

## ОБЗОРЫ

УДК 616-001.8

Зарубин А.А.<sup>1, 2</sup>, Михеева Н.И.<sup>2</sup>, Филиппов Е.С.<sup>1</sup>, Белогорова Т.А.<sup>2, 3</sup>, Ваняркина А.С.<sup>2</sup>,  
Шишкина А.А.<sup>2</sup>ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У НОВОРОЖДЁННЫХ,  
РОЖДЁННЫХ В ТЯЖЁЛОЙ АСФИКСИИ<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Иркутск, Россия<sup>2</sup> ОГАУЗ «Иркутский городской перинатальный центр», Иркутск, Россия<sup>3</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

*В статье представлен обзор литературы, посвящённой гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ). Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга новорождённых относится к одной из важнейших проблем анестезиологии и реаниматологии новорождённых детей. Проведён анализ методов диагностики и лечения новорождённых с ГИЭ. Несмотря на прогресс перинатальной медицины, гипоксически-ишемическая энцефалопатия остаётся важной причиной детской смертности и повреждения центральной нервной системы, приводящей к инвалидности детей.*

**Ключевые слова:** тяжёлая асфиксия в родах, энцефалопатия, гипотермия, новорождённые, нейропротекция

HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEONATES BORN TO SEVERE BIRTH  
ASPHYXIAZarubin A.A.<sup>1, 2</sup>, Mikheeva N.I.<sup>2</sup>, Filippov E.S.<sup>1</sup>, Belogorova T.A.<sup>2, 3</sup>, Vanyarkina A.S.<sup>2</sup>,  
Shishkina A.A.<sup>2</sup><sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia<sup>2</sup> Irkutsk City Perinatal Center, Irkutsk, Russia<sup>3</sup> Scientific Center for Human Reproduction and Family Health Problems, Irkutsk, Russia

*This article provides a literature review on the topic of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). Hypoxic-ischemic brain damage of newborn belongs to one of the most important problems of anesthesiology and resuscitation of newborn babies. Despite progress, perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy remains an important cause of child mortality and damage to the central nervous system resulting in a disability of children. HIE clinical signs are nonspecific, so the diagnosis is based on the combination of medical history, physical and neurological examination, laboratory data and neuroimaging techniques. Pathological stage runs when after undergoing asphyxia is the main purpose neuroprotective therapy. The first 6 hours of life of the child, born in asphyxia, is a therapeutic window for the stabilization of the vital functions of the body, during which therapeutic measures are most effective in reducing apoptosis of brain cells. The only method, relatively widely used and effective in infants with severe birth asphyxia, is controlled hypothermia. Published clinical studies show a statistically significant reduction in mortality and severe neuropsychiatric disability at 18 months of life in infants treated with hypothermia. The use of stem cells, the use of hypothermia in combination with xenon or erythropoietin improves neurological outcome: fewer deaths and serious damage to the nervous system. However, these techniques to date are in the experimental stage. Currently, the main task of neonatologists, anesthesiologists and intensive care specialists is not only saving newborn lives, but also creating conditions for proper growth and development of the child.*

**Key words:** severe birth asphyxia, encephalopathy, hypothermia, neonates, neuroprotection

## ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения и ООН внесли интранатальную гипоксию в перечень патологий, наиболее существенно сильно на младенческую смертность, наравне с такими патологиями, как недоношенность и внутриамниотические инфекции.

Тяжёлая асфиксия при рождении (P21.0. P21.1 по МКБ-10) проявляется в затруднении или полном отсутствии эффективного дыхания у новорождённого при наличии других признаков жизни при рождении. Наиболее тяжёлым последствием перенесённой асфиксии является гипоксически-ишемическая энце-

фалопатия (ГИЭ). Асфиксию в родах предупреждают только физиологические роды в срок и elective кесарево сечение [33].

Частота ГИЭ у доношенных новорождённых, согласно крупнейшим эпидемиологическим исследованиям, проведённым в США и в большинстве развитых стран, составляет от 2 до 9 случаев на 1000 новорождённых [51], из которых 10–15 % умирают в неонатальном периоде [6]. Большинство случаев смерти приходится на первую неделю жизни и связаны с синдромом полиорганной недостаточности. Некоторые дети с тяжёлыми формами неврологической

инвалидности умирают в младенчестве от аспирационной пневмонии или системных инфекций [51].

