качество медицинской помощи новорожденным детям в нашей стране, и спасти десятки и сотни маленьких пациентов от инвалидизации с детства.

*От имени авторского коллектива
Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России,
Заведующий кафедрой неонатологии
педиатрического факультета
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова,
Председатель Правления РОО «Ассоциация неонатологов»*

д.м.н., профессор Дегтярев Д.Н.

Список сокращений

BS — Burst-suppression — вспышка–подавление;

C — continuous — постоянная фоновая активность;

DC — Discontinuous — прерывистая фоновая активность;

QS — Quiet/deep sleep — медленный/глубокий сон SWC — Sleep–wake cycling– цикл сон–бодрствование;

LV — low постоянно низкий вольтаж;

FT — isoelectric or Flat (flat trace) — изоэлектрическая линия или паттерн, «плоский след» ;

NMDA – N-метил-D-аспартат рецепторы

pH — водородный показатель, кислотность

BE — base excess — избыток или дефицит оснований

FDA — Food and Drug Administration — Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США

АТФ — аденозинтрифосфорная кислота

АЭП — антиэпилептические препараты

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

аЭЭГ — Амплитудно–интегрированная электроэнцефалография

БЭА — Биоэлектрическая активность (мозга)

ВПС — врожденный порок сердца

ГИЭ — гипоксически–ишемическая энцефалопатия

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДЦП — детский церебральный паралич

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ОНМТ — дети с очень низкой массой тела

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ЦНС — центральная нервная система

ЦФМ — мониторинг церебральных функций

ЭКГ — электрокардиография

ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭНМТ — дети с экстремально низкой массой тела

ЭЭГ — электроэнцефалография

Глава 1. Роль и место мониторинга церебральных функций методом амплитудно–интегрированной электроэнцефалографии в практике врача–неонатолога

Амплитудно–интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ) — метод мониторинга функционального состояния мозга, позволяющий оценивать изменения во времени амплитудных характеристик его биоэлектрической активности (БЭА). Этот метод позволяет выявлять как стойкие нарушения БЭА мозга, так и эпизодические или пароксизмальные расстройства. Монитор церебральных функций был разработан Prior Maupard в 1960 году для наблюдения за взрослыми пациентами в условиях отделения реанимации [1]. В конце 70-х годов была проведена модификация монитора, позволившая использовать его у новорожденных.

Предложенный Prior Maupard метод оценки БЭА характеризуется: простотой, надежностью, доступностью, возможностью оценки изменений церебральной активности во времени, простотой интерпретации данных [28]. Все это позволяет врачам различных специальностей и средним медицинским работникам оценивать БЭА пациента в круглосуточном режиме. Мониторинг церебральных функций (ЦФМ) позволяет доклинически выявлять судорожную активность, что имеет большое практическое значение для выбора тактики лечения. При этом для использования ЦФМ не требуется создания специальных условий, а его применение не мешает проведению интенсивной терапии и осуществлению медицинского ухода за больными новорожденными.

Благодаря миниатюрности и малому количеству электродов, данный метод подходит для непрерывного контроля за функциональным состоянием ЦНС у детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [25, 26, 27].

Опыт применения в неонатологии

Первые описания, посвященные использованию метода у новорожденных детей, относятся к концу 70-х — началу 80-х годов XX века [2, 3, 4].

Метод оказался высокоинформативным для оценки тяжести поражения и темпов восстановления электрической активности мозга при гипоксически–ишемических поражениях ЦНС. Была продемонстрирована диагностическая и прогностическая значимость аЭЭГ–мониторинга при наблюдении за новорожденными, родившимися в состоянии асфиксии [7].

Дальнейшие научные исследования показали, что большое число новорожденных нуждается в мониторинге церебральной активности для профилактики и лечения тяжелых неврологических осложнений.

К новорожденным, которым в первые часы и дни жизни необходимо проводить мониторинг БЭА мозга относятся: дети, родившиеся с низкой оценкой по Апгар, признаками декомпенсированного метаболического ацидоза, выраженными неврологическими расстройствами в виде угнетения безусловно–рефлекторной деятельности ЦНС или судорогами. В последние годы было показано, что аЭЭГ целесообразно проводить также детям, длительно нуждающимся в ИВЛ, и глубоко недоношенным детям [41].

ЦФМ позволяет своевременно выявлять нарушения БЭА и оценивать их динамику на фоне лечения как при гипоксически–ишемических поражениях, так и при перинатальных поражениях ЦНС смешанной этиологии. ЦФМ целесообразно использовать в условиях ОРИТ у новорожденных с критическими ВПС, врожденной диафрагмальной грыжей, персистирующей легочной гипертензией, напряженным пневмотораксом, тяжелыми метаболическими нарушениями, сепсисом [7, 15].

Клиническая оценка признаков церебральной дисфункции у вышеперечисленных категорий пациентов бывает затруднена из-за тяжести основного заболевания, или неврологические расстройства у них могут быть замаскированы действием седативных и анальгетических лекарственных препаратов [1, 7].

Таким образом, выявление отклонений фоновой БЭА мозга в процессе мониторинга, а также регистрация признаков эпилептической активности, позволяют более точно определить степень тяжести ГИЭ и других перинатальных поражений ЦНС, повышают точность неврологического прогноза, способствуют своевременному началу терапии.

Принцип метода. Отличие аЭЭГ от традиционной ЭЭГ

В основе метода — специально разработанный компьютерный алгоритм оценки изменений во времени амплитуды волновой электрической активности мозга в диапазоне от 2 Гц до 15 Гц.

Компьютерная обработка данных включает полулогарифмическое амплитудное сжатие, выпрямление и уплотнение биоэлектрического сигнала в непрерывном режиме. Преобразованный сигнал записывается с постоянной скоростью в графическом виде. При этом ширина записи отражает вариабельность минимальных и максимальных амплитуд ЭЭГ. Амплитуда сигнала отображается в виде линейной зависимости при величинах от 0 до 10 мкВ и логарифмически — при величинах от 10 до 100 мкВ (рис. 1).

Это предотвращает перегрузку дисплея волнами высокой амплитуды и позволяет точнее распознавать низкоамплитудную активность [1].

Длина записи аЭЭГ на видимой странице экрана монитора (ширина дисплея) соответствует 3-х часовому интервалу регистрации БЭА мозга. Качество записи зависит от правильности расположения и крепления электродов.

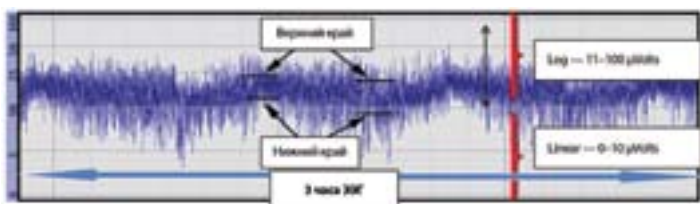


Рисунок 1. Одноканальная запись аЭЭГ у здорового доношенного новорожденного.

Сопротивление электродов регистрируется прибором автоматически в непрерывном режиме, что дает возможность при анализе записи исключать технические ошибки, связанные с неправильной фиксацией электродов. При анализе аЭЭГ важно обращать внимание на возможное воздействие электрических помех, вызываемых другим медицинским оборудованием (электрокардиографы, прикроватные мониторы, аппараты ИВЛ, системы терапевтической гипотермии и т.п.) в условиях блока интенсивной терапии (рис. 2).

Следует помнить, что риск возникновения артефактов может быть снижен, если следить за тем, чтобы электроды не прижимались посторонними предметами (пеленками, одеялом, другими предметами ухода).

Перед началом исследования важно правильно определить по скольким каналам должна вестись запись аЭЭГ у конкретного больного.

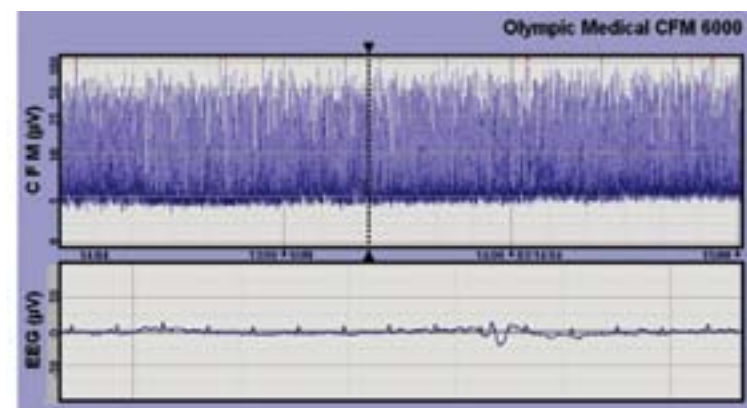


Рисунок 2. Одноканальная запись аЭЭГ с наложением артефактов от ЭКГ больного.

Обычно у новорожденных используется одноканальная запись, для чего применяются два бипариетальных электрода (соответствует точкам P3, P4 на рис. 3, с заземлением на Fz). В некоторых случаях целесообразна двухканальная запись с применением билатеральных центрально-париетальных электродов (C3, P3, C4, P4, Fz). Фронтальные электроды не используются из-за частого возникновения помех (артефактов), связанных с повышенной активностью лицевых мышц при гримассах, сосании и открывании глаз.

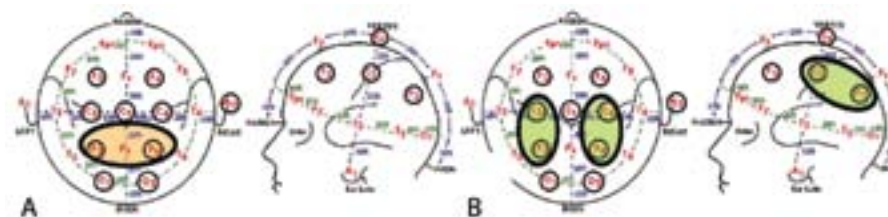


Рисунок 3. Положение электродов при одноканальной (А) и двухканальной аЭЭГ (Б).

Все вспышки электрической активности мозга продолжительностью более 30 секунд распознаются при бипариетальном одноканальном мониторинге. Однако одноканальная запись не позволяет получить полную информацию

о межполушарной асимметрии и очаговых изменениях мозга. Двухканальная аЭЭГ имеет несколько большую клиническую информативность. Тем не менее, некоторые фокальные низкоамплитудные короткие вспышки и региональные постоянные пики могут быть не выявлены при анализе аЭЭГ [8, 9].

