

УДК 616-053.31-037

DOI 10.24144/1998-6475.2019.46.45-52

РАННЄ ПРОГНОЗУВАННЯ КОРОТКОСТРОКОВИХ НАСЛІДКІВ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПІСЛЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ГІПОТЕРМІЇ

Мавропуло Т.К., Соколова К.Ю.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», кафедра педіатрії 3 та неонатології, м. Дніпро

Резюме. Вступ. Гіпотермія на теперішній час є єдиним визнаним стандартом лікування помірної та важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених дітей, але навіть при її використанні близько 45% новонароджених мають несприятливі наслідки. Раннє та точне прогнозування нейророзвитку залишається однією із основних проблем для клініцистів, які лікують новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, і для батьків це теж ключове питання. Предиктори несприятливих наслідків постасфіктичних уражень, встановлені в епоху до запровадження лікувальної гіпотермії, не можуть автоматично переноситися на еру охолодження.

Отже, метою роботи було дослідження прогностичної значущості ранніх предикторів несприятливих короткострокових наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених дітей після лікувальної гіпотермії.

Матеріали та методи. Обстежено 129 доношених новонароджених із важкою асфіксією при народженні, яким проводилась лікувальна гіпотермія. Проаналізовані такі дані, як оцінка за шкалою Апгар (ОША) на 1-у, 5-у, 10-у хвилини життя, рівень лактату крові, рН, ВЕ капілярної крові на момент госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених, оцінка за шкалою Sarnat III стадії протягом 24 годин після народження, індекс резистентності передньої мозкової артерії на 1-ий день життя, швидкість кровотоку вени Галена на 1-ий день життя в співставленні з характеристикою перебігу ГІЕ - сприятливим чи несприятливим (смерть, деструктивні гіпоксично-ішемічні ураження мозку) короткотерміновими наслідками ГІЕ, побудовані прогностичні моделі несприятливого перебігу патології.

Результати досліджень. У групах зі сприятливими та несприятливими наслідками ГІЕ були виявлені достовірні відмінності таких показників, як ОША на 1-у, 5-у, 10-у хвилини життя, рН, ВЕ капілярної крові на момент госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених, оцінка за шкалою Sarnat III стадії протягом 24 годин після народження, індекс резистентності передньої мозкової артерії на 1-ий день життя, швидкість кровотоку вени Галена на 1-ий день життя. Побудовані прогностичні моделі на підставі значення ОША на 5-ій хвилині та індексу резистентності передньої мозкової артерії на 1-у добу життя (з чутливістю 44,4% і специфічністю 87,8 %); на підставі значення ОША на 5-ій хвилині та швидкості кровотоку вени Галена на 1-у добу життя (з чутливістю 40,0% і специфічністю 83,7 %).

Висновки. Ідеальний вік прогнозування та поєднання різних предикторів потребують подальшого дослідження, щоб найефективніше прогнозувати короткострокові наслідки ГІЕ. Показники ОША на 5-ій хвилині життя, індексу резистентності передньої мозкової артерії та швидкості кровотоку вени Галена можуть бути використані в якості таких предикторів.

Ключові слова: новонароджені; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; лікувальна гіпотермія.

Early prediction of short-term effects of hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants after therapeutic hypothermia

Mavropulo T.K. Sokolova K.Y.

Abstract. Introduction. Hypothermia is currently the only recognized standard of treatment for moderate and severe hypoxic-ischemic encephalopathy in full-term infants, but even with its use, about 45% of newborns have adverse effects. Early and accurate prediction of neurodevelopmental outcomes remains a major challenge for clinicians treating newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy and is a key issue for parents. The pre-



dictors of adverse effects of post-sphincter lesions established in the pre-therapeutic era of hypothermia cannot be automatically transferred to the cooling era. Therefore, the aim of the study was to investigate the prognostic significance of early predictors of adverse short-term effects of hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants after therapeutic hypothermia.