В структуре детской инвалидности поражения нервной системы составляют около 50 %, при этом у 70–80 % детей они обусловлены перинатальными факторами [51].

Частота долгосрочных неврологических осложнений зависит от тяжести ГИЭ. 80 % детей с тяжёлой ГИЭ имеют серьёзные неврологические последствия, 10–20 % – неврологические дисфункции средней тяжести, и только единицы не имеют осложнений. 30–50 % детей с ГИЭ средней степени тяжести будут иметь тяжёлые неврологические дисфункции, у 10–20 % детей разовьются минимальные неврологические осложнения. Основная масса детей с ГИЭ лёгкой степени тяжести полностью восстанавливаются [7, 51].

Даже при отсутствии неврологического дефицита в периоде новорожденности в дальнейшем в течение развития ребёнка могут выявляться отдалённые неврологические расстройства. При исследовании школьников, перенёсших ГИЭ средней степени тяжести, выявлено, что 15–20 % из них имели трудности в обучении. Таким образом, дети, перенёсшие ГИЭ, должны наблюдаться неврологом и углублённо обследоваться до подросткового возраста [37].

В настоящее время основной задачей врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов является не только спасение жизни новорождённого, но и создание условий для полноценного роста и развития ребёнка.

#### МЕХАНИЗМ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Главная причина перинатальных поражений головного мозга связана с нарушением мозгового кровотока вследствие антенатальной или интранатальной асфиксии. Нарушенный кровоток приводит к гипотензии, смешанному ацидозу и гипоксии головного мозга у плода [51].

Гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга развивается в два этапа:

1. Фаза ишемии: в эту фазу преобладают некротические процессы в ишемизированных областях. Некроз клеток головного мозга возникает во время острого повреждения и характеризуется отёком клеток головного мозга, разрушением мембраны, выходом внутриклеточного вещества и активацией иммунной системы с развитием нейровоспаления.

2. Фаза реперфузии: начинается через 2–6 ч после гипоксически-ишемического поражения и обуславливает терапевтическое окно, в течение которого основная масса изменений носит обратимый характер [3, 8, 20]. В эту фазу преобладают процессы, запускающие каскад патофизиологических процессов: приток кальция и образование свободных радикалов, накопление свободного железа и увеличение синтеза NO<sub>2</sub>, – конечным исходом которых является апоптоз клеток [8].

При этом максимально затрагиваются определённые зоны мозга: базальные ганглии, таламус, участки коры головного мозга, прилегающие к центральной извилине. Повреждение белого вещества мозга явля-

ется причиной сниженной способности к обучению и расстройств памяти у детей [13].

#### КЛИНИКА ГИЭ

Клинические признаки ГИЭ являются неспецифическими, поэтому диагноз ставится на основании совокупности данных анамнеза, физического и неврологического обследований, лабораторных данных и методов нейровизуализации.

Шкала H.V. Sarnat и M.S. Sarnat (1976) и её модификация по A. Hill и J.J. Volpe (1994) являются первыми и наиболее распространёнными в мире шкалами для оценки степени тяжести ГИЭ [17, 25, 41]. Для оценки уровня сознания используют модифицированную шкалу ком Глазго (GCS) для младенцев и детей [5].

По клиническим проявлениям различают 3 степени тяжести ГИЭ: лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую.

Лёгкая степень тяжести ГИЭ: синдром раздражения или угнетения; расширенные зрачки; нарушение сна; отсутствие судорожных приступов; продолжительность менее 24 часов.

Средняя степень тяжести ГИЭ: синдром угнетения; возможны клинические судорожные приступы.

Тяжёлая степень тяжести ГИЭ: кома; дисфункция стволовых отделов мозга: снижение активности дыхательного центра или её отсутствие; судорожные приступы.

Синдром угнетения – сниженный тонус конечностей и туловища; заторможенность рефлексов стволовой области мозга (расширение зрачков, зевание, сосание); снижение двигательной активности, слабая реакция на осмотр.

ГИЭ является основной причиной неонатальных судорог. Они начинаются спустя 12–24 ч после рождения, в тяжёлых случаях в течение первых часов жизни. При тяжёлой асфиксии доношенных новорождённых в 97 % случаев отмечается судорожный синдром. Раннее начало судорог у новорождённого ассоциируется со степенью тяжести повреждения головного мозга. Количество дней с продолжающимися судорогами коррелирует с последующей неврологической дисфункцией [1].

