

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ЦНС

Н.А. Бенис, Т.В. Самсонова

Федеральное государственное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Обзор литературы посвящен методу диагностики функционального состояния головного мозга – электроэнцефалографии, возможности применения данного метода для прогнозирования и диагностики перинатальных поражений ЦНС у новорожденных.

Ключевые слова: электроэнцефалография (ЭЭГ), амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ), перинатальные поражения ЦНС, доношенные и недоношенные новорожденные.

Diagnostic and prognostic significance of electroencephalography at hypoxic-ischaemic encephalopathy

N.A. Benis, T.V. Samsonova

Literature review is devoted to the diagnostic method of functional condition of brain – electroencephalography. Its possibility of application for diagnostic and prediction hypoxic-ischaemic encephalopathy in infants.

Keywords: electroencephalography (EEG), amplitude-integrated electroencephalography (aEEG), hypoxic-ischaemic encephalopathy, term and preterm infants.

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о ведущей роли поражений мозга, возникших в перинатальном периоде, в дальнейшей дезадаптации, а в ряде случаев и инвалидизации детей [1,2]. Внедрение новых методов выхаживания и комплексной патогенетической терапии новорожденных с перинатальной патологией позволило существенно улучшить выживаемость детей с этой патологией. Однако последствия перенесенной гипоксии-ишемии продолжают оставаться одной из ведущих причин неонатальной смертности и опреде-

ляют неблагоприятный отдаленный прогноз.

Применение современных методов нейровизуализации, таких как нейросонография, компьютерная и магнитно-резонансная томография, позволяют диагностировать структурные повреждения головного мозга с первых дней жизни. Мозг новорожденного чрезвычайно нейропластичен и обладает огромными компенсаторными возможностями, поэтому степень тяжести последующих неврологических отклонений не всегда коррелирует с глубиной структурного дефекта. Обра-

тимые нарушения церебральной гемодинамики на фоне гипоксии-ишемии могут не сопровождаться повреждением структур головного мозга. Клинически при этом отмечаются симптомы поражения ЦНС различной степени тяжести, свидетельствующие о глубине функциональных нарушений, запущенных под влиянием повреждающего агента. Это послужило основанием для расширения поиска более чувствительных методов диагностики и контроля за состоянием различных структурных элементов нервной ткани и подразумевает включение в комплексное клинико-инструментальное обследование пациентов нейрофизиологических методов обследования, таких как, электроэнцефалография [3].

Электроэнцефалография (ЭЭГ) – широко распространенный метод параклинической диагностики функционального состояния ЦНС, основанный на регистрации электрических потенциалов. Первая запись электрических потенциалов мозга человека была осуществлена в 1929 году Н. Berger, который с помощью игольчатых электродов, подведенных под кожу черепа, зарегистрировал суммарную электрическую активность мозга и обнаружил наличие в ней регулярных, непрерывных ритмических колебаний. ЭЭГ является графическим отражением сложного колебательного электрического процесса, который может быть зарегистрирован при

расположении электродов на мозге или на поверхности скальпа, и является результатом электрической суммации и фильтрации элементарных процессов, протекающих в нейронах головного мозга [4].

Основы метода и принципы клинической интерпретации данных ЭЭГ у детей и взрослых изложены во многих отечественных фундаментальных руководствах [3,4,5]. За рубежом ЭЭГ широко применяется в неонатологической практике.

ЭЭГ в раннем периоде развития ребенка при пре- и перинатальных поражениях ЦНС различной этиологии позволяет получить диагностическую информацию в 6 основных направлениях:

- оценка соответствия уровня зрелости ЦНС возрасту ребенка и обнаружение задержки развития,
- констатация повреждения ЦНС,
- диагностика типа нарушения,
- дифференциальная диагностика судорожных и несудорожных феноменов у новорожденных и детей раннего возраста,
- оценка терапевтической эффективности медикаментозного лечения,
- прогноз течения заболевания и его исхода.

С момента зачатия имеется жестко детерминированная программа последовательного формирования нейросистем, являющихся генераторами биоэлектрической активности головного мозга. Имеет

место последовательный онтогенетический переход от спорадической пароксизмально ЭЭГ-активности глубоконедоношенных к непрерывной ЭЭГ, характеризующейся закономерной связью с фазами цикла сон-бодрствование. Эти данные подтверждает исследование Науакэва М., Окумура А. в 2001г [6].