Materials and methods. 129 full-term newborn infants with severe asphyxia at birth who underwent therapeutic hypothermia were examined. Data such as Apgar score on the 1st, 5th, 10th minutes of life, blood lactate level, pH, BE of capillary blood at the time of hospitalization in the neonatal intensive care unit were analyzed, and the Sarnat stage III score within 24 hours after birth, anterior cerebral artery resistance index at day 1 of life, Galena vein blood flow velocity at day 1 of life in comparison with the characteristic of HIE course - favorable or unfavorable (death, destructive hypoxic-ischemic brain lesions), short-term consequences of HIE dovani predictive model of unfavorable pathology.

Results and Discussion. In the groups with favorable and adverse effects of HIE revealed significant differences in such indicators as Apgar score on the 1st, 5th, 10th minute of life, pH, capillary blood at the time of hospitalization in the neonatal intensive care unit, Sarnat score Stage III within 24 hours after birth, anterior cerebral artery resistance index on day 1 of life, Galena vein blood flow velocity on day 1 of life. Prognostic models were constructed on the basis of Apgar score value at the 5th minute, anterior cerebral artery resistance index for the 1st day of life (with sensitivity 44.4% and specificity 87.8%); on the basis of the Apgar score value at the 5th minute, the rate of blood flow of Galen's veins for the 1st day of life (with sensitivity of 40.0% and specificity of 83.7%).

Conclusions. The ideal age of forecasting and the combination of different predictors should be further investigated to best predict the short- and long-term effects of HIE. Apgar score at the 5th minute of life, anterior cerebral artery resistance index and Galen vein blood flow velocity can be used as such indicators.

Key words: Newborns; hypoxic-ischemic encephalopathy; therapeutic hypothermia.

Вступ

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) новонароджених дітей і на теперішній час залишається значимою причиною захворюваності і смертності новонароджених дітей. Протягом останнього десятиліття лікувальна гіпотермія (ЛГ) є єдиним визнаним стандартом лікування помірної та важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ), але й при її застосуванні близько 45% дітей мають несприятливі наслідки патології [1, 2].

Клінічні прояви ГІЕ можуть змінюватись дуже швидко в межах декількох годин, тому своєчасне розпізнавання симптомів може бути проблематичним й потребує постійної переоцінки [3, 4]. Раннє та точне прогнозування результатів нейророзвитку залишається однією із основних проблем для клініцистів, які лікують новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, і для батьків це теж ключове питання. Адже допомога, яка надається цим дітям з неонатального періоду, повинна бути проактивною (а не по принципу «чекай і дивись») із розумінням кола можливих труднощів, з якими може зіткнутися дитина [5].

Дослідники докладають чимало зусиль для виявлення маркерів, які можуть допомогти оцінити ступінь тяжкості постасфіктичного ушкодження мозку, передбачити негативні наслідки. На теперішній час діагноз і прогноз ГІЕ у новонароджених базуються на

наявності анамнестичних ознак асфіксії, клінічних проявах, використанні методів нейровізуалізації, електрофізіологічного моніторингу, біохімічних маркерах. Проте часто їх важко використати у важкохворих новонароджених [5, 6].

Окрім того, предиктори несприятливих наслідків постасфіктичних уражень, встановлені в епоху до запровадження лікувальної гіпотермії, не можуть автоматично переноситися на еру охолодження. Така ситуація обумовлена низкою причин. По-перше, згідно з клінічними протоколами, усім новонародженим, які відповідають критеріям включення, повинна починатись ЛГ, тому поточні когорти новонароджених дітей з асфіксією, можуть відрізнятися від тих, які були раніше в еру нормотермії. По-друге, охолодження починається рано і, незважаючи на те, що нейропротекторний ефект ЛГ може бути найкращим при ранньому початку, не зрозуміло, чи всі новонароджені отримають користь від ранньої ЛГ (сюди можуть бути включені діти з легкою ГІЕ). Тож, і маркери несприятливих наслідків можуть бути іншими. По-третє, сама процедура ЛГ може вносити корективи в динаміку гемодинамічних та біохімічних показників, тому і оптимальні терміни діагностики, і конкретний рівень показників можуть змінюватися. Додаткові методи лікування у поєднанні з ЛГ також можуть змінити надійність деяких прогнозів [5, 7].



