Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №4

EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №4

www.epilepsia.ru

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭЭГ И БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Блинов Д. В.

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) является одной из основных причин повреждения ЦНС у новорожденных. Электроэнцефалография (ЭЭГ) имеет диагностическое значение для выбора терапии и определения прогноза заболевания. Данные ЭЭГ используются в классификации Сарната, являющейся наиболее используемой в мире для определения тяжести ГИЭ. В условиях отделения интенсивной терапии может использоваться ЭЭГ-мониторинг и амплитудно-интегрированная ЭЭГ, с помощью которых можно получить необходимую для построения прогноза информацию о состоянии ЦНС. Комплексную оценку, основанную на данных ЭЭГ и определении концентрации биохимических маркеров повреждения мозга в сыворотке крови, возможно применять для определения риска отсроченного поражения мозга, что может иметь пользу при выборе тактики лечения и прогнозирования исходов ГИЭ. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Ключевые слова

ЭЭГ, ЭЭГ-мониторинг, аЭЭГ, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, ГИЭ.

Статья поступила: 14.11.2016 г.; в доработанном виде: 02.12.2016 г.; принята к печати: 23.12.2016 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Блинов Д. В. Диагностическое значение ЭЭГ и биохимических маркеров повреждения мозга при гипоксически-ишемической энцефалопатии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 91-98.

THE DIAGNOSTIC VALUE OF EEG AND BIOCHEMICAL MARKERS OF BRAIN INJURY IN HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Blinov D. V.

FSBE HE N. I. Pirogov RNRMU MOH Russia

Summary

Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a one of common cause of damage to neonatal CNS. Electroencephalography (EEG) has diagnostic value for choice of therapeutic interventions and predicting of outcomes. Sarnat classification is used EEG findings. EEG-monitoring and amplitude-integrated EEG could be used in Intensive Care

Unit to provide information about the prognosis for the infant. Comprehensive assessment based on EEG data and serum determination of biochemical markers of brain damage could be feasible for identifying risk of subsequent brain damage that might benefit for treatment and predict of outcomes after HIE. Further studies in this area are clearly needed.

Key words

EEG, EEG monitoring, aEEG, Perinatal hypoxic-ischemic damage of CNS, hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE.

Received: 14.11.2016; **in the revised form:** 02.12.2016; **accepted:** 23.12.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Blinov D. V. The diagnostic value of EEG and biochemical markers of brain injury in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 4: 91-98 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovitianova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: blinov2010@gmail.com (Blinov D. V.).

Введение

Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС и гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) являются терминами, обозначающими острые состояния перинатального периода, инициированные диффузной гипоксией и ишемией, включая интранатальную асфиксию и остановку сердечной деятельности.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия является достаточно распространенной патологией: согласно данным отечественных исследователей, у 45-68,3% доношенных диагностируются гипоксически-ишемические поражения ЦНС [1,5]. При этом у детей, родившихся путем кесарева сечения, распространенность гипоксически-ишемической энцефалопатии составляет до 89,1% [11]. Эти показатели значительно превышают зарубежные данные по развитым странам, согласно которым распространенность неонатальной энцефалопатии составляет 1-6 на 1000 доношенных новорожденных [22,26,46,58]. В Литве распространенность гипоксически-ишемической энцефалопатии составляет 0,63:1000 [20]. Интересно, что Пальчик А. Б. с соавт. получили различные данные по распространенности ГИЭ среди новорожденных, используя разные классификации [9]. Так, при использовании классификации Якунина Ю. А. и соавт. [12,13] частота распространения составила 38,0:1000, а при использовании классификации Сарната [50] – 15,6:1000,

то есть более чем в два раза меньше. Это подтверждает важность влияния критериев диагностики на постановку диагноза и некоторым образом объясняет значительную вариабельность отечественных данных.

Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС может являться причиной развития детского церебрального паралича (ДЦП), эпилепсии и других неврологических расстройств, приводящих к инвалидизации и/или значительно снижающих качество жизни. Поэтому проблема объективной диагностики и прогнозирования исходов остается актуальной, поскольку на этом строится выбор методов ведения таких пациентов, включая своевременную медикаментозную терапию.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является одним из наиболее ценных инструментальных методов диагностики перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС и его последствий. В комплексе с другими методами диагностики ЭЭГ применяется для оценки степени тяжести и определения прогноза течения ГИЭ.