Развитие нейронных ансамблей, регулирующих функциональное состояние головного мозга, а значит, и формирование паттерна ЭЭГ, обусловлено тремя основными процессами [3]:

1) Созревание специфических сенсорных проводящих путей и путей, связывающих неокортекс с подкорковыми неспецифическими системами регуляции. Общее правило заключается в том, что нижележащие уровни мозга миелинизируются раньше, чем его высшие отделы, и подкорковые проводящие пути раньше, чем ассоциативные пучки волокон, связывающие между собой области неокортекса, что имеет первостепенное значение для изменений ЭЭГ. Миелинизация проводящих путей ствола мозга начинается с 24-й недели гестации, тогда как появление миелина в нисходящих и восходящих путях лимбической системы не отмечается вплоть до 32-й недели гестации, причем основные лимбико-кортикальные проводящие пути при-

обретают миелин уже в постнатальном периоде [7].

- 2) Созревание синаптического аппарата коры и интракортикальных ассоциативных волокон. По-видимому, установление синаптических связей между корковыми нейронами во II и III триместрах беременности определяет переход от прерывистой суммарной активности коры с длительными периодами электрического молчания у недоношенных, рожденных на 24-й неделе беременности, к непрерывной электрической активности доношенных новорожденных [8]. Андерсон и др. в своих исследованиях показал, что процент дисконтинууса составляет 62% у детей в гестационном возрасте 27-28 недель, 53% - 29-30 недель и 45% - 31-32 недели. Рывок коркового синаптогенеза в этом возрастном периоде определяет целый ряд событий в онтогенезе ЭЭГ: возникновение так называемых корковых ритмов, исчезновение пароксизмальной активности во время сна, становление дефинитивного паттерна сна.
- 3) Развитие нейротрансмиттерных систем. Интенсивные преобразования внутрикорковых нейротрансмиттерных систем происходят в момент рождения и в течение следующего за ним постнатального развития. С формированием ГАМК-системы связаны начальные

этапы созревания тормозных функций коры головного мозга. Этот процесс опосредует многие функциональные изменения в регуляции цикла сон-бодрствование: переход от перинатального к инфантильному периоду развития, отражающиеся в паттерне ЭЭГ.

Перинатальные поражения центральной нервной системы у детей оказывают влияние на электрогенез головного мозга (его функциональное состояние). Наиболее существенным нарушением для нервной ткани при гипоксически-ишемической энцефалопатии является недостаток кислорода. Оба основных механизма патогенеза – гипоксемия и ишемия – приводят к нарушению обмена кислорода и углекислоты, что в свое время вызывает метаболические расстройства (в частности, ацидоз) и физиологические нарушения (например, увеличение церебральной перфузии) [9]. Метаболические сдвиги приводят к повреждению электрической функции нейронов, что выражается в прекращении спонтанной биоэлектрической активности мозга и исчезновении вызванных корковых потенциалов. Нарушение нейрофизиологической активности ведет к ряду важных событий. Прежде всего, это изменение синаптической проводимости из-за снижения синтеза и выделения ряда веществ (адреналин и норадреналин), способствующих передаче возбуждения.

Аноксия способствует уменьшению Na^+/K^+ -АТФазной активности и приводит к неспособности мембраны клеток нейронов поддерживать электрическую активность и препятствовать утечке ионов K^+ в межклеточное пространство головного мозга и ионов Ca^{2+} - в цитоплазму нейронов. Таким образом, наступает кризис клеточной активности [10,11].

Другим важным механизмом, лежащим в основе нарушений электрогенеза нервной ткани, служит расстройство метаболизма нейротрансмиттеров, которое возникает уже при незначительном недостатке кислорода. Показано нарушение синтеза ацетилхолина, дофамина, норадреналина и серотонина при гипоксии [1].

В настоящее время принято считать, что перинатальное постгипоксическое поражение, или гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), вследствие перенесенной тяжелой асфиксии является пролонгированным во времени процессом и обусловлено каскадом биохимических реакций. Процесс церебрального повреждения связан с увеличением нейрональной возбудимости, клинически проявляющимся частыми судорогами и ЭЭГ-аномалиями [12].