Хоча наші діагностичні можливості постійно поліпшуються, прогнозування перебігу постасфіктичних ушкоджень у охолоджених новонароджених залишається проблемою. В огляді, представленому Sabir H. та співав. (2015), показані відмінності прогностичних характеристик при переході від режиму нормо термії до ЛГ таких предикторів, як оцінка за шкалою Апгар (ОША), рівень лактату крові протягом першої години після народження, оцінка за шкалою Sarnat III стадії через 6 год після народження, аномальний запис амплітудно-інтегрованої електроенцефалограми 48 год після народження, індекс резистентності мозкових артерій на 3-й день життя. Не змінилась прогностична значущість таких критеріїв, як РН пуповини або артеріальна рН протягом 1 години від народження, ВЕ протягом 4 год від народження плюс потреба в проведенні серцево-легеневої реанімації, даних неврологічного обстеження (після 12-го дня життя), МРТ з 8-го дня життя (на даний момент МРТ має найкращу прогностичну цінність при одиничному використанні) [5].

Наприклад, в епоху нормотермії ОША<5 була достовірно пов'язана з виникненням судом у неонатальному періоді та патологічним нейророзвитком у 1-річному віці у немовлят, що мали асфіксію при народженні. Однак за умови проведення ЛГ ОША на 5-й хвилині не довела свою прогностичну користь. Дотепер опубліковані дані не підтримують окремого використання оцінки Апгар якості достовірного предиктора наслідків ГІЕ [5].

Індекс резистентності мозкових артерій <0,55 через 24–62 години після народження за даними доплерсонографічного обстеження мозку вважався сильним предиктором несприятливого прогнозу (смерть, деструктивні ураження мозкової тканини) в період до запровадження ЛГ. Однак у новонароджених з ГІЕ, які мали ЛГ, індекс резистентності $\leq 0,55$ передбачав достовірно несприятливі наслідки у новонароджених тільки після зігрівання, а діти зі значеннями індексів резистентності <0,60 до та після охолодження частіше помирили чи мали інвалідність у віці від 20 до 32 місяців [8, 9].

Оскільки причини ГІЕ, час дії гіпоксично-ішемічного чинника, симптоми патології можуть бути різними, малоімовірно, що один ранній маркер зможе передбачити наслідки ГІЕ. Були запропоновані групи прогностичних

факторів. Наприклад, у дослідженні Guillot M. та співавт. (2019) прогностичними факторами, пов'язаними з летальністю внаслідок ГІЕ, були визнані більш низький бал по шкалі Апгар на 10-й хвилині, аномальний фон церебрального моніторингу функцій, наявність важкої ГІЕ (SarnatIII) [10].

Згідно з дослідженнями Суркова Д.М. (2018), модель передбачення ризику розвитку деструктивних уражень головного мозку у доношених новонароджених з тяжкою ГІЕ включає в себе: індекс резистентності, пульсаційний індекс мозкових артерій, рівень протеїну S-100, оцінку за шкалою ком Глазго у перший та третій дні гострого періоду ГІЕ [11].

Таким чином, запропоновані моделі передбачали або використання інструментального моніторингу, що не завжди можливо в умовах обмежених ресурсів, або досить тривалого часу спостереження.

Мета дослідження

Дати оцінку прогностичній значущості ранніх (протягом перших 24 годин спостереження) предикторів несприятливих короткострокових наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених дітей після ЛГ.

Матеріали та методи

У загальну групу спостереження були включені 129 доношених новонароджених дітей, із верифікованим діагнозом важкої асфіксії при народженні, проявами гіпоксично-ішемічної енцефалопатії і яким проводилась ЛГ (за наявності підписаної батьками інформованої згоди про проведення втручання, проведення ЛГ).

Лікувальна гіпотермія проводилась згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» (наказ МОЗ України від 28.03.2014 № 225). Проводилась системна гіпотермія з використанням простих засобів охолодження, яка починалася з контрольованого пасивного охолодження з постійним моніторингом ректальної або аксиллярної температури тіла дитини. Активне охолодження до досягнення дитиною віку 6 год розпочинав персонал транспортної бригади до початку або під час транспортування.

