

Краниocereбральная гипотермия в неонатологии

(проект методических рекомендаций)

Российская Ассоциация Специалистов Перинатальной Медицины

Центр планирования семьи и репродукции Департамента Здравоохранения города Москвы

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Евстратова О.П., Кунях Ж.Ю., Панкратьева Л.Л., Володин Н.Н.

Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у новорожденных относятся к одной из актуальных проблем перинатальной неврологии и неонатологии. Это связано с высокой частотой внутриутробного воздействия гипоксии на плод, интранатальной и постнатальной асфиксией и, прежде всего, с отсутствием в мировой медицинской практике эффективных лекарственных методов терапии тяжелых структурных форм этого заболевания [1, 2, 3]. Несмотря на успехи в изучении патофизиологических особенностей плода и новорожденного, асфиксия остается ведущей причиной летальности и инвалидизации у доношенных детей по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) [4]. Большинство летальных исходов происходят в первую неделю жизни в связи с развитием тяжелой полиорганной недостаточности. У выживших детей многократно повышается риск развития детского церебрального паралича, задержки психомоторного, речевого и интеллектуального развития [5].

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденного – это динамично развивающийся процесс, инициированный эпизодом гипоксии, приводящим к нарушению мозгового кровотока (первичное повреждение) с последующим его восстановлением и запуском патофизиологического каскада (реперфузионное повреждение). Данный каскад включает в себя избыточное выделение и накопление глутамата во внеклеточном пространстве, гиперстимуляцию глутаматных рецепторов, открывание N-метил-D-аспартат-управляемых каналов и мощный поток ионов Ca^{2+} внутрь клетки, приводящий к отсроченной кальциевой дисрегуляции, лежащей в основе нейротоксичности [6] (рис. 1).

| Эпизод гипоксии | Латентная стадия (6-15 ч) | Вторичная стадия (3-10 сут) |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Деполяризация • Лизис клетки • Эксайтотоксичность глутамата • Поток ионов Ca²⁺ | <ul style="list-style-type: none"> • Оксидативный стресс • Апоптотический каскад • Воспаление | <ul style="list-style-type: none"> • Судороги • Цитотоксический отек • Гибель клетки |

Рисунок 1. Стадии гипоксически-ишемического поражения головного мозга у новорожденных детей

Представленный каскад и является основной целью разрабатываемых способов нейропротективной терапии, однако, на сегодняшний день их применение крайне ограничено ввиду недостаточности накопленных знаний относительно длительности так называемого «терапевтического окна» у новорожденных детей [7].

Единственным методом, относительно широко используемым у детей, перенесших тяжелую асфиксию в родах, является контролируемая гипотермия. Суть методики заключается в создании гипотермического воздействия, позволяющего прервать вторую фазу гипоксически-ишемического повреждения и снизить количество погибших клеток в результате вторичного энергетического дефицита/апоптоза. Принципиальным моментом является время начала гипотермии в первые 6 часов после рождения, соответствующие «терапевтическому окну». Изучение экспериментальной модели асфиксии на животных показало, что начало охлаждения до 1,5 часов от момента воздействия гипоксии снижает количество погибших нервных клеток на 70%, при старте гипотермии до 5,5 часов количество погибших нервных клеток снижается на 50%, а при начале после 6 часов оно не является статистически значимым [8].

Опубликованные на сегодняшний день результаты клинических исследований у новорожденных детей с умеренной/тяжелой энцефалопатией и историей асфиксии в родах свидетельствуют о статистически значимом и клинически важном снижении летальности и тяжелой психоневрологической инвалидизации в возрасте 18 месяцев жизни у детей, пролеченных гипотермией. Сообщается об отсутствии летальности или тяжелой психоневрологической инвалидизации у одного пациента из девяти пролеченных [9, 10, 11]. Статистически значимых различий при сравнении клинических исходов в случае применения краниоцеребральной и общей гипотермии выявлено не было [9, 10, 11]. По результатам многоцентровых рандомизированных исследований метод доказал свою безопасность. Однако наблюдаемые побочные эффекты нельзя назвать незначимыми. За

время лечения клиницистами отмечено удлинение периода полувыведения препаратов, увеличение протромбинового времени, тромбоцитопения, синусовая брадикардия, пролонгированная зависимость от вазопрессоров, удлинение интервала QT, увеличение потребности в кислороде. В связи с этим, было рекомендовано применять метод контролируемой гипотермии лишь в учреждениях III уровня, имеющих условия для всестороннего клинико-лабораторного контроля, исчерпывающего мониторинга жизненно важных функций, в том числе мониторинга функционального состояния ЦНС [9, 10, 11].