Повышение концентрации глутамата и, возможно, других возбуждающих нейротрансмиттеров, а также деполяризация клеточной мембраны могут приводить к активации глутаматных NMDA-рецепторов,

открывающих ионные каналы для кальция и способствующих переполнению клетки этими ионами [13,14,15]. Прямые эффекты проникновения ионов кальция в клетку и опосредованный ионами кальция синтез оксида азота и пероксинитрита приводят к повреждению, тяжесть которого зависит от выраженности первоначального гипоксически-ишемического воздействия и других факторов, таких, как, например, окислительно-восстановительное состояние тканей [16,17,18,19]. Запущенный патологическим воздействием эксайтотоксический каскад повреждения и гибели клеток быстро становится самоподдерживающимся [20,21]. Именно развитие этого механизма лежит в основе отсроченной нейродегенерации, наблюдающейся при гипоксически-ишемических поражениях головного мозга. Каскад разворачивается на протяжении длительного периода – от нескольких дней до нескольких недель, в зависимости от степени тяжести начального поражения, области повреждения и других факторов. А это в свою очередь оказывает влияние на регуляцию цикла «сон-бодрствование», а именно переход от перинатального к инфантильному периоду развития.

Нарушение функций митохондрий, как полагают, также может быть одной из основных причин судорог и ЭЭГ-аномалий, в частности таких, как паттерн вспышка-подавление [22]. Известно, что основное

содержание внутриклеточных ионов кальция приходится на митохондрии и в условиях резкого увеличения их концентрации в цитоплазме клетки, вызванного открытием NMDA- и потенциалзависимых кальциевых каналов при гипоксии-ишемии, возникает переполнение митохондрий ионами кальция [14,23]. Тяжелая асфиксия влечет за собой быстрое поражение митохондрий, прекращение синтеза АТФ, деструкцию клеточных мембран и гибель клеток (что гистологически проявляется некрозом).

Электроэнцефалография используется в неонатологической практике с середины прошлого столетия (1951). Исследование биоэлектрической активности головного мозга проводили как у здоровых новорожденных, так и при перинатальных поражениях ЦНС. Определенный интерес представляет исследование 20 здоровых доношенных новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения в плановом порядке до начала родовой деятельности [24]. Показано, что у этих детей нормализация функционального состояния головного мозга происходит лишь к 9-10 дню жизни при рациональном выхаживании. Электроэнцефалографически у новорожденных отмечают поздняя активация биоэлектрических процессов головного мозга с появлением элементов ритмической деятельности, выраженная незрелость нейрофизиологических механизмов,

ответственных за организацию циркадианных ритмов сна, позднее становление реакции на афферентные раздражители, повышение уровня ирритации коры головного мозга и снижение порога судорожной готовности. После кесарева сечения у детей, как правило, регистрируется уплощенная ЭЭГ. Все перечисленные изменения указывают на функциональную незрелость и неустойчивость структур головного мозга у новорожденных после кесарева сечения в периоде неонатальной адаптации. Для сравнения, в контрольной группе у 20 здоровых доношенных новорожденных, родившихся через естественные родовые пути, результаты электроэнцефалографии указывают на удовлетворительное и относительно стабильное состояние их мозговых структур с первых дней жизни, сопровождающееся морфологическим развитием и повышением функциональной роли коры к 4-5 дню жизни. Авторы пришли к выводу, что данные ЭЭГ у доношенных новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения имеют большое значение для оценки адаптационно-компенсаторных процессов.

Важным аспектом в изучении перинатальных поражений нервной системы является своевременная диагностика степени поражения нервной системы. Pressler R.M. и др., 2001 установили, что нормальные показатели ЭЭГ в первые 8 часов жизни высоко коррелировали с

благоприятными исходами. Наоборот такие показатели, как низкий вольтаж или отсутствие ЭЭГ-активности в течение 12 часов жизни, были в высокой степени связаны с неблагоприятными исходами [25]. Однако, имеются исследования, указывающие на то, что восстановление нормальной ЭЭГ к 48 часам жизни также может быть предиктом благоприятного исхода. Таким образом, в неонатологической практике важное значение имеет многократное исследование биоэлектрической активности головного мозга [26,27].