Многоканальная ЭЭГ

Особую клиническую значимость выполнение многоканальной ЭЭГ в динамике приобретает для новорожденных с тяжелой ГИЭ для оценки степени тяжести и наличия судорожного синдрома, а также для обоснования прогноза последствий перина-

Показатель	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3
Уровень сознания	Выраженное возбуждение	Летаргия или заторможенность	Ступор
Нервно-мышечный контроль			
Мышечный тонус	Нормальный	Легкая гипотония	Снижен
Поза	Умеренный дистальный изгиб	Сильный дистальный изгиб	Поза децеребрации
Сухожильные рефлексы	Увеличены	Увеличены	Снижены или отсутствуют
Миоклонус	Присутствует	Присутствует	Отсутствует
Рефлексы			
Сосательный рефлекс	Слабый	Слабый или отсутствует	Отсутствует
Рефлекс Моро	Выражен, низкий порог	Слабый, неполный, высокий порог	Отсутствует
Окуло-вестибулярный рефлекс	Нормальный	Повышенный	Слабый или отсутствует
Тонус мышц шеи	Слабый	Увеличенный	Отсутствует
Автономные функции	Активация симпатической системы	Активация парасимпатической системы	Угнетение симпатической и парасимпатической систем
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Вариабельность, различный диаметр зрачков, слабая реакция на свет
Частота сердечных сокращений	Тахикардия	Брадикардия	Вариабельность частоты сердечных сокращений
Выделение слюны и секрета бронхов	Слабое	Обильное	Вариабельное
Моторика ЖКТ	Нормальная или сниженная	Усиленная, диарея	Вариабельная
Судороги	Отсутствуют	Часто, фокальные или мультифокальные	Редко (за исключением децеребрации)
Показатели ЭЭГ	Нормальные (в состоянии бодрствования)	Ранние проявления: серии низкоамплитудных дельта- и тета- потенциалов Отсроченное ЭЭГ: периодические паттерны (бодрствование) Судороги: фокальные 1 Гц пик-волновые потенциалы	Ранние проявления: периодические паттерны перемежающиеся участками низкой амплитуды Отсроченное ЭЭГ: повсюду – экстремально низкий уровень амплитуды
Продолжительность	Менее 24 часов	от 2 до 14 дней	От нескольких часов до нескольких недель

Таблица 1. Шкала оценки тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии Сарната [50].

тального гипоксически-ишемического поражения ЦНС и принятия решений по методам ведения больного [41,54].

Положительная динамика на ЭЭГ на первой неделе жизни в сочетании с положительной динамикой в клиническом состоянии повышает шансы благоприятного исхода. При этом отсутствие динамики на ЭЭГ на первой неделе расценивается как плохой диагностический признак [41,54]. В пользу неблагоприятного прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС у доношенных младенцев могут быть расценены такие характеристики, как снижение амплитуды фоновой ритмики менее 30 мкВ, периоды супрессии ритма длительностью более

30 сек. и отсутствие цикличности сна и бодрствования, сохраняющиеся через 48 ч после рождения.

ЭЭГ-мониторинг

Долговременная регистрация ЭЭГ (ЭЭГ-мониторинг) широко применяется в клинической практике в развитых странах. Так, в США и Канаде 68% медицинских центров используют ЭЭГ-мониторинг в комплексе мер при ведении детей с остановкой сердца [49]. Широко применяется ЭЭГ-мониторинг для верификации бессудорожных (неконвульсивных) приступов и бессудорожного (неконвульсивного) эпилептического статуса. Как известно, такого рода приступы составляют большую часть всех приступов у пациен-

тов преимущественно с фокальной эпилепсией. При этом бессудорожный эпилептический статус (БЭС) представляет собой наиболее трудную в диагностическом плане задачу [8]. Бессудорожные приступы и БЭС достаточно распространены у детей с ГИЭ. Так, ГИЭ имела место в анамнезе 26% детей с установленным БЭС [56]. По различным данным, у 33-39% детей с ГИЭ развивается БЭС [15,59]. Данные могут быть скорректированы в большую сторону, поскольку в настоящее время не всем детям с ГИЭ выполняется ЭЭГ-мониторинг, а также ЭЭГ-мониторинг как правило не проводится в течение длительного времени.

Интересные данные были получены в ходе исследования пациентов с остановкой сердца, которым проводилась лечебная гипотермия. Им выполнялся ЭЭГ-мониторинг продолжительностью 68 ч. У 47% детей на ЭЭГ были зарегистрированы изменения, свойственные для судорожного синдрома. Из них две трети имели БЭС и одна треть – только изменения на ЭЭГ без каких-либо клинических проявлений. В большинстве своем приступы развивались во второй половине гипотермии или после нее при нормализации температуры. Доказано, что управляемая лечебная гипотермия способна предотвратить развитие бессудорожных приступов. Вместе с тем, в части случаев данный метод может отсрочить развитие повреждения ЦНС, что может приводить к возникновению отсроченных приступов [17,35].