Наявність показань і протипоказань до проведення ЛГ, процедура ЛГ, алгоритм ве-



дення в постасфіктичному періоді відповідали положенням уніфікованого клінічного протоколу «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» (наказ МОЗ України від 28.03.2014 № 225).

На проведення дослідження було отримано дозвіл комісії з питань біомедичної етики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України». Дослідження було одноцентровим, когортним, проспективним і проводилось на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева ДОР» протягом 2015–2018 років.

Короткостроковими критеріями несприятливого прогнозу були смерть внаслідок поліорганної недостатності та постішемичного набряку мозку, діагностика деструктивних гіпоксично-ішемичних уражень мозку (проведення нейросонографічного обстеження). Як додаткові критерії сприятливого прогнозу (у разі відсутності деструктивних гіпоксично-ішемичних уражень мозкової тканини) розглядались відсутність електроенцефалографічних елементів судом, наявність повноцінного орального харчування до моменту виписки дитини зі стаціонару.

Як фактори ризику несприятливого перебігу гіпоксично-ішемичного ураження ЦНС розглядались: ОША на 1-у, 5-у, 10-у хвилини, рівень лактату крові, рН, ВЕ капілярної крові на момент госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених, оцінка за шкалою Sarnat III стадії протягом 24 годин після народження, індекс резистентності передньої мозкової артерії на 1-ий день життя, швидкість кровотоку вени Галена на 1-ий день життя.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою стандартних пакетів прикладного статистичного аналізу Statisticafor Windows v. 10. Розраховували статистич-

ні критерії, які можуть бути використані для вибірок з розподілом, який не відповідає нормальному: точний критерій Фішера, U-критерій Манна-Уїтні. Для аналізу зв'язку між декількома змінними (предикторами) та залежною змінною (0 – сприятливий перебіг гіпоксично-ішемичного ураження, 1 – несприятливий перебіг гіпоксично-ішемичного ураження) використовувалась логістична регресія, а в якості інструмента оцінки її діагностичної здатності – метод ROC аналізу. Для всіх видів аналізу критичне значення рівня значущості (p) приймалося $<0,05$.

Результати досліджень

Серед 129 обстежених новонароджених 93(72,1%) дитини не мали несприятливих короткочасних наслідків ГІЕ: відсутні деструктивні зміни мозкової тканини, відсутні судомні прояви (клінічні, електроенцефалографічні), повне оральне харчування до моменту виписки зі стаціонару. 36 (27,9%) новонароджених мали деструктивні зміни мозкової тканини і/або померли протягом неонатального періоду. Гестаційний вік при народженні дітей зі сприятливим перебігом ГІЕ складав – $39,5 \pm 0,3$ тижня, з несприятливим – $39,7 \pm 0,4$ тижня. Маса при народженні дітей зі сприятливим перебігом становила 3460 ± 52 г, з несприятливим – 3281 ± 84 г. Вік госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених дітей зі сприятливим перебігом ГІЕ – $5,5 \pm 0,8$ години, з несприятливим – $4,0 \pm 0,6$ години.

Ознаки ГІЕ тяжкого ступеня (Sarnat III стадії протягом 24 годин після народження мали 14 (38,9%) немовлят групи з несприятливим перебігом ГІЕ і 8 (8,6%) дітей зі сприятливим. Достовірність відмінностей в групах згідно з підрахунком точного критерію Фішера – $p=0,0001$.

У таблиці 1 представлені клінічні ознаки та дані додаткових досліджень перших 24 годин життя, які можуть бути предикторами несприятливого перебігу ГІЕ.