Т. А. Строганова и М. Г. Дегтярева обследовали 96 детей, родившихся в возрасте от 28 до 41 недель гестации с перинатальными поражениями ЦНС разной степени тяжести. Регистрацию ЭЭГ проводили в режиме мониторинга безмедикаментозного дневного сна в скорректированном возрасте (СВ) 1 мес. Оказалось, что характеристики ЭЭГ уже в возрасте 1 мес позволяют точно прогнозировать два полярных исхода перинатальных поражений ЦНС: нормальное психомоторное развитие при отсутствии отклонений в неврологическом статусе и формирование ДЦП. Эти результаты расширяют имеющиеся представления о диагностической и прогностической значимости данных ЭЭГ у детей раннего возраста [4].

Много исследований посвящено диагностике и прогнозированию перивентрику-

лярной лейкомаляции у детей. Показано, что электроэнцефалографическое исследование является наиболее специфичным методом для прогнозирования развития этой патологии по сравнению с нейросонографией [28,29]. Biagioni E., Bartalena L., 2000 в своих исследованиях показали, что патологические электроэнцефалографические изменения в раннем постнатальном периоде являются неблагоприятным прогностическим признаком для двигательного и умственного развития у недоношенных детей, в то время как у доношенных новорожденных эти изменения имели только диагностическое значение [30].

Для диагностики перинатальных поражений головного мозга разными авторами используются различные электроэнцефалографические методики. Так, А. Б. Пальчик, И.В. Чугреев, 1995 проводили исследование по диагностике перинатальных поражений мозга у новорожденных методом электроэнцефалографического картирования. Авторы обследовали 50 доношенных новорожденных с проведением клинического неврологического исследования и электроэнцефалографического картирования. Исследователи пришли к выводу, что имеющиеся очаговые нарушения (асимметрия краниальной иннервации, изменение мышечного тонуса и периостальных рефлексов) коррелируют с конкретными паттернами на ЭЭГ (сниже-

ние мощности альфа-активности в пораженной теменной области и повышение мощности тета-активности в интактной теменной области, достоверное снижение вероятности переходов из ритма в ритм в пораженной височной области). Эти результаты подтверждают предположение о нарушении пластичности биоэлектрической активности в пораженной зоне [31].

Учитывая высокую степень субъективизма при визуальной экспертной оценке электроэнцефалограммы, большой интерес клиницистов и нейрофизиологов прикован к изучению внутримозговой интеграции с помощью функции когерентности. Иванова Е. Л. с соавторами обследовали 56 доношенных, 95 «условно» здоровых недоношенных детей и 51 недоношенного ребенка, перенесшего перивентрикулярную лейкомаляцию. Установлено, что у «условно» здоровых недоношенных детей исследование внутримозговой интеграции для оценки функциональной зрелости мозга целесообразно проводить после 5-7 месяцев скорректированного возраста. Показано, что в возрасте 7-12 месяцев высокие значения межполушарной когерентности в лобных областях соответствуют благоприятному прогнозу. Отсутствие роста уровня межполушарной интеграции в сочетании с нарушением внутрислошарной интеграции на 1-2 году жизни позволяет прогнозировать наиболее неблагоприятный исход с низкой эф-

фективностью реабилитационных мероприятий и невозможностью социальной адаптации [32].

В последнее время зарубежными исследователями отдается предпочтение амплитудно-интегрированной ЭЭГ (аЭЭГ). Амплитудно-интегрированная ЭЭГ является методом длительного наблюдения функции головного мозга, который уже сравнительно давно используется в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Метод основан на фильтрации и компрессии традиционной электроэнцефалограммы, позволяет легко выявить изменения и отклонения фоновой активности за длительный промежуток времени.

Впервые метод был применен у новорожденных в начале 1980-х годов [33,34]. Амплитудно-интегрированная ЭЭГ может быть использована для раннего прогнозирования исхода после перенесенной перинатальной асфиксии. Мониторинг аЭЭГ позволяет получить информацию о функции мозга уже в течение первых нескольких часов после рождения и определить прогноз с высокой достоверностью. Данный вид ЭЭГ может быть использован для измерения фоновой активности, исследования циклов сна-бодрствования, определения раннего изменения функции мозга, наиболее раннего предсказания неврологического исхода. В оценке фоновой ак-

тивности имеется соответствие между традиционной ЭЭГ и аЭЭГ [35,36].