Судорожный синдром клинически наиболее выражен в дебюте заболевания, но при начале противосудорожной терапии приступы становятся субклиническими. С помощью электроэнцефалографического (ЭЭГ) мониторинга обнаружили, что 85 % судорог клинически не проявляются. Бессимптомные судороги усугубляют повреждение головного мозга и увеличивают риск последующего развития эпилепсии [26].

Субтильные проявления неонатальных судорог подтверждаются на ЭЭГ и включают: апноэ, тоническую девиацию глаз, устойчивое открытие глаз, ритмичное высовывание языка, боксёрские, вело- и плавательные движения. Отсутствие регистрации субтильных судорог на ЭЭГ не исключает патологии ЦНС, так как у новорождённых с ГИЭ отмечаются автоматизмы без судорог, регистрируемых на ЭЭГ [39].

Судороги приводят к нарушению вентиляции, оксигенации и перфузии. В связи с этим требуется не только противосудорожная терапия, но и обеспечение респираторной и гемодинамической поддержки.

**ДИАГНОСТИКА**

Для определения интранатальной асфиксии существуют критерии, предложенные Американской коллегией акушеров и гинекологов:

1. Обязательные критерии: метаболический ацидоз;  $pH < 7.0$  и  $Be < -16$  ммоль/л; ранние неврологические осложнения; церебральный паралич; исключение другой патологии (травма, патология свёртывающей системы крови, инфекция, генетические заболевания).

2. Дополнительные критерии: эпизод гипоксии перед или во время родов; внезапная и продолжающаяся брадикардия или отсутствие вариабельности ритма плода при продолжающейся гипоксии; 0–3 балла по шкале Апгар более 5 минут.

Низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах используется как индикатор ГИЭ [51]. Эта оценка является показателем для объективизации состояния ребёнка и проверкой эффективности реанимационных мероприятий. Была оценена взаимосвязь баллов по шкале Апгар на 10-й минуте с исходом: смерть или инвалидность наступала в 75 % (64/85 детей) случаев с 10-минутной шкалой Апгар ниже 3 баллов и в 45 % (40/89 детей) случаев с 3 баллами и выше. 5 из 24 детей с 10-минутной оценкой по шкале Апгар 0 выжили без какой-либо потери трудоспособности [35].

Всем детям с ГИЭ II и III степеней тяжести требуется проведение амплитудно-интегрированной ЭЭГ (аЭЭГ). аЭЭГ новорождённых с ГИЭ, у которых в первые 6 часов жизни регистрируется постоянный фоновый паттерн с нормальным вольтажем, может свидетельствовать о благоприятном неврологическом исходе. Если аЭЭГ представлена паттерном вспышка – угнетение, паттерном с низким вольтажем, присутствуют вспышки эпилептической активности в первые 24–48 часов жизни, что связано с высоким риском смерти или серьёзных неврологических отклонений [12, 24, 44, 47]. Данные аЭЭГ используются в качестве критериев для начала лечебной гипотермии.

Многоканальная ЭЭГ применяется для оценки степени тяжести ГИЭ, диагностирования субклинических судорог и прогнозирования исхода, особенно при проведении серийных исследований [34, 38]. Положительная динамика результатов ЭЭГ в течение первой недели является хорошим прогностическим признаком и может свидетельствовать о благоприятном неврологическом исходе, и, наоборот, отсутствие динамики или отрицательная динамика ЭЭГ за неделю – плохой прогностический признак [11, 34].

Дефицит оснований и уровень лактата в крови также могут использоваться в качестве прогностических критериев. Уровень лактата меньше 5 ммоль/л и/или дефицит оснований менее 10 ммоль/л не приводят к неврологическим осложнениям. Повышение лактата более 9 ммоль/л прогностически связано с умеренной или тяжёлой энцефалопатией [2, 16].

Для определения прогноза и повреждения головного мозга полезны биомаркеры: белок S-100, нейрон-специфическая енолаза, креатинфосфокиназа изофермент BB [10, 33].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга является методом для получения более

подробной и точной информации [27]. Три рандомизированных исследования показали значимую корреляцию между риском смерти или тяжёлым поражением нервной системы в 18–24 месяцев с данными МРТ, выполненной у новорождённых с ГИЭ [29, 39, 43].