Механизмы и свойства гипотермии:

- Снижение церебрального метаболизма (~ 6-8% на 1°C)
- Снижение гиперпродукции возбуждающих нейротрансмиттеров
- Уменьшение отека мозга и снижение внутричерепного давления
- Восстановление синтеза белка и экспрессирования генов
- Ингибирование продукции провоспалительных молекул (цитокинов, конечных продуктов каскада арахидоновой кислоты)
- Ослабление и/или устранение ишемической деполяризации в ЦНС, что приводит к стабилизации гематоэнцефалического барьера
- Снижение продукции свободных кислородных радикалов и перекисидации липидов
- Восстановление нормальных межклеточных сигнальных механизмов, включая модуляцию кальциевого насоса и процессов, инициирующих апоптоз
- Ингибирование разрушения цитоскелета
- Антиконвульсантные свойства

Показания к проведению гипотермии -- клинико- лабораторно-инструментальные показатели тяжелой интранатальной асфиксии:

1. Любой из трех признаков:

- оценка по шкале Апгар не более 4 баллов через 5 минут и не более 5 баллов через 10 минут

- необходимость в продолжении реанимационных мероприятиях в возрасте 10 минут жизни

- тяжелый лактацидоз: $pH \leq 7,0$, дефицит оснований, BE ниже – 16 ммоль/л, лактат ≥ 10 ммоль/л

2. Патологическая неврологическая симптоматика, указывающая на умеренную или тяжелую энцефалопатию (по шкале Sarnat) - глубокое угнетение безусловно-рефлекторной деятельности, гипотония, супор, кома или судороги.

3. Данные амплитуд-интегрированной энцефалографии (аЭЭГ) в течение 20 минут, указывающий либо на умеренную/резко выраженную патологию биотоков мозга, либо на приступы.

Противопоказания к проведению кранио-церебральной гипотермии:

- гестационный возраст менее 36 недель
- Вес ≤ 1800 г
- внутричерепные геморрагии
- повреждение мягких тканей головы или переломы костей свода черепа
- атрезия ануса или множественные пороки развития
- возраст старше 6 часов

Процедура краниоцеребральной гипотермии проводится новорожденным детям с гестационным возрастом более 36 нед в течение 72 часов. Исходя из того, что после первичного гипоксически-ишемического эпизода при рождении идет «светлый» промежуток 6- 15 часов, после которого прогрессирует вторичное повреждение головного мозга, выделяют так называемое «терапевтическое окно», в течение которого должна быть начата гипотермия, чем раньше, тем лучше.

Клинические аспекты краниоцеребральной гипотермии

Наряду с краниоцеребральной гипотермией проводится комплексная интенсивная терапия асфиксии, как состояния, сопровождающегося полиорганной недостаточностью:

- Поддержание эффективной вентиляции и оксигенации путем налаживания адекватной респираторной поддержки – ИВЛ;
- Обеспечение адекватной системной перфузии – коррекция гемодинамических нарушений, транзиторной дисфункции миокарда, проведение плазмо- и гемотрансфузий. Обеспечение адекватного сосудистого доступа – катетеризация центральных вен;
- Коррекция метаболических нарушений – гипогликемии, электролитных нарушений;
- Седация и адекватная аналгезия с использованием наркотических анальгетиков – морфин, промедол;
- Купирование судорог с использованием мидазолама и его производных;
- Антибактериальная терапия обязательна даже детям с очевидным диагнозом церебральной ишемии, поскольку симптомы гипоксически-ишемической энцефалопатии часто бывают замаскированы симптомами неонатального сепсиса, а также по причине большого количества инвазивных манипуляций, таких как продленная интубация, катетеризации центральных и периферических вен и др;

- Во время гипотермии ребенок энтерально не кормится. Соответственно, ему должно быть обеспечено адекватное парентеральное питание, покрывающее основной обмен.