Амплитудно-интегрированная ЭЭГ

Сегодня для оценки активности ЦНС оправданно использовать современные аппараты, позволяющие вести запись по 19 диагностическим каналам и более, а также с дополнительными каналами электрокардиографии (ЭКГ), электромиографии (ЭМГ), электроокулограммы (ЭОГ). Также важным преимуществом является возможность выполнения видеомониторинга. Однако в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии проведение многоканального ЭЭГ-мониторинга не всегда представляется возможным. Помимо недостатка в соответствующей аппаратуре и квалифицированных специалистах, основным ограничением является отсутствие возможности поставить большое количество электродов ребенку и обеспечить их продолжительное нахождение, поскольку ему одновременно проводится большое количество диагностических и лечебных мероприятий.

В этих условиях методом выбора может оказаться амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ), посредством которой обеспечивается регистрация биоэлектрической активности ЦНС с использованием малого количества электродов. К преимуществам аЭЭГ относят большее удобство вследствие малого количества отведений и простоту метода в сравнении с многоканальной ЭЭГ [7].

Существенную диагностическую значимость имеет одноканальная аЭЭГ в течение нескольких часов после рождения [23,30,37,57]. Изменения аЭЭГ регистриру-

ются при умеренном и тяжелом гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. Хотя при ГИЭ в части случаев аЭЭГ может быть в пределах нормы, верифицируемые в ходе аЭЭГ свыше 24 ч изменения могут свидетельствовать о повреждении ЦНС и неблагоприятном прогнозе. Регресс изменений аЭЭГ в течение суток указывает на благоприятный исход в 60% случаев. В целом чувствительность аЭЭГ для прогнозирования исходов перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС достигает 91% [29,55]. Поэтому данный метод может применяться в качестве критерия для принятия решения о проведении лечебной гипотермии в раннем периоде после асфиксии [34,55].

Роль ЭЭГ в верификации судорог у детей с ГИЭ

Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС является основной причиной судорог в неонатальном периоде. Судороги могут способствовать нарушению вентиляции, оксигенации и перфузии, усугубляя, таким образом, поражение ЦНС. Наличие судорог в раннем периоде увеличивает риск развития эпилепсии в последующем [32,39,51].

Следует отметить, что несмотря на повреждение ЦНС, генерализованные клонические судороги часто не свойственны новорожденным, поскольку созревание нейронных путей, связывающих полушария головного мозга, к этому моменту могло не вполне завершиться. Поэтому при ГИЭ чаще развиваются фокальные клонические судороги. На фоне ГИЭ также могут развиваться субтильные судороги, включающие апноэ, тоническую девиацию глаз, устойчивое открытие глаз, ритмичное высовывание языка, движения «езды на велосипеде», «плавания», «боксерские движения». Субтильные судороги, как правило, подтверждаются на ЭЭГ [28,40].

Судороги, развивающиеся спустя 12-24 ч после рождения у пациентов с ГИЭ, ассоциируются с высоким риском смертности и инвалидизации, включая отставание в нервно-психическом развитии, детский церебральный паралич, и эпилепсию. При этом чем раньше начались судороги, тем выше тяжесть поражения ЦНС, а количество дней с развивающимися судорогами прямо коррелирует с тяжестью неврологических расстройств в долговременном периоде [24]. Исходя из этого, хорошим прогностическим признаком является установление нормальной фоновой активности и положительная динамика ЭЭГ в течение 7 дней после рождения ребенка с ГИЭ [27,43].

Оправданной тактикой лечения при развитии судорог у новорожденного с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС будет медикаментозная терапия антиконвульсантами и седативными препаратами с целью их устранения или минимизации, а также меры по обеспечению поддержки дыхания и гемодинамики. Для принятия врачебных решений по ведению больного в этом случае показано проведение ЭЭГ-обследования в динамике.

Роль ЭЭГ и биохимического анализа маркеров повреждения мозга в оценке исходов ГИЭ

ЭЭГ-мониторинг, помимо идентификации приступов, может иметь клиническое значение для оценки степени повреждения ЦНС у детей с ГИЭ. В частности, данные ЭЭГ входят в классификацию тяжести ГИЭ Сарната, которая является одной из наиболее используемых в мировой практике (см. табл. 1). В клинических исследованиях была показана положительное влияние терапевтической гипотермии на исходы у детей с ГИЭ [19,52,53]. Данный метод используется с целью нейропротекции. На фоновую ритмику при гипотермии влияет не только собственно снижение температуры, но также и сочетание таких факторов, как применяемая медикаментозная терапия и естественное развитие повреждения ЦНС, когда в процесс вовлекаются близлежащие к очагу участки нервной ткани [14].