Использование диффузионно-взвешенного изображения (DWI) значительно улучшает возможность ранней структурной диагностики повреждений мозга в первые 24–48 часов жизни [27]. При проведении DWI проявления ишемического повреждения выявляются через 5–10 мин после перенесённого эпизода ишемии и визуализируются в течение двух недель.

Магнитно-резонансная спектроскопия выявляет изменения концентрации лактата, холина, креатина и глутамината и таким образом обеспечивает биохимический анализ церебральной ткани [15, 17]. Повышение концентрации лактата и снижение NAA являются признаками поздних неврологических осложнений. Соотношение лактат/холин, равное 1, является показателем более чем 95%-й вероятности неблагоприятного неврологического исхода, тогда как отсутствие лактата предсказывает нормальный исход [15].

Метод транскраниальной церебральной оксиметрии отражает региональное насыщение кислородом головного мозга. Метод обеспечивает круглосуточное и непрерывное мониторное наблюдение за состоянием региональной сатурации мозга кислородом [46].

Из-за высокой заболеваемости глухотой среди детей с ГИЭ [51] проведение скрининга слуха в настоящее время является обязательным у новорождённых с ГИЭ. Также необходимо оценивать сетчатку глаза [51].

**ЛЕЧЕНИЕ**

Патологический каскад, запускающийся после перенесённой асфиксии, является основной целью нейропротективной терапии. Первые 6 ч жизни ребёнка, рождённого в асфиксии, являются терапевтическим окном для стабилизации жизненно важных функций организма, на протяжении которых лечебные мероприятия наиболее эффективны в отношении уменьшения апоптоза клеток головного мозга [36, 40].

Основными элементами лечения, согласно объединённым рекомендациями International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), а также European Resuscitation Council (ERC) (2015), являются: гипотермия 33–34 °С на протяжении 72 ч; поддержание эффективной вентиляции и оксигенации; обеспечение адекватной системной перфузии; проведение плазмы и гемотрансфузий при необходимости; обеспечение центрального сосудистого доступа; коррекция метаболических нарушений; противосудорожная терапия, седация и адекватная аналгезия.

Всем детям с тяжёлой и среднетяжёлой ГИЭ обязательно проводится искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) с первых минут жизни. ИВЛ является одной из наиболее важных методик для обеспечения адекватной вентиляции и оксигенации, что увеличивает шанс благоприятного исхода [2, 9, 30]. Новорождённые с ГИЭ, требующие экстракорпоральной мембранной

оксигенации (ЭКМО), подвергаются риску повреждения ЦНС [21].

Низкое артериальное давление (АД) и плохая церебральная перфузия провоцируют повреждение головного мозга и сопровождаются неблагоприятными неврологическими исходами [32]. Для адекватной перфузии головного мозга необходимо поддерживать среднее АД выше 35–40 мм рт. ст. Гипотензия связана с дисфункцией миокарда, синдромом капиллярной утечки и гиповолемией. Таким образом, основными целями гемодинамической поддержки являются адекватная волемическая нагрузка, контроль АД и сердечного выброса инотропами и вазопрессорами [36].

Стандартная противосудорожная терапия для лечения новорождённых с судорогами включает фенobarбитал и бензодиазепины.

Инфузионная терапия должна быть индивидуальной и подбираться на основании: тяжести и течения ГИЭ; определения концентрации электролитов и глюкозы; динамики веса; исследования почечной функции [31]. Эпизоды гипогликемии и гипергликемии могут усилить повреждения головного мозга [4], в связи с чем необходим тщательный контроль глюкозы крови.

Антибактериальная терапия является обязательной, так как симптомы ГИЭ бывают замаскированы симптомами внутриамниотической инфекции, а также по причине большого количества инвазивных манипуляций, таких как продлённая ИВЛ, катетеризации центральных сосудов.

Также внимание должно быть сосредоточено на энтеральном кормлении. Дети, получающие более быстрое расширение энтеральной нагрузки, имели более высокие темпы роста и низкий риск развития инвалидности [50].

Единственным методом, относительно широко используемым и эффективным у новорождённых, перенёвших тяжёлую асфиксию в родах, является контролируемая гипотермия [12, 28, 45]. Опубликованные результаты клинических исследований свидетельствуют о статистически значимом снижении летальности и тяжёлой психоневрологической инвалидизации в возрасте 18 мес. жизни у детей, пролеченных гипотермией [18, 42].