Обязательный инструментально-лабораторный мониторинг:

- Рентгенография
- Определение КЩС, гликемии, время свертывания крови, ежедневный общий анализ крови, в первые три дня ежедневный биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи
- До начала проведения краниocereбральной гипотермии целесообразно выполнить нейросонографию с целью исключения внутричерепных геморрагий, а также, чтобы иметь «отправную точку».

Этапы краниocereбральной гипотермии

Процедура краниocereбральной гипотермии состоит из двух этапов: собственно охлаждения и согревания – через 72 часа после начала краниocereбральной гипотермии. Метод краниocereбральной гипотермии относится к умеренной гипотермии, целью которого является поддержание ректальной температуры в диапазоне $34,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в течение 72 часов путем искусственного охлаждения головного мозга через наружные покровы головы при помощи специального аппарата. Через 72 часа от начала гипотермии начинается согревание. Цель этого этапа – повышение ректальной температуры со скоростью $0,4- 0,5^\circ\text{C}$ в час таким образом, чтобы оно заняло 4-6 часов. Согревание не должно быть быстрым, в противном случае это может привести к дистрибутивным гемодинамическим нарушениям и/или провоцированию судорог.

Показания к преждевременному прекращению процедуры:

- Невозможность достичь целевой ректальной температуры при снижении температуры охлаждающего колпака до предельно минимальной
- Стойкое снижение ректальной температуры ниже 34°C при повышении температуры охлаждающего колпака до 12°C
- Стойкая брадикардия <80 уд/мин
- Отказ родителей от процедуры

К потенциальным системным неблагоприятным эффектам гипотермии у новорожденных детей относятся по частоте встречаемости:

- увеличение интервала Q-T, синусная брадикардия;
- дисфункция миокарда - снижение контрактильности и сердечного выброса;
- гипотензия;

- тромбоцитопения;
- коагулопатия, гипокоагуляция;
- повышение вязкости крови;
- легочная гипертензия;
- гипогликемия;
- повышенный риск инфекций

Другие патологические состояния, сопровождающие гипотермию, как проявление основного заболевания по частоте встречаемости:

- судороги
- нарушение функции почек
- сепсис
- нарушение функции печени
- коагулопатии
- нарушение сердечной функции, требующей терапевтического воздействия
- гипотензия
- тромбоцитопения
- гипогликемия, гипокалиемия

Место амплитуд-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) в мониторинге гипоксически-ишемической энцефалопатии

Особо важное место при определении показаний к краниоцеребральной гипотермии и в ходе ее проведения является оценка электрофизиологического статуса головного мозга при помощи аЭЭГ.

Амплитуд-интегрированная ЭЭГ подразумевает регистрацию биоэлектрической активности головного мозга новорожденного с использованием малого количества электродов. При определении показаний к началу гипотермии необходимо проводить запись аЭЭГ в течение не менее 20 минут и диагностировать следующие варианты:

А. Норма: Нижняя граница полосы сигналов амплитудно-интегрированной ЭЭГ превышает 7,5 микровольт (мВ); верхняя выше 10 мкВ. Слабо выраженная патология: Нижняя граница полосы сигналов амплитудно-интегрированной ЭЭГ превышает 5 мВ;

отсутствует циклическая смена фаз сна и бодрствования. При таких вариантах аЭЭГ охлаждение проводить только в случае приступов

Б. Умеренно выраженная патология: Верхняя граница полосы сигналов амплитудно-интегрированной ЭЭГ превышает 10 мВ, а нижняя граница проходит на уровне менее 5 мВ.

Г. Резко выраженная патология: Верхняя граница полосы сигналов амплитудно-интегрированной ЭЭГ проходит на уровне 10 мВ, а нижняя граница проходит на уровне менее 5 мВ.

Д. Приступы: приступы характеризуются резким увеличением вольтажа, сопровождаемым сужением полосы сигнала амплитудно-интегрированной ЭЭГ, после чего следует краткий период подавления сигнала.

Применение современных нейропротективных стратегий, используемых в интенсивной терапии новорожденных, предполагает постоянный мониторинг функционального состояния ЦНС. Метод аЭЭГ дает возможность оценить адекватность проводимой интенсивной терапии пациенту в ОРИТ. Основным критерием эффективности является нормализация фоновых характеристик БЭА. При отсутствии клинических эквивалентов приступа, в том числе на фоне проведения противосудорожной терапии, мониторинг церебральных функций позволяет убедиться в отсутствии ЭЭГ-позитивных судорог [12].