Для углубленной оценки БЭА мозга рекомендуется тесное сотрудничество неонатологов с неврологами и нейрофизиологами, т.к. нередко выявление отклонений от нормы по данным аЭЭГ требует углубленного (классического) ЭЭГ-исследования ребенка [25, 29].

Глава 2. Использование прикроватного монитора для аЭЭГ

Выбор одного, двух или трёх каналов

Очень важно заранее определить по скольким каналам необходимо монитировать БЭА у конкретного пациента.

Для стандартного мониторинга вполне достаточно использование одного или двух каналов. В случае если отклонения впервые были обнаружены в результате стандартного ЭЭГ-исследования, количество каналов должно определяться для каждого конкретного случая индивидуально.

Для подавляющего большинства новорожденных записи по 1-му или 2-м каналам достаточно, но некоторым пациентам может потребоваться расширенное многоканальное обследование.

Вместе с тем использование мультиканальной системы у детей с ОНМТ и ЭНМТ ограничено как малой окружностью головы, так и требованиями медицинского ухода. Основными отведениями, которые применяются в неонатологии для ЦФМ, являются центральные и теменные. При регистрации аЭЭГ от задних отделов головного мозга фиксируется до 80% эпилептических приступов, в то время как при регистрации от передних (фронтальных) отделов — только 40%.

Выбор электродов

В неонатальной практике используется 3 вида электродов — гидрогелевые (рис. 4), чашечные (рис. 5) и игольчатые (рис. 6), каждый из которых обладает своими достоинствами и недостатками:

Гидрогелевые :

Рисунок 4.

Достоинства — компактные, удобные для крепления, атравматичные, однократного применения.

Недостатки — нельзя применять при проведении гипотермии (церебральной или системной), так как гидрогель при температуре тела менее 36 градусов меняет свои физико-химические свойства и теряет электропроводность. Ограничение по длительности использования составляет 24–72 часа.

Чашечные:

Рисунок 5.

Достоинства — компактные, атравматичные.

Недостатки — сложности крепления (требуют дополнительной фиксации шлемом или лейкопластырем), многократного использования, ограничение по времени непрерывного использования — 24–72 часа.

В последние годы в ОРИТ для новорожденных этот вид электродов практически не используется.

Игольчатые:

Рисунок 6.

Достоинства — возможность длительного использования (более 72 часов), возможность использования на фоне терапевтической гипотермии.

Недостатки — инвазивность, необходимость специального обучения медицинского персонала способу крепления электродов.

Обоснование выбора между гидрогелевыми и игольчатыми электродами.

Гидрогелевые электроды используются при необходимости проведения мониторинга церебральных функций новорожденного ребенка, не находящегося под воздействием терапевтической гипотермии (краниocereбральной или системной), и при предполагаемой продолжительности мониторинга — 24–72 часа.

Игольчатые электроды являются предпочтительными при проведении мониторинга новорожденного ребенка, подвергающегося воздействию гипотермии, а также при необходимости мониторинга продолжительностью более 72 часов.

Схема размещения электродов при проведении ЭЭГ «10–20».

Для проведения ЭЭГ-исследования Международная федерация электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии приняла так называемую систему «10–20», позволяющую точно указывать расположение электродов.

В соответствии с этой системой, у каждого пациента точно измеряют расстояние между серединой переносицы (назионом) и твердым костным бугорком на затылке (инионом), а также, между левой и правой ушными ямками.

Точки расположения электродов разделены интервалами, составляющими 10% или 20% этих расстояний на черепе.

При этом для удобства регистрации весь череп разбит на области, обозначенные буквами: F — лобная, С — центральная, Р — теменная, О — затылочная, Т — височная область (рис. 7).

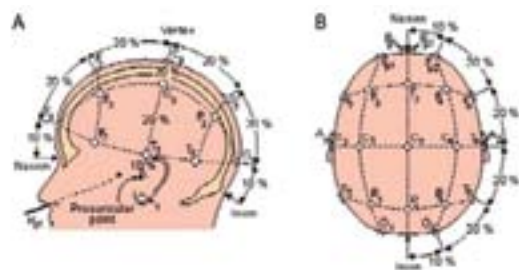


Рисунок 7.

Исходно, эта система была разработана для унификации расположения электродов для ЭЭГ у взрослых пациентов. Отдавая дань классическим подходам, расположения мест крепления электродов при проведении амплитудно-интегрированной ЭЭГ обозначают по той же буквенно-цифровой системе, что и при классической ЭЭГ.

Вместе с тем, на практике при проведении ЦФМ применяют упрощенные подходы к выбору места расположения электродов. Наиболее часто используют локализацию электродов над теменными и центральными областями мозга.

Практическое определение точек для наложения электродов P3/P4, C3/C4, и C4/P4

Определение точек наложения электродов проводится с помощью специальной линейки, с нанесенными горизонтальными линиями, каждая из которых имеет буквенное обозначение.

Следует отметить, что для детей с массой тела менее 1500 г и более 1500 г используются линейки разных размеров (рис. 8).

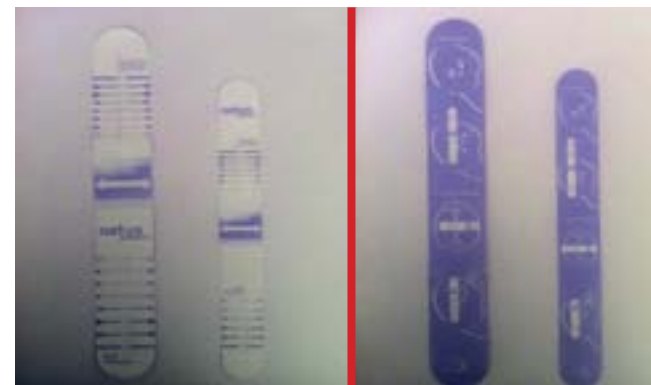


Рисунок 8.

Последовательность действий для определения мест постановки электродов:

- 1) от козелка ушной раковины до сагиттального шва перпендикулярно накладывается специальная линейка (при этом передний край линейки должен касаться козелка) (рис. 9);
- 2) перемещая линейку параллельно лицу необходимо добиться такого ее положения, чтобы буква, расположенная на уровне козелка была идентична букве, расположенной на уровне сагиттального шва (рис. 10);
- 3) отмечают два места постановки электродов — по одному с каждой стороны на концах стрелки линейки, которые соответствуют проекции центральных и теменных областей головного мозга (при использовании одноканальной (трехэлектродной) конфигурации отмечают по одной точке по заднему краю линейки с каждой стороны, обозначая теменные области) (рис. 11).



Рисунок 9.



Рисунок 10.



Рисунок 11.

Применение гидрогелевых электродов



Рисунок 12.

Перед наложением гидрогелевых электродов необходимо подготовить кожу:

1. Обработать кожу очищающим кремом (скрабом) в течение 20–30 секунд*
2. Удалить остатки скраба влажной салфеткой по направлению от центра*
3. Наложить электрод, направив провод вверх от лица*
4. Подготовить место для датчика заземления (он может быть расположен на плече, шее или на голове за ухом).
5. Использовать фиксирующую шапку (повязку) для электродов.

* Данные процедуры следует повторять каждый раз после смены электрода.

Процедура наложения гидрогелевых электродов (рис. 13–16)

После обработки кожи и наложения, электрод необходимо прижать плотно к коже на 10–15 секунд для активации гидрогеля.



Рисунок 13.



Рисунок 14.



Рисунок 15.



Рисунок 16.

Применение игольчатых электродов

После обработки кожи головы антисептиком в предварительно выбранных местах расположения электродов, необходимо освободить иглу электрода и полностью ввести ее внутрикожно, после чего закрепить лейкопластырем, обернув его петлей вокруг основания иглы.

Провода всех закрепленных электродов завязываются петлей ближе к прибору (во избежание случайного удаления электрода из-за избыточного натяжения проводов) (рис. 17–21).



Рисунок 17.



Рисунок 18.



Рисунок 19.



Рисунок 20.



Рисунок 21.

Электрическое сопротивление электродов: проверка и устранение неполадок с высоким импедансом

После наложения электродов необходимо оценить сопротивление (импеданс) кожи под электродами. Этот параметр обозначается на дисплее монитора значком Ω (рис. 22). Для оценки импеданса необходимо нажать кнопку выбора импеданса (доступ через экран состояния сигнала (Signal Status)).

Если индикаторы всех электродов имеют зеленый или желтый цвет, можно приступать к мониторингу.

Если индикатор красный — требуется повторное наложение соответствующего электрода.

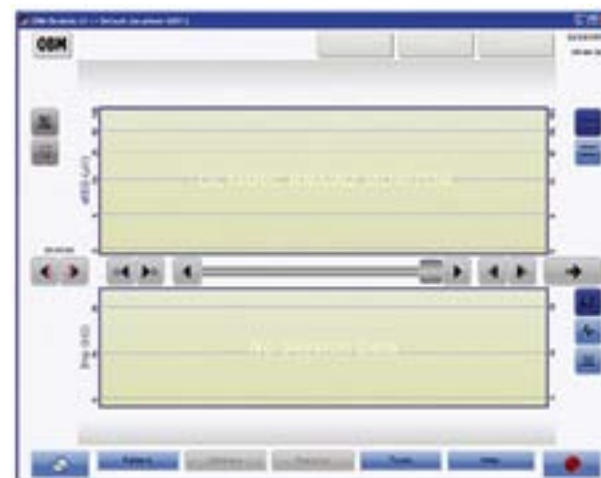


Рисунок 22.

кнопка «Импеданс»

Глава 3. Классификация паттернов фоновой активности и их клиническое значение

Записи аЭЭГ расшифровываются и классифицируются разными способами в зависимости от условий записи, степени морфофункциональной зрелости мозга ребенка и др.

Не смотря на то что опубликовано несколько различных классификаций паттернов БЭА, регистрируемых методом аЭЭГ у новорожденных [2, 4, 12, 13, 14, 33], наиболее удобной для практического применения является классификация паттернов, предложенная Toet M.C. и Hellstrom–Westas L [7, 30].

В ней учитываются:

- Амплитуды верхнего и нижнего краев паттерна (в микровольтах);
- Разница между максимальной и минимальной амплитудой (ширина паттерна);
- Наличие цикла «сон–бодрствование»;
- Наличие эпилептической активности.

1. **Continuous Normal Voltage (C)** — Постоянное нормальное напряжение (рис. 23).