Данные ЭЭГ-мониторинга могут быть полезны для составления прогноза заболевания, имеющего ценность для принятия решений по уходу и реабилитации таких пациентов. Ни один из клинических и лабораторных методов диагностики не имеет самостоятельного значения для определения прогноза течения последствий ГИЭ, но их использование в комплексе помогает максимально уточнить прогноз [16]. К важным преимуществам ЭЭГ относятся неинвазивность метода и возможность оперативно получить полезные для принятия решений по ведению больного объективные данные в тех случаях, когда анамнез и детали заболевания неизвестны. К ограничениям метода относятся невысокая воспроизводимость метода, поскольку методика требует во многом субъективной интерпретации специалиста-нейрофизиолога [25,31,33,47]. Тем не менее, значение фоновой ЭЭГ в построении прогноза признается большинством специалистов [36,45].

Более выраженные изменения на ЭЭГ, как правило, связаны с худшим краткосрочным прогнозом, чем изменения легкой или умеренной степени [38,44]. Быстрая положительная динамика на ЭЭГ, включающая реактивный ответ на стимуляцию и появление паттернов сна, является благоприятным прогностическим признаком [21,44]. При интерпретации ЭЭГ важно знать клинический анамнез, поскольку отек, повышенное внутричерепное давление, а также используемые лекарственные средства и т.п. могут оказывать существенное влияние на характер полученных данных.

Исходя из вышеописанного, в настоящее время ЭЭГ не может расцениваться в качестве изолированного метода, позволяющего судить о прогнозе и исходе заболевания. Для того чтобы составить максимально точный прогноз, данные ЭЭГ должны применяться вместе с данными других клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики.

По современным представлениям перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС является собой сложное сочетание нейрохимических процессов, протекающих с вовлечением нейронов, глии на фоне развивающегося нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В лабораторных и клинических исследованиях было показано, что в целях мониторинга течения заболеваний ЦНС и прогнозирования их исходов при различных повреждениях мозга, в частности, при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС, целесообразно использовать определение нейроспецифических антигенов в сыворотке крови [2,3,4,10].

В частности, с этими целями используется нейроспецифическая енолаза, NSE (neuron specific enolase, NSE) – γ -субъединица енолазы, гликоцитилэнзим, превращающий 2-фосфо-глицерат в фосфоенолпируват. Повреждение нейронов, развивающееся вследствие ГИЭ, приводит к высвобождению NSE в периферический кровоток. Определение содержания NSE в сыворотке крови является диагностически значимым и дает возможность рассматривать данный антиген в качестве биологического маркера повреждения ЦНС [2].

Глиофибрилярный кислый протеин (glial fibrillary acid protein, GFAP) содержащийся в глиальных филаментах дифференцированных астроцитов ЦНС, является маркером состояния астроглиальных клеток [4].

Дополнительные сведения могут дать определение белка S-100 и изофермента креатинфосфокиназы BB (КФК BB). Недавно опубликованы данные об использовании у взрослых, перенесших инсульт, нового маркера церебральной ишемии – предшественника нейропептида энкефалина (проэнкефалин A, proenkephalin A, PENK-A). Однако применение его при ГИЭ у новорожденных пока не изучено [6,18].

В этом контексте интересны данные о корреляции показателей нейроспецифических антигенов с результатами ЭЭГ. В ходе проспективного исследования 61 взрослого пациента, которым проводилась лечебная гипотермия в комплексе реанимационных мер после остановки сердца, была показана корреляция между концентрацией NSE в сыворотке крови и нарушениями на ЭЭГ [48]. В настоящее время в доступных для анализа источниках накоплено недостаточно данных, подтверждающих корреляцию ЭЭГ и сывороточных уровней нейроспецифических антигенов у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. Между тем, комплексная оценка, включающая ЭЭГ и исследование концентраций маркеров повреждения нейронального и глиального компонентов нервной ткани, могла бы позволить существенно точнее идентифицировать степень повреждения ЦНС у детей с ГИЭ и построить прогноз, чем использование каждого из данных методов диагностики в отдельности. В этом направлении необходимы дополнительные клинические исследования, которые определяют целесообразность такого подхода к диагностике гипоксически-ишемического поражения ЦНС и определении исходов.