Исходя из диагностических возможностей, основными направлениями клинического применения метода мониторинга аЭЭГ являются:

- оценка функционального состояния у новорожденных и детей в критическом состоянии и определение степени тяжести перинатального поражения ЦНС;
- диагностика неонатальных судорог;
- прогнозирование исходов у новорожденных с перинатальными церебральными поражениями;
- определение показаний к краниocereбральной/общей гипотермии у детей, перенесших асфиксию среднетяжелой или тяжелой степени.

Несмотря на то, что контролируемая гипотермия негласно вошла в стандарт оказания помощи детям с умеренной/тяжелой энцефалопатией и гестационным возрастом 36 недель и старше в развитых странах, остается неясным, почему индуцированная гипотермия эффективна, т. е. предотвращает поражение головного мозга и улучшает неврологические исходы у одних детей (преимущественно с гипоксически-ишемическим

поражением средней степени тяжести – Sarnat II) и неэффективна у других (преимущественно с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС – Sarnat III) [13].

Отчетливым признаком неудовлетворенности медицинского сообщества имеющимися данными относительно эффективности контролируемой гипотермии у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией является повсеместное возобновление клинических исследований, целью которых является выявление причин формирования тяжелых поражений головного мозга у определенной группы новорожденных, несмотря на проводимую гипотермию согласно существующим протоколам. И это оправдано, так как анализ существующих на сегодняшний день клинических исследований выявляет целый ряд методологических неточностей, а повсеместное внедрение гипотермии приводит к возникновению большого числа организационных проблем, связанных с определением показаний для проведения гипотермии и своевременной транспортировкой пациента в специализированное учреждение.

Одним из ключевых является вопрос объема наблюдений, необходимого для высокого уровня доказательности утверждения об эффективности контролируемой гипотермии у новорожденных. Действительно, в сравнении с объемом наблюдений, рассчитанным для достижения истинно значимого эффекта от гипотермии у взрослых пациентов (в среднем 1500 человек при условии проведения рандомизированного контролируемого исследования), количество пациентов, вошедших в клинические исследования у новорожденных, сравнительно мало. Включение в мета-анализ относительно небольших рандомизированных контролируемых исследований может привести к преждевременному прекращению набора пациентов и увеличению вероятности возникновения статистических ошибок I типа, связанных с так называемым «ложным срабатыванием».

Несмотря на общность целей проводимых клинических исследований, критерии включения пациентов в исследование сильно отличаются. Так, диагностическая информативность амплитуд-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) при асфиксии у доношенных новорожденных стала основанием для включения метода в обязательный протокол отбора пациентов для краниocereбральной гипотермии в исследовании Cool Cap, в то время как в целом ряде других исследований для формирования групп пациентов использовались лишь клинические критерии (ступор, кома, гипотония, гипорефлексия, отсутствие сосательного рефлекса, клинически выраженные судороги) [13, 14].

Учитывая отсутствие на сегодняшний день договоренности относительно констатации смерти мозга у новорожденного, летальные исходы как в основной группе, так и в группе контроля могли наступить не только вследствие развития тяжелой полиорганной недостаточности, но и в результате принятия решения об отключении систем жизнеобеспечения пациента ввиду заведомо неблагоприятного прогноза. Введение соответствующих критериев исключения из исследования вероятнее всего привело бы к увеличению частоты развития тяжелой неврологической инвалидизации у выживших детей. Таким образом, отсутствие дифференцированного подхода к учету летальных исходов также может являться причиной методологической ошибки.