Из терминов, используемых для обозначения этого вида аЭЭГ–активности в русскоязычной литературе, наиболее близким по смыслу является термин «постоянный паттерн с нормальным вольтажом». Запись характеризуется регулярной шириной, без значительных вариаций амплитуды и вольтажа, $A_{min} > 5$ мкВ (7–10 мкВ), A_{max} 10–50 мкВ, разницей между минимальным и максимальным размахом амплитуды в пределах 5–10 мкВ, наличием циклов сон–бодрствование (SWC+).

Вариант нормы.

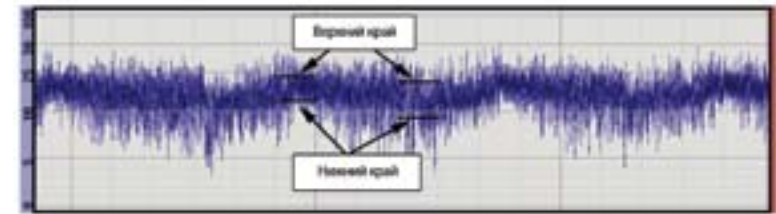


Рисунок 23. Одноканальная запись аЭЭГ у здорового доношенного новорожденного (Постоянный фоновый паттерн с минимальной амплитудой выше 5 мкВ и максимальной амплитудой выше 10 мкВ, разницей между минимальным и максимальным размахом амплитуды в пределах 5–10 мкВ).

2. **Discontinuous Normal Voltage (DC)** — Прерывистое нормальное напряжение (рис. 24).

Прерывистый паттерн с нормальным вольтажом: запись с нерегулярной шириной, нижним краем около 5 и более мкВ и верхним краем амплитуды > 10 мкВ (до 50 мкВ), с разницей между минимальным и максимальным размахом амплитуды в пределах 30–40 мкВ, отсутствием циклов сон–бодрствование (SWC–).

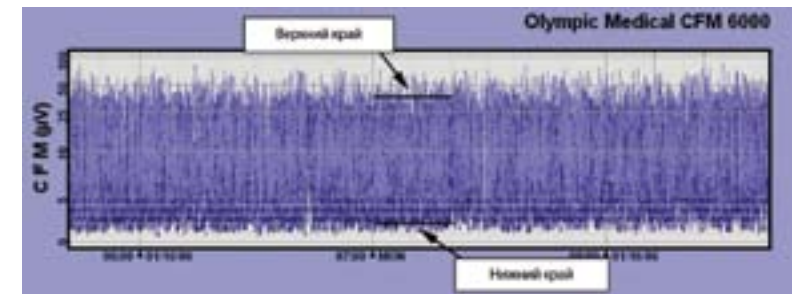


Рисунок 24. Одноканальная запись аЭЭГ у здорового доношенного новорожденного прерывистый паттерн с нормальным вольтажом.

Может быть вариантом нормы или начальной стадией патологического процесса.

3. Burst Suppression (BSA) — Паттерн «вспышка–подавление» (рис. 25).

Прерывистый фоновый паттерн: периоды с низким вольтажом, при котором $A_{min} < 5 \text{ мкВ}$ ($0\text{--}5 \text{ мкВ}$), $A_{max} > 10\text{--}25 \text{ мкВ}$, со вспышками волн высокой амплитуды, отсутствием циклов сон–бодрствование (SWC–).

Возможны вариации нижнего края амплитуды до электрического молчания.

Встречается у новорожденных с тяжелым повреждением головного мозга, в том числе, связанном с тяжелой асфиксией, менингоэнцефалитом и метаболическими расстройствами. Нередко сочетается с комой.

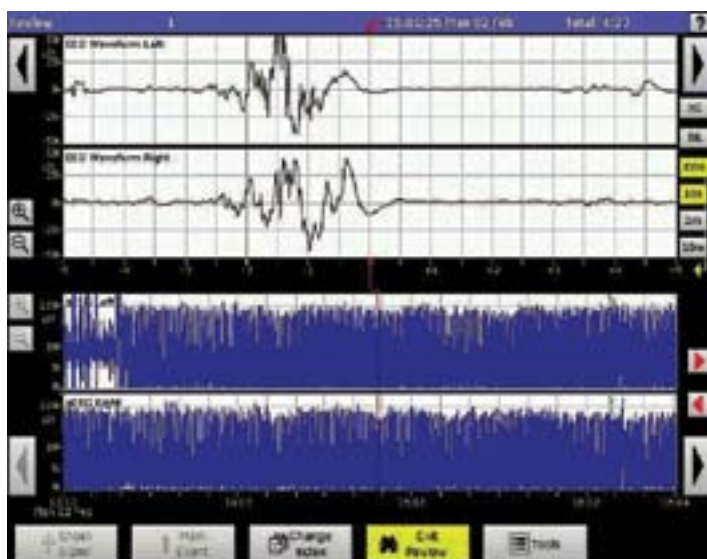


Рисунок 25. Двухканальная запись аЭЭГ у доношенного новорожденного с ГИЭ II-III степени — прерывистый паттерн вспышка-подавление с эпилептической активностью.

4. Continuous Low Voltage (LV) — Постоянно низкий вольтаж (рис. 26).

Постоянный фоновый паттерн с очень низким вольтажом (около 5 мкВ или ниже), $A_{min} < 5 \text{ мкВ}$, $A_{max} < 10 \text{ мкВ}$, отсутствуют циклы «сон–бодрствование» (SWC–).

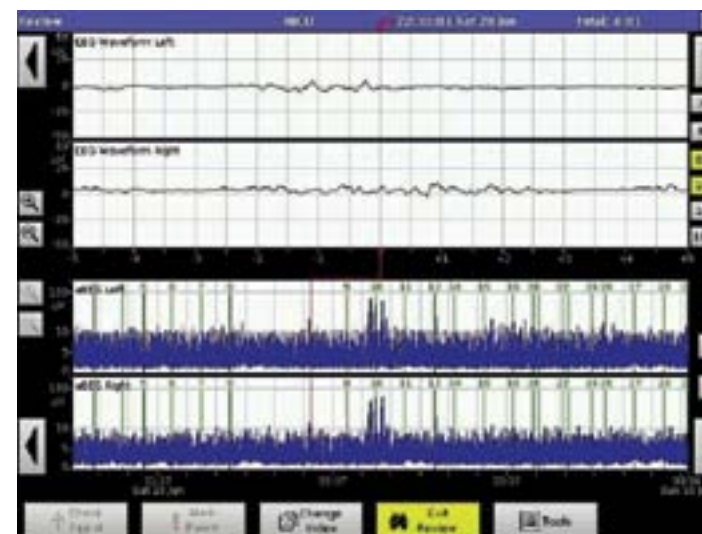


Рисунок 26. Двухканальная запись аЭЭГ у доношенного новорожденного с ГИЭ III степени — постоянный фоновый паттерн с очень низким вольтажом.

Нередко отмечается при гипоксически–ишемической энцефалопатии (ГИЭ) тяжелой и среднетяжелой степени. Для уточнения тяжести и прогноза требуется динамическое наблюдение.

5. Isoelectric or Flat (FT) — изоэлектрическая линия или паттерн «flat trace» («плоский след») (рис. 27).

Неактивный низковольтажный плоский паттерн с максимальной амплитудой ниже 5 мкВ ($A_{max} < 5 \text{ мкВ}$), с разницей между минимальным и максимальным показателями около 1 мкВ , отсутствием циклов сон–бодрствование (SWC–).

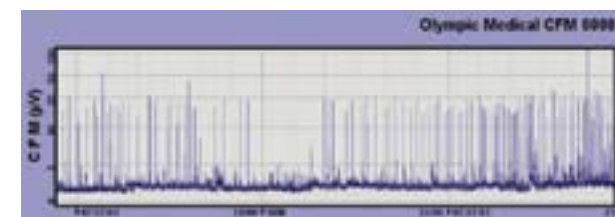


Рисунок 27. Одноканальная запись аЭЭГ у доношенного новорожденного с ГИЭ III степени — неактивный низковольтажный фоновый паттерн по типу «flat trace».

Характерен для наиболее тяжелых поражений головного мозга с неблагоприятным прогнозом и высокой вероятностью формирования значимых неврологических дефектов в случае выживания.

Анализ цикла «сон–бодрствование»

Цикл сон–бодрствование в аЭЭГ характеризуется однородными синусоидальными колебаниями активности. Широкая полоса пропускания отражает прерывистость фоновой активности в фазе глубокого сна, а узкая полоса говорит о более непрерывной деятельности во время бодрствования и активного сна [7, 30].

Продолжительность нарушения цикла сон–бодрствование может предсказать неврологический исход. Наличие цикла сон–бодрствование в первые 36 часов у новорожденных, имеющих умеренную гипоксически–ишемическую энцефалопатию, свидетельствуют о лучшем состоянии мозга, чем у детей, у которых этот цикл появляется позже [1, 10, 11].

При анализе данных аЭЭГ следует обращать внимание на соответствие церебральной активности сроку гестации, наличие или отсутствие цикла сон–бодрствование (SWC), степень его зрелости (см. таблицу №1), что необходимо отобразить в заключении и учитывать при оценке тяжести состояния пациента:

- отсутствие цикла сон–бодрствование: отсутствие циклических колебаний на аЭЭГ;
- неразвитый цикл сон–бодрствование: некоторые, но не полностью развитые циклические колебания низкой амплитуды. Неразвитые в сравнении с нормальными показателями соответствующего гестационного возраста;
- Развитый цикл: четко определяющиеся синусоидальные колебания между прерывистой и более постоянной фоновой активностью, с продолжительностью цикла около 20 минут.

В одной из последних публикаций Sisman J. и соавт. [33] описывается обследование 31 преждевременно родившегося ребенка на 25–32 неделе гестации без каких бы то ни было неонатальных неврологических отклонений. Запись велась дважды в первые 24–48 часов жизни до 35 недели постменструаль-

ного периода. Оценивались такие параметры как: непрерывность, амплитуда и цикл сон–бодрствование. Четкий цикл сон–бодрствование отмечался у детей с 29 недели гестации. Изменения амплитуды были схожи с теми, которые были опубликованы другими авторами [2, 12].

Эпилептическая активность на аЭЭГ

Неонатальные судороги могут являться как симптомокомплексом различных неврологических, соматических и эндокринных заболеваний, так и входить в структуру нозологически самостоятельных эпилептических синдромов [Mizrahi & Watanabe, 2002] [38].

Ведущими этиологическими факторами судорог у новорожденных и недоношенных детей являются гипоксически–ишемические (ГИЭ), геморрагические и инфекционные поражения ЦНС, реже — метаболические нарушения, генетические факторы и пороки развития ЦНС. Частота встречаемости клинических судорог у доношенных новорожденных составляет 0,7–2,7 на 1000 живых новорожденных, а у недоношенных еще выше 57,5–132 на 1000 живорожденных [33].