Литература:

1. Барашнев Ю. И., Кулаков В. И. Новорожденные высокого риска. Новые диагностические и лечебные технологии. М. 2006; 528 с.
2. Блинов Д. В. Оценка проницаемости ГЭБ для нейроспецифической енолазы при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 4: 15-19.
3. Блинов Д. В. Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (1): 40-45.
4. Блинов Д. В. Показатели содержания глиофибрилярного кислого протеина в сыворотке крови после церебральной ишемии в перинатальном периоде. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 1: 6-11.
5. Володин Н. Н. Перинатология. Исторические вехи. Перспективы развития. Актовая речь в РГМУ. М. 2006; 48 с.
6. Иванов Д. О., Капустина О. Г., Мавропуло Т. К., Оболенский А. И., Сурков Д. Н. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22-27 недель (проект). М. 2016.
7. Клинические рекомендации под редакцией акад. РАН Н. Н. Володина. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста. РАСПМ. 2015; 40 с.
8. Лебедева А. В., Хомутов В. Е., Ершов А. В., Гузь Д. В. Неконвульсивные приступы и неконвульсивный эпилептический статус. Новые возможности терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 4 (2): 28-33.
9. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М. 2013; 288 с.
10. Сидорова И. С., Унянин А. Л., Никитина Н. А., Рзаева А. А., Кинякин В. В. Сравнительная оценка молекулярных и иммуногистохимических маркеров иммунного повреждения эндотелия сосудов у беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 4: 29-32.
11. Цыбелова Э. М. Распространенность, факторы риска и варианты клинического течения гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных, извлеченных путем операции кесарева сечения. Сибирский Медицинский журнал. 2007; 6: 27-31.
12. Якунин Ю. А., Перминов В. С. Прогностические критерии гипоксических поражений ЦНС у детей. Рос. Вест. перинат. и пед. 1993; 38 (2): 20-24.
13. Якунин Ю. А., Ямпольская Э. И., Кипнис С. Л., Сысоева И. М. Болезни нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. М. 1979; 280 с.
14. Abend N. S., Dlugos D. J., Clancy R. R. A review of long-term EEG monitoring in critically ill children with hypoxic-ischemic encephalopathy, congenital heart disease, ECMO, and stroke. Clin Neurophysiol. 2013; 30 (2): 134-142.
15. Abend N. S., Gutierrez-Colina A. M., Topjian A. A., et al. Non-convulsive seizures are common in critically ill children. Neurology. 2011; 76: 1071-1077.
16. Abend N. S., Licht D. J. Predicting outcome in children with hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatr Crit Care Med. 2008; 9: 32-39.
17. Abend N. S., Topjian A., Ichord R., et al. Electroencephalographic monitoring during hypothermia after pediatric cardiac arrest. Neurology. 2009; 72: 1931-1940.
18. Anderson P. Neuropeptide could be biomarker for stroke. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 60: 346-354.
19. Azzopardi D. V., Strohm B., Edwards A. D., et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxia encephalopathy. N Engl J Med. 2009; 361:1349-1358.
20. Basys V., Drazdiene N., Vezbergiene N., Isakova J. Perinatal injury of the central nervous system in Lithuania from 1997 to 2014. Acta Medica Lituanica. 2016. Vol. 23. No. 4. P. 199-205.
21. Cheliotout-Heraut F., Sale-Franque F., Hubert P., Bataille J. Cerebral anoxia in near-drowning of children. The prognostic value of EEG. Neurophysiol Clin. 1991; 21: 121-132.
22. de Haan M., Wyatt J. S., Roth S., Vargha-Khadem F., Gadian D., Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. Dev Sci. 2006; 9: 350-8.
23. de Vries L. S., Toet M. C. Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn. Clin. Perinatol. 2006; 33: 619-632.
24. George M. M. Neonatal encephalopathy, hypoxic ischemic encephalopathy and subsequent cerebral palsy: etiology, pathology and prevention. Medical Veritas. 2005; 2: 500-506.
25. Gerber P. A., Chapman K. E., Chung S. S., et al. Interobserver agreement in the interpretation of EEG patterns in critically ill adults. J Clin Neurophysiol. 2008; 25: 241-249.
26. Glass H. C. et al. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. J. Pediatr. 2009; 155: 318-323.
27. Gunn A. J., Wyatt J. S., Whitelaw A. et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. J. Pediatr. 2008; 152 (1): 55-58.
28. Hahn J. S., Olson D. M. Etiology of neonatal seizures. NeoReviews. 2004; (8): 327.
29. Hallberg B., Grossmann K., Bartocci M., Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. Acta Paediatrica. 2010; 99 (4): 531-536.
30. Hellstrom-Westas L., Rosen I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. Semin. Fetal Neonatal Med. 2006; 11: 503-511.
31. Hirsch L. J., Brenner R. P., Drislane F. W., et al. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. J Clin Neurophysiol. 2005; 22: 128-135.
32. Holmes G. L. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. Pediatr. Neurol. 2005; 33 (1): 1-11.
33. Husain A. M. Electroencephalographic assessment of coma. J Clin Neurophysiol. 2006; 23: 208-220.
34. Jacobs S., Hunt R., Tarnow-Mordi W., Inder T., Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; 4. CD003311.
35. Jette N., Claassen J., Emerson R. G., Hirsch L. J. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. Arch Neurol. 2006; 63: 1750-1755.
36. Kessler S., Topjian A. A., Gutierrez-Colina A. M., et al. Short-term outcome prediction by electroencephalographic features in children treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Neurocritical Care. 2011; 14: 37-43.
37. Levene M. I., de Vries L. S. Hypoxic-ischemic encephalopathy Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. Ed. by Fanaroff A. A., Martin R. J., Walsh M. C. 9th ed. 2011; 2 (40): 958-962.
38. Mandel R., Martinot A., Delepuille F. et al. Prediction of outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective clinical and electrophysiologic study. J Pediatr. 2002; 141: 45-50.
39. Miller S. P., Weiss J., Barnwell A. et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. Neurology. 2002; 58 (4): 542-548.
40. Mizrahi E. M., Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. Neurology. 1987; 37 (12): 1837-1844.
41. Murray D. M., Boylan G. B., Ryan C. A., Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. Pediatrics. 2009; 124: 459-467.
42. Nishisaki A., Sullivan J. 3rd, Steger B. et al. Retrospective analysis of the prognostic value of electroencephalography patterns obtained in pediatric in-hospital cardiac arrest survivors during three years. Pediatr Crit Care Med. 2007; 8: 10-17.
43. Pressler R. M., Boylan G. B., Morton M. et al. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. Clinical Neurophysiology. 2001; 112: 31-37.
44. Ramachandranair R., Sharma R., Weiss S. K., Cortez M. A. Reactive EEG patterns in pediatric coma. Pediatr Neurol. 2005; 33: 345-349.
45. Roest A., van Bets B., Jorens P. G., Baar I., Weyler J., Mercelis R. The prognostic value of the EEG in postanoxic coma. Neurocrit Care. 2009; 10: 318-325.