Таблиця 1

**Клінічні ознаки та дані додаткових досліджень, які можуть бути предикторами
несприятливого перебігу ГІЕ**

Показники	Середнє значення	Стандартна похибка середнього	Медіа- на	Показник 10-го пер- центиля	Показник 90-го пер- центиля	Достовір- ність відмін- ностей згід- но з підраху- ном U-критерію Манна-Уїтні
Група зі сприятливими наслідками ГІЕ (n=93)						
ОША на 1-й хвилині	3,26	0,16	3,26	2,00	6,00	0,002
ОША на 5-й хвилині	5,14	0,13	5,14	4,00	7,00	0,001
ОША на 10-й хви- лині	5,53	0,24	5,53	4,00	7,00	0,012
Оцінка кислотно- лужного стану – ВЕ (1-а доба)	-6,87	0,42	-6,87	-12,50	-1,70	0,034
Лактат крові, ммоль/л (1-а доба)	3,55	0,56	3,55	0,55	5,25	0,843
Оцінка кислотно- лужного стану – рН (1-а доба)	7,31	0,01	7,31	7,20	7,44	0,003
Індекс резистент- ності передньої мозкової артерії (1-а доба)	0,70	0,01	0,70	0,56	0,81	0,013
Швидкість кровото- ку вени Галена (1-а доба), см/сек	5,14	0,29	5,14	2,52	8,00	0,000
Група зі сприятливими наслідками ГІЕ (n=36)						
ОША на 1-й хвилині	2,42	0,26	3,00	2,00	6,00	0,002
ОША на 5-й хвилині	4,17	0,28	5,00	4,00	7,00	0,001
ОША на 10-й хви- лині	4,41	0,45	6,00	4,00	7,00	0,012
Оцінка кислотно- лужного стану – ВЕ (1-а доба)	-8,11	1,48	-6,95	-12,50	-1,70	0,034
Лактат крові, ммоль/л (1-а доба)	8,81	5,29	3,60	0,55	5,25	0,843
Оцінка кислотно- лужного стану – рН (1-а доба)	7,25	0,02	7,32	7,20	7,44	0,003
Індекс резистент- ності передньої мозкової артерії (1-а доба)	0,64	0,03	0,70	0,56	0,81	0,013
Швидкість кровото- ку вени Галена (1-а доба), см/сек	7,85	0,78	4,60	2,52	8,00	0,000



У групах зі сприятливими та несприятливими наслідками ГІЕ були виявлені достовірні відмінності таких показників, як ОША на 1-у, 5-у, 10-у хвилини життя, рН, ВЕ капілярної крові на момент госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених, оцінка за шкалою Sarnat III стадії протягом 24 годин після народження, індекс резистентності передньої мозкової артерії на 1-й день життя, швидкість кровотоку вени Галена на 1-й день життя.

Відмінності з літературними даними, представленими раніше, а саме – різні часові рамки представлених достовірних різниць, можуть бути обумовленими:

- різними критеріями відбору пацієнтів для проведення ЛГ (наприклад, включення новонароджених з важкою ГІЕ чи з важкою і помірною, початок ЛГ до 6 годин життя чи можливо й пізніше);
- різними методиками проведення ЛГ (системна гіпотермія з використанням простих засобів охолодження чи апаратна системна або краніоцеребральна гіпотермія).

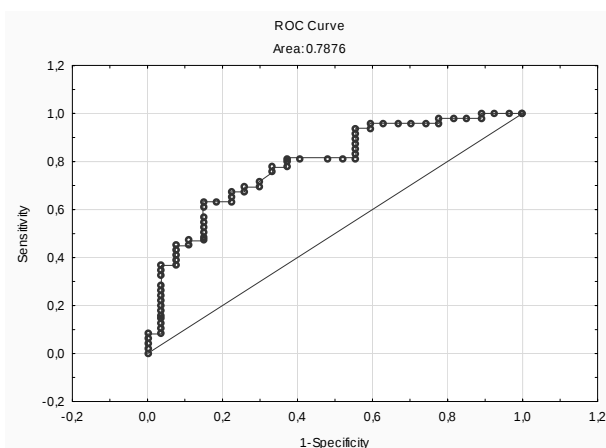
Відповідно до наявності представлених відмінностей, ми намагались прогнозувати перебіг ГІЕ для конкретного протоколу

(включення новонароджених з важкою ГІЕ, початок ЛГ до 6 годин життя, проведення системної гіпотермії з використанням простих засобів охолодження), використавши логістичну регресію (бінарна залежна змінна – відсутність чи наявність несприятливих наслідків ГІЕ).