Важное влияние на вероятность возникновения судорог имеет срок гестации: у детей, родившихся до 31 недели, приступы регистрируются в 22,7% случаев, на 32–36 неделях — 1,6%, а на 37 недели не более чем у 0,6% [Bergman и соавт., 1983] [38]. Многие исследования показывают, что судорожный синдром клинически наиболее выражен в дебюте заболевания, однако впоследствии (при использовании противосудорожных средств), приступы становятся субклиническими [36, 37].

Vue и Flanagan определили влияние противосудорожных средств на клинические проявления судорожного синдрома. Они обнаружили, что при использовании видео–ЭЭГ мониторинга в 85% судороги являются субклиническими [8].

Эпилептическая судорожная активность на кривой аЭЭГ обычно сопровождается резким и одновременным повышением минимальной и максимальной амплитуд [1, 7, 15]. Зачастую вспышки эпилептической активности сопровождаются короткими периодами снижения амплитуды.

Для корректного выявления судорожной активности на аЭЭГ необходимо следить за кривой электроэнцефалограммы (рис. 28).

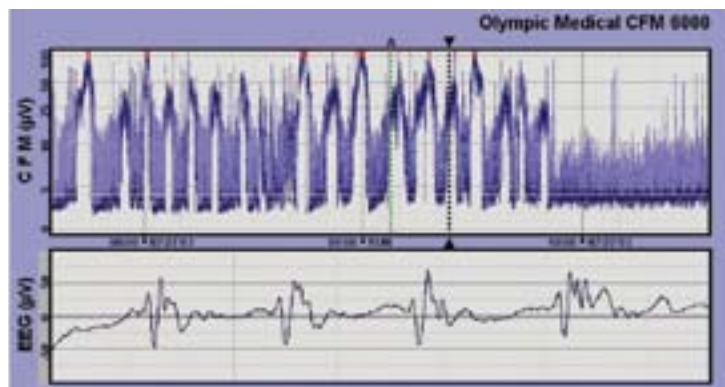


Рисунок 28. Одноканальная запись аЭЭГ показывает судорожные приступы у новорожденного с ГИЭ II-III с формированием «аркоподобного» типа кривой, на ЭЭГ видна типичная эпилептическая активность (Seizure EEG)..

Чтение ЭЭГ после записи должно показать одновременность судорожной активности (судорожная активность с продолжительностью на ЭЭГ 5–10 секунд) с постепенным нарастанием и последующим уменьшением частоты повторяющихся пиков или пилообразных волн [1, 7].

Судорожные приступы на аЭЭГ могут быть представлены:

- единичным приступом, не имеющим продолжение;
- повторяющимися приступами: единичные приступы, регистрирующиеся чаще, чем через 30 минут;
- эпилептическим статусом: судороги продолжительностью более 30 минут.

Изменение судорожной активности на аЭЭГ может быть связано с использованием противосудорожных препаратов (рис. 29).

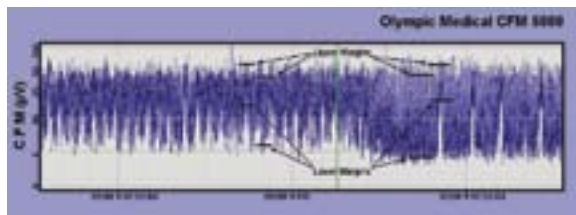


Рисунок 29. Одноканальная запись аЭЭГ новорожденного показывает судорожные приступы статусного характера (Status Epilepticus). Зеленая пунктирная стрелка показывает время введения АЭП (медазолама).

Глава 4. Гипоксически–ишемическая энцефалопатия. Диагностическое и прогностическое значение аЭЭГ

Понятие «гипоксически–ишемическая энцефалопатия» по разному трактуется отечественными и зарубежными неврологами.

В России этим термином раньше обозначали патологию ЦНС самого широкого спектра (от легкого синдрома возбуждения до комы), связанную с самыми различными причинами в перинатальном периоде от асфиксии в родах до респираторной патологии.

В зарубежной неонатологии и неврологии термин ГИЭ обозначает комплекс тяжелых неврологических нарушений (судороги, парезы, изменения мышечного тонуса, нарушение сознания), наступивших после тяжелой асфиксии в родах.

В свою очередь, в России критерии постановки диагноза «Тяжелая асфиксия в родах» отличаются от зарубежных. Международная практика разделяет понятия «низкая оценка по шкале Апгар» и «Тяжелая асфиксия в родах».

Термин «Низкая оценка по шкале Апгар» обозначает оценку по шкале Апгар 3 и менее баллов на 1-й минуте и/или 5 и менее баллов на 5-й минуте. Диагноз «Тяжелая асфиксия при рождении» ставится на основании наличия совокупности признаков:

- признаки внутриутробного или интранатального страдания плода;
- низкая оценка по шкале Апгар (менее 5 баллов) на 5-й минуте;
- Ph < 7.0 или BE более — 16 ммоль/л в пуповинной крови;
- полиорганная недостаточность в раннем неонатальном периоде;
- неврологические нарушения с момента рождения.

В отечественной неонатологической практике разделения понятий «низкая оценка по Апгар» и «тяжелая асфиксия при рождении» нет, что создает допол-

нительные трудности при трактовке состояния новорожденного и определении тактики лечения в постнатальном периоде.

Следует отметить, что сама по себе низкая оценка по шкале Апгар может быть следствием, например, медикаментозной депрессии плода или респираторного дистресса, и может не являться самостоятельным критерием, определяющим наличие гипоксического поражения ЦНС у новорождённого. Лишь комплекс перечисленных выше положительных маркеров как клинических, так и лабораторных, включая низкую оценку по шкале Апгар, может говорить о тяжелой асфиксии в родах, которая, в свою очередь, приводит ГИЭ различной степени тяжести.

В данных методических рекомендациях речь идет о ГИЭ в международном понимании, как о тяжелом гипоксически–ишемическом поражении центральной нервной системы, возникшем в результате асфиксии при рождении.

Эпидемиология гипоксически–ишемической энцефалопатии.

Крупнейшие эпидемиологические исследования, проведенные в США, показывают выявляемость ГИЭ у доношенных новорожденных от 2 до 9 случаев на 1000 новорожденных, из которых 10–15 % умирают в неонатальном периоде, 25–30 % в дальнейшем имеют умственную отсталость, церебральный паралич и/или эпилепсию [35]. Статистика по другим развитым странам сообщает о частоте от 1 до 6 случаев гипоксически–ишемической энцефалопатии на 1000 новорожденных [43]. В нашей стране ГИЭ встречается у каждого десятого ребенка [43, 44].

Патогенез гипоксически–ишемической энцефалопатии

Термин гипоксически–ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) используется для описания состояния, возникающего вследствие недостаточного поступления кислорода в мозг (гипоксии). Существуют две главные патогенетические причины перинатальных поражений мозга — гипоксемия и ишемия.

Основной причиной неонатальной ГИЭ является неадекватное поступление кислорода в ткани мозга вследствие антенатальной асфиксии. Механизмом патогенеза является нарушение мозгового кровотока вследствие церебральной гипоперфузии. Церебральный кровоток у доношенных новорожденных

тесно связан с сосудистым сопротивлением, систолическим и ликворным давлением, что играет важную роль при асфиксии различной степени тяжести в поддержании адекватной постоянной перфузии мозга за счет механизмов цереброваскулярной ауторегуляции [39, 35].

J.J. Volpe выделяет следующие эффекты гипоксемии на углеводный и энергетический обмен в клетках мозга: усиление анаэробного гликолиза и гликогенолиза, снижение содержания глюкозы в клетках мозга, повышение продукции лактата с развитием тканевого ацидоза, снижение содержания креатинфосфата и АТФ [40, 35].

Патогенез ГИЭ представлен на схеме №1.

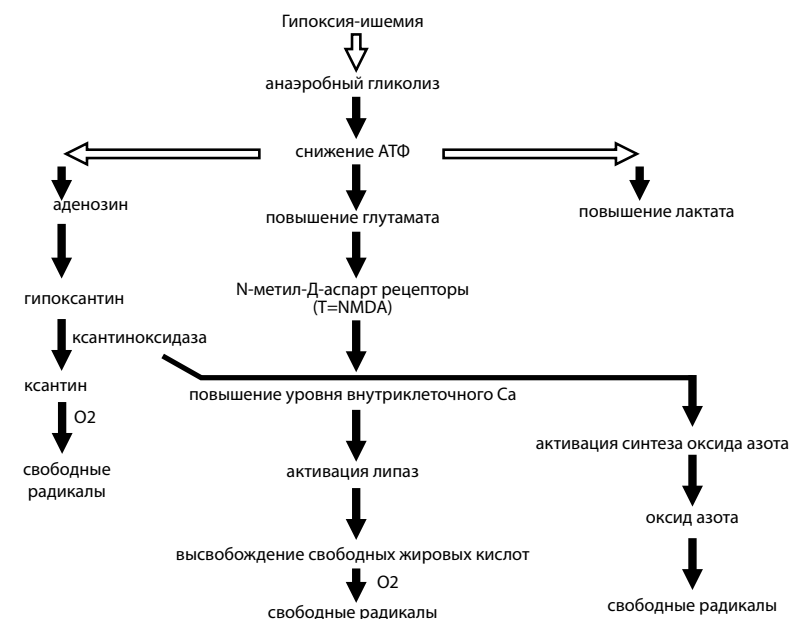


Схема №1. Патогенез гипоксически–ишемической энцефалопатии.

Недостаток кислорода в тканях мозга ведет к нарушению транспорта электронов в цикле лимонной кислоты с последующим увеличением анаэробного метаболизма и повышением мозгового кровотока. Возникает энергетический дефицит за счет чрезмерного расхода фосфокреатина, недостатка АТФазных

механизмов в сопровождении нарушения деполяризации пресинаптических мембран и натриевокальциевого насоса клетки с выбросом глутамата и аспартата из пресинаптического нейрона.

Повышение постсинаптического глутамата активирует N–метил- D–аспартат рецепторы (NMDA–рецепторы), что приводит к увеличению внутриклеточного кальция и является фактором активации клеточного апоптоза.