46. Ronen G. M. et al. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J. Pediatr.* 1999; 134: 71-75.
47. Ronner H. E., Ponten S. C., Stam C. J., Uitdehaag B. M. Inter-observer variability of the EEG diagnosis of seizures in comatose patients. *Seizure.* 2009; 18: 257-263.
48. Rossetti A. O., Carrera E., Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology.* 2012; 78: 796-802.
49. Sanchez S. M., Carpenter J., Chapman K. E. et al. Pediatric ICU EEG Monitoring: Current Resources and Practice in the United States and Canada. *J Clin Neurophysiol.* 2013; 30 (2): 156-60.
50. Sarnat H. B., Sarnat M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976; 33: 698-705.
51. Scher M. S. Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr. Neurol.* 2003; 29 (5): 381-390.

References:

1. Barashnev Yu. I., Kulakov V. I. Infants at high risk. New diagnostic and therapeutic technologies [Novorozhdennye vysokogo riska. Novye diagnosticheskie i lechebnye tekhnologii (in Russian)]. Moscow. 2006; 528 s.
2. Blinov D. V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2013; 4: 15-19.
3. Blinov D. V. *FARMAKOEkONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology.* 2014; 7 (1): 40-45.
4. Blinov D. V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2014; 1: 6-11.
5. Volodin N. N. Perinatology. Milestones. Development prospects. Acts referred to in the SMU [Perinatologiya. Istoricheskie vekhi. Perspektivy razvitiya. Aktivnaya rech' v RGMU (in Russian)]. Moscow. 2006; 48 s.
6. Ivanov D. O., Kapustina O. G., Mavropulo T. K., Obolonskii A. I., Surkov D. N. Clinical guidelines on the provision of medical aid to children born in the 22-27 weeks of gestation (the project) [Klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam, rodivshimsya v srokakh gestatsii 22-27 nedel' (proekt) (in Russian)]. Moscow. 2016.
7. Clinical guidelines Edited by Academician. RAS NN Volodin. The amplitude-integrated EEG in the evaluation of the functional state of the central nervous system in newborns of different gestational age [Klinicheskie rekomendatsii pod redaktsiei akad. RAN N. N. Volodina. Amplitudno-integrirovannaya elektroentsefalografiya v otsenke funktsional'nogo sostoyaniya tsentral'noi nervnoi sistemy u novorozhdennykh razlichnogo gestatsionnogo vozrasta. RASPM (in Russian)]. 2015; 40 s.
8. Lebedeva A. V., Khomutov V. E., Ershov A. V., Guz' D. V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2012; 4 (2): 28-33.
9. Pal'chik A. B., Shabalov N. P. Hypoxic-ischemic encephalopathy newborns [Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh (in Russian)]. Moscow. M. 2013; 288 s.
10. Sidorova I. S., Unanyan A. L., Nikitina N. A., Rzaeva A. A., Kinyakin V. V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2012; 4: 29-32.
11. Tsybelova E. M. *Sibirskii Meditsinskii zhurnal.* 2007; 6: 27-31.
12. Yakunin Yu. A., Perminov V. S. *Ros. Vest. perinat. i ped.* 1993; 38 (2): 20-24.
13. Yakunin Yu. A., Yampol'skaya E. I., Kipnis S. L., Sysoeva I. M. Diseases of the nervous system in infants and young children [Bolezni nervnoi sistemy u novorozhdennykh i detei rannego vozrasta (in Russian)]. Moscow. 1979; 280 s.
14. Abend N. S., Dlugos D. J., Clancy R. R. A review of long-term EEG monitoring in critically ill children with hypoxic-ischemic encephalopathy, congenital heart disease, ECMO, and stroke. *Clin Neurophysiol.* 2013; 30 (2): 134-142.