Еще один немаловажный вопрос, насколько адекватно проводилась терапия у новорожденных в группе контроля. Известно, что гипертермия после эпизода церебральной ишемии у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС ассоциирована с высокой частотой развития неблагоприятных исходов [15]. Несмотря на то, что все внимание исследователей сосредоточено на эффективности гипотермической стратегии, предотвращение гипертермии и лихорадочных состояний у новорожденных может играть немаловажную роль в контексте ближайших и отдаленных исходов. Так, в одном из исследований, посвященном изучению эффективности гипотермии, у 41 из 106 пациентов контрольной группы как минимум в одном из измерений регистрировалась эзофагеальная температура свыше 38°C [16]. Разброс средних (медианных) значений центральной температуры тела в группе контроля составил от 36,3°C до 38,9°C. Было показано, что повышение центральной температуры тела выше нормативных значений как минимум на 1°C ассоциировано с четырехкратным увеличением уровня летальности и инвалидизации у выживших. К сожалению, нам не известна истинная частота указанных событий в группах контроля в опубликованных исследованиях, однако по некоторым экспертным данным в исследовании Cool Cap частота гипертермических состояний у детей в группе сравнения может достигать 23% [13]. Кроме того, предотвращение гипертермии у новорожденных, перенесших асфиксию, является стандартом терапии, рекомендованным Американской Ассоциацией Педиатрии и опубликованным в последнем издании клинических рекомендаций по оказанию реанимационной помощи новорожденным.

Наряду с несовершенством методологических подходов, существует целый ряд организационных проблем относительно применения контролируемой гипотермии.

Географический барьер является наиболее актуальным ввиду того, что указанный метод должен быть применен не позднее 6 часов от момента рождения. Данный 6-часовой интервал был определен в серии экспериментальных исследований на животных.

В случае расположения регионального специализированного центра III уровня на значительном расстоянии от конкретного родовспомогательного учреждения, транспортная бригада, действия которой четко должны быть регламентированы, может оказаться не в состоянии вовремя доставить ребенка к месту оказания специализированной помощи.

Еще одна проблема состоит в недостаточной всеобщей компетенции, а, возможно, и нежелании медицинского персонала родовспомогательного учреждения диагностировать гипоксически-ишемическую энцефалопатию у новорожденного. К сожалению, отсутствие возможности, а зачастую, намеренное игнорирование исследования газового состава пуповинной (артериальной) крови приводит к потере необходимой информации, которая бы позволила осуществить первичный отбор кандидатов на проведение гипотермии.

И, наконец, проблема определения показаний для проведения гипотермии. Результаты исследования Cool Cap продемонстрировали, что краниocereбральная гипотермия у детей с тяжелым поражением ЦНС по данным аЭЭГ (выраженная депрессия паттернов и судороги) не имела значимого положительного эффекта, в то время как у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией средней степени тяжести в большом проценте случаев отмечались благоприятные исходы. В то же время, при проведении апостериорных сравнений тяжесть гипоксически-ишемической энцефалопатии не влияла на качество исходов. Таким образом, имеющаяся на сегодняшний день система определения показаний для проведения контролируемой гипотермии не позволяет выделить группу детей, у которых указанный метод не даст значимого положительного результата.

В настоящее время очевидно, что гипотермия не позволяет полностью предотвратить поражение головного мозга у новорожденных, перенесших асфиксию. Об этом свидетельствует выявление судорожной активности по данным электрофизиологических исследований у целого ряда детей, которые были пролечены гипотермией [17]. Поэтому раннее выявление группы пациентов, у которых сформируется тяжелое поражение головного мозга, несмотря на проводимую гипотермию, приобретает особое значение в связи с разработкой новых терапевтических стратегий, призванных улучшить эффект от проводимой терапии (табл. 1).

Таблица 1. Потенциально возможные методы лечения асфиксии у новорожденных

| |
|---|
| Нейропротективные методы: |
| Гипотермия |
| Препараты-синергисты гипотермии: |
| Антиконвульсанты |
| Антиапоптотические средства (эритропоэтин) |
| Противовоспалительные средства и антиоксиданты (мелатонин, N- ацетилцистеин) |
| Нейрорегенеративные методы: |
| Эритропоэтин |
| Пуповинная кровь и мезенхимальные стволовые клетки |

Потенциально возможные методы лечения асфиксии новорожденных, представленные в таблице 1, на сегодняшний день неплохо зарекомендовали себя в экспериментальных исследованиях на животных [18, 19]. Однако им еще предстоит доказать свою безопасность и эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях у новорожденных детей. Изучение подходящего временного промежутка для введения препаратов, а также их оптимальной дозы является определяющим для достижения максимальной эффективности терапии. Есть данные, что гипотермия способна увеличить «терапевтическое окно» для применения нейропротективных препаратов [20]. Например, в первом рандомизированном исследовании, посвященном применению препарата эритропоэтина у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией, было показано, что препарат может оказывать терапевтическое воздействие в течение значительного большего периода времени, чем первые 6 часов жизни. При планировании подобного рода исследований необходимо раннее выявление новорожденных из группы риска по развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии. Для этого крайне важно регулярно проводить переоценку диагностической значимости известных на сегодняшний день биомаркеров.