Повышение внутриклеточного кальция активирует NO–синтазу, циклооксигеназу и липооксигеназу, что способствует образованию свободных радикалов. Их избыток способствует дополнительному высвобождению возбуждающих аминокислот и активацию NMDA–рецепторов с перикисным окислением липидов. Это, в свою очередь, оказывает вторичное повреждающее действие на клетки мозга (замкнутый круг). Роль свободнорадикальной патологии и факторов воспаления в формировании поражений мозга имеет четкую зависимость от гестационного возраста ребенка (до 31 недели постменструального возраста ведущими являются цитокиновые механизмы, после 31 недели — свободнорадикальные) [35, 40].

В результате гипоксически–ишемического повреждения развиваются патоморфологические изменения вещества мозга согласно его степени зрелости и гестационного возраста ребенка. У детей, рожденных на сроке менее 20 недель, гипоксически–ишемическое повреждение приводит к нейронной гетеротопии или полимикрогирии, а у детей, рожденных на сроке 26–36 недель, поражается в первую очередь белое вещество головного мозга, что приводит к перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) [J.J. Volpe].

Исходы гипоксически–ишемической энцефалопатии варьируют в зависимости от степени тяжести: от благоприятного исхода в плане дальнейшего неврологического развития до инвалидизации и смерти.

Так, при ГИЭ средней степени тяжести смертность достигает 40–70%.

Диагностические возможности аЭЭГ при ГИЭ

Каскад свободно–радикальных реакций вызывает повреждение мозга через 6 часов от начала гипоксии, с развитием клеточного апоптоза через 18 – 24 часа. Первые 6 часов жизни ребенка, рожденного в асфиксии, являются терапевтическим окном для стабилизации состояния и жизненных показателей, диагностики степени ГИЭ. В этот период необходим анализ биоэлек-

трической активности головного мозга ребенка для определения показаний к проведению церебральной гипотермии в течение первых 72 часов, предотвращающей вторичное повреждение клеток мозга и их последующую гибель.

Поэтому всем детям с клиническими проявлениями гипоксически–ишемического поражения мозга средней и тяжелой степеней тяжести требуется проведение 20–30 минутного аЭЭГ–мониторирования в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии в первые 6 часов жизни для своевременного выявления кандидатов на проведение церебральной гипотермии.

По клиническим проявлениям различают 3 степени тяжести ГИЭ: легкую, среднетяжелую и тяжелую. Наиболее распространенная шкала оценки развития (шкала Sarnat) была разработана Н. В. Sarnat и М. S. Sarnat в 1976 году. Шкала Sarnat объединяет клинические данные и данные ЭЭГ [35,40]. В Модифицированной шкале Sarnat используются только клинические данные.

Характеристики легкой степени тяжести ГИЭ — I по шкале Sarnat:

- перевозбуждение;
- расширенные зрачки;
- отсутствие сна;
- раздражительность;
- отсутствие приступов;
- продолжительность < 24 часов.

Характеристики средней степени тяжести ГИЭ — II по шкале Sarnat:

- сонливость;
- сниженный тонус конечностей и/или туловища;
- заторможенность рефлексов стволовой области мозга (расширение зрачков/ зевание/ сосание);
- возможны клинические судорожные приступы.

Характеристики тяжелой степени тяжести ГИЭ — III по шкале Sarnat:

- кома;
- снижение активности дыхательного центра или ее отсутствие;

- отсутствие реакции на стимуляцию (возможно проявление спинального рефлекса при болезненном стимулировании);
- вялость конечностей и/или туловища;
- заторможенность рефлексов стволовой области мозга или их отсутствие (расширение зрачков/ зевание/ сосание);
- заторможенность сухожильных рефлексов;
- судорожные приступы.

Впоследствии стало возможным использовать результаты ЭЭГ диагностики совместно со шкалой Sarnat для определения степени тяжести ГИЭ. Так, нормальная ЭЭГ при наличии клинико–лабораторных признаков ГИЭ, соответствует легкой форме ГИЭ, не требующей проведения лечебной гипотермии. Наличие серии пиков с вольтажем более 25 мкВ, перемежающихся нормальной ЭЭГ, а так же при регистрации ЭЭГ с умеренно сниженным вольтажем, может говорить о средне-тяжелой ГИЭ. Сплошные пики выше 25мкВ или постоянная регистрация кривой с вольтажем ниже 5мкВ говорит о тяжелой ГИЭ. Тяжелая и среднетяжелая ГИЭ требует проведения лечебной гипотермии.

Прогностические возможности аЭЭГ при ГИЭ

АЭЭГ новорожденных с гипоксически–ишемической энцефалопатией (ГИЭ), у которых в первые 6 часов жизни регистрируется постоянный или прерывистый фоновый паттерны с нормальным вольтажем, может свидетельствовать о вероятном благоприятном неврологическом исходе [10, 11, 16, 17, 18].

Новорожденные, аЭЭГ которых представлено паттерном вспышка–подавление, паттерном с очень низким вольтажем или неактивным очень низко-вольтажным паттерном, имеют высокий риск смерти или серьезных отклонений [11, 18, 26, 27].

Непрерывная аЭЭГ с амплитудой от 10–25 мкВ с некоторыми однородными циклическими изменениями в совокупности с установившемся циклом сон–бодрствование также дают возможность делать благоприятные прогнозы [10].

Вспышки эпилептической активности, изменение фоновой активности в виде прерывистого фонового паттерна с периодами очень низкого вольтажа (вспышка–подавление), постоянный низковольтажный паттерн или неак-

тивная волна говорят о клинических признаках ГИЭ и менее благоприятном прогнозе [7, 1, 2].

У новорожденных с прогрессирующими кровоизлияниями имеется связь между степенью внутрижелудочкового кровоизлияния и подавления фоновой активности с регистрацией субклинической эпилептической активности [1, 19, 20].

Высокая частота вспышек патологической активности в первые 24–48 часов жизни взаимосвязана с неблагоприятным исходом [24].

АЭЭГ играет огромную роль в практике невролога и неонатолога, т.к. позволяет выявлять отклонения, которые прежде, до внедрения метода в широкую практику, оставались незамеченными. Это касается субклинической судорожной активности или временных фоновых ухудшений во время гипогликемии и пневмоторакса, т.к. это помогает назначить правильное лечение и обследование [7].

Фоновая активность при аЭЭГ у недоношенных детей зависит от срока гестации. У крайне недоношенных детей аЭЭГ преимущественно прерывистая, но постепенно, с увеличением гестационного возраста, становится все более непрерывной [2, 4, 9, 13, 14]. Циклические паттерны с периодами постоянной активности у недоношенных детей становятся более явными к 32 недели гестации, формируя цикл сон–бодрствование [21].

Раннее возобновление циклических изменений на аЭЭГ у недоношенных детей с внутримозговыми кровоизлияниями также говорят в пользу лучшего неврологического исхода [22, 23, 41].

Глава 5. Диагностическое и прогностическое значение аЭЭГ у недоношенных детей

Особенности аЭЭГ у недоношенных детей, их связь с гестационным возрастом

Амплитудно–интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ) является актуальным методом наблюдения за недоношенными новорожденными, что показывает ряд исследований. Анализ аЭЭГ следует начинать с описания фоновой активности, которая зависит от гестационного возраста ребенка.

Фоновая активность при проведении ЭЭГ–исследования и аЭЭГ у крайне недоношенных детей имеет преимущественно прерывистый вид, но постепенно, с увеличением гестационного возраста, становится все более непрерывной. Прерывистая ЭЭГ у сильно недоношенных детей называется «прерванный след», ее следует отличать от патологического паттерна вспышка–подавление, имеющим в целом прямую нижнюю границу от 0 до 1 (2) мкВ. Активность при паттерне «прерванный след», имеет более широкую границу в диапазоне от 0 до 5 (6 и 7) мкВ.

У здоровых недоношенных младенцев со сроком гестации от 26–27 недель могут быть отмечены циклические изменения фоновой записи аЭЭГ в виде незрелых периодов сон–бодрствование. Эти циклические аЭЭГ паттерны говорят о наличии цикла сон–бодрствование у преждевременно рожденных детей на 25–27 неделе гестации.

Цикл сон–бодрствование устанавливается к 31–32 недели гестации, когда период спокойного сна четко виден на аЭЭГ как увеличивающаяся широкая полоса.

С увеличением гестационной зрелости происходит конкретное изменение — повышение нижней границы амплитуды во время фазы глубокого сна.

При обследовании крайне недоношенных новорожденных, рожденных с 23 по 29 недели гестации, были выявлены три вида аЭЭГ: прерывистый

низковольтажный паттерн (с минимальной амплитудой < 3 мкВ и максимальной амплитудой от 15 до 30 мкВ), продолжительный паттерн (с нижней границей от 20 до 40 мкВ), прерывистый высоковольтажный паттерн (с минимальной амплитудой 3–5 мкВ и максимальной 20–40 мкВ) [14].

Регистрировались вспышки медленных волн амплитудой выше 100 мкВ, среднее число вспышек за час свидетельствовало об обратной взаимосвязи: чем меньше гестационный возраст, тем чаще определяются фоновые вспышки активности (см. таб.№1).

Таблица №1. Параметры БЭА мозга, характерные для новорожденных детей различного гестационного возраста (по данным одноканальной аЭЭГ).

| Срок гестации (недели) | Преобладающий фоновый паттерн | Цикл сон–бодрствование SWC | Минимальная амплитуда (мкВ) | Максимальная амплитуда (мкВ) | Вспышки/час |
|------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------|
| 24–25 | DC | (+) | 2–5 | 25–50 | >100 |
| 26–27 | DC | (+) | 2–5 | 25–50 (до100) | >100 |
| 28–29 | DC/(C) | (+)/+ | 2–5 | 25–30 | >100 |
| 30–31 | C/(DC) | + | 2–6 | 20–30 | >100 |
| 32–33 | C/DC in QS | + | 2–6 | 20–30 | >100 |
| 34–35 | C/DC in QS | + | 3–7 | 15–25 | >100 |
| 36–37 | C/DC in QS | + | 4–8 | 17–35 | >100 |
| 38+ | C/DC in QS | + | 7–8 | 15–25 | >100 |

DC — прерывистая фоновая активность;

C — постоянная фоновая активность;

QS — медленный/глубокий сон;

SWC + означает развивающийся цикл сон–бодрствование;

SWC(+) означает пограничный/незрелый цикл сон–бодрствование.

Показания для проведения мониторинга недоношенных детей

- Глубокая недоношенность;
- Гипоксически-ишемическое и геморрагическое поражение головного мозга;
- Судорожный синдром.