15. Abend N. S., Gutierrez-Colina A. M., Topjian A. A., et al. Non-convulsive seizures are common in critically ill children. *Neurology.* 2011; 76: 1071-1077.
16. Abend N. S., Licht D. J. Predicting outcome in children with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med.* 2008; 9: 32-39.
17. Abend N. S., Topjian A., Ichord R., et al. Electroencephalographic monitoring during hypothermia after pediatric cardiac arrest. *Neurology.* 2009; 72: 1931-1940.
18. Anderson P. Neuropeptide could be biomarker for stroke. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 346-354.
19. Azzopardi D. V., Strohm B., Edwards A. D., et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxia encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009; 361:1349-1358.
20. Basys V., Drazdiene N., Vezbergiene N., Isakova J. Perinatal injury of the central nervous system in Lithuania from 1997 to 2014. *Acta Medica Lituanica.* 2016. Vol. 23. No. 4. P. 199-205.
21. Cheliout-Heraut F., Sale-Franque F., Hubert P., Bataille J. Cerebral anoxia in near-drowning of children. The prognostic value of EEG. *Neurophysiol Clin.* 1991; 21: 121-132.
22. de Haan M., Wyatt J. S., Roth S., Vargha-Khadem F., Gadian D., Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Dev Sci.* 2006; 9: 350-8.
23. de Vries L. S., Toet M. C. Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn. *Clin. Perinatol.* 2006; 33: 619-632.
24. George M. M. Neonatal encephalopathy, hypoxic ischemic encephalopathy and subsequent cerebral palsy: etiology, pathology and prevention. *Medical Veritas.* 2005; 2: 500-506.
25. Gerber P. A., Chapman K. E., Chung S. S., et al. Interobserver agreement in the interpretation of EEG patterns in critically ill adults. *J Clin Neurophysiol.* 2008; 25: 241-249.
26. Glass H. C. et al. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *J. Pediatr.* 2009; 155: 318-323.
27. Gunn A. J., Wyatt J. S., Whitelaw A. et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J. Pediatr.* 2008; 152 (1): 55-58.
28. Hahn J. S., Olson D. M. Etiology of neonatal seizures. *Neo Reviews.* 2004; (8): 327.
29. Hallberg B., Grossmann K., Bartocci M., Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Paediatrica.* 2010; 99 (4): 531-536.
52. Shankaran S., Laptook A. R., Ehrenkranz R. A. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1574-1584.
53. Simbruner G., Mittal R. A., Rohlfmann F., Muche R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo-nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 2010; 126: e771-778.
54. Sinclair D. B., Campbell M., Byrne P., Prasertsom W., Robertson C. M. T. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinical neurophysiology.* 1999; 110: 655-659.
55. Spitzmuller R. E., Phillips T., Meinen-Derr J., Hoath S. B. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Journal of Child Neurology.* 2007; 22: 1069-1078.
56. Tay S. K., Hirsch L. J., Leary L., Jette N., Wittman J., Akman C. I. Nonconvulsive status epilepticus in children: clinical and EEG characteristics. *Epilepsia.* 2006; 47: 1504-1509.
57. van Rooij L. G. M., Toet M. C., Osredkar D. et al. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: 245-251.
58. Vasudevan C., Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2013; 18: 185-191.
59. Williams K., Jarrar R., Buchhalter J. Continuous video-EEG monitoring in pediatric intensive care units. *Epilepsia.* 2011; 52: 1130-1136.