Гипотермия должна быть начата в течение первых 6 ч, но проведено несколько исследований доказывающих что при начале гипотермии в течении первых 3 ч эффективность выше [48]. Для начала гипотермии используют критерии National Institute of Child Health and Human Development (NICHD body cooling criteria).

Критерии А: в анамнезе акушерские перинатальные осложнения (отслойка плаценты, выпадение петель пуповины, тяжёлые нарушения сердцебиения плода, децелерации и т. д.);  $\leq 5$  баллов по шкале Апгар на 10-й минуте; рН пуповинной крови или крови ребёнка в течение 1-го часа жизни  $\leq 7.0$ ; ВЕ пуповинной крови или ребёнка в течении 1-го часа жизни  $\leq -16$  мэкв/л; продолжающаяся потребность в ИВЛ, начатой при рождении, на 10-й минуте и далее.

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

Критерии В: клинические судорожные приступы ИЛИ наличие одного и более признаков в трёх из шести категориях Sarnat (уровень сознания; спонтанная активность; поза; мышечный тонус; безусловные рефлексы (сосательный, Моро); автономные системы (реакция зрачка, ЧСС, самостоятельное дыхание)).

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

Если удовлетворяются все три критерия, необходимо начать охлаждение.

Суть методики заключается в прерывании второй фазы гипоксически-ишемического повреждения и снижении количества погибших клеток в результате апоптоза.

Статистически значимых различий при сравнении клинических исходов в случае применения краниocereбральной и общей гипотермии выявлено не было [18, 42].

**Механизмы и свойства гипотермии:** снижение церебрального метаболизма ( $\sim 6-8\%$  на  $1^\circ\text{C}$ ); снижение продукции возбуждающих нейротрансмиттеров; уменьшение отёка мозга и снижение внутричерепного давления; стабилизация гематоэнцефалического барьера; снижение продукции свободных кислородных радикалов и перекисидации липидов; восстановление нормальных межклеточных сигнальных механизмов; антиконвульсантные свойства.

Целью лечебной общей гипотермии является поддержание ректальной температуры в диапазоне  $33,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$  в течение 72 ч путём искусственного охлаждения через наружные покровы тела при помощи специального аппарата. Через 72 ч от начала гипотермии начинается согревание. Согревание должно быть медленным, со скоростью  $0,4-0,5^\circ\text{C}/\text{ч}$ , иначе это может привести к гемодинамическим нарушениям и провоцированию судорог.

**Показания к преждевременному прекращению процедуры:** невозможность достичь целевой ректальной температуры при снижении температуры охлаждающего костюма до минимальной; стойкая брадикардия  $< 80$  уд./мин; кровотечения; отказ родителей от процедуры.

К системным неблагоприятным эффектам гипотермии у новорождённых относятся: увеличение интервала Q-T, синусная брадикардия; снижение контрактильности и сердечного выброса; гипотензия; тромбоцитопения; коагулопатия, гипокоагуляция; повышение вязкости крови; лёгочная гипертензия; гипогликемия; повышенный риск инфекций.

**Противопоказания к общей гипотермии:** врождённые пороки развития, требующие экстренного/срочного хирургического лечения; внутричерепные кровоизлияния; масса тела ребёнка при рождении менее 1 800 г; гестационный возраст менее 35 недель.

Общая гипотермия способна замедлить утилизацию и ухудшить выделение лекарств из организма через почки, например, противосудорожных препаратов (бензодиазепины), продлевая период их полураспада. Таким образом, следует контролировать

концентрацию препаратов в крови ребёнка. Общая гипотермия не влияет на фенобарбитал [46]. Гипотермия уменьшает выведение антибактериальных средств, поэтому необходимо увеличивать интервал используемых доз [22].

### НОВЫЕ МЕТОДИКИ

Использование стволовых клеток для новорождённых с ГИЭ ещё находится в экспериментальной стадии. Недавний обзор предложил использование стволовых клеток для новорождённых с ГИЭ по разработанным правилам терапии стволовыми клетками для взрослых пациентов, перенёвших инсульт [23].

Применение гипотермии с ксеноном у новорождённых свиней после эпизода ишемии-гипоксии, улучшает мозговую ауторегуляцию после повреждения [14].