Прогнозирование результатов

Определение прогноза неврологического развития детей является одной из самых важных и наиболее изучаемых проблем аЭЭГ. Если в случае с повреждением головного мозга аЭЭГ является точным предиктором исходов, то при судорожной активности ее важность несколько снижается.

Прогностически благоприятными факторами неврологического развития недоношенных детей являются:

- Увеличение межвспышечных интервалов при церебральных нарушениях;
- Раннее появление нормальных циклов сон-бодрствование на аЭЭГ;
- Постоянная непрерывная фоновая активность или прерывистая фоновая активность в первые сутки жизни.

Прогностически неблагоприятными предикторами неврологического исхода (ДЦП, смерть) по данным аЭЭГ являются:

— паттерн «вспышка-подавление» (рис. 30)

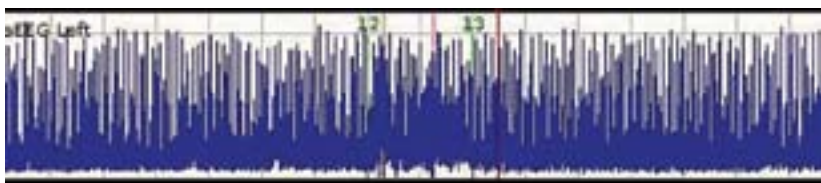


Рисунок 30.

— постоянный фоновый паттерн (рис. 31) с очень низким вольтажем (около 5 мкВ или ниже), $A_{min} < 5 \text{ мкВ}$, $A_{max} < 10 \text{ мкВ}$, нет циклов сон-бодрствование (SWC-).

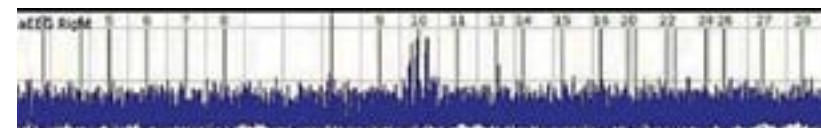


Рисунок 31.

— паттерн «flat trace» (рис. 32) (неактивный очень низковольтажный плоский паттерн с максимальной амплитудой ниже 5 мкВ ($A_{max} < 5 \text{ мкВ}$), с разницей между минимальным и максимальным показателями около 1 мкВ, отсутствием циклов сон-бодрствование (SWC-).

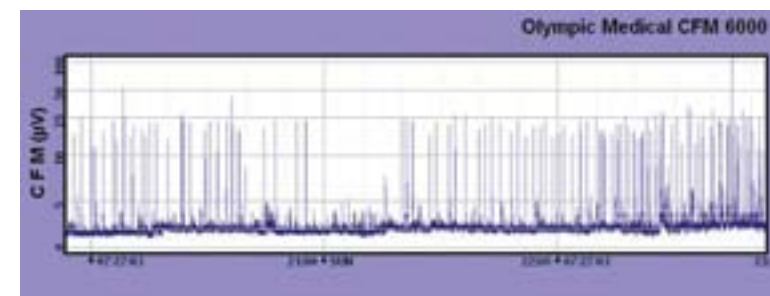


Рисунок 32.

Глава 6. Селективная церебральная гипотермия (ЦГ) при гипоксически–ишемическом поражении ЦНС у новорожденных

Применение ЦГ в качестве терапии

Термин гипоксически–ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) используется для описания патологии, возникающей вследствие недостаточного поступления кислорода в головной мозг. Существуют две главные патогенетические причины перинатальных поражений головного мозга — гипоксемия и ишемия.

Гипоксемия — это пониженное содержание кислорода в крови.

Ишемия — это снижение кровоснабжения тканей.

Энцефалопатия — это патология головного мозга.

Признаки гипоксемии и ишемии могут проявиться у плода еще до родов или в результате осложнений во время родов, например: обвития пуповины, предлежания плаценты, ее преждевременной отслойки, выпадения или сжатия пуповины, разрыва матки и/или врачебной ошибки. Все это может привести к уменьшению поступления кислорода и/или крови к головному мозгу младенца.

Не все гипоксически–ишемические состояния, возникающие до и/или во время родов, могут привести к ГИЭ. При ГИЭ, возникшей в результате кислородного голодания, развиваются многочисленные повреждения клеток, которые приводят к их гибели. Есть два основных процесса гибели клеток — некроз и апоптоз.

Гипоксически–ишемические эпизоды могут привести к некрозу и/или апоптозу. Это зависит от их длительности, площади поражения, отдела поврежденного участка мозга и степени созревания клеток головного мозга.

Некроз возникает непосредственно во время острого повреждения, а также через какое-то время после патологического воздействия и характеризуется отеком клеток, распадом мембраны, выходом внутриклеточного вещества и, как следствие, активацией иммунной системы с развитием аутоиммунного воспаления и фагоцитоза поврежденных клеток.

Гибель клеток вследствие некроза вызывает серию биохимических каскадов. В течение следующих 24–48 часов возникает вторичный энергетический дефицит, который в свою очередь приводит к гибели скомпрометированных (апоптотических) клеток по краям первичного очага.

Апоптоз — это вторичный энергетический дефицит клеток, который начинается приблизительно через 24 часа после повреждения головного мозга и длится более 48 часов. Он характеризуется сжатием клетки, относительным сохранением клеточной мембраны и отсутствием воспаления. Гибель клеток вследствие апоптоза происходит при активации определенных генов «гибели клеток» — гена саморазрушения.

Графическое представление скорости гибели клеток (рис. 33)

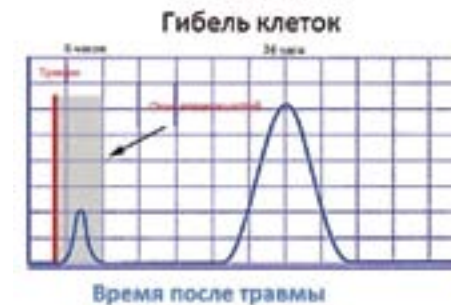


Рисунок 33.

ГИЭ является прогрессирующим поражением, которое развивается в течение последующих нескольких часов и до нескольких дней после повреждения.

Асфиксия и вызванная ею гипоксия и/или ишемия могут затронуть два крупных отдела головного мозга:

- поле коры головного мозга (рис. 34) и глубокие структуры;
- базальное ядро и таламус (рис. 35).

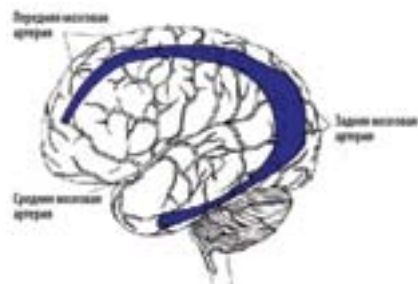


Рисунок 34.

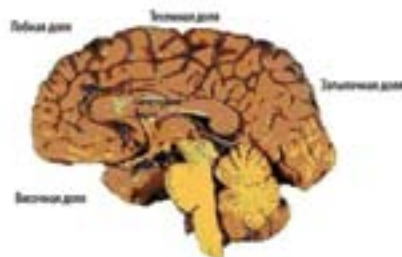


Рисунок 35.

Базальное ядро и двигательная область коры головного мозга отвечают за движения, таламус — за коммуникацию. В зависимости от пораженной области головного мозга и степени поражения ГИЭ может привести к разнообразным нарушениям, таким как:

- потеря слуха;
- потеря зрения;
- снижение интеллектуального развития разной степени выраженности;
- нарушение моторного развития от незначительных нарушений координации движений до церебрального паралича;
- летальный исход.

По клинической картине болезни различают 3 степени тяжести ГИЭ: легкую, умеренную и тяжелую.

Отдаленный прогноз жизни и здоровья новорожденных с ГИЭ зависит от степени поражения вещества головного мозга. Случаи умеренной степени ГИЭ в ~40–70% заканчиваются смертью или инвалидизацией, причем случаев смерти меньше.

Остаточные явления могут быть в виде церебрального паралича, когнитивных расстройств и эпилептических приступов.

Случаи тяжелой степени ГИЭ практически всегда заканчиваются смертью или тяжелой инвалидизацией, причем случаев смерти больше. Остаточные явления проявляется в виде задержки умственного развития, значительного нарушения координации движений и судорожных приступов.

До недавнего времени новорожденных с ГИЭ лечили симптоматически: поддержка дыхания с помощью аппаратов ИВЛ, поддержание артериального давления, купирование судорожных приступов. В настоящее время в ряде стран, наряду со стандартной терапией, используется метод терапевтической гипотермии. Существует два разных способа ее достижения: равномерное охлаждение всего тела ребенка (системная гипотермия) и изолированное охлаждение головы (селективная церебральная/краниocereбральная гипотермия).

В европейских странах в последние годы широко используется метод охлаждения всего тела новорожденного для лечения среднетяжелой и тяжелой ГИЭ. Считается, что с помощью общего охлаждения можно добиться более низкой, чем при селективной гипотермии температуры тела, что возможно имеет некоторые преимущества перед селективной гипотермией.

Селективное охлаждение головы при помощи системы Olympic Cool-Cap, в настоящее время, является единственным вариантом для новорожденных, утвержденным FDA-лечением ГИЭ в США. Проведение селективной гипотермии наиболее предпочтительно в условиях, когда требуется постоянный доступ к области груди, живота ребенка, что чаще встречается при сочетании хирургической патологии и ГИЭ. Далее будет рассмотрен лишь метод селективной гипотермии. Метод общей гипотермии будет освещен в следующем издании методических рекомендаций.

Принцип работы аппарата краниocereбральной гипотермии

Есть короткий промежуток времени – «терапевтическое окно», во время которого гипотермическое вмешательство может сократить гибель клеток. Избирательное охлаждение головы новорожденных может остановить второй этап развития болезни и снизить степень поражения клеток при их вторичной гибели.

Но при этом охлаждение должно быть произведено в течение первых 6 часов после перенесенной острой гипоксии/ишемии, и должно длиться на протяжении всего периода вторичного энергетического дефицита (72 часа от момента гипоксической травмы).

Кроме того, проведенные над животными опыты показали, что можно добиться еще более существенных результатов, если начать охлаждение в течение первых 3 часов с момента острой гипоксии/ишемии.

Избирательное охлаждение головы младенца происходит через специальный защитный водяной колпак, который одевают на голову новорожденного. В течение 72 часов ее охлаждают.

Учитывая эффект общего охлаждения, необходимо поддерживать ректальную температуру $34.5^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, что возможно с помощью внешнего источника лучистого тепла. По окончании процедуры охлаждения ребенка согревают в течение 4-х часов.