30. Hellstrom-Westas L., Rosen I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2006; 11: 503-511.
31. Hirsch L. J., Brenner R. P., Drislane F. W., et al. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. *J Clin Neurophysiol.* 2005; 22: 128-135.
32. Holmes G. L. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. *Pediatr. Neurol.* 2005; 33 (1): 1-11.
33. Husain A. M. Electroencephalographic assessment of coma. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23: 208-220.
34. Jacobs S., Hunt R., Tarnow-Mordi W., Inder T., Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4. CD003311.
35. Jette N., Claassen J., Emerson R. G., Hirsch L. J. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. *Arch Neurol.* 2006; 63: 1750-1755.
36. Kessler S., Topjian A. A., Gutierrez-Colina A. M., et al. Short-term outcome prediction by electroencephalographic features in children treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurocritical Care.* 2011; 14: 37-43.
37. Levene M. I., de Vries L. S. Hypoxic-ischemic encephalopathy Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. Ed. by Fanaroff A. A., Martin R. J., Walsh M. C. 9th ed. 2011; 2 (40): 958-962.
38. Mandel R., Martinot A., Delepoulle F. et al. Prediction of outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective clinical and electrophysiologic study. *J Pediatr.* 2002; 141: 45-50.
39. Miller S. P., Weiss J., Barnwell A. et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology.* 2002; 58 (4): 542-548.
40. Mizrahi E. M., Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology.* 1987; 37 (12): 1837-1844.
41. Murray D. M., Boylan G. B., Ryan C. A., Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics.* 2009; 124: 459-467.
42. Nishisaki A., Sullivan J. 3rd, Steger B. et al. Retrospective analysis of the prognostic value of electroencephalography patterns obtained in pediatric in-hospital cardiac arrest survivors during three years. *Pediatr Crit Care Med.* 2007; 8: 10-17.
43. Pressler R. M., Boylan G. B., Morton M. et al. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clinical Neurophysiology.* 2001; 112: 31-37.
44. Ramachandranair R., Sharma R., Weiss S. K., Cortez M. A. Reactive EEG patterns in pediatric coma. *Pediatr Neurol.* 2005; 33: 345-349.
45. Roest A., van Bets B., Jorens P. G., Baar I., Weyler J., Mercelis R. The prognostic value of the EEG in postanoxic coma. *Neurocrit Care.* 2009; 10: 318-325.
46. Ronen G. M. et al. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J. Pediatr.* 1999; 134: 71-75.
47. Ronner H. E., Ponten S. C., Stam C. J., Uitdehaag B. M. Inter-observer variability of the EEG diagnosis of seizures in comatose patients. *Seizure.* 2009; 18: 257-263.
48. Rossetti A. O., Carrera E., Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology.* 2012; 78: 796-802.
49. Sanchez S. M., Carpenter J., Chapman K. E. et al. Pediatric ICU EEG Monitoring: Current Resources and Practice in the United States and Canada. *J Clin Neurophysiol.* 2013; 30 (2): 156-60.
50. Sarnat H. B., Sarnat M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976; 33: 698-705.
51. Scher M. S. Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr. Neurol.* 2003; 29 (5): 381-390.
52. Shankaran S., Laptook A. R., Ehrenkranz R. A. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1574-1584.
53. Simbruner G., Mittal R. A., Rohlmann F., Muche R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo-nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 2010; 126: e771-778.
54. Sinclair D. B., Campbell M., Byrne P., Prasertsom W., Robertson C. M. T. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinical neurophysiology.* 1999; 110: 655-659.
55. Spitzmuller R. E., Phillips T., Meinzen-Derr J., Hoath S. B. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Journal of Child Neurology.* 2007; 22: 1069-1078.
56. Tay S. K., Hirsch L. J., Leary L., Jette N., Wittman J., Akman C. I. Nonconvulsive status epilepticus in children: clinical and EEG characteristics. *Epilepsia.* 2006; 47: 1504-1509.
57. van Rooij L. G. M., Toet M. C., Osredkar D. et al. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: 245-251.
58. Vasudevan C., Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2013; 18: 185-191.
59. Williams K., Jarrar R., Buchhalter J. Continuous video-EEG monitoring in pediatric intensive care units. *Epilepsia.* 2011; 52: 1130-1136.

Сведения об авторе:

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

About the author:

Blinov Dmitry Vladislavovich – MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Address: ul. Ostrovitianova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.