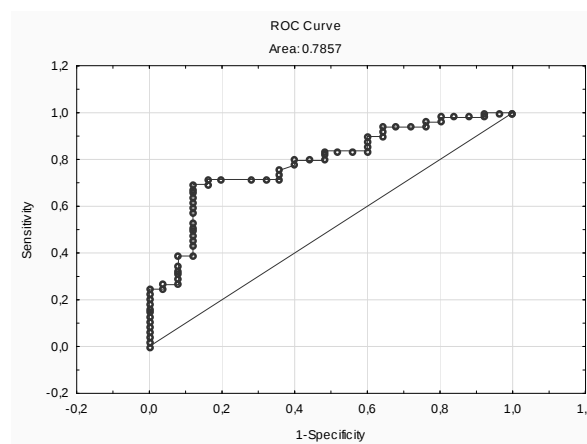
Моделі передбачення ризику несприятливого перебігу ГІЕ у доношених новонароджених (смерть внаслідок поліорганної недостатності чи постгіпоксичний набряк мозку, розвиток деструктивних гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку) були побудовані з використанням:

- значення ОША на 5-й хвилині, індексу резистентності передньої мозкової артерії на 1-у добу життя (чутливість 44,4% і специфічність 87,8 %; підрахунок показника відношення шансів – 5,73; 95% довірчий інтервал – 1,83–17,98);
- значення ОША на 5-й хвилині, швидкості кровотоку вени Галена на 1-у добу життя (чутливість 40,0% і специфічність 83,7 %; підрахунок показника відношення шансів – 3,42; 95% довірчий інтервал – 1,13–10,28).

Криві ROC моделей представлені на рисунку 1.



1. Модель, побудована на підставі значення ОША на 5-й хвилині та індексу резистентності передньої мозкової артерії на 1-у добу життя



2. Модель, побудована на підставі значення ОША на 5-й хвилині та швидкості кровотоку вени Галена на 1-у добу життя

Рис. 1. Криві ROC моделей.

AUC (площа під кривою) моделі 1 становила 0,788, моделі 2 – 0,787. Представлені дані (на підставі аналізу якості моделі по площі кривої) дозволяли оцінити якість моделі, як «справедливу» [11].

Відносно висока специфічність моделей (відсоток з групи малюків без несприятливих наслідків, які були правильно ідентифіковані) дає підставу вважати, що їх використання буде давати істинні результати при відсут-



ності несприятливих наслідків ГІЕ і запобігати гіпердіагностиці.

Висновки

ЛГ може починатись із першої години життя, що ускладнює розпізнавання різних ступенів тяжкості ГІЕ, тож важливо, щоб ранні оцінки прогнозу були розроблені для конкретного протоколу ЛГ, який використовується. Оскільки причини ГІЕ, час дії гіпоксично-ішемічного чинника, симптоми патології мо-

жуть бути різними, малоймовірно, що один ранній маркер зможе передбачити наслідки ГІЕ. Ідеальний вік прогнозування та поєднання різних предикторів потребують подальшого дослідження, щоб найефективніше прогнозувати короткострокові наслідки ГІЕ. Показники ОША на 5-й хвилині життя, індексу резистентності передньої мозкової артерії та швидкості кровотоку вени Галена можуть бути використані як такі предиктори.