Система Cool-Cap генерирует перепад температур внутри мозга. В результате внешний слой головного мозга (кора) прохладней, чем глубинные слои. Исследование показало, что нейропротективные температуры коры ниже, чем нейропротективные температуры глубинных слоев головного мозга.

Следует правильно зафиксировать водяной колпак для поддержания уровня охлаждения на значении $34.5^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ($34.0^{\circ}\text{C} — 35.0^{\circ}\text{C}$) (рис. 36).



Рисунок 36.

Охлаждая только определенные участки головного мозга путем умеренной соматической гипотермии, снижается вероятность появления побочных эффектов, наблюдаемых при охлаждении всего тела.

К побочным эффектам относятся: пониженное содержание тромбоцитов в крови, длительная зависимость от повышающих кровяное давление препаратов, увеличение АЧТВ, необходимость переливания плазмы и/или тромбоцитов.

Есть два прогнозируемых, побочных эффекта при использовании методики избирательного охлаждения головы:

- синусовая брадикардия;
- отёк мягких тканей головы.

Это состояние проходит самостоятельно или с помощью массажа головы, изменения положения ребенка.

Показания к проведению лечебной гипотермии одинаковы как для селективной церебральной гипотермии, так и для общей гипотемии всего тела.

Лечебную гипотермию следует проводить, если гестационный возраст ребенка более 35 недель и выявлен хотя бы один критерий из группы «А» плюс хотя бы один критерий из группы «В» плюс хотя бы один критерий из группы «С»:

Критерии А

Оценка по шкале Апгар, на 10 минуте после рождения, не превышает 5 баллов.

- Потребность в реанимационных процедурах, в том числе инвазивной искусственной вентиляции легких, через 10 минут после рождения;
- Ацидоз, определяемый как рН пуповины или артериальной крови, в течение часа после рождения составляет менее 7,00;
- Дефицит оснований в пробе крови из пуповины или капиллярной/артериальной/венозной крови, взятой в течение часа после рождения, не менее 16 ммоль/литр.

При наличии хотя бы одного из критериев группы А следует оценить неврологический статус новорожденного:

Критерии В

- Аномальные рефлексы, в том числе патологии глазодвигательной или зрачковой функции;
- Отсутствие сосательного рефлекса или слабовыраженный рефлекс;
- Клинические судорожные приступы.

При выявлении хотя бы одного критерия из группы В следует немедленно приступить к проведению ЦФМ мониторинга для выявления аномальной биоэлектрической активности, в соответствии с критериями группы С.

Критерии С

Показатель монитора амплитудно–интегрированной электроэнцефалограммы/ церебральной функции (аЭЭГ/ЦФМ) в течение не менее 20 минут указывает либо на умеренную/резко выраженную патологию фоновых биотоков мозга (показатель 2 или 3 см. дополнительную информацию о методике оценки ГИЭ), либо на судорожные приступы.

Если удовлетворяются все три критерия, охлаждение следует начать в течение 6 часов после рождения.

Лечение также лучше начать как можно раньше.

Методика определения показателей ГИЭ

Эту методику, разработанную в Лондоне, можно использовать для прогнозирования тяжести и долгосрочного исхода для детей с ГИЭ.

Для анализа необходима 20-минутная запись аЭЭГ ребенка.

Запись аЭЭГ необходимо выполнить до применения противосудорожных препаратов, поскольку они могут повлиять на регистрируемые показатели БЭА.

При подозрении на приступы следует увеличить время снятия записи. В целом, чем дольше время снятия записи аЭЭГ, тем эффективнее методика.

Наилучшие результаты можно получить путем непрерывного мониторинга, в отличие от периодического контроля, поскольку при последнем судороги или другие значимые нарушения БЭА мозга могут быть пропущены.

В случае ухудшения характеристик БЭА мозга с течением времени, принимаются во внимание наиболее выраженные изменения фоновой активности, формирующие аномальные варианты аЭЭГ.

Анализ показателей

Присвойте значения 1, 2 или 3 паттернам БЭА мозга, зарегистрированным при помощи аЭЭГ. В случае регистрации судорог (эпиактивности) дополнительно подставьте S .

| | |
|---|--|
| Норма Значение = 1 | Верхняя граница полосы сигнала амплитудно–интегрированной ЭЭГ превышает 10 мВ, а нижняя граница — 5 мВ. |
| Умеренно выраженная патология Значение = 2 | Верхняя граница полосы сигнала амплитудно–интегрированной ЭЭГ превышает 10 мВ, а нижняя граница не превышает 5 мВ. |
| Резко выраженная патология Значение = 3 | Верхняя граница полосы сигнала амплитудно–интегрированной ЭЭГ не превышает 10 мВ. |
| Приступ Значение = S | При выявлении приступа, задайте значение в соответствии со значениями верхнего и нижнего предела регистрируемой ЦФМ записи и добавьте S или 2S (умеренно атипичная амплитуда с приступами). Если приступы постоянны, задайте значение S. |

Трактовка результатов

| | |
|----------|--|
| 1 | Нормальный долговременный исход |
| 1S | Возможный признак фокального поражения, а не глобального поражения мозга при ГИЭ |
| 2, 2S | Умеренная степень ГИЭ |
| 3, 3S, S | Тяжелая степень ГИЭ с отрицательным долговременным прогнозом |

В ОРИТ отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И.Кулакова» используется более простой подход к выявлению критериев «С»:

- Верхний край зубцов кривой более 10мкВ, нижний край зубцов кривой менее 5мкВ. Кривая может прерываться пиками или сериями пиков более 25мкВ;
или
- Верхний край зубцов менее 10мкВ, кривая прерывается и периодически выглядит изолинией и\или прерывается сериями пиков менее 10 мкВ;
или
- Изолиния с вольтажом менее 5мкВ.

При наличии любого критерия из группы С после выявления критерия из групп А и В принимается решение о начале лечебной гипотермии.

Противопоказания к селективной церебральной гипотермии:

- врожденные пороки развития, требующие экстренного/срочного хирургического лечения в ближайшие 72 часа;
- внутричерепные кровоизлияния;
- масса тела ребенка при рождении менее 1,800 гр;
- гестационный возраст менее 35 недель.

Предупреждения и меры предосторожности**БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДАННОГО МЕТОДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕИЗВЕСТНА**

Охлаждение и согревание с несоблюдением предлагаемых параметров могут привести к потенциальным побочным явлениям, выходящим за рамки обсуждаемых в разделах «Предупреждения и меры предосторожности».

Проявления гипотермии

Гипотермия характеризуется:

- увеличением периода полувыведения из организма лекарственных препаратов;
- сокращением антимикробной активности;
- снижением свертываемости крови.

Следует постоянно контролировать данные показатели.

Избыточное переохлаждение

Значительное переохлаждение (~32°C) может вызвать снижение периферического кровообращения ребенка и его неспособности принимать тепло от лучевого обогревателя. Следует осторожно согревать детей до достижения целевого диапазона, сняв охлаждающий колпак. Затем можно возобновить охлаждение.

Во избежание расширения кровеносных сосудов, гипотензии и возможных судорожных приступов (как в некоторых опытах над животными) скорость согревания не должна превышать 0.5°C/час.

Лабораторные показатели

- Необходимо контролировать и корректировать показатели газов крови и pH.;
- Гипотермия может подавлять свертываемость крови. Перед началом гипотермической процедуры откорректируйте геморрагический синдром (например, с помощью свежзамороженной плазмы).

Особенности медицинского ухода за новорожденным при проведении гипотермии

- Энтеральное кормление ребенка не проводится во время процедуры, ребенок получает парантеральное питание по физиологическим потребностям;
- Тело ребенка должно быть максимально открыто для воздействия лучевого обогревателя, а также возможности проверки на наличие мекония и/или смещения ректального датчика температуры;
- Не создавайте вокруг ребенка дополнительную циркуляцию воздуха. Конвекция, вызываемая потоками воздуха, приводит к охлаждению тела ребенка, даже если в помещении тепло.

Возможные побочные эффекты гипотермии

- увеличение потребления кислорода;
- преходящая гипергликемия;
- увеличение интервала QT.

Следует постоянно следить за возможным возникновением побочных эффектов, особенно при применении лекарственных средств, которые могут удлинить интервал QT или увеличить гипергликемию.

Целостность кожного покрова

- избирательное охлаждение головы допускается на неповрежденных участках кожи или на поврежденных участках, покрытых защитным материалом;
- под водяным колпаком можно использовать только датчик температуры кожи головы;
- положение датчика температуры кожи головы необходимо менять каждые 12 часов;
- каждые 12 часов необходимо снимать охлаждающий колпак и тщательно осматривать кожу головы и места контакта с подбородочным ремнем на предмет раздражений;
- для детей с гипотонзией или диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) крови опасность повреждения кожи головы возрастает. Использование колпака большего размера в ходе охлаждения может уменьшить отек кожи на голове. В случаях локальной эритемы целесообразно, сняв колпак, поддерживать у ребенка целевую ректальную температуру для восстановления кожи головы.

Затем вновь надеть колпак и возобновить охлаждение головы. Если эритема не исчезнет, надеть колпак и проверить кожу головы через 6 часов, а после — через каждые 12 часов. При развитии отека в некоторых случаях необходимо ослабить подбородочный ремень, предотвратив, таким образом, его избыточное натяжение.

Теплоотражающий экран при применении избирательного охлаждения головы с помощью системы Olupric Cool–Cap:

- Во время процедуры охлаждения должен быть установлен теплоотражающий экран, который защищает голову и шею ребенка от инфракрасного излучения, генерируемого лучевым обогревателем;
- Теплоотражающий экран должен стоять на матрасе устойчиво и строго горизонтально;
- Не закрывайте переднее и заднее отверстия в экране;

- Проложите подводящие трубки колпака и кабели датчиков температуры таким образом, чтобы теплоотражающий экран можно было снять, не нарушая подключений.

Лучевой обогреватель

- не используйте лучевой обогреватель в ручном режиме;
- не устанавливайте значение температуры лучевого обогревателя выше 37,5 °С.

Преждевременное прекращение процедуры охлаждения

В случае резкого ухудшения состояния ребенка или наступления смерти.

Контроль/мониторинг состояния ребенка во время процедуры ЦГ.

Управление температурой охлаждающего модуля и источником лучистого тепла.

Изменение границ температур.