Терапия эритропоэтином в комбинации с общей гипотермией была оценена на приматах. Животные, получавшие комбинированную терапию, имели более благоприятный исход: меньше смертельных исходов и серьёзных повреждений нервной системы [49].

Использование рекомбинантного эритропоэтина показало быстрое восстановление биоэлектрической активности головного мозга, снижение уровня оксида азота и менее выраженные неврологические поражения в развитии новорождённых с ГИЭ к 6 мес. жизни [19].

### ВЫВОД

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга новорождённых относится к одной из важнейших проблем анестезиологии и реаниматологии новорождённых детей. Несмотря на прогресс перинатальной медицины, гипоксически-ишемическая энцефалопатия остаётся важной причиной детской смертности и повреждения центральной нервной системы, приводящей к инвалидности детей.

### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Зарубин А.А., Голуб И.Е., Богданова А.Д., Мельников В.А., Ионушене С.В., Федорова О.С. Применение лечебной гипотермии при лечении тяжёлой интранатальной асфиксии [Электронный ресурс] // *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* – 2015. – № 11. – Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2714> (дата обращения 10.01.2016).

Zarubin AA, Golub IE, Bogdanova AD, Melnikov VA, Ionushene SV, Fedorova OS. (2015). Medical hypothermia in the treatment of severe asphyxiation at birth [Primenenie lechebnoy gipotermii pri lechenii tyazheloy intranatal'noy asfiksii]. *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektronnyu nauchnyu zhurnal*, (11). Available at: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2714> (date of the access 10.01.2016).

2. Зарубин А.А., Голуб И.Е., Федорова О.С., Мельников В.А., Богданова А.Д. Системная лечебная гипотермия в терапии тяжёлой асфиксии у новорождённых // *Анестезиология и реаниматология.* – 2016. – № 4. – С. 269–272.

Zarubin AA, Golub IE, Fedorova OS, Melnikov VA, Bogdanova AD. (2016). Systemic therapeutic hypothermia in the treatment of severe asphyxia in newborns [Sistemnaya lechebnaya gipotermiya v terapii tyazheloy asfiksii u novorozhdennykh]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*, (4), 269-272.

3. Ианг И., Розенберг Г.А. Повреждение гематоэнцефалического барьера при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях // *Журнал национальной ассоциации по борьбе с инсультом «Stroke».* Российское издание. – 2012. – № 1. – С. 91–96.

Iang I, Rosenberg GA. (2012). Blood-brain barrier damage in acute and chronic cerebrovascular diseases [Povrezhdenie gematoentsefalicheskogo bar'era pri ostrykh i khronicheskikh tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh]. *Zhurnal natsional'noy assotsiatsii po bor'be s insul'tom «Stroke».* Rossiyskoe izdanie, (1), 91-96.

4. Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорождённых. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. – 100 с.

Ivanov DO. (2011). Glucose metabolism disorders in the newborns [Narusheniya obmena glyukozy u novorozhdennykh]. Sankt-Peterburg, 100 p.

5. Иова А.С., Щугарева Л.М., Гармашов Ю.А. Пути повышения чувствительности шкалы комы Глазго у детей (педиатрическая шкала комы Глазго – Санкт-Петербург) // *Матер. I Всерос. конф. по детской нейрохирургии.* – М., 2003. – С. 134–135.

Iova AS, Shchugareva LM, Garmashov YA. (2003). Ways to improve the sensitivity of Glasgow coma scale in children (Pediatric Glasgow – St. Petersburg Coma Scale) [Puti povysheniya chuvstvitel'nosti shkaly komy Glazgo u detey (pediatricheskaya shkala komy Glazgo – Sankt-Peterburg)]. *Materialy I Vserossiyskoy konferentsii po detskoj neyrokhirurgii.* Moskva, 134-135.

6. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорождённых. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 253 с.

Palchik AB, Shabalov NP. (2009). Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns [Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh]. Moskva, 253 p.

7. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Курзина Е.А. Оценка органной недостаточности у новорождённых // *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.* – 2011. – № 2. – С. 43–50.

Petrenko YV, Ivanov DO, Kurzina EA. (2011). Assessment of organ failure in newborns [Otsenka organnoy nedostatochnosti u novorozhdennykh]. *Byulleten' Federal'nogo Tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*, (2), 43-50.