Таким образом, для включения контролируемой гипотермии в стандарт оказания помощи новорожденному ребенку со средне-тяжелой и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией в настоящее время необходимо решить целый ряд вопросов:

- Каковы показания для проведения управляемой гипотермии у новорожденных детей?
- Действительно ли применение гипотермии снижает частоту неврологической инвалидизации у выживших детей?
- Влияет ли максимально раннее начало гипотермии на качество исходов?

- Способны ли препараты, обладающие синергическим действием, безопасно улучшить неврологические исходы у новорожденных?
- Какими должны быть оптимальная длительность и минимальный температурный предел проводимой гипотермии?

Список литературы:

1. American Academy of Pediatrics, "Relation between perinatal factors and neurological outcome," in Guidelines for Perinatal Care, pp. 221–234, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, Ill, USA, 3rd edition, 1992.
2. W. Oh, L. R. Blackmon, M. Escobedo et al., "Use and abuse of the APGAR score," Pediatrics, vol. 98, no. 1, pp. 141–142, 1996.
3. D. M. Ferriero, "Medical progress: neonatal brain injury," The New England Journal of Medicine, vol. 351, no. 19, pp. 1985–1995, 2004.
4. J. Lawn, K. Shibuya, and C. Stein, "No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths," Bulletin of the World Health Organization, vol. 83, no. 6, pp. 409–417, 2005.
5. N. Al-Macki, S. P. Miller, N. Hall, and M. Shevell, "The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia," Pediatric Neurology, vol. 41, no. 6, pp. 399–405, 2009.
6. J. M. Perlman, "Brain injury in the term infant," Seminars in Perinatology, vol. 28, no. 6, pp. 415–424, 2004.
7. J. D. E. Barks, "Current controversies in hypothermic neuroprotection," Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, vol. 13, no. 1, pp. 30–34, 2008.
8. K. H. Polderman, "Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries," The Lancet, vol. 371, no. 9628, pp. 1955–1969, 2008.
9. A. D. Edwards, P. Brocklehurst, A. J. Gunn et al., "Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data," British Medical Journal, vol. 340, p. c363, 2010.
10. S. Jacobs, R. Hunt, W. Tarnow-Mordi, T. Inder, and P. Davis, "Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy," Cochrane Database of Systematic Reviews, vol. 4, Article ID CD003311, 2007.
11. P. S. Shah, "Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials," Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, vol. 15, no. 5, pp. 238–246, 2010.
12. В.В. Абалова, А.Н. Заваденко, О.В. Гребенникова, С.О. Рогаткин, М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева, Н.Н. Володин. Методические рекомендации РАСПМ «Амплитуд-

интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста», Москва, 2013.

13. P. D. Gluckman, J. S. Wyatt, D. V. Azzopardi et al., “Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial,” *The Lancet*, vol. 365, no. 9460, pp. 663–670, 2005.
14. A. D. Edwards, D. V. Azzopardi, “Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia”, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, vol. 91, pp. 127–246, 2006.
15. A. R. Laptook, “Adverse outcome increases with elevated temperature for infants provided usual care following hypoxicischemic encephalopathy (HIE)”, *Pediatr Res.*, vol.59, pp. 5755–5762, 2006.
16. S. Shankaran, A. R. Laptook, R. A. Ehrenkranz, et al., “National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy”, *N Engl J Med.*, vol. 353, pp. 1574–1584, 2005.
17. D. V. Azzopardi, B. Strohm, A. D. Edwards et al., “Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 14, pp. 1349–1358, 2009.
18. T. Xiong, Y. Qu, D. Mu, and D. Ferriero, “Erythropoietin for neonatal brain injury: opportunity and challenge,” *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 29, no. 6, pp. 583–591, 2011.
19. P. M. Pimentel-Coelho and R. Mendez-Otero, “Cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy,” *Stem Cells and Development*, vol. 19, no. 3, pp. 299–310, 2010.
20. K. H. Polderman, “Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries,” *The Lancet*, vol. 371, no. 9628, pp. 1955–1969, 2008.