У детей с ГИЭ количество циклов «сон-бодрствование» может отражать тяжесть поражения головного мозга. Длительность нарушения цикла «сон-бодрствование» может повлиять на неврологический исход. Восстановление патологически измененной аЭЭГ в течении 24 часов указывает на хороший неврологический исход к возрасту 24 месяцев жизни [37]. При записи аЭЭГ у новорожденных с ГИЭ возможно встретить цикличность «сон-бодрствование» лишь у детей с легкими или средне-тяжелыми поражениями ЦНС. У новорожденных, где исходом были тяжелая инвалидность или смерть, на аЭЭГ циклы «сон-бодрствование» не наблюдались [38]. Циклические паттерны и периоды с более постоянной активностью можно увидеть на аЭЭГ стабильных недоношенных новорожденных, начиная с 32 недель гестации. Затем, они становятся четче, что представляется уже в виде циклов «сон-бодрствование» [39]. Постоянная активность соответствует периоду спокойного сна. Пробуждение и активный сон выглядят как периоды постоянной фоновой активности и не могут быть различимы на аЭЭГ без одновременного обследования новорожденного. Развитие циклических паттернов у недоношенных новорожденных связано с увеличением гестационного возраста [40]. У недоно-

шенных новорожденных с массивными кровоизлияниями раннее появление на аЭЭГ циклов «сон-бодрствование» является благоприятным прогностическим признаком.

У здоровых новорожденных чаще всего описываются «волнообразные» кривые при записи аЭЭГ, что соответствует нормальным циклам «сон-бодрствование». Чем меньше гестационный возраст, тем ниже минимальный уровень амплитуд во время глубокой фазы сна [41]. У доношенных новорожденных после тяжелой асфиксии нормальная фоновая активность будет определять благоприятный прогноз. При умеренном повреждении головного мозга фоновая активность напоминает по своим характеристикам аЭЭГ недоношенных детей. Если же у доношенного новорожденного наблюдается на аЭЭГ паттерн «изолиния» или кривая, характерная для крайне незрелых детей, то прогноз в этих случаях, как правило, неблагоприятный и очень часто соответствует летальному исходу [34]. Определенные разногласия с традиционной ЭЭГ возникают при регистрации прерывистой записи аЭЭГ с низкоамплитудной межвспышечной активностью, которая описывается как паттерн «вспышка-подавление». Подобное отличие связано с высокой чувствительностью метода при записи низко-амплитудной электрической активностью мозга, которая может быть незаметна на обычной

ЭЭГ или может быть результатом наложения сигналов электрической активности сердца, мышечных движений или работы электрических приборов, которые устраняются при записи аЭЭГ. В проведенных сравнительных исследованиях описано множество подтверждений в поддержку соответствия между аЭЭГ, основанной на одноканальной ЭЭГ, с многоканальной стандартной ЭЭГ [42,43,44,45,46].

Таким образом, интерес к изучению функционального состояния мозга у новорожденных за последние десятилетия значительно возрос. В связи с этим улучшились диагностические методы выявления церебральных расстройств. ЭЭГ широко применяется в качестве основного метода параклинической диагностики судорожных состояний у детей раннего возраста. Современные экспериментальные и клинические исследования показывают, что применение метода может быть расширено. Электроэнцефалографические параметры отражают степень нарушения общего функционального состояния ЦНС. При гипоксически-ишемических церебральных поражениях у новорожденных определение тяжести функциональных нарушений с помощью нейрофизиологических методов исследования существенно повышает надежность прогноза в отношении течения и исхода заболевания. В неонатологической практике используются различные методики электроэнцефало-

графического исследования. Однако, диагностическое и прогностическое значение отдельных элементов электроэнцефалограммы остается недостаточно изученным. Прогресс в понимании механизмов, формирующих паттерн ЭЭГ, совершенствование методов математической обработки данных могут способствовать получению новой диагностической информации и продвинуть применение электрофизиологических методов исследования в клиническую практику.

Однако, диагностическое и прогностическое значение отдельных элементов электроэнцефалограммы остается недостаточно изученным. Прогресс в понимании механизмов, формирующих паттерн ЭЭГ, совершенствование методов математической обработки данных могут способствовать получению новой диагностической информации и продвинуть применение электрофизиологических методов исследования в клиническую практику.