- Во время процедуры охлаждения проводится мониторинг всех витальных функций организма;
- Если организм ребенка явно переохлажден (~32.0°C), для сохранения тепла он может снизить периферическое кровообращение. Это приведет к снижению эффективности лучевого обогревателя, что усугубит проблему. В этом случае снимите колпак и осторожно выполните согревание ребенка на 0.5°C в час, пока не будет достигнут целевой диапазон. Затем возобновите охлаждение, используя предыдущую или несколько большую настройку температуры колпака при применении;
- Регулируя целевую температуру колпака, учитывайте размер тела ребенка, его состояние, лекарственные препараты, планируемые процедуры и тенденции изменения ректальной температуры с целью поддержания ректальной температуры в целевом диапазоне;
- Между настройкой температуры колпака и стабилизацией температуры тела ребенка проходит приблизительно 45 минут.

Дождитесь активации настроек, чтобы избежать сверхкомпенсации. Старайтесь исключить изменение температуры колпака более чем на 1.0°C за один раз.

- Внутренняя температура тела повысится, если ребенок плачет, обеспокоен или дрожит. Напротив, если ребенок спокоен или спит, внутренняя температура тела понижается. Данные изменения могут потребовать изменения температуры колпака.

Лекарственные препараты и терапия влияющие на температуру ребенка:

- Гипотермия способна замедлить усвоение и вывод из организма многих противосудорожных препаратов (включая фенobarбитал, дефинин и бензодиазепины), продлевая период их полураспада; таким образом, следует по возможности контролировать концентрацию препаратов в крови ребенка и вводить многократные дозы с осторожностью;
- Гипотермия подавляет действие антибактериальных средств. Даже детям с очевидным диагнозом «ГИЭ» рекомендуется вводить антибиотики, поскольку симптомы этого состояния можно спутать с симптомами неонатального сепсиса;
- Исключите изменения температуры, вызванные применением медикаментов. Антikonвульсанты нередко вызывают снижение ректальной температуры, в связи с чем, может потребоваться повышение температуры воды в колпаке. При введении первой дозы антikonвульсантов всегда увеличивайте целевую температуру колпака на 0.5°C;
- Доношенные дети, весившие при рождении менее 2.5 кг и/или дети с риском развития сердечных заболеваний, требующие инотропной поддержки, могут нуждаться в более высокой температуре колпака во время начального охлаждения. Их состояние следует тщательно контролировать. Выполняйте настройки температуры вовремя, чтобы избежать выхода за пределы диапазона (т.е. достижения ректальной температуры ниже целевой).

Согревание новорожденного

- Скорость согревания ребенка, не должна превышать 0.5°C в час. Слишком быстрое согревание может вызвать у ребенка с нестабильным состоянием расширение кровеносных сосудов и гипертонию. Кроме того, лабораторные исследования на животных показывают, что слишком быстрое согревание может в некоторых случаях вызвать клинические судорожные приступы;
- В ходе согревания регулярно проверяйте ректальную температуру ребенка между 30-минутными настройками функции слежения;
- Доношенные дети с низким массоростовым показателем, весящие менее 2.5 кг, в ходе согревания могут требовать особый уход. Внимательно контролируйте состояние их сердечно-сосудистой системы.

Более крупным новорожденным может потребоваться меньше тепла для полного согревания, скорость их согревания может превышать 0.5°C/час. Нужно внимательно следить за состоянием таких детей. Для замедления скорости согревания запрещается применять охлаждение.

Список литературы

1. L. Hellstrom-Westas,*I. Rose´n,† L.S. de Vries,‡ G. Greisen. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *NeoReviews* Vol.7 No.2 February 2006. p76-87.

2. Viniker DA, Maynard DE, Scott DF. Cerebral function monitor studies in neonates. *Clin Electroenceph.* 1984;15:185–192.

3. Bjerre I, Hellstro´m-Westas L, Rose´n I, Svenningsen NW. Monitoring of cerebral function after severe birth asphyxia in infancy. *Arch Dis Child.* 1983;58:997–1002.

4. Verma UL, Archbald F, Tejani N, Handwerker SM. Cerebral function monitor in the neonate. I. Normal patterns. *Dev Med Child Neurol.* 1984;26:154–161.

5. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective headcooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365:663–670.

6. Klebermass K., Kuhle S., Kohlhouser-Vollmuth C. et al. Evaluation of the cerebral function monitor as a tool for neurophysiological surveillance in neonatal intensive care patients. *Childs Nerv.Syst.* 2001; 17:544-550.

7. Hellstrom-Westas L, de Vries LS, Rose´n I. *An Atlas of Amplitude-Integrated EEGs in the Newborn.* London, United Kingdom:Parthenon Publishing; 2003:1–150.

8. Bye AM, Flanagan D. Spatial and temporal characteristics of neonatal seizures. *Epilepsia.* 1995;36:1009–1016.

9. Tekgul H, Bourgeois BFD, Gauvreau K, Bergin AM. Electroencephalography in neonatal seizures: comparison of a reduced montage and full 10/20 montage. *Pediatr Neurol.* 2005;32:155–161.

10. Osredkar D, Toet MC, van Rooij LGM, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated EEG in full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2005;115:327–332.

11. Hellstrom-Westas L, Rose´n 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.* 1995;72:F34–F38.

12. Thornberg E, Thiringer K. Normal patterns of cerebral function monitor traces in term and preterm neonates. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79:20–25.

13. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics.* 2003;112:855–861.

14. Olischar M, Klebermass K, Kuhle S, et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2004;113:e61–e66. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/113/1/e61>.

15. Hellstrom-Westas L, Rose´n I, Svenningsen NW. Silent seizures in sick infants in early life. *Acta Paediatr Scand.* 1985;74: 741–748.

16. Thornberg E, Ekstro´m-Jodal B. Cerebral function monitoring: a method of predicting outcome in term neonates after severe perinatal asphyxia. *Acta Paediatr.* 1994; 83:596–601.

17. Eken P, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Predictive value of early neuromaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child.* 1995;73:F75–F80.

18. Toet MC, Hellstroöm-Westas L, Groenendaal F, Eken P, deVries LS. Amplitude integrated EEG at 3 and 6 hours after birth in full-term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child*. 1999;81:F19–F23.
19. Greisen G, Hellstroöm-Westas L, Lou H, Rose´n I, Svenningse NW. EEG depression and germinal layer haemorrhage in the newborn. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76:519–525.
20. Hellstroöm-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birthweight (ESLBW) infants. *Neuropediatrics*. 1991;22:27–32.
21. Greisen G, Hellstroöm-Westas L, Lou H, Rose´n I, Svenningsen NW. Sleep-waking shifts and cerebral blood flow in stable preterm infants. *Pediatr Res*. 1985; 19:1156–1159.
22. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в неонатологии. В.Р. Гараев, А.П. Скоромец, В.А. Любименко, Н.П. Шабалов, А.В. Мостовой. М.В. Шумилина. Педиатрия. 2008. том 87, №1.
23. Watanabe K, Hakamada S, Kuroyanagi M, Yamazaki T, Takeuchi T. Electroencephalographical study of intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Neuropediatrics*. 1983;14:225–230.
24. Hellstrom-Westas L, Klette H, Thorngren-Jerneck K, Rose´n I. Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. *Neuropediatrics*. 2001;32:319–324.
25. Toet MC, van der Meij W, de Vries LS, van Huffelen AC. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated EEG (cerebral function monitor) and standard EEG in neonates. *Pediatrics*. 2002;109:772–779.
26. Thorngren-Jerneck K, Hellstrom-Westas L, Ryding E, Rosen I. Cerebral glucose metabolism and early EEG/aEEG in term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2003;54:854–860.

27. Ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, Van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatr Res*. 2004;55:1026–1033.
28. Maynard D, Prior PF, Scott DF. Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients. *Br Med J*. 1969;4:545–546.
29. Hellstrom-Westas L. Comparison between tape-recorded and amplitude-integrated EEG monitoring in sick newborn infants. *Acta Paediatr*. 1992;81:812–819.
30. Rennie JM, Chorley G, Boylan GB, Pressler R, Nguyen Y, Hooper R. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F37–F40.
31. Lombroso CT. Neonatal polygraphy in full-term and premature infants: a review of normal and abnormal findings. *J Clin Neurophysiol*. 1985;2:105–155.
32. Connell JA, Oozeer R, Dubowitz V. Continuous 4-channel EEG monitoring: a guide to interpretation, with normal values, in preterm infants. *Neuropediatrics*. 1987;18:138–145.
33. Sisman J, Campbell DE, Brion LP. Amplitude-integrated EEG in preterm infants: maturation of background pattern and amplitude voltage with postmenstrual age and gestational age. *J Perinatol*. 2005;25:391–396.
34. Пальчик А.Б. Состояние нервной системы новорожденных детей. Методические рекомендации. Изд. СПбГПМА, 2004.
35. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Изд. «МЕДпресс-информ», 2009.
36. Sher M.S., Alvin J., Gaus L. et al. Uncoupling of EEG- clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol*. 2003; 28:277–280.

37. Boylan G.B., Rennie J.M., Pressler R.M. et al. Phenobarbitone, neonatal seizurers, and video-EEG. Arch. Dis.Child.Fetal Neonatal Ed. 2002; 86:F 165-170.

38. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Изд. «Альварес Пабблишинг». Москва, 2004, стр.106-113.

39. Жетищев Р.А. Особенности мозговой гемодинамики у доношенных детей, перенесших перинатальную гипоксию. Диссертация на соискание к.м.н.-Л., 1990.

40. Volpe J.J. Neurology of the Newborn. — Philadelphia: Saunders, 2010.

41. Дегтярева М.Г. «Нейрофизиологические аспекты оценки степени тяжести и прогнозирования исходов перинатальных постгипоксических поражений головного мозга у детей различного гестационного возраста при лонгитудинальном наблюдении/ Диссертация на соискание степени доктора медицинских наук, 2009.

42. Steven L. Olsen, MD, Mitchell DeJonge, MD, Alex Kline, MD, Ellina Liptsen, MD, Dongli Song, MD, PhD, Betsi Anderson, RN, BSN, CPHQ, and Amit Mathur, MBBS, MDf; Optimizing Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy; PEDIATRICS Volume 131, Number 2, February 2013.

43. Шабалов Н.П. 2009г.. 5е издание.. том 1, 736 с.

44. Барашнев Ю.А. Перинатальная неврология. М.:Триада-Х 2001, 638с.

Подписано в печать 24.06.2013 г.

Формат 60x90/16.

Бумага офсетная №1. Печ. лист. Тираж экз. Заказ № ...

Редакционно-издательские и полиграфические работы выполнены ЗАО «Паблис».

129090, Москва, ул. Щепкина, д. 8.