8. Салмина А.Б., Окунева О.С., Таранушенко Т.Е., Фурсов А.А., Прокопенко С.В., Михуткина С.В., Малиновская Н.А., Тагаева Г.А. Роль нейронастроглиальных взаимодействий в дизрегуляции энергетического метаболизма при ишемическом перинатальном поражении головного мозга // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2008. – № 3. – С. 44–51.

Salmina AB, Okuneva OS, Taranushenko TE, Fursov AA, Prokopenko SV, Mikhutkina SV, Malinovskaya NA, Tagaeva GA. (2008). Role of neuronastroglial interactions in dysregulation of energy metabolism in ischemic peri-

natal brain damage [Rol' neyronastroglial'nykh vzaimodeystviy v dizregulyatsii energeticheskogo metabolizma pri ishemicheskom perinatal'nom porazhenii golovno mozga]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*, (3), 44-51.

9. Abu-Shaweesh JM. (2011). Respiratory disorders in preterm and term infants. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds.). *Fanaroff and Martin's neonatal perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, (2), 1141-1170.

10. Anderson P. (2012). Neuropeptide could be biomarker for stroke. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 60, 346-354.

11. Azzopardi D. (2014). TOBY study group. Predictive value of the amplitude integrated EEG in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: data from a randomized trial of therapeutic hypothermia. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 99, 80-82.

12. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N. (2014). Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N. Engl. J. Med.*, 371, 140-149.

13. Barkovich AJ. (2005). Magnetic resonance techniques in the assessment of myelin and myelination. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 28, 311-343.

14. Chakkarapani E, Dingley J, Aquilina K, Osredkar D, Liu X, Thoresen M. (2013). Effects of xenon and hypothermia on cerebrovascular pressure reactivity in newborn global hypoxic-ischemic pig model. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 33, 1752-1760.

15. Cowan FM, de Vries LS. (2005). The internal capsule in neonatal imaging. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 10 (5), 461-474.

16. Da Silva S, Hennebert N, Denis R, Wayenberg J-L. (2000). Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr.*, 89 (3), 320-223.

17. De Vries LS, Groenendaal F. (2010). Patterns of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Neuroradiology*, 52 (6), 555-566.

18. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw A, Azzopardi D. (2010). Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *Br. Med. J.*, 340, 363.

19. Elmandy H, El-Machad AR, El-Bahrawy H, El-Gohary T, El-Barbary A, Aly H. (2010). Pediatrics. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. *Pediatrics*, 125 (5), 1135-1142.

20. Fan X, Kavelaars A, Heijnen CJ, Groenendaal F, van Bel F. (2010). Pharmacological neuroprotection after perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Curr. Neuropharmacol.*, 8 (4), 324-334.

21. Field D, Juszczak E, Linsell L. (2013). Neonatal ECMO study of temperature (NEST): a randomized controlled trial. *Pediatrics*, 132, e1247-e1256.

22. Frymoyer A, Lee S, Bonifacio SL, Meng L, Lucas SS, Guglielmo BJ, Sun Y, Verotta D. (2013). Every 36-h gentamicin dosing in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *J. Perinatol.*, 33, 778-782.

23. Gonzales-Portillo GS, Reyes S, Aguirre D. (2014). Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front. Neurol.*, 5, 147.

24. Hellstrom-Westas L, Rosén I, de Vries LS, Greisen G. (2006). Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *NeoReviews*, 7 (2), 76-87.

25. Hill A, Volpe JJ. (1994). Neurologic disorders. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds.). *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn*. Philadelphia NY, 1117-1138.

26. Holmes GL. (2005). Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. *Pediatr. Neurol.*, 33 (1), 1-11.

27. Huang BY, Castillo M. (2008). Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood. *Radiographics*, 28 (2), 417-439.

28. Jacobs SE, Berg M, Hunt R. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1, CD003311.

29. Jeanie LY, Cheong JL, Coleman L, Hunt RW, Lee KJ, Doyle LW, Inder TE, Jacobs SE. (2012). Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 166, 634-640.

30. Jing L, Yue S. (2010). Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates. *Chin. Med. J.*, 123 (19), 2640-2644.

31. Kecskes Z, Healy G, Jensen A. (2005). Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD004337.

32. Liu J, Li J, Gu M. (2007). The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Trop. Pediatr.*, 53 (1), 44-48.

33. Massaro AN, Chang T, Kadom N, Tsuchida T, Scafidi J, Glass P, McCarter R, Baumgart S, Vezina G, Nelson KB. (2012). Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *J. Pediatr.*, 161 (3), 434-440.

34. Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, Connolly S. (2009). Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics*, 124, 459-467.

35. Natarajan G, Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, Bann CM, McDonald SA, Das R, Higgins D, Hintz SR, Vohr BR. (2013). Apgar scores at 10 min and outcomes at 6-7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 98, 473-479.

36. Perlman JM. (2006). Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin. Ther.*, 28 (9), 1353-1365.

37. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. (2009). A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 13 (3), 224-234.

38. Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binniea CD, Rennie JM. (2001). Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin. Neurophys.*, 112, 31-37.

39. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw AD. (2010). Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with

hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.*, 9, 39-45.

40. Sabir H, Jary S, Tooley J, Liu X, Thoresen M. (2012). Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J. Pediatr.*, 161 (3), 409-416.

41. Sarnat HB, Sarnat MS. (1976). Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch. Neur.*, 33, 696-705.

42. Shah P. (2010). Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 15 (5), 238-246.

43. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR. (2012). Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 97, 398-404.

44. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA. (2011). Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination. *Pediatrics*, 128, 112-120.

45. Shankaran S, Pappas A, Scott A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Epi MS, Yolton K, Gustafson KE, Theresa M. (2012). Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N. Engl. J. Med.*, 36, 2085-2092.

46. Shellhaas RA, Ng CM, Dillon CH, Barks JD, Bhatt-Mehta V. (2013). Population pharmacokinetics of phenobarbital in infants with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 14, 194-202.

47. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. (2010). Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*, 126, 131-139.

48. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, Jain A, Cairns P, Harding D, Sabir H. (2013). Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*, 104, 228-233.

49. Traudt CM, McPherson RJ, Bauer LA. (2013). Concurrent erythropoietin and hypothermia treatment improve outcomes in a term nonhuman primate model of perinatal asphyxia. *Dev. Neurosci.*, 35, 491-503.

50. Vohr BR, Stephens BE, McDonald SA. (2013). Cerebral palsy and growth failure at 6 to 7 years. *Pediatrics*, 132, 905-914.

51. Zanelli SA, Stanley DP, Kaufman D. (2012). Hypoxic-ischemic encephalopathy [Электронный ресурс]. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/973501> (date of access: 25.09.2012).

#### Информация об авторах Information about the authors

**Зарубин Александр Анатольевич** – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач ОГАУЗ «Иркутский городской перинатальный центр» (664025, г. Иркутск, ул. Сурикова, 16; тел. (3952) 21-88-68; e-mail: alexandr-zarubin@mail.ru)

**Zarubin Aleksandr Anatolyevich** – Postgraduate at the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine of Irkutsk State Medical University, Physician at Irkutsk City Perinatal Center (664025, Irkutsk, ul. Surikova, 16, tel. (3952) 21-88-68; e-mail: alexandr-zarubin@mail.ru)

**Михеева Наталья Иннокентьевна** – врач ОГАУЗ «Иркутский городской перинатальный центр» (e-mail: natalia\_1501@mail.ru)  
**Mikheeva Natalia Innokentyevna** – Physician at Irkutsk City Perinatal Center (e-mail: natalia\_1501@mail.ru)

**Филиппов Евгений Семёнович** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: dr.filippov@mail.ru)

**Filippov Evgeniy Semenovich** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatrics at the Advanced Training and Occupational Retraining Faculty of Irkutsk State Medical University

**Белогорова Татьяна Альбертовна** – кандидат медицинских наук, врач ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел. (3952) 24-20-76; e-mail: belogorov.s@mail.ru)

**Belogorova Tatyana Albertovna** – Candidate of Medical Sciences, Physician at Scientific Center for Human Reproduction and Family Health Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel. (3952) 24-20-76; e-mail: belogorov.s@mail.ru)

**Ваняркина Анастасия Сергеевна** – кандидат медицинских наук, врач ОГАУЗ «Иркутский городской перинатальный центр» (e-mail: nasty-191@yandex.ru)

**Vanyarkina Anastasia Sergeevna** – Candidate of Medical Sciences, Physician at Irkutsk City Perinatal Center (e-mail: nasty-191@yandex.ru)

**Шишкина Анна Александровна** врач – врач ОГАУЗ «Иркутский городской перинатальный центр»

**Shishkina Anna Aleksandrovna** – Physician at Irkutsk City Perinatal Center