Список литературы

4. Барашнев Ю.И. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных и детей первого года жизни// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1999. Вып.1. С.7-13
5. Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х., и др. Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1998. Вып.4. С. 6-12
6. Электроэнцефалография в неонатологии/ под ред академика РАМН Н.Н. Володина. Москва: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2005. С. 280.
7. Благодосклонова Н.К., Новикова Л.А. Детская клиническая электроэнцефалография. Москва: Медицина, 1994. С. 203.
8. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Таганрог: Издательство ТРТУ, 1996. С. 358.
9. Hayakawa M., Okumura A., Hayakawa F. et al. Background electroencephalographic (EEG) activities of very preterm infants born at less than 27 weeks gestation: a study on the degree of continuity// Arch dis child Fetal neonatal. 2001. Vol.84. p.163-167.
10. Скворцов И.А. Развитие нервной системы у детей (нейроонтогенез и его нарушения). Москва: Трикола, 2000. с. 280.
11. Nunes M.L., Da Costa J.C., Moura-Ribeiro M.V. Polysomnographic quantification of bioelectrical maturation in preterm and fullterm newborns at matched conceptional ages// Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1997. Vol.3. P.186-191.
12. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Санкт-Петербург: Питер, 2001. С. 244.
13. Richardson B.S. Fetal adaptive responses to hypoxemia// Pediatrics and perinatology. London. 1996. P. 228-233.
14. Rurak D.W., Richardson B.S., et al. Oxygen consumption in the fetal lamb during sustained hypoxemia with progressive acidemia// Am. J Physiol. 1990. P. 258 – 1108.
15. Towfighi J., Zec N., Yager J. et. Al. Temporal evolution of neuropathologic changes in an immature animal model of cerebral hypoxia. A light microscopic study// Acta neuropathology (Berl.). 1995. vol.90. P.375-386
16. Silverstein F.S. Naik B. Simpson J. Hypoxia-ischemia stimulates hippocampal glutamate efflux in perinatal rat brain. An in vivo microdialysis study// Pediatr. Res. 1991. vol.30. p.587-590
17. Ankarcrone M., Dypbukt J.M., Bonfoco E. et al. Glutamate-induced neuronal death – a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function.// Neuron. 1995. vol.15. P.961-973.
18. Hagberg H., Andersson P., Kjellmer I. et al. Extracellular overflow of glutamate, aspartate, GABA, and taurine in the cortex and basal ganglia of fetal lambs during hypoxia-ischemia// Neurosci. Lett. 1987. vol.78. P. 311-317
19. Strijbos P.J. Nitric oxide in cerebral ischemic neurodegeneration and excitotoxicity// Crit. Rev. Neurobiol. 1998. vol. 12 . P.223-243.