ЛІТЕРАТУРА

1. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy/ Shankaran S, et al. The New England journal of medicine. 2012.Vol. 31;366(22), P.2085-92.
2. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy: state of the art/ Graham EM, et al. CurrOpinPediatri. 2018. Vol.30(2), P.199–203.
3. Should therapeutic hypothermia be offered to babies with mild neonatal encephalopathy in the first 6 h after birth? / El-Dib, et al. PediatrRes 2019. Vol.85, P.442–448.
4. The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months / Murray DM, et al. Dev Med Child Neurol. 2010. Vol.52(2), P.55-9.
5. Sabir H, Cowan FM. Prediction of outcome methods assessing short - and long-term outcome after therapeutic hypothermia. Semin Fetal Neonatal Med. 2015. Vol.20(2),P.115-21.
6. Active cooling temperature required to achieve therapeutic hypothermia correlates with short-term outcome in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy / Mietzsch U, et al. J Physiol. 2020. Jan;598(2), P.415-424.
7. Chiang MC, Jong YJ, Lin CH. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. PediatrNeonatal. 2017. Vol.58(6),P.475-483.
8. Hypothermia makes cerebral resistance index a poor prognostic tool in encephalopathic newborns / Skranes JH, et al. Neonatology. 2014. Vol.106, P.17–23.
9. Transfontanelar duplex brain ultra sonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic – ischemic encephalopathy before and after treatment with the therapeutic hypothermia Gerner GJ, et al. J Perinatol. 2016.Vol.36(3),P.202-6.
10. Influence of timing of initiation of the therapeutic hypothermia on brain MRI and neurodevelopment at 18 months in infants with HIE: a retrospective cohort study / Guillot M, et al. BMJ Paediatr Open. 2019.Vol. 21;3(1),P.000442.
11. Сурков ДМ. Діагностична та прогностична значущість доплерівських показників мозкового кровотоку в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених. Біль, знеболення та інтенс. терапія. 2018;4(85):55-61. Doi: 10.25284/2519-2078.4(85).2018.151500.

REFERENCES

1. Shankaran S, Pappas A, McDonald S, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. The New England journal of medicine. 2012 May 31;366(22):2085-92. Doi: 10.1056/NEJMoa1112066.
2. Graham EM, Everett AD, Delpech JC, Northington FJ. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy: state of the art. CurrOpinPediatri. 2018;30(2):199–203. Doi:10.1097/MOP.0000000000000591.
3. El-Dib, M., Inder, T.E., Chalak, L.F. et al. Should therapeutic hypothermia be offered to babies with mild neonatal encephalopathy in the first 6 h after birth?. Pediatr Res. 2019; 85, 442–448). <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0291-1>.
4. Murray DM, Bala P, O'Connor CM, Ryan CA, Connolly S, Boylan GB. The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. Dev Med Child Neurol. 2010 Feb;52(2):e55-9. Doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03550.x.



5. Sabir H, Cowan FM. Prediction of outcome methods assessing short- and long-term outcome after therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015 Apr;20(2):115-21. Doi: 10.1016/j.siny.2014.10.006.
6. Mietzsch U, Radhakrishnan R, Boyle FA, Juul S, Wood TR. Active cooling temperature required to achieve therapeutic hypothermia correlates with short-term outcome in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *J Physiol.* 2020 Jan;598(2):415-424. Doi: 10.1113/JP278790.
7. Chiang MC, Jong YJ, Lin CH. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Neonatol.* 2017 Dec;58(6):475-483. Doi: 10.1016/j.pedneo.2016.11.001.
8. Skranes JH, Elstad M, Thoresen M, Cowan FM, Stiris T, Fugelseth D. Hypothermia makes cerebral resistance index a poor prognostic tool in encephalopathic newborns. *Neonatology* 2014;106:17-23. DOI: 10.1159/000358229
9. Gerner GJ, Burton VJ, Poretti A, et al. Transfontanellar duplex brain ultra sonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic – ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia. *J Perinatol.* 2016 Mar;36(3):202-6. Doi: 10.1038/jp.2015.169.
10. Guillot M, Philippe M, Miller E, et al.. Influence of timing of initiation of therapeutic hypothermia on brain MRI and neurodevelopment at 18 months in infants with HIE: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open.* 2019 May 21;3(1):e000442. Doi: 10.1136/bmjpo-2019-000442.
10. Сурков ДМ. Діагностична та прогностична значущість доплерівських показників мозкового кровотоку в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених. *Біль, знеболення та інтенс. терапія.* 2018;4(85):55-61. Doi: 10.25284/2519-2078.4(85).2018.151500.

Отримано 13.12.2019