20. Strijbos P.J., Leach M.J., Garthwaite J. Vicious cycle involving Na⁺ channels, glutamate release, and NMDA-receptors mediates delayed neurodegeneration through nitric oxide formation// *J. Neuroscience*. 1996. vol.16. P.5004-5013.
21. Trifiletti R. Neuroprotective effects of N-nitro-L-arginine in focal stroke in the 7-day-old rat// *Eur. J. Pharmacol.* 1992. vol.218. P.197-198.
22. Hamada Y., Hayakawa T., Hattori H. et al. Inhibitor of nitric oxide synthesis reduces hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rat// *Pediatr. Res.* 1994. vol.35. P.10-14.
23. McDonald J.W., Silverstein F.S., Johnston M.V. Neurotoxicity of N-methyl-D-aspartate is markedly enhanced in developing rat central nervous system// *Brain res.* 1988. vol.459. P. 200-203.
24. Hagberg H., Gilland E., Diemer N.H. et al Hypoxia-ischemia in the neonatal rat brain – histopathology after post-treatment with NMDA and non NMDA receptor antagonists// *Biol. Neonat.* 1994. vol.66. P. 206-213.
25. Thoersen M., Haaland K., Loberg E.M. et al. A piglet survival model of posthypoxic encephalopathy// *Pediatr. Res.* 1996. vol.40. P.738-748.
26. Gilland E., Puka-Sundvall M., Hillered L. et al Mitochondrial function and energy metabolism after hypoxia-ischemia in the immature brain-involvement of NMDA receptors// *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998. vol.18. P.297-304.
27. Владимирова Е.Ю., Смирнова Е.Е. Состояние центральной нервной системы новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения, по данным электроэнцефалографии// *Акушерство и гинекология*. 1996. Вып.2. С.31-33.
28. Pressler R.M., Boylan G.B., Morton M. et. al. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy// *Clin Neurophysiol.* 2001. Vol.112. P.31 –37.
29. Holmes G.L., Lombroso C.T. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG// *J Clin Neurophysiol.*1993. Vol.10. P.323 –352.
30. Ter Horst H.J., Sommer C., Bergman K.A. et al. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates// *Pediatr Res.* 2004. Vol.55. P.1026-1033.
31. Kubota T., Okumura A., Hayakawa F. et al. Combination of neonatal electroencephalography and ultrasonography: sensitive means of early diagnosis of periventricular leukomalacia// *Brain and Development*. 2002. Vol. 24. P.698-702.
32. Okumura A., Hayakawa F., Kato T. et al Abnormal sharp transients on electroencephalograms in preterm infants with periventricular leukomalacia// *The Journal of Pediatrics*. 2003. Vol. 143. P. 26-30.
33. Biagioni, E., Bartalena L. Electroencephalography in infants with periventricular leukomalacia: prognostic features at preterm and term age// *Journal of child neurology*. 2000. vol. 15. P. 1-6.
34. Пальчик А.Б., Чугреев И.В. Диагностика перинатальных поражений мозга у новорожденных методом электроэнцефалографического картирования// *Педиатрия*. 1995. Вып. 3. С.11-14.
35. Иванова Е.Л. Клинические и электроэнцефалографические критерии прогноза последствий перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей. Автореферат дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. Москва, 2004. С. 27.
36. Bjerre I., Hellstro'm-Westas L., Rose n L. et al. Monitoring of cerebral function after severe birth asphyxia in infancy// *Arch Dis Child*. 1983. Vol. 58. P.997-1002.
37. Viniker D.A., Maynard D.E., Scott D.F. Cerebral function monitor studies in neonates// *Clin Electroenceph.* 1984. Vol.15. P.185-192.
38. Hellstro'm-Westas L., Rosen L. Amplitude-integrated electroencephalogram in newborn infants for clinical and research purposes// *Acta Paediatr.* 2002. Vol.91. p.1028-1030.
39. Hellstro'm-Westas L. Comparison between tape-recorded and amplitude-integrated EEG monitoring in sick newborn infants// *Acta Paediatr.* 1992. Vol.81. P.812-819
40. Van Rooij L.G., Toet M.C., Osredkar D. et al. recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia// *Arch of dis in childh fetal and neonatal edition*. 2005. Vol.90. P.245-251

41. Ter Horst H.J., Sommer C., Bergman K.A. et al. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates// *Pediatr Res.* 2004. Vol.55. P.1026-1033.
42. Greisen G, Hellstro”m-Westas L, Lou H, et al. Sleep-waking shifts and cerebral blood flow in stable preterm infants// *Pediatr Res.* 1985. Vol.19. P.1156-1159.
43. Burdjalov V.F., Baumgart S., Spitzer A.R. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates// *Pediatrics.* 2003. Vol.112. P.855-861.
44. Olischar M., Klebermass K., Kuhle S. et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age// *Pediatrics.* 2004. vol.113. P.61-66.
45. Hellstro”m-Westas L. Comparison between tape-recorded and amplitude-integrated EEG monitoring in sick newborn infants// *Acta Paediatr.* 1992. Vol. 8. P.812-819.
46. Thornberg E., Thiringer K. Normal patterns of cerebral function monitor traces in term and preterm neonates// *Acta Paediatr Scand.* 1990.Vol.79. P.20-25.
47. Toet M.C., Hellstro”m-Westas L., Groenendaal F. et al. Amplitude integrated EEG at 3 and 6 hours after birth in fullterm neonates with hypoxic ischemic encephalopathy// *Arch Dis Child.* 1999. Vol. 81. p.19-23.
48. Azzopardi D., Robertson N.J., Cowan F.M. et al. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy// *Pediatrics.* 2000. Vol.106. P.684-694.
49. Murdoch-Eaton D., Toet M.C., Livingston J. et al. Evaluation of the cerebrotrac 2500 for monitoring of cerebral function in neonatal intensive care// *Neuropediatrics.* 1994. Vol. 5. P.122-128.

Бенис Наталья Аркадьевна, младший научный сотрудник ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», почтовый адрес: 153045, г.Иваново, ул. Победы, 206 тел. (4932)337330, факс (4932) 336256, e-mail nb_2006@mail.ru